



Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children

วาทิศ นิยมการ

บทนำ

อาการหายใจเสียงหวีด (wheeze) เป็นอาการที่พบได้มากในเด็กก่อนวัยเรียน (preschool) พบว่าประมาณร้อยละ 50 ของเด็กอายุ 6 ปีมีอาการหายใจเสียงหวีดอย่างน้อย 1 ครั้ง¹ และประมาณร้อยละ 40 ของเด็กที่มีอาการหายใจเสียงหวีดก่อนอายุ 3 ปี ยังคงมีอาการหายใจเสียงหวีดหลังจากอายุ 6 ปี¹ อาการหายใจเสียงหวีดในเด็กก่อนวัยเรียนส่งผลให้เกิดความเจ็บป่วยมากกว่าภาวะหอบหืดในเด็กโต โดยพบว่า เพิ่มโอกาสในการเข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกสองเท่า, เพิ่มโอกาสในการเข้ารับบริการห้องฉุกเฉินสองเท่า และเพิ่มโอกาสเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นสามเท่า² อาการหายใจเสียงหวีด และภาวะหอบหืดในเด็กก่อนวัยเรียนมีลักษณะที่แตกต่างกันหลายประการ เช่น อายุที่เริ่มมีอาการ, อาการและอาการแสดง, อาการแสดงของภาวะภูมิแพ้ (atopy), การตอบสนองต่อการรักษาและพยากรณ์โรคในระยะยาว^{3,4} ในบทนี้จะเน้นถึงการจำแนกอาการหายใจเสียงหวีดในเด็กก่อนวัยเรียนตามรูปแบบปรากฏ (phenotype), การทำนายโอกาสการเกิดโรคหอบหืด และการรักษาเฉพาะบุคคล (individualized treatment) ในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีดซ้ำ (recurrent wheezing)

การจำแนกอาการหายใจเสียงหวีดในเด็กก่อนวัยเรียน

เด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีดมีอาการแสดงที่หลากหลาย การแบ่งรูปแบบปรากฏมีหลายแบบขึ้นอยู่กับการศึกษา แต่ละการศึกษาเน้นการแบ่งรูปแบบปรากฏเพื่อใช้ทำนายการเกิดภาวะหอบหืดในอนาคต หรือการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์⁵ จากการศึกษา Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)³ ที่ได้ติดตามเด็กตั้งแต่แรกเกิดจำนวน 6,265 ราย พบรูปแบบปรากฏ 6 ลักษณะ ได้แก่

- กลุ่มที่ 1 never/infrequent wheeze คือ ไม่เคยมีอาการ หรือมีอาการหายใจเสียงหวีดไม่บ่อย พบร้อยละ 59.3
- กลุ่มที่ 2 transient early wheeze คือ เริ่มมีอาการหายใจเสียงหวีดตั้งแต่อายุ 6 เดือน โดยพบอาการบ่อยที่สุดที่อายุ 18 เดือน และอาการลดลงที่อายุ 42 เดือน พบร้อยละ 16.3
- กลุ่มที่ 3 prolonged early wheeze คือ เริ่มมีอาการหายใจเสียงหวีดตั้งแต่อายุ 6 เดือน โดยพบอาการบ่อยที่สุดที่อายุ 30 เดือน และอาการลดลงที่อายุ 69 เดือน พบร้อยละ 8.9
- กลุ่มที่ 4 intermediate onset wheeze คือ เริ่มมีอาการหายใจเสียงหวีดที่อายุ 18 เดือน โดยพบอาการบ่อยที่สุดที่อายุ 42 เดือน พบร้อยละ 2.7
- กลุ่มที่ 5 late onset wheeze คือ เริ่มมีอาการหายใจเสียงหวีดหลังอายุ 42 เดือน พบร้อยละ 6
- กลุ่มที่ 6 persistent wheeze คือ เริ่มมีอาการหายใจเสียงหวีดที่อายุ 6 เดือน และมีอาการต่อเนื่องจนโต พบร้อยละ 6.9

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยภาวะหอบหืดเมื่ออายุ 91 เดือน ได้แก่ กลุ่ม intermediate onset wheeze และ persistent wheeze โดยมี odds ratio เท่ากับ 325.75 (95% CI 137.78-770.14) และ 307.93 (95% CI 185.86-510.18) ตามลำดับ

นอกจากนั้นการศึกษาของ Fitzpatrick และคณะ⁶ นำข้อมูลจาก 5 การศึกษาซึ่งศึกษาในผู้ป่วยจำนวนรวมทั้งหมด 1,708 ราย สามารถแบ่งรูปแบบปรากฏของเด็กก่อนวัยเรียนที่มีเสียงหายใจหวีดซ้ำได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

- กลุ่มที่ 1 minimal sensitization เป็นกลุ่มที่มีผื่นเ็กซีมา (eczema) น้อย มีจำนวนอีโอซิโนฟิล (eosinophil) และระดับอิมมูโนโกลบูลินอี (IgE) ต่ำในเลือด ผู้ป่วยเด็กในกลุ่มนี้ไม่มี aeroallergen และ food sensitization
- กลุ่มที่ 2 sensitization ต่อ indoor pet exposure ในกลุ่มนี้ส่วนมากมีประวัติเลี้ยงสัตว์ มีจำนวนอีโอซิโนฟิลมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4 และระดับอิมมูโนโกลบูลินอีในเลือดสูง มี sensitization ต่อ aeroallergen อย่างน้อย 1 ชนิด (ร้อยละ 62) และส่วนมากเป็นสารก่อภูมิแพ้ (allergen) ที่อยู่ในบ้าน
- กลุ่มที่ 3 sensitization ต่อ tobacco smoke exposure ในกลุ่มนี้มีประวัติสัมผัสควันบุหรี่ มีจำนวนอีโอซิโนฟิล, ระดับอิมมูโนโกลบูลินอีในเลือดไม่สูง และมี sensitization ต่อ aeroallergen น้อย (ร้อยละ 34)
- กลุ่มที่ 4 multiple sensitization และผื่นเ็กซีมา มีประวัติผื่นเ็กซีมาสูง (ร้อยละ 74), มีจำนวนอีโอซิโนฟิลมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4 และระดับอิมมูโนโกลบูลินอีในเลือดสูง มี aeroallergen sensitization ร้อยละ 98 และมี aeroallergen sensitization มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิด ร้อยละ 73

โดยการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ 4 มีการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 3

อย่างไรก็ตามการแบ่งลักษณะรูปแบบปรากฏทางชนิดต้องอาศัยระยะเวลาติดตามเพื่อการดำเนินโรค ทำให้ไม่มีประโยชน์เพียงพอที่จะนำมาใช้เพื่อพิจารณาตัดสินใจในการรักษา บางการศึกษาต้องอาศัยข้อมูลหลายชนิดซึ่งสถานพยาบาลบางแห่งไม่สามารถทำได้ เช่น aeroallergen sensitization และระดับอิมมูโนโกลบูลินอี เป็นต้น รวมไปถึงการแบ่งรูปแบบปรากฏยังมีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย ทำให้ยากต่อการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ⁷

การก่ายโอกาสเกิดโรคหอบหืด

มีหลายการศึกษาที่พยายามใช้ปัจจัยต่าง ๆ เพื่อทำนายการเกิดโรคหอบหืดในอนาคต การศึกษาที่เป็นที่นิยมและนำมาใช้อ้างอิง ได้แก่ การศึกษาของ Castro-Rodriguez และคณะ⁸ ซึ่งทำการศึกษาในเด็กจำนวน 1,246 ราย โดยใช้ asthma predictive index (API) ดังแสดงในตารางที่ 1 ผลการศึกษาพบว่า ในเด็กที่มี loose API เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหอบหืดที่อายุ 6 ปี โดยมี odds ratio 5.5 เท่า, มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 56.6 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 80.8 ส่วนในเด็กที่มี stringent API เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหอบหืดที่อายุ 6 ปี โดยมี odds ratio 9.8 เท่า, มีความไวร้อยละ 27.5 และความจำเพาะร้อยละ 96.3 ทั้ง loose และ stringent

ตารางที่ 1 เกณฑ์ Asthma Predictive Index (API) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

Loose index	Stringent index
Early wheezer (มีอาการหายใจเสียงหวีดก่อนอายุ 3 ปี)	Early frequent wheezer (มีอาการหายใจเสียงหวีดก่อนอายุ 3 ปี และมีการแบ่งระดับคะแนนความถี่ของการหายใจเสียงหวีดที่ 1-5: นาน ๆ ครั้ง ถึงเกือบทุกวัน ถ้ามีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 จะถือว่าเป็น frequent wheezer)
- Major criteria <ol style="list-style-type: none"> บิดาหรือมารดาได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่า เป็นโรคหืด (parental physician-diagnosed asthma) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่า เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (physician-diagnosed of atopic dermatitis) - Minor criteria <ol style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่า เป็นโรคภูมิแพ้จมูก (physician-diagnosed of allergic rhinitis) มีเสียงหวีดที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ (wheezing apart from cold) จำนวนอีโอซิโนฟิลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4 (eosinophilia) 	
Positive loose API = early wheezer + 1 major criteria หรือ 2 minor criteria	Positive stringent API = early frequent wheezer + 1 major criteria หรือ 2 minor criteria

API มีความไวต่ำแต่มีความจำเพาะสูง ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในการทำนายในแง่ว่าผู้ป่วยรายใดจะไม่เป็นโรคหอบหืดในอนาคต แต่อาจมีประโยชน์ไม่มากในการทำนายว่าผู้ป่วยรายใดจะเป็นโรคหอบหืด⁹ หลังจากนั้นมีการพัฒนาเกณฑ์การช่วยทำนายโรคหอบหืดให้ชัดเจนมากขึ้น โดยใช้ modified API (mAPI)^{10,11} ซึ่งมีเกณฑ์ความถี่ของการเกิดอาการหายใจเสียงหวีดที่ชัดเจนมากขึ้นร่วมกับมีการปรับเปลี่ยนเกณฑ์ของ major และ minor criteria ดังแสดงในตารางที่ 2 mAPI มีความไวร้อยละ 17 และความจำเพาะร้อยละ 99 ซึ่งมีความไวและความจำเพาะในลักษณะเดียวกับ API ทั้ง API และ mAPI มีข้อจำกัด คือ เกณฑ์ที่ใช้มีการหา sensitization ต่อ aeroallergen และอาหารต่าง ๆ ซึ่งต้องอาศัยการส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น skin prick test หรือการส่งเลือดเพื่อตรวจภูมิคุ้มกันต่อสารก่อภูมิแพ้ จึงเป็นข้อจำกัดในบางสถานพยาบาลที่ไม่สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมได้ รวมไปถึงการใช้เกณฑ์ที่มีจำนวนอีโอซิโนฟิลมากกว่าร้อยละ 4 นั้น ยังไม่มีการศึกษาในบริเวณที่มีความชุกของการติดเชื้อปรสิตสูง เนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะที่มีจำนวนอีโอซิโนฟิลสูงในเลือด (eosinophilia) ได้เช่นเดียวกัน¹² ทาง Global Initiative for Asthma (GINA) จึงให้คำแนะนำในการวินิจฉัยโรคหอบหืดในเด็กก่อนวัยเรียนที่ไม่สามารถทดสอบสมรรถภาพปอดได้ โดยการใช้ probability-based approach จากรูปแบบของอาการ เช่น หายใจเสียงหวีด, ไอ, หายใจเหนื่อย, มีอาการตอนกลางคืน, มีอาการช่วงที่ไม่ได้มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ และมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหอบหืด เช่น ประวัติโรคหอบหืดในครอบครัว, ประวัติการวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) หรือประวัติ allergic sensitization เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งในกลุ่มที่มีความน่าจะเป็นของการที่จะเป็นโรคหอบหืดสูงควรได้รับการทดลองรักษาด้วยสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นและการตอบสนองต่อการรักษา

ตารางที่ 2 เกณฑ์ modified Asthma Predictive Index (mAPI) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10,11)

<p>Primary</p> <p>มีอาการหายใจเสียงหวีดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้งใน 1 ปี</p>
<p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> - Major criteria <ol style="list-style-type: none"> 1. บิดาหรือมารดาได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่า เป็นโรคหืด 2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่า เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 3. ผู้ป่วยมีภาวะภูมิแพ้ต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (allergic sensitization at least one aeroallergen) - Minor criteria <ol style="list-style-type: none"> 1. แพ้นม, ไข่ หรือถั่วลิสง (allergic sensitization to milk, egg or peanuts) 2. มีเสียงหวีดที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ (wheezing apart from cold) 3. จำนวนอีโอซิโนฟิลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4 (eosinophilia)
<p>Positive mAPI คือ พบ primary ร่วมกับ secondary (1 major หรือ 2 minor criteria)</p>

ตารางที่ 3 ความน่าจะเป็นของการวินิจฉัยโรคหอบหืดในเด็กช่วงก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 12)

	รูปแบบของอาการ (อาจมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป)		
	←		→
ระยะเวลาที่มีอาการไอ, หายใจเสียงหวีด, หายใจเหนื่อย	น้อยกว่า 10 วันในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน	มากกว่า 10 วันในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน	มากกว่า 10 วันในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน
ความถี่ของอาการไอ, หายใจเสียงหวีด, หายใจเหนื่อย หรือ อาการช่วงกลางคืน	2-3 ครั้งต่อปี	มากกว่า 3 ครั้งต่อปี หรือมีอาการรุนแรงมาก และ/หรือ มีอาการมากขึ้นช่วงกลางคืน	มากกว่า 3 ครั้งต่อปี หรือมีอาการรุนแรงมาก และ/หรือ มีอาการมากขึ้นช่วงกลางคืน
อาการไอ, หายใจเสียงหวีด, หายใจเหนื่อย ช่วงที่ไม่มี การติดเชื้อทางเดินหายใจ	ไม่มีอาการ	มีอาการไอ, หายใจเสียงหวีด หรือหายใจเหนื่อยบ้าง	มีอาการไอ, หายใจเสียงหวีด หรือหายใจเหนื่อยบ้าง ช่วงที่เล่นหรือหัวเราะ
ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด โรคหอบหืด			มีประวัติ allergic sensitization, โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง, แพ้อาหาร หรือมีประวัติ หอบหืดในครอบครัว
ความน่าจะเป็นของการ วินิจฉัยโรคหอบหืดใน ช่วงก่อนวัยเรียน	ส่วนน้อยเป็นหอบหืด	บางส่วนเป็นหอบหืด	ส่วนมากเป็นหอบหืด

การวินิจฉัยแยกโรค

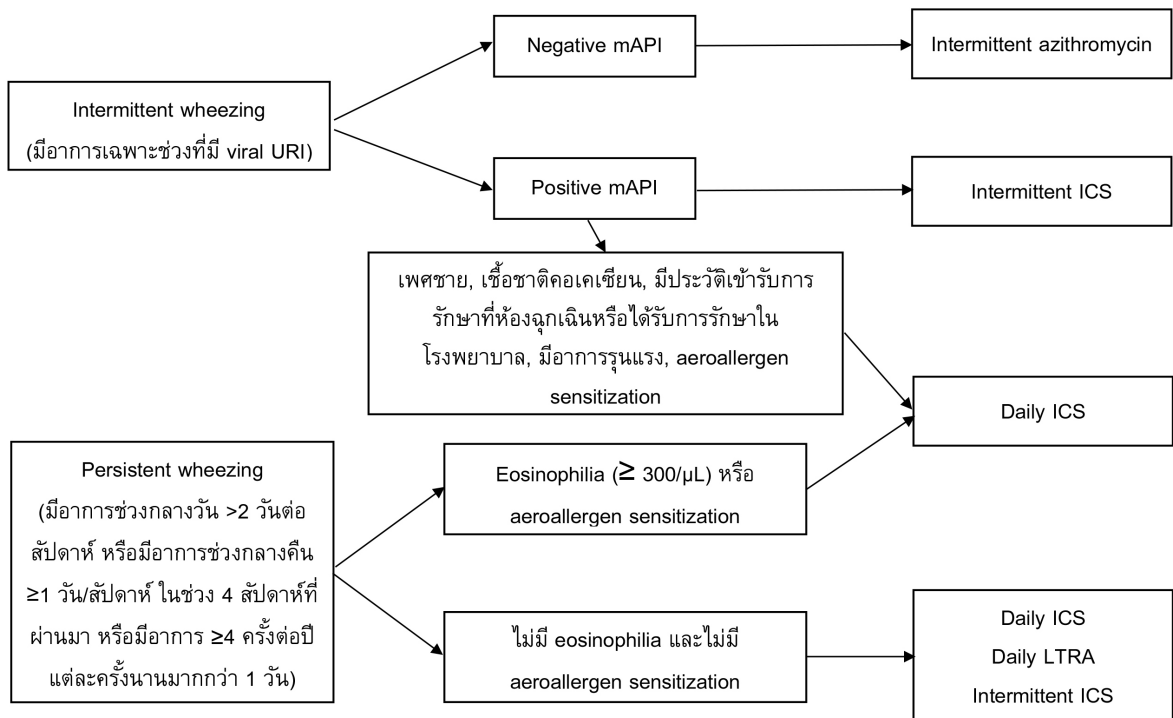
แม้ว่าการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ และโรคหอบหืดจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เด็กก่อนวัยเรียนมีอาการหายใจเสียงหวีดมากที่สุด แต่ก็มีโรคอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเสียงหวีดได้ โดยแบ่งตามอายุดังแสดงในตารางที่ 4^{13,14} แพทย์ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม เพื่อหาสาเหตุอื่น ๆ ในกรณี que ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมหรือ ยาสแตียรอยด์ควบคุมอาการ, มีอาการสำคัญ, มีการติดเชื้อระบบอื่นซ้ำ ๆ, มีภาวะเลี้ยงไม่โต (failure to thrive), มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) ในขณะที่อาการไม่ได้กำเริบ, หรือตรวจร่างกายพบความผิดปกติ เช่น อาการหายใจเสียงหวีดเป็นข้างเดียว, ระบบหัวใจผิดปกติหรือนิ้วป้อม (clubbing of fingers) เป็นต้น^{13,14}

ตารางที่ 4 การวินิจฉัยแยกโรคในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีดซ้ำ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13,14)

อายุ 0 ถึง 3 เดือน
<ul style="list-style-type: none"> • Bronchopulmonary dysplasia • Congenital anomalies of larynx • Congenital anomalies of trachea and bronchus • Congenital heart diseases • Immune deficiency • Recurrent aspiration เช่น gastroesophageal reflux disease, tracheoesophageal fistula
อายุ 3 ถึง 12 เดือน
<ul style="list-style-type: none"> • Cystic fibrosis • Congenital heart diseases • Immune deficiency • Recurrent aspiration เช่น gastroesophageal reflux disease, tracheoesophageal fistula
วัยเตาะแตะ (toddler) จนถึงก่อนวัยเรียน (preschool)
<ul style="list-style-type: none"> • Foreign body aspiration • Primary ciliary dyskinesia • Bronchiolitis obliterans

การรักษา

เป้าหมายของการรักษาในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีด ได้แก่ การควบคุมอาการ, การป้องกันหรือลดอาการกำเริบของอาการหายใจเสียงหวีด, การเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค และการป้องกันการเกิดหอบหืดในอนาคต^{13,14} อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่พบว่า การรักษาจะสามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคได้^{15,16} ปัจจุบันการรักษาในผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้มีประโยชน์ในการควบคุมอาการและลดอาการกำเริบได้¹² แต่แนวทางการรักษามักเป็นการรักษาโดยรวม ไม่ใช่การรักษาเฉพาะบุคคล (personalized medicine) ซึ่งเด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีดนั้นมีรูปแบบปรากฏที่หลากหลาย เช่น บางรายมีอาการเฉพาะช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ, บางรายมีอาการทั้งในช่วงที่มีและไม่มีอาการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ การดำเนินโรคที่ต่างกัน^{1,3} รวมไปถึงการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นแตกต่างกัน¹⁷ ดังนั้นเด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจเสียงหวีดทุกรายอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาที่เหมือนกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการหายใจเสียงหวีดเฉพาะช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ทำให้เกิดคำถามถึงความจำเป็นในการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นเพื่อควบคุมอาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพราะนอกจากจะไม่ได้ช่วยเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคแล้ว การได้รับสเตียรอยด์ที่มากเกินไปอาจมีผลข้างเคียงทำให้ความสูงลดลงได้¹⁸ ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีแนวทางการรักษาให้เป็นการรักษาเฉพาะบุคคลมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1



ED, emergency department; ICS, inhaled corticosteroids; LTRA, leukotriene receptor antagonist; mAPI, modified asthma predictive index

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาเฉพาะบุคคลในผู้ป่วยเด็กก่อนวัยเรียนที่มีปัญหาหายใจเสียงหวีดซ้ำ (recurrent wheezing) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

จากการศึกษา The Individualized Therapy for Asthma in Toddlers (INFANT)¹⁹ ในผู้ป่วยกลุ่ม persistent wheezing ซึ่งมีคานิยาม ได้แก่ มีอาการช่วงกลางวันมากกว่า 2 วันต่อสัปดาห์ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา หรือมีการตื่นช่วงกลางคืนมากกว่าหรือเท่ากับ 1 วันต่อสัปดาห์ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา หรือมีอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้งต่อปี โดยแต่ละครั้งมีอาการนานมากกว่า 1 วัน โดยศึกษาแบบ randomized, double-blind, double-dummy, crossover ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษา 3 ช่วงเวลา ๆ ละ 16 สัปดาห์ โดยในแต่ละช่วงเวลาจะได้รับยาจริง 1 ชนิด และยาหลอก 2 ชนิด ยาจริงที่ได้รับประกอบด้วย daily inhaled corticosteroids (ICS) คือ fluticasone propionate 44 ไมโครกรัม ครั้งละ 1 กด วันละ 2 ครั้ง ในเวลา 1 และ 2, leukotriene receptor antagonist (LTRA) 4 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ในเวลา 2 และ as-needed ICS ร่วมกับ short-acting bronchodilator (fluticasone propionate 44 ไมโครกรัมและ albuterol sulfate 90 ไมโครกรัม) ครั้งละ 2 กด เพื่อบรรเทาอาการ ในช่วงเวลา 3 และดูการตอบสนองต่อการรักษาในแต่ละช่วงเวลา โดยวัดจากอาการหอบหืดกำเริบ และจำนวนวันที่ควบคุมอาการหอบหืดได้ ผลการศึกษาพบว่า ในช่วงที่ได้รับรักษาด้วย daily ICS ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับในช่วงที่ได้รับ LTRA และ as-needed ICS ร่วมกับ bronchodilator เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อย

(subgroup analysis) พบว่า กลุ่มที่มีจำนวนอีโอซิโนฟิลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 300 เซลล์/ลบ. มม. หรือมี aeroallergen sensitization มีความน่าจะเป็นในการตอบสนองต่อ daily ICS ที่ดี แต่ในกลุ่มที่มีจำนวนอีโอซิโนฟิลในเลือดน้อยกว่า 300 เซลล์/ลบ. มม. และไม่มี aeroallergen sensitization พบว่าการใช้ daily ICS, LRTA ร่วมกับ as-needed ICS การตอบสนองไม่ต่างกัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่เป็น persistent wheezing การส่งตรวจเลือดเพื่อดูระดับจำนวนอีโอซิโนฟิลและการตรวจ aeroallergen sensitization จึงมีประโยชน์ในการช่วยเลือกการรักษาว่าจะเป็ นกลุ่มที่ตอบสนองดีต่อ daily ICS หรือไม่

ในกลุ่ม intermittent wheezing ได้แก่ กลุ่มที่มีอาการหายใจเสียงหวีดเฉพาะช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัสที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน การพิจารณาให้การรักษายาจะใช้เกณฑ์ของ mAPI เป็นหลัก⁵ ในกลุ่ม intermittent wheezing ที่เกณฑ์ mAPI เป็นบวกและมีลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ เพศชาย, เชื้อชาติคอเคเซียน, มีประวัติเข้ารับการรักษาทันที ห้างฉุกเฉินหรือได้รับการรักษาในโรงพยาบาล, มีอาการรุนแรง หรือมี aeroallergen sensitization จะมีการตอบสนองต่อ daily ICS ได้ดี²⁰ จากการศึกษาของ Zeiger และคณะ²¹ ในผู้ป่วยเด็กอายุ 12-53 เดือน ที่มีประวัติหายใจเสียงหวีดซ้ำมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้งใน 1 ปี และมีเกณฑ์ mAPI เป็นบวก โดยแบ่งการรักษาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ daily ICS (budesonide 0.5 มก. วันละ 1 ครั้ง) และ intermittent high-dose ICS (budesonide 1 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน ในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ) พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านความถี่ของการกำเริบของอาการ แต่ในกลุ่มที่ได้ intermittent high-dose ICS จะได้รับปริมาณสเตียรอยด์โดยรวมน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ daily ICS และจากการศึกษาของ Bacharier และคณะ²² ในผู้ป่วยเด็กอายุ 12-59 เดือน ที่มีประวัติหายใจเสียงหวีดในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจอย่างน้อยสองครั้งใน 1 ปี โดยแบ่งคนไข้เป็นสามกลุ่ม เริ่มให้ยาเมื่อมีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและให้ยาต่อเนื่องไป 7 วัน ได้แก่ กลุ่มที่ได้ intermittent high-dose ICS (budesonide 1 มก. 2 ครั้งต่อวัน), กลุ่มที่ 2 intermittent LTRA (montelukast 4 มก. วันละ 1 ครั้ง) และยาหลอก พบว่าทั้งสามกลุ่มมีระยะเวลาที่ไม่มีอาการ (episode-free days) ไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มที่มีเกณฑ์ mAPI เป็นบวก การได้รับ intermittent high-dose ICS ในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจจะลดอาการทางระบบทางเดินหายใจได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ส่วนกลุ่ม intermittent wheezing ที่มีเกณฑ์ mAPI เป็นลบ แนะนำให้ intermittent azithromycin ในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ^{7,23} จากการศึกษา The Azithromycin for Preventing the Development of Upper Respiratory Tract Illness into Lower Respiratory Tract Symptoms in Children (APRIL)²⁴ ศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 12-71 เดือน จำนวน 607 ราย ที่มีประวัติหายใจเสียงหวีดช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจแต่อาการระหว่างการติดเชื้อน้อย โดยให้ยา azithromycin ขนาด 12 มก./กก./วัน นาน 5 วัน เริ่มตั้งแต่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจเทียบกับยาหลอก พบว่า การให้ยา azithromycin ช่วยลดการดำเนินโรคสู่การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างได้ร้อยละ 36 เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยผลการศึกษานี้ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีเกณฑ์ mAPI เป็นบวกและเป็นลบ อย่างไรก็ตามอาจเกิดเชื้อดื้อยาต่อ azithromycin ได้

ดังนั้นในกลุ่มที่เป็น intermittent wheezing และมีเกณฑ์ mAPI เป็นบวกร่วมกับมีลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ เพศชาย, เชื้อชาติคอเคเซียน, มีประวัติเข้ารับการรักษาท้องฉุกเฉินหรือได้รับการรักษาในโรงพยาบาล, มีอาการรุนแรง หรือมี aeroallergen sensitization แนะนำให้ daily ICS ส่วนกลุ่มที่ไม่มีลักษณะดังกล่าวแนะนำให้ intermittent high-dose ICS ในช่วงที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ และในกลุ่มที่เกณฑ์ mAPI เป็นลบ แนะนำให้ intermittent azithromycin ตั้งแต่เริ่มมีอาการของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน

สรุป

เด็กก่อนวัยเรียนที่มีหายใจเสียงหวีดซ้ำมีรูปแบบปรากฏที่หลากหลาย, มีการดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน แพทย์ผู้ดูแลควรแยกเบื้องต้นว่า ผู้ป่วยมีลักษณะรูปแบบปรากฏใด โดยใช้ข้อมูลจากความถี่, ช่วงเวลา และความรุนแรงของการหายใจมีเสียงหวีด, เกณฑ์การวินิจฉัย mAPI, จำนวนอีโอซิโนฟิลในเลือด และภาวะ allergic sensitization ของผู้ป่วย เพื่อช่วยในการตัดสินใจให้การรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
2. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital Health Stat* 3 2012; 35: 1-58.
3. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63: 974-80.
4. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1505-12.
5. Stokes JR, Bacharier LB. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125: 156-62.
6. Fitzpatrick AM, Bacharier LB, Guilbert TW, et al. Phenotypes of recurrent wheezing in preschool children: Identification by latent class analysis and utility in prediction of future exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 915-24.
7. Feleszko W, Jartti T, Bacharier LB. Current strategies for phenotyping and managing asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022; 22: 107-14.
8. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
9. Biagini Myers JM, Schauburger E, He H, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1803-10.

10. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, et al. The prevention of early asthma in kids study: Design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin Trials* 2004; 25: 286-310.
11. Chang TS, Lemanske RF, Jr., Guilbert TW, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 152-6.
12. GINAasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 [cited 2022 April 2]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
13. Bacharier LB, Guilbert TW, Jartti T, Saglani S. Which wheezing preschoolers should be treated for asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2611-8.
14. Bloomberg GR. Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: Assessment and management in primary care practice. *Postgrad Med* 2009; 121: 48-55.
15. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-97.
16. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): Double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754-62.
17. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: A systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123: e519-25.
18. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: Cd009878.
19. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1608-18. e12.
20. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1077-82.
21. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011; 365: 1990-2001.
22. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127-35.
23. Beigelman A, Bacharier LB. Management of preschool recurrent wheezing and asthma: A phenotype-based approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 131-8.
24. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2034-44.