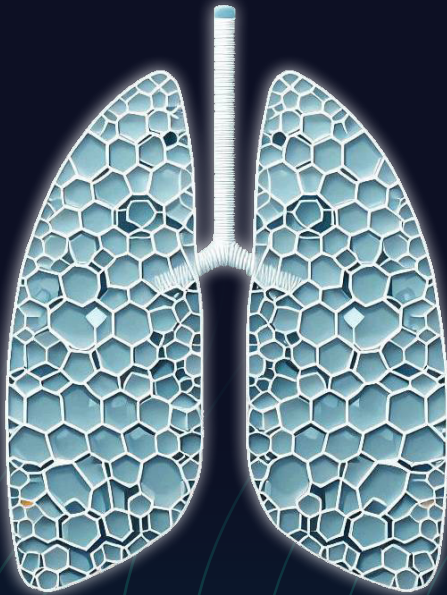




**แนวเวชปฏิบัติ
การวินิจฉัยและรักษา
ภาวะปอดเป็นพังพืดชนิดลุกลามในผู้ใหญ่
พ.ศ. 2567**

**Recommendation on the Diagnosis and Treatment of
Progressive Pulmonary Fibrosis**



สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

แนวเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2567

ISBN	978-616-8134-12-2
จัดพิมพ์โดย	สมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ Thoracic Society of Thailand under Royal Patronage 1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กทม. 10400 โทรศัพท์: 0-2042-6994 Email: thaitst@gmail.com
พิมพ์ครั้งที่ 1	สิงหาคม 2567
จำนวนหน้า	46 หน้า
จำนวนพิมพ์	1,500 เล่ม
พิมพ์ที่	ห้างหุ้นส่วนจำกัด เนคสเทป ดีไซน์
สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติการพิมพ์	

คำนำ

โรคปอดอินเตอร์สติเชียลเป็นกลุ่มโรคที่แพทย์ผู้ดูแลมีความเข้าใจในพยาธิกำเนิด การดำเนินโรคและการรักษา รวมถึงการให้การพยากรณ์โรคน้อยมากในอดีต เนื่องจากพบผู้ที่ป่วยด้วยกลุ่มโรคนี้ไม่มาก และข้อมูลการศึกษามีน้อย ส่วนมากผลการรักษามักไม่ดี อัตราการเสียชีวิตสูง ในบางภาวะอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างจากโรคมะเร็งปอด

จนกระทั่งมีการค้นพบการรักษาที่แม้ไม่สามารถทำให้โรคนี้นหายได้แต่ก็สามารถชะลอการดำเนินโรคให้ช้าลงได้ นำมาซึ่งความสนใจในการศึกษาโรคกลุ่มนี้มากขึ้น ปัจจุบันเราทราบว่าโรคกลุ่มนี้ประกอบด้วยโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุหลายชนิดแต่ละชนิดมีการดำเนินโรค การพยากรณ์โรค และการรักษาที่แตกต่างกัน มีกลุ่มแพทย์และนักวิทยาศาสตร์ที่รวมกันเพื่อศึกษากลุ่มโรคเหล่านี้โดยเฉพาะทำให้ความรู้อันนี้เจริญงอกงามอย่างที่ไม่เคยปรากฏมาก่อน

จึงเป็นที่น่ายินดีที่อายุรแพทย์โรคระบบการหายใจได้รวมกลุ่มกันเพื่อรวบรวมความรู้ด้านนี้โดยเน้นไปในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคลักษณะลูกกลมในผู้ป่วยโรค non-IPF fibrotic ILD ซึ่งแม้จะยังมีความหลากหลายในพยาธิกำเนิดแต่ก็มีคุณลักษณะบางอย่างที่พบร่วมกัน การดูแลรักษาบางอย่างสามารถใช้ร่วมกันได้ โดยได้พยายามวางแนวเวชปฏิบัติให้อายุรแพทย์ที่ไม่ได้ติดตามความก้าวหน้าด้านนี้สามารถนำความรู้ไปใช้ในการช่วยผู้ป่วยได้

อย่างไรก็ตามเวชปฏิบัติเป็นสิ่งที่เปลี่ยนแปลงตลอดเวลาความรู้ความเข้าใจในวันข้างหน้าอาจนำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงวิธีการดูแลรักษาถึงขั้นที่การดูแลรักษาในปัจจุบันอาจเป็นสิ่งที่ไม่ควรทำดังที่ได้เคยเกิดมาแล้ว

ในนามของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ขอขอบคุณในความอุตสาหะของคณะผู้จัดทำจนสามารถประสบความสำเร็จในการทำแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้การประกอบเวชปฏิบัติของอายุรแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยทำได้ง่ายด้วยความเข้าใจที่ถูกต้องมากขึ้น

รศ.นพ. แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
นายกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

สารบัญ

คำนำ	2
รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ	5
ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์	5
หลักการและเหตุผล	6
วัตถุประสงค์และกลุ่มเป้าหมาย	7
วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ	8
คำชี้แจงคุณภาพของหลักฐานและระดับของคำแนะนำ	9
สรุปคำแนะนำ	11
1. บทนำ	13
2. การศึกษาเกณฑ์ต่าง ๆ ในการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลม	14
3. ความชุกของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลม และสถานการณ์ในประเทศไทย	16
4. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลม	18
5. แนวทางการสืบค้น	23
6. แนวทางการติดตาม	25
7. การรักษา	26
การรักษาจำเพาะ	26
ยาต้านพังผืด	27
คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน	29
การใช้ยาต้านพังผืดร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน	30
การใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกัน	32
เกณฑ์การพิจารณาเริ่มยาต้านพังผืดในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลม	33
ข้อห้ามและข้อควรระวังของการใช้ยาต้านพังผืด	33
การตรวจติดตามหลังการเริ่มยาต้านพังผืด	34
เกณฑ์การพิจารณาหยุดยารักษาด้วยยาต้านพังผืด	34
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาต้านพังผืดและการดูแลรักษา	35
การรักษาอื่น ๆ	37
8. เอกสารอ้างอิง	39

สารบัญ

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	น้ำหนักของคำแนะนำ (strength of recommendation)	9
ตารางที่ 2	คุณภาพของหลักฐาน (quality of evidence)	10
ตารางที่ 3	สรุปคำแนะนำ	11
ตารางที่ 4	เกณฑ์การวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามจากการศึกษาและคำแนะนำต่าง ๆ	15
ตารางที่ 5	ความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม	17
ตารางที่ 6	เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยสมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทยฯ	22
ตารางที่ 7	แนวทางการติดตามผู้ป่วยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม	25
ตารางที่ 8	ข้อมูลพื้นฐานของยา nintedanib และ pirfenidone	28
ตารางที่ 9	ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยาต้านพังผืด	34
ตารางที่ 10	แนวทางการบริหารยากรณีต้องเสียจากการใช้ยา nintedanib	36

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ

1. รศ.นพ. กมล แก้วกิติณรงค์
2. อ.พญ. กิตติมา บำงพัฒนาศิริ
3. รศ.นพ. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
4. ผศ.พญ. ไพลิน รัตนวัฒน์กุล
5. อ.นพ. อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา
6. ผศ.นพ. ชาญชัย เพชรนาค
7. พ.ต.หญิง พญ. ดุจรัตน์ สมบูรณ์วิบูลย์
8. รศ.พญ. ปัญญ์ชลี แก่นเมือง
9. ผศ.พญ. ณิชชนก นียตีวัฒน์ชาญชัย

ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

หลักการและเหตุผล

โรคปอดอินเตอร์สติเชียล (interstitial lung disease, ILD) เป็นกลุ่มโรคที่มีความหลากหลายทางพยาธิกำเนิด พยาธิสภาพ การดำเนินโรคและการรักษา หลายโรคมีการดำเนินโรคแบบลุกลามและมีผลต่ออัตราการตาย โดยเฉพาะโรคที่มีพยาธิสภาพแบบพังผืด (fibrosis) โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) เป็นโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีพยาธิสภาพพังผืดที่ไม่ทราบสาเหตุที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี โดยมีอัตราการรอดชีวิตประมาณ 3-5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยโรค และมีการศึกษาว่าโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีพยาธิสภาพพังผืดที่ไม่ใช่โรค IPF (non-IPF fibrotic ILD) ที่มีการลุกลามจะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นเดียวกับ IPF⁽¹⁾ จึงมีความจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วเพื่อหาสาเหตุและรักษาอย่างทันท่วงที

การศึกษาการใช้ยาต้านพังผืดในการรักษาโรค IPF พบว่าสามารถลดอัตราการลดลงของสมรรถภาพปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก ต่อมาจึงเริ่มมีการศึกษาการใช้ยาต้านพังผืดในผู้ป่วยกลุ่ม non-IPF fibrotic ILD ที่มีการลุกลามของโรค โดยในระยะแรกนั้นยังไม่มีข้อกำหนดนิยามหรือเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยการลุกลามของโรคที่เกิดจากพยาธิสภาพพังผืด ในแต่ละการศึกษาจะใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่แตกต่างกัน โดยเกณฑ์ดังกล่าวนี้มาจาก การปรับและอ้างอิงตามการศึกษาในผู้ป่วย IPF ในเวชปฏิบัติจึงมักใช้เกณฑ์วินิจฉัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (inclusion criteria) ของการศึกษาต่าง ๆ เป็นหลัก การศึกษา INBUILD เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่มีการลุกลามของโรคจากพยาธิสภาพพังผืด ได้ให้นิยามโรคที่มีการลุกลามของพังผืดนี้ว่า “progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD)”⁽²⁾ ต่อมาสมาคมวิชาชีพนานาชาติได้เสนอนิยามของโรคกลุ่มนี้ใหม่เพื่อให้การวินิจฉัยและการประเมินภาวะนี้เป็นมาตรฐานยิ่งขึ้นเพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและงานวิจัยในอนาคต โดยใช้คำว่า “progressive pulmonary fibrosis (PPF)” ซึ่งมีรายละเอียดที่แตกต่างจากเกณฑ์ PF-ILD หลายประการ ทำให้แพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความสับสนในการวินิจฉัย อีกทั้งการให้การรักษายังมีรายละเอียดที่สำคัญหลายประการ

ทางสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ จึงพิจารณาจัดทำแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ขึ้น เพื่อเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในการวินิจฉัย ติดตามและให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย แต่ไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับในการปฏิบัติ แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วย สิทธิการรักษาพยาบาล ศักยภาพของบุคลากร และทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละโรงพยาบาล คณะทำงานขอสงวนสิทธิ์ในการนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมายโดยไม่ผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญ และเนื่องจากความรู้ทางการแพทย์มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็วและตลอดเวลา ดังนั้นเนื้อหาในแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ต่อไปอาจไม่ทันสมัยและต้องมีการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องในอนาคต

วัตถุประสงค์และกลุ่มเป้าหมาย

วัตถุประสงค์ของแนวเวชปฏิบัติ

1. เพื่อพัฒนาแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยโรค non-IPF fibroticILD ที่มีภาวะภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามสำหรับอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจในประเทศไทย
2. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค non-IPF fibroticILD ที่มีภาวะภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามสำหรับอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจในประเทศไทย
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับอายุรแพทย์ในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรค non-IPF fibroticILD ที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามในประเทศไทย เพื่อส่งเสริมให้มีการส่งต่อผู้ป่วยไปยังอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

กลุ่มเป้าหมาย

1. อายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ
2. อายุรแพทย์

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรค non-IPF fibroticILD ที่มีภาวะภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามในประเทศไทย

วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ

การจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้อาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน และการให้คำแนะนำได้มาจากความเห็นพ้องของคณะทำงานที่สอดคล้องกับนโยบายด้านสาธารณสุขของประเทศไทย คณะทำงานประกอบด้วยตัวแทนของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ จำนวน 9 ท่าน ทำหน้าที่ทบทวนหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยโรคปอดติดเชื้อที่มีภาวะลิ่มเลือดจากพังผืด โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล Medline (OVID หรือ PubMed) เพื่อหางานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) การวิเคราะห์หัตถ์ไม้มาน (meta-analysis) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ช่วงเวลาตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2557 จนถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2567 แต่กรณีที่ไม่มีการศึกษาในรูปแบบดังกล่าว จะรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective review) การศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปพล (cohort study) การศึกษาวิเคราะห์หัตถ์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case-control study) และรายงานผู้ป่วย (case report หรือ case series) โดยใช้การศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น

คณะทำงานได้ร่วมกันประชุม 3 ครั้ง เพื่อทบทวนและนำเสนอหลักฐานทางวิชาการที่รวบรวมมา และจัดทำคำแนะนำ (statement) และส่งคำแนะนำให้ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์ ได้แก่ สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ ทางสื่ออิเล็กทรอนิกส์ ใช้หลักการของ AGREE Instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation)⁽³⁾ เพื่อแสดงความคิดเห็น ให้ข้อเสนอแนะ และแสดงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำอย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำน้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำอยู่ระหว่างร้อยละ 70-74.9 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้ที่ไม่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้น

หลังจากนั้นคณะทำงานได้แก้ไขและปรับปรุงคำแนะนำตามข้อเสนอแนะที่ได้รับตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ และจะมีการทบทวนแนวเวชปฏิบัติทุก 5 ปีหรือเมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้อง การเผยแพร่แนวเวชปฏิบัตินี้จะมีการนำเสนอในที่ประชุมวิชาการทางการแพทย์ บรรจุลงในเว็บไซต์ของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ

คำชี้แจงน้ำหนักของคำแนะนำ (strength of recommendation) และ คุณภาพของหลักฐาน (quality of evidence)

การให้น้ำหนักของคำแนะนำ (strength of recommendation) และระดับของคุณภาพหลักฐาน (quality of evidence) (ตารางที่ 1 และ 2) พิจารณาตามหลักของแนวทางการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ (guide to develop clinical practice guidelines) ที่จัดทำโดยแพทยสภาร่วมกับราชวิทยาลัยแพทย์เฉพาะทางสาขาต่างๆ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพ⁽³⁾

ตารางที่ 1 น้ำหนักของคำแนะนำ (strength of recommendation)

น้ำหนักของคำแนะนำ		คำอธิบาย
++	แนะนำอย่างยิ่ง (strongly recommend)	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประสิทธิภาพและมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost effective) (ควรทำ)
+	แนะนำ (recommend)	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประสิทธิภาพต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ (อาจไม่ทำก็ได้ ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม: นำทำ)
+/-	ไม่แนะนำ และ ไม่คัดค้าน (neither recommend nor against)	ความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)
-	ไม่แนะนำ (not recommend)	ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น (อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น แต่โดยทั่วไป “ไม่นำทำ”)
--	ไม่แนะนำอย่างยิ่ง (strongly not recommend)	ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

ตารางที่ 2 คุณภาพของหลักฐาน (quality of evidence)

คุณภาพของหลักฐาน	ที่มาของหลักฐาน
1	1.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled clinical trials) หรือ 1.2 การศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, randomized controlled, clinical trial) อย่างน้อย 1 ฉบับ
2	2.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) หรือ 2.2 การศึกษาควบคุมแต่ไม่สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ 2.3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผล (cohort study) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case-control study) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่งต่อกลุ่ม หรือ 2.4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก
3	3.1 การศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) หรือ 3.2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)
4	4.1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบด้วยความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ 4.2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่ม และคณะผู้ศึกษาต่างคณะอย่างน้อย 2 ฉบับ
รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะราย จะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้	

สรุปคำแนะนำ

ตารางที่ 3 สรุปคำแนะนำ

ลำดับ	คำแนะนำ	คุณภาพ ของ หลักฐาน	น้ำหนัก ของ คำแนะนำ	ความเห็น พ้อง ต้องกัน (ร้อยละ)
1	วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยอาศัยความเห็นจากทีมแพทย์สหสาขา และปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ	4	+	97.2
2	วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยใช้เกณฑ์ร่วม (combined criteria) 2 ใน 3 ข้อของลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางสรีรวิทยา และลักษณะทางรังสีวิทยา ในระยะเวลา 12 เดือน	2	+	100
3	วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยใช้เกณฑ์เดี่ยว (stand-alone criteria) ได้แก่ relative FVC decline \geq 10% ในระยะเวลา 24 เดือน	2	+	86.1
4	กรณีที่มี DLCO ต่ำไม่เป็นสัดส่วนกับ FVC แนะนำให้หาโรคร่วมหรือสาเหตุอื่นด้วย เช่น ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง พยาธิสภาพถุงลมโป่งพอง และเทคนิคของการทดสอบไม่ดี เป็นต้น	4	+	100
5	วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ non-IPF fibrotic ILD แล้ว	2	++	97.2
6	วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามเมื่อผู้ป่วยไม่มีโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของการแย่งลง	2	++	100
7	แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามอย่างต่อเนื่อง	4	++	100

ตารางที่ 3 สรุปคำแนะนำ (ต่อ)

ลำดับ	คำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	น้ำหนักของคำแนะนำ	ความเห็นพ้องต้องกัน (ร้อยละ)
8	แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม	2	+	100
9	ไม่แนะนำและไม่คัดค้านการใช้ยา pirfenidone ในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม	3	+/-	94.4
10	ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ยาต้านพังผืดเพื่อการรักษาผู้ป่วยภาวะกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation)	4	-	97.2
11	แนะนำให้รักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยการใช้ยาต้านพังผืดร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน (combination therapy) ถ้าไม่มีข้อห้าม เพื่อการรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุ โดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา	4	+	91.7
12	แนะนำให้เริ่มยาทีละชนิด (sequential therapy) ในการรักษาร่วมกัน (combination therapy) ระหว่างยาต้านพังผืดและคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน โดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา	4	+	94.4
13	ไม่แนะนำให้รักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยการใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกัน	4	-	97.2
14	แนะนำให้การรักษาโดยการไม่ใช้ยาและการให้วัคซีนที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามทุกราย	4	++	100

DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, force vital capacity

โรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (interstitial lung disease, ILD) เป็นกลุ่มโรคที่มีความหลากหลายทางพยาธิกำเนิด พยาธิสภาพ การดำเนินโรคและการรักษา หลายโรคมีการดำเนินโรคแบบลุกลามโดยโรคที่มีพยาธิสภาพแบบพังผืด (fibrosis) มีโอกาสเกิดการลุกลามได้และมีผลต่ออัตราการตาย การจำแนกชนิดโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลที่มีพยาธิสภาพพังผืด (fibrotic ILD) นั้น อาจแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ตามโรคที่เป็นสาเหตุ ได้แก่

1. **โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)** เป็นโรคที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีโดยมีระยะเวลาการรอดชีวิตประมาณ 3-5 ปี⁽⁴⁾ ลักษณะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกชนิดความละเอียดสูง (high resolution computed tomography, HRCT) หรือลักษณะทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ usual interstitial pneumonia (UIP) pattern แต่สืบค้นไม่พบสาเหตุของโรค
2. **โรคปอดอินเตอร์สตีเชียลที่มีพยาธิสภาพพังผืดที่ไม่ใช่โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (non-IPF fibrotic ILD)** เป็นกลุ่มโรค ILD ที่มีลักษณะของพังผืดจาก HRCT หรือลักษณะทางพยาธิวิทยา โดยอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคแพ้ภูมิตัวเอง (connective tissue disease, CTD) โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน (hypersensitivity pneumonitis, HP) ซาร์คอยโดซิส (sarcoidosis) และ idiopathic interstitial pneumonia เป็นต้น โดยอาจมีลักษณะของพังผืดจาก HRCT ได้หลากหลายขึ้นอยู่กับโรคที่เป็นสาเหตุ เช่น UIP, fibrotic non-specific interstitial pneumonia (NSIP) และ fibrotic HP เป็นต้น

มีการศึกษาว่าการดำเนินโรคของผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD หลายรายจะมีการลุกลามของโรคและมีการพยากรณ์โรคไม่ดีเช่นเดียวกับผู้ป่วย IPF⁽¹⁾ ในระยะแรกยังไม่มีการกำหนดนิยามหรือเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยการลุกลามของโรคที่เกิดจากพยาธิสภาพพังผืด ในแต่ละการศึกษาจะใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่แตกต่างกัน โดยเกณฑ์ดังกล่าวนี้ นำมาจากการปรับและอ้างอิงตามการศึกษาในผู้ป่วย IPF ในเวชปฏิบัติจึงมักใช้เกณฑ์วินิจฉัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (inclusion criteria) ของการศึกษาต่าง ๆ เป็นหลัก

คณะทำงานเสนอให้ใช้คำภาษาไทยทดแทนว่า “ภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม” และได้พิจารณาเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยโดยอ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการที่มีในปัจจุบัน ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยภาวะนี้ได้ตั้งแต่โรคเริ่มมีการลุกลาม เพื่อให้มีการติดตามและเริ่มต้นการรักษาได้อย่างทันท่วงที อีกทั้งยังให้คำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาโดยการใช้อย่างยาด้านพังผืดที่ครอบคลุมถึงการใช้อย่างยาด้านพังผืดร่วมกับยาอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุ เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น และการใช้อย่างยาด้านพังผืดหลายชนิดร่วมกัน

การศึกษาเกณฑ์ต่าง ๆ ในการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม

เมื่อปี พ.ศ. 2560 เริ่มมีรายงานการศึกษาการใช้ยาต้านพังผืด (antifibrotics) ในผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่มีการลุกลามของโรค ซึ่งการศึกษาในระยะแรกนั้นยังไม่มีกำหนดนิยามหรือเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยการลุกลามของโรคที่เกิดจากพยาธิสภาพพังผืด ในแต่ละการศึกษาจะใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่แตกต่างกัน โดยเกณฑ์ดังกล่าวนี้ นำมาจากการปรับและอ้างอิงตามการศึกษาในผู้ป่วย IPF

การศึกษา INBUILD เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่มีการลุกลามของโรคจากพยาธิสภาพพังผืด ได้ให้นิยามภาวะที่มีการลุกลามของพังผืดนี้ว่า “**progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD)**”⁽²⁾ ซึ่งเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยของการศึกษานี้ประกอบด้วยเกณฑ์เดียว คือ ค่าสมรรถภาพปอดที่แยกลง ได้แก่ relative force vital capacity (FVC) decline $\geq 10\%$ และใช้เกณฑ์ร่วมอื่น ๆ ในกรณีที่ไม่เข้ากับเกณฑ์สมรรถภาพปอดดังกล่าวในช่วงระยะเวลาการประเมิน 24 เดือน (ตารางที่ 4)

ต่อมาในปี พ.ศ. 2565 สมาคมวิชาชีพนานาชาติได้เสนอนิยามของโรคกลุ่มนี้ใหม่เพื่อให้การวินิจฉัยและการประเมินภาวะนี้เป็นมาตรฐานยิ่งขึ้นเพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและงานวิจัยในอนาคต โดยใช้คำว่า “**progressive pulmonary fibrosis (PPF)**”^(5, 6) ซึ่งการวินิจฉัยภาวะนี้แนะนำให้พิจารณาหลายเกณฑ์ร่วมกัน ได้แก่ ลักษณะทางคลินิก การทดสอบสมรรถภาพปอด และลักษณะของ HRCT (ตารางที่ 4)

การศึกษาของ Khor และคณะ⁽⁷⁾ เปรียบเทียบการวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามในผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ทั้งหมด 753 คน โดยใช้เกณฑ์ต่าง ๆ ที่เคยมีการศึกษามา (ตารางที่ 4) พบว่ามีผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ร้อยละ 17 ที่มีลักษณะเข้าได้กับทุกเกณฑ์ที่ทำการศึกษา แต่หากใช้เกณฑ์ PF-ILD ตามการศึกษา INBUILD อย่างเดียวจะมีผู้ป่วยร้อยละ 36.7 ที่เข้าเกณฑ์ โดยเปรียบเทียบกับเกณฑ์ PPF จะพบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมดร้อยละ 29.7 โดยมี transplant-free survival ที่ 1 และ 3 ปีเท่ากับ 91 และ 68 ซึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างเกณฑ์ PF-ILD และ PPF และพบว่าหากใช้เกณฑ์ของค่าสมรรถภาพปอดแต่เพียงอย่างเดียวในการวินิจฉัยตามเกณฑ์ของการศึกษา RELIEF⁽⁸⁾ จะทำให้พบผู้ป่วยที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามร้อยละ 23 ซึ่งไม่แตกต่างกัน แต่พบว่า transplant-free survival ที่ 1 และ 3 ปี น้อยกว่าอีก 2 เกณฑ์ คือ ร้อยละ 89 และ 66 จึงมีคำแนะนำว่าการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามควรพิจารณาใช้การประเมินด้านต่าง ๆ ร่วมกัน⁽⁹⁾ ได้แก่ ลักษณะทางคลินิก การทดสอบสมรรถภาพปอด และลักษณะของ HRCT เนื่องจากอาจมีผลต่อการพยากรณ์โรคและการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านพังผืด

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามจากการศึกษาและคำแนะนำต่าง ๆ^(5, 6, 8, 10, 11)

เกณฑ์	การศึกษา INBUILD (พ.ศ. 2562)	การศึกษา RELIEF (พ.ศ. 2564)	Cottin และคณะ (พ.ศ. 2561)	Cottin และคณะ (พ.ศ. 2561)	คำแนะนำ PPF (พ.ศ. 2565)
การใช้เกณฑ์เดี่ยว (stand-alone criteria)					
ลักษณะทางสรีรวิทยา	Relative FVC decline $\geq 10\%$	Annual FVC decline $\geq 5\%$	Relative FVC decline $\geq 10\%$ หรือ	Relative FVC decline $\geq 10\%$	ไม่มี
			Relative DLCO decline $\geq 15\%$		
การใช้เกณฑ์รวม (combined criteria) อย่างน้อย 2 ใน 3 ของหมวดหมู่ต่อไปนี้					
ลักษณะทางคลินิก	อาการและอาการแสดง แย่ง	ไม่มี	อาการและอาการแสดง แย่ง	อาการและอาการแสดง แย่ง	อาการและอาการแสดง แย่ง
ลักษณะทางสรีรวิทยา	Relative FVC decline 5-10%	ไม่มี	Relative FVC decline 5-10%	Relative FVC decline 5-10%	Absolute FVC decline $\geq 5\%$ หรือ Absolute DLCO decline $\geq 10\%$
				ลักษณะและปริมาณ พังผืดแย่งจาก HRCT	ลักษณะและปริมาณ พังผืดแย่งจาก HRCT
ระยะเวลาการประเมิน	24 เดือน	6-24 เดือน	24 เดือน	24 เดือน	12 เดือน

DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, force vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; PPF, progressive pulmonary fibrosis

ความชุกของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม และสถานการณ์ในประเทศไทย

มีรายงานการศึกษาพบว่า non-IPF fibrotic ILD หลายโรคสามารถมีการดำเนินโรคแบบลุกลามได้ โดยมีความชุกแตกต่างกันไปตามประชากรที่ศึกษาและเกณฑ์การวินิจฉัย (ตารางที่ 5)⁽¹²⁻¹⁶⁾ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยกลุ่มที่เข้าเกณฑ์ของ PF-ILD เท่ากับร้อยละ 64.5 และกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์ PF-ILD เท่ากับร้อยละ 89.5⁽¹⁷⁾ และมีรายงานอัตราการตายในผู้ป่วย PF-ILD เท่ากับร้อยละ 27.8

สถานการณ์ในประเทศไทย

ประเทศไทยยังไม่มีการรวบรวมข้อมูลความชุกและลักษณะของผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่มีการลุกลามของโรคจากพยาธิสภาพพังผืดเนื่องจากยังมีความหลากหลายในเกณฑ์การวินิจฉัย การศึกษานำร่อง (pilot study) ของพหุสถาบัน (multicenter) ของโรงพยาบาลตติยภูมิ 5 แห่งในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2567 ทบทวนผู้ป่วย non-IPF ILD จำนวน 856 ราย (ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2565) พบผู้ป่วยจำนวน 53 คนที่เข้าเกณฑ์ของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม แยกตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้

- เกณฑ์การวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ PPF ร้อยละ 98.1
- เกณฑ์การวินิจฉัย PF-ILD ตามการศึกษา INBUILD ร้อยละ 69.8
- เกณฑ์เดี่ยว ได้แก่ relative FVC decline $\geq 10\%$ ร้อยละ 47.2

ค่ากลาง (median) ของระยะเวลาการติดตามเท่ากับ 47 เดือน พบว่ามีอัตราการลดลงเฉลี่ยของ FVC เท่ากับ 160 ลิตรต่อปี (6.4% predicted) มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3.8 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านพังผืด ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ PPF และ PF-ILD มีอัตราการตายเท่ากับร้อยละ 15.4 และร้อยละ 18.9 ตามลำดับซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจอนุมานได้ว่าเกณฑ์ของ PPF จะช่วยวินิจฉัยภาวะลุกลามของโรคปอดเป็นพังผืดได้มากกว่าเกณฑ์ของ PF-ILD และพบว่าผู้ป่วยที่มี relative FVC decline $\geq 10\%$ มีอัตราการตายถึงร้อยละ 24

สาเหตุของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามในการศึกษานำร่องดังกล่าว ได้แก่ โรคแพภูมิตัวเอง (ร้อยละ 77.4) โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืด (ร้อยละ 7.6) โรคปอดอินเตอร์สตีเซียชนิดไม่ทราบสาเหตุที่ไม่ใช่ IPF (ร้อยละ 7.6) และซาร์คอยโดซิส (ร้อยละ 1.9) ลักษณะ HRCT ส่วนใหญ่เป็น fibrotic NSIP (ร้อยละ 66) และ UIP (ร้อยละ 26.4) และพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการลุกลามของพังผืด ได้แก่ โรคหนึ่งแข็งและภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง และมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยที่มีลักษณะ UIP จาก HRCT มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่ HRCT ไม่มีลักษณะ UIP (ร้อยละ 80 และ 96.7 ตามลำดับ) แต่เนื่องจากจำนวนประชากรน้อยจึงยังไม่สามารถวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการตายได้ซึ่งต้องรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่ 5 ความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม⁽¹²⁻¹⁶⁾

สาเหตุของโรค non-IPF fibrotic ILD	ความชุกของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (ร้อยละ)	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามและอัตราการตาย
โรคแพ้ภูมิตัวเอง	18-32	<ul style="list-style-type: none"> • ค่าสมรรถภาพปอดเริ่มต้นเมื่อแรกวินิจฉัยต่ำหรือลดลงเร็ว
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	32	<ul style="list-style-type: none"> • อายุมาก • เพศชาย • สูบบุหรี่ • ลักษณะ UIP จากการตรวจ HRCT • ปริมาณความผิดปกติ (extent) จาก HRCT > ร้อยละ 20 • FVC < 70% predicted
โรคหนังแข็ง	40	<ul style="list-style-type: none"> • เพศชาย • เชื้อชาติแอฟริกัน • Diffuse cutaneous type • ระยะเวลาการวินิจฉัยโรคน้อยกว่า 7 ปี • Anti-Scl-70 antibodies • ปริมาณความผิดปกติจาก HRCT > ร้อยละ 20 • ค่าสมรรถภาพปอดเริ่มต้นเมื่อแรกวินิจฉัยต่ำ ได้แก่ FVC < 65% predicted และ DLCO ≤ 55% predicted
โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืด	21	<ul style="list-style-type: none"> • ไม่สามารถกำจัดสาเหตุได้ • ลักษณะ UIP จากการตรวจ HRCT • ค่าสมรรถภาพปอดเริ่มต้นเมื่อแรกวินิจฉัยต่ำหรือลดลงเร็ว
ซาร์คอยโดซิส	13	<ul style="list-style-type: none"> • ประชากรผิวดำ • ปริมาณความผิดปกติจาก HRCT > ร้อยละ 20 • มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงร่วมด้วย

DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, force vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; PPF, progressive pulmonary fibrosis

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลม

คำแนะนำที่ 1

วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลมโดยอาศัยความเห็นจากทีมแพทย์สหสาขา และปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ +, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.2

คำแนะนำที่ 2

วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลมโดยใช้เกณฑ์ร่วม (combined criteria) 2 ใน 3 ข้อของลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางสรีรวิทยา และลักษณะทางรังสีวิทยา ในระยะเวลา 12 เดือน

คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ +, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

คำแนะนำที่ 3

วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลมโดยใช้เกณฑ์เดี่ยว (stand-alone criteria) ได้แก่ relative FVC decline $\geq 10\%$ ในระยะเวลา 24 เดือน

คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ +, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 86.1

คำแนะนำที่ 4

กรณีที่ DLCO ต่ำไม่เป็นสัดส่วนกับ FVC แนะนำให้หาโรคร่วมหรือสาเหตุอื่นด้วย เช่น ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง พยาธิสภาพถุงลมโป่งพอง และเทคนิคของการทดสอบไม่ตี เป็นต้น

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ +, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

การวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลมควรพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกหลายอย่างร่วมกัน เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยและโรครมีความหลากหลาย การใช้เกณฑ์อย่างใดอย่างหนึ่งอาจทำให้การวินิจฉัยล่าช้า และมีผลต่อการพยากรณ์โรค⁽⁷⁾ โดยทั่วไปแนะนำให้พิจารณาจากลักษณะต่อไปนี้

1. ลักษณะทางคลินิก
2. ลักษณะทางสรีรวิทยา
3. ลักษณะทางรังสีวิทยา

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงแย่งได้แก่

- เหนื่อยมากขึ้น ประเมินจากอาการ และแบบประเมินอาการเหนื่อย เช่น modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale เป็นต้น
- ไอมากขึ้น
- ระดับออกซิเจนปลายนิ้ว (pulse oximetry) ต่ำลง โดยประเมินทั้งขณะพักและหลังออกกำลังกายหรือมีกิจกรรม (exertional desaturation)

ลักษณะทางสรีรวิทยา

เกณฑ์ทางสรีรวิทยาจากการทดสอบสมรรถภาพปอดอนุมานจากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรค IPF เนื่องจากการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคคล้ายกัน โดยพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ FVC และ DLCO โดยสามารถคำนวณการเปลี่ยนแปลงได้เป็น 2 แบบ คือ absolute decline และ relative decline (สมการที่ 1-3)

สมการที่ 1

$$\text{Absolute FVC decline (\%)} = \text{Baseline FVC \%predicted} - \text{Final FVC \%predicted}$$

สมการที่ 2

$$\text{Absolute DLCO decline (\%)} = \text{Baseline DLCO \%predicted} - \text{Final DLCO \%predicted}$$

สมการที่ 3

$$\text{Relative FVC decline (\%)} = \frac{(\text{Baseline FVC} - \text{Final FVC})}{\text{Baseline FVC}} \times 100$$

คำแนะนำล่าสุดจากสมาคมวิชาชีพนานาชาติแนะนำให้พิจารณาการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดโดยใช้การคำนวณแบบ absolute decline⁽⁶⁾ อาจจะเนื่องมาจากความง่ายในการคำนวณและมีการศึกษายืนยันว่าทั้ง absolute decline และ relative decline สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคเช่นเดียวกัน^(18, 19) อย่างไรก็ตาม การคำนวณการเปลี่ยนแปลงแบบ relative decline (สมการที่ 3) จะมีความไวในการตรวจพบการเปลี่ยนแปลงมากกว่าการใช้ absolute decline^(18, 19) โดยเฉพาะกรณีที่มีค่า FVC เริ่มต้นต่ำ โดยค่าที่นำมาคำนวณ relative decline (สมการที่ 3) ควรพิจารณาทั้งค่าที่วัดได้จริง (ลิตร) และร้อยละของค่าทำนาย (percent of the predicted value, % predicted) ประกอบกันในการประเมินการดำเนินโรค

จากการรวบรวมหลักฐานทางวิชาการทั้งการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและรายงานคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ^(5, 6, 9) สรุปเป็นเกณฑ์ทางสรีรวิทยาที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคโดยมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. Absolute FVC decline $\geq 5\%$ ในระยะเวลา 12 เดือน⁽⁶⁾
2. Absolute DLCO decline $\geq 10\%$ ในระยะเวลา 12 เดือน⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามควรพึงระวังเสมอว่า กรณีที่การลดลงของ DLCO ไม่เป็นสัดส่วนกับ FVC ได้แก่ อัตราส่วนระหว่าง FVC %predicted และ DLCO %predicted มีค่ามากกว่า 1.6 และค่า DLCO $< 60\%$ predicted หรือ DLCO ลดลง $> 20\%$ ใน 12 เดือน โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรปอด⁽²⁰⁾ ให้มีการวินิจฉัยแยกโรคว่าการลดลงของ DLCO อาจเป็นจากสาเหตุอื่น (*คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ +*) เช่น ภาวะความดันโลหิตปอดสูง (pulmonary hypertension) พยาธิสภาพถุงลมโป่งพอง (emphysema) และเทคนิคของการทดสอบปอด⁽²¹⁾
3. Relative FVC decline $\geq 10\%$ ในระยะเวลา 24 เดือน^(5, 9)

ลักษณะทางรังสีวิทยา

เกณฑ์ทางรังสีวิทยาจะประเมินจาก HRCT โดยพิจารณาทั้งปริมาณและลักษณะที่บ่งถึงพยาธิสภาพพังผืดที่มากขึ้นหรือแย่ลง ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. Traction bronchiectasis หรือ bronchiolectasis ที่มีปริมาณมากขึ้น
2. Ground-glass opacity ร่วมกับ traction bronchiectasis ที่เกิดขึ้นใหม่
3. Fine reticulation ที่เกิดขึ้นใหม่
4. Reticular abnormalities ที่มีการหนาตัวหรือมีปริมาณมากขึ้น
5. Honeycombing ที่มีปริมาณมากขึ้นหรือเกิดขึ้นใหม่
6. ปริมาตรปอดที่ลดลง

คำแนะนำที่ 5

วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ non-IPF fibrotic ILD แล้ว

คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ ++, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.2

คำแนะนำที่ 6

วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามเมื่อผู้ป่วยไม่มีโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของการแย่ลง

คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ ++, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

คำแนะนำล่าสุดจากสมาคมวิชาชีพนานาชาติแนะนำให้ใช้หลายเกณฑ์ร่วมกันในการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม ได้แก่ ลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางสรีรวิทยา และลักษณะทางรังสีวิทยา โดยเกณฑ์ทางสรีรวิทยาให้พิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดโดยใช้การคำนวณแบบ absolute decline⁽⁶⁾ ต่อมา Pugashetti และคณะ⁽⁹⁾ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD จำนวน 1,341 คน โดยศึกษา 14 ปัจจัย ซึ่งรวมทั้งการใช้เกณฑ์เดี่ยว (stand-alone criteria) และเกณฑ์ร่วม (combined criteria) ในการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม พบว่าผู้ป่วยที่มี relative FVC decline $\geq 10\%$ มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ transplant-free survival ชัดเจนที่สุดโดยไม่จำเป็นต้องพิจารณาร่วมกับลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางรังสี ส่วนค่าสมรรถภาพปอดอื่น ๆ จำเป็นต้องใช้หลายเกณฑ์ร่วมกันจึงจะมีความสัมพันธ์กับ transplant-free survival ดังนั้นค่า relative FVC decline $\geq 10\%$ จึงน่าจะสามารถใช้เป็นเกณฑ์เดี่ยวในการวินิจฉัยได้เช่นเดียวกับการใช้เกณฑ์ร่วม

จากข้อมูลข้างต้น คณะทำงานจึงมีความเห็นว่าสามารถวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยใช้เกณฑ์ 2 แบบ ได้แก่ เกณฑ์ร่วม และเกณฑ์เดี่ยว (*คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ +*) เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคเช่นเดียวกัน และกลุ่มโรค non-IPF fibrotic ILD มีความหลากหลาย การใช้เกณฑ์พิจารณาทั้งสองแบบนี้อาจทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้เร็วขึ้นและครอบคลุม ทั้งนี้แนะนำให้มีความเห็นจากทีมแพทย์สหสาขาและปรึกษาผู้เชี่ยวชาญร่วมด้วยเสมอ (*คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ +*)

คณะทำงานจึงเสนอเกณฑ์วินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยต้องมี **ทุกข้อ** ต่อไปนี้ (ตารางที่ 6)

1. เกณฑ์บังคับ มี **ทุกข้อ** ต่อไปนี้ (*คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ ++*)

- 1.1 ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ non-IPF fibrotic ILD แล้ว เช่น หลีกเลี้ยงสารหรือแอนติเจนที่เป็นสาเหตุของโรค ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสม เป็นต้น
- 1.2 ประเมินแล้วว่าไม่มีโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของการแย่ง เช่น ปอดติดเชื้อ น้ำท่วมปอด ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด และความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็นต้น

2. เกณฑ์การวินิจฉัย มี **ข้อใดข้อหนึ่ง** ต่อไปนี้ (*คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ +*)

- 2.1 การใช้เกณฑ์ร่วม (combined criteria) ต้องเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อจากการประเมินลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางสรีรวิทยา และลักษณะทางรังสีวิทยาที่แย่ง ในระยะเวลา 12 เดือน^(6,9)
- 2.2 การใช้เกณฑ์เดี่ยว (stand-alone criteria) ได้แก่ relative FVC decline $\geq 10\%$ ในระยะเวลา 24 เดือน^(5,9)

ตารางที่ 6 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลูกกลมโดยสมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทยฯ

เกณฑ์	เกณฑ์บังคับ	
การวินิจฉัย	1. ต้องได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ non-IPF fibrotic ILD แล้ว 2. ไม่มีโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของการแย่งลง เช่น ปอดติดเชื้อ น้ำท่วมปอด ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด ลิมเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด และความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็นต้น	
	เกณฑ์ร่วม (ใช้เกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ)	เกณฑ์เดี่ยว (ใช้เกณฑ์ทางสรีรวิทยาข้อเดียว)
1. ลักษณะทางคลินิก	อาการและอาการแสดงแย่งลง*	-
2. ลักษณะทางสรีรวิทยา	ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ • Absolute FVC decline \geq 5% • Absolute DLCO decline \geq 10%	Relative FVC decline \geq 10%
3. ลักษณะทางรังสีวิทยา	ปริมาณหรือลักษณะที่บ่งถึงพยาธิสภาพพังผืด มากขึ้นหรือแย่งลงจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดชนิดความละเอียดสูง**	-
ระยะเวลาการประเมิน	12 เดือน	24 เดือน

DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, force vital capacity; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis

* อาการและอาการแสดงแย่งลง หมายถึง เหนื่อยมากขึ้น แนะนำให้ประเมินจากแบบประเมินอาการเหนื่อย เช่น modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale เป็นต้น ไอบามากขึ้น และระดับออกซิเจนปลายนิ้ว (pulse oximetry) ต่ำลง โดยประเมินทั้งขณะพักและหลังออกกำลังกายหรือมีกิจกรรม (exertional desaturation) เป็นต้น

** ปริมาณหรือลักษณะที่บ่งถึงพยาธิสภาพพังผืดมากขึ้นหรือแย่งลงจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดชนิดความละเอียดสูง ได้แก่ traction bronchiectasis หรือ bronchiolectasis ที่มีปริมาณมากขึ้น, ground-glass opacity ร่วมกับ traction bronchiectasis ที่เกิดขึ้นใหม่, fine reticulation ที่เกิดขึ้นใหม่, reticular abnormalities ที่มีการหนาตัวหรือมีปริมาณมากขึ้น, honeycombing ที่มีปริมาณมากขึ้นหรือเกิดขึ้นใหม่ และปริมาตรปอดที่ลดลง เป็นต้น

แนวทางการสืบค้น

คำแนะนำที่ 7

แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามอย่างต่อเนื่อง

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ ++, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

การสืบค้นในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละรายและการวินิจฉัยแยกโรค โดยมีวัตถุประสงค์หลัก 2 ประการ ได้แก่

1. เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม ในกรณีที่การสืบค้นเบื้องต้นยังไม่เข้าเกณฑ์ภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง (คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ ++) เนื่องจากผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังบางรายอาจมีการดำเนินโรคลุกลามภายหลังได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (ตารางที่ 5)
2. เพื่อวินิจฉัยแยกโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการแยลง เช่น ปอดติดเชื้อ น้ำท่วมปอด ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด และภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็นต้น

การสืบค้นที่สำคัญ

1. การทดสอบสมรรถภาพปอด (pulmonary function tests, PFT) ได้แก่
 - 1.1 สไปโรเมตรี (spirometry)
 - 1.2 DLCO
 - 1.3 การทดสอบการเดิน 6 นาที (6-minute walk test, 6MWT)
2. การตรวจทางรังสี ได้แก่
 - 2.1 ภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray)
 - 2.2 HRCT เพื่อติดตามและประเมินปริมาณพังผืด และลักษณะความผิดปกติอื่น ๆ ที่พบร่วม
 - 2.3 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (computed tomography pulmonary angiography, CTPA)
3. การสืบค้นทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) กรณีมีอาการแยลงและสงสัยภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงหรือโรคหัวใจ

4. การส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) พิจารณาเป็นรายไป เช่น มีการวินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อ และภาวะการกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) เป็นต้น
5. สารบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือด (serum biomarker) ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการใช้สารบ่งชี้ทางชีวภาพในการวินิจฉัยและติดตามการดำเนินโรคของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม⁽²²⁾ แต่อาจใช้เพื่อวินิจฉัยแยกโรคได้ เช่น N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) และ procalcitonin เป็นต้น สำหรับค่า C-reactive protein (CRP) อาจใช้ในการติดตามการดำเนินโรคที่มีพยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพแบบการอักเสบได้
6. การสืบค้นอื่น ๆ เพื่อวินิจฉัยแยกโรค เช่น การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) และการตรวจทางชีวเคมี (blood chemistry) เป็นต้น

แนวทางการติดตาม

การดูแลผู้ป่วยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามจำเป็นต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง ทั้งอาการ อาการแสดงและการสืบค้นทั้งระบบการหายใจและระบบอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยแต่ละราย (ตารางที่ 7) โดยชนิดของการสืบค้นและระยะเวลาในการตรวจติดตามให้ขึ้นกับอาการของผู้ป่วย และแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยทั่วไปแนะนำดังนี้^(13, 23)

1. ลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อาการเหนื่อย ไอ ระดับออกซิเจนปลายนิ้ว และอาการและอาการแสดงทางระบบอื่นที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยโรค
2. ติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา
3. การทดสอบสมรรถภาพปอด
4. การตรวจทางรังสี ได้แก่ ภาพรังสีทรวงอก และ HRCT
5. สารบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือด ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการใช้สารบ่งชี้ทางชีวภาพในการวินิจฉัยและติดตามการดำเนินโรคของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม⁽²²⁾

ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามผู้ป่วยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม

วิธีการประเมิน	ระยะเวลาการติดตาม (เดือน)*
mMRC หรือแบบประเมินอาการเหนื่อยอื่น ๆ	ทุกครั้งที่มารับการตรวจติดตาม
ทบทวนและประเมินอาการและอาการแสดงตามระบบ	ทุกครั้งที่มารับการตรวจติดตาม
อาการไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา	ทุกครั้งที่มารับการตรวจติดตาม
ระดับออกซิเจนปลายนิ้ว (ขณะพักและหลังออกกำลังกาย)	ทุกครั้งที่มารับการตรวจติดตาม
FVC	ทุก 3-6 เดือน
DLCO	ทุก 3-6 เดือน
6MWT	ทุก 3-6 เดือน
Chest X-ray**	ทุก 3-6 เดือน หรือเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลง
HRCT**	ทุก 12-24 เดือน หรือเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลง

6MWT, six-minute walk test; DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, force vital capacity; HRCT, high resolution computed tomography; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale

* ระยะเวลาการติดตามและชนิดของการสืบค้นขึ้นกับการวินิจฉัยโรค ลักษณะทางคลินิกและการพิจารณาของแพทย์ผู้ดูแล

** ระยะเวลาการติดตามขึ้นกับอาการทางคลินิกหรือสมรรถภาพปอดที่เปลี่ยนแปลง โดยพิจารณาทำถี่ขึ้นหากมีอาการทางคลินิกหรือสมรรถภาพปอดแย่ลง

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามประกอบด้วย

1. การรักษาจำเพาะ
2. การรักษาอื่น ๆ

การรักษาจำเพาะ

การรักษาจำเพาะของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม ได้แก่

1. **รักษาสาเหตุของการเกิดโรค** จะมีความแตกต่างกันตามโรคและภาวะที่เป็นสาเหตุของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม เช่น หลีกเลี่ยงสารหรือแอนติเจนที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน และการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันในโรคแพ้ภูมิตัวเองและซาร์คอยโดซิส เป็นต้น และการตัดสินใจรักษาหรือปรับการรักษาขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ปัจจัยของผู้ป่วย ความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ความรุนแรงของโรคและความเห็นจากทีมแพทย์สหสาขา
2. **การรักษาด้วยยาต้านพังผืด** ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone

คำแนะนำที่ 8

แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม

คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ +, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

คำแนะนำที่ 9

ไม่แนะนำและไม่คัดค้านการใช้ยา pirfenidone ในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม

คุณภาพของหลักฐาน 3, น้ำหนักของคำแนะนำ +/-, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.4

คำแนะนำที่ 10

ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ยาต้านพังผืดเพื่อการรักษาผู้ป่วยภาวะกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation)

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ -, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.2

ยาด้านพังผืด (antifibrotics)

ปัจจุบันมียาด้านพังผืด 2 ชนิด ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone (ตารางที่ 8) แต่ในปัจจุบันมีเพียงยา nintedanib ที่มีหลักฐานจากการศึกษาที่มีคุณภาพว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม^(5, 24) การศึกษา INBUILD เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม⁽⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib มีการลดลงของ FVC น้อยกว่าที่เวลา 52 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (80.8 มิลลิลิตร (มล.) และ 187.8 มล. ตามลำดับ) แต่ไม่มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะกำเริบเฉียบพลันและอัตราการตาย การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยา nintedanib ในภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม⁽²⁵⁾ พบว่ายา nintedanib ช่วยลดการลุกลามของโรคได้เช่นเดียวกับการศึกษา INBUILD โดยอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก และเมื่อแยกวิเคราะห์กลุ่มย่อยระหว่างผู้ป่วยที่มีลักษณะ HRCT แบบ UIP และ non-UIP และกลุ่มผู้ป่วยที่มีสาเหตุของภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามจากสาเหตุต่างๆ เช่น โรคแพ้ภูมิตัวเอง, idiopathic NSIP และโรคปอดเป็นพังผืดจากการประกอบอาชีพ พบว่าการใช้ยา nintedanib ยังสามารถช่วยลดอัตราการลดลงของ FVC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกเช่นเดียวกัน แต่ไม่เห็นผลดังกล่าวในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืด ชาร์คอยโดซิส และโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่ไม่สามารถจัดกลุ่ม ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนประชากรที่วินิจฉัยโรคเหล่านี้น้อย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยา pirfenidone ในภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามที่ไม่ใช่โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ^(26, 27) พบว่ากลุ่มผู้ป่วย non-IPF fibrotic ILD ที่ได้รับยา pirfenidone มีอัตราการลดลงของ FVC น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่ออัตราการตาย และอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างไรก็ตามแต่ละการศึกษาในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้มีข้อจำกัดที่สำคัญมากหลายประการ เช่น จำนวนประชากรน้อย จำนวนประชากรไม่ครบตามเป้าหมายเนื่องจากต้องหยุดดำเนินการศึกษาก่อนกำหนด (early study termination) และข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ไม่ครบถ้วนเนื่องจากการถอนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัย เป็นต้น

จากข้อมูลข้างต้น คณะทำงานจึงแนะนำการใช้ยา nintedanib ในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม *(คุณภาพของหลักฐาน 2, น้ำหนักของคำแนะนำ +)* และไม่แนะนำและไม่คัดค้านการใช้ยา pirfenidone ในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม *(คุณภาพของหลักฐาน 3, น้ำหนักของคำแนะนำ +/-)*

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับประโยชน์ของการใช้ยาด้านพังผืดในผู้ป่วยที่มีภาวะกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) คณะทำงานจึงไม่แนะนำให้เริ่มใช้ยาด้านพังผืดเพื่อการรักษาภาวะกำเริบเฉียบพลัน *(คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ -)* แต่ในกรณีที่มีผู้ป่วยได้รับยาด้านพังผืดอยู่ก่อนแล้วไม่จำเป็นต้องหยุดยาด้านพังผืดขณะที่มีภาวะกำเริบเฉียบพลันหากไม่มีข้อห้ามใช้

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของยา nintedanib และ pirfenidone

ข้อมูลยา	Nintedanib	Pirfenidone
ชนิดของยา	Tyrosine kinase inhibitor	Pyridone derivative
กลไก	ยับยั้ง receptor หลายชนิด คือ PDGFR- α และ β , VEGFR-1, -2 และ -3 และ FGFR-1 ซึ่งมีผลยับยั้งการเกิด fibroblast proliferation และ fibroblast-myofibroblast transformation และลดการสะสมของเซลล์อักเสบและคอลลาเจน	ลดการเกิด fibroblast proliferation, ยับยั้ง profibrotic cytokines เช่น TGF- β , PDGF และยับยั้ง pro-inflammatory cytokines เช่น TNF- α , IL-1 β
รูปแบบและขนาดยา	<ul style="list-style-type: none"> • รูปแบบแคปซูล • เม็ดละ 100 และ 150 มิลลิกรัม (มก.) 	<ul style="list-style-type: none"> • รูปแบบเม็ด • เม็ดละ 267 และ 801 มก.
การบริหารยา	<ul style="list-style-type: none"> • 150 มก. วันละสองครั้ง พร้อมอาหารหรือหลังอาหาร • ไม่จำเป็นต้องค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา แต่อาจพิจารณาเริ่มยาขนาดน้อยก่อนเพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา ทั้งนี้ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป 	<ul style="list-style-type: none"> • วันละสามครั้ง พร้อมอาหารหรือหลังอาหาร • แนะนำให้ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา ดังนี้ • สัปดาห์แรก เม็ดละ 267 มก., 1 เม็ด วันละสามครั้ง • สัปดาห์ที่ 2 เม็ดละ 267 มก., 2 เม็ด วันละสามครั้ง • สัปดาห์ที่ 3 เม็ดละ 267 มก., 3 เม็ด วันละสามครั้ง หรือเม็ดละ 801 มก., 1 เม็ด วันละสามครั้ง (ขนาดยารวม เท่ากับ 2,403 มก. ต่อวัน) (หากขนาดยาเกิน 14 วัน ให้เริ่มยาใหม่โดยการค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาเหมือนตอนเริ่มยา)

PDGFR, platelet-derived growth factor receptors; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptors; FGFR, fibroblast growth factor receptor 1; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin

คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) และยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs)

แนะนำให้พิจารณาการรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านฟังสิด เช่น โรคแพ้ภูมิตัวเอง โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน และซาร์คอยโดซิส เป็นต้น โดยแนะนำให้มีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 3-6 เดือนก่อนการเริ่มยาต้านฟังสิด⁽¹³⁾ ทั้งนี้แนะนำให้มีความเห็นของทีมแพทย์สหสาขากรณีไม่ตอบสนองหรือตอบสนองต่อการรักษาไม่เต็มที่ว่าจำเป็นต้องมีการปรับหรือเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันหรือไม่ และในบางกรณีอาจพิจารณาหยุดคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันและให้ยาต้านฟังสิดอย่างเดียวได้⁽¹³⁾ การพิจารณาดังกล่าวขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่

- โรคที่เป็นสาเหตุ
- พยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพของโรค เช่น การอักเสบ และฟังสิด เป็นต้น
- ความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากปอด
- ลักษณะของ HRCT และพยาธิสภาพของปอด เช่น ลักษณะ UIP
- ความรุนแรงของโรค
- อาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น การติดเชื้อ และกดไขกระดูก เป็นต้น

รายละเอียดของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันจะไม่กล่าวถึงในแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ เนื่องจากขึ้นอยู่กับโรคที่เป็นสาเหตุซึ่งมีรายละเอียดที่แตกต่างกันไป

คำแนะนำที่ 11

แนะนำให้รักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยการใช้ยาต้านพังผืดร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน (combination therapy) ถ้าไม่มีข้อห้าม เพื่อการรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุ โดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ +, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 91.7

การใช้ยาต้านพังผืดร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน (combination therapy)

การศึกษา SCENSCIS ศึกษาผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีสาเหตุจากโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis-associated ILD, SSc-ILD) ที่มีลักษณะพังผืดจาก HRCT มากกว่าร้อยละ 10 แต่ไม่จำเป็นต้องมีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม⁽²⁸⁾ พบว่าการใช้ยา nintedanib ช่วยลดอัตราการลดลงของ FVC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และมีผู้ป่วยร้อยละ 48.3 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา nintedanib ร่วมกับ MMF ตั้งแต่เริ่มการศึกษาจะมีอัตราการลดลงของ FVC น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ยา nintedanib อย่างเดียว (40.2 มล. และ 63.9 มล. ต่อปี ตามลำดับ) และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นจากการใช้ยาาร่วมกัน⁽²⁹⁾ ต่อมามีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือมิานของการใช้ยา nintedanib ร่วมกับ MMF ในผู้ป่วย SSc-ILD พบว่าได้ผลเช่นเดียวกันในด้านการลดอัตราการลดลงของ FVC เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบการใช้ยาาร่วมกันกับการใช้ยา nintedanib อย่างเดียวและ MMF อย่างเดียว พบว่าการใช้ยาาร่วมกันและการใช้ยาเดี่ยวทั้ง nintedanib และ MMF มีอัตราการลดลงของ FVC ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการใช้ยาาร่วมกันไม่เพิ่มอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา nintedanib อย่างเดียว แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา MMF อย่างเดียว กลุ่มที่ได้ยาาร่วมกันจะมีอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารมากกว่า⁽³⁰⁾ สำหรับสาเหตุอื่นนอกเหนือจากโรคหนังแข็ง มีการศึกษา INBUILD พบว่าการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามสามารถลดอัตราการลดลงของ FVC ได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย⁽⁵⁾

การศึกษา LOTUSS ศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยา pirfenidone ในผู้ป่วย SSc-ILD มีผู้ป่วยร้อยละ 63.5 ที่ได้ยา MMF ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา pirfenidone ร่วมกับ MMF มีอาการไม่พึงประสงค์จากยาไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา pirfenidone อย่างเดียว⁽³¹⁾ ต่อมามีการศึกษาการใช้ยา pirfenidone ในผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่ไม่สามารถจัดกลุ่มที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (unclassifiable progressive fibrosing ILD) มีผู้ป่วยร้อยละ 18 ที่ได้ยา pirfenidone ร่วมกับ MMF พบว่ากลุ่มที่ได้ยา pirfenidone อย่างเดียวมีแนวโน้มที่จะมีอัตราการลดลงของ FVC ที่ 24 สัปดาห์น้อยกว่า แต่มีจำนวนประชากรน้อยจึงอาจแปลผลได้ยาก⁽³²⁾

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่าในปัจจุบันยังมีหลักฐานค่อนข้างจำกัดเกี่ยวกับการรักษาโดยการใช้อย่างร่วมกันโดยเฉพาะในด้านประสิทธิภาพ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพเพียงพอ อย่างไรก็ตาม คณะทำงานมีความเห็นแนะนำให้รักษากภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยการใช้อย่างร่วมกันกับคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน ถ้าไม่มีข้อห้าม เพื่อการรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุ โดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา และให้คำนึงถึงโรคที่เป็นสาเหตุ พยาธิกำเนิด พยาธิสภาพ ลักษณะทางคลินิก ความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากปอด ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการลุกลามของโรค และอาการไม่พึงประสงค์จากยา (คุณภาพของหลักฐาน 4, *น้ำหนักของคำแนะนำ +*)

คำแนะนำที่ 12

แนะนำให้เริ่มยาทีละชนิด (sequential therapy) ในการรักษาร่วมกัน (combination therapy) ระหว่างยาต้านพังผืดและคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน โดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา

คุณภาพของหลักฐาน 4, *น้ำหนักของคำแนะนำ +*, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.4

การรักษาโดยการใช้อย่างร่วมกัน มีลำดับในการเริ่มยา 2 แบบ ได้แก่

1. การใช้อย่างแบบเริ่มยาทีละชนิด (sequential therapy)
2. การเริ่มยาพร้อมกัน (upfront therapy)

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยเปรียบเทียบระหว่างการเริ่มยาทีละชนิดและการเริ่มยาพร้อมกัน ในแต่ละการศึกษาที่ใช้อย่างร่วมกันส่วนใหญ่จะเป็นการใช้อย่างร่วมกันชนิดใดชนิดหนึ่งก่อนแล้วจึงเริ่มยาที่ทำการศึกษาเข้าไป⁽²⁸⁻³⁰⁾ โดยการใช้ยาอย่างร่วมกันไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารมากกว่า⁽³⁰⁾ ดังนั้นการเริ่มยาพร้อมกันอาจจะเพิ่มโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิดมากขึ้น คำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญและสมาคมวิชาชีพนานาชาติจึงให้ความเห็นสอดคล้องกัน คือ แนะนำให้รักษาโรคที่เป็นสาเหตุแล้วทำการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ก่อนที่จะพิจารณาเริ่มยาต้านพังผืด^(6, 13, 33)

คณะทำงานจึงแนะนำให้เริ่มยาทีละชนิดมากกว่าการเริ่มยาพร้อมกันโดยอาศัยความเห็นของทีมแพทย์สหสาขา (คุณภาพของหลักฐาน 4, *น้ำหนักของคำแนะนำ +*) และให้คำนึงถึงโรคที่เป็นสาเหตุ พยาธิกำเนิด พยาธิสภาพ ลักษณะทางคลินิก ความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากปอด และอาการไม่พึงประสงค์จากยา

คำแนะนำที่ 13

ไม่แนะนำให้รักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยการใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกัน

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ -, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.2

การใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกัน

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่มีคุณภาพที่ศึกษาการใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกันในการรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม การศึกษา INJOURNEY ศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยา nintedanib เปรียบเทียบกับการใช้ยา nintedanib ร่วมกับ pirfenidone ในผู้ป่วยโรค IPF จำนวน 105 คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์⁽³⁴⁾ พบอาการไม่พึงประสงค์ของทางเดินอาหารร้อยละ 52.9 และ 69.8 ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องหยุดยาก่อนสิ้นสุดการศึกษา (premature discontinuation) ร้อยละ 17.6 และ 35.8 ตามลำดับ โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา 2 ชนิดร่วมกันมีจำนวนผู้ป่วยที่หยุดยา pirfenidone มากกว่า nintedanib (ร้อยละ 35.8 และ 13.2 ตามลำดับ) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา 2 ชนิดร่วมกันมีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าจำนวนร้อยละ 5.7 และเพิ่มขึ้น ≥ 5 เท่าร้อยละ 3.8 ซึ่งไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับในกลุ่มที่ได้ยา nintedanib อย่างเดียว ส่วนผลต่อสมรรถภาพปอด พบว่ากลุ่มที่ได้ยา 2 ชนิดร่วมกัน มีแนวโน้มพบการลดลงของ FVC ที่เวลา 12 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยา nintedanib อย่างเดียว (13.3 มล. และ 40.9 มล. ตามลำดับ) แต่อาจแปลผลยากเนื่องจากไม่ใช้วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษา จำนวนประชากรน้อยและระยะเวลาการติดตามสั้นเกินไป

ต่อมามีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาต้านพังผืด 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone ในการรักษาโรค IPF⁽³⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 24 ต้องหยุดยาก่อนสิ้นสุดการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย (ร้อยละ 42) คลื่นไส้ (ร้อยละ 33) อาเจียน (ร้อยละ 18) และค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 10)

คณะทำงานจึงมีความเห็นไม่แนะนำให้รักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามโดยการใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกันเนื่องจากอาจเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาที่มีคุณภาพเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านพังผืดหลายชนิดร่วมกัน (คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ -)

เกณฑ์การพิจารณาเริ่มยาต้านพังผืดในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม

คณะทำงานเสนอเกณฑ์การพิจารณาเริ่มยาต้านพังผืดเพื่อรักษาภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม ต้องมีเกณฑ์ **ทุกข้อ** ต่อไปนี้

1. ยืนยันการวินิจฉัยภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (ตารางที่ 6) ตามเกณฑ์ **ข้อใดข้อหนึ่ง** ต่อไปนี้
 - 1.1 ใช้เกณฑ์รวม มี **อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ** ต่อไปนี้ ในระยะเวลา 12 เดือน
 - 1.1.1 ลักษณะทางคลินิกที่แย่ลง ได้แก่ อาการเหนื่อย (ประเมินจากอาการและแบบประเมินอาการเหนื่อย) ไอ หรือระดับออกซิเจนปลายนิ้วต่ำลง โดยประเมินทั้งขณะพักและหลังออกกำลังกายหรือมีกิจกรรม
 - 1.1.2 ลักษณะทางสรีรวิทยา **ข้อใดข้อหนึ่ง** ต่อไปนี้
 - Absolute FVC decline $\geq 5\%$
 - Absolute DLCO decline $\geq 10\%$
 - 1.1.3 ลักษณะทางรังสีวิทยา มีปริมาณหรือลักษณะของพังผืดที่แย่ลง
 - 1.2 ใช้เกณฑ์เดี่ยว ได้แก่ relative FVC decline $\geq 10\%$ ในระยะเวลา 24 เดือน
2. ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ non-IPF fibrotic ILD แล้ว
3. ไม่มีโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของการแย่ลง เช่น ปอดติดเชื้อ น้ำท่วมปอด ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด และความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็นต้น
4. หยุดสูบบุหรี่แล้วอย่างน้อย 6 เดือน

ข้อห้ามและข้อควรระวังของการใช้ยาต้านพังผืด

การใช้ยาต้านพังผืดแต่ละชนิดมีข้อห้ามและข้อควรระวังคล้ายคลึงกัน ในกรณีที่พิจารณาให้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อควรระวังในการใช้ยา แนะนำให้มีการประเมินผู้ป่วยทั้งก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่อง⁽³⁶⁻³⁹⁾ (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 ข้อห้ามและข้อควรระวังของการใช้ยาต้านพังผืด

ข้อห้าม	ข้อควรระวัง
<ul style="list-style-type: none"> หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร การทำงานของตับผิดปกติแบบปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe liver impairment) ได้แก่ โรคตับแข็ง Child Pugh B หรือ C ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรือแพ้อาหารบางชนิด ได้แก่ ถั่ว peanut และถั่วเหลือง เป็นข้อห้ามในการใช้ยา nintedanib 	<ul style="list-style-type: none"> ค่าเอนไซม์ตับ ได้แก่ aspartate transaminase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) หรือ บิลิรูบิน (total bilirubin) สูง ≥ 1.5 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตวายผิดปกติมาก คือ มี creatinine clearance < 30 มล. ต่อนาที ผู้ป่วยที่มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือมีอาการของ unstable angina ภายในระยะเวลา 1 เดือน ระวังภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ขนาดสูงหรือยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant)

การตรวจติดตามหลังการเริ่มยาต้านพังผืด

1. ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา
2. ตรวจเอนไซม์ตับและระดับบิลิรูบินทุกเดือน นาน 3 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปี

เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาต้านพังผืด

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การพิจารณาหยุดยาต้านพังผืดที่เป็นมาตรฐาน ให้พิจารณาจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน โดยแนะนำให้มีการอภิปรายร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแล ผู้ป่วยและญาติ ก่อนตัดสินใจหยุดการรักษาด้วยยาต้านพังผืด ปัจจัยการพิจารณาหยุดยาต้านพังผืดต่าง ๆ ได้แก่

1. มีอาการไม่พึงประสงค์จากยารุนแรง หรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาไม่ได้
2. ระหว่างการติดตามการรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นข้อห้ามในการใช้ยาเกิดขึ้น
3. ความต้องการของผู้ป่วยและญาติ
4. กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือแย่ลงภายหลังการรักษาด้วยยาต้านพังผืด ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไปว่าจะหยุดยาต้านพังผืดหรือไม่ โดยพิจารณาจากปัจจัยอื่น ๆ ข้างต้น และแนะนำให้มีการอภิปรายร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแล ผู้ป่วยและญาติ เนื่องจากการหยุดยาต้านพังผืดก็อาจทำให้การดำเนินโรคแย่ลงมากขึ้น หรือมีโอกาสดังกล่าวจะกำเริบเฉียบพลันได้⁽⁴⁰⁾

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาต้านพังผืดและการดูแลรักษา⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

1. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้จากยา nintedanib และ pirfenidone

1.1 คลื่นไส้ อาเจียน มีแนวทางการดูแลรักษาดังนี้

- กินยารักษาตามอาการ เช่น domperidone เป็นต้น
- หากอาการรุนแรง ให้หยุดยาและเมื่ออาการดีขึ้นให้เริ่มยาใหม่ด้วยขนาดเท่าเดิมหรือให้ขนาดยาลดลงแล้วค่อยเพิ่มเป็นขนาดเท่ากับขนาดยาเดิมก่อนหยุดยา และให้กินพร้อมอาหาร
- หากอาการไม่ดีขึ้น ควรหยุดยา

1.2 มีความผิดปกติของเอนไซม์ตับและบิลิรูบินมีแนวทางการดูแลรักษาดังนี้

- ถ้าค่าเอนไซม์ตับหรือบิลิรูบินเพิ่มขึ้น ≥ 5 เท่าหรือไม่ถึง 5 เท่าแต่ผู้ป่วยมีอาการ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และตัวเหลืองตาเหลือง เป็นต้น ควรหยุดยาและไม่ให้ยาอีก
- ถ้าค่าเอนไซม์ตับหรือบิลิรูบินเพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าแต่ไม่ถึง 5 เท่าของค่า upper normal limit แต่ไม่มีอาการของ liver injury ควรหยุดยาและติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อผลเลือดกลับเป็นปกติจึงเริ่มให้ยาใหม่ในขนาดยาที่ต่ำกว่าก่อนที่จะหยุดยาและค่อยปรับเพิ่ม

2. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยาแต่ละชนิด

2.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา nintedanib ได้แก่ ท้องเสีย แนะนำแนวทางการดูแลรักษาดังตารางที่ 10

2.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา pirfenidone ได้แก่ ผื่นแพ้แสง (photosensitivity rash) ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาและประเมินอาการอีกครั้งว่าสามารถให้ยาต่อได้หรือไม่ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา pirfenidone ทุกคนแนะนำให้สวมเสื้อผ้ามิดชิดเพื่อป้องกันแสงแดดและใช้ครีมกันแดดที่มี SPF (sun protection factor) อย่างน้อย 50 และหลีกเลี่ยงกินยาอื่นที่ทำให้เกิดผื่นแพ้แสงเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 10 แนวทางการบริหารยากรณีท้องเสียจากการใช้ยา nintedanib

ความรุนแรง	การปรับยา	การรักษาตามอาการ
เล็กน้อย (< 4 ครั้งต่อวัน)	<ul style="list-style-type: none"> • ให้อาหารตามปกติ 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-diarrheal drug เช่น loperamide
ปานกลาง (4-6 ครั้งต่อวัน)	<ul style="list-style-type: none"> • หยุดยา • เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 มก. วันละสองครั้ง • เมื่ออาการดีขึ้น ให้อาหารตามปกติ 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-diarrheal drug เช่น loperamide • การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ
รุนแรง (≥ 7 ครั้งต่อวัน) หรือรุนแรงมาก เช่น มีสัญญาณชีพผิดปกติ	<ul style="list-style-type: none"> • หยุดยา • เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 มก. วันละสองครั้ง • เมื่ออาการดีขึ้น ให้อาหารตามปกติ • ถ้ามีอาการกลับเป็นซ้ำ ควรหยุดยาถาวร 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-diarrheal drug เช่น loperamide • การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ • สืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม

คำแนะนำที่ 14

แนะนำให้การรักษาโดยการไม่ใช้ยาและการให้วัคซีนที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามทุกราย

คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ ++, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

การรักษาอื่น ๆ

แนะนำให้การรักษาโดยการไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) และให้วัคซีนที่เหมาะสมในผู้ป่วย ILD ที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามทุกราย⁽⁶⁾ (คุณภาพของหลักฐาน 4, น้ำหนักของคำแนะนำ ++)

1. เลิกบุหรี่ แนะนำให้เลิกบุหรี่ทุกราย
2. การฉีดวัคซีน⁽⁴⁵⁾ เช่น วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่, วัคซีนป้องกันโรคปอดอักเสบจากเชื้อนิวโมค็อกคัส (pneumococcal vaccine) และวัคซีนโควิด (COVID-19 vaccine) เป็นต้น
3. การฟื้นฟูสมรรถภาพปอดหรือกายภาพบำบัด (pulmonary rehabilitation) ประกอบด้วย การให้ความรู้, aerobic conditioning, strength and flexibility training และควรทำร่วมไปกับการรักษาภาวะทุพโภชนาการและการดูแลสภาพจิตใจและสังคม โดยการศึกษาพบว่า การฟื้นฟูสมรรถภาพปอดมีผลเพิ่ม exercise capacity และคุณภาพชีวิตในระยะสั้น (short-term benefit) ได้ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการของโรคแต่อาจมีข้อจำกัดหากโรคเป็นรุนแรงหรือผู้ป่วยมีอาการมากจนไม่สามารถทำได้⁽⁴⁶⁾
4. การบำบัดรักษาด้วยออกซิเจน แบ่งเป็น

4.1 การบำบัดรักษาด้วยออกซิเจนระยะยาว (long-term oxygen therapy, LTOT)

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่มีคุณภาพเกี่ยวกับประโยชน์ของการให้ LTOT ในผู้ป่วย ILD คำแนะนำจึงได้จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและการศึกษารูปแบบอื่น ๆ ในผู้ป่วย ILD โดยการใช้ LTOT ในผู้ป่วย ILD ไม่พบว่า มีผลต่ออัตราการตาย แต่อาจมีผลบรรเทาอาการหอบเหนื่อยและเพิ่มคุณภาพชีวิต⁽⁴⁷⁾ นอกจากนี้ยังอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะพร่องออกซิเจนเรื้อรัง (chronic hypoxemia) ได้ เช่น ภาวะความดันโลหิตหลอดเลือดสูง เป็นต้น จากหลักฐานที่มีในปัจจุบัน สรุปข้อบ่งชี้ของการให้ LTOT ในผู้ป่วย ILD ได้ดังนี้

- 4.1.1 ระดับความดันออกซิเจนในเลือดแดง (partial pressure of oxygen, PaO₂) ≤ 55 มิลลิเมตร (มม.) พรอท หรือระดับออกซิเจนปลายนิ้ว ≤ 88% ขณะพัก
- 4.1.2 PaO₂ < 60 มม.ปรอท ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตหลอดเลือดปอดสูง (cor pulmonale) หรือภาวะเลือดข้น (secondary polycythemia) ร่วมด้วย

- 4.2 การใช้ออกซิเจนแบบเคลื่อนที่ขณะออกกำลังหรือมีกิจกรรม (ambulatory oxygen) ผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำหลังออกกำลัง (exertional hypoxemia) คือ มีระดับออกซิเจนปลายนิ้วลดลง $\leq 88\%$ จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดีและมีโอกาสเกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในอนาคต⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ การใช้ออกซิเจนแบบเคลื่อนที่ขณะออกกำลังหรือมีกิจกรรมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเพิ่มคุณภาพชีวิตและบรรเทาอาการหอบเหนื่อยได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีผลลดอัตราการตาย^(47, 51)
5. การรักษาโรคร่วม (comorbidities) โรคร่วมที่สำคัญและจำเป็นต้องมีการประเมินในผู้ป่วยทุกราย เช่น ภาวะทิวโภชนาการ โรคกรดไหลย้อน โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคมะเร็งปอด โรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด และโรคหรือภาวะผิดปกติทางสภาพจิตใจ เป็นต้น
6. การปลูกถ่ายปอด (lung transplantation) ILD บางโรคอาจยังไม่มีการรักษาจำเพาะที่สามารถลดอัตราการตายได้ และมีการดำเนินโรคแบบลุกลาม อาจพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายปอด โดยมีคำแนะนำให้ส่งผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพตั้งแต่ช่วงระยะแรกของการวินิจฉัย⁽⁵²⁾
7. การรักษาแบบประคับประคอง (palliative care และ end-of-life care) มีความสำคัญมาก โดยเฉพาะใน ผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามเนื่องจากการพยากรณ์โรคไม่ดีและยังไม่มีการรักษาที่ช่วยลดอัตราการตายได้ แพทย์ควรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับโรคและการพยากรณ์โรคตั้งแต่ช่วงแรกของการวินิจฉัย และร่วมวางแผนการดูแลรักษาแบบประคับประคองหากมีอาการแย่งหรือช่วงสุดท้ายของชีวิต

1. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ, Group IPFCW. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51(5).
2. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000212.
3. สุรจิต สุนทรธรรม, สมเกียรติ โพธิ์สัตย์, บรรณานิการ. แนวทางการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ (guide to develop clinical practice guideline). แพทยสภา พ.ศ. 2559.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
7. Khor YH, Farooqi M, Hambly N, Kolb M, Ryerson CJ, Austin ILDR, et al. Patient characteristics and survival for progressive pulmonary fibrosis using different definitions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):102-5.
8. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-86.
9. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, Lee CT, Srikrishnan A, Ghodrati S, et al. Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):69-76.
10. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150).
11. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: Clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-34.
12. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-68.

13. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3).
14. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(12):1427-33.
15. Reiser S, Gunnarsson R, Mogens Aalokken T, Lund MB, Mynarek G, Corander J, et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: A long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):255-62.
16. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):542-9.
17. Kwon BS, Choe J, Chae EJ, Hwang HS, Kim YG, Song JW. Progressive fibrosing interstitial lung disease: Prevalence and clinical outcome. *Respir Res*. 2021;22(1):282.
18. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407-11.
19. Castro HM, Maritano Furcada J, Enghelmayer JI. Relative versus absolute decline in forced vital capacity in progressive pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(12):843-4.
20. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3194-201.
21. Donato L, Giovanna Elisiana C, Giuseppe G, Pietro S, Michele C, Brunetti ND, et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):319-26.
22. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020;158(2):646-59.
23. Piotrowski WJ, Martusewicz-Boros MM, Białas AJ, Barczyk A, Batko B, Błaśińska K, et al. Guidelines of the Polish Respiratory Society on the diagnosis and treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Respir Med*. 2022;90(5):425-50.
24. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-60.

25. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1040-9.
26. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1030-9.
27. Amati F, Stainer A, Polelli V, Mantero M, Gramegna A, Blasi F, et al. Efficacy of pirfenidone and nintedanib in interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9).
28. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
29. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: A subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):96-106.
30. Herman D, Ghazipura M, Barnes H, Macrea M, Knight SL, Silver RM, et al. Nintedanib therapy alone and combined with mycophenolate in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Systematic reviews and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21(3):474-85.
31. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: The LOTUSS trial. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1672-9.
32. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):147-57.
33. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024.
34. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3):356-63.
35. Lee J, Song JU. Safety and tolerability of combination treatment with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2023;15(11):5913-21.
36. Noth I, Oelberg D, Kaul M, Conoscenti CS, Raghu G. Safety and tolerability of nintedanib in

- patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Eur Respir J.* 2018;52(1).
37. Grzesk G, Wozniak-Wisniewska A, Blazejewski J, Gorny B, Wolowiec L, Rogowicz D, et al. The interactions of nintedanib and oral anticoagulants-molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1).
38. Gole S, Bankole A. Nintedanib. *Statpearls.* Treasure Island (FL)2024.
39. Jo YS, Kim KJ, Rhee CK, Kim YH. Effects of comorbid chronic kidney disease on mortality in idiopathic pulmonary fibrosis patients and influence of pirfenidone. *Sci Rep.* 2023;13(1):19238.
40. Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170053.
41. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146).
42. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(7):857-65.
43. Nathan SD, Lancaster LH, Albera C, Glassberg MK, Swigris JJ, Gilberg F, et al. Dose modification and dose intensity during treatment with pirfenidone: Analysis of pooled data from three multinational phase III trials. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1):e000323.
44. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015;16:116.
45. สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ (recommended adult and elderly immunization schedule) พ.ศ. 2566.
46. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64.
47. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121-e41.
48. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, Macdonald PM, Hansel DM, Polkey M, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;29(1):41-50.
49. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084-90.

50. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):803-9.
51. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: A systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143).
52. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55.





สมาคมอูรเวชแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์