

ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

Biological Agents for Severe Asthma

วริสสาร กอบเพชรหยก, ภ.บ.¹

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: warissa.kob@gmail.com

Warissa Kobpetchyok, B.Sc. in Pharm¹

Corresponding author e-mail: warissa.kob@gmail.com

ศุภาพิชญ์ แก้วลี, ภ.บ.¹

e-mail: supapitch.kwl@gmail.com

Supapitch Kaewlee, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)¹

e-mail: supapitch.kwl@gmail.com

¹ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี¹ Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

รับบทความ: 15 มิถุนายน 2567

แก้ไข: 4 เมษายน 2568

ตอบรับ: 13 เมษายน 2568

บทคัดย่อ

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้ในทุกกลุ่มอายุ ผู้ป่วยโรคหืดมีการอักเสบของหลอดลมเรื้อรัง หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ มากกว่าปกติ ส่งผลให้เกิดอาการทางเดินหายใจและหืดกำเริบ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงมีการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงร่วมกับยาควบคุมอาการ และอาจมีการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเพื่อควบคุมโรค อย่างไรก็ตามการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยและอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคหืดพบบทบาทของ type 2 inflammation และมีการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทำให้ทราบถึง endotype ของโรคหืดซึ่งส่งผลต่อการเลือกการรักษาแบบมุ่งเป้า รวมทั้งทำนายการตอบสนองต่อการรักษา ในปัจจุบันมี monoclonal antibody ซึ่งเป็นยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ omalizumab ออกฤทธิ์ที่ IgE, mepolizumab และ reslizumab ออกฤทธิ์ที่ interleukin (IL)-5, benralizumab ออกฤทธิ์ที่ IL-5 receptor, dupilumab ออกฤทธิ์ที่ IL-4 receptor และ tezepelumab ออกฤทธิ์เป็น anti-thymic stromal lymphopoietin นอกจากนี้ ยังมียาชีววัตถุในอนาคตที่อยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยเพื่อรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ในบทความนี้ได้ทำการทบทวนพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคหืดชนิดรุนแรง ลักษณะอาการ

Abstract

Asthma is a chronic disease found in all age groups. The patients experience chronic airway inflammation, and are hypersensitive to stimuli leading to exacerbating respiratory symptoms, including asthma exacerbations. Patients with severe asthma always take high-dose inhaled corticosteroids plus symptom-relieving drugs, and oral corticosteroids could be added to control asthmatic diseases. However, taking high doses of oral corticosteroids has been associated with higher rates of morbidity and mortality. It is found that type 2 inflammation has been implicated in the pathophysiology of asthma, and biomarkers have been determined so that the asthma endotype was known and response to therapy could be predicted. Currently, there are monoclonal antibodies, which are biological agents for treating severe asthma, including omalizumab, which acts on IgE, mepolizumab and reslizumab act on interleukin (IL)-5, benralizumab acts on IL-5 receptor, dupilumab acts on IL-4 receptor, and tezepelumab acts as an anti-thymic stromal

ทางคลินิก และลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของโรค การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้อง และหลักการเลือกยาชีววัตถุให้เหมาะกับผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง

lymphopoietin. There are also potential biological agents under investigation for the treatment of severe asthma. This article reviews the pathophysiology of severe asthma, including the disease's phenotype and endotype, as well as relevant biomarkers and recommendations for selecting biological agents suitable for patients with severe asthma.

คำสำคัญ: ยาชีววัตถุ; โรคหืดชนิดรุนแรง

Keyword: biological agents; biologics; severe asthma

การอ้างอิงบทความ:

วรวิสาร กอบเพชรหยก, ศุภาพิชญ์ แก้วลี. ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568; 35(1):70-87.

Citation:

Kobpetchyok W, Kaewlee S. Biological agents for severe asthma. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):70-87.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดชนิดรุนแรงและการรักษาแบบมุ่งเป้า
2. สามารถประยุกต์ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาชีววัตถุในการใช้รักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

บทนำ^{1, 2}

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดลมเรื้อรัง เมื่อหลอดลมตอบสนองไวต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ ผิดปกติ (airway hyperresponsiveness) และเกิดการซ่อมสร้างหลอดลม (airway remodeling) ส่งผลให้เกิดการอุดกั้นของหลอดลม (airflow limitation) ผู้ป่วยโรคหืดจะเกิดอาการหอบเป็นช่วง ๆ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ หายใจเสียงหวีด (wheezing) หายใจไม่เต็มอิ่ม แน่นหน้าอก โดยอาการมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสิ่งกระตุ้นระยะเวลาและความรุนแรง การประเมินความรุนแรงของโรคหืดขึ้นอยู่กับความยากในการรักษาเพื่อควบคุมอาการและการเกิดหืดกำเริบ โดยมีนิยามดังต่อไปนี้

หืดชนิดรุนแรงน้อย (mild asthma) คือ หืดที่สามารถควบคุมได้อย่างดีโดยใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (inhaled corticosteroid; ICS)/formoterol เป็นยาบรรเทาอาการ (reliever) หรือใช้ ICS ขนาด

ต่ำร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์สั้น (short-acting β_2 -agonist; SABA) เป็น reliever

หืดชนิดรุนแรงปานกลาง (moderate asthma) คือ หืดที่สามารถควบคุมได้โดยใช้การรักษาขั้นที่ 3 หรือ 4 เช่น การใช้ ICS ขนาดต่ำหรือปานกลางร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์ยาว (long-acting β_2 -agonist; LABA) เป็นต้น

หืดชนิดรุนแรง (severe asthma) คือ หืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย ICS ขนาดสูง/LABA เป็นเวลา 3 – 6 เดือน หรือต้องใช้ ICS ขนาดสูง/LABA รวมทั้งอาจต้องใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroid; OCS) ในการป้องกันอาการ โดยที่ผู้ป่วยมีการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง มีเทคนิคในการสูดพ่นยาถูกต้อง และมีการตัดปัจจัยอื่น ๆ เช่น การวินิจฉัยโรคผิด โรคที่พบร่วมกับหืด (comorbidity) และการสัมผัสปัจจัยกระตุ้นไปแล้ว เช่น การหยุด

สูบบุหรี่ เป็นต้น แต่ยังไม่สามารถคุมอาการโรคหืดได้ ซึ่งกรณีนี้ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมิน phenotype และพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสมกับแต่ละบุคคล โดยเป้าหมายการรักษาโรคหืดตาม GINA guideline ค.ศ. 2024 คือ การมีผลลัพธ์ระยะยาวในผู้ป่วยแต่ละรายที่ดีที่สุดที่สามารถควบคุมอาการหืด ลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบ ชะลอการเสื่อมสมรรถภาพปอด และลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา OCS ในระยะยาว ซึ่งในบทความนี้จะพบทวนลักษณะอาการทางคลินิก (phenotype) และลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยา (endotype) ของโรคหืด การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่เกี่ยวข้อง รวมถึงยาชีววัตถุ (biological agents) ที่ใช้สำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

โรคหืดชนิดรุนแรง¹

ผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงคาดการณ์ว่ามีประมาณร้อยละ 3-10 ในผู้ป่วยโรคหืด แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดสูงแล้วแต่ผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่สามารถควบคุมอาการได้ เกิดหืดกำเริบโดยไม่สามารถคาดเดา (unpredictable exacerbation) และมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา OCS ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต ภาวะเจ็บป่วยและอัตราการตาย เนื่องจาก OCS เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน กระดูกหัก ปอดติดเชื้อ หัวใจล้มเหลว เบาหวานชนิดที่ 2 โรคซึมเศร้า ต้อกระจก น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เป็นต้น หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืดชนิดรุนแรงควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อทำการประเมินและให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

Phenotype และ endotype ของโรคหืด^{3,4}

นิยามของคำว่า phenotype หมายถึง อาการแสดงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ได้คำนึงถึงกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiological mechanism) ดังนั้น ในโรคที่มีความซับซ้อนซึ่งมีพยาธิสรีรวิทยาแบบผสมผสาน หากให้การรักษาโดยพิจารณาเฉพาะ phenotype อาจไม่เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้ ส่วน endotype

หมายถึง ลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยา หรือกลไกการเกิดโรค ซึ่งทำให้ทราบถึงความแตกต่างในด้านการแสดงออกของอาการ รวมทั้งการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วย ส่งผลให้สามารถนำมาประกอบการตัดสินใจที่จะทำการรักษาแบบมุ่งเป้าได้ (targeted therapy) การนำ endotype มาใช้ในทางปฏิบัติจะต้องวัดหรือระบุตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological indicator) หรือเรียกว่า biomarker

Phenotype ของโรคหืด แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ non-atopic หรือ intrinsic asthma ซึ่งมักพบในเด็กและวัยรุ่นเป็นส่วนใหญ่ และ atopic หรือ extrinsic asthma ซึ่งมักพบในผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตามการแบ่งโรคหืดตามลักษณะของ phenotype โดยพิจารณาจากรุนแรงของโรค ปัจจัยกระตุ้น อายุที่เริ่มมีอาการแสดงของโรคหืดครั้งแรก พบว่า รูปแบบของการอักเสบยังมีความคลุมเครือและไม่สามารถจำแนกออกจากกันได้อย่างชัดเจนเนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มดังกล่าวอาจมีอาการแสดงของโรคทับซ้อนกัน ดังนั้น จึงมีการจัดกลุ่มโรคหืดโดยแบ่งตามกลไกระดับโมเลกุล หรือ endotype ของโรคหืด ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ type 2 (T2)-high และ type 2 (T2)-low

1. T2-high endotype^{1,3}

การอักเสบชนิด type 2 หรือ type 2 inflammation พบได้เป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ cytokine ชนิด T2 ได้แก่ interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13, eosinophil, IgE และ alarmins (IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)) โดยพยาธิสรีรวิทยาการเกิดการอักเสบในโรคหืดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาชีววัตถุ พบว่า cytokine ต่าง ๆ จะทำงานร่วมกันเพื่อตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบเมื่อมีปัจจัยมากระตุ้นเซลล์เยื่อบุผิว เช่น ไวรัสแบคทีเรีย และสารก่อระคายเคืองต่าง ๆ ทำให้เกิดอาการหืดกำเริบตามมาโดยผ่าน IL-25, IL-33 และ TSLP จาก **ตารางที่ 1** แสดงถึงบทบาทหน้าที่และแหล่งกำเนิดของ cytokine ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาโรคหืดชนิด type 2

ใน T2-high สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยโรคหืดภูมิแพ้ที่เริ่มมีอาการเร็ว (early

ตารางที่ 1 เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและ cytokine ที่หลั่งที่เกี่ยวข้องกับพยาธิวิทยาของโรคหืดชนิด type 2^{3,5}

เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ	สารสื่อการอักเสบที่หลั่ง	บทบาทหน้าที่
เซลล์เยื่อปิวในระบบทางเดินหายใจ	Alarmins ได้แก่ thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin (IL)-25 และ IL-33	เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทสำคัญในโรคหืดชนิด T2-high เนื่องจากเมื่อมีสารก่อภูมิแพ้มากระตุ้น เซลล์เยื่อปิวทางเดินหายใจจะหลั่ง TSLP, IL-25 และ IL-33 ออกมา โดย TSLP จะกระตุ้น dendritic cells เพื่อส่งสัญญาณกระตุ้นไปยัง T cell และ B cell ส่วน IL-25 และ IL-33 จะกระตุ้น group 2 innate immune cells (ILC2) และเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบต่อไป
Group 2 innate immune cells (ILC2)	IL-5 และ IL-13	ซ่อมสร้างเนื้อเยื่อที่เสียหายในโรคหืด (remodeling process)
T helper cell type 2 (Th2)	Th2 cytokines ได้แก่ IL-4, IL-5 และ IL-13	IL-4 และ IL-13 จะกระตุ้นให้ goblet cell ทำให้เกิดการสร้างและหลั่งเมือกออกมา และยังทำให้เพิ่มการสร้าง nitric oxide จากการกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase ส่งผลให้ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) เพิ่มขึ้น ส่วน IL-5 จะกระตุ้นการเติบโตและสมบูรณ์ของ eosinophil
Eosinophil	Eotaxins	Eotaxins จับกับตัวรับ chemokine C receptor 3 (CCR3) บน eosinophil ตัวอื่นเพื่อกระตุ้นให้ eosinophil จำนวนมากไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ และหลั่งสารสื่ออักเสบออกมา ส่งผลให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดเลือดที่เรียกว่า bronchial fibroblasts ซึ่งมีลักษณะของเยื่อปิวทางเดินหายใจที่หนาตัวขึ้น กระบวนการนี้ส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดหดตัวมากขึ้นด้วย (bronchoconstrictor)
B lymphocyte	Immunoglobulin E (IgE)	เมื่อมีสิ่งกระตุ้นภูมิแพ้ specific IgE จะจับกับตัวรับ FcεpsilonRI (FcεRI) บน mast cell และตัวรับ FcεRII บน antigen-presenting cells (APCs) กระตุ้นการสร้างและหลั่ง prostaglandin D2 (PGD2) ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินหลังได้รับแอนติเจนหลักนาที่-ซิวโม่ง (immediate hypersensitivity) และเนื่องจากกลไกนี้เตรียมบริเวณทางเดินหายใจไว้รับ FcεRI จึงทำให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดเลือดจากการที่ IgE มากกระตุ้นในผู้ป่วยโรคหืดระดับรุนแรง ในขณะที่เดียวกัน IgE ที่ไปกระตุ้น mast cell ส่งผลให้เกิดการทำลายของหลอดเลือด ทำให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมายังบริเวณดังกล่าวมากขึ้น นำไปสู่การเกิดการซ่อมสร้างหลอดเลือดได้เช่นกัน

ตารางที่ 1 เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและ cytokine ที่หลั่งที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดชนิด type 2^{3,5} (ต่อ)

เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ	สารสื่อการอักเสบที่หลั่ง	บทบาทหน้าที่
Mast cell	Prostaglandin D2 (PGD2)	PGD2 ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและเพิ่มคุณสมบัติความเป็นเยื่อผ่านของหลอดเลือด มีการศึกษาพบว่า mast cells มีหลายหน่วยย่อย (subtype) ซึ่งมีคุณสมบัติต่างกันออกไป เนื่องจาก mast cell ที่มีคุณสมบัติสร้าง PGD2 ได้ปริมาณมากสามารถทำนายการเกิดโรคหืดชนิด T2 ที่ควบคุมได้ยากรวมถึงโรคหืดชนิดรุนแรง เมื่อตรวจวิเคราะห์จากน้ำล้างหลอดลมถุงลม (broncho-alveolar lavage; BAL) ในผู้ป่วยโรคหืดระดับรุนแรงจะพบ PGD2 ในความเข้มข้นสูงกว่าผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลาง-ไม่รุนแรง ในทำนองเดียวกัน ตัวรับ PGD2 ก็พบได้มากบน Th2 cells, eosinophil, ILC2 และเยื่อผิวทางเดินหายใจ และพบได้มากที่สุดในบริเวณหลอดลม
Basophil	IL-4	เพิ่มความหนาของผนังหลอดลมจากกระบวนการอักเสบ

onset allergic asthma) และกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดชนิด eosinophil ที่เริ่มมีอาการช้า (late onset eosinophilic asthma) โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดภูมิแพ้ที่เริ่มมีอาการเร็ว มักมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก และพบได้ในผู้ใหญ่ร้อยละ 50 ซึ่งเป็นโรคหืดที่พบได้ทั่วไป ลักษณะของผู้ป่วยจะมีระดับ immunoglobulin E (IgE) ในเลือดสูง หรือมีปฏิกิริยาทางผิวหนังเป็นบวกเมื่อทดสอบทางผิวหนัง (positive skin testing) และอาจมีโรคร่วม เช่น โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) และโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดชนิด eosinophil ที่เริ่มมีอาการช้ามักพบในผู้ใหญ่ ลักษณะของผู้ป่วยจะมีระดับ eosinophil ในเลือดและเสมหะสูง หรือมีระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) สูง และอาจมีโรคร่วม เช่น ไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) ร่วมกับริดสีดวงจมูก (nasal polyp)

2. T2-low endotype⁶

ปัจจุบันยังไม่มีคำนิยามสำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม T2-low endotype ที่แน่ชัด ในทางปฏิบัติจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดแบบ T2-low endotype จากการตรวจไม่พบ biomarker ที่จำเพาะกับ T2-high endotype ส่วนสารสื่ออักเสบที่คาดว่าจะมีบทบาทสำคัญใน T2-low endotype ได้แก่ Th1, Th17 และ alarmins ซึ่งประกอบด้วย IL-25, IL-33 และ TSLP พบว่า alarmins เป็นสารที่หลั่งจากเยื่อบุทางเดินหายใจ (airway epithelial cell) เพื่อตอบสนองในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย หรือมีการอักเสบจากสิ่งกระตุ้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคหืดชนิดนี้ ได้แก่ ประวัติการสูบบุหรี่ โรคอ้วน การสัมผัสมลพิษทางอากาศ ผู้สูงอายุ การติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส เป็นต้น ซึ่ง T2-low endotype มี 2 phenotype ได้แก่

2.1 Neutrophilic phenotype พบได้ร้อยละ 5-22 ในผู้ป่วยโรคหืด มักตรวจพบ neutrophil ในเสมหะร้อยละ 64 หรือมากกว่า นอกจากนี้ยังตรวจพบสารสื่ออักเสบอื่น ๆ ได้แก่ IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF-alpha รวมถึงเชื้อ *Haemophilus influenzae* และ *Moraxella*

la catarrhalis ในทางเดินหายใจซึ่งจะไปกระตุ้น Th17 cell และเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบต่อไป แต่มักตอบสนองต่อ ICS ได้ไม่ดีและผู้ป่วยจะมีประสิทธิภาพการทำงานของปอดที่ลดลง

2.2 Paucigranulocytic phenotype มักตรวจไม่พบ eosinophil และสารสื่ออักเสบอื่น ๆ ในสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีอาการแสดงของโรคหืดชนิดรุนแรงได้ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหืดชนิดรุนแรงมักตรวจพบ FeNO สูง และตรวจพบ IL-33 และ IL-8 ในสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจสูง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

โดยสรุป ลักษณะโรคหืดชนิดรุนแรงแบบ T2-high และ T2-low แสดงใน [ตารางที่ 2](#)

Biomarker ที่มีการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคหืดชนิดรุนแรง^{1,3,6}

การตรวจ biomarker ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหืดชนิดรุนแรงทำให้ทราบถึง endotype ของผู้ป่วยว่าเป็นชนิด T2-high หรือ T2-low ส่งผลต่อการเลือกการรักษาแบบมุ่งเป้า รวมทั้งทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้ จาก GINA guideline ค.ศ. 2024 แนะนำให้มีการตรวจ biomarker 5 ชนิดดังต่อไปนี้

1. Eosinophil ในเสมหะ (sputum eosinophil) เป็น biomarker ที่จะตรวจพบในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง T2-high ประมาณร้อยละ 40-60 เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับ eosinophil ดังนั้น จึงเป็นการตรวจวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) เกณฑ์การวินิจฉัยคือ พบ eosinophil ในเสมหะมากกว่าร้อยละ 3 ขึ้นไป อย่างไรก็ตาม การตรวจชนิดนี้ไม่ใช่สำหรับการตรวจโดยทั่วไปเนื่องจากค่อนข้างยุ่งยาก

Eosinophil ในเลือด (peripheral blood eosinophil) การตรวจชนิดนี้พบว่าไม่สัมพันธ์กับการอักเสบของทางเดินหายใจที่เกี่ยวข้องกับ eosinophil เสมอไป แต่สามารถใช้สนับสนุนในการวินิจฉัยการอักเสบในทางเดินหายใจที่เกิดจาก eosinophil ได้ ในทางปฏิบัติ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบลักษณะของโรคหืดชนิดรุนแรงแบบ T2-high และ T2-low⁶

ลักษณะของโรค	T2-high asthma	T2-low asthma
ระยะเวลาการเกิดโรค	เร็ว	ช้า
อาการ	มี/ไม่มี	มี
โรคอ้วน	อาจพบได้	พบได้บ่อย
ประวัติการสูบบุหรี่	อาจพบได้	พบได้บ่อย
การตอบสนองต่อ ICS	ดี	ไม่ดี
ความรุนแรงของโรคหอบหืด	รุนแรงน้อยถึงมาก	มักจะรักษายาก
การควบคุมอาการของโรคหอบหืด	ขึ้นอยู่กับรายบุคคล	มักจะควบคุมไม่ได้
ระดับ eosinophil ในเสมหะ	พบในระดับปกติถึงสูง	ไม่พบ
ระดับ neutrophil ในเสมหะ	อาจพบได้	พบได้บ่อย
ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO)	พบในระดับปกติหรือมีการเพิ่มขึ้นกว่าปกติ	พบในระดับปกติ

จะส่งตรวจ absolute eosinophil count (AEC) หากพบ AEC 150-400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะสามารถนำไปทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-IL-5 และ anti-IL-5R ได้ โดยพบว่าหากมี AEC สูง และใช้ anti-IL-5 หรือ anti-IL-5R จะทำให้ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบ และเพิ่มสมรรถภาพปอดได้

2. ปริมาณ IgE รวมทั้งหมดในเลือด (serum total IgE) เป็น biomarker ที่ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิแพ้กรรมพันธุ์ (atopy) โดยระดับ IgE ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหืดชนิด allergic asthma ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยสามารถใช้ระดับ IgE รวมทั้งหมดในเลือดในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-IgE ได้ แต่ผู้ป่วย T2-high ที่มีระดับ IgE สูงอาจไม่ได้มีภาวะภูมิแพ้กรรมพันธุ์ทุกราย

3. การทดสอบทางผิวหนัง (allergen sensitization panel) เป็น biomarker เพื่อแบ่งประเภทของโรคหืดเนื่องจากมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของ allergen sensitization ซึ่งวัดจาก serum-specific IgE โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีประวัติภูมิแพ้ร่วมกับโรคหืด หากพบว่ามี allergen-specific IgE titer สูง มักเป็นผู้-

ป่วยชนิด T2-high และใช้ยืนยันการวินิจฉัย early-onset allergic asthma ได้

4. ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) เป็น bio-marker ที่วัดได้สะดวกและมีประโยชน์ เนื่องจากเซลล์เยื่อบุผิวทางเดินหายใจ รวมทั้ง eosinophil และ macrophage สามารถผลิตก๊าซไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) ได้จากการเปลี่ยนกรดอะมิโน L-arginine เป็น L-citrulline โดยใช้เอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ดังนั้น ในผู้ป่วย T2-high จะพบการผลิต NO เพิ่มขึ้น หากพบระดับความเข้มข้นของ FeNO ในผู้ใหญ่ (ที่ไม่สูบบุหรี่) มากกว่า 50 ส่วนในพันล้านส่วน (parts per billion; ppb) หรือมากกว่า 35 ppb ในเด็ก แสดงว่าการอักเสบในทางเดินหายใจเกิดจาก eosinophil และมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดสูง ร่วมกับ FeNO สูง แสดงว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติและการเกิดหืดกำเริบ

เกณฑ์การวินิจฉัยตามแนวทางของ GINA ค.ศ. 2024 ว่าเป็นผู้ป่วยชนิด type 2 inflammation หรือ

ไม่ จะพิจารณาจากการเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ high dose ICS หรือได้รับ OCS ทุกวัน และมี biomarker ได้แก่ eosinophil ในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ/หรือ FeNO ≥ 20 ppb และ/หรือ eosinophil ในเสมหะ $\geq$ ร้อยละ 2 และ/หรือ มีหืดกำเริบจากสารก่อภูมิแพ้ (allergen)

การรักษามุ่งเป้าในโรคหืดชนิดรุนแรง^{1,4,7}

จากแนวทางของ GINA ค.ศ. 2024 ได้จำแนกยาชีววัตถุเป็น 4 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. anti-IgE ได้แก่ omalizumab

เป็น monoclonal antibody ต่อ IgE มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับ IgE ที่อยู่ในกระแสเลือดโดยตรง ทำให้ยับยั้ง IgE ที่จะไปจับกับ IgE receptor ส่งผลให้ป้องกันการปลดปล่อยสารสื่ออักเสบที่กระตุ้นโดย IgE และทำให้เกิดการ downregulation ของ IgE receptor บน mast cell และ basophil ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IgE คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงจากสารก่อภูมิแพ้ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 260 เซลล์ต่อไมโครลิตร FeNO ≥ 20 ppb มีอาการหืดกำเริบเมื่อสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุต่ำกว่า 18 ปี

2. anti-IL-5 และ anti-IL-5R ได้แก่ mepolizumab, reslizumab และ benralizumab

IL-5 ทำให้เกิดกระบวนการสร้าง แบ่งตัว และกระตุ้น eosinophil ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดลม สร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) สร้าง mucus และทำให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดลมทำให้หลอดลมตีบแคบถาวร โดยยาที่เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-5 ได้แก่ mepolizumab และ reslizumab มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับ IL-5 โดยตรง ทำให้ยับยั้งการจับของ IL-5 กับ alpha chain ของ IL-5 receptor บน eosinophil และ basophil ส่งผลให้ระดับ eosinophil ลดลงในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อ สำหรับ benralizumab เป็น monoclonal antibody มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับโดยตรงบริเวณ IL-5 alpha receptor บนผิว

ของ eosinophil และ basophil ส่งผลให้ป้องกันการจับกันระหว่าง IL-5 และ IL-5 alpha receptor นอกจากนี้ยังสามารถทำให้ eosinophil และ basophil ตายได้จากกระบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-5 หรือ anti-IL-5R คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงชนิด eosinophilic ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงมาก (≥ 150 หรือ ≥ 300 เซลล์ต่อไมโครลิตร) มีหืดกำเริบหลายครั้งในช่วงปีที่ผ่านมา ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุ 18-40 ปี และผู้ที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงด้วย

3. anti-IL-4R α ได้แก่ dupilumab

เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-4 receptor บริเวณ alpha subunit ส่งผลให้ยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณของทั้ง IL-4 และ IL-13 ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-4R α คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงชนิด eosinophilic หรือ T2-high ซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง 150 - 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือ FeNO ≥ 25 ppb หรือรับประทาน OCS อย่างต่อเนื่องทุกวัน

4. anti-TSLP ได้แก่ tezepelumab

TSLP ถูกสร้างขึ้นจากการกระตุ้นเนื้อเยื่อผิวหนังของปอด เนื่องจาก TSLP มีการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ เช่น ไวรัส แบคทีเรีย สารก่อภูมิแพ้ สารเคมีที่ก่อระคายเคือง และการบาดเจ็บทางร่างกาย เป็นต้น จึงถือว่า TSLP เป็น upstream inflammatory cascade ดังนั้นจึงส่งผลได้อย่างกว้างขวางต่อ cytokine ต่าง ๆ เมื่อ TSLP จับที่ dendritic cell ส่งผลให้เพิ่มการตอบสนองใน T2 inflammation (IL-4, IL-5, IL-13) tezepelumab เป็น monoclonal antibody โดยตรงต่อ TSLP receptor และสามารถจับกับ TSLP ในเลือด ส่งผลให้ลดการกระตุ้น dendritic cell ลักษณะของผู้ที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-TSLP คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง หรือ FeNO สูง นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ biomarker ของ T2 ต่ำได้

การเลือกใช้ยาทั้ง 4 กลุ่มสามารถศึกษาได้จากข้อมูลที่แสดงเปรียบเทียบไว้ใน **ตารางที่ 3**

นอกเหนือจากยาดังกล่าวข้างต้น ยังมียาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง (**ตารางที่ 4**) ได้แก่ ยาในกลุ่ม anti-IL-33 (tozorakimab และ itepekimab) ยาในกลุ่ม anti-serum stimulation 2 หรือ anti-ST2 (astegolimab และ melrilimab) โดยยาทั้ง 2 กลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการจับกันระหว่าง IL-33 และ ST2 ยาในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับ chemo-attractant receptor-homologous molecule ที่อยู่บน Th2 cells (CRTH2) ได้แก่ selective-CRTH2 receptor antagonist (fevipirant) ที่ออกฤทธิ์ป้องกันการจับกันระหว่าง PGD2 และ CRTH2 receptor¹⁶ ยาในกลุ่ม chemokine C receptor (CCR) ได้แก่ CCR3 antagonist ที่ออกฤทธิ์ป้องกันการจับกันระหว่างตัวรับ CCR3 และ eotaxin ที่หลั่งออกมาจาก eosinophil ที่ถูกกระตุ้น¹⁷ และ CCR4 antagonist ที่ยับยั้งการจับกันระหว่างตัวรับ CCR4 และ chemokines thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) และ monocyte-derived chemokine (MDC)¹⁸

ในปัจจุบันพบว่ายาในกลุ่ม anti-IL-33, anti-ST2 และ anti-TSLP มีข้อมูลความปลอดภัยที่ยอมรับได้ ลดการเกิดหืดกำเริบและช่วยในการควบคุมโรคหืดในระยะสั้น ในอนาคตยาในกลุ่มดังกล่าวอาจนำมาใช้ในกลุ่มโรคหืดและถุงลมโป่งพอง เนื่องจากมีงานวิจัยซึ่งทำการประเมินบทบาทของ epithelial alarmins เหล่านี้ในการควบคุมโรคหืดในระยะยาว (asthma remission) ซึ่งอาจเป็นความหวังใหม่ในการรักษาโรคหืด¹⁹

การติดตามการรักษา¹

ควรติดตามผู้ป่วยรายบุคคลโดยใช้แนวทาง “ประเมิน ปรับ ทบทวน” โดยใช้ระยะเวลา 4-6 เดือนในการประเมินประสิทธิผลของยาชีววัตถุ หากยังไม่สามารถประเมินการตอบสนองต่อยาชีววัตถุได้ชัดเจน อาจให้ยาต่ออีก 6-12 เดือน และในช่วงแรกของการให้ยาควรประเมินด้านความปลอดภัยร่วมด้วย เช่น dupilumab

ทำให้เพิ่มระดับ eosinophil ยาชีววัตถุทุกชนิดมีรายงานทำให้เกิดอาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีดยา เป็นต้น นอกจากนี้ dupilumab และ mepolizumab มีรายงานว่าทำให้เกิดการติดเชื้อสวัดหรือสุกใส อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีคำแนะนำจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้ฉีดวัคซีนป้องกันสวัดหรือสุกใสก่อนเริ่มยาดังกล่าว^{11,14}

แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการประเมินการตอบสนองต่อยาชีววัตถุที่ชัดเจน แต่สิ่งที่สะท้อนถึงการตอบสนองต่อการรักษาอาจพิจารณาจากอาการของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยควรลดจำนวนการเกิดหืดกำเริบ ควบคุมอาการของโรคหืดและโรคร่วมที่เกี่ยวข้องได้ดีขึ้น มีสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่ต้องใช้ยา OCS ควรสามารถลดขนาดยาและควบคุมอาการของโรคได้ โดยคำแนะนำจากแนวทางของ GINA ค.ศ. 2024 ควรลดหรือหยุด OCS ก่อนเป็นลำดับแรกจากนั้นให้ติดตาม FeNO การควบคุมอาการหืด วัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง และภาวะกระดูกพรุน นอกจากนี้ควรประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วย และอาการข้างเคียงจากยา สำหรับการลดขนาดยา ICS/formoterol ควรทำการลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ แต่ไม่ควรหยุดยา ICS ในผู้ป่วยที่เป็นหืดชนิดรุนแรง

หากพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาชีววัตถุไม่ดีเพียงพอ โดยยังมีอาการโรคหืดรุนแรง หรือหืดกำเริบ ควรมีการทบทวนทั้งด้านการควบคุมโรคร่วม การใช้ยาชีววัตถุ และยาควบคุมอาการอื่น ๆ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เทคนิคในการใช้ยาอย่างถูกต้อง เป็นต้น รวมทั้งพิจารณาว่าเกิดแอนติบอดีต่อต้านยาหรือไม่ และแพทย์ควรประเมิน phenotype และทางเลือกในการวินิจฉัยผู้ป่วยซ้ำ อย่างไรก็ตามไม่ควรหยุด ICS แต่สามารถหยุดยาเสริมที่ไม่เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้

ควรมีการประเมิน phenotype ของโรคหืด และ biomarker ต่าง ๆ ซ้ำก่อนที่จะมีการเปลี่ยนเป็นยาชีววัตถุชนิดอื่น ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำในการให้ยาชีววัตถุ 2 ชนิดควบคู่กัน เนื่องจากราคาสูงและไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนถึงประโยชน์ในการใช้ร่วมกัน

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า^{1,8}

Omalizumab (anti-IgE)	Mepolizumab (anti-IL-5)	Reslizumab (anti-IL-5)	Benralizumab (anti-IL-5R)	Dupilumab (anti-IL-4Rα)	Tezepelumab (anti-TSLP)
ข้อบ่งใช้ และลักษณะ ของผู้ป่วยที่เหมาะสม กับยา	Severe allergic asthma และ chronic idiopathic urticaria ที่ มี IgE 30-1,500 units/ mL	Severe eosinophilic asthma, EGPA, hyper- eosinophilic syn- drome ที่มี eosinophil ≥150/microliter	Severe eosinophilic asthma ที่มี eosino- phil ≥150/microliter	Severe eosinophilic asth- ma ที่มี eosinophil ≥150/ microliter	Severe asthma ไม่ กำหนดระดับ eosino- phil
อายุผู้ป่วย (ปี) ที่ขึ้นทะเบียน	≥6	≥6	≥12	≥6	≥12
ขนาดยา และการ บริหารยา	• 75 – 375 mg SC ทุก 2 – 4 สัปดาห์ (ขึ้นกับ ระดับ IgE ก่อนเริ่มยา และน้ำหนักตัว) หากได้ รับขนาดยา ≥ 225 mg ควรแบ่งฉีดมากกว่า 1 ตำแหน่ง • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน ⁹	• อายุ 6-11 ปี: 40 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ • อายุ ≥ 12 ปี: 100 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• 3 mg/kg IV เป็นเวลา 20-50 นาที (ห้าม IV bolus หรือ IV push) ทุก 4 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• อายุ 6-11 ปี: ขนาดยาขึ้น กับน้ำหนักตัว - 15 ถึง <30 kg: 300 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ - ≥30 kg: 200 mg SC ทุก 2 สัปดาห์ • อายุ ≥ 12 ปี: 400 mg SC ตามด้วย 200 mg SC ทุก 2 สัปดาห์ กรณีผู้ ป่วย OCS-dependent asthma หรือมี atopic dermatitis ระดับปาน กลางถึงรุนแรง เริ่มขนาดยา 600 mg SC ตามด้วย 300 mg SC ทุก 2 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• 210 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า^{1,8} (ต่อ)

Omalizumab (anti-IgE)	Mepolizumab (anti-IL-5)	Reslizumab (anti-IL-5)	Benralizumab (anti-IL-5R)	Dupilumab (anti-IL-4Rα)	Tezepelumab (anti-TSLP)
• ลดการเกิดที่ดักจับ • ควบคุมอาการ • เพิ่มสมรรถภาพการทำงาน • เพิ่มคุณภาพชีวิต	• ลดจำนวน eosinophil ในเลือดและเสมหะ • ควบคุมอาการ • เพิ่มสมรรถภาพการทำงาน • เพิ่มคุณภาพชีวิต • ลดการใช้ OCS	• ลดจำนวน eosinophil ในเลือดและเสมหะ • ลดการเกิดที่ดักจับ • ควบคุมอาการ • เพิ่มสมรรถภาพการทำงาน • เพิ่มคุณภาพชีวิต	• ลดจำนวน eosinophil ในเลือดและเสมหะ • ลดการเกิดที่ดักจับ • ควบคุมอาการ • เพิ่มสมรรถภาพการทำงาน • เพิ่มคุณภาพชีวิต	• ลดการเกิดที่ดักจับ • เพิ่มสมรรถภาพปอด FEV1 • ลดการใช้ OCS	• ลดจำนวน eosinophil ในเลือด • ลดการเกิดที่ดักจับ • เพิ่มสมรรถภาพการทำงาน • ลดปริมาณ FeNO
อาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาแพ้ยา (อาการรุนแรง ร้อยละ 12)) ส่วนใหญ่อุบัติภายใน 1 ชั่วโมง, อาการแพ้รุนแรง (anaphylaxis) (< ร้อยละ 1), โรคหลอดเลือดดำ (thromboembolic diseases) (< ร้อยละ 3), เกิดแอนติบอดี (anti-body development) (< ร้อยละ 1)¹⁰	ปฏิกิริยาแพ้ยา (ร้อยละ 8-15), ปวดศีรษะ (ร้อยละ 19), anaphylaxis (< ร้อยละ 1), เกิด human anti-human neutralizing antibody (< ร้อยละ 1), งูสวัด (< ร้อยละ 1) (แนะนำให้วัคซีนป้องกันโรคสุรฎกก่อนเริ่มยา)¹¹	เกิด human anti-human neutralizing antibody (< ร้อยละ 5), anaphylaxis (ร้อยละ 0.3) สามารถเกิดในระหว่างให้ยาภายใน 30 นาทีหรือหลังให้ยาเสร็จ, ระดับ creatine phosphokinase (CPK) เพิ่มขึ้นชั่วคราว (ร้อยละ 20)¹²	เกิด human anti-human neutralizing antibody (ร้อยละ 6-9), eosinophil เพิ่มขึ้นชั่วคราว (ร้อยละ 4) (eosinophil > 3,000 cells/mL (ร้อยละ 1.2)), anaphylaxis และภาวะภูมิไวเกินอื่น ๆ (ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเร็ว), ปวดบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 3)¹⁵		

FeNO = fractional exhaled nitric oxide; IgE = immunoglobulin E; OCS = oral corticosteroid; IV = intravenous; SC = subcutaneous

	Tozorakimab (anti-IL-33)	Itepekimab (anti-IL-33)	Astegolimab (anti-ST2)	Melrilimab (anti-ST2)	Fevipirant ²¹⁻²³	GSK2239633 ¹⁸	GW766944 ¹⁷
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้งการจับของ IL-33 กับ ST2 receptor	ยับยั้งการจับของ IL-33 กับ ST2 receptor	จับ ST2 receptor เพื่อป้องกันไม่ให้ IL-33 มาจับ ¹⁹	จับ ST2 receptor เพื่อป้องกันไม่ให้ IL-33 มาจับ ¹⁹	Selective-CRTH2 receptor antagonist	ยับยั้งการจับของ eotaxin กับ CCR4 receptor (CCR3 antagonist)	ยับยั้งการจับของ eotaxin กับ CCR3 receptor (CCR3 antagonist)
ประเภทของงานวิจัย	Phase II (FRONTIER-3)	Phase II	Phase II	Phase IIa	Phase III (ZEAL-1 และ ZEAL-2)	Phase I	Phase II
ผู้ป่วยที่ได้รับเลือกให้ใช้ยา	โรคหืดชนิดรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ในผู้ป่วยอายุ 18–65 ปี	โรคหืดชนิดรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในผู้ป่วยอายุ 18–70 ปี	โรคหืดชนิดรุนแรงในผู้ป่วยอายุ 18–75 ปี	โรคหืดชนิดรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในผู้ป่วยอายุ ≥18 ปี ที่ใช้ ICS ขนาดสูง	โรคหืดชนิดรุนแรงที่ได้ inhaled corticosteroids (ICS) และไม่สามารถคุมอาการได้ (severe uncontrolled asthma)	อาสาสมัครสุขภาพดี	โรคหืดที่มี eosinophil ในเสมหะ ≥ ร้อยละ 4.9 อายุ 18-75 ปี

ตารางที่ 4 ยาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า²⁰ (ต่อ)

	Tozorakimab (anti-IL-33)	Itepekimab (anti-IL-33)	Astegolimab (anti-ST2)	Melrilimab (anti-ST2)	Fevipirant ²¹⁻²³	GSK2239633 ¹⁸	GW766944 ¹⁷
ขนาดยาที่ใช้	1:1:1	1:1:1:1	1:1:1:1	1:1	ZEAL-1 และ	100 mcg IV เป็น	• 300 mg รับประทาน- ทานวันละ 2 ครั้ง
งานวิจัยและยา	• ยาขนาดต่ำ	• Itepekimab	• 70 mg ทุก 4 สัปดาห์	• 10 mg/kg IV ทุก 4 สัปดาห์	ZEAL-2:	เวลา 15 นาที	• ยาหลอก
เปรียบเทียบ	• ยาขนาดสูง	อย่างเดียวก ทุก 2 สัปดาห์	• 210 mg ทุก 4 สัปดาห์	• ยาหลอก	• fevipirant 150 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง		
	• ยาหลอก	• Itepekimab ร่วมกับ dupilumab ทุก 2 สัปดาห์	• 490 mg ทุก 4 สัปดาห์		• ยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์		
		• dupilumab อย่างเดียวก ทุก 2 สัปดาห์	• ยาหลอก		LUSTER-1 และ LUSTER-2:		
		• ยาหลอก			• Fevipirant 150 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง		
					• Fevipirant 450 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง		
					• ยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 52 สัปดาห์		

ตารางที่ 4 ยาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า²⁰ (ต่อ)

	Tozorakimab (anti-IL-33)	Itepekimab (anti-IL-33)	Astegolimab (anti-ST2)	Melrilimab (anti-ST2)	Fevipirant ²¹⁻²³	GSK2239633 ¹⁸	GW766944 ¹⁷
ผลการศึกษา	ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงและต่ำเป็นเวลา 16 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาหลอก ²⁴	การใช้ยา itepekimab เพียงชนิดเดียวสามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่หากใช้ยา itepekimab ร่วมกับ dupilumab พบว่าไม่ลดอัตราการเกิดหืดที่ทำการรักษาได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ²⁰	Astegolimab 490 mg สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และเพิ่มสมรรถภาพของปอดได้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	ผู้ป่วยที่ได้ melrilimab สามารถคุมอาการโรคหืดได้มากกว่าผู้ป่วยที่ยาหลอก	การเกิดหืดกำเริบฉับพลันและสมรรถภาพการทำงานของปอดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก	ระดับยาในเลือดไม่เพียงพอต่อการยับยั้ง CCR4 receptor จึงไม่ถูกนำมาศึกษาในขั้นถัดไป	ลดภาวะหลอดลมไวเกินได้ (airway hyper-responsiveness) แต่ไม่มีผลต่อระดับ eosinophil ในเสมหะและเลือด

อภิปราย

จากความก้าวหน้าในการเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดชนิดรุนแรงทำให้ในปัจจุบันมียาใหม่ซึ่งเป็นชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจำเป็นต้องมีการตรวจ phenotype และ endotype ก่อนเพื่อเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย โดยยาชีววัตถุมีข้อดีเหนือกว่ายาทั่วไปในกรณีผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงเนื่องจากมีหลักฐานชัดเจนในการลดหืดกำเริบ เพิ่มคุณภาพชีวิต เพิ่มการควบคุมอาการ เพิ่มสมรรถภาพปอด รวมทั้งช่วยลดปริมาณการใช้ OCS ในระยะยาวได้ อย่างไรก็ตามยาชีววัตถุยังมีราคาสูง และในประเทศไทยมีการกำหนดแนวทางกำกับกับการเบิกจ่ายค่ายาสำหรับผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง เช่น omalizumab, benralizumab, dupilumab และ mepolizumab (ในอนาคต) เป็นต้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคและให้สอดคล้องกับแนวเวชปฏิบัติล่าสุดในปัจจุบัน ซึ่งผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงจะต้องมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบทางเดินหายใจ หรือสาขาอายุรศาสตร์โรคภูมิแพ้เป็นผู้ดูแลและติดตามการรักษา โดยมีแนวทางการเลือกใช้ยาชีววัตถุเพื่อรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ดังแสดงในรูปที่ 1 นอกจากนี้ ข้อจำกัดในปัจจุบันยังรวมถึงการตรวจ biomarker ที่ไม่อาจทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป

สำหรับบทบาทของเภสัชกรในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ การประเมินและทบทวนเทคนิคการสูดพ่นยา ICS/LABA ที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย ติดตามความร่วมมือการใช้ยา ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชีววัตถุรวมทั้งยาอื่น ๆ

ที่ใช้ร่วม และการแนะนำผู้ป่วยเรื่องการฉีดวัคซีนที่จำเป็นต่าง ๆ เป็นต้น

บทสรุป

ยาชีววัตถุมีประสิทธิภาพในการใช้รักษาโรคหืดชนิดรุนแรงประเภท T2-high โดยผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องใช้ยาชีววัตถุควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทางเนื่องจากก่อนการเริ่มยาชีววัตถุต้องทำการประเมินการรักษาอย่างละเอียด ในปัจจุบันมีการตรวจ biomarker และประเมินโรคภูมิแพ้ร่วมเพื่อเลือกยาให้เหมาะสมกับลักษณะผู้ป่วยแต่ละราย หลังรักษาด้วยยาชีววัตถุแล้ว 3-6 เดือน ควรควบคุมอาการโรคหืดได้ และสามารถลดขนาด OCS ลงได้เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว และเพิ่มคุณภาพชีวิต

ยาชีววัตถุที่ GINA guideline ค.ศ. 2024 แนะนำให้ใช้เสริมในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab และ tezepelumab ซึ่งยาชีววัตถุทุกตัวมีอาการข้างเคียงหลังฉีดยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการเจ็บบริเวณที่ฉีด

ในปัจจุบันยังคงมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยาชีววัตถุในการใช้รักษาโรคหืดในระยะสั้นและระยะยาว ที่จะช่วยรักษาการซ่อมสร้างหลอดลมซึ่งเป็นคุณลักษณะสำคัญของโรคหืด ดังนั้น การมีความรู้ความเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของโรคและกลไกการออกฤทธิ์ของยาชีววัตถุแต่ละชนิด จะส่งผลให้การเลือกให้ยาชีววัตถุมีความเหมาะสมกับผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงในแต่ละ phenotype และ endotype



Anti-IL-4R α = anti-interleukin-4 receptor subunit α ; Anti-IL-5 = anti-interleukin-5; Anti-IL-5R = anti-thymic stromal lymphopoietin; Anti-IL-5 = anti-interleukin-5; Anti-IL-5R = anti-interleukin-5 receptor; Anti-TSLP = anti-thymic stromal lymphopoietin; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = immunoglobulin E; IL = interleukin; OCS = oral corticosteroid; LABA = long-acting β 2-agonist

รูปที่ 1 แนวทางการเลือกใช้ยาฆ่าวัชพืชเพื่อรักษาโรคหัดชนิดรุนแรง^{4,5}

เอกสารอ้างอิง

- GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2024 update) [Internet]. n.p.: Global Initiative for Asthma (GINA); 2024 [cited 2024 Jun 1]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
- Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(12):3538-52. doi: 10.1111/all.15473.
- Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
- Shah PA, Brightling C. Biologics for severe asthma - which, when and why? *Respirology*. 2023;28(8):709-21. doi: 10.1111/resp.14520.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *NEJM*. 2022;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
- Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartziokas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00309-2020. doi: 10.1183/23120541.00309-2020.
- Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE-H, Kuruvilla M. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biologics in severe asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-9. doi: 10.2147/JIR.S269297.
- Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, et al. Novel biological therapies for severe asthma endotypes. *Biomedicines*. 2022;10(5):1064. doi: 10.3390/biomedicines10051064.
- Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, et al. Biologic therapies for asthma and allergic disease: past, present, and future. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):270. doi: 10.3390/ph16020270.
- Micromedex. Omalizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025 [cited 2025 Mar 16]. Available from: www.micromedexsolutions.com Subscription required to view
- Micromedex. Mepolizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
- Micromedex. Reslizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
- Micromedex. Benralizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
- Micromedex. Dupilumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
- Micromedex. Tezepelumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
- Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular targets for biological therapies of severe asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312.
- Neighbour H, Boulet LP, Lemiere C, Sehmi R, Leigh R, Sousa AR, et al. Safety and efficacy of an oral CCR 3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(4):508-16. doi: 10.1111/cea.12244.
- Cahn A, Hodgson S, Wilson R, Robertson J, Watson J, Beerah M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK2239633, a CC-chemokine receptor 4 antagonist, in healthy male subjects: results from an open-label and from a randomised study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:14. doi: 10.1186/2050-6511-14-14.
- Tominaga SI, Ohta S, Tago K. Soluble form of the

- ST2 gene product exhibits growth promoting activity in NIH-3T3 cells. *Biochem Biophys Res.* 2015;5:8-15. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.11.020.
20. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, Pappu R, Grimbaldston MA, Mohan D, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220144. doi: 10.1183/16000617.0144-2022.
21. Kao CC, Parulekar AD. Spotlight on fevipiprant and its potential in the treatment of asthma: evidence to date. *J Asthma Allergy.* 2019;12:1-5. doi: 10.2147/JAA.S167973.
22. Brightling CE, Gaga M, Inoue H, Li J, Maspero J, Wenzel S, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):43-56. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30412-4.
23. Castro M, Kerwin E, Miller D, Pedinoff A, Sher L, Cardenas P, et al. Efficacy and safety of fevipiprant in patients with uncontrolled asthma: two replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials (ZEAL-1 and ZEAL-2). *EClinicalMedicine.* 2021;35: 100847. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100847.
24. AstraZeneca Clinical trials. Study to assess the efficacy and safety of MEDI3506 in adults with uncontrolled moderate-to-severe asthma (FRONTIER-3) [Internet]. n.p.: AstraZeneca Clinical Study Information Center, AstraZeneca; 2023 [cited 2025 Mar 16]. Available from: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D9181C00001/D9181C00001/>