



ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (Immunomodulatory Treatment in Interstitial Lung Disease)

ศุภกฤต แก้วเอียน พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบหายใจ
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (interstitial lung disease) เป็นกลุ่มโรคที่มีลักษณะสำคัญ คือ การอักเสบและการเกิดพังผืดในเนื้อเยื่อระหว่างถุงลมปอดและหลอดเลือด ซึ่งอาจนำไปสู่การลดลงของสมรรถภาพปอดและการล้มเหลวของระบบทางเดินหายใจได้ สาเหตุของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลมีทั้งจากปัจจัยภายนอก เช่น การสัมผัสสารพิษในสิ่งแวดล้อม และปัจจัยภายใน เช่น โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease)¹

หนึ่งในแนวทางการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลที่มีบทบาทสำคัญ คือ การใช้ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory treatment) ซึ่งมุ่งเน้นไปที่การควบคุมการอักเสบและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ การรักษาประเภทนี้มีประสิทธิภาพในการชะลอการลุกลามของโรค ลดความเสียหายของเนื้อเยื่อปอด และปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

บทความนี้มุ่งเน้นการทบทวนแนวทางการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล โดยจะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพทางคลินิก และความท้าทายที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในกลุ่มนี้ รวมถึงการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลชนิดต่างๆ เพื่อให้เข้าใจถึงบทบาทและขอบเขตของการรักษาได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้นในบริบทของการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลอย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

Immunomodulatory therapies

ในปัจจุบันการใช้ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันเป็น การรักษาหลักในโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลอื่นๆ นอกเหนือจากโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) ยาที่มีการใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ corticosteroids, mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CYC), rituximab (RTX), tocilizumab, cyclosporin และ tacrolimus

Corticosteroids

Corticosteroids ออกฤทธิ์โดยลดการอักเสบผ่านการยับยั้งการผลิตไซโตไคน์ (cytokines) และคีโมไคนส์ (chemokines) ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการอักเสบในระดับเซลล์ นอกจากนี้ยังช่วยยับยั้งการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น macrophage และ lymphocyte² ซึ่งมีบทบาทสำคัญในพยาธิสภาพของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล และเป็นยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน พบว่ามีส่วนช่วยให้การดำเนินโรคดีขึ้น corticosteroids จึงมักจะถูกใช้เป็นการรักษาลำดับแรก อย่างไรก็ตามในบางภาวะไม่มีข้อมูลการในการใช้ corticosteroids มากนัก

ประสิทธิภาพของ corticosteroids ขึ้นอยู่กับชนิดและระยะของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล เช่น ในผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์ (sarcoidosis) โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน

(hypersensitivity pneumonitis) โรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilic pneumonia) จะตอบสนองต่อการให้ corticosteroids ดีมาก มักจะไม่มีพยาธิสภาพหลงเหลือ³⁻⁵ สำหรับความแตกต่างของประสิทธิภาพของ corticosteroids ในระยะที่แตกต่างกันของโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูง ตัวอย่างเช่น ข้อมูลการศึกษาย้อนหลังในปี พ.ศ. 2561 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดไม่มีพังผืด (non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis) พบว่า corticosteroids ช่วยเพิ่มความจุของปอด (forced vital capacity; FVC) ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่อการลดลงของ diffusing capacity for carbon monoxide; DLCO⁶ ในขณะที่โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดที่เป็นพังผืด (fibrotic hypersensitivity pneumonitis) การใช้ corticosteroids จะไม่สามารถทำให้พยาธิสภาพปอดกลับสู่สภาพเดิมได้ อย่างไรก็ตาม corticosteroid ยังมีบทบาทในการชะลอการดำเนินโรคในช่วงแรกที่มีการดำเนินโรคเร็ว⁷

สำหรับ connective tissue disease-associated ILD (CTD-ILD) การใช้ corticosteroids มีทั้งข้อมูลประสิทธิภาพในการรักษาและข้อมูลผลเสียในบางภาวะส่วนใหญ่มักจะให้ในระยะเวลาดสั้น ไม่เกิน 3 เดือนและให้ร่วมกับยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่น มีผลชะลอการเสื่อมหรือทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น รวมทั้งทำให้อาการระบบอื่นๆ ดีขึ้นด้วย แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูงในผู้ป่วย systemic rheumatic disease โดย American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (ACCP) แนะนำการใช้ corticosteroids เป็นการรักษาลำดับแรก ในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน โดยพิจารณาให้ตามความรุนแรงของโรค และมีข้อยกเว้นในโรค systemic sclerosis-related ILD (SSc-ILD) ไม่แนะนำให้ corticosteroids เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด scleroderma renal crisis⁸⁻¹⁰

ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูง (acute exacerbation of ILD) การให้ corticosteroids ในขนาดสูง (มากกว่า 1 มก./กก. ของ prednisolone) ในผู้ป่วยโรค non-IPF ILD พบว่ามีผลลัพธ์การรักษาที่ดี

ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted hazard ratio 0.221) และยังชะลอการเสื่อมของ FVC ได้¹¹⁻¹² ในขณะที่การให้ corticosteroids ในผู้ป่วย IPF ที่มีการกำเริบ ข้อมูลการศึกษายังมีน้อย จึงยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน การให้ยาจึงต้องพิจารณาตามลักษณะผู้ป่วยรวมทั้งประโยชน์และโทษเป็นรายๆไป¹³

การศึกษาแบบวิเคราะห์เชิงอภิธาน (systematic review and meta-analysis) การใช้ corticosteroids ในผู้ป่วยโรคปอดพังผืด (fibrotic lung disease) พบว่าการให้ corticosteroids มีผลเพิ่ม FVC ได้ แต่ไม่พบผลเปลี่ยนแปลงในแง่ของอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการศึกษาทั้งหมดมีคุณภาพต่ำ มีอคติสูง กลุ่มตัวอย่างน้อยและมี heterogeneity สูง

แม้ว่าการใช้ corticosteroids ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูงจะมีประโยชน์ก็ตาม ควรพิจารณาตามโรคพื้นฐานและติดตามเรื่องผลข้างเคียงของการให้ยาเป็นระยะเวลานาน รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงประโยชน์ในระยะยาวของยา ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงแนะนำให้ใช้ยาเป็นระยะเวลาดสั้นมากกว่าการใช้ต่อเนื่อง¹⁴⁻¹⁵

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็น prodrug จะถูกเปลี่ยนในร่างกายเป็นสารออกฤทธิ์ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) การยับยั้ง IMPDH จะลดการสังเคราะห์ guanosine triphosphate (GTP) และ deoxyguanosine triphosphate (dGTP) ส่งผลให้การแบ่งตัวของเซลล์ลดลง โดยเฉพาะ T cells และ B cells ซึ่งพึ่งพากระบวนการ de novo nucleic acid synthesis อย่างมากในการสร้าง DNA กลไกนี้จึงส่งผลกระทบโดยตรงต่อการทำงานของ T cells และ B cells การลดจำนวนและการทำงานของ T cells และ B cells ช่วยลดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ เช่น การตอบสนองที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหรือการทำลายเนื้อเยื่อใน autoimmune diseases นอกจากนี้ MMF สามารถลดการสร้าง cytokines ที่เกี่ยวข้อง

กับการอักเสบ เช่น interleukin-2 (IL-2) และ interferon gamma (IFN- γ) ส่งผลให้การตอบสนองต่อแอนติเจนในระบบภูมิคุ้มกันลดลง¹⁶⁻¹⁷

MMF มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี โดยเฉพาะใน CTD-ILD จากการศึกษา scleroderma lung study II (SLS II) ในปี พ.ศ. 2559 เป็นการศึกษาทดสอบแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการให้ MMF เป็นเวลา 2 ปีเทียบกับ CYC ชนิดรับประทานเป็นเวลา 1 ปีตามด้วยการให้ยาหลอกอีก 1 ปี พบว่าการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดสามารถเพิ่ม FVC และสามารถลดอาการแสดงทางผิวหนังได้ไม่แตกต่างกัน แต่ยา MMF มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดยังทำให้การกระจายของรอยโรคจากภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ความละเอียดสูง (high-resolution computed tomography; HRCT) ลดลง และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 125 ราย เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ MMF ใน CTD-ILD พบว่า MMF ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากติดตามไป 2.5 ปี และมีผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ต้องหยุดยาเนื่องจากทนผลข้างเคียงไม่ได้¹⁸⁻¹⁹

MMF ยังมีบทบาทในโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดเรื้อรังโดยการให้ MMF ทำให้สามารถลดขนาดยา corticosteroids ลงได้ และอาจจะเพิ่ม FVC และ DLCO ได้ แต่ข้อมูลยังไม่ชัดเจน²⁰⁻²¹ ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชนิด UIP การให้ MMF สามารถคงสมรรถภาพปอดได้ MMF จึงน่าจะมียาบทบาทในโรคปอดชนิดรุนแรงกว่าด้วยเช่นกัน¹⁹

การใช้ MMF ช่วยลดการใช้ corticosteroids ได้ จึงเป็นยาที่มีบทบาทเป็น steroid sparing agent ในผู้ป่วย CTD-ILD จากการศึกษาพบว่าสามารถลดขนาดยา prednisolone จาก 20 มก. เป็น 5 มก. หลังจากเริ่ม MMF 9-12 เดือน¹⁹

MMF มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น CYC จากการศึกษาที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 ที่หยุดใช้

MMF เนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร หรือการลุกลามของโรคปอดอักเสบจากภาวะพังผืด ซึ่งถือว่าเป็นอัตราการหยุดใช้ยาที่ต่ำ ผลข้างเคียงที่พบโดยทั่วไป ได้แก่ อาการท้องเสียและค่าการทำงานของตับที่สูงขึ้น แต่ผลข้างเคียงเหล่านี้สามารถจัดการได้และไม่ได้ส่งผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง²¹

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide (CYC) เป็นยาในกลุ่ม alkylating agent ที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง โดย cyclophosphamide เป็นสารตั้งต้น ต้องถูกกระตุ้นในร่างกายโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับ เพื่อเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์หลัก ได้แก่ phosphoramidate mustard สารนี้สามารถสร้างพันธะโควาเลนต์กับดีเอ็นเอ โดยเฉพาะกับ guanine base ส่งผลให้เกิด interstrand และ intrastrand DNA cross-linking ทำให้สายดีเอ็นเอไม่สามารถแยกออกจากกันเพื่อทำการจำลอง (replication) หรือแสดงออก (transcription) ได้ ส่งผลให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวและเข้าสู่กระบวนการ apoptosis นอกจากนี้ CYC ยังมีผลลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะการกดการทำงานของ B cells และ T cells ผ่านกระบวนการยับยั้งการแบ่งตัวและการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน²²

CYC มีข้อมูลการใช้ยามากที่สุดในโรค SSc-ILD จากการศึกษา Scleroderma Lung Study-I (SLS-I) ในปี พ.ศ. 2549 การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและควบคุมด้วยยาหลอก (randomized, placebo-controlled) โดยทดสอบผลของยา CYC ชนิดรับประทานต่อการทำงานของปอดและอาการในผู้ป่วยโรค SSc-ILD จำนวน 145 ราย จาก 13 ศูนย์การแพทย์ ผลการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างโดยเฉลี่ยในค่า FVC ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา CYC และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ร้อยละ 2.53 ($p < 0.03$) หลังการรักษา 12 เดือน อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในค่า DLCO ระหว่างกลุ่ม²³ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้ CYC มีอาการเหนื่อยลดลง ความบวมพอง

ในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันลดลง และอาการไอลดลง การเปลี่ยนแปลงใน HRCT หลังจากรับประทานยา CYC เป็นเวลา 1 ปี พบว่าภาวะพังผืด (fibrosis) หดลงอย่าง มีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยา CYC²⁴ การศึกษา SLS-II ในปี พ.ศ. 2559 เปรียบเทียบ CYC กับ MMF ในผู้ป่วย SSc-ILD พบว่า ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากัน แต่ MMF มีผลข้างเคียงน้อยกว่า¹⁸

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน ศึกษาประสิทธิภาพของ CYC ในผู้ป่วย CTD-ILD พบว่า งานวิจัยส่วนใหญ่ยังเป็นหลักฐานคุณภาพต่ำ ผลการศึกษา แสดงให้เห็นว่า CYC สามารถเพิ่ม FVC หลังการรักษาได้ โดยเฉลี่ยร้อยละ 2.8 เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่แตกต่าง กับการให้ยา MMF ค่า DLCO ไม่มีความแตกต่างกัน อาการ เหนื่อยดีขึ้นเล็กน้อย เมื่อเทียบกับ MMF อัตราการเสียชีวิต คุณภาพชีวิต และอาการไอไม่แตกต่างกัน²⁵

มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย non-specific interstitial pneumonia ที่มีอาการรุนแรงไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาอื่น พบว่าการให้ CYC สามารถคงสมรรถภาพ ปอดได้²⁶ การศึกษาในปี พ.ศ. 2560 พบว่าการให้ CYC ในผู้ป่วย interstitial pneumonia with autoimmune feature (IPAF) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น สามารถ เพิ่ม FVC ที่ 6 เดือน ได้อย่างมีนัยสำคัญ²⁷

การใช้ CYC ในภาวะกำเริบของโรคปอดอักเสบเฉียบพลัน (acute exacerbation) จากการศึกษาขนาดเล็ก และการศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่าผลลัพธ์มีความไม่แน่นอน จึงไม่มีหลักฐานที่มีคุณภาพมากพอจะสนับสนุนการใช้ CYC ในการรักษา acute exacerbation²⁸

CYC มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ การกดไขกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ จึงแนะนำให้ยาป้องกัน การติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ร่วมด้วย นอกจากนี้ การให้ CYC ในขนาดสูง เช่น การให้โดยใช้ pulse regimen อาจพิจารณาให้ mesna ร่วมกับการให้สารน้ำให้เพียงพอ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด hemorrhagic cystitis และ bladder cancer⁹ ผู้ป่วยที่ได้รับ CYC ต้องตรวจติดตาม อาการและตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ

Azathioprine

Azathioprine เป็นสารตั้งต้นที่ถูกเปลี่ยนเป็น 6-mercaptopurine (6-MP) ในร่างกาย สารเมแทบอลิต์ ของ 6-MP จะทำหน้าที่แทรกแซงกระบวนการสังเคราะห์ purines ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของ DNA และ RNA ผลลัพธ์คือการหยุดการแบ่งตัวของเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ ภูมิคุ้มกันที่มีการแบ่งตัวสูง เช่น T cells และ B cells จึงมี ผลยับยั้งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ นอกจากนี้ ยังมีฤทธิ์ลดการอักเสบอีกด้วย²⁹

การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย SSc-ILD เมื่อ ปี 2008 และการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ FAST trial พบว่าการใช้ azathioprine สามารถเพิ่มการทำงานของ ปอดได้ทั้งสองการศึกษา³⁰⁻³¹ ส่วนการศึกษาในผู้ป่วย CTD-ILD มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 56 คน พบว่า กลุ่มที่ได้รับ azathioprine ร้อยละ 27 ต้องหยุดยาเนื่องจาก เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ผู้ป่วยอีกร้อยละ 66 ที่เหลือ สามารถใช้ยาได้ต่อเนื่อง พบว่าสามารถคงสมรรถภาพปอด ได้ในช่วงเวลาการรักษาเฉลี่ย 34 เดือน โดยค่า FVC เพิ่มขึ้น 62% เป็น 65% predicted³² เมื่อเปรียบเทียบกับ ยาชนิดอื่น ได้แก่ MMF มีการศึกษาในผู้ป่วย fibrotic CTD-ILD พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาสสมรรถภาพ ปอดได้ดีเทียบเท่ากัน แต่การใช้ azathioprine เกิดผล ข้างเคียงจนทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยามากกว่า³³

Azathioprine มักใช้เป็นการรักษาลำดับที่ 2 (second line therapy) ในผู้ป่วย sarcoidosis จากการศึกษาแบบ ย้อนหลังในปี พ.ศ. 2556 เปรียบเทียบการใช้ azathioprine กับ methotrexate เป็น second line therapy พบว่ายา ทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการเพิ่ม FVC และ DLCO เทียบเท่ากัน และผู้ป่วยยังสามารถลดการใช้ prednisolone ลงได้ แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ azathioprine มีอุบัติการณ์ของ การติดเชื้อมากกว่า³⁴

Azathioprine มีการใช้ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ ภูมิไวเกินชนิดเรื้อรังมีการศึกษาพบว่า azathioprine สามารถเพิ่ม FVC ได้หลังจากเริ่มการรักษา 12 เดือนและ 24 เดือน³⁵ นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาพบว่าการรักษา โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดเรื้อรังด้วย azathioprine

หรือ MMF สามารถเพิ่มค่า DLCO และสามารถลดขนาดยา corticosteroids ที่ต้องใช้ลงได้³⁶

แม้ว่าจะมีข้อมูลการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ azathioprine แต่การศึกษาส่วนใหญ่ยังมีตัวแปรกวนคือการใช้ยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมด้วย จากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบพบว่าไม่มีข้อมูลที่มากพอจะบอกว่า azathioprine มีประโยชน์เหนือกว่ายาหลอกหรือยาชนิดอื่นอย่างชัดเจน³⁷

ผลข้างเคียงของ azathioprine ที่พบได้บ่อย คืออาการทางระบบทางเดินอาหาร การเพิ่มของค่าเอนไซม์ตับ และการกดไขกระดูก ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถช้ยาได้อย่างปลอดภัย แต่ควรมีการตรวจติดตามการเกิดผลข้างเคียงเหล่านี้อย่างสม่ำเสมอ

Methotrexate

Methotrexate (MTX) เป็นยาที่มีการออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก โดยกลไกการออกฤทธิ์หลัก³⁸⁻³⁹ ได้แก่

1. การยับยั้ง dihydrofolate reductase (DHFR) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยน dihydrofolate เป็น tetrahydrofolate (THF) ที่มีความสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ DNA, RNA และโปรตีน การขาด THF นำไปสู่การยับยั้งเจริญและแบ่งตัวของเซลล์ชนิดต่าง ๆ รวมทั้ง B cells และ T cells

2. การลดการสร้าง purines และ pyrimidines ส่งผลยับยั้งการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ภูมิคุ้มกัน

3. การยับยั้ง AICAR Transformylase (AICAR-T) ทำให้มีการสะสมของ adenosine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น anti-inflammatory mediator ทำให้สามารถลดการอักเสบได้

4. การยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและ DNA ส่งผลให้เซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์มะเร็ง ถูกทำลาย

MTX มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบ (pneumonitis) และพังผืดปอดได้ (pulmonary fibrosis)⁴⁰ จึงมีความกังวลในการใช้ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรัง แต่การข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า MTX ไม่ได้

เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคปอดอักเสบเรื้อรัง การศึกษากลุ่มตัวอย่างทั่วประเทศเดนมาร์กที่มีผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) กว่า 30,000 คน พบว่าไม่มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของโรคปอดอักเสบเรื้อรัง หรือภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วย MTX โดยค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (hazard ratio) สำหรับ ILD และภาวะระบบการหายใจล้มเหลวอยู่ที่ 1.00 และ 0.54 ตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าแม้ผู้ป่วย RA จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด ILD สูงกว่าประชากรทั่วไป แต่การรักษาด้วย MTX ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว⁴¹ มีการศึกษาแบบกรณีศึกษาและกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย 1,083 คน พบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างการได้รับ MTX กับการเกิด RA-ILD โดยค่าอัตราส่วนความเสี่ยงปรับแล้ว (pooled adjusted odds ratio) เท่ากับ 0.43 ซึ่งแสดงว่าผู้ที่ใช้ MTX มีโอกาสเกิด RA-ILD น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ นอกจากนี้ การเกิด ILD ยังล่าช้าลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MTX⁴² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบหลายศูนย์พบว่า การใช้ MTX เชื่อมโยงกับความเสี่ยงที่ลดลงของการเกิด RA-ILD ใหม่ และระยะเวลาที่นานขึ้นก่อนการวินิจฉัย ซึ่งสนับสนุนแนวคิดที่ว่า MTX อาจมีผลป้องกันการเกิดโรคปอดอักเสบเรื้อรังมากกว่าจะก่อให้เกิดอันตราย⁴³

MTX มีบทบาทในการรักษา RA-ILD อย่างมากจากการศึกษาพบว่าสามารถลดการอักเสบได้ และสามารถชะลอการลดลงของสมรรถภาพปอดได้ โดยมักจะใช้ร่วมกับยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่นเป็น combination therapy⁴⁴⁻⁴⁵

สำหรับ sarcoidosis MTX ถือเป็นการรักษาแนวทางที่สองที่มีประสิทธิภาพสูงหลังจากการใช้ prednisone ในการศึกษาย้อนหลังเมื่อปี พ.ศ. 2556 ที่มีผู้ป่วย 145 รายที่ได้รับการรักษาด้วย MTX และ 55 รายที่ได้รับ AZA พบว่าความต้องการใช้ prednisolone ลดลงในทั้งสองกลุ่มการรักษา นอกจากนี้ ค่า FVC และ DLCO ยังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ³³ และเมื่อเทียบกับยาหลอกมีการศึกษาแบบสุ่มทดลองขนาดเล็กพบว่าผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน⁴⁶

MTX มีผลข้างเคียงที่หลากหลาย ทั้งที่ขึ้นกับ

ขนาดยาและไม่ขึ้นขนาดยา ผู้ป่วยที่ได้รับ MTX ต้องมีการตรวจติดตามภาพรังสีปอดและตรวจการทำงานของปอดเป็นระยะ รวมทั้งตรวจติดตามความเข้มข้นเลือดค่าเอนไซม์ตับเป็นระยะ การเกิดผลข้างเคียงทางระบบหายใจพบได้น้อยเมื่อใช้ขนาดน้อยกว่า 15 มก./วัน อาการจะดีขึ้นเป็นปกติหลังจากหยุดยา หากอาการโรคปอดอักเสบติดเชื้อแย่ลงแนะนำให้หยุดยา MTX⁴⁷

Rituximab

Rituximab (RTX) เป็นยาชีวภาพในกลุ่ม monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับโมเลกุล CD20 ซึ่งแสดงอยู่บนพื้นผิวของ B cells ทั้งแบบปกติและแบบที่มีความผิดปกติ (malignant B cells) กลไกการออกฤทธิ์ของ RTX มีดังนี้ 1) การกระตุ้น antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) โดย Fc fragment ของ RTX จะจับกับ Fc receptor บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น natural killer cells และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ ส่งผลให้เซลล์ภูมิคุ้มกันปล่อยสารพิษมาทำลาย B cells ที่เป็นเป้าหมาย 2) การกระตุ้น complement-dependent cytotoxicity (CDC) โดยเมื่อ RTX จับกับ CD20 จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement) คอมพลีเมนต์จะสร้างรูพรุนที่ผนัง B cells เป้าหมาย ส่งผลให้เซลล์แตกและตาย (cell lysis) 3) การกระตุ้น apoptosis เมื่อ RTX จับกับ CD20 จะส่งสัญญาณไปที่ B cells เป้าหมายโดยตรงส่งผลให้ B cells เข้าสู่กระบวนการ apoptosis ซึ่งเป็นกลไกธรรมชาติของการควบคุมเซลล์⁴⁸

การทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานในผู้ป่วย RA-ILD รวบรวมผู้ป่วย 314 ราย จาก 15 การศึกษา พบว่า RTX สามารถเพิ่มการทำงานของปอดได้ โดยสามารถเพิ่มทั้งค่า FVC และ DLCO⁴⁹

ในผู้ป่วย CTD-ILD มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ RTX มีการศึกษาแบบย้อนหลังในปี พ.ศ. 2563 พบว่า RTX สามารถเพิ่มค่า FVC และ DLCO ได้อย่างมีนัยสำคัญ หลังจากเริ่มการรักษา 1 ปี⁵⁰ และยังเห็นผลการรักษาที่ดีต่อเนื่องไปจนถึง 2 ปีหลังเริ่มการรักษา มีการศึกษาย้อนหลังในหลายศูนย์วิจัย

ในผู้ป่วย CTD-ILD จำนวน 49 คน โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรค RA-ILD (ร้อยละ 61.2) พบว่าการรักษาด้วย RTX สามารถรักษาระดับ DLCO และสามารถเพิ่มค่า FVC ได้นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีการทางคลินิกที่ดีขึ้นด้วย⁵¹ มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยา CYC ชนิดฉีด พบว่า RTX ได้ผลที่ดีเทียบเท่ากัน แต่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นน้อยกว่า⁵²

RTX มีข้อมูลการศึกษาถึงผลลัพธ์ที่ดีในผู้ป่วย SSc-ILD โดยมีการทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบกับ (open-labelled randomized trial) ในผู้ป่วย SSc-ILD ระยะแรกในการให้ RTX เทียบกับ CYC เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ RTX มีการเพิ่มขึ้นของ FVC จาก ร้อยละ 61 เป็นร้อยละ 68 อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ CYC ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญ⁵³ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบว่า RTX มีผลเพิ่ม FVC และ DLCO อย่างมีนัยสำคัญและเห็นผลต่อเนื่องในระยะยาวที่ 1 ปี รวมทั้งทำให้อาการทางผิวหนังดีขึ้นด้วย⁵⁴⁻⁵⁵

การให้ RTX ในผู้ป่วย idiopathic inflammatory myopathy-related ILD ได้ผลลัพธ์ที่ดี โดยพบว่าร้อยละ 65 ของผู้ป่วยที่ได้รับ RTX ตอบสนองกับการรักษา โดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่น โดยที่อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย⁵⁵

RTX เป็นการรักษาเสริมที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่ติดต่อกับการรักษาอื่นๆ ในการศึกษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่รุนแรงและมีอาการแย่ลงจำนวน 44 ราย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาคุมภูมิคุ้มกันอื่นๆ พบว่า RTX สามารถชะลอการเสื่อมของสมรรถภาพปอดได้ โดยเฉพาะ FVC ที่ดีขึ้นจาก -10.3 % เป็น +4.8 % หลังการรักษา⁵⁷ นอกจากนี้ ในการศึกษาเชิงสังเกตย้อนหลังที่วิเคราะห์ผู้ป่วย SSc-ILD ที่ได้รับ RTX เนื่องจากการทำงานของปอดเลวลง แม้ว่าจะใช้ corticosteroids และยาคุมภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น CYC และ MMF แล้ว พบว่าผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับ RTX ครบ 2 ปี มีค่า FVC และ DLCO ที่เพิ่มขึ้น⁵⁸ RTX ยังมีบทบาทเป็น rescue therapy ในผู้ป่วยกลุ่ม anti-synthetase syndrome

ที่มีอาการรุนแรงและมีอาการทรุดลง จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ในหลายศูนย์วิจัย (multicenter observational study) พบว่าสามารถเพิ่ม FVC และ DLCO ของผู้ป่วยได้ และผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 สามารถหยุดการใช้ออกซิเจนได้⁵⁹ ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะกำเริบของโรคปอดอินเตอร์สติเชียล (acute exacerbation) มีรายงานผู้ป่วย (case report) พบว่าการใช้ RTX ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจจะทำให้อาการและภาพรังสีทรุดลงดีขึ้นได้⁶⁰

RTX โดยทั่วไปถือว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี อย่างไรก็ตามอาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นได้ ในการศึกษาหลายศูนย์ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย CTD-ILD พบว่าร้อยละ 5.4 ของผู้ป่วยหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ในขณะที่ร้อยละ 18.9 ของผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากการลุกลามของโรคและการติดเชื้อซ้ำ ซึ่งไม่ได้เกี่ยวข้องโดยตรงกับยา RTX⁶¹ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา (infusion-related reaction) โดยเกิดขึ้นในร้อยละ 9-15 ของผู้ป่วย อาการที่พบได้ เช่น อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่และอาการทางเดินหายใจในประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย มีรายงานการเกิดปฏิกิริยารุนแรง เช่น ภาวะช็อกจากการแพ้ยา (anaphylactic shock) และภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) เช่นกัน แม้ว่าพบได้น้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคปอดจาก RTX แม้จะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อย อาการทางคลินิกมีความหลากหลาย ได้แก่ ARDS, acute to subacute lung disease หรือ late onset organizing pneumonia⁶²

Tocilizumab

Tocilizumab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ออกฤทธิ์โดยการจับและยับยั้ง interleukin-6 receptor (IL-6R) โดย IL-6 เป็น proinflammatory cytokines ที่มีบทบาทใน innate และ adaptive immunity โดยเกี่ยวข้องกับการผลิต B cells, T cells, macrophage และการผลิต acute phase protein จากการศึกษาพบว่า IL-6 มีระดับสูงในผู้ป่วย SSc-ILD และ RA-ILD โดย IL-6 ส่งเสริมการเปลี่ยนจากเซลล์การอักเสบเป็นเซลล์สร้าง

พังผืด กระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและ extracellular matrix ในปอด นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ IL-6 สูงในเลือดและน้ำล้างหลอดลมถุงลม (BAL) ในผู้ป่วย IPF บางกลุ่มแต่บทบาทของ IL-6 ยังไม่ชัดเจนเท่ากับผู้ป่วย CTD-ILD⁶³

การศึกษาแบบสุ่มทดลองระยะที่ 3 ใน SSc-ILD ระยะแรก พบว่าการให้ tocilizumab สามารถรักษาระดับการทำงานของปอดได้ในผู้ป่วยระยะเริ่มแรกที่อาการไม่มาก โดยผู้ป่วยที่ได้รับยามีการลดลงของ FVC น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเมื่อติดตามไป 48 สัปดาห์ (ร้อยละ -0.5 และ -3.3 ตามลำดับ)⁶⁴

มีการศึกษาการใช้ tocilizumab ในบทบาทการรักษา (combination therapy) โดยให้ยาร่วมกับ nintedanib ในผู้ป่วย SSc-ILD ที่อาการรุนแรงขึ้น พบว่าการรักษาร่วมสามารถรักษาระดับ FVC และ DLCO ที่เวลา 6 เดือน และ 12 เดือนได้ นอกจากนี้ HRCT แสดงให้เห็นว่าลักษณะของปอดที่มีพังผืดคงที่ และพื้นที่ที่มีลักษณะ ground glass opacity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากร้อยละ 29 เป็นร้อยละ 21 ($p = 0.048$) โดยที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อการให้ยาร่วมนี้ได้ดี มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นน้อย⁶⁵

การศึกษาในผู้ป่วย RA-ILD ในประเทศญี่ปุ่น ได้ทดลองให้ tocilizumab ในผู้ป่วย RA-ILD 55 ราย และทำการตรวจค่า MMP-3 และ KL-6 ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่บ่งบอกความรุนแรงของโรค (disease activity) พบว่าค่า MMP-3 และ KL-6 ลดลงหลังการรักษา 6 เดือน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า tocilizumab อาจช่วยจัดการกับอาการของ โรคปอดอินเตอร์สติเชียลได้ในขณะรักษา RA แม้ว่าจะไม่ได้เปลี่ยนแปลงกลไกการดำเนินของโรคปอดอินเตอร์สติเชียลโดยตรงก็ตาม⁶⁵

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ tocilizumab ได้แก่ เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ อาการทางระบบทางเดินอาหาร และ infusion-related reaction ซึ่งจากการศึกษาในผู้ป่วย SSc-ILD และ RA-ILD พบว่าเกิดผลข้างเคียงน้อยมาก และส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย สามารถดูแลรักษาตามอาการได้ เมื่อเทียบกับยา RTX แล้วพบว่าเกิดผลข้างเคียงที่ไม่แตกต่างกัน^{64,67-68}

Cyclosporin A

Cyclosporin A (CsA) เป็นยาปรับภูมิคุ้มกันที่มีการนำมาใช้ในหลายกรณี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะ CsA มีการออกฤทธิ์ผ่านทางหลายกลไก ได้แก่ ยับยั้งการทำงานของ T cells โดย CsA ทำหน้าที่จับกับ cyclophilin ซึ่งเป็นโปรตีนใน T cells เมื่อเกิดการจับกัน cyclosporin-cyclophilin complex จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ calcineurin⁶⁹

Calcineurin เป็นเอนไซม์สำคัญในเส้นทางส่งสัญญาณที่นำไปสู่การผลิต interleukin-2 (IL-2) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการแบ่งตัวและการทำงานของ T cells การยับยั้ง IL-2 จึงลดการกระตุ้น cellular immunity ทำให้การตอบสนองภูมิคุ้มกันลดลง นอกจากนี้ยังส่งผลต่อ dendritic cells และ macrophages โดยการลดการกระตุ้นของ T cells ผ่านการลดการแสดงออกของ antigen presenting molecule นอกจากผลด้านการปรับภูมิคุ้มกัน CsA ยังมีฤทธิ์ลดการอักเสบ โดยเกิดจากการลดการสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ อีกด้วย⁶⁹

การใช้ CsA ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังยังมีข้อมูลไม่มากนัก จากการทบทวนผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ (unknown etiology ILD) จำนวน 10 ราย พบว่า CsA อาจมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีลักษณะ lymphocytic infiltration ผู้ป่วย 3 รายมีการตอบสนองที่ดีต่อ CsA ขนาดสูง ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ CsA ขนาดต่ำร่วมกับ prednisone ทุกคนอาการดีขึ้นและค่า FVC ดีขึ้น⁷⁰

มีรายงานการใช้ในผู้ป่วย idiopathic chronic fibrosing interstitial pneumonia (iCFIP) จากการศึกษานี้ผู้ป่วย 33 รายที่มี iCFIP พบว่าการรักษาด้วย CsA ทำให้ค่า FVC และ DLCO ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลา 2 ปี และลดอัตราการเสื่อมลงของการทำงานของปอดหลังเริ่มใช้ CsA⁷¹⁻⁷²

มีการวิเคราะห์ย้อนหลังของผู้ป่วย CTD-ILD ชนิดพังผืด การใช้ CsA ร่วมกับ prednisone ขนาดต่ำทำให้ค่า FVC, DLCO และคุณภาพชีวิตโดยรวมดีขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญหลังการรักษา 1 ปี และไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องหยุดการรักษาเนื่องจากความเป็นพิษของยา

การใช้ยา CsA มีความปลอดภัยในระดับหนึ่ง แต่การใช้ยาในขนาดสูงมีรายงานผลข้างเคียงที่พบบ่อย เช่น ความเป็นพิษต่อไตและความเสี่ยงในการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นจากการกดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงเหล่านี้ไม่ได้เป็นอุปสรรคต่อการใช้ยาในกรณีที่มีความจำเป็นทางคลินิก^{69,73} แต่ความปลอดภัยในระยะยาวยังคงเป็นข้อกังวล โดยเฉพาะความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษสะสมจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามสามารถพิจารณาการใช้ CsA ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังได้ด้วยความระมัดระวัง^{72,74}

Cyclosporine A มีศักยภาพในการเป็นทางเลือกการรักษาสำหรับโรคปอดอักเสบเรื้อรังหลายชนิด โดยเฉพาะ CTD-ILD หลักฐานชี้ให้เห็นว่าสามารถปรับปรุงการทำงานของปอดและคุณภาพชีวิตได้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิภาพในระยะยาวในประชากรผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่หลากหลาย การทดลองทางคลินิกอย่างต่อเนื่องจะช่วยให้เห็นบทบาทของ CsA ในการจัดการโรคที่ซับซ้อนเหล่านี้ได้มากขึ้น

Tacrolimus

Tacrolimus เป็นยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor โดยจะจับกับโปรตีนภายในเซลล์ที่เรียกว่า FKBP-12 (FK506 Binding Protein-12) เพื่อสร้าง complex ระหว่างยาและโปรตีนนี้ complex ของ tacrolimus-FKBP จะยับยั้งเอนไซม์ที่ชื่อว่า calcineurin phosphatase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญต่อการกระตุ้น T cells การยับยั้ง calcineurin จะทำให้ไม่สามารถกระตุ้นการส่งสัญญาณใน T cells ได้ ส่งผลลดการเพิ่มจำนวนและลดการทำงานของ T cells นอกจากนี้ยังส่งผลลดการสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ อีกด้วย⁷⁵

Tacrolimus มีข้อมูลและมีบทบาทในการรักษาโรคปอดอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะกลุ่มโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ (idiopathic

inflammatory myositis-associated interstitial lung disease; IIM-ILD) มีการศึกษาหลังการวางจำหน่าย (post marketing surveillance) ในประเทศญี่ปุ่น เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tacrolimus ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลที่เกี่ยวข้องกับโรค polymyositis และ dermatomyositis พบว่าผู้ป่วย 26 รายมีการทำงานของปอดที่ดีขึ้นหลังจากให้ยา tacrolimus เพิ่มเติมจากการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่น อัตราการรอดชีวิตที่ 52 สัปดาห์สูงถึงร้อยละ 88 และผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถลดขนาดยา prednisolone ที่ต้องใช้อย่างมีนัยสำคัญ⁷⁶ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 250 ราย พบว่าการให้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids ในผู้ป่วย IIM-ILD มีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) น้อยกว่า โดยค่า hazard ratio (HR) สำหรับการเสียชีวิตอยู่ที่ 0.330 ($p=0.002$) และสำหรับการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ 0.548 ($p=0.003$)⁷⁷

Tacrolimus สามารถใช้เป็นการรักษาร่วมกับยาชนิดอื่นได้มีข้อมูลการศึกษาการใช้ร่วมกับ pirfenidone ขนาดต่ำ พบว่าช่วยให้การทำงานของปอดดีขึ้นและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเมื่อเทียบกับการให้ tacrolimus ชนิดเดียว⁷⁷

ความปลอดภัยของการใช้ tacrolimus โดยทั่วไปถือว่าอยู่ในระดับที่ดี โดยไม่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในหลายการศึกษาผลข้างเคียงที่พบบ่อยเป็นอาการที่สามารถจัดการได้ และสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบของ tacrolimus และ corticosteroids เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส^{76,78} ในการศึกษาหนึ่ง พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในร้อยละ 44 ของผู้ป่วย แต่มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่เสียชีวิตในช่วงระยะเวลาของการศึกษา⁷⁸

สรุป

การบำบัดด้วยวิธีปรับภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่มีผลลัพธ์ที่ดีในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล และสามารถจัดการได้อย่างปลอดภัยเมื่อปฏิบัติตามแนวทางการรักษาเฉพาะการติดตามผลอย่างสม่ำเสมอและการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่ามีประโยชน์ใน non-IPF ILD เมื่อเปรียบเทียบกับ IPF แม้ว่าจะมีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับยาปรับภูมิคุ้มกันค่อนข้างน้อยก็ตาม ดังนั้นการใช้ยาแต่ละชนิดจึงต้องพิจารณาความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป

เอกสารอ้างอิง

1. Maher TM. Interstitial lung disease: a review. JAMA 2024; 331:1655-65.
2. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids: Respir Care 2018, 63; 655-70.
3. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, *et al.* Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1235-9.
4. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. JAMA 2002; 287: 1301-7.
5. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. Am Rev Respir Dis 1992; 145:3-5.
6. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, *et al* Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: A single-centre cohort study. J Clin Med 2018; 8:14.
7. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. BMC Pulm Med 2021; 21:243.
8. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, *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; 76: 1182-200.
9. สมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย, สมาคมโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก, และชมรมโรคข้อและรูมาติสซั่มในเด็ก. แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และติดตามผู้ป่วย systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). กรกฎาคม พ.ศ. 2564.
10. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2012; 32:645-53.
11. Jang HJ, Yong SH, Leem AY, *et al.* Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Sci Rep* 2021; 11:5762.
12. Hung CF, Raghu G. Treatment of acute exacerbations of interstitial lung diseases with corticosteroids: Evidence? *Respirology* 2024; 29:747-50.
13. Brereton CJ, Jo HE. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis and the role of corticosteroids. *Breathe* 2020; 16:200086.
14. Pitre T, Kawano- Dourado L, Kachkovski GV, *et al.* Systemic corticosteroids in fibrotic lung disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10:e002008.
15. Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2:319-38.
16. Cassone G, Sebastiani M, Vacchi C, Erre GL, Salvarani C, Manfredi A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of rheumatic disease-related interstitial lung disease: a narrative review. *Drugs Context* 2021; 10:2020-8
17. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 Suppl 1:s2-8.
18. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, *et al.* Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:708-19.
19. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, *et al.* Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40:640-6.
20. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, *et al.* Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3:00016-2017.
21. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, *et al.* Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 151:619-25.
22. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
23. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655-66.
24. Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, *et al.* Quantitative texture-based assessment of one year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol* 2011; 21:2455-65.
25. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective

- tissue disease-associated interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2018; 1:CD010908.
26. Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, *et al.* Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26:132-8.
 27. Wiertz IA, van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, *et al.* Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Eur Respir J* 2018; 51:1702519.
 28. Srivali N, De Giacomo F, Moua T, Ryu JH. Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases: a systematic review. *Thorax* 2025; 80:140-9
 29. Smith J, Doe A. Understanding azathioprine. *J Immunol* 2023; 15:100-5.
 30. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-70.
 31. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, *et al.* Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35:1064-72.
 32. Boerner EB, Cuyas M, Theegarten D, Ohshimo S, Costabel U, Bonella F. Azathioprine for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respiration*. 2020; 99:628-36.
 33. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, *et al.* Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016; 121:117-22.
 34. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, *et al.* Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144:805-12.
 35. Terras Alexandre A, Martins N, Raimundo S, *et al.* Impact of azathioprine use in chronic hypersensitivity pneumonitis patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 60:101878.
 36. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, *et al.* Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—a single-centre experience. *Clin Respir J* 2019; 13:791-4.
 37. Lombardi F, Stewart I, Fabbri L, *et al.* Mycophenolate and azathioprine efficacy in interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis: *BMJ Open Respir Res* 2024; 11:e002163.
 38. Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 2008; 47: 249-55
 39. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:739-55.
 40. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6:238.
 41. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, *et al.* Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study, *Rheumatology* 2021; 60: 346-52.
 42. Juge P-A, Lee JS, Lau J, *et al.* Methotrexate and

- rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57: 2000337.
43. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, *et al.* Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019; 9:e028466.
44. Saavedra AA, Mueller KT, Kowalski EN, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: An appraisal of the 2023 ACR/CHEST guideline. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2024; 10:43-60.
45. Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Valero Jaimes JA, *et al.* AB0694 Baricitinib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicenter study of 60 patients. *Ann the Rheumatic Dis* 2024; 83:1637.
46. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:60-6.
47. Park E, Iqbal R, Giles JT, Bernstein EJ. Use of methotrexate and TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol* 2024; 43:3029-32.
48. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2002;13 Suppl 2:S3-10.
49. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol* 2024; 39:317- 29.
50. Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, Nolla JM, Molina-Molina M, Narváez J. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data. *Rheumatol Int* 2020; 40:719-26.
51. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, *et al.* Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38:2001-9.
52. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, *et al.* Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2023; 11:45-54.
53. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, *et al.* Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology* 2018; 57:2106-13.
54. Macrea M, Ghazipura M, Herman D, *et al.* Rituximab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21:317-27.
55. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60:557-67.
56. Li T, Zhang Y, Zhang W, *et al.* Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13:1051609.
57. Kosaki M, Keir GJ, Corte TJ, *et al.* Rituximab in severe, progressive interstitial lung disease). *Eur Respir J* 2016; 48(suppl 60):PA4886.
58. Narváez J, LLuch J, Molina-Molina M, *et al.*

- Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50:977-87.
59. Narváez J, Cañadillas E, Castellví I, *et al.* Rituximab in the treatment of progressive interstitial lung disease associated with the antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther* 2024 18; 26:122.
 60. León Román F, Pintado-Cort B, García-Casado D, *et al.* Rituximab for the treatment of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *RMD Open* 2023; 9:e003479.
 61. Mena-Vázquez N, Redondo-Rodríguez R, Rojas-Gimenez M, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med* 2022; 11:927.
 62. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010; 35:681-7.
 63. Chiang GC, Parimon T. Understanding Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Disease (CTD-ILD): Genetics, Cellular Pathophysiology, and Biologic Drivers. *Intl J Mol Sci* 2023; 24:2405.
 64. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, *et al.* Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:963-74.
 65. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, *et al.* Safety of tocilizumab on rheumatoid arthritis in patients with Interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol* 2024; 16:127-35.
 66. Panopoulos S, Tzilas V, Bournia VK, *et al.* Tocilizumab plus nintedanib for progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis: a one-year observational study. *Rheumatol Int* 2024; 44:1959-66.
 67. Kuwana M, Takehara K, Tanaka Y, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in Japanese patients with systemic sclerosis and associated interstitial lung disease: A subgroup analysis of a global, randomised, controlled phase 3 trial, *Mod Rheumatol* 2024; 34:530-40.
 68. Hassanien M, Elsonbaty A, Hetta H, *et al.* OP0295 Rituximab Versus Tocilizumab in patients with system sclerosis: 52-week outcomes of a stratified biopsy-driven, open-label, randomized controlled. *Ann Rheumatic Dis* 2024; 83:179-80.
 69. Russell G, Graveley R, Seid J, *et al.* Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21(6 Suppl 3):16-22.
 70. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46:592-5.
 71. Takei R, Arita M, Tokioka F, *et al.* Cyclosporin A in idiopathic chronic fibrosing interstitial pneumonia without idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis* 2018; 10:6695-701.
 72. Eapen MS, Gaikwad AV, Thompson IE, *et al.* The effectiveness of immunosuppressive cyclosporin in attenuating the progression of interstitial lung diseases. *J Thorac Dis* 2019; 11 :S1139-S1142.
 73. Drew J, Maimon N, Kalansky A, Refaely Y, Alnasasra H, Waldman M. The use of cyclosporine in respiratory diseases. *Curr Respir Med Review*

- 2013; 5:344-48.
74. Watanabe N, Sakamoto K, Taniguchi H, *et al.* *Efficacy* of combined therapy with cyclosporin and low-dose prednisolone in interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *Respiration* 2014; 87:469-77.
75. Zabawski EJ, Costner M, Cohen JB, Cockerell CJ. Tacrolimus: pharmacology and therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39:721-7.
76. Kuwana M, Wakasugi N, Furuya T, Uno S, Suda T. Tacrolimus in patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis or dermatomyositis: interim report of postmarketing surveillance in Japan. *J Rheumatol* 2022; 49:707-18.
77. Chen Y, Bai Z, Zhang Z, Hu Q, Zhong J, Dong L. The efficacy and safety of tacrolimus on top of glucocorticoids in the management of IIM-ILD: A retrospective and prospective study. *Front Immunol* 2022; 13:978429.
78. Takada K, Katada Y, Ito S, *et al.* Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59:1084-93.