



วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

ปีที่ 45 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2569
Volume 45 Number 2 May-August 2026

บททบทวนวารสาร / Review Article

- Management in Pleural Infection and Role of Intrapleural Fibrinolytic Therapy Pornsawan Vichutavate
Jamsak Tscheikuna
Supparerk Disayabutr
Kamonthip Kunwipakorn
Chayanon Songsomboon
- Cancer Treatment-Related Lung Injury (CTLI) ณภัทร จิรวัฒน์
ธิตวัฒน์ ศรีประสารณ์
- Refractory Hypoxemia: A Systematic Approach to Right-to-Left Shunt จุฬามาศ ห่อรักษา
นิธิพัฒน์ เจริญกุล

เวชปฏิบัติ / Clinical Practice

- การป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังด้วยวัคซีน ดวงกมล จันทรมีตรสกุล
- บทบาทของยา Dupilumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
ที่มีการอักเสบชนิดที่ 2 มีทวัน จุลพรหม
ปรานต์หทัย อรุณสวัสดิ์



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต
Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ปีที่ 45 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2569

สารบัญ

บทความทบทวนวารสาร / Review Article

- | | | |
|---|---|----|
| ● Management in Pleural Infection and Role of Intrapleural Fibrinolytic Therapy | Pornsawan Vichutavate
Jamsak Tscheikuna
Supparerk Disayabutr
Kamonthip Kunwipakorn
Chayanon Songsomboon | 55 |
| ● Cancer Treatment-Related Lung Injury (CTLI) | ณภัทร จิรวัฒน์
ธิตินันท์ ศรีประศาสน์ | 74 |
| ● Refractory Hypoxemia: A Systematic Approach to Right-to-Left Shunt | จุฬามาศ ห่อรักษา
นิธิวัฒน์ เจียรกุล | 82 |

เวชปฏิบัติ / Clinical Practice

- | | | |
|--|--|----|
| ● การป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังด้วยวัคซีน | ดวงกมล จันทรมิตรสกุล | 89 |
| ● บทบาทของยา Dupilumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการอักเสบชนิดที่ 2 | มัทวัน จุลพรหม
ปรานต์หทัย อรุณสวัสดิ์ | 98 |

วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

■ เจ้าของและผู้จัดพิมพ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

■ ที่ปรึกษา

ชัยเวช นุชประยูร
นันทา มาระเนตร
อรรถ นานา
สุชัย เจริญรัตนกุล

ประพาฬ ยงใจยุทธ
วิศิษฐ์ อุดมพานิชย์
สุมาลี เกียรติบุญศรี

■ บรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย

■ รองบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิศทรัพย์

■ ผู้ช่วยบรรณาธิการ

মনেপল গুলপ্রাণেদ
นัฐพล ฤทธิชัยมัย

สันติ สิลัยรัตน์

■ คณะบรรณาธิการ

กมล แก้วกิตติณรงค์
กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ
เจริญ ชูโชติถาวร
ฉันทาย สิทธิพันธ์
ชายชาญ โพธิรัตน์
ณรงค์ภณ ทุมวิภาต
ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ
นิธิพัฒน์ เจริญกุล
ประภาพร พรสุริยะศักดิ์
วรางคณา กীরติชนานนท์
วิภา รีชัยพิชิตกุล
ศรายุทธ ฐะเขื่อน กี่เตอร์
ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
อดิสร วงษา
อนันต์ วัฒนธรรม
อังคณา ฉายประเสริฐ

กัลยา ปัญจพรผล
ครรชิต ปิยะเวชวิรัตน์
แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
เฉลิม ลีวศรีสกุล
ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล
ณัฐพงศ์ เจริญจริยธรรม
นาฏพฐ สวงวงศ์
ประพันธ์ กิตติวรวิทย์กุล
เปี่ยมลภาก แสงสายัณห์
วัชรรา บุญสวัสดิ์
วิสาขสิริ ตันตระกูล
ศิวศักดิ์ จูทอง
สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา
อนันตพงษ์ พันธุ์มณี
อรรถวุฒิ ดีสมโชค

■ เลขานุการ

ทัศนียา สุธรรมสมัย
กนกลักษณ์ วัตรสาร

จิตติพัทธ์ ธรรมสโรช

■ ผู้จัดการ

นาฏพฐ สวงวงศ์

■ ผู้ช่วยผู้จัดการ

จิตติพัทธ์ ธรรมสโรช

■ สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354
โทรสาร 02-2271-1547

■ สำนักงานบรรณาธิการ

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ตึกอักษุศาสตร์ ชั้น 2 โรงพยาบาลศิริราช
ถนนพราณนก เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
โทรศัพท์ 0-2419-7757
โทรสาร 0-2411-0107

■ เว็บไซต์

<http://www.thaichestjournal.org>

Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

■ Publisher

Anti-tuberculosis Association of Thailand
under the Royal Patronage of His Majesty the King

■ Advisory Board

Chaivej Nuchprayoon	Praparn Youngchaiyud
Nanta Maranetra	Visidith Udompanich
Arth Nana	Sumalee Kiatboonsri
Suchai Charoenratanakul	

■ Editor

Wanchai Dejsomritrutai

■ Associate Editor

Apichart Kanitsap

■ Assistant Editor

Manaphol Kulpraneet	Santi Silairatana
Nuttapol Rittayamai	

■ Editorial Board

Kamol Kaewkittinarong	Kanlaya Panjapornpon
Kittipong Maneechotesuwan	Kunchit Piyavechviratana
Charoen Chuchotitaworn	Jamsak Tscheikuna
Chanchai Sittipunt	Chalerm Liwsrisakul
Chaychan Phothiratan	Chairat Permpikul
Narongpon Dumavibhat	Nattapon Jaimcharyatam
Doungrut Watanakijrilit	Natphatu Sanguanwong
Nitipatana Chierakul	Prapun Kittivoravitkul
Prapaporn Pornsuriyasak	Piamlap Sangsayan
Warangkana Keeratichananont	Watchara Boonsawat
Wipa Reechaipichitkul	Visasiri Tantrakul
Sarayut L Geater	Siwasak Juthong
Supparerk Disayabutr	Suthat Rungruanghiranya
Adisorn Wongs	Anakapong Phunmanee
Anan Wattanatham	Athavuth Deesomchok
Angkana Chairprasert	

■ Secretary

Tasneeya Suthamsmai	Thitipat Thamasaroj
Kanoklak Rattarasan	

■ Manager

Natphatu Sanguanwong

■ Assistant Manager

Thitipat Thamasaroj

■ Office

Anti-tuberculosis Association of Thailand
under the Royal Patronage of His Majesty the King
1281 Paholyothin Road, Samsen-nai, Bangkok 10400
Tel: 0-2270-1033, 0-2279-1354
Fax: 0-2271-1547

■ Office of the editor

Division of Respiratory Disease and Tuberculosis
Asdang Building, 2nd floor Siriraj Hospital
Wanglang Rd, Bangkoknoi, Bangkok 10700
Tel: 0-2419-7757
Fax: 0-2411-0107

■ Website Address

<http://www.thaichestjournal.org>



Management in Pleural Infection and Role of Intrapleural Fibrinolytic Therapy

Pornsawan Vichutavate M.D.

Jamsak Tscheikuna M.D.

Supparerk Disayabutr M.D.

Kamonthip Kunwipakorn M.D.

Chayanon Songsomboon M.D.

*Division of Respiratory Disease and Tuberculosis, Department of Medicine,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

Pleural infection was first described by the ancient Egyptians, and its treatment has been recognized since the era of Hippocrates¹. Pleural infection is a major cause of morbidity and mortality; previous reports indicate 30-day mortality rates of 9-13% and 12-month mortality rates of 22-32% following the infection²⁻⁴. Mortality may be higher in immunocompromised host and often reaching approximately 40%⁵. Bacterial pleural infection most commonly arises from pneumonia^{2,5-8}. Two-thirds of patients with pneumonia present with an associated pleural effusion, of which 5–7% patients developed a pleural infection such as simple or complicated parapneumonic effusion or empyema^{2,7}. Light and colleagues previously established Light's criteria for classifying pleural fluid, which uses a pH cutoff of 7.2 to indicate the requirement for chest tube drainage⁹. The 2023 British Thoracic Society (BTS) guideline for pleural disease recommended the use of biomarkers such as pleural fluid pH, LDH, and glucose to consider chest tube thoracostomy or surgical management. To date, novel biomarkers such as soluble urokinase-plasminogen activator receptor (suPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

have been used to assess the prognosis and severity of pleural infection⁹. The management of pleural infection consists of antibiotics, chest tube drainage (thoracostomy), intrapleural fibrinolytic therapy, intrapleural saline irrigation, medical thoracoscopy, and surgery which usually via video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), though open thoracotomy may be required in more complex cases when the infection is not effectively controlled¹⁰. However, surgery is associated with significant morbidity, including perioperative and anesthetic mortality¹¹. Intrapleural fibrinolytic therapy instillation plays a role in complicated parapneumonic effusion, empyema, and hemothorax by breaking down fibrin septations and reducing the rates of failed chest tube drainage and surgical referral¹²⁻¹⁵. The therapeutic use of intrapleural fibrinolytics was first reported in 1949 by Tillett WS and Sherry S¹⁶. They applied intrapleural fibrinolytic enzyme instillations, which included streptokinase and streptococcal deoxyribonuclease (streptodornase), in cases of hemothorax and postpneumonic empyema^{5,16-19}. Over seven decades, there have been several reports of intrapleural fibrinolytic therapy in pleural infection;

however, the results showed no benefit for the use of intrapleural streptokinase in pleural infection²⁰⁻²¹. In 2011, the Second Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST-2 trial), a randomized trial, was a landmark study that established combined intrapleural enzyme therapy, tissue plasminogen activator (t-PA) and deoxyribonuclease (DNase), as a standard, non-surgical management for pleural infection²². Currently, the literature reports a wide range of dosages used for intrapleural fibrinolytic therapy instillation, and the optimal dosing regimen for each fibrinolytic drug remains controversial^{12,14,16,18-19,21,23-28}. The aim of this review article is to provide an update on the diagnosis, management, and role of intrapleural fibrinolytic therapy in pleural infection.

Pathophysiology and Epidemiology

Approximately 20%-57% of patients with community-acquired pneumonia develop parapneumonic effusion⁶. Pneumonia, mostly resulting from the aspiration of organisms from the oropharynx, is a major cause of pleural infection²⁹. Pleural effusion occurs due to the presence of bacterial infection in the pleural space, which increases capillary permeability secondary to endothelial injury activated by neutrophils. Untreated parapneumonic effusion may transform into the fibrinopurulent stage, which is characterized by fibrinous adhesions and fibroblasts entering the pleural space, leading to pleural septation. Over the subsequent 2-3 weeks, the fibrinopurulent stage of parapneumonic effusion transitions to the organized or empyema stage, characterized by fibroblast proliferation and the formation of a thick pleural peel that limits lung expansion, causing trapped lung or lung entrapment^{18,29-30}. The common organisms in community-acquired pleural infection include

gram-positive bacteria such as *Streptococcus* spp. (~52%), with viridans group streptococci as the most common causative agent, and *Staphylococcus aureus* (11%), followed by anaerobes (20%) and gram-negative aerobes (9%), which include Enterobacteriaceae and *Escherichia coli*. In the hospital-acquired pleural infection setting, the most common organism is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (25%), followed by gram negative aerobes (~17%) (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp.) and anaerobes. The mortality rate is up to 40% in cases of gram-negative, *Staphylococcus aureus*, and mixed aerobic pleural infections. In addition, 90-day mortality correlates with nosocomial infection^{3-4,23,31-34}. Atypical pathogens often cause pneumonia but are a less likely cause of pleural infection^{2,35}.

Clinical presentation

The incidence of pleural infection has been identified in both young and elderly populations. Clinical presentation may include fever, chest pain, pleuritic chest pain, cough, purulent sputum, and dyspnea. Elderly patients may also present with non-specific symptoms such as anorexia and weight loss^{2,31}. The duration from the infected period to the development of parapneumonic effusion varies from a few days to 1-2 weeks, and the transformation of pleural infection to the organized stage or empyema takes approximately 2-3 weeks²⁹.

Risk factors for pleural infection are similar to those for pneumonia, such as alcohol abuse, diabetes, poor oral hygiene, intravenous drug use, and gastro-esophageal reflux^{8,35-36}. To date, there is no literature evaluating clinical tools for predicting the progression of pneumonia to pleural infection².

Imaging

Chest radiography

Chest radiography (CXR) is the first modality for detecting pleural effusion. A blunt costophrenic angle appears on the posteroanterior view when pleural fluid accumulation is greater than approximately 200 ml. in the pleural cavity³⁷. CXR detects large pleural effusions, defined as approximately 350 ml. of fluid, with a sensitivity of 92% and a specificity of 89%. In contrast, CXR often fails to diagnose small and medium-sized pleural effusions, with sensitivities of 55% and 67%, respectively³⁸. Furthermore, some patients with subpulmonic pleural effusions may have a normal costophrenic angle on CXR because a large amount of pleural effusion, up to 1000 ml, can remain in the subpulmonic area without extending to the chest wall³⁹.

Chest ultrasound

Lung ultrasound has a higher accuracy rate for diagnosing pleural effusion than conventional CXR, with a sensitivity ranging from 43-100% and a specificity ranging from 80-100%³⁸. Furthermore, lung ultrasound demonstrated a higher sensitivity (86%) and specificity (100%) than chest CT scans for detecting pleural septations, defined as fibrin strands in the pleural cavity, which are associated with poor outcomes⁴⁰. For chest examinations, two types of probes can be applied to the chest wall. The convex probe is a low-frequency transducer (3-7 MHz) that creates a deep, wide image with low resolution, which is appropriate for evaluating pleural effusion. The linear probe is a high-frequency transducer (7-15 MHz) that creates high-resolution images with less depth, making it suitable for examining the diaphragm, costophrenic angles, and the pleural line, as well as detecting small pleural effusions, pneumothorax, and pleural thickening⁴¹.

Computed tomography scan (CT-scan)

Thoracic CT scans can play a role in distinguishing between uncomplicated parapneumonic effusion, complicated parapneumonic effusion, and empyema. Enhanced CT scans show a sensitivity of 59.8% and a specificity of 87% for diagnosing pleural infection⁴⁰. The split pleura sign defined as the thickening and separation of the visceral and parietal pleural layers by effusion that demonstrates a high diagnostic yield for distinguishing uncomplicated parapneumonic effusion from complicated parapneumonic effusion or empyema⁴². A retrospective study including 83 patients with parapneumonic effusion demonstrated that the split pleura sign and a total pleural effusion volume of 30 ml. had high diagnostic accuracy for discriminating between these conditions⁴². Porcel et al. proposed a CT scoring system for validating the role of chest tube drainage in pleural effusion; this study showed that pleural contrast enhancement, pleural microbubbles, increased attenuation of extra-pleural fat, and a pleural fluid volume of 400 ml. were identified more frequently in patients with complicated parapneumonic effusion or empyema than in those with simple pleural effusion⁴³. However, to date, there are no prospective studies validating the CT score in clinical practice.

Thoracentesis

Thoracentesis is a mandatory modality for diagnosing pleural infection. The aspiration of macroscopically purulent pleural fluid that including pus or fluid with positive gram stain or culture results indicates a need to drain the pleural infection. In contrast, non-purulent pleural fluid requires further investigation, such as testing for pleural pH, LDH, and glucose^{2,29}. In 2010, the BTS guideline recommended that all

patients with parapneumonic effusion, recent trauma or surgery, or ongoing sepsis require thoracentesis if the pleural effusion is > 10 mm. in depth. Furthermore, small pleural effusions, defined as < 10 mm. in thickness on ultrasound imaging, often resolve with antibiotics alone¹.

Pleural fluid biomarkers

Over 40 years ago, Light and colleagues established Light's criteria that including pleural fluid lactate dehydrogenase (LDH) and pleural fluid protein to distinguish between transudative and exudative pleural fluid, and used a pleural pH cutoff of < 7.2 to indicate the need for chest tube drainage⁹. The latest BTS guideline for pleural disease (2023) proposes that a pleural pH 7.2 in patients with suspected complicated parapneumonic effusion requires chest

tube drainage if lung ultrasound shows adequate pleural fluid volume and safe access to the pleural space⁴⁴. Although pleural pH is a highly accurate biochemical marker for considering chest tube drainage, it may be altered by factors such as residual air, heparin, lidocaine, and delayed analysis. Pleural pH is significantly increased by residual air and delayed analysis; while it remains stable at room temperature for one hour, it increases significantly at 4 and 24 hours. Conversely, pleural fluid pH is decreased by residual heparin and lidocaine⁴⁵⁻⁴⁶. Additionally, pleural pH is applied to discriminate between the exudative phase (defined by normal pH and glucose) and the fibrinopurulent phase (defined by a pleural pH < 7.2 and glucose < 40 mg/dL), according to the American Thoracic Society staging system for pleural empyema¹⁰, as summarized in Table 1.

Table 1. Characteristics of pleural infection and management as recommended by American Thoracic Society staging system and the British Thoracic Society guidelines for complicated parapneumonic effusion/empyema.

Stage	Characteristics	Pleural fluid biomarkers	Management
Stage I: Exudative phase	Clear fluid, neutrophilic response	Normal pH and glucose, consider LDH (via BTS)	Antibiotics, ± thoracentesis drainage, chest tube drainage if pH > 7.2 and < 7.4 and LDH > 900 IU/L
Stage II: Fibrinopurulent phase	Turbid or purulent fluid, septations and loculations	pH < 7.2 , glucose < 40 mg/dL (or glucose ≤ 72 mg/dL via BTS)	Chest tube drainage, surgical interventions (VATs debridement/decortication) ± fibrinolytic therapy, ± saline irrigation,
Stage III: Organizing phase	Fibroblast proliferation, thick pleural peel	Thick pleura, may be trapped lung	Chest tube drainage, VATs (± open surgery), ± fibrinolytic therapy, ± saline irrigation

BTS: The British Thoracic Society guideline, LDH: Lactate dehydrogenase, VATs: Video-Assisted Thoracic Surgery.

Novel pleural fluid biomarkers

Novel pleural fluid biomarkers, such as soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), may play a role in predicting pleural septation formation and the requirement for chest tube insertion^{9,30}.

PAI-1

Pleural infection is associated with pleural inflammation, in which intrapleural fibrin accumulates due to mesenchymal and myeloid cell infiltration. Additionally, pleural mesenchymal cells and lung myofibroblasts increase PAI-1 levels in response to proinflammatory mediators released by pleural inflammation. Subsequently, excessive PAI-1 levels increase pleural septation and block intrapleural fibrinolytic activity¹³. A prospective study, including 214 pleural fluid samples, demonstrated that pleural fluid PAI-1 was associated with septation formation, septation severity, increased length of stay, and 12-month mortality³⁰. However, a randomized trial showed that plasminogen deficiency-caused by the presence of neutrophil elastase, which cleaves plasminogen in several locations is a more significant factor influencing intrapleural fibrinolytic failure than the pleural fluid PAI-1 level, as the majority of PAI-1 in that trial was inactive¹⁵. Nevertheless, large future multicenter prospective or randomized trials will be required to determine the utility of PAI-1 and neutrophil-mediated inflammatory plasminogen degradation in clinical practice.

suPAR

suPAR is the soluble form of uPAR (urokinase type plasminogen activator receptor), which binds to endogenous uPA (urokinase) that converts

plasminogen to plasmin, which in turn dissolves fibrin. Both suPAR and PAI-1 are regulated by pleural mesothelial cells¹³. An observational study demonstrated that suPAR levels were significantly higher in pleural infections and loculated malignant pleural effusions. Pleural suPAR alone was superior to pleural fluid pH alone for predicting the need for chest tube drainage in pleural infection. Similarly, pleural suPAR was superior to all conventional biomarkers combined-including pleural pH, LDH, and glucose for determining the role of intrapleural fibrinolytic therapy or surgical intervention⁹. Multicenter trials are required to assess the utility of pleural suPAR in pleural infection.

Microbiology

Conventional Gram stain and culture results are negative in approximately 40% of pleural infection cases. A prospective study showed that the use of blood culture bottles for pleural fluid culture increased the microbiological yield when at least 5-10 ml of infected pleural fluid was instilled into the bottle³². Another prospective study showed that 16S rRNA sequencing can identify polymicrobial organisms in pleural infection^{2,47}. Thus, 16S rRNA might improve the diagnostic yield of pathogen identification in culture-negative pleural infection.

Procalcitonin

Procalcitonin has been revealed as a specific biomarker for bacterial infection. A prospective study involving 80 patients with pleural infection demonstrated that serum procalcitonin is not superior to C-reactive protein (CRP) or white blood cell count for the diagnosis of bacterial pleural infection, in neither patients who received antibiotics nor those who did not received antibiotics⁴⁸. Robust prospective

studies are necessary to evaluate the value of procainin in pleural infection.

Management

Antibiotics

Patients with pleural infection should receive broad-spectrum antibiotics based on local antibiotic policies, resistance patterns, and the source of the infection (community-acquired or hospital-acquired)¹⁻². Penicillins, penicillins combined with β -lactamase inhibitors, metronidazole, and cephalosporins have good pleural penetration. In contrast, aminoglycosides should be avoided due to their low efficacy caused by inactivation in the low pleural pH environment^{1,29}. In penicillin-allergic patients, clindamycin alone or a combination of clindamycin with ciprofloxacin or a cephalosporin are alternative drugs. In hospital-acquired settings, antipseudomonal antibiotics and coverage for MRSA and anaerobes should be recommended². The optimal length of antibiotic treatment remains controversial. The duration of antibiotics varies between 2-6 weeks according to clinical response, though at least 4 weeks of total antibiotic therapy is usually recommended. Currently, stepping down from intravenous to oral antibiotics should be considered when features of sepsis, radiological findings, and inflammatory biomarkers have improved. Most infected pleural patients receive 5-7 days of intravenous antibiotics to achieve clinical improvement. In cases where bacterial sensitivities and drug allergies are unknown, ambulatory intravenous treatment should be considered^{1-2,44}.

Repeated therapeutic thoracentesis

The management of pleural infections involves mandatory antibiotic therapy and chest tube drainage.

Moreover, complex cases of infected pleural space require surgical management, which can lead to discomfort, reduced mobility, and a longer hospital stay. Thoracentesis is a simple procedure that reduces the risk of chest tube dislodgement and, under ultrasound guidance (USG), allows for the drainage of infected fluid from different loculated areas⁴⁹. In 2015, Jouneau S. and colleagues reviewed the success and mortality rates of repeated therapeutic thoracentesis (RTT) in pleural infection studies. Their review, which included 329 patients across nine studies, demonstrated that the success rate for complicated parapneumonic effusion or empyema varied between 41-100%, with a mortality rate of 5-14% and a median of three thoracentesis procedures⁴⁹. A recent randomized trial comparing therapeutic thoracentesis with chest tube insertion showed that RTT resulted in a significantly shorter hospital stay (5.4 days in the RTT group versus 13 days in the chest tube group). The median number of procedures was similar in both groups (1.4 in the RTT group versus 1.2 in the chest tube group), and there was no difference in the rate of surgical referrals. However, this study had limitations, including a small sample size of only 10 patients due to the impact of the COVID-19 pandemic. Additionally, patients with severe septations or loculations on pleural ultrasound, signs of ongoing sepsis, or recent thoracic surgery were excluded⁵⁰. Therefore, repeated therapeutic thoracentesis should be considered for selected patients with non-severe infected pleural spaces.

Chest drain insertion

Chest tube insertion has been the standard of care for complicated parapneumonic effusion and empyema. Historically, there was a traditional

preference for large-bore chest tubes in pleural infection due to concerns regarding the evacuation of viscous pleural fluid and potential tube obstruction. Chest tube sizes are typically divided into small-bore (≤ 14 French) and large-bore (> 14 French). For nearly two decades, small-bore catheters have been increasingly used for a wider range of pleural diseases, such as malignant pleural effusion with pleurodesis, pleural infection, and some cases of traumatic hemothorax, hydrohemothorax, or pneumothorax. Several studies demonstrate that small-bore chest tubes have successful outcomes in pleural fluid drainage and are non-inferior to large-bore chest tubes⁵¹⁻⁵³. Although the MIST1 trial showed negative results of streptokinase in pleural infection, retrospective data from the trial demonstrated that small-bore chest tube insertion via the Seldinger technique (guidewire-inserted) reduced insertion-related discomfort and pain compared to blunt dissection techniques, particularly the blunt dissection used for large-bore catheter insertion^{21,52}. Furthermore, studies have shown no significant difference in the frequency of chest tubes becoming displaced but some literature indicates that small-bore chest tubes have a trend toward unintentional displacement⁵⁴. Further studies should analyze the rate of chest tube displacement across different sizes and its effect on treatment outcomes. To date, the 2023 British Thoracic Society guidelines recommend small-bore chest tubes for pleural infection drainage over large-bore chest tubes, as large-bore tubes may increase pain both during and after the procedure.

Intrapleural fibrinolytic therapy

Parapneumonic effusion is caused by pneumonia and may progress to complicated parapneumonic effusion or empyema, which is associated with a significant increase in pleural inflammatory mediators-

such as tissue plasminogen activator (tPA) inhibitors-and other inflammatory mediators that lead to decreased fibrinolytic activity and increased septations and loculations^{2,13}.

For nearly a century, it has been known that Tillett and Garner discovered an active mediator for clot lysis from *Streptococcus* species, named streptokinase. In 1949, Tillett and Sherry reported the first intrapleural fibrinolytic instillation, using streptokinase and streptococcal deoxyribonuclease (DNase) in patients with pleural infections and hemothorax. They found significantly low levels of plasminogen in empyema and noted that DNase has the potential to reduce pleural fluid viscosity; this viscosity is attributed to high DNA concentrations resulting from the DNA degradation of phagocytes, bacteria, and intrapleural cells^{16, 18}. The initial use of non-purified streptokinase showed a trend toward adverse events, including chest pain, febrile reactions, leukocytosis, and allergies. Some literature reported systemic and intrapleural hemorrhage requiring thoracotomy following intrapleural streptokinase instillation¹⁸. In 2005, a large randomized controlled trial, the MIST1 trial, demonstrated that intrapleural streptokinase instillation showed no significant difference in mortality, surgical rates, radiological resolution, or length of hospital stay compared to a placebo. Furthermore, the study showed that adverse events were more common in the streptokinase group.

Urokinase is also known as urokinase-type plasminogen activator (uPA). It is released in the urine and derived from the epithelial cells lining the straight parts of both the proximal and distal tubules⁵⁵. Its function is to convert plasminogen into plasmin, which breaks down fibrin. Urokinase was initially used for intrapleural fibrinolysis in 1987 and has been

frequently used instead of streptokinase due to concerns regarding the adverse events and immunologic side effects of streptokinase^{2,56}. Additionally, the efficacy of urokinase is not diminished by antibody production because it is produced from cultured human embryonic kidney cells¹⁸. The literature has shown that urokinase significantly increases pleural fluid volume drainage and improves radiological findings, but its effects on mortality and the rate of surgery remain unknown⁵⁷. In 1997, a randomized controlled trial demonstrated that urokinase was as effective as streptokinase for the drainage of complicated parapneumonic effusions and empyema and might reduce the need for surgical intervention. In this study, 100,000 IU of intrapleural urokinase in 100 ml of normal saline was instilled via chest tube and compared to 250,000 IU of intrapleural streptokinase (SK) in 100 ml of normal saline. The total number of fibrinolytic instillations required for a therapeutic response was six in both groups, and the chest tubes were clamped for 3 hours before reopening the suction⁵⁸. A single-center, controlled prospective cohort study of 93 patients hospitalized with pleural infection compared the efficacy of intrapleural urokinase (250,000 units in 30 ml of 0.9% NaCl twice daily for 5 days) and tissue plasminogen activator/DNase (tPA/DNase) (10 mg tPA and 5 mg DNase injected together in 30 ml of 0.9% NaCl twice daily for 3 days). The results demonstrated that the success rate of fibrinolysis, the rate of additional procedures, surgical referrals, drainage duration, and length of hospital stay did not differ significantly between the groups. However, the tPA/DNase group showed a significantly greater decrease in CRP levels by day 7 and was associated with a higher rate of non-serious hemothorax, which was hemodynamically stable, no reduction in hemoglobin, and necessitated

no further interventions²⁷. In contrast, a prospective randomized controlled trial showed that rt-PA (alteplase) resulted in a significantly greater change in pleural opacity than urokinase, while common adverse events, such as pain and hemothorax, were not significantly different between the groups¹⁹. Recently, a meta-analysis reviewed the efficacy and safety of urokinase in various etiologies of pleural effusion, mostly parapneumonic/empyema and TB pleurisy, using varying doses of intrapleural urokinase ranging from 100,000 to 250,000 units per dose. The analysis found that urokinase significantly improved treatment success rates, increased total pleural fluid drainage, shortened the length of hospital stay, and reduced residual pleural thickening⁵⁹. In conclusion, intrapleural urokinase may serve as an alternative drug for pleural infection therapy; however, the optimal dose and duration of treatment remain controversial. Further large, multicenter randomized controlled trials are mandatory to evaluate the efficacy of urokinase in pragmatic pleural infection management.

Tissue plasminogen activator (tPA), also known as recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) or Alteplase, was first used as an intrapleural fibrinolytic instillation for pleural infection in 2003 by Walker and colleagues⁶⁰⁻⁶¹. In 2011, the MIST-2 trial, a landmark randomized controlled study of intrapleural fibrinolytic therapy in pleural infection, utilized 10 mg of intrapleural tPA in 30 ml of normal saline and 5 mg of DNase (Pulmozyme) in 30 ml of water, followed by clamping the chest tube for one hour. The trial demonstrated that the combined tPA-DNase regimen was associated with improved pleural fluid drainage, a reduction in pleural opacity, a decreased rate of surgical referral, and a shortened length of hospital stay. In contrast, neither tPA alone nor DNase alone achieved the aforementioned outcomes. Notably, the

DNase-alone group had an increased rate of surgery. These results were consistent with a systematic review and meta-analysis which demonstrated a significant decrease in surgical intervention among patients who received both intrapleural fibrinolytics and DNase compared to patients who were given DNase alone²⁶. The authors hypothesized that DNase monotherapy might lead to clinical deterioration due to the systemic absorption of bacteria and inflammatory components following DNase-mediated biofilm disruption in cases where pleural space drainage remains ineffective because of undisrupted pleural septations or loculations. However, the mortality rate showed no significant difference among the tPA-DNase, tPA-alone, DNase-alone, and placebo groups. Regarding the optimal timing for initial fibrinolytic agents, the MIST-2 trial did not establish an optimal timeframe from chest tube insertion to the start of intrapleural fibrinolytic therapy.

Combined tPA and DNase have good outcomes for pleural infection treatment. However, intrapleural bleeding associated with tPA has been reported in approximately 1.8-12% of cases, requiring blood transfusions in about 5% of patients treated with 10 mg of tPA and 28% of patients treated with 20 mg of tPA. Therefore, literature including the ADAPT-1 and ADAPT-2 trials was established to evaluate the efficacy and safety of a de-escalated dose of intrapleural tPA therapy. The ADAPT-1 trial, an observational open-label study, administered 5 mg of intrapleural tPA and 5 mg of DNase diluted with 30 ml of 0.9% NaCl twice daily, followed by clamping the chest tube for 40–60 minutes. Each institution followed individual protocols: tPA was instilled intrapleurally via a chest tube and then clamped and unclamped for pleural fluid drainage, after which DNase

was instilled (sequential instillation), or both tPA and DNase were instilled directly after each other before the chest tube was clamped (concurrent instillation). The results showed that most patients (91.8%) did not require surgery within 3 months, and there was a reduction of pleural opacity at least 72 hours after intrapleural fibrinolytic instillation. Additionally, there was increased pleural fluid drainage, a decrease of approximately half in CRP levels by day 4, and a median length of stay (LOS) of 7 days⁶². Similarly, the ADAPT-2 trial, which used a de-escalated dose of 2.5 mg of intrapleural tPA and 5 mg of DNase, demonstrated that the 2.5 mg tPA dose with 5 mg of DNase had efficacy similar to the results of the ADAPT-1 trial⁶³.

Since the MIST-2 trial, several studies have investigated alternative intrapleural fibrinolytic drugs. The types of fibrinolytic drugs, frequency of administration, method of delivery (concurrent or sequential instillation), and optimal doses have varied among these studies. A retrospective study showed that tPA alone was effective in reducing surgical intervention, and cumulative doses of tPA ≤ 10 mg versus > 10 mg in tPA only group showed no significant difference in the need for surgical referral¹⁴. Some retrospective studies also indicated that the concurrent intrapleural instillation of combined tPA/DNase and once-daily tPA/DNase were effective in decreasing surgical intervention compared to sequential and twice-daily regimens⁶⁴⁻⁶⁵. A review of the dosage, frequency, and types of fibrinolytic drugs is summarized in Table 2.

Intrapleural fibrinolytic usage has been limited in some countries. In our institution, we have used only intrapleural tPA without DNase because DNase is not available in our country. We applied varying

Table 2. Review studies of intrapleural fibrinolytic therapy for complicated pleural effusion/empyema.

Study	Number of patients	Interventions	Outcomes	Median LOS (day)	Surgical intervention rate
Bouros D. et al (RCT; 1997)	50	Urokinase (UK; 100,000 IU) vs Streptokinase (SK; 250,000 IU)	Similar pleural fluid drainage, LOS, rate of surgical intervention	UK: 11.28 SK: 10.48	UK: 8% SK: 8%
Bouros D. et al (RCT; 1999)	31	Urokinase (UK; 100,000 IU) vs Normal saline (100 ml)	UK: shorten of fever duration and LOS, improved radiological imaging, reduced rate of surgery	UK: 13 Normal saline: 18	UK: 13.5% Saline: 37.5%
Bédard B. et al (single-center, prospective cohort study; 2019)	93	Urokinase (250,000 units twice daily x 5 days) vs tPA/DNase (10 mg tPA and 5 mg DNase twice daily x 3 days)	Similar drainage duration, LOS, required additional procedures, rate of surgical referral	UK: 18 tPA/DNase: 18	Overall 13% underwent VATS (OR 0.52; 95% CI: 0.14-2.02; P 0.35)
Adhikari S. et al (RCT; 2024)	50	Urokinase (100,000 IU thrice daily x 2 days) vs Alteplase (10 mg twice daily x 2 days)	Similar changed pleural opacity on chest imaging, side effects (fever and pain)	-	-
Jiang T. et al (meta-analysis; 2026)	1,990 (25 RCTs)	Urokinase vs Normal saline	UK: increased total drainage volume, shorten LOS and radiological resolution, no significant difference in adverse events	Median -6.94 days (95% CI: -9.37 to -4.51; P < 0.001)	-
Maskell N. A. et al (MIST-1 trial) (RCT; 2005)	427	Streptokinase (250,000 IU twice daily x 3 days) vs placebo	No significant difference in degree of reduction pleural opacity and pleural thickening, rate of surgical referral, mortality	SK: 13 Placebo: 12	SK: 16% Placebo: 14%
Rahman N. M. et al (MIST-2 trial) (RCT; 2011)	210	tPA/DNase (10 mg tPA+ 5 mg DNase) vs tPA (10 mg) vs DNase (5mg) vs placebo (All regimens were given twice daily x 3 days)	tPA/DNase: reduction of pleural opacity, reduced rate of surgical intervention, shorten length of stay	tPA/DNase: 11.8 tPA: 16.5 DNase: 28.2 Placebo: 24.8	tPA/DNase: 4% tPA: 6% DNase: 39% Placebo: 16%
Popowicz N. et al (ADAPT-1 trial) (retrospective; 2017)	61	tPA/DNase (5 mg tPA+ 5 mg DNase; duration base on clinician)	Increased pleural fluid drainage, reduction of serum CRP level, few surgical referral	De-escalated dose: 7 10 mg tPA/DNase: 8	Overall 8.2%
Popowicz N. et al (ADAPT-2 trial) (prospective cohort study; 2022)	69	tPA/DNase (2.5 mg tPA+ 5 mg DNase; duration base on clinician)	Increased pleural fluid drainage, reduction of serum CRP level, few surgical referral (median total dose of tPA was 12.5 mg per patient)	12	2.8%
Bedawi E. O. et al (MIST-3 trial) (Multicenter RCT; 2023)	60	Standard care vs IPFT (10 mg tPA + 5 mg DNase twice daily; maximum 6 doses; median times to IPFT were 1 day) vs early VATS (within 5 days)	Similar LOS in IPFT and VATS groups, no significant difference in mortality rate among all groups	Standard care: 10 IPFT: 7 VATS: 7	Standard care: 19% IPFT: 10.5% VATS: 10% (further IPFT+VATS)

IPFT: intrapleural fibrinolytic therapy, VATS: Video-Assisted Thoracic Surgery.

initial doses of tPA ranging from 2-5 mg per dose, with cumulative doses (total dose of tPA) ranging from 2-8 mg, and instilled the intrapleural fibrinolytic once daily to shorten the procedure time. The total dose of tPA was not similar to that used in the MIST-2 trial because our patients showed clinical and radiological improvement after the first or second dose; furthermore, some patients developed adverse events related to tPA, such as nausea, vomiting, and transient confusion. Nevertheless, all patients were able to be discharged and had satisfactory outcomes during their follow-up periods. The results from our institution were similar to those of other studies, indicating that varied doses and frequencies of tPA can produce effects comparable to the original tPA protocol of the MIST-2 trial^{14,26,62-63,65}.

Recently, combined intrapleural fibrinolytic and enzyme therapy, including tPA and DNase, has been widely used as an alternative treatment to surgery. The most common side effect of intrapleural fibrinolytic therapy is chest pain, which occurs in 17-38% of patients receiving tPA/DNase, 13% receiving tPA alone, and 16% receiving DNase alone, followed by nausea, transient confusion, and erythema or rash. Moreover, dose de-escalation of tPA does not result in a significant difference in the rate of chest pain^{22,62-63}. Both local and systemic hemorrhage are concerns regarding intrapleural fibrinolytic therapy. Some literature has found that intrapleural tPA instillation, with or without DNase, infrequently results in systemic bleeding, but the rate of intrapleural bleeding is approximately 1.8-12%. Intrapleural bleeding from tPA rarely leads to hemodynamic compromise. Some patients may require blood transfusions, but the majority of patients do not require surgical intervention. The risk of bleeding is increased with dose-dependent

intravenous tPA administration. However, some retrospective studies have demonstrated that dose de-escalation of tPA and the use of concurrent or sequential administration of intrapleural fibrinolytic agents show no significant difference in the rate of intrapleural bleeding^{62,66}. The incidence of intrapleural bleeding is higher in patients who continue anti-coagulation during treatment compared to those who withhold it (with a median discontinuation duration of 2 days); therefore, systemic anticoagulation should be withheld, or an international normalized ratio (INR) of < 2 should be achieved in the case of warfarin, before intrapleural fibrinolytic instillation. In the case of anti-platelet agents used with intrapleural fibrinolytic drugs, one cohort study found no evidence of intrapleural bleeding, but the authors suggested withholding anti-platelet agents due to the small number of patients in the study who were receiving them. Regarding comorbidities, liver disease is not associated with a significant bleeding risk; conversely, end-stage renal disease is associated with an increased rate of intrapleural bleeding. Furthermore, studies have shown that patients with a platelet count of 50 to $100 \times 10^9/L$ have a significantly increased risk of intrapleural bleeding compared to those with a platelet count $> 100 \times 10^9/L$ ⁶⁶.

Tenecteplase is another recombinant tissue plasminogen activator, similar to alteplase, which is a fibrin-specific fibrinolytic agent. It exhibits increased fibrin binding and greater resistance to PAI-1, has a longer half-life than alteplase, and promotes the breakdown of fibrin. Some studies demonstrate that tenecteplase is associated with a significant increase in pleural fluid drainage, a decreased rate of surgical referral, and a reduction in CRP levels. In these

studies, the total number of tenecteplase instillations ranged from 2 to 5 doses (mean 3.2 doses). The intrapleural bleeding rate for tenecteplase was approximately 7%, while systemic bleeding was not reported^{12,67}. Robust studies are required to evaluate the efficacy and safety of tenecteplase in pleural infection management.

The majority of patients with intrapleural fibrinolytic bleeding improved with the withholding of anticoagulants and observation; however, blood transfusions were required in some cases. Approximately 21% of patients with intrapleural bleeding required surgical intervention for hemothorax evacuation, as well as prompt decortication or debridement for definitive pleural infection treatment^{62,65-66}. Consensus has not been reached regarding the contraindications for intrapleural fibrinolytics. The literature proposes that bronchopleural fistula is the most common absolute contraindication. Other absolute contraindications include any trauma, surgery, or major hemorrhage within the previous 48 hours, as well as a history of allergic reactions to the drugs. Relative contraindications involve coagulopathy or therapeutic anticoagulation, invasive thoracic or abdominal surgery within the previous two weeks, a history of cranial hemorrhage, cranial surgery or trauma in the previous two weeks, and chronic empyema^{68,69}.

To date, VATS is a modern surgical technique and a minimally invasive approach for the decortication or debridement of early-stage infected pleural space^{10,70}. A prospective multicenter RCT, the MIST-3 trial, showed that early VATS was associated with a shortened length of stay compared with the standard care group, but there was no significant difference when compared

with the intrapleural fibrinolytic group (median LOS was 10 days in the standard care group and 7 days in both the intrapleural fibrinolytic and early VATS groups). The mean duration until intervention was 1.0 day in the intrapleural fibrinolytic group and 3.5 days in the VATS group. The requirement for readmission and/or further intervention at the 6-month follow-up was similar between the intrapleural fibrinolytic therapy and VATS arms. The mortality rate trended higher in the VATS arm compared with standard care and intrapleural fibrinolytic therapy (20%, 4.8%, and 5.3%, respectively). However, this study had a small sample size; therefore, large multicenter RCT studies are required to assess the optimal timing for VATS in pleural infection⁷⁰.

Normal saline irrigation

Intrapleural normal saline instillation is a simple, quick, and safe procedure. In a pilot study, normal saline irrigation which consisting of 250-ml. bags of 0.9% sodium chloride administered through the chest drain into the thoracic cavity by gravity (without an infusion pump and with no pressure applied) over one hour then allowed to drain using a three-way stopcock three times a day for three days (total nine irrigations) was associated with improved pleural fluid drainage and reduced surgical referral compared to standard care, which involved 30 ml normal saline flushes three times a day for three days⁷¹.

However, because of the small number of patients in this study, robust trials are needed to confirm the efficacy of saline irrigation in pleural infection. To date, the 2023 BTS guidelines recommend using normal saline irrigation in patients with infected pleural space who have contraindications to intrapleural

fibrinolytic agents or are unsuitable for surgical intervention.

Medical thoracoscopy/pleuroscopy

Medical thoracoscopy (MT), also known as pleuroscopy, was established over 100 years ago. The procedure is performed under local anesthesia and moderate conscious sedation. Both rigid and semi-rigid or flexible thoroscopes can be used in medical thoracoscopy⁷²⁻⁷³. MT is useful for the mechanical breakdown of fibrin and pleural septations or loculations. A few studies have shown that medical thoracoscopy might be superior to intrapleural fibrinolytic and DNase agents, as it shortened the length of stay (4 days in the intrapleural fibrinolytic therapy group versus 2 days in the MT group)^{17,74}. Furthermore, MT combined with intrapleural fibrinolytic therapy was associated with a shorter duration of pleural fluid drainage, reduced intravenous antibiotic use, a shorter length of stay, and a reduction in subsequent interventions compared to intrapleural fibrinolytics with chest tube drainage alone. Specifically, patients with early stage complicated parapneumonic effusion (stages I and II) or empyema who underwent medical thoracoscopy had better outcomes than those treated in stage III (the organized phase)⁷⁵⁻⁷⁶. However, there were no significant differences in mortality, treatment failure, or adverse events. In cases of organized phase of empyema, medical thoracoscopy may be associated with poor outcomes due to thickened fibrous bands and severe adhesions or septations. Therefore, such patients should require VATS decortication or conversion to open thoracotomy. Unless patients are too frail to undergo surgery, MT should be considered in stages I and II of complicated parapneumonic effusion or

empyema, as it is a safe and minimally invasive procedure for pleural infection management^{72,76}.

Surgery

Current guidelines recommend surgical consultation within 48 hours for patients who do not respond to antibiotics and chest tube drainage, defined as a lack of improvement in clinical status, radiological imaging, or inflammatory markers. Surgical intervention is the mainstay of treatment for pleural infection stage II, III, and empyema thoracis. In the past, open thoracotomy was significantly associated with morbidity and mortality. Currently, with advances in surgical techniques, Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) has become a modern and minimally invasive technique that reduces pain, shortens operative times, and decreases the length of hospital stay. The VATS procedure is usually performed under general anesthesia with single-lung ventilation via double-lumen intubation or a single-lumen tube. However, VATS has also been performed with sedation and local anesthesia⁷². In cases of complex, complicated parapneumonic effusion or empyema which a thick fibrous peel limits lung expansion, VATS may be insufficient for breaking down septations or accessing the thoracic cavity. Open decortication via thoracotomy remains the definitive treatment for patients who fail VATS and are suitable for surgery¹⁰.

Intrapleural antibiotic instillation

Intrapleural antibiotic administration was established over 50 years ago as a prophylactic measure for postpneumectomy empyema and as a therapeutic modality for patients with complicated parapneumonic effusion or empyema who do not

respond to chest tube drainage or systemic antibiotics and are unfit for surgery. Some studies show that intrapleural antibiotics might enhance the elimination of bacterial infection in the pleural space and prevent pleural infection after lung resection; furthermore, complications from intrapleural antibiotics have not been reported. Nevertheless, most of the data are from retrospective studies. Further studies are necessary to confirm the value of intrapleural antibiotics in pleural infection management⁷⁷⁻⁷⁹.

Indwelling pleural catheter (IPC)

Indwelling pleural catheters (IPCs) play a role in ambulatory chest drainage for recurrent malignant pleural effusion and non-expandable lung. IPC insertion is associated with a spontaneous pleurodesis rate of approximately 51.3%, and talc pleurodesis can also be applied via IPC to bring the parietal and visceral pleura attached to each other. Additionally, IPCs have been introduced for pleural fluid drainage in pleural infection, and intrapleural fibrinolytic agents have been instilled via IPCs to break down fibrin and increase the rate of drainage. However, major complications that including empyema, loculations, dislodgement, leakage, and pneumothorax are found in approximately 1-2% of cases^{62,80-84}. Currently, there is a lack of consensus on IPC implementation as a standard treatment for pleural infection. IPCs should be considered a bridging therapy for patients with chronic pleural infection who are not candidates for standard drainage or surgical intervention.

Conclusion

Complicated parapneumonic effusion and empyema can lead to significant morbidity and

mortality. Intrapleural fibrinolytic agents and pulmozyme are alternative treatments for patients with an infected pleural space who are not candidates for surgical intervention and do not have contraindications to intrapleural fibrinolytic therapy. Currently, the type and standard dose of tPA used in the MIST-2 trial are recommended. However, research indicates that various types, doses, and frequencies of intrapleural tPA instillation might be as effective as the standard protocol. Further robust studies are necessary to confirm the efficacy and safety of various types and doses of tissue plasminogen activator, as well as the optimal time for initiating fibrinolytic therapy after chest tube insertion.

References

1. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65:ii41.
2. Elsheikh A, Bhatnagar M, Rahman NM. Diagnosis and management of pleural infection. *Breathe (Sheff)* 2023; 19:230146.
3. Hjertman J, Bläckberg J, Ljungquist O. 16S rRNA is a valuable tool in finding bacterial aetiology of community-acquired pleural empyema—a population-based observational study in South Sweden. *Infect Dis* 2022; 54:163-9.
4. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, *et al*. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:817-23.
5. Davies RJ, Lee YC, Jeffrey A, *et al*. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax* 2011; 66:658-62.

6. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1700-8.
7. Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, *et al.* Pleural effusions at first ED encounter predict worse clinical outcomes in patients with pneumonia. *Chest* 2016; 149:1509-15.
8. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, *et al.* Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64:592-7.
9. Arnold DT, Hamilton FW, Elvers KT, *et al.* Pleural fluid suPAR levels predict the need for invasive management in parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1545-53.
10. Mastromarino MG, Lenzini A, Rabazzi G, *et al.* Surgical interventions for pleural infection. *Breathe (Sheff)* 2025; 21:250105.
11. Corcoran JP, Psallidas I, Gerry S, *et al.* Prospective validation of the RAPID clinical risk prediction score in adult patients with pleural infection: the PILOT study. *Eur Respir J* 2020; 56.
12. Refaat A, Affara N, Muhsen TR, Salahuddin M. Intrapleural tenecteplase therapy in treatment of loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2015; 63:913-21.
13. Komissarov AA, Rahman N, Lee YCG, *et al.* Fibrin turnover and pleural organization: bench to bedside. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314:L757-l68.
14. Baumgartner L, Huang E, Sherman D. Evaluation of intrapleural fibrinolytic therapy and dosing strategies used for complicated pleural effusions. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; 76:102146.
15. Barrett CD, Moore PK, Moore EE, *et al.* Neutrophil-mediated inflammatory plasminogen degradation, rather than high plasminogen-activator inhibitor-1, May underly failures and inefficiencies of intrapleural fibrinolysis. *Chest* 2025; 167:67-75.
16. Moore PK, Hershberger DM, Barrett CD. intrapleural fibrinolytic therapy: past, present, and future. *Chest* 2026; 169:360-70.
17. Hewidy A, Elshafey M. Medical thoracoscopy versus intrapleural fibrinolytic therapy in complicated parapneumonic effusion and empyema. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63:889-96.
18. Bouros D, Tzouveleakis A, Antoniou KM, Heffner JE. Intrapleural fibrinolytic therapy for pleural infection. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20:616.
19. Adhikari S, Marwah V, Choudhary R, *et al.* Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated pleural effusions and empyema: A prospective randomized controlled trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2024; 87:378-85.
20. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest* 2006; 129:783-90.
21. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, *et al.* U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352:865-74.
22. Rahman NM, Maskell NA, West A, *et al.* Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011; 365:518-26.
23. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, *et al.* Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *Chest* 1996; 109:1514-9.

24. Faisal M, Fazlin M, Ng BH, Nuratiqah N, Andrea YLB. Low dose intrapleural alteplase and pulmozyme (DNase) in two post-surgical patients with pleural sepsis. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 30:101111.
25. Faisal M, Farhan R, Cheong XK, *et al.* Short-course modified regimen intrapleural alteplase and pulmozyme (DNase) in pleural infection. *Respir Med Case Rep* 2020; 31:101168.
26. Chong WH, Hu K, Saha BK, Chopra A. Comparing the outcomes of intrapleural fibrinolytic and DNase therapy versus intrapleural fibrinolytic or DNase therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2021; 71:102081.
27. Bédar B, Plojoux J, Noel J, *et al.* Comparison of intrapleural use of urokinase and tissue plasminogen activator/DNase in pleural infection. *ERJ Open Res* 2019; 5.
28. Beckert L, Brockway B, Simpson G, *et al.* Phase 1 trial of intrapleural LTI-01; single chain urokinase in complicated parapneumonic effusions or empyema. *JCI Insight* 2019; 5.
29. Sahn SA. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1480-6.
30. Bedawi EO, Kanellakis NI, Corcoran JP, *et al.* The biological role of pleural fluid PAI-1 and sonographic septations in pleural infection: analysis of a prospectively collected clinical outcome study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207:731-9.
31. Rosenstengel A. Pleural infection-current diagnosis and management. *J Thorac Dis* 2012; 4:186-93.
32. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, *et al.* Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax* 2011; 66:658-62.
33. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax* 2011; 66:663-8.
34. de Souza A, Offner PJ, Moore EE, *et al.* Optimal management of complicated empyema. *Am J Surg* 2000; 180:507-11.
35. Falguera M, Carratalà J, Bielsa S, *et al.* Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J* 2011; 38:1173-9.
36. Meyer CN, Armbruster K, Kemp M, Thomsen TR, Dessau RB. Pleural infection: a retrospective study of clinical outcome and the correlation to known etiology, co-morbidity and treatment factors. *BMC Pulm Med* 2018; 18:160.
37. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996; 3:103-9.
38. Hansell L, Milross M, Delaney A, Tian DH, Ntoumenopoulos G. Lung ultrasound has greater accuracy than conventional respiratory assessment tools for the diagnosis of pleural effusion, lung consolidation and collapse: a systematic review. *J Physiother* 2021; 67:41-8.
39. Brixey AG, Luo Y, Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. *Respirology* 2011; 16:1000-4.
40. Yang L, Wang K, Li W, Liu D. Chest ultrasound is better than CT in identifying septated effusion of patients with pleural disease. *Sci Rep* 2024; 14:11964.
41. Marchetti G, Arondi S, Baglivo F, *et al.* New insights in the use of pleural ultrasonography for diagnosis and treatment of pleural disease. *Clin Respir J* 2018; 12:1993-2005.

42. Tsujimoto N, Saraya T, Light RW, *et al.* A Simple method for differentiating complicated parapneumonic effusion/empyema from parapneumonic Effusion using the split pleura sign and the amount of pleural effusion on thoracic CT. PLoS One 2015; 10:e0130141.
43. Porcel JM, Pardina M, Alemán C, *et al.* Computed tomography scoring system for discriminating between parapneumonic effusions eventually drained and those cured only with antibiotics. Respirology 2017; 22:1199-204.
44. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, *et al.* British Thoracic Society Guideline for pleural disease. Thorax 2023; 78:1143.
45. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJ, Lee YC. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 483-90.
46. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Sueiro A, *et al.* Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. Respiration 2005; 72: 357-64.
47. Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, *et al.* The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing. The Lancet Microbe 2022; 3:e294-e302.
48. Dixon G, Lama-Lopez A, Bintcliffe OJ, *et al.* The role of serum procalcitonin in establishing the diagnosis and prognosis of pleural infection. Respir Res 2017; 18:30.
49. Jouneau S, Letheulle J, Desrues B. Repeated therapeutic thoracentesis to manage complicated parapneumonic effusions. Curr Opin Pulm Med 2015; 21.
50. Arnold DT, Tucker E, Morley A, *et al.* A feasibility randomised trial comparing therapeutic thoracentesis to chest tube insertion for the management of pleural infection: results from the ACTion trial. BMC Pulm Med 2022; 22:330.
51. Thethi I, Ramirez S, Shen W, *et al.* Effect of chest tube size on pleurodesis efficacy in malignant pleural effusion: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Dis 2018; 10:355-62.
52. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, *et al.* The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. Chest 2010; 137: 536-43.
53. Granieri S, Cioffi SPB, Asaro A, *et al.* Small versus large bore chest tube in traumatic hemothorax, hemopneumothorax, and pneumothorax: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. World J Emerg Surg 2025; 20:87.
54. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, *et al.* Effect of opioids vs NSAIDs and larger vs smaller chest tube size on pain control and pleurodesis efficacy among patients with malignant pleural effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314:2641-53.
55. Sappino AP, Huarte J, Vassalli JD, Belin D. Sites of synthesis of urokinase and tissue-type plasminogen activators in the murine kidney. J Clin Invest 1991; 87:962-70.
56. Bianchini MA, Ceccarelli PL, Repetto P, *et al.* Once-daily intrapleural urokinase treatment of complicated parapneumonic effusion in pediatric patients. Turk J Pediatr 2010; 52:274-7.
57. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, *et al.* Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and

- empyema: a randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:37-42.
58. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, *et al.* Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: A prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:291-5.
 59. Jiang T, Chen W, Liang G, *et al.* Efficacy and safety of urokinase in the treatment of loculated pleural effusions caused by various etiologies: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2026; 18:219.
 60. Walker CA, Shirk MB, Tschampel MM, Visconti JA. Intrapleural alteplase in a patient with complicated pleural effusion. *Ann Pharmacother* 2003; 37:376-9.
 61. Townsend A, Raju H, Serpa KA, *et al.* Tissue plasminogen activator with prolonged dwell time effectively evacuates pleural effusions. *BMC Pulm Med* 2022; 22:464.
 62. Popowicz N, Bintcliffe O, De Fonseka D, *et al.* Dose de-escalation of intrapleural tissue plasminogen activator therapy for pleural infection. The alteplase dose assessment for pleural infection therapy project. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 929-36.
 63. Popowicz N, Ip H, Lau EPM, *et al.* Alteplase dose assessment for pleural infection therapy (ADAPT) study-2: Use of 2.5 mg alteplase as a starting intrapleural dose. *Respirology* 2022; 27:510-6.
 64. Mehta HJ, Biswas A, Penley AM, *et al.* Management of intrapleural sepsis with once daily use of tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease. *Respiration* 2016; 91:101-6.
 65. Majid A, Kheir F, Folch A, *et al.* Concurrent intrapleural instillation of tissue plasminogen activator and DNase for pleural infection. A single-center experience. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1512-8.
 66. Akulian J, Bedawi EO, Abbas H, *et al.* Bleeding risk with combination intrapleural fibrinolytic and enzyme therapy in pleural infection: An international, multicenter, retrospective Cohort study. *Chest* 2022; 162:1384-92.
 67. Kadhem H, Sridharan K, Naser N. Intrapleural tenecteplase for complicated parapneumonic pleural effusion. *Case Rep Pulmonol* 2021; 2021:2206692.
 68. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YC. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *J Thorac Dis* 2015; 7:999-1008.
 69. Hamblin SE, Furmanek DL. Intrapleural tissue plasminogen activator for the treatment of parapneumonic effusion. *Pharmacotherapy* 2010; 30:855-62.
 70. Bedawi EO, Stavroulias D, Hedley E, *et al.* Early video-assisted thoracoscopic surgery or intrapleural enzyme therapy in pleural infection: a feasibility randomized controlled trial. The third multicenter intrapleural sepsis trial-MIST-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:1305-15.
 71. Hooper CE, Edey AJ, Wallis A, *et al.* Pleural irrigation trial (PIT): a randomised controlled trial of pleural irrigation with normal saline versus standard care in patients with pleural infection. *Eur Respir J* 2015; 46:456-63.
 72. Shojaee S, Lee HJ. Thoracoscopy: medical versus surgical-in the management of pleural diseases. *J Thorac Dis* 2015; 7:S339-51.
 73. Loddenkemper R, Mathur PN, Lee P, Noppen M. History and clinical use of thoracoscopy/

- pleuroscopy in respiratory medicine. *Breathe*; 8:144-55.
74. Kheir F, Thakore S, Mehta H, *et al*. Intrapleural fibrinolytic therapy versus early medical thoracoscopy for treatment of pleural infection. Randomized controlled clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17:958-64.
75. Zhan FF, Huang MH, Du YP, *et al*. Efficacy of medical thoracoscopy combined with fibrinolytic therapy in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. *BMC Pulm Med* 2025; 25:66.
76. Ravaglia C, Ghirotti C, Puglisi S, *et al*. Medical thoracoscopy and intrapleural fibrinolytic therapy for the management of pleural empyema: a Cohort study. *Respiration* 2023; 102:46-54.
77. Torbic H, Glasser N, Rostas SE, Alquwaizani M, Hacopian G. Intrapleural antimicrobial irrigation for postpneumectomy empyema in patients with lung cancer. *J Pharm Pract* 2015; 28:469-72.
78. Goldstraw P. Prophylaxis of postpneumectomy empyema. *Thorax* 1980; 35:107-10.
79. Chen TT, Chen SM, Liu HY. Ceftazidime-avibactam and intrapleural amikacin therapy for extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* thoracic empyema: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101:e29467.
80. Patil M, Dhillon SS, Attwood K, *et al*. Management of benign pleural effusions using indwelling pleural catheters: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151:626-35.
81. Lui MM, Thomas R, Lee YC. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3:e000123.
82. Iqbal Muhammad A, Gavin J, Wilkinson A. Indwelling pleural catheter for outpatient management of tuberculous empyema. *BMJ Case Rep* 2020; 13.
83. Bhatnagar R, Reid ED, Corcoran JP, *et al*. Indwelling pleural catheters for non-malignant effusions: a multicentre review of practice. *Thorax* 2014; 69:959-61.
84. Baguneid A, Wijayaratne T, Aujayeb A, Panchal R. The evolution of the indwelling pleural catheter. *Pulm Ther* 2025; 11:519-33.



Cancer Treatment-Related Lung Injury (CTLI)

ณภัทร จิรวัฒน์ พ.บ.
ธิตีวัฒน์ ศรีประศาสน์ พ.บ.

สาขาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตทางเดินหายใจ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

การรักษามะเร็งปอดที่เป็นมาตรฐานส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็งเอง หากเป็นระยะต้น การรักษาที่เป็นมาตรฐานก็เป็นการผ่าตัด หากระยะมากขึ้นจนถึงระยะแพร่กระจาย การรักษาจำเป็นต้องใช้หลักการแบบหลายแขนง (multimodality treatment) โดยอาจต้องอาศัยการฉายแสง (radiotherapy) การให้ยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy) รวมไปถึงยามุ่งเป้า (cancer targeted therapy) และการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ทั้งที่ขึ้นกับการตรวจวิเคราะห์คุณลักษณะทางโมเลกุล (molecular profile) ของเซลล์มะเร็ง โดยเป้าหมายของการรักษาเองขึ้นกับระยะว่า เลือกรักษาให้หายขาดได้ หรือว่าเป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น โดยในผู้ป่วยบางกลุ่มที่พบโรคในระยะแพร่กระจายตั้งแต่แรก (advanced stage) หรือมีโรคร่วมอื่นๆ ทำให้สมรรถภาพทางด้านร่างกายไม่เหมาะต่อการรักษา (compromised physical and cardiopulmonary reserve) หรือมีภาวะทางเดินหายใจตีบรุนแรง (critical central airway obstruction) อาจจะต้องใช้การรักษาวิธีอื่นๆ เข้ามาร่วมด้วย ก่อนการรักษาที่เป็นมาตรฐาน เนื่องจากภาวะที่ไม่พร้อมของตัวผู้ป่วยเอง เป็นที่มาของการรักษาประคับประคองโดยการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (bronchoscopic intratumoral injection) ซึ่งเป็นวิธีใหม่ และน่าจะมีประโยชน์สำหรับการรักษา โดยเป็นอีกหนึ่งกลยุทธ์ในการรักษาไม่เพียงแต่การทำ mechanical tumor debulking หรือการรักษาเพียงเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น¹⁻²

หลักการเชิงชีววิทยาพื้นฐาน

โดยปกติแล้วเซลล์มะเร็งจะมีกลไกเพื่อลดประสิทธิภาพของการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางเส้นเลือด ได้แก่ การมีระบบหลอดเลือดภายในก้อนมะเร็งที่ผิดปกติ (abnormal tumor vasculature), ภาวะความดันของช่องเหลวในช่องว่างระหว่างเซลล์ที่เพิ่มขึ้น (elevated interstitial fluid pressure), สภาวะพร่องออกซิเจน

ภายในก้อนมะเร็งรวมถึงสภาพแวดล้อมระดับจุลภาคของก้อนมะเร็งที่เปลี่ยนไป (intratumoral hypoxia and tumoral microenvironment changes), โครงสร้างสารระหว่างเซลล์ที่หนาแน่นล้อมรอบก้อนมะเร็ง (dense extracellular matrix surrounding the tumor) และภาวะเนื้อเยื่อตายภายในก้อนมะเร็ง (intratumoral necrosis) การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (bronchoscopic intratumoral injection) มีประสิทธิภาพที่มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดทางเส้นเลือด^{1,3-4} โดยมีกลไกคือ

1. ทฤษฎีการกำจัดเซลล์มะเร็งแบบลอกการิทึม (log-kill hypothesis):

การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง ทำให้มีความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดเฉพาะที่สูงกว่าการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางเส้นเลือด ทำให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้ในสัดส่วนที่คงที่

2. การเอาชนะกลไกการป้องกันการหลบซ่อนของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง (overcoming tumoral sanctuary):

การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง

ทำให้ยาออกฤทธิ์ตรงจุดและสามารถผ่านสภาพแวดล้อมที่ปกป้องเซลล์มะเร็งไปออกฤทธิ์ได้แม่นยำมากขึ้น

3. การปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulation):

การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรงสามารถไปเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมระดับจุลภาคของก้อนมะเร็ง (tumor microenvironment) เปลี่ยนจากสภาพที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา เป็นสภาพที่ตอบสนองของการให้ยา (cold to hot) พร้อมทั้งกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenic cell death), การปลดปล่อยแอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอก (tumor-associated antigens), และการชักนำให้ทีลิมโฟไซต์ชนิดทำลายเซลล์เข้ามาสะสม (cytotoxic T lymphocytes) และจากกลไกเหล่านี้เพื่อหวังผลจากการออกฤทธิ์เฉพาะที่กลายเป็นผลต่อระบบทั่วร่างกาย (local to systemic effect) หรือเรียกอีกอย่างว่า abscopal effect

ข้อดีของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง^{1-2,4-5}

- ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยจำกัดการได้รับยาในระบบทั่วร่างกายให้น้อยที่สุด (minimizing systemic exposure)
- เป็นกลยุทธ์การนำส่งยาเฉพาะที่อย่างแม่นยำ (precision local drug delivery) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา
- การกระจายของยาอย่างทั่วถึงทั้งภายในและบริเวณโดยรอบรอยโรค (complete perfusion of drug within and around the lesion)
- เพิ่มความเข้มข้นของยาในก้อนมะเร็งให้สูงที่สุด (maximizing intratumoral drug concentration) โดยหวังผลออกฤทธิ์เฉพาะที่

โดยผลของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง จะออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งเท่านั้น โดยมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติน้อยหรือไม่มีเลย เปรียบเทียบได้กับการรักษาด้วย brachytherapy หรือ photodynamic therapy แต่อย่างไรก็ตามการรักษานี้หวังผลเพื่อควบคุม

การดำเนินโรคในตำแหน่งรอยโรคเฉพาะที่ (local disease control) เท่านั้น และไม่เหมาะสำหรับการรักษาที่เป็นภาวะอันตรายฉุกเฉินต่อชีวิต (life threatening) ซึ่งอาจจะต้องใช้วิธีการรักษาอื่นๆ เข้ามาร่วมด้วย⁵⁻⁶

อุปกรณ์ที่ใช้ในการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (devices for intratumoral injection)

เข็มที่ใช้ในการฉีดยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษามีหลายแบบดังนี้¹

1. เข็มเจาะผ่านผนังหลอดลมแบบมาตรฐาน (conventional transbronchial needle)

จากการศึกษาหลายๆ การศึกษา ขนาดของเข็มที่ใช้ มีขนาดตั้งแต่ 18-25 gauge แล้วแต่การศึกษา ซึ่งข้อด้อยของการใช้เข็มวิธีนี้คือ จะไม่เห็นการฉีดยาแบบเวลาจริง (real time) ยาที่ฉีดอาจจะไม่ได้แม่นยำเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรง อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีการลดข้อด้อยนี้คือการนำระบบนำทางด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพื่อช่วยการส่องกล้อง (electromagnetic navigation) และระบบส่องกล้องหลอดลมควบคุมด้วยหุ่นยนต์ (robotic assisted bronchoscopy) ซึ่งต้องรอผลของการศึกษาต่อไป

2. เข็มเจาะผ่านผนังหลอดลมภายใต้การนำทางด้วยอัลตราซาวด์ภายในหลอดลม (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle)

ข้อดีของการใช้เข็มชนิดนี้คือ เห็นการฉีดยาแบบเวลาจริงว่าเข้าสู่ก้อนโดยตรง จากการทำด้วยอัลตราซาวด์ภายในหลอดลม นอกจากนี้ยังใช้อัลตราซาวด์ในการระวังไม่ให้ฉีดยาเข้าสู่เส้นเลือดหรืออวัยวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่ตัวก้อนได้ แต่อย่างไรก็ตาม หากเป็นก้อนที่อยู่ไกล การส่องกล้องโดยใช้เข็มชนิดนี้อาจจะเข้าไม่ถึงรอยโรค

3. เข็มชนิดสายไมโครคาเทเทอร์ผ่านผนังหลอดลมรุ่นใหม่ (novel transbronchial microcatheter)⁷

เข็มชนิดนี้ถูกพัฒนาใหม่เพื่อใช้ในการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามเป็นเพียงการศึกษาเดี่ยวเท่านั้น เรียกอีกอย่างว่า Blowfish catheter โดยกลไกของเข็มชนิดนี้คือจะมีบอลลูนติดอยู่ เมื่อฉีดลงเข้าไปในบอลลูนจะทำให้เข็ม

ตั้งฉากกับผนังของหลอดลมแล้วจึงฉีดยาเข้าไปได้ จากการ ศึกษาพบว่าเข็มชนิดนี้มีความปลอดภัยและไม่มีผลข้างเคียง ที่มีอันตรายต่อผู้ป่วย

การตอบสนองของเนื้อเยื่อมะเร็งต่อการรักษา ด้วยการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็ง ผ่านการส่องกล้อง (tumor tissue response after bronchoscopic intratumoral injection)⁵

1. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทันทีภายหลังการฉีดยา เคมีบำบัด (immediate effect)

บริเวณที่ฉีดจะเกิดอาการบวม รวมถึงพื้นที่ผิวที่เข็ม ฉีดยาปัก สีจะซีดลง (swollen and pale of tumor surface) และไปกดเส้นเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง (intralesional vessel compression) หลังจากนั้นจะเกิดการเล็กลงของปริมาณ ก้อนมะเร็ง (shrinkage of tumor volume) รวมไปถึงอาจ เกิดการตายของก้อนมะเร็งอย่างรวดเร็วได้ (rapid tumor necrosis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการฉีดยาเคมีบำบัดที่มีความ เข้มข้นสูง และส่งผลให้บรรเทาการตีบของทางเดินหายใจ ได้

2. ผลด้านการห้ามเลือดของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าสู่ ก้อนมะเร็งโดยตรง (hemostatic effect)

เส้นเลือดเล็กๆ ภายในก้อนมะเร็งเกิดการหดตัวทั้ง ฤทธิ์จากยาเคมีบำบัดเองและจากการกดของก้อนมะเร็งที่ บวมจากการฉีดยา (vasoconstriction of small vessels) และการก่อตัวของลิ่มเลือดภายในหลอดเลือดของเนื้องอก (intravascular formation of thromboses in tumor vessels)

3. ผลที่เกิดขึ้นภายหลัง (delayed effect)

เกิดการเล็กลงของปริมาณก้อนมะเร็งหลังจากที่ฉีดยา (further shrinkage) รวมถึงบริเวณพื้นผิวของก้อนมะเร็ง มีลักษณะเป็นเจลสีขาว-เหลือง (white-yellow gel-like substance at tumor surface) เมื่อตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทาง พยาธิวิทยาพบว่า ตรวจพบการตายของเซลล์มะเร็งและ พบการสร้างไฟบรินเกิดขึ้น (devitalized tumor cells with fibrin formation)

ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยการฉีดยาเคมีบำบัด เข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (indications for bronchoscopic intratumoral injection)

มีข้อบ่งชี้หลักๆ ด้วยกัน 3 ข้อ ได้แก่

- การรักษาเสริมร่วมกับการรักษามาตรฐาน (adjunct to standard therapy)
- การรักษาที่เป็นทางเลือกแทนการรักษามาตรฐาน (alternative to standard therapy)
- การรักษาที่เป็นแนวทางรักษาใหม่ๆ ที่ยังต้อง รอผลการศึกษาเพิ่มเติมที่เป็นการรักษาแบบประยุกต์ (translational application)

1. การรักษาเสริมร่วมกับการรักษามาตรฐาน (adjunct to standard therapy)²

มีข้อบ่งชี้ย่อย ตามหลักฐานการศึกษาดังต่อไปนี้

- ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนกลางจากมะเร็ง ที่คุกคามต่อชีวิต (life threatening malignant central airway obstruction)
- ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางร่วมกับ ภาวะสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยา เคมีบำบัด (central airway tumor with poor performance status) โดยการควบคุมโรคเฉพาะที่อาจเอื้อให้สามารถ ให้การรักษาแบบ systemic therapy ต่อได้
- การจัดการก่อนผ่าตัดเพื่อเพิ่มโอกาสในการผ่าตัด ได้สมบูรณ์ (preoperative management)
- การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังการรักษาด้วย systemic therapy หรือรังสีรักษา (locoregional recurrence after systemic therapy/RT)

1.1 ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนกลางจาก มะเร็งที่คุกคามต่อชีวิต (life threatening malignant central airway obstruction)

จากการศึกษาของ Jiang และคณะ⁶ ทำการศึกษา ในผู้ป่วยที่เป็น unresectable advanced non-small cell lung cancer ที่มีอาการจาก malignant central airway obstruction ที่เกิดจาก endoluminal หรือ mixed obstruction

ในประเทศจีน ระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2559 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2560 โดยการฉีด intratumoral cisplatin ร่วมกับ endostar ซึ่งเป็น antiangiogenetic agent พร้อมกับการได้ systemic chemotherapy (n=0) เปรียบเทียบกับการได้ systemic chemotherapy เพียงอย่างเดียว (n=9) โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการทำ tumor debulking ด้วยวิธีการอื่นๆ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection ร่วมด้วย มี complete remission, significant remission และ moderate remission ของ airway obstruction มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ systemic chemotherapy เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 90 และ 55.6 ตามลำดับ) นอกจากนี้การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection ร่วมด้วย มี pathologic grading ที่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวคือ มี tumor necrosis และ fibrin formation ที่ดีกว่าเปรียบเทียบกับกลุ่ม control รวมไปถึง performance status ที่ดีขึ้น ร่วมกับการอาการเหนื่อยที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาของ Ji Y และคณะ⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วย unresectable lung squamous cell carcinoma ที่มี central airway obstruction จาก endoluminal lesion ในประเทศจีน ระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2559 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2560 โดยการฉีด intratumoral cisplatin ร่วมกับ endostar พร้อมกับการได้ systemic chemotherapy และ หรือ radiotherapy (n=20) เปรียบเทียบกับการได้ systemic chemotherapy และ หรือ radiotherapy เพียงอย่างเดียว (n=20) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection ร่วมด้วย มี complete remission, significant remission และ moderate remission ของ airway obstruction มากกว่ากลุ่ม control (ร้อยละ 90 และ 30 ตามลำดับ) ร่วมกับการพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8 เดือน และ 4.8 เดือน ตามลำดับ) นอกจากนี้ประสิทธิผลในการรักษาดีกว่าทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยมีผลข้างเคียงน้อย แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ endostar พบว่าอาจจะมีผลข้างเคียงทางหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าอีกกลุ่ม กล่าวคือ หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือความดันโลหิตสูง แต่ผลข้างเคียงเป็นเพียงชั่วคราวและหายเองได้

1.2 ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางร่วมกับภาวะสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (central airway tumor with poor performance status) โดยการควบคุมโรคเฉพาะที่อาจเอื้อให้สามารถให้การรักษาแบบ systemic therapy ต่อได้

เป็นการศึกษาที่เป็นกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็น squamous cell carcinoma ที่มี central airway obstruction ร่วมกับ chronic obstructive pulmonary disease ที่มี low lung function และ poor performance status หลังจากได้รับการรักษาด้วย local bronchoscopic management ได้มีการใช้ intratumoral injection ด้วย cisplatin ฉีดบริเวณ lesion ที่เป็น endoluminal lesion และรอบๆ ที่เป็น submucosal lesion หลังการรักษาภายใน 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดี โดยที่ไม่มีผลข้างเคียง หลังจากนั้นจึงได้ทำการรักษาต่อด้วย systemic chemotherapy หลังจากมีอาการของ central airway obstruction ดีขึ้น¹⁰

1.3 การจัดการก่อนผ่าตัดเพื่อเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดได้สมบูรณ์ (preoperative management)

การศึกษาของ Celikoglu SI และคณะ¹¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วย non-small cell lung cancer ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ในตอนแรก ที่มี central airway tumor ร่วมกับเป็น stage T3, T4 ที่ได้รับการตรวจโดย mediastinoscope ว่าไม่มี mediastinal lymph node metastasis (n=17) มาทำการรักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection ด้วย cisplatin ประเทศตุรกี พบว่าหลังการรักษาด้วย intratumoral cisplatin injection 4 ครั้ง พบว่ามีการ downstaging ของ tumor จาก unresectable มาอยู่ใน resectable stage นอกจากนี้หลังการรักษาภายใน 3 สัปดาห์แรก พบว่าสามารถลดขนาดก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ในหลอดลมได้ โดยหลังการผ่าตัดก็ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

1.4 การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังการรักษาด้วย systemic therapy หรือรังสีรักษา (locoregional recurrence after systemic therapy / RT)

จากการศึกษาของ Kinsey และคณะ¹² ทำการศึกษา

ในผู้ป่วย recurrent lung cancer หลังการฉายแสง (n= 38) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน กันยายน พ.ศ. 2553 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยการฉีด intratumoral cisplatin เพื่อตอบสนองต่อการรักษาด้วย CT scan พบว่าหลังการรักษาด้วย intratumoral cisplatin พบว่ามี complete remission และ partial remission สูงถึงร้อยละ 71 นอกจากนี้การศึกษาของ Mehta และคณะ¹³ ทำการศึกษาในผู้ป่วย recurrent small cell และ non-small cell lung cancer ที่ได้รับการฉายแสงบริเวณช่องอก (mediastinal/hilar radiotherapy) (n =35) ในประเทศสหรัฐอเมริกา มาทำการรักษาโดยการฉีด intratumoral cisplatin ทั้งหมด 4 ครั้ง แล้วติดตามการรักษาด้วย CT scan หรือ PET scan พบว่า หลังการรักษามีกลุ่มที่เป็น complete remission และ partial remission 69% ร่วมกับมีอัตราการรอดชีวิต สูงถึง 8 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

2. การรักษาที่เป็นทางเลือกแทนการรักษามาตรฐาน (alternative to standard therapy)²

มีข้อบ่งชี้ย่อย ตามหลักฐานการศึกษาดังต่อไปนี้

- ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือไม่เหมาะสมต่อการรักษาแบบ systemic therapy เนื่องจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง โรคร่วม หรือภาวะสมรรถภาพร่างกายต่ำ (poor performance status)

- รอยโรคคงเหลือหรือการตีบแคบของทางเดินหายใจที่ก่ออาการภายหลังการทำ conventional debulking ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐาน systemic therapy ได้

2.1 ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือไม่เหมาะสมต่อการรักษาแบบ systemic therapy เนื่องจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง โรคร่วม หรือภาวะสมรรถภาพร่างกายต่ำ (poor performance status)

จากการศึกษาของ Celikoglu SI และคณะ¹⁴ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย non-small cell carcinoma 65 ราย ที่มี major airway obstruction มากกว่าร้อยละ 50 ในประเทศ

ตุรกี ระหว่าง เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2535 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2544 ทั้งผู้ป่วยรายใหม่รวมถึงผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ ได้รับการรักษาด้วย intratumoral 5-fluorouracil injection ร่วมกับการทำ tumor debulking ก่อนรักษาด้วย intratumoral injection โดยการเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา ในผู้ป่วยแต่ละราย พบการเปลี่ยนแปลงของ mean luminal opening จาก ร้อยละ 22 เป็นร้อยละ 58.5 หลังการรักษา การศึกษาของ Li SY และคณะ¹⁵ ทำการศึกษาในผู้ป่วย non small cell carcinoma lung cancer ที่มี central airway obstruction จำนวน 90 ราย ในประเทศจีน ได้รับการรักษาด้วย intratumoral para-toluenesulfonamide injection ทั้งหมด 4 ครั้ง โดยประเมิน alleviation rate ของ airway obstruction ที่ประเมินโดย CT scan และ bronchoscope พบว่า วันที่ 7 หลังการรักษา พบ alleviation rate จาก CT scan และ bronchoscope ที่ร้อยละ 59.1 และ 48.9 ตามลำดับ ส่วนวันที่ 30 หลังการรักษา พบ alleviation rate จาก CT scan และ bronchoscope ที่ร้อยละ 43.2 และ 29.6 ตามลำดับ โดยหลังการรักษาพบว่า atelectasis ลดจากเดิมได้ร้อยละ 42.9 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 64 โดยเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงถึงร้อยละ 7.9 และ ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 3 ราย การใช้ intratumoral para-toluenesulfonamide injection จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวังหากเปรียบเทียบกับยาอื่น อีกการศึกษาของ Mehta HJ. และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วย lung cancer 22 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง กันยายน พ.ศ. 2557 ได้รับการรักษาด้วย intratumoral cisplatin injection ร่วมกับการทำ ablative treatment อื่นๆ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 71.4 มีการตอบสนองต่อการรักษา โดยพิจารณาจาก reduction % ของ airway obstruction โดยในกลุ่มที่เป็น responder จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูง

2.2 รอยโรคคงเหลือหรือการตีบแคบของทางเดินหายใจที่ก่ออาการภายหลังการทำ conventional debulking ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐาน systemic therapy ได้

จากการศึกษาของ Yarmus L. และคณะ⁷ ทำการ

ศึกษาในผู้ป่วย non small cell lung cancer ร่วมกับมีภาวะ malignant central airway obstruction จำนวน 23 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2557 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2559 ได้รับการรักษาด้วย intratumoral paclitaxel injection โดยใช้เข็ม blowfish microcatheter หลังจากที่ได้ทำ tumor debulking พบว่ามีการตีบแคบของหลอดลมลดลง หลังการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 25-50 และ 75-90 ตามลำดับ) โดยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากทั้ง paclitaxel และอุปกรณ์ใหม่ ส่วนการศึกษาของ Jantz MA และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วย lung cancer ร่วมกับมีภาวะ malignant central airway obstruction ที่มีลักษณะ bulky lesion หรือมี extensive mucosal infiltration จำนวน 42 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน เมษายน พ.ศ. 2558 ถึง มกราคม พ.ศ. 2563 ได้รับการรักษาด้วย intratumoral alcohol injection หลังจากที่ได้ทำ tumor debulking โดยดูการตอบสนองต่อการรักษาจาก airway obstruction ที่ลดลง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 มีการลดลงของ airway obstruction (good response) นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น caucasian หรือเซลล์ชนิด adenocarcinoma น้อยเป็นปัจจัยที่ทำให้มี good response.

3. การรักษาที่เป็นแนวทางรักษาใหม่ๆ ที่ยังต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมที่เป็นการรักษาแบบประยุกต์ (translational application)²

การรักษาในข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่ยังเป็น experimental study โดยมีการนำ immunotherapy มาใช้ใน bronchoscopic intratumoral injection โดยเชื่อว่า immunotherapy จะสามารถไปเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมระดับจุลภาคของก้อนมะเร็ง (tumor microenvironment) เปลี่ยนจากสภาพที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเป็นสภาพที่ตอบสนองของการให้ยา (cold to hot) ได้ แต่ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่ยังต้องรอผลอยู่ และส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาใน phase 1 และ 2³

ข้อจำกัดของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง¹⁸

- จากข้อมูลการศึกษายังค่อนข้างน้อย และเป็นการศึกษาแบบ retrospective study ส่วนการศึกษาแบบ randomized control trial มีค่อนข้างน้อย อาจจะรอข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต
- Bronchoscopic intratumoral injection ยังไม่ได้เป็น standard of treatment ส่วนใหญ่ต้องอาศัยการรักษาแบบ multimodality treatment อื่นๆ ร่วมด้วย การรักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection อาจจะไม่เพียงพอและทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้
- บทบาทของ bronchoscopic intratumoral injection ยังไม่ชัดเจนว่าต้องใช้เป็นการรักษา แบบ neoadjuvant, adjuvant หรือใน palliative setting
- อัตราการรอดชีวิตจากการรักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection ยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนจากหลายๆ การศึกษา รวมถึงระยะเวลาในการติดตามการรักษาค่อนข้างสั้น
- ยังไม่มีข้อมูลในการรักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection ใน tumor ชนิดอื่นๆ ที่ไม่ใช่ lung cancer

สรุป

Bronchoscopic intratumoral injection เป็นอีกหนึ่งวิธีในการรักษามะเร็งปอดที่กำลังได้รับความสนใจ และอาจมีคุณค่าทางการรักษาในอนาคตสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยการนำส่งยาที่มีความเข้มข้นสูงเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรงวิธีนี้ช่วยให้สามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ บรรเทาอาการของผู้ป่วย และอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ขณะเดียวกันมีความเป็นพิษต่อร่างกายโดยรวมต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการจัดการภาวะทางเดินหายใจส่วนกลางอุดตันจากมะเร็ง (malignant central airway obstruction) และการกลับเป็นซ้ำของโรคในบริเวณเดิม (locoregional recurrence) อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นการรักษาเพื่อประคับประคอง หรือเป็นหนึ่งใน multimodality ของการรักษา ร่วมกับการรักษาวิธีอื่นๆ ได้

เอกสารอ้างอิง

1. DeMaio A, Sterman D. Bronchoscopic intratumoural therapies for non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2020; 29 (156).
2. Firdaus DB, Khairisyaf O, Russilawati. Therapeutic Bronchoscopic Intratumoral Injection in Lung Cancer: Current Advances, Challenges, and Opportunities for Resource-Limited Settings. *Open Respir Arch* 2025; 7:100490.
3. Pagliari GG, Colonese F, Canova S, *et al.* Intratumoral Treatment in Lung Cancer: Is It Time to Move Towards Clinical Practice? *Cancers (Basel)*. 2024;16(23).
4. Villalba AJA, Ost DE. Bronchoscopic treatment of early-stage peripheral lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2024; 30:337-45.
5. Celikoglu F, Celikoglu SI, Goldberg EP. Bronchoscopic intratumoral chemotherapy of lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 61:1-12.
6. Rozman A, Grabczak EM, George V, *et al.* Interventional bronchoscopy in lung cancer treatment. *Breathe (Sheff)* 2024; 20:230201.
7. Yarmus L, Mallow C, Akulian J, *et al.* Prospective Multicentered Safety and Feasibility Pilot for Endobronchial Intratumoral Chemotherapy. *Chest* 2019; 156:562-70.
8. Jiang W, Yang X, Wang X, *et al.* Bronchoscopic intratumoral injections of cisplatin and endostar as concomitants of standard chemotherapy to treat malignant central airway obstruction. *Postgrad Med J* 2022; 98:104-12.
9. Ji Y, Luan S, Yang X, *et al.* Efficacy of bronchoscopic intratumoral injection of endostar and cisplatin in lung squamous cell carcinoma patients underwent conventional chemoradiotherapy. *Open Med (Wars)* 2023; 18:20230640.
10. Li X, Liu X, Rao X, Zhao J, Xu Y, Xie M. A case report of local treatment of inoperable squamous cell lung carcinoma with convex-probe endobronchial ultrasound-guided intratumoral injection of cisplatin in a patient with severe COPD. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e7070.
11. Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg EP. Endobronchial intratumoral chemotherapy (EITC) followed by surgery in early non-small cell lung cancer with polypoid growth causing erroneous impression of advanced disease. *Lung Cancer* 2006; 54:339-46.
12. Kinsey CM, San Jose Estepar R, Bates JHT, *et al.* Tumor density is associated with response to endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle injection of cisplatin. *J Thorac Dis* 2020; 12:4825-32.
13. Mehta HJ, Jantz MA. Endobronchial Ultrasound-guided Intratumoral Injection of Cisplatin for the Treatment of Isolated Mediastinal Recurrence of Lung Cancer. *J Vis Exp* 2017:54855.
14. Celikoglu F, Celikoglu SI. Intratumoural chemotherapy with 5-fluorouracil for palliation of bronchial cancer in patients with severe airway obstruction. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55:1441-8.
15. Li SY, Li Q, Guan WJ, *et al.* Effects of para-toluenesulfonamide intratumoral injection on non-small cell lung carcinoma with severe central airway obstruction: A multi-center, non-randomized, single-arm, open-label trial. *Lung Cancer* 2016; 98:43-50.
16. Mehta HJ, Begnaud A, Penley AM, *et al.* Restoration of Patency to Central Airways Occluded by Malignant Endobronchial Tumors Using Intratumoral Injection of Cisplatin. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1345-50.

17. Jantz MA, Omballi M, Alzghoul BN, *et al.* Utility of bronchoscopic intra-tumoral alcohol injection to restore airway patency. J Thorac Dis 2021; 13: 4956-64.
18. Scarlata S, Fuso L, Lucantoni G, *et al.* The technique of endoscopic airway tumor treatment. J Thorac Dis 2017; 9:2619-39.

Refractory Hypoxemia: A Systematic Approach to Right-to-Left Shunt

จุฬามาศ ห่อรักษา พ.บ.

นิธิพัฒน์ เจริญกุล พ.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

ภาวะออกซิเจนต่ำในเลือดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยออกซิเจน (refractory hypoxemia) เป็นปัญหาทางคลินิกที่ท้าทายและต้องการการวินิจฉัยที่รวดเร็ว โดยมีสาเหตุหลักประการหนึ่งคือการลัดวงจรของการไหลเวียนเลือดจากขวาไปซ้าย (right-to-left shunt) ซึ่งเกิดขึ้นได้ทั้งจากความผิดปกติภายในปอด (intrapulmonary shunt) เช่น ภาวะหลอดเลือดปอดผิดปกติ (pulmonary arteriovenous malformations หรือ PAVM) และกลุ่มอาการตับและปอด (hepatopulmonary syndrome หรือ HPS) หรือเกิดจากความผิดปกติภายในหัวใจ (intracardiac shunt) ผ่านทางรูรั่วระหว่างหัวใจ บทความนี้มุ่งเน้นการทบทวนพยาธิสรีรวิทยา การใช้การทดสอบออกซิเจนบริสุทธิ์ (100%) เพื่อแยกแยะสาเหตุ รวมถึงแนวทางการวินิจฉัยอย่างเป็นระบบด้วยเครื่องมือทางคลินิกที่สำคัญ อาทิเช่น การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงโดยใช้สารทึบรังสี (contrast echocardiography) และการตรวจหาภาวะระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดแดงที่ลดลงขณะเปลี่ยนท่าจากนอนเป็นยืน (orthodeoxia) เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ตรงจุดและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในอนาคต

สรีรวิทยาของระบบไหลเวียนเลือดในปอดที่เกี่ยวข้องกับการลัดวงจร

ภาวะลัดวงจรของเลือด (shunt) หมายถึง สภาวะที่เลือดผ่านปอดส่วนที่ไม่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซ (non-

ventilated areas) แล้วไหลกลับเข้าหัวใจ ซึ่งพบภาวะนี้ได้ตามธรรมชาติ (physiological shunt) ในสัดส่วนที่น้อยกว่าร้อยละ 7 ของปริมาณเลือดที่ส่งออกจากหัวใจต่อหนึ่งนาที เช่น เลือดบางส่วนจาก bronchial artery ที่ไหลกลับเข้าสู่ pulmonary veins หลังจากไปเลี้ยงหลอดลมแล้ว หรือเลือดดำจากกล้ามเนื้อหัวใจที่ไหลผ่าน thebesian veins เข้าสู่หัวใจห้องล่างซ้ายโดยตรง¹⁻² การปนของเลือดที่มีระดับออกซิเจนต่ำเหล่านี้ส่งผลให้ค่าความดันย่อยของออกซิเจนในเลือดแดง (partial pressure of oxygen in arterial blood หรือ PaO_2) ลดลงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามในสภาวะที่เกิดพยาธิสภาพ ภาวะลัดวงจรของการไหลเวียนเลือดอาจรุนแรงขึ้นจนส่งผลกระทบต่อระบบแลกเปลี่ยนก๊าซอย่างมีนัยสำคัญ³

ลักษณะสำคัญของภาวะการลัดวงจรของการไหลเวียนเลือดจากขวาไปซ้าย คือการเกิดภาวะออกซิเจนต่ำในเลือดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยออกซิเจน เนื่องจากเลือดที่ลัดวงจรไม่ได้ไหลผ่านถุงลมเพื่อรับออกซิเจน แต่กลับไปผสมและเจือจางเลือดแดงที่แลกเปลี่ยนก๊าซปกติอยู่ตลอดเวลา แม้จะเพิ่มความดันย่อยของออกซิเจนในถุงลม (partial pressure of oxygen of the alveoli; PAO_2) ให้สูงเพียงใด ก็ไม่สามารถชดเชยปริมาณออกซิเจนที่หายไปจากการเจือจางนี้ได้ เนื่องจากฮีโมโกลบินในเลือดส่วนที่ผ่านปอดปกติมักมีความอิ่มตัวของออกซิเจนเกือบเต็ม 100% อยู่แล้ว การเพิ่มสัดส่วนของออกซิเจนที่หายใจเข้าไป (fraction of inspired oxygen; FiO_2) จึงช่วยเพียงการเพิ่มออกซิเจนส่วนที่ละลายในพลาสมาซึ่งมีปริมาณน้อยมาก และไม่ได้

ช่วยเพิ่มปริมาณออกซิเจนรวมในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ^{1,3} การให้ผู้ป่วยหายใจด้วยออกซิเจนบริสุทธิ์ มีความไวสูงในการวินิจฉัยและประเมินปริมาณของเลือดที่ผ่านการลัตวงจร ดังสมการ¹

$$\frac{Q_S}{Q_T} = \frac{C_iO_2 - C_aO_2}{C_iO_2 - C_vO_2}$$

โดยที่ Q_S/Q_T คือ สัดส่วนของเลือดที่เกิดการลัตวงจรต่อปริมาณเลือดที่ส่งออกจากหัวใจทั้งหมด หน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ สำหรับ C_iO_2 หมายถึงปริมาณออกซิเจนในเลือดที่น่าจะเป็นตามความดันย่อยของออกซิเจนในถุงลม ส่วน C_aO_2 คือปริมาณออกซิเจนในเลือดแดงที่ออกจากหัวใจ และ C_vO_2 คือปริมาณออกซิเจนในเลือดดำก่อนเข้าหัวใจ ทั้งหมดหน่วยเป็น มิลลิลิตรของออกซิเจนต่อเลือดหนึ่งร้อยมิลลิตร

ภาวะเลือดลัตวงจรที่เกิดจากพยาธิสภาพ (pathologic shunts)

สามารถแบ่งตามตำแหน่งทางกายวิภาคได้ดังนี้
สาเหตุจากภายในหัวใจ

โดยผ่านความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ มักมีพยาธิสภาพมาจากการเชื่อมต่อระหว่างห้องหัวใจฝั่งขวาและฝั่งซ้าย โดยตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือบริเวณผนังกันหัวใจห้องบน ทั้งนี้มีการเสนอทฤษฎีว่า การเกิดภาวะไหลลัตวงจรนี้ต้องอาศัยทั้งความผิดปกติทางกายวิภาคร่วมกับความผิดปกติในเชิงหน้าที่⁴

ความผิดปกติทางกายวิภาคที่ทำให้เกิดการเชื่อมต่อระหว่างหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ได้แก่ ผนังกันหัวใจห้องบนรั่ว (atrial septal defect; ASD) รูรั่วที่ผนังกันหัวใจห้องบนชนิด (patent foramen ovale; PFO) หรือ ภาวะผนังกันหัวใจห้องบนโป่งพอง (atrial septal aneurysm; ASA) ซึ่งโดยทั่วไปผู้ที่ มี PFO เพียงอย่างเดียวจะไม่มีอาการไหลลัตวงจร เนื่องจากความดันในหัวใจห้องบนซ้ายสูงกว่าห้องบนขวาประมาณ 5-8 มม.ปรอท ซึ่งช่วยปิดรูรั่วนี้ไว้โดยปริยาย ในขณะที่ ASD คือรูรั่วถาวรที่เกิดจากการขาดหาย

ไปของเนื้อเยื่อผนังกัน และ ASA คือการที่ผนังกันหัวใจมีการเคลื่อนตัวหรือโป่งถาวรเข้าไปในห้องหัวใจมากกว่า 10 มม. อย่างไรก็ตามความชุกของ ASD และ ASA นั้นพบได้น้อยกว่า PFO มาก ประเด็นที่น่าสนใจคือ แม้ในสภาวะที่ความดันในหัวใจห้องบนขวาปกติ คือ ไม่สูง เลือดที่พร่องออกซิเจนก็ยังสามารถไหลลัตจากขวาไปซ้ายผ่าน PFO, ASD, หรือ ASA ได้ หากมีปัจจัยร่วมจากความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจหรือปอดอื่นๆ

รายละเอียดเพิ่มเติมจะขอไม่กล่าวถึงในที่นี้

สาเหตุจากภายในปอด

แบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก คือ แบบกายวิภาคผิดปกติ และแบบสรีรวิทยาผิดปกติ

สาเหตุทางกายวิภาคที่ปอด ต้นแบบของกลุ่มนี้คือ PAVM ที่เกิดการไหลของเลือดดำจากระบบหมุนเวียนเลือดในปอดไปยังระบบหมุนเวียนเลือดทั่วร่างกายโดยไม่ผ่านการแลกเปลี่ยนก๊าซ มักพบบ่อยที่บริเวณฐานปอด เมื่อร่างกายอยู่ในท่าตั้งตรง แรงโน้มถ่วงจะทำให้เลือดไหลลงไปที่ส่วนล่างของปอดมากขึ้น ส่งผลให้เลือดไหลผ่านจุดที่เป็น PAVM มากขึ้น นำไปสู่ภาวะออกซิเจนต่ำในเลือดและอาการเหนื่อยที่รุนแรงขึ้น⁶⁻⁷

อีกโรคหนึ่งที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ HPS เกิดจากหลอดเลือดฝอยในปอดบางส่วนขยายตัวผิดปกติ ทำให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างเลือดที่ไปเลี้ยงกับอากาศที่ผ่านเข้าปอดส่วนนั้น การซึมผ่านของออกซิเจนจึงลดลง และเกิดภาวะลัตวงจรของเลือดจากหลอดเลือดแดงไปหลอดเลือดดำของปอด นอกจากนั้นยังมีการเชื่อมต่อกันแบบผิดปกติของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำในปอด รวมถึงการเชื่อมต่อระหว่างระบบเลือดดำพอร์ทัลกับหลอดเลือดดำปอด ซึ่งการที่ผนังหลอดเลือดในปอดสูญเสียความยืดหยุ่นทำให้ไม่สามารถปรับตัวรับการเปลี่ยนแปลงของเลือดตามแรงโน้มถ่วงได้ดีพอ⁶

สาเหตุทางสรีรวิทยาที่ปอด เมื่อเกิดโรคของเนื้อเยื่อส่วนใดของปอด หากเกิดขึ้นที่บริเวณฐานปอดเป็นหลักและมีความรุนแรงพอ สามารถทำให้เกิดภาวะลัตวงจรของการไหลเวียนเลือดได้ ผ่านกลไกความไม่สมดุลระหว่างเลือดที่

ไปเลี้ยงกับอากาศที่ผ่านปอดส่วนนั้น^{1,3}

ไม่ว่าจะเกิดจากกายวิภาคหรือสรีรวิทยาของปอดตามปกติแรงโน้มถ่วงจะทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ส่วนฐานมากกว่าส่วนของยอดปอด เมื่อเปลี่ยนท่าจากนอนเป็นนั่งหรือยืน เลือดที่ไหลกลับเข้าหัวใจซีกขวาจะลดลง ทำให้แรงดันในหลอดเลือดแดงปอดที่ส่วนของยอดปอดลดต่ำลงจนน้อยกว่าแรงดันในถุงลม ผลคือส่วนของยอดปอดจะกลายเป็นพื้นที่เสียเปล่าในการแลกเปลี่ยนก๊าซเนื่องจากไม่มีเลือดไปเลี้ยง ส่งผลให้เกิดอาการหอบเหนื่อยเมื่ออยู่ในท่านั่งหรือยืน (platypnea)⁶⁻⁷

การสืบค้นเพิ่มเติม

1. วิธีการให้ออกซิเจนบริสุทธิ์

ด้วยความที่ทำได้ง่ายและมีต้นทุนต่ำ ทำให้วิธีการทดสอบออกซิเจนบริสุทธิ์ (100%) เป็นตัวเลือกที่นิยมใช้ในการตรวจสืบค้นเบื้องต้น โดยให้ผู้ป่วยหายใจเอาออกซิเจนบริสุทธิ์เข้าไปเป็นเวลา 20 นาที ในคนปกติ ค่าความดันย่อยของออกซิเจน (partial pressure of oxygen; PO₂) จะสูงขึ้นถึง 600 มม.ปรอท เราสามารถคำนวณสัดส่วนของเลือดที่เกิดการลัดวงจรต่อปริมาณเลือดที่ส่งออกจากหัวใจทั้งหมดได้จากการวัดค่า PO₂ แล้วนำเข้าสู่สูตรคำนวณ หากพบว่าค่าที่ได้มีค่ามากกว่าร้อยละ 5 จำเป็นต้องมีการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมต่อไป³

$$\text{Shunt fraction} = (\text{CcO}_2 - \text{CaO}_2) / (\text{CcO}_2 - \text{CvO}_2)$$

สมการข้างต้นถือเป็นวิธีที่แม่นยำที่สุดในการคำนวณสัดส่วนของเลือดที่เกิดการลัดวงจรต่อปริมาณเลือดที่ส่งออกจากหัวใจทั้งหมด แต่จำเป็นต้องมีการวัดค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดดำผสม (mixed venous saturation) ซึ่งต้องใช้วิธีการสวนหัวใจห้องขวา (right heart catheterization) จึงได้มีการใช้สมการในรูปแบบที่เรียบง่ายขึ้น ดังนี้

$$\text{Shunt fraction} = (\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2) / (\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 + 1670)$$

วิธีการให้ออกซิเจนบริสุทธิ์ต้องระวังไม่ให้เกิดการรั่วไหลของอากาศมาปนเปื้อน และระยะเวลาในการหายใจเอาออกซิเจนต้องนานพอเพื่อที่จะไล่ไนโตรเจนในเลือด นอกจากนี้ ออกซิเจนที่บริสุทธิ์สามารถทำให้เกิดภาวะปอดแฟบ และทำให้เกิดสัดส่วนการไหลลัดของเลือดในวงจรขนาดเล็กเพิ่มขึ้นได้ถึงร้อยละ 11³

2. Saline contrast echocardiography

เป็นเทคนิคที่ไม่รุกรานร่างกาย ซึ่งได้รับการยอมรับในการตรวจวินิจฉัยภาวะเลือดลัดวงจรจากขวาไปซ้ายในสภาวะพัก โดยตั้งอยู่บนสมมติฐานที่ว่า ฟองอากาศจากสารละลายน้ำเกลือที่เขย่าแล้วฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะถูกกรองออกโดยหลอดเลือดฝอยในปอด หรือสลายตัวไปก่อนที่จะเดินทางไปถึงหัวใจห้องซ้าย เว้นเสียแต่ว่าจะเดินทางผ่านช่องทางลัดในปอดหรือหัวใจ⁴

การตรวจวินิจฉัยอาศัยปัจจัยด้านเวลาเป็นสำคัญ โดยหลังจากที่ฟองอากาศผสมปรากฏขึ้นในหัวใจฝั่งขวาแล้ว ระยะเวลาที่จะเดินทางไปถึงหัวใจฝั่งซ้ายจะเป็นตัวกำหนด หากพบฟองผสมอากาศปรากฏในหัวใจฝั่งซ้ายภายในระยะเวลาไม่เกิน 3 รอบจังหวะการเต้นของหัวใจ เข้าได้กับ PFO หรือ ASD ซึ่งจะยืนยันโดยการตรวจซ้ำหลังให้ผู้ป่วยทำ valsalva maneuver ซึ่งความดันในหัวใจฝั่งขวาสูงขึ้นชั่วขณะทำให้เห็นฟองผสมอากาศเคลื่อนที่ผ่านรูรั่วภายในหัวใจไปสู่ฝั่งซ้ายได้ชัดเจนขึ้น ในทางตรงกันข้ามหากพบว่าฟองอากาศปรากฏในหัวใจฝั่งซ้ายล่าช้ากว่า 3 รอบการเต้นของหัวใจขึ้นไป จะเข้าได้กับ PAVM หรือภาวะพยาธิสภาพอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดปอด⁴ ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ PFO จะไม่สามารถวินิจฉัยเพื่อยืนยันการมีภาวะเลือดลัดวงจรจากความผิดปกติภายในปอดร่วมด้วยได้อย่างชัดเจน เนื่องจากฟองอากาศอาจข้ามผ่านผนังกันหัวใจห้องบนได้ตลอดเวลาในระหว่างการตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง ดังนั้น หากพบฟองอากาศในหัวใจห้องล่างซ้ายหลังจากผ่านไปแล้ว 10 รอบการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่มีภาวะ PFO จึงไม่มีทางระบุได้แน่ชัดว่าฟองอากาศเหล่านั้นเดินทางผ่านผนังกันหัวใจห้องบนหรือผ่านช่องทางลัดภายในปอด

3. การตรวจ transcranial doppler sonography

เป็นวิธีการตรวจที่มีความไวสูง โดยฉีด agitated contrast saline เข้าทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการให้ผู้ป่วยทำ valsalva maneuver อย่างเหมาะสม จะสามารถตรวจพบฟองอากาศขนาดเล็กใน middle cerebral artery หากมีภาวะการอุดตันของหลอดเลือดจากขวาไปซ้าย ซึ่งถ้าใช้ transesophageal echocardiography ร่วมด้วยจะช่วยระบุตำแหน่งและขนาดของความผิดปกติ รวมถึงพยาธิสภาพอื่นๆ ในหัวใจ เพื่อยืนยันว่าภาวะการอุดตันของหลอดเลือดที่หัวใจ⁴

4. การวินิจฉัยทางนิวเคลียร์เวชศาสตร์ด้วยสารเภสัชรังสี 99mTc-MAA

หลักการสำคัญในการตรวจวินิจฉัยภาวะลัดวงจรของการไหลเวียนเลือดจากขวาไปซ้าย (right-to-left shunt) ด้วยวิธีทางนิวเคลียร์เวชศาสตร์ คือ การใช้สารเภสัชรังสี Technetium-99m Macroaggregated Albumin (99mTc-MAA) ซึ่งอนุภาคมีขนาดประมาณ 10-90 ไมโครเมตร ในสภาวะทางสรีรวิทยาปกติ เมื่อนำสารเข้าทางหลอดเลือดดำ อนุภาคจะเดินทางผ่านหัวใจห้องขวาเข้าสู่หลอดเลือดแดงปอด และถูกดักจับ ณ เครือข่ายหลอดเลือดฝอยของปอด (pulmonary capillary bed) เป็นลำดับแรก ส่งผลให้ภาพถ่ายทางรังสีปรากฏการสะสมของสารรังสีเฉพาะบริเวณปอดเท่านั้น⁵

ในทางตรงกันข้าม หากผู้ป่วยมีพยาธิสภาพที่ก่อให้เกิดการลัดวงจรของกระแสเลือด (อาทิ PFO, ASD หรือ PAVM) อนุภาค MAA จะสามารถหลุดรอดเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตทั่วร่างกาย (systemic circulation) และไปติดค้างตามหลอดเลือดฝอยของอวัยวะส่วนปลายที่มีอัตราการใช้เลือดสูง โดยเฉพาะสมองและไต ปรากฏการณ์นี้จึงเป็นตัวบ่งชี้สำคัญถึงการมีอยู่ของภาวะลัดวงจร โดยมีเทคนิคการประเมินดังนี้:⁵

4.1 การประเมินด้วยวิธีภาพระนาบทั่วร่างกาย (Whole-Body Planar Method: W.B.)

เป็นเทคนิคดั้งเดิมที่ใช้การถ่ายภาพ 2 มิติ ทั้งด้านหน้า (anterior) และด้านหลัง (posterior) เพื่อบำเหน็จสัดส่วนการลัดวงจร (shunt fraction) โดยเปรียบเทียบค่าการนับ

รังสีรวมทั่วร่างกาย (C_{WB}) กับค่าการนับรังสีเฉพาะที่ปอด (C_{Lung}) ตามสมการ

$$Shunt\ fraction\ (\%) = \frac{C_{WB} - C_{Lung}}{C_{WB}} \times 100$$

เนื่องจากการวางขอบเขตพื้นที่สนใจ (ROI) บนภาพ 2 มิติ มักเกิดปัญหาการซ้อนทับของอวัยวะ (organ overlapping)

4.2 การประเมินเชิงปริมาณด้วย SPECT/CT (quantitative SPECT/CT method)

เทคโนโลยีนี้ช่วยเพิ่มความแม่นยำโดยวิเคราะห์ภาพในรูปแบบ 3 มิติ และใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ในการกำหนดขอบเขตปอด (Volume of Interest: VOI) ทำให้สามารถแยกส่วนเนื้อเยื่อปอดออกจากอวัยวะข้างเคียงได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังมีการใช้ค่าสัมประสิทธิ์ปรับเทียบ (CCF) เพื่อบำเหน็จค่ากัมมันตภาพรังสีจริงในหน่วยเบคเคอเรล (Bq) ซึ่งมีความไว (sensitivity) สูงกว่าวิธี W.B. อย่างมีนัยสำคัญ

ประเด็นสำคัญและแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วย

ในผู้ป่วยที่มีภาวะลัดวงจรจากขวาไปซ้ายร่วมกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่เรียกว่า ภาวะลิ่มเลือดอุดตันย้อนศร (paradoxical embolism) ซึ่งส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพตามตำแหน่งที่อุดตัน อาทิ โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการขาดเลือดของอวัยวะในช่องท้องและส่วนปลาย⁶

สำหรับการอุบัติของฝีในสมอง (brain abscess) นั้น มักมีความชุกในผู้ป่วยกลุ่ม PAVM สูงกว่ากลุ่ม PFO อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากการมีทางลัดวงจรภายในปอด ส่งผลให้แบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia) สามารถหลุดรอดจากการดักจับและทำลายโดยกลไกการกรองของเครือข่ายหลอดเลือดฝอยในปอด (pulmonary capillary filtering mechanism) เชื้อจึงสามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตส่วนกลางและแพร่กระจายไปเจริญเติบโต ณ เนื้อเยื่อสมองได้โดยตรง⁹

แนวทางการรักษา (Management Strategies)

1. การรักษาด้วยยา (medical treatment)

แม้ในปัจจุบันจะยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพสูงสุดของยาแต่ละประเภท แต่การใช้ยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ (NOACs) เริ่มได้รับการพิจารณาเป็นทางเลือกแทนวาร์ฟาริน (warfarin) โดยอ้างอิงจากข้อมูลการรักษาภาวะ DVT และ PE ในปัจจุบัน⁸

2. หัตถการปิดช่องทางลัดผ่านสายสวน (percutaneous treatment)

2.1 PFO closure: การหัตถการปิดรูรั่วผนังกันหัวใจห้องบนชนิด PFO ถือเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองที่หาสาเหตุไม่ได้ (cryptogenic stroke) โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย (น้อยกว่า 60 ปี) หรือในรายที่ตรวจพบพยาธิสภาพที่มีความเสี่ยงสูง อาทิเช่น ASA¹⁰⁻¹¹

สำหรับการปฏิบัติหัตถการดังกล่าว มีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อน (complications) ที่อาจเกิดขึ้นได้ ดังนี้:¹⁰

2.1.1 การบาดเจ็บของหลอดเลือด (vascular injury): ณ ตำแหน่งที่เข้าถึงหลอดเลือดเพื่อใส่สายสวน (พบได้ร้อยละ 1.5)

2.1.2 การเคลื่อนที่ผิดตำแหน่งของอุปกรณ์ (device embolization): การหลุดลอยของอุปกรณ์ไปอุดตันยังตำแหน่งอื่นในระบบไหลเวียนโลหิต (พบได้ร้อยละ 1.1)

2.1.3 ภาวะน้ำในโพรงเยื่อหุ้มหัวใจกดทับหัวใจ (cardiac tamponade): (พบได้ร้อยละ 0.3)

2.1.4 ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient Ischemic Attack; TIA): (พบได้ร้อยละ 0.2)

2.1.5 ภาวะแทรกซ้อนจำเพาะต่อตัวอุปกรณ์ (device-specific complications): อาทิ การก่อตัวของลิ่มเลือดอุดตัน ณ ตำแหน่งอุปกรณ์ (device-associated thrombosis) ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาว รวมถึงการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ทั้งนี้ การคงอยู่ของทางลัดวงจรส่วนเหลือ (residual shunt)

หรือการปิดพยาธิสภาพที่ไม่สมบูรณ์ (incomplete closure) ตลอดจนการก่อตัวของลิ่มเลือดบริเวณรอบอุปกรณ์ อาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาท หรือการอุบัติซ้ำของภาวะอุดตันในระบบหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (recurrent systemic embolism) ได้ในอนาคต

2.2 PAVM embolization: ถือเป็นมาตรฐานการรักษาหลัก (gold standard) โดยอาศัยการใช้ขดลวด (coils) หรืออุปกรณ์อุดหลอดเลือด (vascular plugs) ทั้งนี้มีคำแนะนำให้ดำเนินการรักษาแม้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะ paradoxical embolism และ brain abscess ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงกว่าปกติในกลุ่มผู้ป่วย PAVM เนื่องจากกลไกการกรองแบบที่เร็วของเครือข่ายหลอดเลือดฝอยในปอดสูญเสียไป

นอกจากนี้ การหัตถการดังกล่าวยังช่วยยกระดับความอึดตัวของออกซิเจน ปรับปรุงตัวชี้วัดทางสรีรวิทยาและบรรเทาอาการอันเนื่องมาจากภาวะลัดวงจรของกระแสเลือดรวมถึงภาวะเลือดออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹²

แม้การตั้งครก ภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment) จะถือเป็นข้อห้ามโดยอนุโลมในเชิงทฤษฎี อย่างไรก็ตาม ในทางเวชปฏิบัติ แพทย์อาจพิจารณาข้อบ่งชี้ตามความเหมาะสมหากประเมินแล้วว่าประโยชน์จากการรักษามีน้ำหนักมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีวิกฤตที่มีภาวะไอเป็นเลือดรุนแรง (massive hemoptysis) ซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิตและจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน⁹

ในกรณีที่พบอุบัติการณ์ร่วมของ PAVM และ PFO การพิจารณาทำหัตถการปิด ทั้ง PFO และทางลัดวงจรในปอดผ่านทางสายสวนในคราวเดียวกัน (combined percutaneous closure) ถือเป็นทางเลือกที่สมเหตุสมผลเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันซ้ำซ้อนในอนาคต แม้จะเป็นสถานการณ์ทางคลินิกที่พบได้น้อย และยังไม่มีความชัดเจนทางเวชปฏิบัติระบุไว้ชัดเจน

3. การรักษาด้วยศัลยกรรมผ่าตัด (Surgical Treatment)

3.1 การปิดรูรั่วผนังกันหัวใจห้องบน (PFO closure): การศัลยกรรมผ่าตัดมีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการอุบัติซ้ำของ cryptogenic stroke และในปัจจุบันมักจำกัดวงอยู่เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเข้ารับการผ่าตัดหัวใจด้วยพยาธิสภาพอื่นร่วมด้วยเป็นหลัก เนื่องจากมีทางเลือกในการรักษาที่ส่งผลกระทบต่อร่างกายน้อยกว่า อาทิ การทำหัตถการผ่านสายสวน ทั้งนี้ รายงานการศึกษาเปรียบเทียบระบุว่าอัตราความสำเร็จในการปิดรอยโรค และอัตราการเกิดภาวะสมองขาดเลือดซ้ำของวิธีศัลยกรรมนั้นมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการปิดผ่านสายสวน โดยมีอัตราการอุบัติซ้ำอยู่ที่ระหว่างร้อยละ 0 ถึง 14¹⁰⁻¹¹

3.2 การจัดการพยาธิสภาพ PAVM: สำหรับ ผู้ป่วยกลุ่ม PAVM การปลูกถ่ายปอด (lung transplantation) ไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้มาตรฐานสำหรับการรักษาในรายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดตัดเนื้อปอดบางส่วน (limited surgical resection) อาจมีบทบาทสำคัญในกรณีที่รอยโรคของ PAVM อยู่ในตำแหน่งทางกายวิภาคหรือมีลักษณะทางรังสีวิทยาที่ไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยวิธีอุดหลอดเลือด (embolization)^{9,12}

สรุปขั้นตอนการวินิจฉัยอย่างเป็นระบบ (diagnostic algorithm)

เมื่อพบผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory hypoxemia (PaO_2 ไม่เพิ่มขึ้นอย่างเหมาะสมหลังได้รับ FiO_2 1.0) ควรดำเนินการตามลำดับขั้นดังนี้:⁷

ขั้นตอนที่ 1 การประเมินทางคลินิกเบื้องต้น: ประเมินภาวะ Platypnea-Orthodeoxia Syndrome (POS) โดยวัดค่า SaO_2 ในท่าตัวตรงเทียบกับท่านอน หากพบการลดลง $> 5\%$ ในท่าตัวตรง ร่วมกับค่า A-a gradient ที่กว้างขึ้น (widened A-a gradient) บ่งชี้ถึงความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนก๊าซหรือภาวะลัตวงจร

ขั้นตอนที่ 2 การตรวจยืนยันและแยกประเภท: ดำเนินการตรวจ contrast echocardiography (bubble study)

ทั้งในท่านอนและท่าตัวตรง

- หากพบฟองอากาศในหัวใจซ้ายภายใน 3 รอบการเต้น: บ่งชี้ intracardiac shunt

- หากพบฟองอากาศปรากฏช้ากว่า (3-6 รอบการเต้น): บ่งชี้ intrapulmonary shunt

ขั้นตอนที่ 3 การระบุตำแหน่งทางกายวิภาค: หากสงสัยความผิดปกติภายในหัวใจ ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมด้วย TEE หรือ cardiac MRI ในกรณีที่สงสัยพยาธิสภาพในปอด ควรส่งตรวจ Chest CT angiography หรือ $^{99\text{mTc}}$ -MAA shunt study เพื่อประเมินเชิงปริมาณและระบุตำแหน่งรอยโรคอย่างแม่นยำก่อนพิจารณาการรักษาด้วยรังสีร่วมรักษา (interventional radiology) ต่อไป

จริยธรรมการใช้ปัญญาประดิษฐ์

บทความฉบับนี้มีการประยุกต์ใช้ปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence) ในกระบวนการจัดทำ โดยมีรายละเอียดดังนี้:

เครื่องมือที่ใช้: Gemini (รุ่น 1.5 flash) โดย Google

ขั้นตอนการใช้งาน:

1. การวางโครงร่าง (outline): ใช้ในการระดมความคิดเพื่อกำหนดโครงสร้างเนื้อหาและหัวข้อหลักของบทความ

2. การสืบค้นข้อมูล: ใช้ในการแนะนำบทความวิจัย (papers) และแหล่งอ้างอิงที่เกี่ยวข้องเพื่อนำมาพิจารณาประกอบการเขียน

3. การแปลและขัดเกลาภาษา: ใช้เป็นเครื่องมือช่วยแปลเนื้อหาจากแหล่งข้อมูลภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทย รวมถึงการขัดเกลาสำนวนภาษาในบางจุดเพื่อให้สื่อความหมายได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

หมายเหตุ: ผู้นิพนธ์เป็นผู้คัดเลือกเนื้อหา อ่านวิเคราะห์ และเรียบเรียงเนื้อหาใหม่ทั้งหมดด้วยตนเอง เพื่อให้เกิดความต่อเนื่องเชื่อมโยงของเนื้อหา และสร้างความเข้าใจตามทัศนะของผู้นิพนธ์ ทั้งนี้ เนื้อหาและการสรุปผลในบทความเป็นความรับผิดชอบของผู้นิพนธ์แต่เพียงผู้เดียว

เอกสารอ้างอิง

1. West JB, Luks AM. West's respiratory physiology: the essentials. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2015; Chapter 5, Ventilation-perfusion relationships: p. 68.
2. Costanzo LS. Physiology 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2018. Chapter 5, Respiratory physiology: pp. 197-252.
3. Broaddus VC, Gomez A. Hypoxemia. In: Broaddus VC, Ernst JD, King TE Jr, Lazarus SC, Gotway MB, editors. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 7th ed. Philadelphia; 2022 PA: Elsevier: pp. 578-89.e3.
4. Tighe DA, Aurigemma GJ. Right-to-left shunts and saline contrast echocardiography. Chest 2010; 138:246-8.
5. Nojima Y, Yamazaki Y, Sato S. New method for measuring right-to-left shunt fraction by quantitative analysis using SPECT/CT images. Ann Nucl Med 2021; 35:114-22.
6. Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review. Respir Med 2017; 129:31-38.
7. Rodrigues P, Palma P, Sousa-Pereira L. Platypnea-orthodeoxia syndrome. Rev Port Cardio (Engl Ed) 2012; 31:61-8.
8. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. J Am Coll Cardiol 2014; 64:403-15.
9. Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, Kiely DG, Kulke J; British Thoracic Society. British Thoracic Society Clinical Statement on pulmonary arteriovenous malformations. Thorax 2017; 72: 1154-63.
10. Messé SR, Gronseth GS, Lansberg MG, *et al.* Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. Neurology 2020; 94: 876-85.
11. Harkness A, Bacon R, Beeston C, *et al.* British Cardiovascular Intervention Society/British Stroke Assembly position statement on the management of patent foramen ovale for secondary prevention of ischaemic stroke. Heart 2022; 108: e2.
12. Iqbal M, Rossoff LJ, Steinberg HN, Marzouk KA, Siegel DN. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. Postgrad Med J 2000; 76:390-4.



การป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังด้วยวัคซีน

ดวงกมล จันทรมิติรสกุล ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD) เป็นโรคที่มีความสำคัญและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับ 3 ของโลก ซึ่งการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น¹ สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดอาการกำเริบเฉียบพลันมักเกิดจากการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ² พบว่าร้อยละ 30 เกิดจากการติดเชื้อไวรัส ในขณะที่การติดเชื้อแบคทีเรียพบได้มากถึงร้อยละ 50³ ซึ่งการให้วัคซีนสามารถป้องกันการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจได้อย่างมีประสิทธิภาพ²⁻³ ทั้งยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต และลดการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันได้อีกด้วย¹ ดังนั้นในบทความนี้จึงมุ่งเน้นเนื้อหาหลักเกี่ยวกับการให้คำแนะนำการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นหลัก

จากแนวทางการรักษาของ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) พ.ศ.2569⁴ แนะนำให้ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังทุกรายเข้ารับการวัคซีนทั้งหมด 6 ชนิด อย่างครบถ้วน วัคซีนที่แนะนำทั้ง 6 ชนิด ได้แก่

1. วัคซีนไขหวัดใหญ่ (Influenza vaccine)

โรคไขหวัดใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส Influenza ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจที่แพร่ระบาดบ่อยที่สุด การติดเชื้อไขหวัดใหญ่เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดอาการกำเริบเฉียบพลันที่รุนแรง ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ โดยการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ทำให้ระบบทางเดินหายใจอักเสบ

เพิ่มปริมาณเชื้อแบคทีเรียในทางเดินหายใจมากขึ้น ระบบภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติ ส่งผลให้เกิดการกำเริบเฉียบพลันที่รุนแรง และมีผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง³

เชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ แบ่งออกเป็น 4 สายพันธุ์ได้แก่ A, B, C และ D ซึ่งสายพันธุ์ A และ B เป็นสายพันธุ์ที่พบการแพร่ระบาดได้บ่อย นอกจากนี้ไวรัสไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ A ยังถูกแบ่งเป็นสายพันธุ์ย่อย (subtypes) ตาม surface antigens ได้แก่ Haemagglutinin (H) และ Neuraminidase (N)³ เมื่อแบ่งชนิดของวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามสายพันธุ์สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด⁷ ได้แก่

- ชนิด 3 สายพันธุ์ ประกอบด้วย A (H1N1), A (H3N2) และ B (Victoria)
- ชนิด 4 สายพันธุ์ ประกอบด้วย A (H1N1), A (H3N2) และ B (Victoria) และ B (Yamagata)

ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) พบการแพร่ระบาดของสายพันธุ์ B (Yamagata) น้อยมาก จึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์เท่านั้น

เชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่จะมีการเปลี่ยนสายพันธุ์ที่แพร่ระบาดอยู่ตลอด (antigenic drift) จึงเกิดการระบาดของโรคไขหวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี (seasonal influenza) ทำให้ต้องผลิตวัคซีนสายพันธุ์ใหม่เป็นประจำทุกปี และแนะนำให้ฉีดกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง ซึ่งในแต่ละปีมีการกำหนดสายพันธุ์ที่จะแพร่ระบาดโดยองค์การอนามัยโลก โดยแบ่งการแพร่ระบาดของสายพันธุ์ไขหวัดใหญ่เป็นสายพันธุ์ซีกโลกใต้ ซึ่งจะประกาศชนิดสายพันธุ์ในเดือนกันยายน และ

ซีกโลกเหนือประกาศสายพันธุ์ในเดือนกุมภาพันธ์ และใช้ระยะเวลาการผลิตวัคซีน 6-8 เดือน โดยประเทศไทยมีการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสใกล้เคียงกับทางซีกโลกใต้ จึงแนะนำให้ฉีดในช่วงเดือนเมษายนถึงพฤษภาคม ก่อนระบาดในฤดูฝนช่วงเดือนมิถุนายนถึงตุลาคม อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ฉีดวัคซีนได้ตลอดทั้งปีด้วยวัคซีนที่มีอยู่ในขณะนั้น⁵⁻⁶

ในบทความนี้แบ่งวัคซีนไขหวัดใหญ่แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก อ้างอิงจากชนิดของวัคซีนที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน⁷ ได้แก่

1.1 วัคซีนชนิดเชื้อตาย (Inactivated Influenza Vaccine; IIV)³ การผลิตวัคซีนจะใช้เชื้อไวรัสที่ตายแล้ว ไม่สามารถก่อให้เกิดโรคได้ มีความปลอดภัยสูง เป็นวัคซีนที่นิยมใช้ในประชากรส่วนใหญ่ และสามารถให้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ ยี่ห้อวัคซีนที่มีในประเทศไทย ได้แก่ Vaxigrip®, Efluelda® วัคซีนเหล่านี้ผลิตโดยใช้ไข่ไก่ฟัก (egg-based) นอกจากนี้ยังมีวัคซีนชนิดเชื้อตายที่ถูกผลิตด้วยเทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงในเซลล์ (cell-culture) ยี่ห้อวัคซีนที่มีในประเทศไทย ได้แก่ Skycellflu®

1.2 วัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็น (Live Attenuated Influenza vaccine; LAIV)⁷ เป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ลง ในปัจจุบันผลิตออกมาในรูปแบบสเปรย์พ่นเข้าโพรงจมูก (nasal spray) เพื่อเลียนแบบการติดเชื้อในธรรมชาติ ยี่ห้อวัคซีนที่มีในประเทศไทย ได้แก่ FluMist® ซึ่งมีข้อดีคือ บริหารง่าย ได้รับความร่วมมือดี สามารถสร้างภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ได้ (local IgA) ประสิทธิภาพของวัคซีนอยู่ได้นาน แต่มีข้อเสียคือ ราคาแพงกว่าวัคซีนชนิดอื่นสามารถใช้ได้ในผู้ที่อายุ 2 ถึง 49 ปีเท่านั้น และไม่แนะนำให้ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง⁶ และผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นกลุ่มที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้วัคซีนชนิดนี้เนื่องจากมีความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

การพิจารณาเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในอดีตนั้นมีความสำคัญ โดยในอดีตเชื่อว่าในผู้ที่มิประวัติดื้อไขแบบรุนแรงควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ที่ผลิตด้วยการใช้ไข่ไก่ฟัก แต่ในปัจจุบันไม่มีข้อแนะนำข้อควรระวังดังกล่าวแล้ว⁸

คำแนะนำการฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ และประสิทธิภาพของวัคซีน

วัคซีนไขหวัดใหญ่ทั้งชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และชนิดพ่นจมูก แนะนำให้ฉีดกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง ไม่จำเป็นต้องรอให้ครบ 1 ปีเต็ม และสามารถให้ซ้ำได้โดยมีระยะห่างจากการฉีดครั้งก่อนมากกว่า 6 เดือน⁴

สำหรับประเทศไทยมีการสนับสนุนการฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ฟรีแก่ประชาชน 7 กลุ่มเสี่ยง รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังด้วย ซึ่งวัคซีนที่ได้รับการสนับสนุนมักเป็นวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายขนาดมาตรฐาน³

การฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ได้สูงสุดถึงร้อยละ 38 ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูงหากมีการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ นอกจากนี้การลดการติดเชื้อไขหวัดใหญ่จากการฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อีกด้วย⁸

นอกจากนี้ยังมีการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ขนาดสูง (High-Dose Inactivated vaccine) ซึ่งแนะนำให้ฉีดในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เนื่องจากสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า โดยสามารถลดการติดเชื้อแบบมีอาการได้ร้อยละ 24 ลดการนอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 64 และลดอัตราเสียชีวิตได้ร้อยละ 49 เมื่อเทียบกับวัคซีนขนาดมาตรฐาน⁵ ยี่ห้อที่มีในประเทศไทย คือ Efluelda®

การพิจารณาเลือกชนิดของวัคซีนไขหวัดใหญ่ควรต้องพิจารณาโรคร่วมของผู้ป่วย อายุ และระยะห่างของวัคซีนไขหวัดใหญ่เข็มสุดท้าย รวมถึงราคาที่สามารถชำระได้ สรุปดังตารางที่ 1

2. วัคซีนโควิด-19 (SARS-CoV-2 หรือ COVID-19 vaccine)

การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัส SARS-CoV-2³ ซึ่งมีลักษณะทางระบาดวิทยาคล้ายคลึงกับไขหวัดใหญ่คือ มีการแพร่ระบาดตามฤดูกาล จึงคาดว่าการแพร่ระบาดในช่วงฤดูฝน⁹ ซึ่งผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อ

การติดเชื้อได้ง่าย และมักมีการดำเนินไปของโรครุนแรงกว่า ทำให้เพิ่มอัตราการรักษาตัวในโรงพยาบาล มีอาการรุนแรง และเพิ่มอัตราเสียชีวิตมากขึ้น นอกจากนี้การติดเชื้อโควิด-19 ไม่ได้มีผลกับระบบทางเดินหายใจเท่านั้น แต่ยังส่งผลให้ระบบการทำงานของอวัยวะอื่นๆ ลดลงด้วย³ การติดเชื้อโควิด-19 เป็นภัยคุกคามต่อสุขภาพที่รุนแรงต่อผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ทำให้มีความเสี่ยงต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์ไปจนถึงเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และยังเพิ่มอัตราการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU admission rate) เพิ่มความต้องการการใช้เครื่องช่วยหายใจมากขึ้น รวมถึงมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น¹⁰

คำแนะนำการฉีดวัคซีนโควิด 19 และประสิทธิภาพของวัคซีน

ปัจจุบันวัคซีนโควิด-19 ที่มีในประเทศไทยมีเพียงชนิด mRNA เพียงชนิดเดียว โดยแนะนำให้บริหารด้วยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื้อ ปีก 1 ครั้ง⁵ โดยแนะนำให้ฉีดในผู้ที่มีอายุ

ตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และผู้ที่มีอายุ 18-59 ปี ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโควิด-19 ที่รุนแรง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวรวมถึงผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจด้วย⁵ ดังนั้นผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังควรได้รับวัคซีนโควิด-19 ตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีอายุ 18-59 ปี และไม่มีปัจจัยเสี่ยงสามารถเข้ารับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ได้ตามความต้องการคำแนะนำให้ฉีดวัคซีนโควิด-19 รุ่นล่าสุดที่มีในขณะนั้นสำหรับการให้วัคซีนประจำปี แม้ว่าสายพันธุ์ที่อยู่ในวัคซีนไม่ใช่สายพันธุ์ล่าสุดก็ตาม เพราะยังสามารถลดการติดเชื้อลดความรุนแรง และอัตราการนอนโรงพยาบาลได้⁵ และพิจารณาให้ฉีดวัคซีนกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง โดยมีระยะห่างจากเข็มสุดท้าย หรือการติดเชื้อล่าสุดอย่างน้อย 3 เดือนโดยไม่คำนึงว่าเป็นเข็มที่เท่าใด⁹

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพการฉีดวัคซีนโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังโดยตรง รวมถึงผลกระทบต่ออัตราการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน¹⁰ อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลศึกษาเกี่ยวกับวัคซีนโควิด-19 ชนิด

ตารางที่ 1. ชนิดของวัคซีนไขหวัดใหญ่

ชนิดของวัคซีนไขหวัดใหญ่	ช่วงอายุที่ใช้ได้	รูปแบบการบริหาร	ราคา (บาท)
วัคซีนชนิดเชื้อตาย (Inactivated Influenza Vaccine; IIV) ^a			
วัคซีนชนิดเชื้อตายขนาดมาตรฐาน เช่น Vaxigrip®, Influvac®, Fluprevil®	≥ 6 เดือน	IM ^e	200-300 ^b
วัคซีนชนิดเชื้อตายขนาดสูง (high-dose inactivated vaccine) เช่น Efluelda®	≥ 60 ปี	IM ^e	ไม่ระบุ ^c
Cell culture-based inactivated influenza vaccine เช่น Skycellflu®	≥ 6 เดือน	IM ^e	ไม่ระบุ ^c
วัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็น (Live Attenuated Influenza vaccine; LAIV) ^d			
วัคซีนไขหวัดใหญ่แบบพ่นจมูก เช่น FluMist®	2-49 ปี	Intranasal spray	1,000 ^b

^a สามารถฉีดได้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

^b อ้างอิงราคาจากศูนย์วิจัยโรคเอดส์และโรคติดเชื้อ สภาวิชาชีพเวชกรรม

^c ราคาขึ้นกับสิทธิการรักษาและสถานพยาบาล

^d ห้ามใช้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง และผู้หญิงตั้งครรภ์ และควรฉีดวัคซีนป้องกันโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังควรหลีกเลี่ยง

^e IM: Intramuscular การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ตารางที่ 2. คำแนะนำการฉีดวัคซีนนิวโมค็อกคัสในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป⁴⁻⁵

กลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	แบบที่ 1	แบบที่ 2
สำหรับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการฉีดวัคซีนนิวโมค็อกคัสมาก่อน		
แนะนำให้ฉีดได้ตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไป	PCV20 1 เข็ม*	PCV13 หรือ PCV15 ↓ PPSV23 1 เข็ม (โดยเว้นระยะห่างอย่างน้อย 1 ปี)
สำหรับผู้ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนนิวโมค็อกคัสในผู้ที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคร่วม		
เคยได้รับ PPSV23 อย่างเดียว	เว้นระยะ ≥ 1 ปี ให้ฉีด PCV20	เว้นระยะ ≥ 1 ปี ให้ฉีด PCV13 หรือ PCV15
เคยได้รับ PCV13 หรือ PCV15 อย่างเดียว	เว้นระยะ ≥ 1 ปี ให้ฉีด PCV20	เว้นระยะ ≥ 1 ปี ให้ฉีด PPSV23
เคยได้รับ PCV13 หรือ PCV15 และ PPSV23 (ไม่ว่าจะได้รับวัคซีนชนิดใดมาก่อนก็ตาม) แต่ยังไม่ได้รับ PPSV23 ตั้งแต่อายุ 65 ปีขึ้นไป	เว้นระยะ ≥ 5 ปี ให้ฉีด PCV20	เว้นระยะ ≥ 1 ปี หลังได้รับ PCV13 หรือ PCV15 และ ≥ 5 ปี หลัง PPSV23 ให้ฉีด PPSV23
เคยได้รับ PCV13 หรือ PCV15 และ PPSV23 เมื่อมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	เว้นระยะ ≥ 5 ปี ให้ฉีด PCV20	

*แนวทางการรักษาของ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GOLD ปีพ.ศ. 2569 แนะนำให้ฉีดแบบที่ 1

จากแนวทางการรักษาของ GOLD⁴ ปี พ.ศ. 2569 ได้ให้คำแนะนำการฉีดวัคซีนในผู้ที่มีข้อบ่งชี้ในทางเลือกใดก็ได้เช่นเดียวกับแนวทางข้างต้น และแนะนำการฉีดวัคซีน PCV20 หรือ PCV21 1 เข็ม ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีน PCV21 ในประเทศไทย ดังนั้นในบทความนี้จึงยังไม่ขอกล่าวถึงแนวทางการฉีดวัคซีน PCV21

ทั้ง 2 แนวทางการรักษาแนะนำการฉีดวัคซีนนิวโมค็อกคัสในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปทุกราย และสำหรับผู้ที่มีโรคร่วมเป็นโรคทางเดินหายใจ เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหอบหืด หรือมี emphysema, cystic fibrosis สามารถฉีดได้ในช่วงอายุ 18 ถึง 49 ปี เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบ (pneumonia) และการกำเริบเฉียบพลันได้⁴

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนนิวโมค็อกคัสแต่ละชนิด

แต่มีการศึกษาการฉีดวัคซีน PPSV23 ในผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังว่าสามารถลดการเกิดโรคปอดอักเสบชุมชน (CAP) ได้ และมีการศึกษาการฉีดวัคซีน PCV13 ในผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังว่า สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้เท่าเทียมหรือมากกว่าการฉีดวัคซีน PPSV23 โดยมีภูมิคุ้มกันสูงนานสุดถึง 2 ปี และมีการศึกษาทางคลินิกพบว่า การฉีดวัคซีน PCV13 มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคปอดอักเสบชุมชน ที่เกิดจากเชื้อนิวโมค็อกคัสได้ร้อยละ 45.6 ได้นานถึง 4 ปี นอกจากนี้วัคซีน PCV20 สามารถครอบคลุมสายพันธุ์ย่อยได้ถึงร้อยละ 58 และวัคซีน PCV21 สามารถครอบคลุมสายพันธุ์ย่อยที่เป็นสาเหตุของการเกิด IPD ได้ถึงร้อยละ 84⁴

4. วัคซีนอาร์เอสวี (Respiratory Syncytial virus vaccine; RSV)¹²

ไวรัสอาร์เอสวี (RSV) เป็นเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุ

การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างเฉียบพลันที่พบได้บ่อยในเด็ก รวมถึงทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจที่รุนแรงในผู้สูงอายุ ซึ่งจะพบได้มากขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้นเนื่องจากมีระบบภูมิคุ้มกันที่เสื่อมลงตามวัย³ นอกจากนี้เชื้อไวรัส RSV ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อแค่กับระบบทางเดินหายใจเท่านั้น แต่ยังส่งผลต่ออวัยวะอื่นได้อีกด้วย เช่น ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้สูงอายุ⁴ จากข้อมูลของกรมควบคุมโรค พ.ศ. 2567 เริ่มพบการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส RSV ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป มากขึ้น และพบการแพร่ระบาดเกือบทุกปี¹²

ไวรัส RSV มีทั้งสายพันธุ์ A และ B ซึ่งทั้ง 2 สายพันธุ์มีความรุนแรงไม่แตกต่างกัน และมักพบการแพร่ระบาดของทั้ง 2 สายพันธุ์ร่วมกัน กลไกการติดเชื้อไวรัส RSV เกี่ยวข้องกับไกลโคโปรตีนบนผิวของไวรัส แบ่งออกเป็น 3 ชนิด¹² ได้แก่

1. Attachment protein (G) ทำหน้าที่จับกับตัวรับบนผิวเซลล์เยื่อหุ้มเซลล์ของโฮสต์เพื่อเริ่มต้นการติดเชื้อ และโปรตีนส่วนนี้เอง เป็นส่วนที่ใช้จำแนกชนิดของสายพันธุ์ RSV-A และ RSV-B

2. Fusion protein (F) ทำหน้าที่หลอมรวมเชื้อไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์เป้าหมายได้ และปลดปล่อยสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์โฮสต์ ซึ่งโปรตีนส่วนนี้เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ภูมิคุ้มกันจดจำ และสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะ โดยเฉพาะโปรตีน F ในขั้นตอนก่อนหลอมรวมกับเซลล์โฮสต์ (pre-fusion F protein หรือ preF) จะกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีที่สุด ดังนั้นการพัฒนาวัคซีนจึงใช้โปรตีนในส่วนนี้เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์

3. Small hydrophobic protein (SH) ทำหน้าที่เป็นช่องไอออนของเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อปรับสภาวะในเซลล์ เชื่อว่าช่วยชะลอการเกิด apoptosis ของเชื้อไวรัสได้

วัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมี 2 ชนิด^{5,12} ได้แก่

1. วัคซีน adjuvanted RSVPreF3 ประกอบด้วยแอนติเจนส่วน F protein ของเชื้อไวรัสผสมกับสารช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (adjuvant) ยี่ห้อที่ใช้ในประเทศไทยคือ Arexvy®

2. วัคซีน bivalent RSVPreF ประกอบด้วยแอนติเจนของเชื้อไวรัส RSV ทั้งสายพันธุ์ A และ B ยี่ห้อที่ใช้ในประเทศไทยคือ Abrysvo® ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีข้อมูลว่าสามารถใช้ในผู้หญิงตั้งครรภ์ได้

วัคซีนทั้ง 2 ยี่ห้อไม่มีข้อมูลรับรองว่ามีประสิทธิภาพป้องกันโรคทางเดินหายใจส่วนล่างที่เกิดจากเชื้อไวรัส RSV ทั้ง 2 สายพันธุ์ได้¹² แต่ในปัจจุบันยังไม่มีเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวัคซีน RSV ทั้งสองชนิด⁵

คำแนะนำการฉีดวัคซีนอาร์เอสวี และประสิทธิภาพของวัคซีน

คำแนะนำจากสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2568 และจากแนวทางการรักษาของ GOLD พ.ศ.2569^{4,5} แนะนำการฉีดวัคซีน RSV ในผู้สูงอายุ 75 ปีขึ้นไป และในผู้ที่มีโรคร่วม เช่น โรคปอด หรือโรคหัวใจ ควรได้รับวัคซีนตั้งแต่อายุ 50-74 ปี โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้ออย่างน้อย 1 เข็ม และยังไม่มียาข้อมูลเกี่ยวกับการให้วัคซีนเข็มกระตุ้น⁵

จากการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน RSV ชนิด adjuvanted RSVPreF3 พบว่า มีประสิทธิภาพสูง โดยสามารถป้องกันการเกิดโรคทางเดินหายใจส่วนล่างที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส RSV ทั้งสายพันธุ์ A และ B ที่รุนแรงได้ร้อยละ 94.1 และในกลุ่มที่มีโรคร่วมเป็นโรคหัวใจและทางเดินหายใจ (cardiorespiratory) มีประสิทธิผลของวัคซีนสูงถึงร้อยละ 94.6 และในกลุ่มผู้ที่มีอายุ 70-79 ปี มีประสิทธิภาพของวัคซีนสูงถึงร้อยละ 93.8 ซึ่งในการศึกษาดังกล่าวมีกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังรวมอยู่ด้วย และไม่ได้พบประเด็นที่น่ากังวลเกี่ยวกับเรื่องความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁵

นอกจากการให้วัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส RSV แล้ว ยังมีการให้ภูมิคุ้มกันสำเร็จรูป (monoclonal antibody) ซึ่งการให้ภูมิคุ้มกันสำเร็จรูปนิยมใช้ในกลุ่มทารกแรกเกิด เพื่อป้องกันการติดเชื้อรุนแรง¹²

5. วัคซีนไอกรน (Pertussis vaccine)

โรคไอกรน เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Bordetella*

pertussis ทำให้มีอาการไออย่างรุนแรง ติดต่อกันเป็นเวลานาน โรคไทรอยด์ยังคงพบได้บ้าง และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ คาดว่ามาจากภูมิคุ้มกันที่ลดลงตามเวลา ร่วมกับมีอัตราการฉีดวัคซีนไทรอยด์ในกลุ่มประชากรเด็กลดลง และยังไม่ได้มีการแนะนำการฉีดเข็มกระตุ้นในประชากรผู้ใหญ่ ทั้งหมดนี้เป็นปัจจัยที่ทำให้โรคไทรอยด์มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน ซึ่งผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และมีการติดเชื้อที่รุนแรงซึ่งอาจเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญได้¹⁰

วัคซีนไทรอยด์ มี 2 รุ่นการผลิตคือ รุ่นแรกเป็นชนิด whole-cell pertussis (wP) และถูกพัฒนาเป็นชนิด acellular pertussis (aP) เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์¹⁰ แม้ว่าจะมีวัคซีนไทรอยด์รูปแบบเดียว aP แต่โดยส่วนใหญ่ในเวชปฏิบัติ วัคซีนไทรอยด์มักอยู่ในรูปแบบวัคซีนรวมกับวัคซีนป้องกันบาดทะยัก (Tetanus vaccine; T) และคอตีบ (Diphtheria vaccine; D) ได้แก่ วัคซีน Tdap และ Tdap⁵

คำแนะนำการฉีดวัคซีนไทรอยด์

จากแนวทางการให้วัคซีนพื้นฐานของประเทศไทย ได้แนะนำให้วัคซีนรวมทั้ง 3 ชนิดครบตั้งแต่อายุ 12 ปี และหลังจากนั้นแนะนำให้ฉีดวัคซีนรวมของคอตีบ และบาดทะยักกระตุ้นทุก 10 ปี โดยแนะนำให้เลือกชนิดวัคซีนเป็นชนิดผสมได้แก่ Tdap หรือ Tdap อย่างน้อย 1 ครั้ง¹³ และจากแนวทางการรักษาของ GOLD⁴ พ.ศ.2569 แนะนำให้ได้รับวัคซีนป้องกันไทรอยด์ Tdap (dTdp หรือ dTPa) เพื่อป้องกันโรคไทรอยด์สำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังทุกราย หากยังไม่ได้รับวัคซีนในวัยเด็กมาก่อน

6. วัคซีนงูสวัด (Zoster vaccine)

โรคงูสวัด (herpes zoster หรือ shingles) เกิดจากการติดเชื้อ varicella-zoster virus (VZV) ซึ่งก่อให้เกิดได้ทั้งโรคอีสุกอีใส (chickenpox) ในการติดเชื้อครั้งแรก และหลังจากนั้นเชื้อไวรัสจะหลบซ่อนอยู่ในปมประสาทของร่างกาย และเมื่อระบบภูมิคุ้มกันต่ำลง จะเกิดการกระตุ้นเชื้อที่แฝงตัวอยู่จึงทำให้เกิดโรคงูสวัด ซึ่งพบได้บ่อยมาก

ขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น เนื่องจากมีภูมิคุ้มกันที่ลดลง ในระยะติดเชื้อผู้ป่วยจะเป็นตุ่มน้ำใส และมีอาการปวดร่วมด้วย และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้คือ ภาวะปวดเส้นประสาทหลังเป็นงูสวัด (post-herpetic neuralgia; PHN)¹⁰

ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีความเสี่ยงเกิดโรคงูสวัดเพิ่มขึ้น 2.8 เท่า คาดว่าเกิดจากการมีระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสได้รับยาสเตียรอยด์ทั้งรูปแบบยาพ่นสูด (inhaled corticosteroids) และรูปแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic corticosteroids) ซึ่งมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน¹⁰

วัคซีนงูสวัดมี 2 ชนิด ได้แก่

1. วัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิตอ่อนฤทธิ์ (zoster vaccine live; ZLV) ได้แก่ ยี่ห้อ Zostavax[®] ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้วัคซีนยี่ห้อนี้ เนื่องจากประสิทธิภาพของวัคซีนลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 3 ปี นอกจากนี้ยังมีวัคซีนยี่ห้อ Skyzoster[®] ยังเป็นยี่ห้อที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน แต่ไม่ใช่ทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

2. วัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์ (recombinant zoster vaccine; RZV) ได้แก่ ยี่ห้อ Shingrix[®] ซึ่งเป็นวัคซีนที่แนะนำในปัจจุบัน เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี และเป็นวัคซีนเพียงยี่ห้อเดียวที่ได้รับการรับรองในแนวทางเวชปฏิบัติของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (CDC)¹⁴

คำแนะนำการฉีดวัคซีนงูสวัด และประสิทธิภาพของวัคซีน

จากแนวทางการรักษาของ GOLD พ.ศ.2569⁴ แนะนำให้ฉีดวัคซีนงูสวัดในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป เนื่องจากผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มักเคยติดเชื้อไวรัส varicella zoster มาแล้ว สามารถให้วัคซีนงูสวัดได้ ไม่ว่าจะเคยเป็นอีสุกอีใสมาก่อนหรือไม่และในกรณีที่เคยเป็นงูสวัดมาก่อน สามารถให้วัคซีนงูสวัดได้ โดยให้เว้นระยะห่างหลังจากเป็นงูสวัดอย่างน้อย 3 ถึง 6 เดือน⁵ โดยแนะนำให้ฉีดวัคซีน RZV เข็มละ 2 เข็ม ห่างกัน 2-6 เดือน⁵

มีการศึกษาวัคซีนชนิด RZV สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคงูสวัดในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุว่าการฉีดวัคซีนงูสวัดสามารถป้องกันงูสวัดในผู้ที่มีอายุ 50 ถึง 59 ปี ได้ร้อยละ 96 และในผู้ที่มีอายุ 60 ถึง 69 ปี ได้ร้อยละ 97 และในผู้ที่มีอายุ 70 ปีขึ้นไปได้ร้อยละ 91 นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันอาการปวดเส้นประสาทในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปได้ร้อยละ 91 และในผู้ที่มีอายุ 70 ปีขึ้นไปได้ร้อยละ 88 และยังป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อที่ตา การติดเชื้อที่สมอง หลอดเลือดอักเสบ และการติดเชื้อแบบกระจาย⁵

สรุป
ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคที่มีความทำหายน ต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลก การฉีดวัคซีนสามารถลดความเสี่ยงการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน ลดการเกิดปอดอักเสบ และลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจสามารถเกิดการติดเชื้อร่วมได้ ซึ่งเพิ่มอัตราเสียชีวิตได้ การฉีดวัคซีนจึงมีความสำคัญต่อการป้องกันการติดเชื้อร่วมได้ วัคซีนที่แนะนำสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. วัคซีนที่แนะนำให้ฉีดในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ชนิดของวัคซีน	ช่วงอายุ	วิธีการบริหารวัคซีน
วัคซีนไขหวัดใหญ่	≥ 6 เดือน	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง และกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง **อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปอาจพิจารณาวัคซีนขนาดสูง
วัคซีนโควิด 19	18 ปีขึ้นไป	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง และกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง
วัคซีนนิวโมค็อกคัส	18 ปีขึ้นไป	ดังตารางที่ 2
วัคซีนอาร์เอสวี	50 ปีขึ้นไป	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง (ไม่มีคำแนะนำเรื่องการฉีดกระตุ้น)
วัคซีนไอกรน	18 ปีขึ้นไป	ฉีดวัคซีน Tdap กล้ามเนื้ออย่างน้อย 1 ครั้ง หากยังไม่เคยได้รับวัคซีนในวัยเด็กมาก่อน
วัคซีนงูสวัด	50 ปีขึ้นไป สำหรับ RZV	RZV ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 2-6 เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พ.ศ. 2565. กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย; 2565.
2. Ji Z, Jareño-Esteban JJ, de Miguel-Díez J. Role of vaccines in COPD patients. *Respir Arch* 2022; 4:100191.
3. Kwok WC, Wong JN, Cheung A, Tam TC. Vaccination in chronic obstructive pulmonary disease. *Vaccines* 2025;13:218.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2026 report [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 3]. Available from: <https://goldcopd.org>.
5. คณะอนุกรรมการร่างคำแนะนำ สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ พ.ศ. 2568. กรุงเทพฯ: สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย; 2568. หน้า 6-27.
6. Moghadami M. A narrative review of influenza: a seasonal and pandemic disease. *Iran J Med Sci* 2017; 42:2.
7. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, ทวี โชติพิทยสุนนท์. วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่. ใน: สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. ตำรา/คู่มือวัคซีน. กรุงเทพฯ: บริษัท บิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรส์ จำกัด; 2553/2554. หน้า 137-152. เข้าถึงได้จาก: https://pidst.or.th/userfiles/13_วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่.pdf
8. Centers for Disease Control and Prevention. Who Needs a Flu Vaccine [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2025 [updated 2025 Sep 18; cited 2026 Jun 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines/vaccinations.html>
9. ยง ภู่วรวรรณ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, บรรณาธิการ. แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ประจำปี [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 3 มิถุนายน 2569]. เข้าถึงได้จาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1417120230426124113.pdf>
10. Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev* 2023 Sep 6;32(169).
11. สถาบันวัคซีนแห่งชาติ. อุปสงค์และอุปทานของวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส (Pneumococcal vaccine Demand & Supply) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบันวัคซีนแห่งชาติ; 2565 [สืบค้นเมื่อ 3 มิถุนายน 2569]. เข้าถึงได้จาก: https://vims.nvi.go.th/VIMSFile/Factsheet/2565_11_pneumococcal_vaccine_factsheet.pdf
12. สถาบันวัคซีนแห่งชาติ. RSV Immunization Product Demand & Supply: อุปสงค์และอุปทานของวัคซีนและภูมิคุ้มกันสำเร็จรูปสำหรับการป้องกันการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวี [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบัน; 2568 [เข้าถึงเมื่อ 4 มิ.ย. 2569]. เข้าถึงได้จาก: <https://vims.nvi.go.th/VIMSFile/Factsheet/2568-010-RSV-IMMUNIZATION-PRODUCT.pdf>
13. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. ตารางการให้วัคซีนในเด็กและวัยรุ่นไทย 2558 แนะนำโดย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย: ฉบับวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2568 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สมาคม; 2568 [เข้าถึงเมื่อ 5 มิ.ย. 2569]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pidst.or.th/A1517.html>
14. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (Herpes Zoster): Clinical Considerations for Shingrix [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2026 [cited 2026 Jun 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/vaccine-considerations/index.html>



บทบาทของยา Dupilumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่มีการอักเสบชนิดที่ 2

มัทวัน จุลพรหม ภ.บ.
ปรานต์หทัย อรุณสวัสดิ์ ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) เป็นโรคเรื้อรังของระบบทางเดินหายใจที่มีลักษณะเด่นคือ การอุดกั้นของทางเดินหายใจอย่างถาวร ซึ่งไม่สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ทั้งหมด และเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก เนื่องจากเป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันดับที่ 3 ของประชากรโลก การเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) เป็นผลให้สมรรถภาพปอดลดลง ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพในระยะยาว¹ รวมถึงเพิ่มอัตราการเสียชีวิต จากข้อมูลระบบคลังข้อมูลด้านการแพทย์และสุขภาพ² (health data center; HDC) พบว่า จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีอาการกำเริบ และต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วง 3 ปี ที่ผ่านมาในปี พ.ศ. 2566 พบจำนวน 295,284 ครั้ง ในปี พ.ศ. 2567 จำนวน 333,080 ครั้ง และในปี พ.ศ. 2568 เพิ่มขึ้นถึง 354,873 ครั้ง โดยสาเหตุหลักของการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ทั้งจากเชื้อไวรัสและเชื้อแบคทีเรีย¹ อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนว่า การอักเสบชนิดที่ 2 (type 2 inflammation) สัมพันธ์กับระดับ eosinophil ในเลือดที่สูงขึ้น เป็นปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง³

พยาธิสภาพและกลไกการเกิดการอักเสบชนิดที่ 2 (Type 2 inflammation) ของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง^{1,3-4}

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเกิดจากการได้รับปัจจัยกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เช่น ควันบุหรี่ มลพิษทางอากาศ ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังในหลอดลม เนื้อปอด และหลอดเลือดปอด ซึ่งการอักเสบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังสามารถแบ่งได้ 3 ชนิด ได้แก่ การอักเสบชนิดที่ 1, 2 และ 3 การอักเสบที่พบได้บ่อยในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังคือ ชนิดที่ 1 และ 3 เรียกว่า non-type 2 inflammation โดยมีเซลล์สำคัญที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ T-lymphocyte (ส่วนใหญ่เป็น CD8) neutrophil และ macrophage ทำให้มีการหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด ได้แก่ leukotriene B₄, interleukin (IL) 8 และ tumor necrosis factor α อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังบางรายมีลักษณะการอักเสบชนิดที่ 2 ร่วมด้วย ซึ่งเกี่ยวข้องกับเซลล์ eosinophil โดยสามารถประเมินความรุนแรงของการอักเสบชนิดที่ 2 ได้จากการตรวจระดับ eosinophil ในเลือด ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเลือกยารักษาเพื่อควบคุมอาการ

จุดเริ่มต้นของกระบวนการอักเสบชนิดที่ 2 เกิดขึ้นเมื่อเซลล์เยื่อบุผิวของทางเดินหายใจ (epithelial cells) ได้รับบาดเจ็บจากสิ่งกระตุ้น หรือภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) และส่งสัญญาณให้หลั่ง IL-25 IL-33

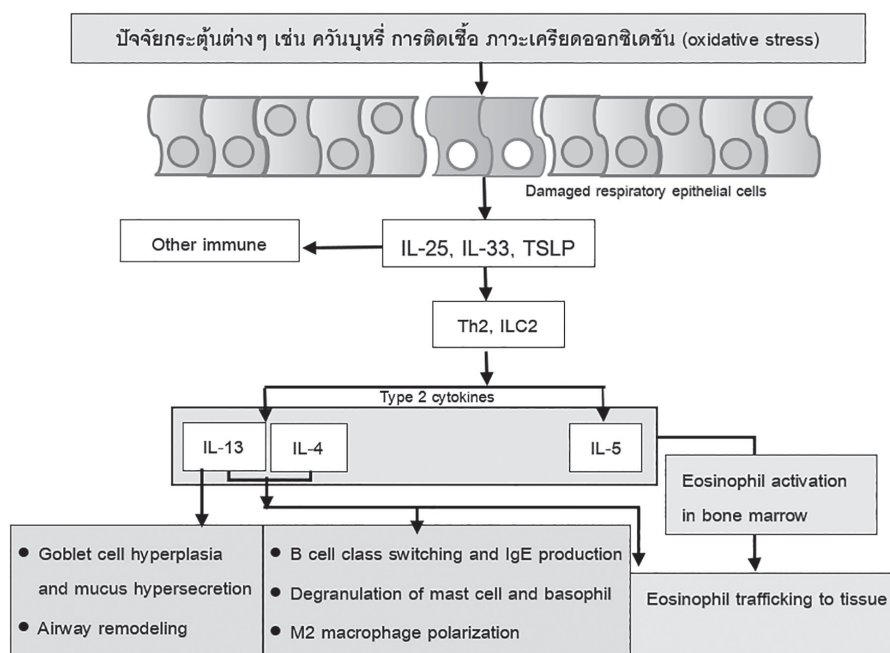
และ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั้ง helper T cell ชนิดที่ 2 (Th2) และ innate lymphoid cells กลุ่มที่ 2 (ILC2) อันจะนำไปสู่การหลั่งไซโตไคน์ชนิดที่ 2 (type 2 cytokines) ได้แก่ IL-13 IL-4 และ IL-5 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการปรับเปลี่ยนพยาธิสภาพของทางเดินหายใจ ดังนี้

- IL-13 กระตุ้นกระบวนการเปลี่ยนสภาพของ goblet cell ส่งผลให้มีการหลั่งเมือกมากผิดปกติ (mucus hypersecretion) และเหนี่ยวนำให้เกิดพังผืด (fibrosis) นำไปสู่การเปลี่ยนโครงสร้างทางเดินหายใจอย่างถาวร (airway remodeling)

- IL-4 และ IL-13 ร่วมกันกระตุ้น B lymphocyte ให้เกิดกระบวนการ class switching เพื่อสร้าง immunoglobulin E (IgE) รวมทั้งเพิ่มการหลั่งสารจากแกรนูโลของ mast cell และ basophil เหนี่ยวนำให้ macrophage เปลี่ยนแปลงไปเป็นชนิด M2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบจากภูมิแพ้

- IL-5 มีบทบาทในการกระตุ้นไขกระดูกให้สร้าง eosinophil และทำงานร่วมกับ IL-4 และ IL-13 ส่งผลให้ eosinophil มารวมกลุ่มกันที่ทางเดินหายใจ ส่งผลให้ระดับ eosinophil ในทางเดินหายใจ และในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

การอักเสบชนิดที่ 2 พบได้มากในโรคภูมิแพ้ และโรคหอบหืด แต่ในปัจจุบันพบกระบวนการอักเสบนี้ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 20-40 ซึ่งส่งผลต่อความรุนแรงของโรค การลดลงของสมรรถภาพปอด และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน ด้วยเหตุนี้จึงมีการพัฒนายากลุ่มยาชีววัตถุโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies) ได้แก่ anti-interleukin-5/5 receptor และ anti-interleukin-4 receptor alpha (IL-4Rα) เพื่อยับยั้ง type 2 cytokines โดยบทความนี้จะมุ่งเน้นที่บทบาทของยา dupilumab ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะในการยับยั้ง IL-4Rα ที่เป็นหน่วยย่อยของตัวรับร่วมระหว่าง IL-4 และ IL-13



IgE: Immunoglobulin, IL: Interleukin, ILC: Innate lymphoid cells, Th2: Type 2 T helper cells, TSLP: Thymic stromal lymphopoietin

รูปที่ 1. แสดงกลไกการอักเสบชนิดที่ 2

แนวทางการประเมินและการรักษาเบื้องต้นในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁵

ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ปี พ.ศ. 2569 ได้มีการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยเพื่อเริ่มต้นการรักษาออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม A B และ E โดยพิจารณาจากประวัติการเกิดอาการกำเริบในช่วง 1 ปี ที่ผ่านมา และความเสี่ยงของอาการโดยใช้แบบประเมิน ดังนี้

- Modified Medical Research Council Dyspnea (mMRC) เป็นแบบประเมินระดับความรู้สึกหอบเหนื่อยในการทำกิจวัตรประจำวัน คะแนน 0 ถึง 4 คะแนน โดย 0 คะแนน คือ รู้สึกหายใจหอบเหนื่อยขณะออกกำลังกายอย่างหนักเท่านั้น และ 4 คะแนน คือ รู้สึกหายใจหอบเหนื่อยมากเกินกว่าที่จะออกจากบ้าน หรือหอบเหนื่อยขณะแต่งตัวหรือเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย

- Chronic Airways Assessment Test (CAAT) เป็นแบบประเมินเพื่อวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นการประเมินอาการ ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน ความรู้สึกดี และความมั่นใจของตัวผู้ป่วยรวม 8 ข้อ โดยให้ผู้ป่วยให้คะแนนแต่ละหัวข้อ โดย 0 คะแนน คือ อาการดีที่สุด และ 5 คะแนน คือ อาการทรุดหนัก แล้วนำคะแนนแต่ละหัวข้อมารวมกัน คะแนนคุณภาพชีวิตที่ทรุดหนักที่สุดจะเท่ากับ 40

ผู้ป่วยกลุ่ม A คือ ผู้ที่มีคะแนน mMRC 0-1 หรือ CAAT < 10 คะแนน และไม่มีประวัติอาการกำเริบระดับปานกลางถึงรุนแรงในช่วง 1 ปี ที่ผ่านมา แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาขยายหลอดลม (bronchodilator) ซึ่งอาจเป็นได้ทั้งชนิดออกฤทธิ์สั้นหรือออกฤทธิ์ยาว ทั้งนี้แนะนำให้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวเป็นลำดับแรก ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบากเพียงเล็กน้อยเป็นครั้งคราว

ผู้ป่วยกลุ่ม B คือ ผู้ที่มีคะแนน mMRC ≥ 2 หรือ CAAT ≥ 10 คะแนน และไม่มีประวัติอาการกำเริบระดับปานกลางถึงรุนแรงในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวสองชนิดร่วมกัน (dual bronchodilator) ได้แก่ long-acting β_2 -agonist

(LABA) และ long-acting muscarinic antagonist (LAMA) หรือเรียกว่า LABA/LAMA เนื่องจากมีหลักฐานแสดงถึงการได้รับ LABA/LAMA ร่วมกันให้ผลลัพธ์ในการรักษาดีกว่า LAMA ชนิดเดียว

ผู้ป่วยกลุ่ม E คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดอาการกำเริบระดับปานกลางหรือรุนแรงอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี ไม่ว่าจะมีความเสี่ยง mMRC หรือ CAAT เท่าไรก็ตาม แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย LABA/LAMA หากผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดตั้งแต่ 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป หรือมีโรคร่วมเป็นโรคหืด ควรพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (inhaled corticosteroids; ICS) ร่วมกับ LABA และ LAMA เนื่องจากการใช้ยาาร่วมกัน 3 ชนิด (triple therapy) จะลดการอักเสบของทางเดินหายใจ และช่วยลดความถี่ของการเกิดอาการกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

ภายหลังจากเริ่มต้นการรักษา 3-6 เดือน จะมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา โดยพิจารณาจากอาการเด่นของผู้ป่วย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. อาการเหนื่อยหอบ (dyspnea)

- กรณีผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อยหอบ หรือมีข้อจำกัดในการออกกำลังกายขณะได้รับยาขยายหลอดลมเพียงชนิดเดียว แนะนำให้ปรับเป็นยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวสองชนิดร่วมกัน (LABA/LAMA)

- กรณีที่ใช้ยา LABA/LAMA แต่อาการเหนื่อยหอบยังไม่ดีขึ้น พิจารณาปรับเปลี่ยนอุปกรณ์สูดพ่นยา หรือปรับชนิดของอนุภาคละอองยาที่ไปตำแหน่งออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น หรือพิจารณาเพิ่มยา ensifentrine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยับยั้ง phosphodiesterase ชนิดที่ 3 และ 4 (dual PDE3/PDE4 inhibitor) ที่มีฤทธิ์ทั้งในการขยายหลอดลม และลดการอักเสบของทางเดินหายใจ

2. อาการกำเริบ (exacerbation)

- กรณีผู้ป่วยยังมีการกำเริบขณะได้รับยาขยายหลอดลมเพียงชนิดเดียว แนะนำให้เปลี่ยนเป็นยากกลุ่ม

ตารางที่ 1. แสดงการประเมิน แบ่งกลุ่มผู้ป่วย COPD และการเลือกยาเริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วยครั้งแรก

	กลุ่ม A	กลุ่ม B	กลุ่ม E
ความรุนแรงของอาการ	คะแนน mMRC 0-1 หรือ CAAT < 10	คะแนน mMRC ≥ 2 หรือ CAAT ≥ 10	คะแนน mMRC หรือ CAAT เท่าไรก็ตาม
ประวัติอาการกำเริบใน 1 ปี	ไม่มีอาการกำเริบ		มีอาการกำเริบในระดับปานกลางหรือรุนแรง ≥ 1 ครั้งต่อปี
การเริ่มต้นการรักษา	ยายายยาลดลม	LABA/LAMA*	LABA/LAMA* ถ้า Eos ≥ 300 cells/ μ L LABA/LAMA/ICS*

*แนะนำให้เลือกใช้ยาสูดพ่นชนิดสูตรผสมในอุปกรณ์พ่นชนิดเดียว (single-inhaler combination therapy) เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

LABA/LAMA

- กรณีผู้ป่วยมีอาการกำเริบขณะได้รับยา LABA/LAMA ให้พิจารณาตามระดับ eosinophil ในเลือดซึ่งเป็นค่าบ่งชี้สำคัญในการตอบสนองของยากลุ่ม ICS ดังนี้

- หาก eosinophil ในเลือด ≥ 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร แนะนำให้เพิ่มยา ICS เพื่อควบคุมอาการอักเสบโดยใช้เป็นยา 3 กลุ่ม ร่วมกัน (triple therapy; LABA/LAMA/ICS)

- หาก eosinophil ในเลือด < 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร พิจารณาการรักษาเสริมดังนี้

- ยา azithromycin (250 มิลลิกรัม/วัน หรือ 500 มิลลิกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์) พิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่ (former smoker) เพื่อลดความถี่ของการกำเริบ แม้การได้รับยา azithromycin จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ แต่ต้องระวังความเสี่ยงต่ออุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยา การเกิด QT prolongation และการสูญเสียการได้ยิน

- ยา roflumilast (500 ไมโครกรัม/วัน) พิจารณาในผู้ป่วยที่มีค่าปริมาตรอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็วในวินาทีที่ 1 (forced expiratory volume in 1 second; FEV₁) < 50% และมีอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PDE 4 เป็นผลให้การหลั่งสารก่อการอักเสบบริเวณทางเดินหายใจลดลง

- กรณีผู้ป่วยมีอาการกำเริบขณะได้รับยา triple therapy (LABA/LAMA/ICS) พิจารณาตามระดับ eosinophil ในเลือด ดังนี้:

- หาก eosinophil ในเลือด ≥ 300 เซลล์ต่อไมโครลิตร พิจารณาเพิ่มยาชีววัตถุ (biologic) ได้แก่ ยา dupilumab (โดยเฉพาะในรายที่มี chronic bronchitis ร่วมด้วย) หรือ ยา mepolizumab

- หาก eosinophil ในเลือด < 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร พิจารณาเพิ่มยา azithromycin หรือ roflumilast ตามเกณฑ์ข้างต้น

ข้อควรพิจารณาก่อนการปรับเปลี่ยนการรักษา ควรประเมินความถูกต้องของเทคนิคการใช้ยาสูดพ่น ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย หากพบปัญหาดังกล่าวควรแก้ไขให้ถูกต้อง นอกจากนี้หากอาการเหนื่อยไม่ดีขึ้น ให้พิจารณาจากสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคหัวใจ และหลอดเลือด หรือภาวะโลหิตจาง เพื่อการรักษาที่ครอบคลุม และมีประสิทธิภาพสูงสุด

เภสัชวิทยาและข้อมูลทางคลินิกของยา dupilumab⁵⁻⁶

ยา dupilumab (ชื่อการค้า Dupixent[®]) เป็นยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีของมนุษย์ (fully human monoclonal antibody) บรรจุอยู่ในกระบอกฉีดยาบรรจุเสร็จพร้อม

ฉีด (pre-filled syringe) ยาออกฤทธิ์จับอย่างเฉพาะเจาะจง บริเวณหน่วยย่อย IL-4R α ซึ่งเป็นตัวรับร่วมของ IL-4 และ IL-13 ยับยั้งการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับ type 2 inflammation ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

- ข้อบ่งใช้ของยาในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ยา dupilumab ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้ใช้เป็นยารักษาเสริม (add-on therapy) ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการอักเสบชนิดที่ 2 โดยมีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 300 เซลล์ต่อไมโครลิตร และยังคงมีอาการกำเริบระดับปานกลางถึงรุนแรงแม้จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานในกลุ่ม triple therapy (LABA/LAMA/ICS) แล้วก็ตาม

- ขนาดและวิธีการบริหารยา แนะนำให้บริหารยา dupilumab 300 มิลลิกรัม โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับตำแหน่งที่แนะนำในการฉีด ได้แก่ บริเวณหน้าท้อง (ห่างจากสะดืออย่างน้อย 5 เซนติเมตร) ต้นขา หรือต้นแขน

- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse effects)

- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีด (injection site reaction) เช่น อาการปวด บวม แดง หรือคัน เยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis) ปวดข้อ (arthralgia) การติดเชื้อไวรัสเริมที่ริมฝีปาก (oral herpes) และภาวะอีโอซิโนฟิลในเลือดสูงชั่วคราว (transient blood eosinophilia)

- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อย ได้แก่ ภาวะแพ้ซีรัม และปฏิกิริยาลักษณะแพ้ซีรัม (serum sickness /serum sickness-like reaction) ปฏิกริยาการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) ผื่นลมพิษรุนแรงบริเวณเนื้อเยื่อชั้นลึก (angioedema) และกระจกตาอักเสบเป็นแผล (ulcerative keratitis)

- ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา dupilumab ในปี พ.ศ. 2566 และ พ.ศ. 2567 S.P. Bhatt และคณะศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกระยะที่ 3 (phase III) ของยา dupilumab 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษา BOREAS⁷

และการศึกษา NOTUS⁸ โดยทั้งสองการศึกษามีรูปแบบ randomised double-blind placebo-controlled trials โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอายุ 40 ถึง 80 ปี ที่มีระดับ eosinophil ในเลือดตั้งแต่ 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป และได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยาสูดพ่น 3 ชนิด ได้แก่ LABA LAMA และ ICS หากไม่มีข้อห้ามใช้ แต่ยังคงมีอาการกำเริบของโรค ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้ยา dupilumab ขนาด 300 มก. และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) ให้บริหารยาโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ ควบคู่กับการรักษาตามมาตรฐาน ติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcome) คือ อัตราการกำเริบของโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรงต่อปี (annualized rate of moderate-to-severe exacerbations) ผลการศึกษาเป็นดังนี้

- การลดอัตราการกำเริบของโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรงต่อปี กลุ่มที่ได้ยา dupilumab สามารถลดอัตราการกำเริบต่อปีได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ในการศึกษา BOREAS สามารถลดอัตราการกำเริบได้ร้อยละ 30 (RR 0.70; 95% CI: 0.58-0.86; p-value < 0.001) และในการศึกษา NOTUS ลดลงร้อยละ 34 (RR 0.66; 95% CI 0.54-0.82; p-value < 0.001)

- การเพิ่มของสมรรถภาพปอด กลุ่มที่ได้ยา Dupilumab มีค่าสมรรถภาพปอด (pre-bronchodilator FEV₁) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 ในการศึกษา BOREAS เพิ่มขึ้น 83 มล. (160 มล. vs 77 มล.; p-value < 0.001) และการศึกษา NOTUS เพิ่มขึ้น 82 มล. (139 มล. vs 57 มล.; p-value < 0.001) และคงประสิทธิภาพต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 52

- คุณภาพชีวิต และอาการของโรค จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวม (pooled analysis) ของทั้งสองการศึกษา⁹ พบว่า อาการของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังซึ่งประเมินด้วย Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS COPD) score และคุณภาพชีวิตที่ประเมินด้วย St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score มีคะแนนดี

ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 และต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการรักษา

- ความปลอดภัย อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ของยา dupilumab ไม่แตกต่างจากยาหลอก อาการที่พบ ได้แก่ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน และปวดศีรษะ

- ข้อมูลจากการใช้งานจริง (real-world evidence) มีการศึกษาในประเทศจีน¹⁰ ซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective single-center study) ที่ช่วยสนับสนุนผลจากการศึกษาแบบ randomised double-blind placebo-controlled trials ของการศึกษา BOREAS และ NOTUS โดยพบว่าการใช้ยา dupilumab ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการอักเสบชนิดที่ 2 ช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอด และลดอาการของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องขนาดตัวอย่างที่น้อย ไม่มีการสุ่มตัวอย่าง และระยะเวลาติดตามที่สั้น จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์ในระยะยาว

บทสรุป

ยา dupilumab เป็นยาชีววัตถุที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ IL-4R α ซึ่งเป็นตัวรับร่วมของ IL-4 และ IL-13 ส่งผลให้ยับยั้งการส่งสัญญาณของกระบวนการอักเสบชนิดที่ 2 ปัจจุบันมีหลักฐานทางคลินิกบ่งชี้ว่ายา dupilumab สามารถลดอัตราการเกิดอาการกำเริบระดับปานกลางถึงรุนแรงต่อปี และช่วยเพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับแนวการใช้ยา แนะนำให้ฉีดขนาด 300 มิลลิกรัม เข้าใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ เพื่อเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการอักเสบชนิดที่ 2 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดมากกว่า 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป และยังคงมีอาการกำเริบของโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรง แม้ได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยาสูดพ่นครบทั้ง 3 กลุ่ม (LABA/LAMA/ICS) อย่างเหมาะสมแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พ.ศ. 2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย; 2565 [เข้าถึงเมื่อ 27 มี.ค. 2569]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.tst.or.th/wp-content/uploads/2023/02/แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้น%E2%80%8B.pdf>
2. ระบบคลังข้อมูลด้านการแพทย์และสุขภาพ (HDC) กระทรวงสาธารณสุข. อัตราการเกิดการกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (ผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2569 [เข้าถึงเมื่อ 27 มี.ค. 2569]. เข้าถึงได้จาก: <https://hdc.moph.go.th/center/public/standard-report-detail/2ad3fe5a63502901dfb2a8fc231c27dc>
3. Chen Y, Yang T, Zhang J, et al. Type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a promising treatable trait and practice recommendations. PCCM 2025; 3:225-45.
4. Rabe KF, Watz H, Bafadhel M, et al. Heterogeneity of inflammatory processes and pathways driving chronic obstructive pulmonary disease pathology. EMJ Respir 2024; 12:63-72.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2026 report) [Internet]. Fontaniva: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2026 [cited 2026 Mar 27]. Available from: <https://goldcopd.org/2026-gold-report/>
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ข้อมูลทะเบียนยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; [เข้าถึงเมื่อ 30 มี.ค. 2569]. Available

from: https://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?rctype=1C&rcno=6215059®ister=MUMgMTU-wNTkvNjloTkIp

7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, *et al.* Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med* 2023; 389:205-14.
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, *et al.* Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med* 2024; 390:2274-83.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, *et al.* Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2025; 13:234-43.
10. Wong CKH, Wan EYF, Chan AKC, *et al.* Real-world effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2024; 3:100190.

ข้อแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ

วารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ยินดีรับพิจารณาต้นฉบับ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย ทบทวนวารสาร และงานเขียนวิชาการในลักษณะอื่นๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ความรู้ ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์ที่จะส่งเสริมความก้าวหน้า-ความร่วมมือทางวิชาการของบรรดาแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีความสนใจในสาขาวิชา

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวและเพื่อความสะดวกรวดเร็วในการตีพิมพ์บทความของท่าน คณะบรรณาธิการขอเรียนแนะนำการเตรียมต้นฉบับสำหรับวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ดังนี้

1. รูปแบบของต้นฉบับ โปรดส่งเวลาพลิกดูการจัดรูปแบบกระดาษจากบทความต่างๆ ที่ตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับนี้และกรุณาถือเป็นตัวแบบในการพิมพ์ต้นฉบับของท่าน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหน้าแรกของบทความทุกประเภท ซึ่งวารสารโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต ต้องการรักษาไว้ซึ่งลักษณะเฉพาะบางประการเกี่ยวกับรูปแบบการเรียงพิมพ์ชื่อเรื่อง บทความ ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิของผู้พิมพ์ สถาบันในสังกัดของผู้พิมพ์และบทคัดย่อ) สำหรับกระดาษพิมพ์ดีดอาจเป็นกระดาษพิมพ์สี่สีหรือขาวก็ได้ โดยควรพิมพ์หน้าเดียว และควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษพิมพ์

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้นๆ และให้แจ้งความเป็นมาไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันในสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ตามปกติพร้อมด้วยปริญญาหรือคุณวุฒิการศึกษาไม่เกิน 3 อักษร ในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานในสังกัดของผู้พิมพ์ ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดหน่วยงานเดียวกัน ให้ใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับความแตกต่างไว้ที่อักษรแรกของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละคน แล้วจึงระบุหน่วยงานในสังกัดของบุคคลเหล่านั้นในบรรทัดถัดไป

2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภทจำเป็นต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์คัดย่อภาษาไทยก่อน แล้วจึงตามด้วย Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาไทย ไม่ต้องระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันต้นสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ให้ระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

ในกรณีที่นิพนธ์ต้นฉบับหรือรายงานผู้ป่วยเป็นต้นฉบับภาษาอังกฤษ ให้ระบุชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง และสถาบันในสังกัดไว้ในบทคัดย่อภาษาไทย แต่ไม่จำเป็นต้องระบุชื่อเหล่านั้นเป็นภาษาอังกฤษไว้ใน Abstract

สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ เช่น บทความพิเศษ บททบทวนวารสาร บททบทวนวรรณกรรม ฯลฯ ไม่จำเป็นต้องมีบทคัดย่อ

2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเนื้อเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่นๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้พิมพ์ควรให้ความรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุกๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีบัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้วขอให้พยายามใช้ภาษาไทย โดยอาจจะใส่ภาษาต่างประเทศไว้ในวงเล็บเมื่อใช้ครั้งแรก แต่ไม่จำเป็นต้องกล่าวถึงภาษาต่างประเทศอีกในการใช้ครั้งต่อไป

หากมีตาราง แผนภูมิ สไลด์ และรูปภาพ คำบรรยายตาราง แผนภูมิ และรูปภาพให้พิมพ์ไว้ด้านบนหรือด้านล่างของตาราง หรือแผนภูมิ หรือรูปภาพเหล่านั้น

2.5 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในต้นฉบับก็อาจทำได้โดยขอให้ใช้ข้อความที่กะทัดรัดพอสมควร

2.6 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทจะต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน (ยกเว้นบทความพิเศษและบทบรรณาธิการ) ถ้าข้อความในเนื้อเรื่องเอามาจากผู้แต่งคนใดคนหนึ่งโดยเฉพาะ ให้กำกับกับการอ้างอิงไว้ด้วยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver) และการย่อวารสารให้ใช้ตามดัชนีเมดิคัส (Index Medicus) ตัวอย่างเช่น :-

2.6.1 การอ้างอิงหนังสือตำรา

ถ้าเป็นตำราของผู้นิพนธ์คนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกๆ คน เช่น

Crofton JW, Douglas AC. Respiratory diseases. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1981.

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้นิพนธ์หลายคน ให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น

Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. Oxford : Oxford University Press; 1983.

บัญญัติ ปริชญาณนท์, สมบุญ ผ่องอักษร (บรรณาธิการ). วัณโรค. พิมพ์ครั้งที่ 2. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์; 2524.

ในกรณีที่อ้างอิงเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งจากหนังสือตำราประเภทบทความ เช่น

Reynolds HY. Normal and defective respiratory host defenses. In : Pennington JE, editor. Respiratory infections. New York: New York Press: 1983. p.1-24.

ประพาพ ยงใจยุทธ. โรคหืด. ใน: บัญญัติ ปริชญาณนท์ (บรรณาธิการ). โรคระบบการหายใจและวัณโรค. กรุงเทพฯ: โครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2522. p. 212-44.

2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้นิพนธ์ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกๆ คน แต่ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 3 คนแรก เช่น

Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1979; 1;1-4.

ประกิต วาทีสาธกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บุณรัชดา, การจัดการบริการรักษาผู้ป่วยนอก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2529; 7: 107-10.

ถ้าเป็นบทความหรือรายงานของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่ง เช่น

College of General Practitioner. Chronic bronchitis in Great Britain. Br Med J 1961; 2: 973-99.

ศูนย์วัณโรคเขต 5 อุบลราชธานี. รายงานการให้ภูมิคุ้มกันโรคชั้นพื้นฐานปี 2520. วารสารโรคติดต่อ 2521; 4: 20-35.

2.6.3 การอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่นๆ

ถ้าเป็นต้นฉบับที่ยังไม่ได้พิมพ์เผยแพร่ แต่กำลังอยู่ในระหว่างตีพิมพ์ เช่น

Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest (in press).

สงคราม ทวีชัยเจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปริชญาณนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคต้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต (กำลังตีพิมพ์).

ถ้าเป็นรายงานประจำปี หรือเอกสารเผยแพร่ความรู้ของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่งซึ่งตีพิมพ์เป็นครั้งคราว เช่น National Center for Health Statistics. Acute condition-incidence and associated disability. United States July 1968—June 1969. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1972. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์และกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการประชุมสัมมนาวิชาการวัณโรคระดับชาติครั้งที่ 2 วันที่ 8-9 กรกฎาคม พ.ศ. 2528 ณ โรงแรมไฮแอทเซ็นทรัลพลาซา, กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ศิริกมล; 2530.

ในกรณีที่เป็นรายงานการอภิปราย หรือสัมมนาวิชาการ ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสาร เช่น

CIBA symposium. Terminology, definition, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14:286-99.

3. การส่งต้นฉบับ เมื่อต้นฉบับของท่านพิมพ์เสร็จสมบูรณ์แล้ว ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำไว้ในข้อ 1 และข้อ 2 แล้ว กรุณาส่งเอกสารต้นฉบับและองค์ประกอบของต้นฉบับอีกครั้งพร้อมกับฟิล์มอักษรด้วยตนเองให้ละเอียดที่สุด แล้วจึงส่งต้นฉบับพิมพ์จำนวน 2 ชุด พร้อมกรอกแบบฟอร์มการส่งต้นฉบับ (ท้ายเล่ม) และแผ่น Diskette มาให้คณะบรรณาธิการ โดยจำหน้าของดังนี้

บรรณาธิการวารสารวันโรค โรคทางรอกและเวชบำบัดวิกฤต
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ตึกอักษฎางค์ ชั้น 2

โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพราณนก แขวงบางกอกน้อย

กรุงเทพฯ 10700

หรือ ส่งไฟล์ต้นฉบับมาที่ e-mail : tasneeya@gmail.com

4. การพิสูจน์อักษรในกระบวนการเรียงพิมพ์ เมื่อ
คณะบรรณาธิการได้รับต้นฉบับของท่านแล้วพิจารณาเห็นว่า
ไม่มีสิ่งใดขาดตกบกพร่อง ก็จะส่งให้ผู้มีคุณวุฒิ 2 ท่าน เป็น
ผู้ทบทวนบทความก่อนจะเร่งดำเนินการตีพิมพ์ออกเผยแพร่และจะ

มีหนังสือแจ้งให้เจ้าของต้นฉบับได้รับทราบ การเรียงพิมพ์และการ
พิสูจน์อักษรโดยเจ้าหน้าที่ของวารสารฯ ในขั้นตอนนี้จะถือเอาต้นฉบับ
พิมพ์ของท่านเป็นเกณฑ์ ท่านจะแก้ไขเพิ่มเติมข้อความใดๆ เข้าไปอีก
ไม่ได้ เพราะการทำเช่นนั้นจะก่อให้เกิดความยุ่งยากในกระบวนการ
ผลิตหลายประการ อีกทั้งจะทำให้สิ้นเปลืองเวลา-วัสดุ-ค่าจ้างในการ
พิมพ์มากขึ้น

ในกรณีที่ท่านต้องการพิสูจน์อักษรในขั้นตอนนี้ด้วยตนเอง
โปรดแจ้งความจำนงค์ล่วงหน้าไว้ในต้นฉบับพิมพ์หรือในจดหมายที่แนบ
มากับต้นฉบับพิมพ์ด้วย

5. สำเนาพิมพ์ ผู้นิพนธ์สามารถดาวน์โหลดสำเนาพิมพ์
(reprint) ได้ที่เว็บไซต์ <https://www.thaichestjournal.org>

“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”



แบบฟอร์มการส่งต้นฉบับเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ใน
วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ชื่อ-นามสกุล วันที่

สถานที่ติดต่อ

หมายเลขโทรศัพท์ มือถือ E-mail

บทความเรื่อง ไทย

อังกฤษ

ประเภทของบทความ

☐ นวัตกรรมต้นฉบับ (original article)

☐ บททบทวนวารสาร (review article)

☐ รายงาน (report)

☐ จดหมายถึงบรรณาธิการ (letters to the editor)

☐ อื่นๆ

	ชื่อผู้พิมพ์	วุฒิ (ย่อ)	สถานที่ทำงาน
1.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
2.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
3.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
4.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
5.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ
6.	ไทย	ไทย	ไทย
	อังกฤษ	อังกฤษ	อังกฤษ

(กรุณาพิมพ์เพิ่มเติมหากมีผู้ร่วมนิพนธ์มากกว่า 6 ท่าน)

รายการทบทวนก่อนส่งต้นฉบับ

☐ มีบทคัดย่อ (สำหรับนิพนธ์ต้นฉบับ) ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ

☐ ตารางหรือรูปหากมีเจ้าของได้ขออนุญาตหรืออ้างถึงแหล่งที่มา

☐ ใช้ font Cordia New ขนาด 16

☐ เอกสารอ้างอิงใช้ระบบแนวคูเวอร์

☐ ความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 (single space)

☐ แนบสำเนาเอกสารรับรองการทำวิจัยในคน (ถ้ามี)

☐ ตารางและรูปมีคำอธิบายครบถ้วน

☐ แนบไฟล์ต้นฉบับหรือส่งทาง e-mail

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าผู้ร่วมนิพนธ์ทั้งหมดมีรายนามข้างต้นยินดีที่จะส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต และบทความฉบับนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่น

(.....)

ผู้ส่งบทความ



สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354 โทรสาร 02-2271-1547

เว็บไซต์ : <http://thaichestjournal.org>