

การติดเชื้อ COVID-19 และโรคหืด

รศ.นพ.ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์

บทนำ

การระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) หรือ SARS CoV-2 ที่ก่อให้เกิดโรค Coronavirus disease-19 (COVID-19) ส่งผลกระทบต่อประชากรทั่วโลก COVID-19 มีอาการและอาการแสดงทางระบบหายใจ ทำให้เกิดปอดอักเสบ ระบบหายใจล้มเหลว และเสียชีวิต โรคหืด เกิดจากหลอดลมอักเสบเรื้อรังและหลอดลมตีบจากกล้ามเนื้อหลอดลมหดตัว และหลอดลมไว มีผู้ป่วยหืด 235 ล้านคน ทั่วโลก หืดกำเริบรุนแรงต้องรักษาที่ห้องฉุกเฉิน หรือในโรงพยาบาล รวมทั้งเสียชีวิต แม้ไวรัส เช่น rhinovirus เป็นสาเหตุสำคัญของหืดกำเริบ ผู้ป่วยหืดที่เกิดจากภูมิแพ้มีระบบภูมิคุ้มกัน เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อไวรัส จาก intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) เพิ่มขึ้น การศึกษาพบผู้ป่วย COVID-19 มักจะมีประวัติโรคประจำตัวร่วม แต่พบโรคหืดไม่บ่อยเทียบกับเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และหัวใจขาดเลือด พบว่าโรคหืดไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ SARS-CoV2 แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก COVID-19 มีหลักฐานว่ายาสูดพ่น corticosteroid เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน แต่การหยุดยาสูดพ่น corticosteroid ในผู้ป่วยหืดที่ควบคุมโรคได้เพิ่มความเสี่ยงต่อหืดกำเริบ ไม่แนะนำให้หยุดยาในกรณีสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 พบว่ายาสูดพ่น corticosteroid ลดการแบ่งตัวของไวรัสในเซลล์ได้ ไม่แนะนำให้ลดยารับประทาน corticosteroid ในขนาดต่ำที่ใช้เป็นประจำในการควบคุมหืดเช่นกัน ยา biologic agents ในผู้ป่วยหืดรุนแรง ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อทางเดินหายใจแตกต่างจากยาหลอก ไม่แนะนำให้หยุดยาดังกล่าวในผู้ป่วยหืดที่ได้ยาก่อนหน้านี้ แต่ควรมีการเตรียมการบริหารยาดังกล่าวในรูปฉีดกรณีอย่างเหมาะสม การบริหารยารักษาหืดควรพิจารณาใช้ written asthma action plan ร่วมด้วย โดยการปรับยาควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการหืดตามระดับอาการ ในกรณีหืดกำเริบแนะนำให้หลีกเลี่ยงการบริหารยาผ่าน nebulization โดยให้ใช้ meter dose inhaler ร่วมกับ spacer แทน เพื่อป้องกันการแพร่กระจายเชื้อในละอองฝอย รวมทั้งหลีกเลี่ยงหัตถการวินิจฉัยโรค กรณีไม่จำเป็นหรือไม่เร่งด่วน ในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 เช่นการทดสอบสมรรถภาพปอดสไปโรเมทรี การตรวจความไวหลอดลม การกระตุ้นเก็บเสมหะ และการส่องกล้องหลอดลม บทความนี้จะกล่าวถึงอาการของโรค COVID-19 ความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัส SARS CoV-2 ในผู้ป่วยหืด การบริหารรักษาโรคหืด รวมทั้งหืดกำเริบในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 ในปัจจุบันตามหลักฐานเชิงประจักษ์และคำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย COVID-19

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย COVID-19 มีหลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการ อาการไม่รุนแรงเหมือนไข้หวัดทั่วไป หรืออาการรุนแรงมากและมี ปอดอักเสบ และระบบหายใจล้มเหลวชนิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) จนเสียชีวิต รายงานของกรมควบคุมโรคติดต่อแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (Center of Disease Control, USA) พบอาการของผู้ป่วย COVID-19 จะปรากฏใน 2-14 วันหลังจากได้รับเชื้อไวรัส อาการได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ไอ จิบคอบ ปวดศีรษะ หายใจลำบาก ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ สูญเสียการรับรส หรือการได้กลิ่น(1) ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาการดีขึ้นได้เอง โดยไม่ต้องรักษา อย่างไรก็ตาม ในกรณีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยควรไปพบแพทย์ ซึ่งอาการของโรค COVID-19 ที่รุนแรงในบางครั้งไม่สามารถแยกออกจากผู้ป่วยที่ดื่มน้ำได้ โดยเฉพาะอาการเหนื่อยหอบหายใจลำบาก

การดำเนินโรคของ COVID-19 ทั่วไปจำแนกได้เป็น 3 ระยะตามกลไกพยาธิสรีรวิทยา ดังตาราง 1 ได้แก่

- 1) ระยะที่ 1 การติดเชื้อระยะเริ่มต้น (early infection)
- 2) ระยะที่ 2 การติดเชื้อในปอด (pulmonary phase)
- 3) ระยะที่ 3 ภาวะระบบภูมิคุ้มกันสูงผิดปกติ (hyperimmune phase หรือ cytokine storm)

ตาราง 1 แสดงระยะของโรค COVID-19 ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง(2)

ระยะ	ระยะการดำเนินโรค COVID-19		
	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2	ระยะที่ 3
การแสดงของโรค	Early infection	Pulmonary phase	Hyperimmune phase
ความรุนแรง	น้อย	ปานกลาง-มาก	รุนแรงมาก
จำนวนไวรัส	มาก	ลดลง	น้อย
ตอบสนองภูมิคุ้มกัน	น้อย	ปานกลาง	มาก
อาการ	อาการทางระบบทั่วไป ไข้สูง ไอแห้ง ถ่ายเหลว	รุนแรง หายใจลำบาก ภาวะบกพร่องออกซิเจน ($PaO_2/FiO_2 < 300$)	รุนแรงมาก หายใจ ล้มเหลว หัวใจล้มเหลว ARDS Septic shock
อาการแสดง & ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Lymphopenia, Prothrombin time ยาว LDH สูง, D-dimer สูง	ภาพรังสีปอดผิดปกติ, ตับอักเสบ (SGPT, SGOT) สูง, procalcitonin สูง	ระดับ ferritin, LDH, CRP, IL-6, Troponin, NT-pro-BNP ในเลือด สูง
การรักษา	การลด immunosuppression		Corticosteroid, immunoglobulin, anti-IL-6, IL-2 inhibition, JAK inhibitor
	Remdesivir, Favipiravir, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Convalescent plasma transfusion		

อักษรย่อ LDH: Lactic dehydrogenase, IL-2; interleukin-2, IL-6; interleukin-6, JAK; Janus Kinases, NT-pro-BNP; N-Terminal-pro-brain-natriuretic peptide.

ระบาดวิทยาพบ อาการของผู้ป่วย COVID-19 ที่รุนแรงโดยเฉพาะกรณีที่ปอดติดเชื้อ ได้แก่ ไอแห้งๆ หายใจลำบาก รวมทั้งภาวะบวมพร่องออกซิเจน จนระบบหายใจล้มเหลว ภาพรังสีปอดในผู้ป่วย COVID-19 นั้นพบลักษณะหลากหลายขึ้นกับระยะของการดำเนินโรค เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดจะพบความผิดปกติ ตั้งแต่ localized ground glass opacity หรือในกรณีที่รุนแรงพบ multiple and bilateral consolidation(3) การติดเชื้อ SARS CoV-2 เหมือนเช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ควรได้รับยาต้านไวรัส oseltamivir ในระยะเริ่มต้นใน 48 ชั่วโมงแรก ผู้ป่วย COVID-19 ที่อยู่ในระยะการติดเชื้อเริ่มต้น (early infection) ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (antiviral treatment) อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าไม่ค่อยพบอาการของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น (upper respiratory tract symptoms) เช่น rhinorrhea, nasal congestion หรือ conjunctival congestion ในผู้ป่วย COVID-19 มีรายงานการสูญเสียการรับกลิ่นหรือการรับรสฉับพลัน ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย COVID-19 จำนวนหนึ่ง (4)ในทางปฏิบัติมีการแยก COVID-19 ออกจากโรคหัดและผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบจากโรคภูมิแพ้ได้คร่าวๆ ควรมีการตรวจยืนยันหาก สงสัยการติดเชื้อไวรัสดังกล่าว รวมทั้งการติดเชื้อไวรัสอื่น เช่น influenza เป็นต้น แสดงในตาราง 2

ตาราง 2 เปรียบเทียบอาการโรค COVID-19, ไข้หวัด, ไข้หวัดใหญ่ และจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และหรือหัด

อาการและอาการแสดง	โรคCOVID-19	หวัด (Common cold)	ไข้หวัดใหญ่ (Influenza)	จมูกอักเสบจากภูมิแพ้และหรือหัด
อาการไอ	++++	+/-	++++	-
อ่อนเพลีย	++++	-	++++	+
ไอแห้ง	++++	PNDS	++ (bronchitis)	+ PNDS
หายใจลำบาก	+++ (severe)	-	++ Pneumonia หรือ asthma exacerbation	++ กรณีสหุนหะ พบ Wheeze
อาการจาม	+	++++	+	+++
น้ำมูกไหล	+	++++	+	+++
อาการคัดจมูก	+	++	+	+++
สูญเสียการรับกลิ่น	+ ฉับพลัน			++ เรื้อรัง (ริดสีดวงจมูก)

อาการคันตา	+	+	+	+++ กรณีภูมิแพ้
เจ็บคอ	++	++	++	+ กรณีหายใจทางปาก
ท้องเสีย	++	-	+	-

อักขระย่อ PNDS; postnasal drip syndrome

สรุป อาการของ COVID-19 มีความคล้ายคลึงและแตกต่างจากโรคหัดและภูมิแพ้ ทั้งอาการของทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง รวมทั้งอาการอื่นๆ ทางระบบ ในกรณีที่สงสัย และไม่สามารแยกโรคดังกล่าวได้จากอาการ จำเป็นต้องมีการตรวจหาเชื้อไวรัสในผู้ป่วยสงสัยการติดเชื้อ COVID-19 เพื่อยืนยันต่อไป

ความเสี่ยงต่อการเป็นโรค COVID-19 ในผู้ป่วยหัด

การศึกษาทางระบาดวิทยาจากกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ในประเทศจีน ในประเทศสหรัฐอเมริกา และในอิตาลี พบว่าจำนวนผู้ป่วย COVID-19 มีโรคประจำตัวร่วมด้วย เช่นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด และโรคปอดเรื้อรัง พบว่าความชุกของโรคปอดเรื้อรังน้อยมาก โดยเฉพาะโรคหัดจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย COVID-19 ในเมืองหวู่ฮั่น ประเทศจีน พบว่าผู้ป่วย COVID-19 มีประวัติโรคปอดเรื้อรัง 3 % แต่พบว่าผู้ป่วย COVID-19 ที่มีโรคประจำตัว รวมทั้งโรคปอดเรื้อรัง นั้นเสียชีวิตมากกว่า(3) เมื่อพิจารณาในรายละเอียด ไม่พบผู้ป่วยหัดหรือผู้ป่วยภูมิแพ้ในการศึกษาดังกล่าว สอดคล้องกับการศึกษาอื่นพบว่าผู้ป่วย COVID-19 มีประวัติโรคหัด 0.9% แต่ไม่พบว่าโรคหัดไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต(5) บางการศึกษาพบว่าไม่มีรายงานของโรคหัดและโรคภูมิแพ้ในผู้ป่วย COVID-19 เลย (6)

เปรียบเทียบกับการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ในสหรัฐอเมริกา การศึกษารวมทั่วประเทศทุกมลรัฐพบว่าผู้ป่วย COVID-19 มีโรคปอดเรื้อรัง ราว 9.5% และพบมากในผู้ป่วยที่ต้องรักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะใน ICU เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ต้องนอนในโรงพยาบาล (7) การศึกษาใน New York พบผู้ป่วย COVID-19 มีประวัติโรคหัด 17% ส่วนมากรักษา COVID-19 แบบผู้ป่วยนอก (8) พบว่าผู้ป่วย COVID-19 ที่มีประวัติโรคประจำตัว และอายุเกิน 65 ปีมีอัตราการรับรักษาในโรงพยาบาลทั้งใน ICU และนอก ICU มากกว่าผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวแต่อายุน้อยกว่า 65 ปี ถึง 2 เท่า สำหรับโรคประจำตัวที่พบบ่อยตามลำดับ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หัวใจขาดเลือด และโรคปอดเรื้อรัง ซึ่งหมายถึงโรคหัดและปอดอุดกั้นเรื้อรัง หลอดลมอักเสบเรื้อรัง และโรคถุงลมโป่งพอง (7)การศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลของนครนิวยอร์ก พบว่ามีโรคประจำตัวด้านระบบหายใจ ได้แก่ โรคหัด (9%) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (5.4 %) และโรคหยุดหายใจขณะหลับ (2.9 %)(9) ผู้ป่วย COVID-19 ที่รับการรักษาใน ICU ของเมืองซีแอตเติล พบว่า 14% มีประวัติโรคหัด และได้รับการรักษาด้วย systemic corticosteroid ก่อนเข้ารับรักษาใน ICU ซึ่งเชื่อกันว่าจะเกิดจากหัดกำเริบ (10)สำหรับผู้ป่วย COVID-19 ในอิตาลี พบว่าประวัติโรคประจำตัวที่พบบ่อย

คือ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หัวใจขาดเลือด ในขณะที่พบโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง(COPD) รว 17% แต่ไม่พบรายงานผู้ป่วยโรคหืด(11)

กลไกที่ความชุกโรคหืดในผู้ป่วย COVID-19 ต่ำมากจากการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับความชุกของผู้ป่วยหืดในผู้ป่วยหืดในแต่ละภูมิภาคหรือทวีปแตกต่างกันไป กลไกทางภูมิคุ้มกันวิทยา ซึ่งในทางทฤษฎีผู้ป่วยหืดและภูมิแพ้ มีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสมากกว่าประชากรทั่วไปเช่น พบว่า intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1) เพิ่มในผู้ป่วยหืด ที่เป็นตำแหน่งในการจับของไวรัสก่อนเข้าสู่เซลล์ โดยเฉพาะเชื้อ rhinovirus ในกรณีของ SARS CoV และ SARS CoV-2 พบว่าไวรัสจับ angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptor ก่อนเข้าสู่เซลล์(12) และอาศัยเอนไซม์ Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS-2) กระตุ้น S protein บนหนามของไวรัส (spike) เนื่องจากทั้ง ICAM-1, ACE-2 receptors และ TMPRSS-2 เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส SARS CoV-2 (13) การศึกษาเสมหะผู้ป่วยหืดพบ มีปริมาณยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ ICAM-1, ACE-2 receptors และ TMPRSS-2 เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับประชากรปกติ และพบว่ายาสูดพ่น corticosteroid ขนาดสูง ลดการทำงานของยีนสังเคราะห์ ACE-2 receptors และเอนไซม์ TMPRSS-2 ได้ (14) การศึกษาใน human airway epithelial cells พบว่าการทำงานของยีนที่สังเคราะห์ ACE-2 receptors เพิ่มขึ้นในประชากรที่ยังสูบบุหรี่เมื่อเทียบกับที่ไม่เคยสูบบุหรี่ อธิบายผลของยารักษาโรคหืดที่ใช้อย่างกว้างขวาง คือยาสูดพ่น corticosteroid อาจมีผลป้องกันการติดเชื้อ SARS CoV-2 ในผู้ป่วยหืดได้ (15) ขณะที่พบว่าความชุกโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและประวัติสูบบุหรี่ในผู้ป่วย COVID-19 มากกว่าโรคหืด การเพิ่มของยีนที่สังเคราะห์ ACE-2 receptors ในผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังพบว่าการทำงานของยีนดังกล่าวในหลอดลมสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (5)

สรุป ผู้ป่วยหืดที่ควบคุมโรคหืดได้ (well controlled asthma) ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ SARS CoV-2 นอกจากนี้ยาสูดพ่น corticosteroid ให้ผลในการป้องกันหืดกำเริบฉับพลัน และพบว่าลดจำนวน ACE-2 receptor ในเสมหะของผู้ป่วยหืดได้ ยา corticosteroid อาจได้ประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อ SARS CoV-2 ได้ ซึ่งต้องการศึกษาต่อไปในอนาคต แนะนำว่าไม่ควรลดยาสูดพ่น corticosteroid ที่รักษาหืดลง ในสถานการณ์การระบาดของไวรัสดังกล่าว

ความเสี่ยงการติดเชื้อ COVID-19 จากยาสูดพ่น corticosteroid ประจำในการรักษาหืด

เนื่องจากยาสูดพ่น corticosteroid เป็นยารักษาโรคหืด ให้ผลลดการอักเสบ อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวอาจมีผลข้างเคียงในระยะยาวจากการใช้ยาในรูปรับประทาน เช่นเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ สมมุติฐานว่ายาสูดพ่น corticosteroid มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ลดการสร้าง type 1 interferon ทำให้เพิ่ม viral replication เสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัส และยาลดการสร้าง antimicrobial peptide ทำให้เกิด lower airway bacterial colonization และเพิ่มปอดอักเสบจากการติดเชื้อ(16) การศึกษาแบบ meta-analysis ถึงผลของยาสูดพ่น corticosteroid ต่อการเกิดการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ พบว่ายา

สูดพ่น corticosteroid ในผู้ป่วยหืด เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เทียบกับผู้ป่วยหืดที่ไม่ได้ยา 1.24 เท่า พบว่าผู้ป่วยหืดที่ได้รับยาสูดพ่น corticosteroid ในขนาดสูงมีความเสี่ยงมากกว่ายาขนาดต่ำ หากพิจารณาชนิดของยาสูดพ่น corticosteroid พบว่า fluticasone เพิ่มความเสี่ยง ในขณะที่ budesonide ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ(17) แม้ว่ายาสูดพ่น corticosteroid จะเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน การศึกษาผู้ป่วยที่หืดกำเริบฉับพลัน พบว่าผู้ป่วยหืดกำเริบที่พบหลักฐานของติดเชื้อไวรัสจาก polymerase chain reaction มีความรุนแรงของอาการหืดกำเริบ อาการทางเดินหายใจส่วนบนและล่าง ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบหลักฐานติดเชื้อไวรัส (18) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการใช้ยาสูดพ่น corticosteroid ไม่แตกต่างกัน การลดหรือหยุดยาสูดพ่น corticosteroid ในผู้ป่วยหืดที่สามารถควบคุมอาการโรคหืดได้ด้วยยาสูดพ่น corticosteroid ในขนาดต่ำ พบว่าการลดยา เพิ่มความเสี่ยงการเกิดหืดกำเริบ 1.25 เท่า (19) และการหยุดยาเพิ่มความเสี่ยง 2.4 เท่า (20)ของผู้ป่วยหืดที่ยังคงใช้ยาสูดพ่น corticosteroid อย่างต่อเนื่อง เมื่อประเมินประโยชน์และความเสี่ยงในการป้องกันหืดกำเริบฉับพลันเทียบกับการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน และปัจจุบันไม่พบหลักฐานว่ายาสูดพ่น corticosteroid เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ SARS CoV-2 ตามการศึกษาในห้องทดลองพบว่ายา corticosteroid ที่บริหารในรูปสูดพ่น Ciclesonide มีฤทธิ์ต้านการติดเชื้อ SARS CoV-2 โดยลด viral replication ได้ และการศึกษาในห้องทดลอง(21) พบว่ายาสวม corticosteroid กับ bronchodilator คือ Budesonide กับ Formoterol และ Glycopyrronium ลดการแบ่งตัวของไวรัส HCoV-229E และลดการสร้าง inflammatory cytokines ในหลอดทดลอง (22)ประสิทธิภาพของยาสูดพ่น corticosteroid ในการรักษาหรือป้องกัน COVID-19 ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมทางคลินิก

บุคลากรทางการแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาสูดพ่น corticosteroid ต่อเนื่อง และไม่หยุดยาในสถานการณ์การระบาดของเชื้อไวรัสดังกล่าว สำหรับผู้ป่วยหืดรุนแรงที่ใช้ยารับประทาน corticosteroid ขนาดต่ำต่อเนื่องในการควบคุมหืดที่ได้รับการสั่งการรักษาโดยแพทย์ก่อนหน้านี้ ไม่แนะนำให้ลดยารับประทาน เนื่องจากอาจทำให้เกิดหืดกำเริบซึ่งอาจแยกได้ยากจากการติดเชื้อ SARS CoV-2 รวมทั้งการหยุดยาดังกล่าวทันที อาจทำให้เกิดภาวะบกพร่องการทำงานของต่อมหมวกไต (adrenal insufficiency) ตามมาได้

ความเสี่ยงในการติดเชื้อ COVID-19 จากยาชีววัตถุ (biologic agents) ในการรักษาหืด

ยาชีววัตถุ (type 2 biologic agents) ใช้ในผู้ป่วยหืดรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูดพ่น corticosteroid ขนาดสูงร่วมกับยาขยายหลอดลม LABA จำแนกตามลักษณะฟีโนไทป์ (phenotype) type 2 asthma ได้แก่ allergic asthma และ eosinophilic asthma ตัวอย่างยากลุ่ม biologic agents ได้แก่ anti-IgE คือ omalizumab(23, 24), anti-IL-5 คือ mepolizumab(25), anti-IL-5R คือ benralizumab(26), และ anti-IL-4R คือ dupilumab(27) ซึ่งยาดังกล่าวให้ผลลดจำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophils ในเลือด

และในหลอดลมของผู้ป่วย ลดหืดกำเริบขับพลาตัน และลดขนาดยารับประทาน corticosteroid ที่ใช้ประจำ ในการคุมโรคหืด(26) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วย COVID-19 ที่รุนแรงพบว่ามี leukopenia, lymphopenia และ eosinopenia การศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ eosinophils ต่ำพบในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก COVID-19 มากกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิต(3) กลไกที่ทำให้เกิด eosinopenia ในผู้ป่วย COVID-19 เชื่อว่าเกิดจากกลไก

- 1) การเคลื่อนที่ของ eosinophils จากเลือด (eosinophilic sequestration) ไปยังตำแหน่งที่มีการอักเสบ
- 2) ภาวะ hemophagocytic แบบทุติยภูมิ ที่เกิดจากระดับของสารเหนี่ยวนำการอักเสบที่สูง (cytokine storm) เช่น IL-6, IL-1 และ TNF- α) ทำให้ macrophages เก็บกิน (phagocytosis) เม็ดเลือดขาว eosinophils และเกิด eosinopenia (28, 29)

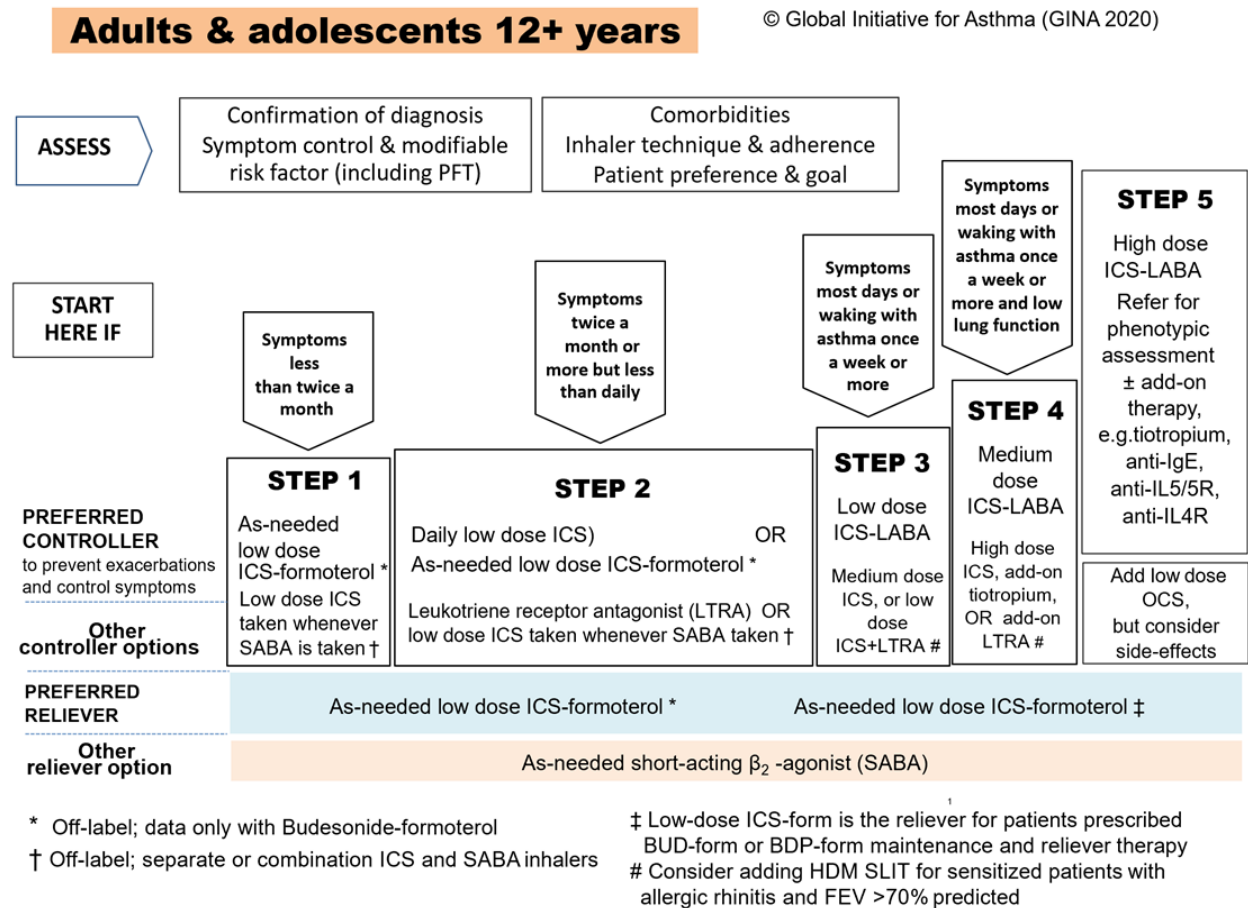
ไม่มีหลักฐานว่ายา type 2 biologic agents ที่มีผลต่อ eosinophils เช่น anti-IL5 หรือ IL-5R ดังกล่าว เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ SARS CoV-2 ก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพของยา type 2 biologic agents ในการรักษาหืดรุนแรง พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อทางเดินหายใจ ในผู้ป่วยหืดที่ได้รับยาดังกล่าว ไม่ต่าง จากยาหลอก (30)แม้ว่ายาจะมีผลลดปริมาณเม็ดเลือดขาว eosinophils และ eosinophils ในเลือดลดลงใน ผู้ป่วย COVID-19 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วย COVID-19 แต่ปริมาณ eosinophils ที่ลดลงในการติดเชื้อดังกล่าวเป็นกลไกที่แตกต่างจากการออกฤทธิ์ของยา biologic agents การศึกษาความชุกการติดเชื้อ SARS CoV2 ในผู้ป่วยหืดที่ได้ type 2 biologics และผลกระทบต่อโรคหืดต้องศึกษาในผู้ป่วยหืดรุนแรงที่ ขึ้นทะเบียน (patients registry) และได้รับยาในสถานการณาระบาดไวรัสดังกล่าวต่อไป

หืดกำเริบขับพลาตันเกิดจากไวรัสที่พบบ่อยได้แก่ rhinovirus, respiratory syncytial virus (RSV) และ influenza ขณะที่ coronavirus พบไม่บ่อย(31) การศึกษาผลของยา omalizumab ในผู้ป่วยหืดพบว่าลด การติดเชื้อไวรัส ระยะเวลาเจ็บป่วย ลดอาการติดเชื้อไวรัส ลด viral replication และ shedding ตามลำดับ (32) เชื่อว่ากลไกของ airway epithelial cells ในผู้ป่วยหืดที่ควบคุมโรคได้ ป้องกันการบุกรุกของเชื้อไวรัส สารก่อภูมิแพ้ สารก่อระคายเคืองดีกว่า เมื่อเกิดการติดเชื้อไวรัสจะมีการอักเสบในหลอดลมที่ไม่รุนแรง เทียบกับผู้ป่วยหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ (33) รวมทั้ง omalizumab ยังมีผลต่อการตอบสนอง ของ plasmacytoid dendritic cells ต่อการติดเชื้อ rhinovirus โดยเพิ่ม IFN- α ตอบสนองต่อการติดเชื้อ ไวรัสและลด FCER บนผิวของเซลล์ที่จับกับ IgE ทำให้หืดกำเริบลดลง(34) สำหรับผลของ biologic agents ในการป้องกันการติดเชื้อ SARS CoV-2 ในผู้ป่วยหืดต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมในทางคลินิก

สรุป เนื่องจากไม่พบหลักฐานว่ายากลุ่มชีววัตถุ(biologic agents) เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อไวรัส SARS CoV-2 แต่มีประสิทธิภพลดหืดกำเริบที่ต้องรักษาด้วยยารับประทาน corticosteroid เป็นประจำ จากกลไกต่างๆ ยาชีววัตถุบางชนิด อาจมีผลป้องกันการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยหืด แนะนำว่าไม่ควรหยุด ยาชีววัตถุในการรักษาหืดรุนแรง ในสถานการณาระบาดของไวรัสดังกล่าว แต่ควรมีการบริหารจัดการตาราง การฉีดยาที่เหมาะสมและสะดวกแก่ผู้ป่วย เช่นการฉีดยาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน

การบริหารยารักษาโรคหืดในสถานการณ์การระบาด COVID-19

เนื่องจากยาในการรักษาหืดส่วนมากเป็นยาสูดพ่น corticosteroid ร่วมกับยาอื่นๆ ตามแนวทางปฏิบัติ แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาต่อเนื่องไม่หยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ สำหรับการบริหารยาสูดพ่น corticosteroid ในการรักษาหืดตามแนวทางของ Global Initiative for Asthma ปี 2020 การปรับยารักษาหืดประกอบไปด้วย ยา controller และยา reliever เป็นขั้น (stepwise approach) ดังรูป 1



รูป 1 การบริหารยาเป็นขั้น (Stepwise approach) ตาม Global Initiative for Asthma 2019 คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง (35)

การบริหารยาคควบคุมโรคหืด (controller) ตาม Global Initiative for Asthma 2020 (36)

- ใช้ยาสูดพ่น ICS/formoterol ตามอาการ เป็นครั้งคราว ในกรณีที่อาการไม่เกิน 2 ครั้งต่อเดือน
- ใช้ยาสูดพ่น corticosteroid ในผู้ป่วยหืดที่มีอาการมากกว่า 2 ครั้งต่อเดือน หรือมีอาการทุกวัน หรืออาจใช้ยาสูดพ่น ICS/formoterol ตามอาการ
- ใช้ยาสูดพ่น Low dose ICS/LABA ในกรณีมีอาการหอบทุกวัน หรือหอบกลางคืนมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์

- ใช้ยาสูดพ่น moderate dose ICS/LABA ในกรณีมีอาการหอบทุกวัน หรือหอบกลางคืนมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีหน้าที่ปอดผิดปกติ

การบริหารยาบรรเทาอาการหืด (relievers) ตาม Global Initiative for Asthma 2020

- ใช้ยาสูดพ่น ICS/formoterol ตามอาการ เป็นครั้งคราวตามอาการ
- ใช้ยาสูดพ่น SABA ตามอาการ เป็นครั้งคราวตามอาการ

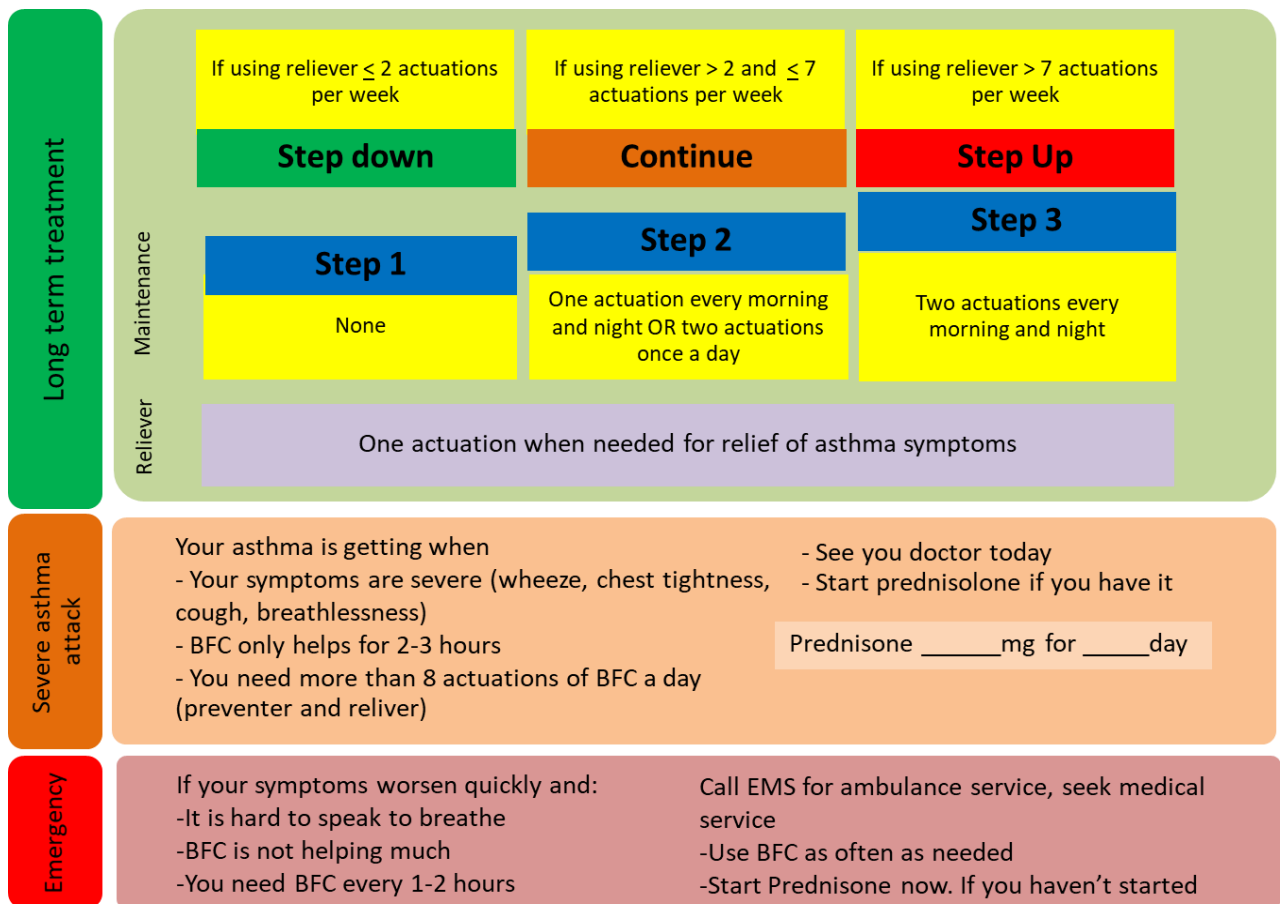
ไม่มีหลักฐานยืนยันว่ายาสูดพ่น corticosteroid เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ SARS CoV-2 อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามผลการใช้ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ลดการเกิดหืดกำเริบฉับพลัน กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการโรคหืดได้จากใช้ยาสูดพ่น corticosteroid ในขนาดต่ำ (low dose corticosteroid) แนะนำให้บริหารยาเพิ่มเป็นยาผสมระหว่างยาสูดพ่น corticosteroid ร่วมกับ long acting β 2 agonist (ICS/LABA) ในการบริหารยา ICS/LABA นั้นมี สองวิธีคือ

- ยาผสม ICS/LABA ในหลอดเดียวใช้เป็นประจำขนาดเดิมเพื่อควบคุมโรค และใช้ยา short acting β 2 agonist (SABA) บรรเทาอาการ (fixed ICS/LABA combination and SABA)
- ยาผสม ICS/formoterol ในหลอดเดียว บริหารเป็นยาควบคุมโรคและยาบรรเทาอาการ (maintenance and reliver therapy)

การศึกษาผลของการใช้ยา ICS/formoterol ในการบริหารยาแบบเป็น maintenance and reliver therapy พบว่าลดการเกิดหืดกำเริบฉับพลัน ชะลอระยะเวลาที่หืดกำเริบนับจากมีอาการหวัด (time from cold onset to asthma exacerbation) ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับยา ICS/LABA ในขนาดมาตรฐานร่วมกับ SABA แต่ไม่แตกต่างจากการใช้ยา ICS/LABA ในขนาดสูงร่วมกับ SABA (37)

ผู้ป่วยที่ใช้ยารับประทาน corticosteroid ในขนาดต่ำ เช่น ยารับประทาน prednisolone (low dose prednisolone) ที่ได้รับจากแพทย์ เพื่อควบคุมโรคหืดในผู้ป่วยที่อาการหืดรุนแรง ไม่แนะนำให้หยุดยาดังกล่าวในช่วงระบาดของไวรัส SARS CoV-2 เนื่องจากอาจทำให้หืดไม่สามารถควบคุมได้ เกิดหืดกำเริบและอาจเกิดภาวะบกพร่องการทำงานของต่อมหมวกไต (adrenal crisis) ได้ อย่างไรก็ตามพึงระวังผลของยารับประทาน corticosteroid ในขนาดต่ำที่ใช้ควบคุมโรคหืดในระยะยาวอาจทำให้เกิดความเสี่ยงของโรคอ้วน (obesity) และเบาหวาน ที่เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ SARS CoV-2 ได้

ในสถานการณ์ระบาดของ SARS CoV-2 แนะนำให้ใช้ยารักษาหืดร่วมกับการวางแผนปรับยาตามอาการแบบเป็นลายลักษณ์อักษร (written asthma action plan) ระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย เพื่อควบคุมโรคหืด ลดหืดกำเริบฉับพลัน และลดการมารักษาที่ห้องฉุกเฉิน การปรับยาในการรักษาหืดตามอาการ ใช้การเพิ่มขนาดของยาที่ใช้ในการควบคุมโรค และยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการ รวมทั้งยารับประทาน corticosteroid ขนาดสูงในเวลาสั้นๆ (corticosteroid burst) เช่นเพรดนิโซโลนราว 3-5 วัน ดังรูป 2



รูป 2 แสดง Written asthma action plan ในการรักษาหืดด้วย ICS/formoterol และการใช้ยารับประทาน prednisolone ในการรักษาหืด คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง (38)

ยากลุ่มชีววัตถุ (biologic agents) ยากลุ่มนี้ ใช้เป็น added on ร่วมกับยาสูดพ่น corticosteroid ในการรักษาหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่นผู้ป่วยหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ (allergic asthma) คือ omalizumab และผู้ป่วยหืดที่มีการอักเสบชนิด eosinophilic asthma เช่น anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), anti-IL-5R (benralizumab) หรือ anti-IL-4R α (dupilumab)

แนะนำว่าไม่ควรหยุดยาชีววัตถุในการรักษาหืดรุนแรงในสถานการณ์ระบาดของไวรัส ควรมีการเตรียมการฉีดยากรณีที่ไม่สามารถมาโรงพยาบาลได้ เช่น ที่บ้าน (home injection) หรือส่งผู้ป่วยไปฉีดที่สถานพยาบาลปฐมภูมิใกล้บ้าน พิจารณาฉีดที่บริหารง่าย ในรูป prefilled syringe แทนการผสมยา และยาที่ฉีดได้ฉิวหนั้ ขึ้นกับชนิดของยาชีววัตถุที่ใช้ หากไม่สามารถทำได้ แนะนำว่าควรมีการสื่อสารระหว่างสถานพยาบาลหลักที่ดูแลผู้ป่วยหืดเรื้อรังและสถานพยาบาลใกล้บ้านผู้ป่วยเพื่อประสานงานการฉีดยาชีววัตถุดังกล่าวในสถานการณ์การระบาดของ SARS CoV-2

เนื่องจาก biologic agents ส่วนมากบริหารในรูปฉีดใต้ผิวหนัง เช่น omalizumab, mepolizumab, benralizumab, และ dupilumab ส่วนยาที่บริหารยาในรูปฉีดเข้าเส้นคือ reslizumab ยาบางตัวบรรจุภัณฑ์อยู่ในรูป prefilled syringe เช่น benralizumab และ dupilumab ดังตาราง 3

ตาราง 3 แสดงเปรียบเทียบ ยาชีววัตถุ (type 2 biologic agents) ในการรักษาหืดรุนแรง

ยา	กลไก	บรรจุภัณฑ์	ขนาดยาที่ใช้	การบริหาร
Omalizumab	Anti-IgE	150 mg ฐปยาผง/ ขวด	ขึ้นกับระดับของ serum total IgE และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ให้อยาทุก 2-4 สัปดาห์	ฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง
Mepolizumab	Anti-IL5	100 mg ฐปยาผง/ ขวด	100 mg ให้อยาทุก 4 สัปดาห์	ฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง
Reslizumab	Anti-IL5	10 mg/ml เป็นน้ำ	3 mg/kg น้ำหนักตัว ให้อยาทุก 4 สัปดาห์	ฉีดเข้าหลอด เลือดดำ
Benralizumab	Anti-IL5R α	30 mg ในรูป prefill syringe	เริ่มด้วยขนาด 30 mg ทุก 4 สัปดาห์ x 3 ครั้งตามด้วย 30 mg ทุก 8 สัปดาห์	ฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง
Dupilumab	Anti-IL4R α	200-300 mg ใน รูป prefill syringe	เริ่มด้วยขนาด 600 mg ตามด้วย 200-300 mg ทุก 2 สัปดาห์	ฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง

อักษรย่อ IgE; immunoglobulin E, IL-5; Interleukin-5, ; IL-4R α ; Interleukin-4 receptor alpha

การดูแลผู้ป่วยหืดกำเริบในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19

หืดกำเริบ (asthma exacerbation) เกิดได้จากหลายสาเหตุ พบในผู้ป่วยหืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ (uncontrolled asthma) และส่วนหนึ่งเกิดจากปัจจัยกระตุ้น (precipitating factors) ต่างๆ เช่น สารก่อภูมิแพ้ (aeroallergens) หรือสารก่อการระคายเคือง (irritants) หรือการติดเชื้อ โดยพบว่าไวรัสในทางเดินหายใจ (viral respiratory infection) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย การศึกษาพบว่า เชื้อไวรัสที่เป็นเหตุให้เกิดหืดกำเริบ ได้แก่ human rhinovirus, respiratory syncytial virus และ influenza virus เป็นต้น ในขณะที่ coronavirus ที่ทำให้เกิดไข้หวัด มักเป็นสาเหตุหืดกำเริบในผู้ป่วยผู้ใหญ่(31) การรักษาหืดกำเริบที่สำคัญ ได้แก่ การบำบัดด้วยออกซิเจน (oxygen therapy) ยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์เร็ว ได้แก่ short acting β_2 agonist, short acting (SABA) หรือ short acting β_2 ร่วมกับ agonist antimuscarinic antagonist (SAMA) และยาฉีดหรือยารับประทาน corticosteroid และยาอื่นๆ เช่น แมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulphate) หรือยาสูดพ่น corticosteroid (inhaled or nebulized corticosteroid)(39)

การบริหารยาขยายหลอดลม (aerosol therapy) ในการรักษาหืดกำเริบ มักจะทำในรูปละอองฝอย (nebulization) หรือการบริหารในรูปแบบ metered dose inhaler (MDI) ร่วมกับ spacer ในการบริหารยา การศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของการบริหารยาขยายหลอดลมในรูปแบบ MDI ร่วมกับ spacer ไม่แตกต่างจากการบริหารด้วย nebulization ในการรักษาหืดกำเริบ การบริหารยาด้วย MDI ในผู้ป่วยหืดกำเริบระดับปัลัน ต้องใช้ขนาดยามากกว่าปกติราว 2 ถึง 4 เท่า (40, 41)

การป้องกันการแพร่กระจายของ SARS CoV-2 ตามองค์การอนามัยโลกแนะนำเป็น contact precaution และ droplet precaution ส่วน airborne precaution ในกรณีที่มีการทำหัตถการที่ทำให้เกิดละอองฝอย (aerosol generating procedures หรือ AGP)(42) คำแนะนำ GINA ให้หลีกเลี่ยงการบริหารยาด้วย nebulization และทดแทนด้วยด้วยการใช้ยา MDI ร่วมกับ spacer แทน ในกรณีหืดกำเริบเนื่องจากมีโอกาสในการแพร่กระจายละอองฝอย (aerosol) ที่อาจปนเปื้อนไวรัสได้ (36) แม้ว่าคำแนะนำของ British Thoracic Society ไม่ถือว่า nebulization บริหารยาเป็น viral droplet generating procedure ก็ตาม (43) การบริหารยาในผู้ป่วยหืดกำเริบที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจควรพิจารณาการใส่อุปกรณ์กรอง (filter) ในส่วนของวงจรเครื่องช่วยหายใจขาออก (expiratory limb) เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส และพิจารณาบริหารยาสูดพ่นด้วยวิธี MDI ร่วมกับการใช้ spacer ในสถานการณ์การระบาดของไวรัส(44)

สำหรับหัตถการที่ทำให้เกิดละอองฝอย เช่นการทดสอบสมรรถภาพปอด ได้แก่ การตรวจสมรรถภาพปอดสไปโรเมตรี (spirometry) การทดสอบสมรรถภาพปอดพีคโฟลว์ (peak flow meter measurement) หรือการกระตุ้นเก็บเสมหะ (sputum induction) และการส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) หากไม่มีความจำเป็น หรือเร่งด่วน หรือผลของการตรวจไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา แนะนำให้หลีกเลี่ยงในกรณีมีการระบาดในชุมชน นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์ควรใช้อุปกรณ์ป้องกันส่วนบุคคล (personal protective equipment หรือ PPE)(45) สำหรับในกรณีต้องทำหัตถการดังกล่าวอันได้แก่ หน้ากาก แว่นตา และถุงมือ เป็นต้น หากจำเป็นต้องทำการตรวจ สถานพยาบาล ควรมีห้องสำหรับแยกผู้ป่วยที่รอรับการตรวจ และมีการทำความสะอาดพื้นผิวของอุปกรณ์ที่ทำหัตถการทดสอบด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อที่เหมาะสม ตามคำแนะนำในการป้องกันการติดเชื้อของสถานพยาบาล

สำหรับการรักษาอื่นๆ ในผู้ป่วยหืดกำเริบ เช่นการใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดความดันบวก (non-invasive positive pressure ventilation หรือ NIPPV) หรือการใช้ออกซิเจนแบบ nasal high flow therapy (NHF) นั้น ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยหืดกำเริบ เนื่องจากไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าได้ผล(46) และควรระวังและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อไปยังผู้ป่วยอื่นและบุคลากรทางการแพทย์ในกรณีที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ SARS CoV-2 (47)

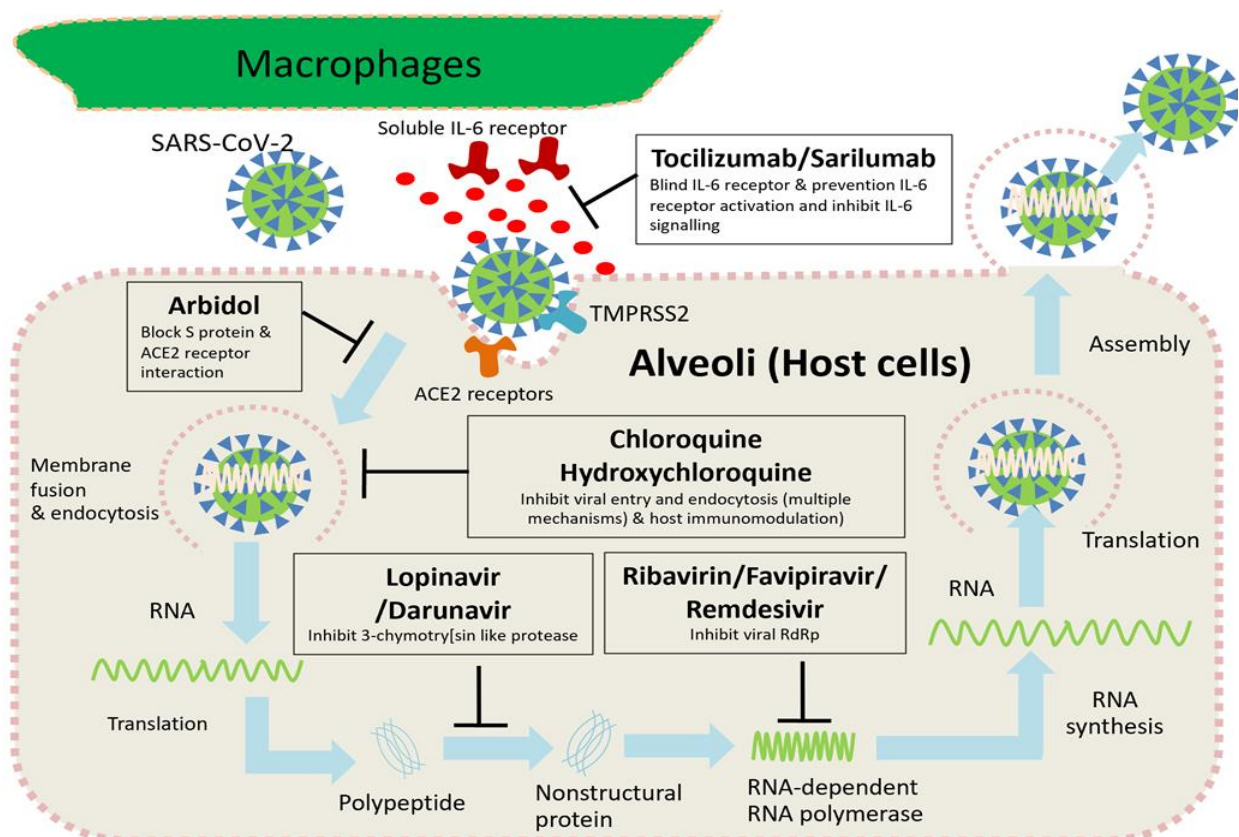
สรุป แนะนำให้หลีกเลี่ยงการบริหารยาสูดพ่นด้วย nebulization ในกรณีหืดกำเริบ โดยใช้ MDI ร่วมกับ spacer และหลีกเลี่ยงหัตถการที่ทำให้เกิดละอองฝอยโดยเช่นการทดสอบสมรรถภาพปอด หากไม่

จำเป็นหรือไม่เร่งด่วนในสถานการณ์ระบาดของไวรัส COVID-19 หากจำเป็นต้องทำควรมีการใช้อุปกรณ์ในการป้องกันสำหรับบุคลากรและมีมาตรการป้องกันการแพร่กระจายละอองฝอยไปยังผู้ป่วยอื่นๆ

อันตรายของยาที่ใช้รักษาหิดและ COVID-19

ยารักษา COVID-19 ประกอบไปด้วยยาต้านไวรัส ยาที่มีผลต่อการติดเชื้อของไวรัส SARS CoV-2 ในเซลล์ และระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ดังรูป 3 ได้แก่ (44)

- 1) ยาต้านไวรัส ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase เช่น Ribavirin, Favipiravir และ Remdesivir และออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-chymotrypsin like protease เช่น Lopinavir และ Darunavir
- 2) ยาต้านไวรัสออกฤทธิ์ยับยั้งการจับ (interaction) ของ S protein กับ ACE2 receptor เช่น umifenovir (Arbidol)
- 3) ยาที่ยับยั้งไวรัสเข้าเซลล์ (Inhibit viral entry) และขบวนการ endocytosis รวมทั้งผลปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulation) เช่น hydroxychloroquine และ chloroquine เป็นต้น
- 4) ยาที่จับกับตัวรับสารเหนี่ยวนำการอักเสบ (inflammatory cytokine receptors) เช่น IL-6 receptor ยับยั้งการกระตุ้น IL-6 receptors และขบวนการในเซลล์ เช่น Tocilizumab และ Sarilumab



รูป 3 กลไก การออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสในการรักษาการติดเชื้อ SARS CoV-2 ดัดแปลง จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข(48)

การบริหารยารักษา COVID-19 ส่วนมากให้ยาเป็นเวลาสั้น ราว 1-2 สัปดาห์ แต่ต้องพึงระวังอันตรกิริยาที่เกิดจากการใช้ยาร่วมกันผ่านทางกลไกเอนไซม์ของตับผ่านทางกลไกเมตาโบไลต์ยาผ่านเอนไซม์ cytochrome system และการกำจัดยาออก รวมทั้งผลด้านสรีรวิทยาที่อาจเพิ่มผลข้างเคียงยาดังกล่าวเมื่อต้องบริหารยาร่วมกัน ดังตาราง 4

ตาราง 4 แสดงอันตรกิริยาของยารักษา COVID-19 และยาที่ใช้ในการรักษาหืดและโรคระบบหายใจ

ยาที่ใช้ในการรักษา SARS-CoV-2	อันตรกิริยา (Drug interaction) เมื่อบริหารยาร่วมกับยาในการรักษาหืดและยาในโรคระบบทางเดินหายใจ
Favipiravir (cytochrome P450 CYP2C8, CYP2E1)	ลดการขับ dexamethasone, hydrocortisone, fexofenadine, oseltamivir ออกจากร่างกาย ลด metabolism ของ montelukast, zafirlukast, theophylline, olodaterol, indacaterol, nicotine, chloroquine, warfarin, และ omeprazole
lopinavir /ritonavir	เพิ่มความเสี่ยงของภาวะ Cushing syndrome จากการรักษาด้วยยา dexamethasone, แต่ไม่จำเป็น ต้องปรับขนาดยา (dose adjustment) แต่ไม่ควรบริหารยาคู่กันหากไม่จำเป็นหรือผลเสียทางระบบ (systemic effect) ไม่พบอันตรกิริยากับ montelukast และ ceterizine
Hydroxychloroquine	การให้ยาร่วมกับ salbutamol เพิ่มความเสี่ยงของหัวใจเต้นผิดจังหวะ (irregular heart rhythm) ไม่พบอันตรกิริยากับ montelukast
Azithromycin	การให้ยาร่วมกับ β_2 agonist เพิ่มความเสี่ยงของหัวใจเต้นผิดจังหวะ (irregular heart rhythm) Using together increase risk of irregular heart rhythm ไม่พบอันตรกิริยากับ fluticasone, budesonide, prednisolone, และ montelukast

สรุป

- การติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่หรือ SARS CoV-2 หรือโรค COVID-19 มีอาการและอาการแสดงในระบบทางเดินหายใจเป็นหลัก เช่น ไอ และ เหนื่อยหอบ
- อาการโรค COVID-19 มีความคล้ายคลึงและมีความแตกต่างจากอาการโรคหืดและภูมิแพ้ ในกรณีที่สงสัยหรือมีปัจจัยเสี่ยงของโรคควรมีการตรวจยืนยันการติดเชื้อ SARS CoV-2
- ไม่มีหลักฐานว่าโรคหืดและโรคภูมิแพ้เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ SARS CoV-2 หรือ COVID-19

- ไม่แนะนำให้หยุดยาสูดพ่น corticosteroid ในผู้ป่วยหืดที่ควบคุมโรคได้ดี ในสถานการณ์ระบาดของไวรัส เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหืดกำเริบมากกว่าการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ
- ไม่มีหลักฐานว่ายาชีววัตถุ (biologic agents) เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัส และแนะนำให้ชดยาดังกล่าวต่อ แต่ควรมีการบริหารจัดการเรื่องตารางฉีดยา การส่งต่อเพื่อฉีดยาที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน ในสถานการณ์ระบาดของไวรัส
- ผู้ป่วยที่ได้รับยารับประทาน corticosteroid ในขนาดต่ำเป็นประจำ ที่ได้สั่งการรักษาจากแพทย์เพื่อควบคุมโรคหืด แนะนำว่าไม่ควรหยุดยาเพราะอาจทำให้หืดกำเริบ หรือต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง
- พิจารณาปรับยารักษาหืดทั้งยาควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการหืดตามระดับอาการ โดยอาศัยการวางแผนปรับยาตามอาการแบบเป็นลายลักษณ์อักษร (written asthma action plan)
- การบริหารยาในรูปแบบของฝอยในหืดกำเริบ พิจารณาหลีกเลี่ยง nebulization โดยให้ใช้เป็น MDI ร่วมกับ spacer แทน เพื่อลดการแพร่กระจายของเชื้อไปยังผู้ป่วยอื่น และบุคลากรทางการแพทย์
- หลีกเลี่ยงเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดละอองฝอยโดยไม่จำเป็น หรือไม่เร่งด่วน และผลการทดสอบไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา เช่น การทดสอบสมรรถภาพปอด การกระตุ้นการเก็บเสมหะ การส่องกล้องหลอดลม เป็นต้น ในสถานการณ์ระบาดของไวรัส
- หากจำเป็นต้องทำเหตุการณ์ก่อให้เกิดละอองฝอย บุคลากรควรมีการแยกผู้ป่วยที่รอตรวจ และบุคลากรควรใช้อุปกรณ์ป้องกันการติดเชื้อส่วนบุคคล เช่น หน้ากาก ถุงมือ หรือแว่นตา ตามมาตรฐานป้องกันโรคติดเชื้อ ตามหลักการของ contact precaution, droplet precaution และ airborne precaution
- พิจารณาอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ในการรักษาหืดและยารักษา COVID-19
- พิจารณาการใช้ telemedicine เพื่อลดการติดต่อสัมผัสระหว่างบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย เช่น โทรศัพท์ประเมินอาการ การส่งยาที่ใช้ประจำผ่านทางพัสดุ และการนัดหมาย หรือการปรับยาตามอาการภายใต้คำแนะนำของแพทย์ผ่านทางระบบสารสนเทศ ในสถานการณ์การระบาดของไวรัส

เอกสารอ้างอิง

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. J Infect Public Health. 2020;13(5):667-73.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical & therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-7.

3. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
4. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear Nose Throat J*. 2020:0145561320920762.
5. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020:2000688.
6. Zhang J-j, Dong X, Cao Y-y, Yuan Y-d, Yang Y-b, Yan Y-q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020.
7. Team CC-R. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6.
8. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, et al. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Case Series from New York. *N Engl J Med*. 2020.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
10. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020.
11. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: Istituto Superiore di Sanità 2020 [cited 2020]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths>.
12. Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(21):2738-43.
13. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90.
14. Peters M, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios C, Montgomery M, et al. COVID-19 Related Genes in Sputum Cells in Asthma: Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
15. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.

16. Singanayagam A, Johnston SL. Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Review of mechanisms that underlie risks. *J Allergy Clin Immunol*.
17. Yang M, Zhang Y, Chen H, Lin J, Zeng J, Xu Z. Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019;47(3):377-85.
18. Liao H, Yang Z, Yang C, Tang Y, Liu S, Guan W, et al. Impact of viral infection on acute exacerbation of asthma in out-patient clinics: a prospective study. *J Thorac Dis*. 2016;8(3):505-12.
19. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asthma*. 2014;69(4):510-6.
20. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):724-9.e2.
21. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujiike M, Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020:2020.03.11.987016.
22. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020:S2212-5345(20)30005-8.
23. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.
24. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 104(2):188-96.
25. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-93.
26. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58.

27. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96.
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
29. Roupaphel NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):814-22.
30. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2019;7(1):46-59.
31. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458-68.
32. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985-92.
33. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol*. 2010;84(15):7418-26.
34. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1735-43.e9.
35. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1901046.
36. GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2020: Global Initiative for Asthma 2020 [Available from: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>].
37. Reddel HK, Jenkins C, Quirce S, Sears MR, Bateman ED, O'Byrne PM, et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur Respir J*. 2011;38(3):584-93.
38. Beasley R, Braithwaite I, Semprini A, Kearns C, Weatherall M, Harrison TW, et al. ICS-formoterol reliever therapy stepwise treatment algorithm for adult asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901407.

39. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):918-27.
40. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator Delivery in Acute Airflow Obstruction: A Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1736-44.
41. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency Department Treatment of Severe Asthma: Metered-Dose Inhaler Plus Holding Chamber Is Equivalent in Effectiveness to Nebulizer. *Chest.* 1993;103(3):665-72.
42. Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia.* 2020.
43. BTS. BTS Advice for Community Respiratory Services in relation to COVID19 2020 [Available from: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/]
44. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory medicine.* 2020;8(5):506-17.
45. Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic – a narrative review. *Anaesthesia.* 2020;n/a.
46. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(12).
47. McEnery T, Gough C, Costello RW. COVID-19: Respiratory support outside the intensive care unit. *The Lancet Respiratory medicine.* 2020:S2213-600(20)30176-4.
48. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020.