

## GOLD guideline 2017 for COPD Management

ภญ. ปิยวรรณ เหลืองจิรโณทัย

รศ.ภญ. สุณี เลิศสินอุดม

### บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศต่างๆ ทั่วโลก โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มักจะถูกมองว่าเป็นโรคที่ผู้ป่วยไปแสวงหามาเอง โดยการสูบบุหรี่ เป็นโรคที่หลอดลมอุดกั้นที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลม (irreversible airway obstruction) และเป็นโรคที่รักษาไม่ได้ ทำให้ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังไม่ได้รับการดูแลเอาใจใส่เท่าที่ควร แต่ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีความรู้ใหม่ๆ เกิดขึ้นมากมาย ทำให้เราเข้าใจโรคมมากขึ้น ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในแนวทางการรักษาโรค ไม่ใช่จะรักษาเพียงบรรเทาอาการอย่างเดิม แต่จะมุ่งรักษาอาการในปัจจุบันให้บรรเทาลง และป้องกันผลเสียของการรักษาไม่ดีที่จะเกิดขึ้นในอนาคต เช่น การป้องกันการกำเริบของโรคเป็นต้น ซึ่งจะยังผลให้ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้รับการรักษาที่ดีขึ้นกว่าเดิมเป็นอย่างมาก

The Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) เป็นองค์กรที่ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ได้ออก Guideline สำหรับการดูแลผู้ป่วยโรค COPD ได้แก่ GOLD Guideline 2017 ในเดือน พฤศจิกายน ปี 2016 สำหรับบทความฉบับนี้ จะได้กล่าวถึงสาระสำคัญของ GOLD Guideline 2017 สิ่งที่เปลี่ยนแปลงจาก GOLD Guideline 2011 และการนำไปใช้ในทางคลินิก

### คำจำกัดความ<sup>1</sup>

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหรือ COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) เป็นโรคที่ป้องกันได้ และรักษาได้ โดยมีลักษณะเป็น persistent respiratory symptoms และ airflow limitation เนื่องจากความผิดปกติของทางเดินหายใจและถุงลม ซึ่งเป็นผลจากการระคายเคืองต่อปอดจาก noxious particle หรือแก๊ส ลักษณะของ Chronic airflow limitation ใน COPD เกิดเนื่องจากโรคของหลอดลม ได้แก่ โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (Chronic bronchitis) และโรคถุงลมโป่งพอง (emphysema)

**คำสำคัญ:** COPD, GOLD, GOLD Guideline, respiratory, examination

## ประเด็นที่มีการปรับใน GOLD 2017 ดังนี้<sup>1</sup>

- การแก้ไข definition ของ COPD โดยได้รวมผลกระทบของ respiratory symptoms บทบาทของ lung tissue และความผิดปกติของทางเดินหายใจ ในการพัฒนา (development) เป็น COPD ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยเองและการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมที่เป็นปัจจัยเสี่ยง
- การปรับแต่ง ABCD assessment tool โดยใช้อาการของระบบทางเดินหายใจ (respiratory symptoms) และประวัติการกำเริบของโรค (exacerbation history) ในการจัด ABCD categories และบทบาทของ spirometry ที่ชัดเจนมากขึ้น
- ข้อเสนอแนะใหม่ (New recommendations) ในการประเมินเทคนิคการฉายยาพ่นสามารถเพิ่มผลลัพธ์ของการรักษา (therapeutic outcomes) แนะนำให้ผู้ป่วยทำ self-management, pulmonary rehabilitation, integrated care and palliative care แนะนำเรื่องการใช้ noninvasive ventilation, oxygen therapy และ lung volume reduction
- ข้อเสนอแนะใหม่ (New recommendations) ในการซักประวัติหาอาการ (examination of symptoms) และความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรค (future risk of exacerbation) การใช้ยาเพื่อป้องกันรักษา (pharmacologic management) ใน stable COPD รวมถึงคำแนะนำให้การเปลี่ยนแปลงการรักษา โดยใช้ strategies for escalation และ de-escalation of pharmacotherapy
- เพิ่มรายละเอียดเกณฑ์ (criteria) สำหรับการจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (hospital discharge) และการนัดผู้ป่วยติดตามผล (follow up)
- Strategies of management of CV และโรคร่วม (comorbidity) อื่นๆ ปัญหาของการมีโรคร่วมหลายโรค (multi morbidity) และการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน (polypharmacy)

## การวินิจฉัย<sup>1</sup>

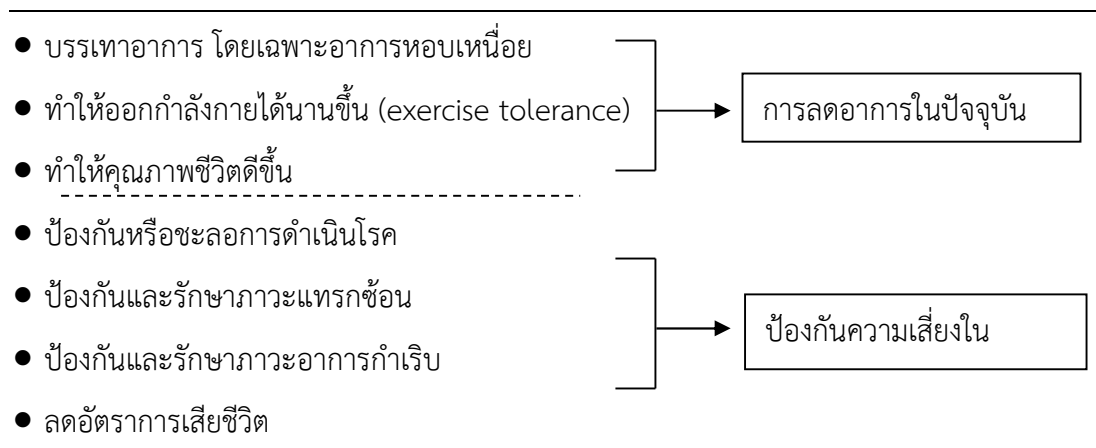
การวินิจฉัยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังก็คือ เมื่อมีประวัติเสี่ยงต่อการเกิดโรค เช่นสูบบุหรี่ จะมีหรือไม่มีอาการไอ มีเสมหะ และหอบเหนื่อย ก็ตาม ควรจะได้รับการตรวจสอบสมรรถภาพปอดด้วยวิธีสไปโรเมตริย์ (Spirometry) เมื่อได้ขยายหลอดลมแล้วค่า  $FEV_1/FVC$  ( $FEV_1$  คือ Force expiratory volume in 1 second, FVC คือ Force volume capacity) ยังน้อยกว่า 0.7 ก็ถือว่าเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีหลักในการวินิจฉัยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ปัจจัยหลักในการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง<sup>1</sup>

หายใจลำบาก	อาการเพิ่มขึ้นตามเวลา เมื่อออกกำลังกายอาการแย่ลง มีอาการอยู่นาน
ไอเรื้อรัง	อาจมีเสมหะเปียกบางครั้ง หรืออาจจะไม่มีเสมหะ อาจเกิด Wheeze
มีเสมหะเรื้อรัง	เสมหะมีลักษณะได้หลายรูปแบบ
มีประวัติสัมผัสปัจจัยเสี่ยง	สูบบุหรี่ ซึ่งเป็นปัจจัยส่วนใหญ่ ควั่นจากการเผาไหม้เชื้อเพลิง และการทำอาหาร ฝุ่น ไอร์ระเหย กลิ่น ก๊าซ สารเคมี ปัจจัยส่วนบุคคล ได้แก่ กรรมพันธุ์ เป็นโดยกำเนิด
มีประวัติครอบครัวเป็น COPD หรือมีปัจจัยเสี่ยงมาตั้งแต่วัยเด็ก	เช่น เด็กน้ำหนักน้อย มีการติดเชื้อทางเดินหายใจบ่อยๆ ในวัยเด็ก

**เป้าหมายของการรักษาโรค<sup>1</sup>**

เป้าหมายในการรักษาโรค (รูปที่ 1) แบ่งเป็น การลดอาการในปัจจุบัน และ การป้องกันสิ่งที่จะเกิดในอนาคต



**รูปที่ 1** เป้าหมายของการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

## การประเมิน<sup>1</sup>

การประเมินผู้ป่วย ประกอบด้วย การประเมินความรุนแรงของโรค ผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วย และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะกำเริบเฉียบพลัน การนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิต โดยการประเมินผู้ป่วย ประกอบด้วย

1. ระดับความรุนแรงของการอุดกั้นหลอดลม (Airflow limitation severity) แบ่งตามค่า FEV<sub>1</sub> หลังให้ยาขยายหลอดลม

**ตารางที่ 2** GOLD guideline แบ่งความรุนแรงของโรคเป็น 4 ชั้นตามค่า FEV<sub>1</sub> หลังจากใช้ยาขยายหลอดลม ชนิดพ่นสูด (Post bronchodilator)<sup>1</sup>

---

GOLD 1	Mild	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% predicted
GOLD 2	Moderate	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% predicted
GOLD 3	Severe	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% predicted
GOLD 4	Very severe	FEV <sub>1</sub> < 30% predicted

---

2. ประเมินจากอาการในปัจจุบัน และความเสี่ยงของการกำเริบอาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วย (Assessment of symptoms) โดยใช้แบบสอบถามของ Modified Medical Research Council Dyspnea Score (mMRC) (ตารางที่ 3) หากมี mMRC 0-1 แสดงว่ามีอาการเหนื่อยน้อย mMRC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แสดงว่ามีอาการเหนื่อยมาก และการประเมินอาการของผู้ป่วยโดยใช้ COPD Assessment Test (CAT)<sup>2,3</sup> ซึ่งเป็นการประเมินผลกระทบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังต่อผู้ป่วย ประกอบด้วยคำถาม 8 ข้อ ข้อละ 5 คะแนน คะแนนเต็ม 40 คะแนน ถ้าคะแนนน้อยกว่า 10 แสดงว่ามีผลกระทบน้อย ถ้าคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 10 แสดงว่ามีผลกระทบมาก

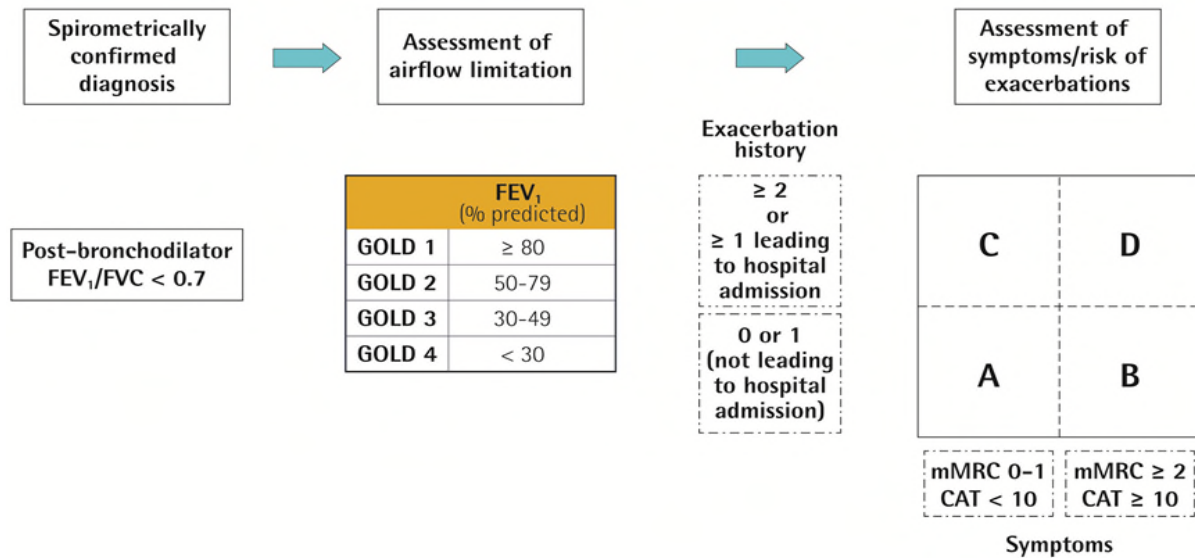
**ตารางที่ 3** เกณฑ์การให้คะแนน ภาวะหายใจลำบาก (Modified Medical Research Council Dyspnea Score; mMRC) ซึ่งแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะหายใจลำบาก เป็น 5 ระดับ ดังนี้<sup>1</sup>

---

ระดับ 0	คือ ปกติไม่มีเหนื่อยง่าย
ระดับ 1	คือ มีอาการเหนื่อยง่าย เมื่อเดินเร็ว ๆ ขึ้นทางชัน
ระดับ 2	คือ เดินในพื้นที่ราบไม่ทันเพื่อนที่อยู่ในวัยเดียวกัน เพราะเหนื่อยหรือต้องหยุดเดินเป็นพักๆ
ระดับ 3	คือ เดินได้น้อยกว่า 100 เมตร
ระดับ 4	คือ เหนื่อยง่ายเวลาทำกิจวัตรประจำวัน เช่น ใส่เสื้อผ้า อาบน้ำ แต่งตัว จนไม่สามารถออกนอกบ้านได้

---

ดังนั้น เมื่อรวมการประเมินจะประเมินอาการในปัจจุบัน และประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต ถ้ารักษาไม่ดี เช่น การเกิดการกำเริบของโรค ก็จะแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ตาม Combination Assessment of COPD ตามแนวทางของ GOLD guideline 2017<sup>1</sup> โดยการแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม ABCD โดยใช้เกณฑ์จากอาการของผู้ป่วยและจากภาวะกำเริบเฉียบพลัน โดยมีการปรับเปลี่ยนการประเมินโดยไม่ใช้ค่า GOLD level หรือค่า FEV<sub>1</sub> มาประเมินผู้ป่วยร่วมด้วย แต่การใช้ Spirometry ใช้เพื่อการประเมิน FEV<sub>1</sub> เพื่อบอกระดับความรุนแรงของการอุดกั้น ดังในรูปที่ 2



รูปที่ 2 Combination Assessment of COPD ตามแนวทางของ GOLD guideline 2017<sup>1</sup>

การประเมินจะใช้การประเมินจากอาการในปัจจุบันโดยค่า mMRC หรือ CAT score และประเมินความเสี่ยงในอนาคตจากความถี่ของการกำเริบ

- อาการในปัจจุบัน (Symptoms)  
 อาการน้อย ถ้า mMRC 0-1 หรือ CAT < 10 จัดเป็นผู้ป่วยเป็นประเภท A หรือ C  
 อาการมาก ถ้า mMRC ≥ 2 หรือ CAT ≥ 10 จัดเป็นผู้ป่วยเป็นประเภท B หรือ D
- ความถี่ของการกำเริบ (Exacerbations)  
 ความเสี่ยงต่ำ ถ้า exacerbation ≤ 1 ครั้งต่อปี และต้องไม่เป็นผู้ป่วยใน จัดเป็นผู้ป่วยเป็นประเภท A หรือ B  
 ความเสี่ยงสูง ถ้า exacerbation ≥ 2 ครั้งต่อปี หรือต้องเป็นผู้ป่วยในแม้ว่าจะ < 1 ครั้งต่อปี จัดเป็นผู้ป่วยประเภท C หรือ D

ดังแสดงประเภทของผู้ป่วยตามอาการและความเสี่ยงจากการเกิด exacerbation ดังในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ประเภทของผู้ป่วยตามอาการและความเสี่ยง<sup>1</sup>

ผู้ป่วย	ประเภท	Exacerbation per year	CAT	mMRC
A	Low risk Less symptom	$\leq 1$ (no hospital admission)	$< 10$	0-1
B	Low risk More symptom	$\leq 1$ (no hospital admission)	$\geq 10$	$\geq 2$
C	High risk Less symptom	$\geq 2$ Or $\geq$ with hospital admission	$< 10$	0-1
D	High risk More symptom	$\geq 2$ Or $\geq$ with hospital admission	$\geq 10$	$\geq 2$

จะเห็นได้ว่า GOLD Guideline 2017<sup>1</sup> ได้ทำการแยกการประเมิน airflow limitation ออกจากการประเมินอาการในปัจจุบัน (symptoms) และความถี่ของอาการกำเริบ (exacerbation history) โดยผลการวินิจฉัยยืนยันโดย spirometry และประเมิน airflow limitation โดยใช้ค่า FEV<sub>1</sub> แต่การจัดประเภทของผู้ป่วยตาม ABCD system จะพิจารณาจากอาการในปัจจุบัน (symptoms) และความถี่ของอาการกำเริบ (exacerbation history) เท่านั้น

นอกจากนี้ GOLD Guideline 2017 ยังได้แนะนำว่า การบริหารผู้ป่วยโดยใช้ยา (pharmacological therapy) นั้นต้องอิงกับอาการในปัจจุบันและประวัติของอาการกำเริบ (base on symptoms and exacerbation history) ส่วนการบริหารผู้ป่วยโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological therapy) นั้นต้องอยู่บนพื้นฐานของการประเมินข้อจำกัดของการไหลเวียนของอากาศ (base on the assessment of airflow limitation) ยกตัวอย่างเช่น การผ่าตัดลดขนาดของปอด (lung volume reduction surgery) เป็นต้น

ผู้ป่วยจะต้องทำ spirometry เพื่อประเมินความรุนแรงของ airflow limitation (i.e., spirometric grade) และทำการประเมินภาวะหายใจลำบากด้วย mMRC หรืออาการโดยใช้ CAT และสุดท้ายควรบันทึก history of exacerbation ไว้สำหรับการพิจารณาร่วมด้วย

FEV<sub>1</sub> เป็น parameter ที่สำคัญมากในการที่จะทำนายผลการรักษา เช่น อัตราการตาย (mortality rate) การนอนโรงพยาบาล (hospitalization) หรือใช้เพื่อนำไปสู่การพิจารณาการรักษาแบบ non-pharmacologic therapy เช่น long volume reduction หรือ lung transplantation อย่างไรก็ตาม เป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องทราบว่า ค่าที่ได้ในผู้ป่วยแต่ละคน ค่า FEV<sub>1</sub> เพียงอย่างเดียว ขาดความเที่ยงตรงในการประมาณทางเลือกในการรักษา

นอกจากนี้ในบางสถานการณ์ เช่น ระหว่างการนอนโรงพยาบาล หรืออาการแสดงเร่งด่วนที่จะต้องนำผู้ป่วยไปยังห้องฉุกเฉิน จะขึ้นอยู่กับ symptoms และ exacerbation history ซึ่งไม่ได้ขึ้นอยู่กับค่าที่ได้จากการทำ spirometry จึงอนุญาตให้แพทย์สามารถเริ่มให้การรักษาโดยใช้ ABCD scheme เพียงอย่างเดียว ซึ่งวิธีการประเมินนี้ ยอมรับว่า ABCD system ใน GOLD Guideline 2011 มีข้อจำกัดของ FEV<sub>1</sub> ในการ

ตัดสินใจให้การรักษาในผู้ป่วยแต่ละคน จึงได้เน้นย้ำถึงความสำคัญของ symptoms และ exacerbation risk โดยจะใช้เป็นแนวทางในการรักษา COPD การแยกออกจากกันของ airflow limitation จาก clinical parameter ทำให้เกิดความชัดเจนในการประเมินและการจัดอันดับ

ยกตัวอย่างเช่น มีผู้ป่วย 2 รายที่มีค่า FEV<sub>1</sub> <30% of predicted, CAT score เท่ากับ 18 แต่ผู้ป่วยคนหนึ่งไม่มีประวัติ exacerbation ในปีที่ผ่านมา แต่ผู้ป่วยอีกคนหนึ่งมี exacerbation 3 ครั้ง ในปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยทั้ง 2 คน จัดอยู่ใน Group D เมื่อใช้ GOLD Guideline 2011 แต่ใน GOLD Guideline 2017 ผู้ป่วยที่มีประวัติ exacerbation 3 ครั้ง ในปีที่ผ่านมา จะถูกจัดอยู่ใน GOLD grade 4, group D

การตัดสินใจให้การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้แนะนำไว้ จะขึ้นอยู่กับ ABCD assessment ซึ่งขึ้นอยู่กับปัญหาหลักในเวลานั้น เช่น การเกิด exacerbation ที่ยังคงมีอยู่ ส่วนในผู้ป่วยอีกรายที่ไม่มี exacerbation จะถูกจัดอยู่ใน GOLD grade 4, group B ในผู้ป่วยรายดังกล่าว นอกจากการรักษาด้วยยา การทำกายภาพบำบัด ยังควรได้รับการพิจารณาทำ lung volume reduction, lung transplant หรือ bullectomy เพื่อลด symptoms และลดระดับความรุนแรงของ spirometric limitation

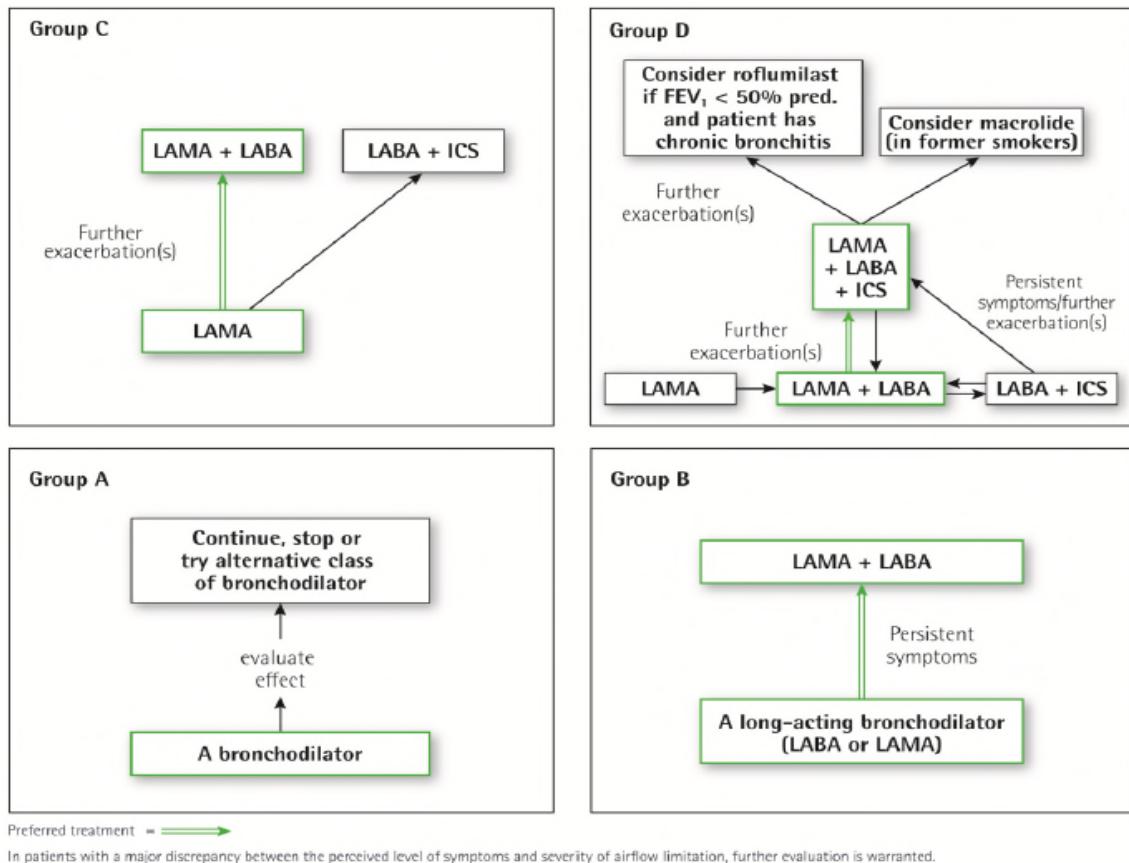
ในรายที่มีความขัดแย้งกันระหว่าง level ของ airflow limitation และ perceived symptoms ควรทำการประเมินในรายละเอียดเพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจถึง lung mechanics เช่น full lung function test, lung structure เช่น computed tomography และ/หรือ พิจารณามีโรคร่วมที่มีผลกระทบต่ออาการของผู้ป่วยหรือไม่ เช่น ischemic heart disease ในผู้ป่วยบางรายยืนยันว่ามีอาการเพียงเล็กน้อยแม้จะมี severe airflow limitation ซึ่งเป็นเพราะการปรับตัวให้เข้ากับข้อจำกัดของ COPD ผู้ป่วยรายนี้อาจลดการออกกำลังกายลงซึ่งส่งผลต่ออาการที่ลดลง (symptom load) ในกรณีเช่นนี้ exercise test เช่น 6 minute walk test อาจแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีข้อจำกัดอย่างรุนแรง และจำเป็นต้องได้รับการบำบัดรักษาที่เข้มข้นกว่าการประเมินครั้งแรก

กล่าวโดยสรุปบทบาทของ spirometry ได้แก่

1. เพื่อการวินิจฉัย COPD
2. การประเมินความรุนแรงของ airflow obstruction สำหรับการทำนายโรค
3. เพื่อติดตามประเมินผล
  - 1) การตัดสินใจให้การรักษา
    - i. การเลือกใช้ในบางกรณี เช่น กรณีที่พบข้อขัดแย้งระหว่างผล spirometry กับระดับของอาการแสดง
    - ii. พิจารณาทางเลือกในการวินิจฉัยเมื่ออาการแสดงไม่สมเหตุผล ไม่สมส่วน กับระดับของ airflow obstruction
    - iii. Non-pharmacological treatment เช่น interventional procedure ต่างๆ
  - 2) Identification of rapid decline

## การบริหารผู้ป่วยด้วยยา (Management of Stable COPD)<sup>1</sup>

เป้าหมายที่ต้องการบรรลุในการรักษาผู้ป่วย COPD ได้แก่ การลด symptoms อีกประการหนึ่งคือการลด risk โดยมี 2 กลวิธี ได้แก่ pharmacotherapy และ non-pharmacotherapy ซึ่งต้อง management ให้สมดุลกัน ซึ่งจะขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละรายโดยใช้การประเมิน symptoms และ risk of exacerbation โดยในผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่จะต้องจัดการให้เลิกบุหรี่ให้ได้สำเร็จ



รูปที่ 3 Pharmacologic treatment algorithms by GOLD grade<sup>1</sup> ของ GOLD Guideline 2017

Algorithm โดย GOLD guideline 2017<sup>1</sup> อธิบายคำแนะนำในการใช้ Pharmacologic treatment ไว้ตาม ABCD grading ดังนี้

### ผู้ป่วย Group A:

ผู้ป่วยทุกรายที่เป็น Group A ควรได้รับการรักษาด้วย bronchodilator ขึ้นกับอาการหายใจลำบาก อาจเป็น short หรือ long acting bronchodilator ซึ่งสามารถให้การรักษาแบบนี้ต่อเนื่องได้ถ้าอาการดีขึ้น

### ผู้ป่วย Group B:

- เริ่มการรักษาด้วย long-acting bronchodilator ซึ่ง long-acting bronchodilator จะมีข้อเหนือกว่า short-acting bronchodilator
- ไม่มี evidence ในการแนะนำ long-acting bronchodilator ตัวไหนมากกว่าตัวไหนในการเริ่มต้นใช้ เพื่อลดอาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การศึกษาของ Barr และคณะ<sup>4</sup> ศึกษาแบบ meta-analysis ถึง efficacy ของ tiotropium และ LABA พบว่าการลด exacerbation และ hospitalization ไม่แตกต่างกัน



- สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาขยายหลอดลมเพียง 1 ชนิดแล้ว และมีภาวะหายใจลำบากตลอดเวลา แนะนำให้เพิ่มยาขยายหลอดลมเป็น 2 ชนิด
- หากอาการยังไม่ดีขึ้น แม้ว่าจะเพิ่ม long-acting bronchodilator เป็น 2 ชนิดแล้ว แนะนำให้ลอง stepped down เป็น single bronchodilator
- ในผู้ป่วย Group B ที่ดูเหมือนว่าจะมี comorbidities ซึ่งส่งผลกระทบต่ออาการ และการทำนายโรค ควรทำการตรวจสอบเพิ่มเติม

#### ผู้ป่วย Group C:

- เริ่มการรักษาด้วย long-acting bronchodilator 1 ชนิด จากการศึกษาของ Decramer และคณะ<sup>5</sup> แบบ head-to-head พบว่า long-acting muscarinic antagonist (LAMA) จะเหนือกว่า long-acting  $\beta_2$  agonist (LABA) ในด้านการป้องกัน exacerbation ดังนั้น จึงแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย LAMA ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- ผู้ป่วยที่มี persistent exacerbations จะได้ประโยชน์ในการเพิ่ม long-acting bronchodilator ตัวที่ 2 (LABA/LAMA) หรือใช้ยาสูตรผสม LABA + ICS (LABA/ICS) แต่เนื่องจากการเพิ่ม ICS เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด pneumonia ในผู้ป่วยบางราย ดังนั้นจึงแนะนำให้ลองด้วย LABA/LAMA ก่อน

#### ผู้ป่วย Group D:

- เริ่มการรักษาด้วย LABA/LAMA combination เนื่องจาก มีการศึกษาเกี่ยวกับ outcome ที่เป็น primary endpoint พบว่า LABA/LAMA combination ให้ผลที่เหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดี่ยว แต่หากต้องเลือก long-acting bronchodilator เพียงตัวเดียวเพื่อเริ่มการรักษา ควรเลือก LAMA เนื่องจากสามารถป้องกัน exacerbation ได้ดีกว่า LABA
- LABA/LAMA combination จะให้ผลที่เหนือกว่า LABA/ICS ในการป้องกัน exacerbation และ outcome อื่น ในกลุ่มผู้ป่วย Group D
- ผู้ป่วย Group D เมื่อได้รับการรักษาด้วย ICS อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงสูงในการเกิด pneumonia ในผู้ป่วยบางรายควรเริ่มการรักษาด้วย LABA/ICS ทั้งนี้เนื่องมาจากผู้ป่วยรายนั้นอาจมีประวัติ หรือตรวจพบว่าอาจเป็น asthma-COPD overlap การตรวจพบค่า eosinophil count ที่สูงในเลือด อาจเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพิจารณาการใช้ ICS แต่ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่

ในผู้ป่วยที่ยังคงเกิด exacerbation แม้ว่าจะใช้ LABA/LAMA แนะนำดังนี้ คือ

- เพิ่มเป็น LABA/LAMA/ICS มีการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบ LABA/LAMA และ LABA/LAMA/ICS ที่ชี้ว่ายา 3 ตัว ป้องกันการกำเริบ (exacerbation) ได้ดีกว่ายา 2 ตัว
- เปลี่ยนเป็น LABA/ICS แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน (evidence support) การเปลี่ยนจาก LABA/LAMA เป็น LABA/ICS ในการป้องกัน exacerbation โดยทั้งนี้หากการรักษาด้วย LABA/ICS ยังไม่ทำให้การกำเริบ (exacerbation) หรืออาการดีขึ้น สามารถเพิ่ม LAMA เข้าไปอีกได้

หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย LABA/LAMA/ICS แล้ว ยังคงพบว่ามีอาการกำเริบ (exacerbation) ให้พิจารณา ดังนี้

- เพิ่ม roflumilast ให้พิจารณาในผู้ป่วยที่มี FEV<sub>1</sub> < 50% predicted และเป็น chronic bronchitis มีประวัติการรับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย เนื่องจากมีอาการกำเริบ (exacerbation) อย่างน้อย 1 ครั้งในปีที่ผ่านมา โดยการศึกษาของ Leonardo M Fabbri และคณะ<sup>6</sup> ทำการศึกษาแบบ double-blind, multicenter ในผู้ป่วย COPD ที่เป็น moderate-to-severe พบว่าการให้ roflumilast 500 mg/day ร่วมกับ salmeterol หรือ tiotropium เทียบกับ placebo พบว่า กลุ่มที่ได้รับ roflumilast จะมี pre bronchodilator FEV<sub>1</sub> สูงกว่ากลุ่มที่รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่พบอาการข้างเคียงได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย น้ำหนักลด และปวดศีรษะ แต่อาการดังกล่าวจะหายไปเมื่อผู้ป่วยเลิกใช้ยา
- เพิ่ม macrolide มีหลักฐานชัดเจนสำหรับการใช้ azithromycin แต่ต้องพิจารณาเรื่องการพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาประกอบการตัดสินใจด้วย จากการศึกษาของ Sevim Uzun และคณะ<sup>7</sup> ศึกษาแบบ randomized, double blind, placebo-controlled, single-centre trial เปรียบเทียบการให้ azithromycin 500 mg/day 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ติดตามการเกิด exacerbation เป็นเวลา 1 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้ azithromycin มีอาการกำเริบลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบความแตกต่างในการเกิด serious adverse event การศึกษาของ Xavier Pomares และคณะ<sup>8</sup> ศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วย severe COPD ที่ได้รับ azithromycin 500 mg/day 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของ adverse event เมื่อเปรียบเทียบกับ base line พบว่าสามารถลด acute exacerbation, hospitalization และระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาของ Elie Donath และคณะ<sup>9</sup> ศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ azithromycin จะลดความเสี่ยงในการเกิด COPD exacerbation ลง 37% เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo อย่างไรก็ตาม การใช้ azithromycin แบบ long term ยังมีข้อควรระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยา การศึกษาแบบ meta analysis โดย Hui Li และคณะ<sup>10</sup> พบว่า ความเสี่ยงของการดื้อยาในผู้ป่วยที่ได้รับ azithromycin แบบ long term เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo และยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ long term azithromycin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด impairment of hearing
- หยุด ICS หรือการ de-escalate ICS ซึ่งคำถามคือ ผู้ป่วยจะเกิด exacerbate หรือไม่ หลังจากที่ยกดยา ICS จากการศึกษาของ Magnussen และคณะ<sup>11</sup> ทำการศึกษาแบบ double-blind, parallel-group study ในผู้ป่วย 2485 ราย ที่มีประวัติ exacerbation ที่ได้รับ triple therapy ได้แก่ tiotropium 18 mcg daily, salmeterol 50 mcg และ fluticasone 500 mcg twice daily แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ยังคงได้ ICS และอีกกลุ่ม ไม่ได้ ICS พบว่า ไม่ได้แตกต่างกันในการเกิด moderate หรือ severe exacerbation แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น pneumonia

ตารางที่ 5 แนวทางการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย COPD ตาม ABCD grading<sup>1</sup> ของ GOLD Guideline 2017

Patient	Recommended First choice	Alternative choice
A	SABA หรือ SAMA	LABA หรือ LAMA
B	LAMA or LABA ถ้าอาการถาวร ให้ใช้ LAMA + LABA	ICS + LABA
C	LAMA ถ้ามี Exacerbation อีก ให้ใช้ LAMA + LABA	ICS + LABA
D	LAMA+LABA ผู้ป่วย ACOS หรือมี Eosinophil สูง ให้ใช้ ICS + LABA ถ้ายังคงมี Exacerbation อีก ให้ใช้ LAMA + LABA + ICS ถ้าใช้ยา 3 ตัวแล้ว ผู้ป่วยยังคงมี Exacerbation - เพิ่ม roflumilast. ในผู้ป่วย FEV <sub>1</sub> < 50% predicted และมี chronic bronchitis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องรักษาเป็นผู้ป่วยใน - เพิ่ม Macrolide เช่น Azithromycin ในผู้ที่เคยสูบบุหรี่ (ระวังเชื้อดื้อยา)	ICS + LABA ถ้ามี Exacerbation อีก ให้ใช้ LAMA + LABA + ICS ถ้าใช้ยา 3 ตัวแล้ว ผู้ป่วยยังคงมี Exacerbation อีก - ให้เพิ่ม roflumilast. ในผู้ป่วย FEV <sub>1</sub> < 50% predicted และมี chronic bronchitis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องรักษาเป็นผู้ป่วยใน - ให้เพิ่ม Macrolide เช่น Azithromycin ในผู้ที่เคยสูบบุหรี่ (ระวังเชื้อดื้อยา)

**สิ่งที่ต้องประเมินติดตามหลังการรักษาด้วยยา (Pharmacotherapy and other medical treatment)**

เมื่อต้องการปรับแผนการรักษาหรือเมื่ออาการของโรคเพิ่มมากขึ้น ในการติดตามผู้ป่วยแต่ละครั้งจะต้องพิจารณาแผนการรักษาปัจจุบัน และจะต้องติดตามสิ่งต่อไปนี้ ได้แก่

- ขนาดของยาที่ใช้รักษา
- ความร่วมมือในการใช้ยา
- เทคนิคการใช้ยา
- ประสิทธิภาพของแผนการรักษาในปัจจุบัน
- ผลข้างเคียง

## การบริบาลผู้ป่วยโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacologic management)<sup>1</sup>

การบริบาลผู้ป่วยโดยไม่ใช้ยา เช่น การดูแลด้วยตนเอง (Education and self-management), การรักษาทางกายภาพ (Physical activity), การใช้โปรแกรมฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (Pulmonary rehabilitation programs), การออกกำลังกาย (Exercise training), การดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคอง (End of life and palliative care), การสนับสนุนด้านโภชนาการ (Nutritional support), การฉีดวัคซีน (Vaccination) และการบำบัดด้วยออกซิเจน (Oxygen therapy)

ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (Flu vaccination) อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง และแนะนำประโยชน์ของการรับวัคซีนป้องกันปอดอักเสบ (Pneumococcal vaccination) โดยแนะนำในผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุ  $\geq 65$  ปี รวมถึงการตรวจสอบการสูบบุหรี่ แนะนำวิธี และให้การสนับสนุนการเลิกบุหรี่ และให้เริ่มโปรแกรมฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (Pulmonary rehabilitation) ในผู้ป่วยกลุ่ม B-D

## การให้การรักษาเพิ่มเติมอื่นๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบ (Management of exacerbation)<sup>1</sup>

การกำเริบ (Exacerbation) ของ COPD คือ อาการทางระบบหายใจที่แย่งส่งผลให้ต้องมีการรักษาเพิ่มเติม โดยการกำเริบเกิดได้จากหลายปัจจัย สาเหตุหลักได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โดยแบ่งกลุ่มของการกำเริบเป็น mild, moderate และ severe

- กลุ่ม Mild รักษาด้วย short acting bronchodilators (SABDs) เพียงอย่างเดียว
- กลุ่ม Moderate รักษาด้วย SABDs และ antibiotics และ/หรือ oral corticosteroids
- กลุ่ม Severe ผู้ป่วยต้องการการนอนโรงพยาบาล หรือ เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน

เป้าหมายในการรักษาการกำเริบของ COPD คือ ลดผลกระทบของการเกิดการกำเริบ (exacerbation) ในปัจจุบัน และการป้องกันไม่ให้เกิดอีกในอนาคต แนะนำให้ใช้ SABA with or without short-acting anticholinergic (SAMA) ในการรักษา acute exacerbation ควรเริ่มการรักษาด้วย Long-acting bronchodilator โดยเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ก่อนที่จะจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

Systemic steroid สามารถที่จะ improve lung function ( $FEV_1$ ), improve oxygenation และ shorten recovery time รวมถึงลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้ โดยสามารถให้ในระยะเวลาไม่เกิน 5-7 วัน

Antibiotics สามารถที่จะช่วยให้ shorten recovery time ลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ การรักษาลมเหลว และระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล ควรให้เป็นระยะเวลา 5-7 วัน

Methylxanthines ไม่แนะนำเนื่องจากเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Non-invasive mechanical ventilator ควรเลือกเป็นครั้งแรกเมื่อจะให้ ventilation ในผู้ป่วย COPD ที่มี acute respiratory failure โดยไม่มีข้อห้ามใช้แต่อย่างใด เนื่องจาก เพิ่มการแลกเปลี่ยนก๊าซ ลดการทำงานของปอด (work of breathing) และลดความต้องการในการใส่ท่อช่วยหายใจ (need for

intubation) ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล และเพิ่มการอยู่รอดของผู้ป่วย ควรมีการติดตามการเกิด exacerbation และควรมีการป้องกันไม่ให้เกิด exacerbation ในอนาคต

ในผู้ป่วยกลุ่มอาการรุนแรง แนะนำพิจารณาให้ผู้ป่วยใช้ oxygen อย่างน้อยวันละ 15 ชั่วโมง (Long term oxygen therapy) โดยพบว่า การให้ในผู้ป่วยที่เป็น chronic respiratory failure จะช่วยป้องกัน severe hypoxemia ป้องกันการพัฒนาไปสู่ pulmonary hypertension และลดอัตราการตาย<sup>(12,13)</sup> โดยมีข้อบ่งชี้ได้แก่ ระดับ oxygen ในเลือดแดง ( $\text{PaO}_2$ ) < 55 mmHg หรือ  $\text{O}_2$  saturation < 88% หรือ  $\text{PaO}_2 > 55$  แต่ < 66 mmHg ร่วมกับมีความผิดปกติของหัวใจด้านขวา หรือภาวะ Erythrocytosis (มี RBC mass สูง ซึ่งจะก่อให้เกิดภาวะ hyperviscosity และทำให้เกิด thrombosis ตามมา)

แนะนำทางเลือกในการรักษาโดยการผ่าตัด (Lung volume reduction surgery-LVRS) ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ รวมถึง end of life care และ Palliative care

### COPD and Comorbidities<sup>1</sup>

COPD เป็นโรคร่วมได้ทุกโรค และอาจมีผลกระทบต่อสาเหตุของการเกิดโรค โดยทั่วไป การเกิดโรคร่วมไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา COPD และโรคร่วมสามารถรักษาร่วมกับการรักษามาตรฐานของ COPD

Lung cancer พบบ่อยในผู้ป่วย COPD และเป็นสาเหตุหลักของการตาย

Cardiovascular disease มีความสำคัญและพบบ่อยใน COPD

Osteoporosis และ depression/anxiety พบบ่อยและมีความสำคัญ มักไม่ค่อยได้รับการวินิจฉัย มีความสัมพันธ์กับภาวะสุขภาพที่ไม่ดีและการพยากรณ์โรค

Gastrointestinal reflux มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ของ exacerbation และภาวะสุขภาพที่แย่งลง

COPD เป็นส่วนหนึ่งของ multi morbidity care plan ควรให้ความสนใจเรื่อง polypharmacy โดยควรลดให้น้อยที่สุด

### เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017.
2. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34:648-654
3. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. BMC pulmonary medicine 2011; 11:42
4. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax. 2006;61(10):854-62.

5. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(7):524-33.
6. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374(9691):695-703.
7. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(5):361-8.
8. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6(2):449-56.
9. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2013;107(9):1385-92.
10. Li H, Liu D-H, Chen L-L, Zhao Q, Yu Y-Z, Ding J-J, et al. Meta-analysis of the adverse effects of long-term azithromycin use in patients with chronic lung diseases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(1):511-7.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1285-94.
12. Fujimoto K. Long-Term Oxygen Therapy (or Home Oxygen Therapy) for COPD: The Present State and Future Problems. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*: Springer; 2017. p. 195-210.
13. Furlanetto KC, Pitta F. Oxygen therapy devices and portable ventilators for improved physical activity in daily life in patients with chronic respiratory disease. *Expert Review of Medical Devices*. 2017;14(2):103-15.