(ฉบับร่าง)
แนวทางมาตรฐานการดูแลรักษา
ผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุเพื่อการประชาพิจารณ์
VERSION 1

คณะอนุกรรมการโรคปอดอินเตอร์สติเชียลและโรคปอดจากการทำงานและสิ่งแวดล้อม
สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

คำนำ

โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic Pulmonary fibrosis หรือ IPF) เป็นโรคที่มีการเกิดพังผืด (fibrosis หรือ scar) บริเวณ interstitial space ทาให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยแบบเรื้อรังและเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ (chronic progressive dyspnea) ร่วมกับมีการเสื่อมสมรรถภาพปอด จากข้อมูลของ American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011 พบว่าช่วงเวลาเฉลี่ยของการมีชีวิตรอดประมาณ 2-3 ปี หากผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาที่เหมาะสม มีโอกาสเกิดโรคกำเริบเฉียบพลันได้ ซึ่งอาจส่งผลทาให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังโรคกำเริบได้มากถึงร้อยละ 50 โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ เป็นโรคที่มีความซับซ้อนในการวินิจฉัยและการดูแลรักษา

ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการกำหนดแนวทางการจัดการโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุที่เป็นมาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาลต่าง ๆ ส่งผลให้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องและได้รับ การรักษาที่ล่าช้าเกินกว่าที่ควรจะเป็น ทางคณะผู้จัดทำจึงได้ร่วมกันจัดทำแนวทางมาตรฐานการจัดการโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (IPF Standard Protocol) ขึ้นโดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะเป็นจะเป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์ในการพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยตั้งแต่การคัดกรองการวินิจฉัยการรักษาและติดตามผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์และการสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องในทุกระดับต่อไป

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางมาตรฐานการจัดการโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

- **สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชปูถัมภ์**
    1. ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์
    2. รศ.พญ.ประภาพร พรสุริยะศักดิ์
    3. พญ. กิตติมา บ่างพัฒนาศิริ
    4. ผศ.นพ.ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
- **คณะผู้แทนจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย**
    1. รศ.นพ.วิวัฒนา ถนอมเกียรติ
    2. รศ.พญ.ฐิติพร สุวัฒนะพงศ์เชฏ
    3. รศ.พญ.จันทิมา เอื้อตรงจิตต์
    4. ผศ.นพ.ธนพ ศรีสุวรรณ

สารบัญ

หมวด 1 แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

เนื่องจากผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดโดยไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) เป็นโรคที่มีความซับซ้อนในการวินิจฉัย ส่งผลให้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับการส่งต่อเพื่อวินิจฉัยอย่างถูกต้อง ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ล่าช้าเกินกว่าที่ควรจะเป็น

ดังนั้น การคัดกรองผู้ป่วยจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่จะช่วยให้แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปหรือแพทย์อายุรกรรมสามารถคัดกรองผู้ป่วยโรคนี้และส่งต่อมายังแพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินหายใจเพื่อวินิจฉัยเพิ่มเติมและเริ่มการรักษาได้เร็วขึ้น

เกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วย IPF

ใช้เกณฑ์ A B C D E F ดังนี้

เกณฑ์		คำอธิบาย
A	Abnormal chest X-ray	มีลักษณะผิดปกติแบบ interstitial infiltration ซึ่งเด่นที่ปอดส่วนล่างทั้งสองข้างในอายุมากกว่า 40 ปี
B	Breathlessness (>2 เดือน)	มีอาการหอบเหนื่อย (dyspnea) มากกว่า 2 เดือนขึ้นไปโดยหาสาเหตุไม่พบ
C	Crackles	ฟังเสียงหายใจผิดปกติที่ชายปอดทั้งสองข้างช่วงหายใจเข้า (bibasilar inspiratory crackles)
D	Dry cough (>2 เดือน)	มีอาการไอเรื้อรังแบบไม่มีเสมหะ มากกว่า 2 เดือนขึ้นไป
E	Exertional desaturation and exclude occupational causes	มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำเมื่อออกกำลัง ตัดสาเหตุโรคจากการประกอบอาชีพที่มีประวัติชัดเจน
F	FVC (low FVC)	ทดสอบสมรรถภาพปอดมีค่า forced vital capacity (FVC) ต่ำ

หากพบผู้ป่วยที่มีอาการในข้อ **A ร่วมกับ B-F อย่างน้อย 2 ข้อ (ทั้งหมด 3 ข้อ)** ให้สงสัยว่าเป็นโรค IPF และควรรีบปรึกษาแพทย์ระบบทางเดินหายใจในโรงพยาบาลของท่านหรือโรงพยาบาลใกล้เคียง

หมวด 2 แนวทางการส่งต่อผู้ป่วยเพื่อปรึกษาสำหรับการวินิจฉัย

กรณีแพทย์ผู้ดูแลไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ เช่น ผลอ่าน HRCT ไม่ใช่ typical UIP pattern สามารถส่งปรึกษาอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินหายใจตาม head of node ซึ่งจะมีรังสีแพทย์ที่ปรึกษาร่วมประเมิน และให้ความเห็นในการวินิจฉัยต่อไป โดยควรส่งข้อมูลผู้ป่วยที่ต้องการปรึกษา ดังต่อไปนี้

Referral checklist

Clinical Presentation	ใช่	ไม่ใช่
ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป		
ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยมากขึ้น (progressive dyspnea) หรือเหนื่อยเวลาออกแรง (exertional dyspnea) **มากกว่า 2 เดือน** โดยที่หาสาเหตุไม่พบ		
ผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรัง แบบไม่มีเสมหะ **มากกว่า 2 เดือน**		
Chest X-ray มีลักษณะผิดปกติแบบ reticular infiltration ซึ่งเด่นที่ชายปอดส่วนล่างทั้ง 2 ข้าง		
ประวัติ	**มี**	**ไม่มี**
ลักษณะที่เกี่ยวข้องกับโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น ข้ออักเสบ, หนังแข็ง, อ้าปากไม่ขึ้น		
มีประวัติสมาชิกครอบครัวสายตรงเป็นโรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (IPF) หรือไม่		
มีประวัติการทำงานสัมผัสสารก่อโรคบางชนิดเป็นเวลานานกว่า 2 ปีหรือไม่ • Metal dusts – โรงงานทำผลิตภัณฑ์โลหะที่มีการหลอม ตัดแต่งให้มีฝุ่นทองเหลือง ตะกั่ว หรือเหล็ก เช่น ท่อน้ำและข้อต่อ เครื่องใช้โลหะในบ้าน • Wood dusts - โรงงานไม้อัด โรงงานเยื่อกระดาษ โรงเลื่อยหรือโรงกลึงไม้สำเร็จรูป • Farming - การทำกสิกรรมเกี่ยวข้องกับฟางข้าวหรือฝุ่นจากพืชไร่ ปุ๋ย สารเคมีทางการเกษตร • Raising birds - เลี้ยงนก • Hair dressing - ทำผม ย้อมสีผม ช่างเสริมสวย • Stone cutting/polishing - ตัดแต่งหิน ขัดหิน บดหิน ขัดผิวเซรามิค • Asbestos - กระเบื้องหรือฉนวนกันความร้อน ผ้าเบรค ผ้าครัช ท่อน้ำซีเมนต์ • Solvents - สารทำละลาย เช่น ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับสี ยาฆ่าแมลง กาว น้ำยาทำความสะอาด น้ำหอม น้ำยาเคลือบเล็บ/ล้างเล็บ น้ำยาลบคำผิด		

ประวัติ (ต่อ)	มี	ไม่มี
ประวัติได้รับยาบางชนิด เช่น • Amiodarone (ยารักษาโรคหัวใจ) • Bleomycin (ยารักษามะเร็ง) • Nitrofurantoin (ยาปฏิชีวนะ) • Methotrexate (ยารักษาโรครูห์มาตอยด์) • Gold salts (ยารักษาโรครูห์มาตอยด์)		
การตรวจร่างกาย	**มี**	**ไม่มี**
ฟังได้เสียงหายใจผิดปกติที่ชายปอดทั้ง 2 ข้าง (inspiratory bibasilar crackles)		
Clubbing of fingers		
Central cyanosis		
ลักษณะที่เกี่ยวข้องกับโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น sclerodactyly, mechanic hands, skin change, malar rash, arthritis, proximal muscle weakness		

Referral-required document

❑ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต้องไม่ระบุตัวตนผู้ป่วย เช่น ชื่อ นามสกุลและเลขที่ทั่วไปของโรงพยาบาล)
ประวัติการตรวจร่างกายและการรักษา (โดยสังเขป)

_____

_____

_____

_____

เหตุผลในการส่งปรึกษา

_____

_____

❑ 2. Referral checklist form (ไฟล์ pdf หรือภาพ jpg/png)

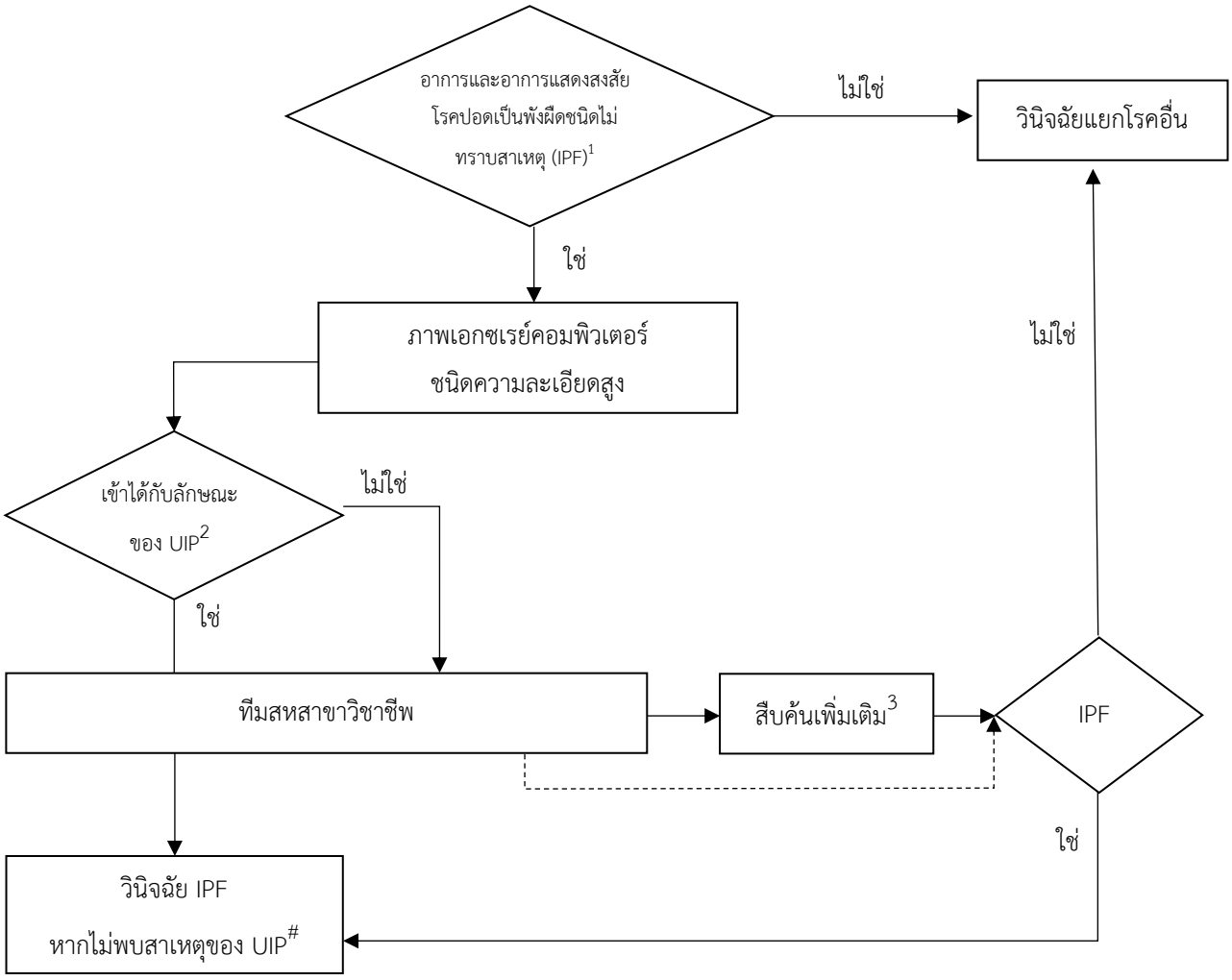
❑ 3. Chest X-ray (ไฟล์ภาพ jpg หรือ png)

❑ 4. Pulmonary function tests ได้แก่ spirometry, DLCO (optional) (ไฟล์ pdf หรือภาพ jpg/png)

❑ 5. HRCT (DICOM หรือไฟล์ภาพ jpg/png)

❑ 6. Serology (ถ้ามี) (ไฟล์ pdf หรือภาพ jpg/png)

หมวด 3 แนวทางการวินิจฉัย



รูปที่ 1 สรุปแนวทางการวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; UIP, usual interstitial pneumonia

ไม่พบสาเหตุของ UIP จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทาง serology และการสืบค้นอื่นๆ

[1] ดูแนวทางการวินิจฉัยส่วนที่ 1 ลักษณะทางคลินิก

[2] ดูแนวทางการวินิจฉัยส่วนที่ 2 ลักษณะของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง

[3] ดูแนวทางการวินิจฉัยส่วนที่ 3 แนวทางการสืบค้นเพิ่มเติม

ส่วนที่ 1 ลักษณะทางคลินิก

อาการและอาการแสดงของโรค IPF มักไม่จำเพาะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการเหนื่อยเรื้อรัง ไอแห้ง โดยมีความรุนแรงหลากหลาย แต่การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดมีความสำคัญมากเนื่องจากจำเป็นต้องแยกสาเหตุอื่นๆ ออกไปก่อน โดยสาเหตุที่สำคัญได้แก่ โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease), ยาบางชนิด, อาชีพและสิ่งแวดล้อมบางอย่าง ประวัติและการตรวจร่างกายที่สำคัญแสดงดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 ประวัติที่สำคัญในผู้ป่วยที่สงสัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

ประวัติ	คำอธิบาย
อายุ	มากกว่า 40 ปีขึ้นไป หากพบอายุน้อยต้องถามประวัติครอบครัว (familial pulmonary fibrosis)
อาการที่พบบ่อย	• เหนื่อยเรื้อรัง (chronic progressive dyspnea) • ไอแห้ง (non-productive cough)
การสูบบุหรี่	การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญอย่างหนึ่ง
ไม่มีประวัติเสี่ยงต่อการเกิดโรคจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ • โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	• ปวดข้อ ข้ออักเสบ • ผิวหนังผิดปกติ เช่น ผิวหนังตึงแข็ง, ผื่นแพ้แดด, ผื่นที่ใบหน้า หน้าอกหรือนิ้วมือ, Raynaud's phenomenon • สำลักบ่อยหรือกรดไหลย้อน • กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรง • ตาแห้ง, ปากแห้ง
• อาชีพ	• โรงงานทำผลิตภัณฑ์โลหะที่มีการหลอมและตัดแต่งให้มีฝุ่นทองเหลือง ตะกั่ว หรือเหล็ก เช่น ท่อน้ำและข้อต่อ เครื่องใช้โลหะในบ้าน • โรงงานไม้อัด โรงงานเยื่อกระดาษ โรงเลื่อยหรือโรงกลึงไม้สำเร็จรูป • การทำกสิกรรมที่เกี่ยวข้องกับฟางข้าวหรือฝุ่นจากพืชไร่พืชสวน ปุ๋ย สารเคมีทางการเกษตร • อุตสาหกรรมตัดแต่งหิน ขัดหิน บดหิน ขัดผิวเซรามิค • การทำกระเบื้อง ฉนวนกันความร้อน ผ้าเบรค ผ้าครัช ท่อน้ำซีเมนต์ • สัมผัสสารทำละลาย เช่น ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับสี ยาฆ่าแมลง กาว น้ำยาทำความสะอาด น้ำหอม น้ำยาเคลือบเล็บ/ล้างเล็บ น้ำยาลบคำผิด ทำผม ย้อมสีผม ช่างเสริมสวย
• ยา	Amiodarone, methotrexate, nitrofurantoin, bleomycin
• สิ่งแวดล้อม สัตว์บางชนิด	เลี้ยงหรือสัมผัสนก สัมผัสเชื้อรา

ตารางที่ 2 การตรวจร่างกายที่สำคัญในผู้ป่วยที่สงสัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

การตรวจร่างกาย	คำอธิบาย
สัญญาณชีพและลักษณะทั่วไป	ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค เช่น ● หายใจลำบาก (respiratory distress) ● เขียว ● นิ้วปุ้ม ● ออกซิเจนในเลือดต่ำ
ระบบหายใจ	มีเสียงหายใจผิดปกติที่ชายปอดทั้งสองข้างแบบ bibasilar inspiratory crackles หรือ velcro crackles
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	กรณีมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำเรื้อรัง อาจพบอาการแสดงของภาวะแรงดันของเส้นเลือดแดงใหญ่ในปอดสูง (pulmonary hypertension)
ระบบอื่น ๆ	มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ หากพบความผิดปกติ จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคอื่นก่อนเสมอ เช่น malar rash, discoid rash, photosensitivity rash, oral ulcer, sclerodactyly, mechanic hands, proximal muscle weakness, arthritis

ส่วนที่ 2 ลักษณะของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง

การแปลผล HRCT ที่ถูกต้องจำเป็นต้องอาศัยเทคนิคการทำที่เหมาะสมและได้มาตรฐาน โดยราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทยได้ดำเนินการจัดทำ HRCT protocol for ILD (version 1/2019) ขึ้น มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3

ท่าผู้ป่วยในการตรวจ HRCT มี 2 ท่า ได้แก่

1. ท่านอนหงาย (supine)
   - ช่วงหายใจเข้า (inspiratory phase) แนะนำให้ทำทุกรายทั้งในการตรวจครั้งแรกและการตรวจติดตาม
   - ช่วงหายใจออก (expiratory phase) แนะนำให้ทำทุกรายในการตรวจครั้งแรก มีประโยชน์เพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรค กรณีที่พบมี air trapping ร่วมด้วย ส่วนการทำซ้ำหรือตรวจติดตามให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป
2. ท่านอนคว่ำ (prone)
   - ตรวจเฉพาะในช่วงหายใจเข้า
   - ไม่จำเป็นต้องทำทุกราย แต่อาจพิจารณาทำเมื่อพบความผิดปกติที่อาจจะเกิดจาก dependent lung atelectasis คือมีลักษณะของ reticulation ร่วมกับ ground-glass opacity ปริมาณน้อย ๆ บริเวณ subpleural area ในท่านอนหงาย ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะหายไปเมื่อตรวจในท่านอนคว่ำ
   - อาจพิจารณาตรวจเฉพาะส่วนที่สนใจ เช่น เฉพาะบริเวณปอดส่วนล่าง โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกลั้นหายใจได้นานและช่วยลดปริมาณรังสีต่อผู้ป่วยด้วย

สามารถแบ่งลักษณะของ HRCT ในผู้ป่วยที่สงสัยโรค IPF ได้ 4 ประเภทดังแสดงในตารางที่ 4 โดยลักษณะที่สำคัญของ HRCT จะเป็นแบบ usual interstitial pneumonia (UIP) ซึ่งจะประกอบด้วยความผิดปกติดังนี้

1. **Honeycombing** เป็นกลุ่มของ cystic airspaces ที่มีผนังหนา ส่วนใหญ่มีขนาดตั้งแต่ 3-10 มิลลิเมตร มักพบร่วมกับ reticular pattern และ traction bronchiectasis/bronchiolectasis โดยตำแหน่งที่พบ honeycombing ควรจะอยู่บริเวณ subpleural area และปอดส่วนล่าง

2. **Traction bronchiectasis และ traction bronchiolectasis** เป็นการถ่างขยายของหลอดลมส่วนปลายจากการดึงรั้งของพังผืดในเนื้อปอดโดยรอบ

3. **อาจพบลักษณะของ ground-glass opacity (GGO) ร่วมกับ fine reticulation ได้** แต่หากพบ GGO เด่นหรือเป็น pure GGO ให้นึกถึงการวินิจฉัยแยกโรคอื่น เช่น non-specific interstitial pneumonia (NSIP) หรือมีการกำเริบของโรค (acute exacerbation)

ตารางที่ 3 คำแนะนำเกี่ยวกับเทคนิคการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง

รายละเอียด	Supine (ช่วงหายใจเข้า)	Supine (ช่วงหายใจออก)	Prone (เฉพาะหายใจเข้า)	คำอธิบาย
Technique	Volumetric	Sequential (10-20 mm interval) ในช่วง end-expiration*	Sequential (10-20 mm interval)**	• Volumetric จะช่วยให้เห็นความผิดปกติได้ชัดเจนขึ้นโดยเฉพาะรอยโรคขนาดเล็ก • Sequential จะใช้ radiation dose ที่น้อยลง
Collimation	Thinnest (< 1.5 mm)	Thinnest (< 1.5 mm)	Thinnest (< 1.5 mm)	เพื่อให้เห็นรายละเอียดได้ดีที่สุด แต่หากความหนาน้อยกว่า 1 mm จะมีสัญญาณรบกวน (noise) มาก
Rotation time และ pitch	Shortest rotation time (< 0.5 วินาที) และ highest pitch (> 1)	Shortest rotation time (< 0.5 วินาที)	Shortest rotation time (< 0.5 วินาที)	เพื่อให้คุณภาพของภาพไม่รบกวนโดยการเคลื่อนไหวของทรวงอกที่เกิดจากการหายใจ โดยหากใช้ shortest rotation time และ highest pitch จะสามารถ scan ทั้งทรวงอกเสร็จภายใน 5 วินาที
Dose	120 kVp, auto mAs (1-3 mSv)	120 kVp, 20-60 mAs หรือ 100 kVp, 40-60 mAs (<1 mSv)	120 kVp, 40-80 mAs (<1 mSv)	ควรหลีกเลี่ยง ultralow dose ในการทำ supine inspiratory HRCT
Reconstruction	Axial, lung window# (high-spatial algorithm), ≤ 1.5 mm thickness overlap (30-50%)	Axial, lung-window (high-spatial algorithm), ≤ 1.5 mm thickness	Axial, lung-window (high-spatial algorithm), ≤ 1.5 mm thickness	• เพื่อความคมชัด • แนะนำให้ใช้ iterative reconstruction (IR) เพื่อลดสัญญาณรบกวน
	Axial, mediastinal window## (low-spatial algorithm), ≤ 1.5 mm thickness overlap (30-50%)	-	-	เพื่อดูพยาธิสภาพใน mediastinum และ soft tissue
	Coronal, mediastinal window (low-spatial algorithm), ≤ 1.5 mm thickness contiguous	-	-	เพื่อแสดงภาพแนวระนาบบน-ล่าง (vertical distribution)

จัดทำโดยคณะผู้แทนจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้แก่ รศ.นพ.วิวัฒนา ถนอมเกียรติ, รศ.พญ.ฐิติพร สุวัฒนะพงศ์เชฏ, รศ.พญ.จันทิมา เอื้อตรงจิตต์ และ ผศ.นพ.ธนพ ศรีสุวรรณ

mm, millimeters; kVp, kilovoltage peak; mA, milliampere-seconds (milliamperage); mSv, millisievert

* ถ้ากลั้นใจได้ไม่นานหรือสงสัยภาวะ tracheomalacia อาจทำ volumetric scan ในขณะ forced expiration ได้และควรใช้ ultralow radiation dose (*) และ pitch สูงสุด

** ถ้ากลั้นใจได้ไม่นานอาจทำ volumetric scan เฉพาะส่วนที่สนใจ เช่น เฉพาะปอดส่วนล่าง และควรใช้ radiation dose ที่น้อยกว่าหายใจเข้าและใช้ pitch สูงสุด

WL/WW สำหรับ lung window setting คือ -450 ถึง -600 HU/1,450 ถึง 1,600 HU; ## WL/WW สำหรับ mediastinal window setting คือ 30 ถึง 50 HU/350 ถึง 450 HU

ตารางที่ 4 ลักษณะของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง

ลักษณะ HRCT	ตำแหน่งความผิดปกติ	Honeycombing	Ground-glass opacity และลักษณะอื่นๆ
UIP	● Subpleural area ● Basal lungs ● อาจไม่สมมาตรกันทั้งสองข้างก็ได้	พบ โดยจะมี peripheral traction bronchiectasis/bronchiolectasis หรือไม่ก็ได้	อาจพบ GGO ร่วมกับ reticulation ได้ (ไม่ใช่ pure GGO) แต่มีปริมาณไม่มาก
Probable UIP	● Subpleural area ● Basal lungs ● อาจไม่สมมาตรกันทั้งสองข้างก็ได้	ไม่พบ แต่มี peripheral traction bronchiectasis/bronchiolectasis ร่วมกับ reticulation	อาจพบ GGO ร่วมกับ reticulation ได้ (ไม่ใช่ pure GGO) แต่มีปริมาณไม่มาก
Indeterminate for UIP	● Subpleural area ● Basal lungs ● อาจไม่สมมาตรกันทั้งสองข้างก็ได้	ไม่พบ	มี 2 ลักษณะ คือ 1. Early UIP คือมี reticulation และอาจมี GGO ปริมาณน้อย หรือมี distortion ร่วมด้วย 2. Truly indeterminate คือ มีลักษณะของ fibrosis แต่ไม่เข้าเกณฑ์ของ typical UIP หรือ probable UIP และอาจมีลักษณะของ alternative diagnosis แต่ไม่ชัดเจน
Alternative diagnosis	● Peribronchovascular predominance with subpleural sparing ● Perilymphatic ● Upper หรือ mid-lung predominant	ไม่พบ	● Predominant GGO ● Predominant consolidations ● Cysts ● Marked mosaic attenuation ● Profuse micronodules ● Centrilobular nodules ● Nodules ● Pleural abnormalities ● Dilated esophagus ● Lymph node enlargement ● Distal clavicular erosions

ส่วนที่ 3 แนวทางการสืบค้นเพิ่มเติม

การวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปก่อน และกรณีที่ HRCT ไม่ใช่ลักษณะของ typical UIP อาจจำเป็นต้องมีการส่งสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัย โดยมีสรุประดับคำแนะนำดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งทีมสหสาขาวิชาชีพมีความสำคัญอย่างยิ่ง การสืบค้นเพิ่มเติมดังกล่าว ได้แก่

1. **การส่งตรวจทาง serology** เพื่อวินิจฉัยแยกโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำว่าควรตรวจ serology ชนิดใดในผู้ป่วย interstitial pneumonia เพื่อวินิจฉัยแยกโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยการตรวจทาง serology ที่มักส่งตรวจ ได้แก่ antinuclear antibody (ANA) และ rheumatoid factor (RF) แต่อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวอาจมีผลบวกลวงและผลลบลวงได้ในบางภาวะ ดังนั้นจำเป็นต้องใช้ข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ร่วมด้วยเสมอเพื่อส่งตรวจ specific autoantibodies ที่จำเพาะต่อโรคที่นึกถึงต่อไป ดังแสดงในตารางที่ 6

2. **การส่งตรวจวิเคราะห์น้ำล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage)** โดยการส่องกล้องหลอดลม (flexible bronchoscopy) ไม่มีลักษณะจำเพาะต่อการวินิจฉัย IPF แต่จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคอื่นในผู้ป่วยที่สงสัย IPF แต่ลักษณะของ HRCT เป็นแบบ probable UIP, indeterminate for UIP หรือมีลักษณะของ alternative diagnosis ดังแสดงในตารางที่ 7

3. **การส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (histopathology)** มีความสำคัญในกรณีที่ลักษณะของ HRCT ไม่เข้ากับ typical UIP pattern หรือมีการวินิจฉัยแยกโรคอื่น โดยแบ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาออกเป็น 4 ประเภทดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งวิธีการตัดชิ้นเนื้อปอดทำได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความชำนาญของแพทย์ผู้ทำหัตถการ, เครื่องมือ, ความพร้อมของผู้ป่วย และการวินิจฉัยแยกโรค ดังแสดงในตารางที่ 9

4. **สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker)** ปัจจุบันมีหลายการศึกษาทำการศึกษาระดับของ serum biomarker ต่างๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค IPF เช่น KL-6 (Krebs von den Lungen-6), MMP-7 (matrix metalloproteinase-7), SPD (surfactant protein D), CCL-18 (chemokine ligand-18) แต่ยังไม่พบว่ามี biomarker ชนิดใดช่วยวินิจฉัยโรค IPF หรือแยกโรค IPF จาก ILD อื่น ๆ นอกจากนี้ยังไม่พบว่าระดับของ biomarker ดังกล่าวสัมพันธ์กับการดำเนินโรค ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำในการใช้ biomarker ดังกล่าวทั้งในด้านของการวินิจฉัยและติดตามการดำเนินโรค

ตารางที่ 5 สรุปแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยโรค IPF

การตรวจ	ระดับคำแนะนำ				
	แนะนำ		ไม่แนะนำ		ไม่มีคำแนะนำ
	Strong	Conditional	Strong	Conditional	
ซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดเพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่น เช่น โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน อาชีพ การใช้ยาบางชนิด สัตว์เลี้ยง	✓				
ส่งตรวจทาง serology เพื่อวินิจฉัยแยกโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	✓				
การตรวจวิเคราะห์เซลล์จากน้ำล้างหลอดลม		✓*	✓**		
การตัดชิ้นเนื้อปอดโดยการส่องกล้องหลอดลม			✓**		✓*
การตัดชิ้นเนื้อโดยการใช้จี้ความเย็น			✓**		✓*
การตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการผ่าตัด		✓*	✓**		
ส่งตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพ			✓		
บทบาทของทีมสหสาขาวิชาชีพ		✓			

* พิจารณาทำกรณีสงสัย IPF และมีลักษณะของ HRCT เป็นแบบ probable UIP, indeterminate for UIP หรือมี alternative diagnosis และการสืบค้นนี้สามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคได้ โดยขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

** กรณีที่ลักษณะของ HRCT เป็นแบบ typical UIP **ไม่แนะนำ**ให้ตรวจวิเคราะห์เซลล์จากน้ำล้างหลอดลมหรือตัดชิ้นเนื้อปอดเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

ตารางที่ 6 การตรวจทาง serology

Autoantibodies	โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
Antinuclear antibody (ANA) ≥ 1:320	
- Homogeneous pattern	SLE, SSc
- Speckled pattern	SLE, SSc, MCTD, SjS, SSc/PM overlap
- Nucleolar pattern	SSc, SSc/PM overlap
- Cytoplasmic pattern	PM/DM, MCTD, SSc, SLE
Rheumatoid factor ≥ 60 IU/mL	RA, SjS, SLE
Anti-dsDNA	SLE
Anti-Smith (anti-Sm)	SLE
Anti-topoisomerase (anti-Scl-70)	SSc
Anti-centromere	SSc
Anti-U1 ribonucleoprotein (anti-RNP)	SSc-overlap, MCTD
Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)	RA
Anti-synthetase เช่น Jo-1, PL-7, PL-12	PM/DM, anti-synthetase syndrome
Anti SS-A (Ro) และ anti SS-B (La)	SjS, SLE, SSc, RA, DM

SLE = systemic lupus erythematosus; SSc = systemic sclerosis; MCTD = mixed connective tissue disease; SjS = Sjogren's syndrome; PM = polymyositis; DM = dermatomyositis; RA = rheumatoid arthritis

ตารางที่ 7 การตรวจวิเคราะห์เซลล์จากน้ำล้างหลอดลม

เซลล์	ค่าปกติ	ตัวอย่างโรคที่มีเซลล์เพิ่มขึ้น
Neutrophil	≤ 3% (ในคนไม่สูบบุหรี่)	IPF, eosinophilic pneumonia, RB-ILD, DIP, acute exacerbation of interstitial pneumonia
Lymphocyte	10-15%	NSIP, COP, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis, LIP
CD4/CD8 ratio	0.9-2.5	Sarcoidosis
Eosinophil	≤ 1%	Eosinophilic pneumonia
Macrophage	> 85%	RB-ILD, DIP (พบ brown pigmented macrophage)
Cytology	-	มะเร็ง, pulmonary alveolar proteinosis
Microbiology	-	การติดเชื้อ

ตารางที่ 8 ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ประเภท	ลักษณะทางพยาธิวิทยา
UIP	• Dense fibrosis ร่วมกับมี architectural distortion • Predominant subpleural และ/หรือ paraseptal distribution of fibrosis • Patchy involvement of lung parenchyma โดย fibrosis • Fibroblastic foci • ไม่พบลักษณะของ alternative diagnosis
Probable UIP	• พบแต่ honeycombing อย่างเดียว หรือมีลักษณะบางอย่างของ typical UIP และไม่พบลักษณะของ alternative diagnosis หรือพบแต่ลักษณะของ honeycombing
Indeterminate for UIP	• Fibrosis with or without architectural distortion, with features favoring either a pattern other than UIP หรือสาเหตุอื่น • มีลักษณะบางอย่างของ typical UIP แต่มีลักษณะของ alternative diagnosis ร่วมด้วย
Alternative diagnosis	• มีลักษณะของ idiopathic interstitial pneumonia ชนิดอื่นหรือเข้าได้กับโรคอื่น เช่น loose fibrosis, granulomatous inflammation

ตารางที่ 9 วิธีการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

วิธี	ประโยชน์	ข้อจำกัด
การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการตรวจวิเคราะห์น้ำล้างหลอดลม และการตัดชิ้นเนื้อปอดโดยการส่องกล้องหลอดลม (transbronchial lung biopsy; TBLB)	• อุรแพทย์มีความคุ้นเคย • สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรคบางโรคได้ เช่น การติดเชื้อ, มะเร็ง, sarcoidosis • ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงน้อยกว่า • ไม่จำเป็นต้องดมยาสลบหรือเข้าห้องผ่าตัด	• ผลการตรวจวิเคราะห์น้ำล้างหลอดลมไม่จำเพาะในบางโรค • ชิ้นเนื้อมีขนาดเล็กทำให้มี diagnostic yield ในการวินิจฉัย interstitial pneumonia ต่ำ (ประมาณ 43%)
การตัดชิ้นเนื้อปอดโดยการใช้จี้ความเย็น (transbronchial cryobiopsy; TBCB)	• ชิ้นเนื้อมีขนาดใหญ่พอในการวินิจฉัย interstitial pneumonia โดยพบว่ามี diagnostic yield พอๆ กับ surgical lung biopsy (80-95%) โดยอาจตัดชิ้นเนื้อจำนวน 3-5 ชิ้น และการตัดชิ้นเนื้อจากหลาย segment ช่วยทำให้ diagnostic yield สูงขึ้น และควรหลีกเลี่ยงตำแหน่งที่เป็นพังผืดไปทั้งหมดแล้ว • สามารถทำผ่านการส่องกล้องหลอดลมได้	• ขึ้นกับความชำนาญของแพทย์ผู้ทำหัตถการ • ยังไม่มีคำแนะนำเกี่ยวกับขั้นตอนการทำชัดเจน • อาจต้องใช้ยาดมสลบ • ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ เลือดออกและลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด
การตัดชิ้นเนื้อปอดโดยการผ่าตัด (surgical lung biopsy)	• ชิ้นเนื้อมีขนาดใหญ่ มี diagnostic yield สูงในการวินิจฉัย interstitial pneumonia โดยแนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อขนาด 2-3 เซนติเมตรและลึกอย่างน้อย 1-2 เซนติเมตร ในปอด 2-3 กลีบ และควรหลีกเลี่ยงตำแหน่งที่เป็นพังผืดไปทั้งหมดแล้ว	• จำเป็นต้องใช้ยาดมสลบและเข้าห้องผ่าตัด • มีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 4%

ส่วนที่ 4 สรุปเกณฑ์การวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

การวินิจฉัยโรค IPF อาศัยข้อมูลทางคลินิกร่วมกับลักษณะทาง HRCT และ/หรือลักษณะทางพยาธิวิทยา โดยทีมสหสาขาวิชาชีพมีบทบาทสำคัญทั้งในด้านการวินิจฉัยและการรักษา เกณฑ์การวินิจฉัยโรค ได้แก่ (ต้องมีทั้ง 2 ข้อ)

1. ต้องไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิด UIP จากประวัติ ตรวจร่างกาย และการสืบค้นเพิ่มเติม อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้
    - 1.1 มีอาการ อาการแสดงหรือผลการตรวจทาง serology เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
    - 1.2 สงสัยภาวะ interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) คือ มีอาการและอาการแสดงร่วมกับผลการตรวจ serology ที่สนับสนุนโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแต่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย
    - 1.3 มีประวัติอาชีพ การใช้ยาบางชนิด หรือสัมผัสสัตว์หรือสารเคมีที่สงสัยว่าอาจเป็นสาเหตุของ UIP
2. ลักษณะของ HRCT และพยาธิวิทยาเข้าได้กับ usual interstitial pneumonia (UIP) โดยอิงตามเกณฑ์ของ ATS/ERS/JRS/ALAT statement ปี ค.ศ. 2018 ดังแสดงในตารางที่ 10
    - 2.1 ถ้าลักษณะ HRCT เข้าได้กับ typical UIP ไม่จำเป็นต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา
    - 2.2 ถ้าลักษณะ HRCT เข้าได้กับ probable UIP ไม่จำเป็นต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลหรือความเห็นของสหสาขาวิชาชีพ
    - 2.3 ถ้าลักษณะ HRCT ไม่ใช่ typical UIP หรือ probable UIP ให้พิจารณาการวินิจฉัยตามผลการสืบค้นอื่นๆ เช่น การตรวจวิเคราะห์น้ำล้างหลอดลม, ลักษณะทางพยาธิวิทยาหรือตามความเห็นของทีมสหสาขาวิชาชีพ

ตารางที่ 10 แนวทางการวินิจฉัยโดยการใช้ข้อมูลของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูงร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางคลินิกสงสัยโรค IPF		**ลักษณะทางพยาธิวิทยา**			
		UIP	**Probable UIP**	**Indeterminate**	**Alternative diagnosis**
ลักษณะของ HRCT	**UIP**	IPF	IPF	IPF	Non-IPF
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (likely)*	Non-IPF
	Indeterminate	IPF	IPF (likely)*	Indeterminate**	Non-IPF
	Alternative diagnosis	IPF (likely)* หรือ non-IPF	Non-IPF	Non-IPF	Non-IPF

* IPF (likely) หมายถึง ผู้ป่วยที่อาจจะเป็น IPF โดยอาจจะมีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

- พบ moderate to severe traction bronchiectasis/bronchiolectasis (มี mild traction bronchiectasis/bronchiolectasis $\geq$ 4 lobes หรือมี moderate to severe traction bronchiectasis $\geq$ 2 lobes) ในผู้ชายอายุมากกว่า 50 ปีหรือผู้หญิงอายุมากกว่า 60 ปี
- HRCT พบ extensive reticulation (> 30%) ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี
- การตรวจวิเคราะห์เซลล์ในน้ำล้างหลอดลมพบ neutrophil เพิ่มขึ้นและ/หรือไม่พบ lymphocyte เพิ่มขึ้น
- ทีมสหสาขาวิชาชีพให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรค IPF

** Indeterminate หมายถึง ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถสรุปการวินิจฉัยได้ ให้ใช้ความเห็นของทีมสหสาขาวิชาชีพ และจำเป็นต้องมีการติดตามอาการ อาการแสดงและภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. Lancet Respir Med 2018;6:138-53.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44-e68.
3. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). J Clin Med 2017;6.
4. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:1004-14.

หมวด 4 แนวทางการรักษา

การรักษาโรค IPF ประกอบด้วย

1. การรักษาโดยการใช้ยา ในปัจจุบันมีข้อมูลยา 2 ชนิด ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone
2. การฉีดวัคซีน ได้แก่ influenza และ pneumococcal vaccination ยังไม่มีการศึกษาจำเพาะสำหรับโรค IPF ปัจจุบันมีคำแนะนำการให้วัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้เหมือนกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรังอื่นๆ
3. การรักษาโดยการไม่ใช้ยา เช่น เลิกบุหรี่ วัคซีน การใช้ออกซิเจนระยะยาว การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (pulmonary rehabilitation)
4. การผ่าตัดเปลี่ยนปอด (lung transplantation)
5. การรักษาโรคร่วม เช่น กรดไหลย้อน, ปอดอุดกั้นเรื้อรัง, pulmonary hypertension, มะเร็งปอดและโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด
6. การรักษาแบบประคับประคอง (palliative and end-of-life care)

ในปัจจุบันยังไม่มียาใดที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ มีเพียงข้อมูลของยา 2 ชนิด ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone ที่สามารถชะลออัตราการลดลงของสมรรถภาพปอดของผู้ป่วยได้ คำแนะนำในการใช้ยาแต่ละชนิดในโรค IPF แสดงดังตารางที่ 1 ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะข้อมูลของยา nintendanib และ pirfenidone

ตารางที่ 1 คำแนะนำในการรักษาโดยการใช้ยาในโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

ยา	แนะนำ		ไม่แนะนำ	
	Strong	Conditional	Strong	Conditional
Nintedanib		✓		
Pirfenidone		✓		
Antacid therapy		✓		
NAC				✓
Triple therapy*			✓	
Sildenafil				✓
Bosentan				✓
Ambrisentan			✓	
Imatinib			✓	
Warfarin			✓	

NAC, N-acetylcysteine

* Triple therapy คือ การใช้ยาร่วมกัน 3 ชนิด ได้แก่ NAC, prednisolone และ azathioprine

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของยา

ข้อมูลพื้นฐานของยา nintedanib และ pirfenidone แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 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 และลดการสะสมของ inflammatory cells และ collagen ด้วย	ลดการเกิด fibroblast proliferation, ยับยั้ง profibrotic cytokines เช่น TGF-β, PDGF และยับยั้ง pro-inflammatory cytokines เช่น TNF-α, IL-1β
รูปแบบและขนาดยา	● รูปแบบแคปซูล ● เม็ดละ 100 และ 150 มิลลิกรัม	● รูปแบบเม็ด ● เม็ดละ 267 และ 801 มิลลิกรัม
การบริหารยา	● วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร ● 150 mg วันละสองครั้ง หลังอาหาร โดยไม่ต้อง titrate แต่อาจพิจารณาเริ่มยาขนาดน้อยก่อนเพื่อติดตามผลข้างเคียงของยา ทั้งนี้ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป	● วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร ● แนะนำให้ค่อยๆ titrate เพิ่มขนาดยา ดังนี้ สัปดาห์แรก: เม็ดละ 267 mg, 1 เม็ด tid, pc สัปดาห์ที่ 2: เม็ดละ 267 mg, 2 เม็ด tid, pc สัปดาห์ที่ 3: เม็ดละ 267 mg, 3 เม็ด tid, pc หรือเม็ดละ 801 mg, 1 เม็ด tid, pc ● หากขาดยาเกิน 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

ส่วนที่ 2 คำแนะนำในการใช้ยา

เกณฑ์การให้ยาในผู้ป่วย IPF

การให้ยาในผู้ป่วย IPF พิจารณาตามความรุนแรงของโรคโดยอ้างอิงตามกลุ่มประชากรในการศึกษาต่าง ๆ ได้แก่

1. ความรุนแรงของโรค พิจารณาจากลักษณะทางคลินิกและผลการทดสอบสมรรถภาพปอด โดยมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
   - 1.1 FVC เมื่อเริ่มพิจารณาการให้ยาเท่ากับ 50-80% predicted*
   - 1.2 มีความรุนแรงของโรคมากขึ้น (ข้อใดข้อหนึ่ง)
     - 1.2.1 มีลักษณะทางคลินิกแย่ลง (อ้างอิงตามตารางที่ 1 ในหมวดที่ 5) โดยสาเหตุของอาการแย่ลงไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น ปอดติดเชื้อ ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะหัวใจล้มเหลว (left-sided heart failure หรือ congestive heart failure) โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (acute pulmonary embolism) และการกำเริบเฉียบพลันของโรค (acute exacerbation of IPF)**
     - 1.2.2 มี absolute reduction ของ % predicted# ของ FVC $\geq$ 10% ในช่วงการติดตามการรักษา 6 เดือน หรือ
     - 1.2.3 มี absolute reduction ของ % predicted# ของ DLCO $\geq$ 15% ในช่วงการติดตามการรักษา 6 เดือน
2. ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่แล้วอย่างน้อย 6 เดือน
3. ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำเรื่องการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน (combination treatment)

* หาก % predicted ของ FVC > 80% มีการศึกษาแบบ subgroup analysis บ่งว่าการใช้ยา nintedanib สามารถชะลอการลดลงของสมรรถภาพปอดได้เช่นกัน การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

** ยังไม่มีรายงานการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีภาวะการกำเริบเฉียบพลันของโรค (acute exacerbation of IPF)

\# ใช้สมการการคำนวณค่าทำนายเดียวกัน

ข้อห้ามของการใช้ยา

1. ค่า liver enzymes (AST หรือ ALT หรือ GGT) หรือ total bilirubin $\geq$ 1.5 เท่าของค่า upper normal limit
2. หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยไตวายที่มีค่า creatinine clearance < 30 mL/min
4. กรณียา nintedanib ระบุข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติแบบปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe liver impairment) เช่น โรคตับแข็ง Child Pugh B หรือ C ส่วนยา pirfenidone ระบุข้อห้ามเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติแบบรุนแรง เช่น โรคตับแข็ง Child Pugh C
5. กรณียา nintedanib ระบุข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ ได้แก่ myocardial infarction ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือมีอาการของ unstable angina ภายในระยะเวลา 1 เดือน ส่วนยา pirfenidone ไม่มีข้อห้ามดังกล่าว
6. ห้ามให้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรือแพ้อาหารบางชนิด ได้แก่ ถั่ว peanut, ถั่วเหลือง (soy)

การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการให้ยา

1. ตรวจ liver enzymes (AST, ALT) และ total bilirubin ทุกเดือนนาน 3 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือน จนครบ 1 ปี
2. ทดสอบสมรรถภาพปอดทุก 6 เดือน ได้แก่
   - 2.1 Spirometry และ/หรือ DLCO
   - 2.2 6-minute walk test

เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา

1. มีอาการข้างเคียงจากยารุนแรงหรือทนอาการข้างเคียงจากยาไม่ได้
2. โรครุนแรงมากขึ้นหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (อย่างน้อย 1 ข้อ)
   2.1 มี absolute reduction ของ % predicted ของ FVC ≥ 10% ในช่วงการติดตามการรักษา 12 เดือน
   2.2 มี absolute reduction ของ % predicted ของ DLCO ≥ 15% ในช่วงการติดตามการรักษา 12 เดือน
3. ระหว่างการติดตามการรักษามีโรคหรือภาวะที่เป็นข้อห้ามในการใช้ยาเกิดขึ้น

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยาและการรักษา

- **ผลข้างเคียงที่เกิดได้ทั้งจากยา nintedanib และ pirfenidone**
  1. **คลื่นไส้ อาเจียน** เกิดได้ทั้งยา nintedanib และ pirfenidone
     1.1 กินยารักษาตามอาการ
     1.2 ถ้าอาการรุนแรง ให้หยุดยาและเมื่ออาการดีขึ้นให้เริ่มยาใหม่ด้วยยาขนาดเท่าเดิมหรือให้ขนาดยาลดลง แล้วค่อยเพิ่มเป็นขนาดเท่ากับขนาดยาเดิมก่อนหยุดยา และให้กินพร้อมอาหาร
     1.3 ถ้าอาการไม่ดีขึ้น ควรหยุดยา
  2. **มีความผิดปกติของ liver enzyme** เกิดได้ทั้งยา nintedanib และ pirfenidone
     2.1 ถ้าค่า liver enzyme เพิ่มขึ้น ≥ 5 เท่าหรือไม่ถึง 5 เท่าแต่ผู้ป่วยมีอาการของ liver injury เช่น ตัวเหลืองตาเหลือง ควรหยุดยาและไม่ให้ยาอีก
     2.2 ถ้าค่า liver enzyme เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าแต่ไม่ถึง 5 เท่าของค่า upper normal limit แต่ไม่มีอาการของ liver injury ควรหยุดยาและติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อผลเลือดกลับเป็นปกติจึงเริ่มให้ยาใหม่ในขนาดยาที่ต่ำกว่าก่อนที่จะหยุดยาและค่อยปรับเพิ่ม
- **ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาแต่ละชนิด**
  1. **ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยา nintedanib ได้แก่ ท้องเสีย** มีแนวทางการดูแลรักษา ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการบริหารยากรณีมีท้องเสียจากการใช้ยา Nintedanib

ความรุนแรง	การปรับยา	การรักษาตามอาการ
เล็กน้อย (< 4 ครั้งต่อวัน)	ขนาดเดิม	Anti-diarrheal drug เช่น loperamide
ปานกลาง (4-6 ครั้งต่อวัน)	ถ้ายังมีอาการ ≥ 48-72 ชั่วโมง ● หยุดยา ● เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 mg วันละสองครั้ง ● เมื่ออาการดีขึ้น ให้ยาตามขนาดปกติ	● Anti-diarrheal drug เช่น loperamide ● การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ
รุนแรง (≥ 7 ครั้งต่อวัน) หรือรุนแรงมาก เช่น มีสัญญาณชีพผิดปกติ	● หยุดยา ● เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 mg วันละสองครั้ง ● เมื่ออาการดีขึ้น ให้ยาตามขนาดปกติ ● ถ้ามีอาการกลับเป็นซ้ำ ควรหยุดยาถาวร	● Anti-diarrheal drug เช่น loperamide ● การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ ● สืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม

2. **ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยา pirfenidone ได้แก่ ผื่นแพ้แสง (photosensitivity rash)** ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาและประเมินอาการอีกครั้งว่าสามารถให้ยาต่อได้หรือไม่ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา pirfenidone ทุกคนแนะนำให้สวมเสื้อผ้ามิดชิดเพื่อป้องกันแสงแดดและใช้ครีมกันแดดที่มี SPF (sun protection factor) อย่างน้อยเท่ากับ 50 และหลีกเลี่ยงกินยาอื่นที่มีผลข้างเคียงเกิดผื่นแพ้แสงเช่นเดียวกัน

- **ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction)**

ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปฏิกิริยาระหว่างยา

Nintedanib		Pirfenidone	
ทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น	ทำให้ระดับยาลดลง	ทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น	ทำให้ระดับยาลดลง
Potent P-gp inhibitor เช่น ketoconazole, erythromycin	การสูบบุหรี่, potent P-gp inducer เช่น carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's Wort	CYP1A2 inhibitors เช่น fluvoxamine, enoxacin, ciprofloxacin	การสูบบุหรี่

ข้อมูลอ้างอิงจากเอกสารกำกับยา nintedanib (Ofev®) และ pirfenidone (Esbriet®)
P-gp, P-glycoprotein

ส่วนที่ 3 การรักษาโดยการไม่ใช้ยา

การรักษาโดยการไม่ใช้ยาดังแสดงในตารางที่ 5 ประกอบด้วย

1. การเลิกบุหรี่ แนะนำให้เลิกทุกรายเนื่องจากทำให้สมรรถภาพปอดแย่ลง และหากผู้ป่วยกินยา nintedanib หรือ pirfenidone การสูบบุหรี่จะทำให้ระดับยาในเลือดลดลงด้วย
2. การใช้ออกซิเจนระยะยาวในผู้ป่วยที่มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำขณะพัก (resting hypoxemia) โดยใช้เกณฑ์เดียวกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
3. การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (pulmonary rehabilitation) ประกอบด้วยการให้ความรู้, aerobic conditioning, strength and flexibility training และควรทำร่วมไปกับการรักษาภาวะทุพโภชนาการและการดูแลสภาพจิตใจและสังคม โดยการศึกษาพบว่าการฟื้นฟูสมรรถภาพปอดมีผลเพิ่ม exercise capacity และคุณภาพชีวิตในระยะสั้น (short-term benefit) ได้ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการของโรคแต่อาจมีข้อจำกัดหากโรคเป็นรุนแรงหรือผู้ป่วยมีอาการมากจนไม่สามารถทำได้
4. การผ่าตัดเปลี่ยนปอด (lung transplantation) การศึกษาพบว่าการผ่าตัดเปลี่ยนปอดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปี แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมที่จะเริ่มส่งผู้ป่วยไปพบผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นอาจพิจารณาเริ่มส่งผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยหรือเริ่มพบว่าโรคลุกลามมากขึ้น และผลของการผ่าตัดยังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความรุนแรงของโรคและทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นจึงควรต้องอาศัยทีมสหสาขาวิชาชีพพิจารณาเป็นราย ๆ ไป เกณฑ์ทั่วไปในการพิจารณาการผ่าตัดเปลี่ยนปอดในผู้ป่วยโรค IPF ได้แก่

- DLCO < 39%
- FVC ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 10% ใน 6 เดือน
- ระหว่างการตรวจ 6-minute walk test พบว่า pulse oximetry ลดลงต่ำกว่า 88%
- Honeycombing ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูงมี fibrosis score > 2

5. การรักษาแบบประคับประคอง (palliative and end-of-life care) แนะนำให้ทำทุกราย และควรเริ่มให้ความรู้และคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติถึงการดำเนินโรคตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย

ตารางที่ 5 คำแนะนำในการรักษาโดยไม่ใช้ยาในโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

ยา	แนะนำ		ไม่แนะนำ	
	Strong	Weak	Strong	Weak
เลิกบุหรี่	✓			
การใช้ออกซิเจนระยะยาว	✓			
การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด		✓		
การผ่าตัดเปลี่ยนปอด	✓			
การรักษาแบบประคับประคอง	✓			

เอกสารอ้างอิง

1. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011 Sep 22;365(12):1079-1087.
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2071-2082.
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011 May 21;377(9779):1760-1769.
4. King TE,Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2083-2092.
5. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015;46:976-87.
6. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2016. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta379.
7. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta504.

8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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;183:788-824.
9. Spruit MA, Singh SJ, Garvey 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:e13-64.
10. 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.

หมวด 5 แนวทางการติดตามผู้ป่วย

โดยทั่วไปการดำเนินโรคของโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุมักจะเป็นมากขึ้นตามเวลา ระยะเวลารอดชีวิตโดยเฉลี่ยคือ 3-5 ปี ภายหลังการวินิจฉัยผู้ป่วยจะมีสมรรถภาพปอดเสื่อมลงตามเวลา ส่งผลให้คุณภาพชีวิตลดลง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ประกอบด้วย

1. ปัจจัยทั้งทางด้านผู้ป่วยและอาการ (clinical) เช่น เพศชาย อายุมากกว่า 70 ปี อาการหอบเหนื่อย (mMRC score) มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง (pulmonary hypertension) ประวัติอาการกำเริบเฉียบพลัน
2. ปัจจัยด้านสมรรถภาพปอด (functional) เช่น % FVC decline $\geq$ 10%, % DLCO decline $\geq$ 15%, 6- minute walk distance < 72 % predicted
3. ปัจจัยด้านภาพรังสี (radiological factor) ได้แก่ extent of fibrosis

การติดตามปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าว (ตารางที่ 1) จะทำให้แพทย์ผู้ดูแลตัดสินใจเริ่มการรักษา เช่น การเริ่มให้ยา antifibrotics ซึ่งมีผลการศึกษาพบว่าสามารถช่วยชะลอการลดลงของสมรรถภาพปอดได้

วัตถุประสงค์ในการติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

1. เพื่อติดตามประเมิน การเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรค (progression of disease) เพื่อการพิจารณาเริ่มให้ยา antifibrotics
2. เพื่อการประเมินภาวะแทรกซ้อน ด้านระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะภาวะการกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) และภาวะโรคร่วมอื่น ๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกรดไหลย้อน เป็นต้น
3. เพื่อติดตามการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา antifibrotics
4. เพื่อประเมินข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยออกซิเจนระยะยาว
5. เพื่อประเมินข้อบ่งชี้ในการส่งตัวเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายปอด (lung transplantation)
6. เพื่อพิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยระยะสุดท้าย (end of life care)

ตารางที่ 1 แนวทางการติดตามการรักษาผู้ป่วย

First visit	ทุก 3 เดือน	ทุก 6 เดือน	ทุกปี
Review ประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด BMI Review HRCT Review pathology Serology (ANA, RF) mMRC score SpO_2 Spirometry ได้แก่ FVC, DLCO (optional) 6-minute walk test Smoking cessation	mMRC score BMI Smoking cessation SpO_2 Exacerbation Hospitalization Monitor side effects ของยา Non-pharmacological treatment เช่น long-term oxygen therapy, pulmonary rehabilitation	Spirometry ได้แก่ FVC , DLCO (optional) 6-minute walk test	CXR HRCT* Vaccination 1. Influenza vaccine 2. Pneumococcal vaccine (optional) Echocardiography

*แนะนำทำการส่งตรวจ HRCT ซ้ำ ในกรณีผลอ่านเป็น indeterminate จากการตรวจครั้งแรก เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลง หรือส่งตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการเปลี่ยนแปลง หรือสงสัย exacerbation

เอกสารอ้างอิง

1. Estrella Fernández Fabrellas , Ricardo Peris Sánchez , Cristina Sabater Abad, and Gustavo Juan Samper. Prognosis and follow up of idiopathic pulmonary fibrosis. Med. Sci. 2018; 6: 51.
2. Marco Mura, Maria A. Porretta, and Elena Bargagli, et. al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3 year prospective study. Eur Respir J 2012 ; 40 : 101-109.
3. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2071-2082.
4. King TE,Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2083-2092.

ภาคผนวก

โรงพยาบาลเครือข่าย IPF Connect มีทั้งหมด 20 แห่ง (IPF Excellence Center) แบ่งเป็น 5 ศูนย์กลางเครือข่าย (Head of Node) ดังนี้

ศูนย์กลางเครือข่าย	โรงพยาบาลเครือข่าย
โรงพยาบาลศิริราช	โรงพยาบาลสระบุรี โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพ (มศว.) โรงพยาบาลชลบุรี โรงพยาบาลอุดรธานี
โรงพยาบาลรามาธิบดี	โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขอนแก่น
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	โรงพยาบาลวชิระ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิ์ประสงค์
สถาบันโรคทรวงอก	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลพุทธชินราช