

11

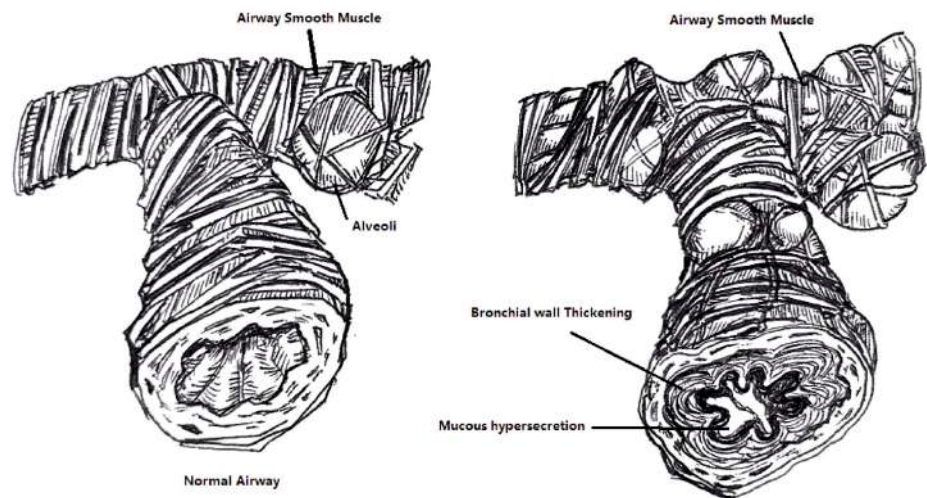
การรักษาโรคหืดรุนแรง โดยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ด้วยความร้อน (bronchial thermoplasty for severe asthma)

ฤทธิกร อภินทพานิชย์

ธิตวิวัฒน์ ศรีประสารณ์

บทนำ

โรคหืดรุนแรง (severe asthma) เป็นโรคที่มีความรุนแรงสูง มีปัญหาทั้งคุณภาพชีวิต (quality of life) อัตราทุพพลภาพ (morbidity) และอัตราการตาย (mortality) เป็นปัญหาสำคัญที่แก้ไขได้ยากของอายุรแพทย์โรคปอดแม้จะทำให้การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้ว กลไกการเกิดภาวะหืดรุนแรงส่วนใหญ่เกิดมาจากการไม่ได้รับการรักษาโดยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ การรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ ส่งผลให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม การอักเสบของหลอดลมเกิดขึ้นซ้ำไปมาอย่างต่อเนื่องยาวนานจะทำให้มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อเรียบและผนังหลอดลม (airway smooth muscle remodeling) และทำให้เกิดการตีบตันในที่สุด⁽¹⁾ (รูปที่ 1) ในระยะแรกของการหนาตัวอาจยังมีการตอบสนองต่อยายขยายหลอดลม (bronchodilator reversibility) ทำให้หลอดลมขยายได้บ้างแต่เมื่อระยะเวลาผ่านไป การอักเสบจะทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่หนาตัวนี้จะเริ่มตอบสนองต่อยายขยายหลอดลมลดลงจนทำให้ไม่เกิดการขยายตัวหรือการอุดกั้นแบบถาวร (fixed airflow obstruction) นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้นการทำงานของต่อมผลิตเมือกให้ทำงานมากขึ้น (mucous hypersecretion) เป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้การตีบตันเป็นมากขึ้น⁽²⁾ จากสาเหตุดังกล่าวส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการรุนแรงเรื้อรัง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และมีอาการกำเริบบ่อยครั้ง หืดรุนแรงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขและมีการใช้ทรัพยากรในการรักษามากเนื่องจากผู้ป่วยจะต้องใช้ยาขนาดสูง มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง และเกิดผลข้างเคียงของการรักษา



รูปที่ 1. แสดงการหนาตัวผนังหลอดลมของผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง (ภาพโดยนายแพทย์ฤทธิกร อภินพพานิชย์)

American Thoracic Society และ European Respiratory Society ให้คำจำกัดความโรคหืดรุนแรงว่าเป็นโรคหืดที่อาการควบคุมไม่ได้ (uncontrolled) และต้องการยาควบคุมอาการเป็นยาสูดพ่นสเตียรอยด์ (Inhaled Corticosteroid; ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป ได้แก่ ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวด้านตัวรับบีต้า (long-acting beta-2-agonist; LABA), ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวด้านตัวรับมัสคารินิก (long-acting anti-muscarinic; LAMA) และยาเสริมอื่น ๆ ได้แก่ ยา xanthine oxidase inhibitor และ ยาด้านลิวโคไตรอีน (leukotriene inhibitor) เพื่อควบคุมโรคหืด ดังตารางที่ 1⁽³⁾ ทั้งนี้ผู้ป่วยควรได้รับการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการควบคุมอาการและการกำเริบเฉียบพลันทั้งหมดแล้ว ได้แก่ โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง โรคกรดไหลย้อน โรคหุดหทัยใจขณะนอนหลับผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างต่อเนื่องและมักมีข้อบ่งชี้การรักษาโดยใช้ยาชีวภาพแบบพุ่งเป้า (targeted biologic therapy) ตามฟีโนไทป์ (phenotype) ของหืด อย่างไรก็ตามยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าจะมีข้อจำกัดในการให้ในฟีโนไทป์การอักเสบชนิดที่ 2 (type-2 inflammation) กล่าวคือเป็นการอักเสบผ่านกลไกการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นหรือสารก่อภูมิแพ้ซึ่งเกี่ยวข้องกับเซลล์เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลล์ (eosinophil) หรือเม็ดเลือดขาวเบโซฟิลล์ (basophil) ยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าจะออกฤทธิ์ตามตัวเหนี่ยวนำที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediator) เช่น โรคหืดชนิด atopic หรือ allergic จะเหมาะสมกับยาด้านอิมมูโนโกลบูลินอี (anti-IgE) เช่น ยาโอมาลิซูแมบ (omalizumab) ยาด้านตัวรับอินเทอร์ลิวกีน 4 (anti-IL4 receptor α) เช่นยาดูพิลูแมบ (dupilumab) และยาด้านอินเทอร์ลิวกีน13 (anti-IL13) ได้แก่ ยาทราลอกินูแมบ (tralokinumab) และ ยาเลบริคิซูแมบ (lebrikizumab) ส่วนโรคหืดชนิด non-atopic eosinophilic เหมาะสมกับยาด้านอินเทอร์ลิวกีน 5 (anti-IL5) ได้แก่ ยาเรสลิซูแมบ (reslizumab), เมโปลิซูแมบ (mepolizumab) และยาด้านตัวรับอินเทอร์ลิวกีน 5 (anti-IL5 receptor α) ได้แก่ ยาเบนราลิซูแมบ (benralizumab)⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีกรระบุเกณฑ์การใช้ยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าตามประเภทของโรคหืดที่ชัดเจน และแม้ว่าปัจจุบันมีทางเลือกของยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าเป็นจำนวนมาก แต่ยังไม่ประสบปัญหา

เรื่องการเข้าถึงยาเนื่องจากยามีราคาแพง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายและค่าเดินทางเนื่องจากต้องมารับยาต่อเนื่องแทบทุกเดือน ยาชีวภาพแบบพ่นเข้าทุกตัวเป็นรูปแบบฉีดใต้ชั้นผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ โดยต้องบริหารยาทุก 2-8 สัปดาห์ต่อครั้งแล้วแต่ชนิดยา การรักษาใช้ระยะเวลาการรักษาไม่น้อยกว่า 6 เดือน ดังนั้นผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงส่วนใหญ่จึงไม่สามารถเข้าถึงการรักษาการรักษาด้วยยาชีวภาพแบบพ่นเข้า เพื่อให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษา หัตถการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อน (bronchial thermoplasty; BT) จึงเป็นทางเลือกสำคัญสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาการเข้าถึงยาด้านชีวภาพแบบพ่นเข้าหรือใช้ยาดังกล่าวมาแล้วมากกว่า 6 เดือนแต่ยังตอบสนองไม่ดีพอ มีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อยครั้ง ต้องมาเข้าห้องฉุกเฉิน และไต่ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานบ่อยครั้ง นอกจากนี้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ไฟโนไทป์การอักเสบชนิดที่ 2 (non-type-2 inflammation) หรือมีไฟโนไทป์ที่ไม่มียาด้านชีวภาพแบบพ่น เช่น โรคหืดชนิด Pauci-granulocytic หรือ โรคหืดชนิด neutrophilic ที่มีอาการรุนแรง มีข้อมูลสนับสนุนว่าการรักษาโดยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อน เป็นทางเลือกแรกที่ดีกว่าการใช้ยาชีวภาพ⁽⁵⁾

ตารางที่ 1. แสดงลักษณะของผู้ป่วยโรคหอบหืดรุนแรงตามคำจำกัดความของ American Thoracic Society และ European Respiratory Society ปี พ.ศ. 2557

1. โรคหืดที่ได้รับการรักษาด้วยแนวทางตามGINA ระดับที่ 4-5 หรือต้องใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเป็นระยะเวลามากกว่าร้อยละ 50 ของปีเพื่อควบคุมอาการหรือใช้ยาดังกล่าวแล้วยังควบคุมอาการไม่ได้ การควบคุมอาการไม่ได้หมายถึง ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 1) การควบคุมอาการไม่ดี ได้แก่ มีค่า asthma control questionnaire (ACQ) มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 หรือมีค่า asthma controlled test (ACT) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 หรือ ควบคุมไม่ได้ตามแนวทาง NAEPP/GINA
 - 2) อาการกำเริบบ่อยครั้ง ได้แก่ ต้องใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานตั้งแต่ 2 ครั้ง (แต่ละครั้งมากกว่า 3 วัน) ในปีก่อนหน้านี้
 - 3) อาการกำเริบอย่างรุนแรง ได้แก่ นอนโรงพยาบาลอย่างน้อย 1 ครั้ง, การเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต หรือใช้เครื่องช่วยหายใจในปีก่อนหน้านี้
 - 4) มีลักษณะหลอดลมอุดกั้น โดยระดับ FEV₁ น้อยกว่าร้อยละ 80 โดยที่ FEV₁/FVC ลดลงน้อยกว่าค่าปกติ
2. โรคหืดที่ควบคุมได้แต่อาการแย่ลงเมื่อมีการลดขนาดของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดสูงหรือยาเสตีรอยด์ชนิดรับประทาน หรือยากลุ่มชีวภาพแบบพ่นเข้า

ระดับของยาเสตีรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดสูงที่มีในประเทศไทย (ไม่โครกริมต่อวัน)

Beclomethasone dipropionate มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 (DPI หรือ CFC MDI) และมากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 (HFA MDI)

Budesonide มากกว่าหรือเท่ากับ 1,600 (MDI or DPI)

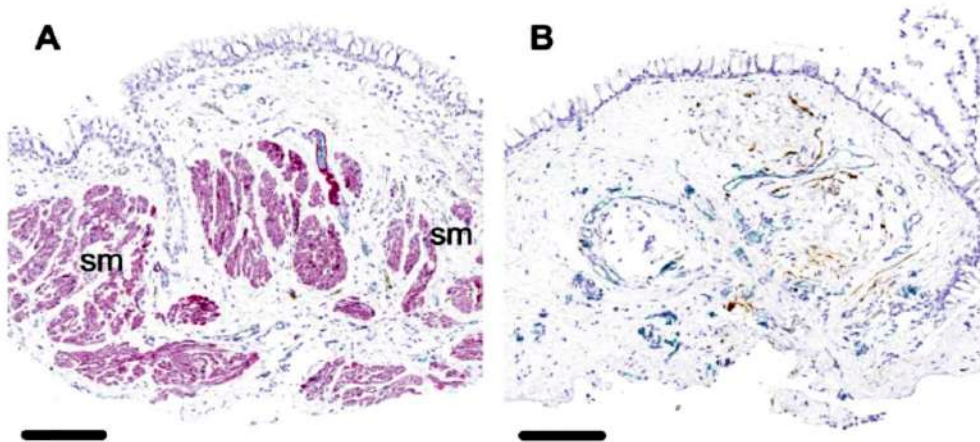
Fluticasone propionate มากกว่าหรือเท่ากับ 500 (HFA MDI or DPI) และมากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 (HFA MDI or DPI)

Mometasone furoate มากกว่าหรือเท่ากับ 800 (DPI)

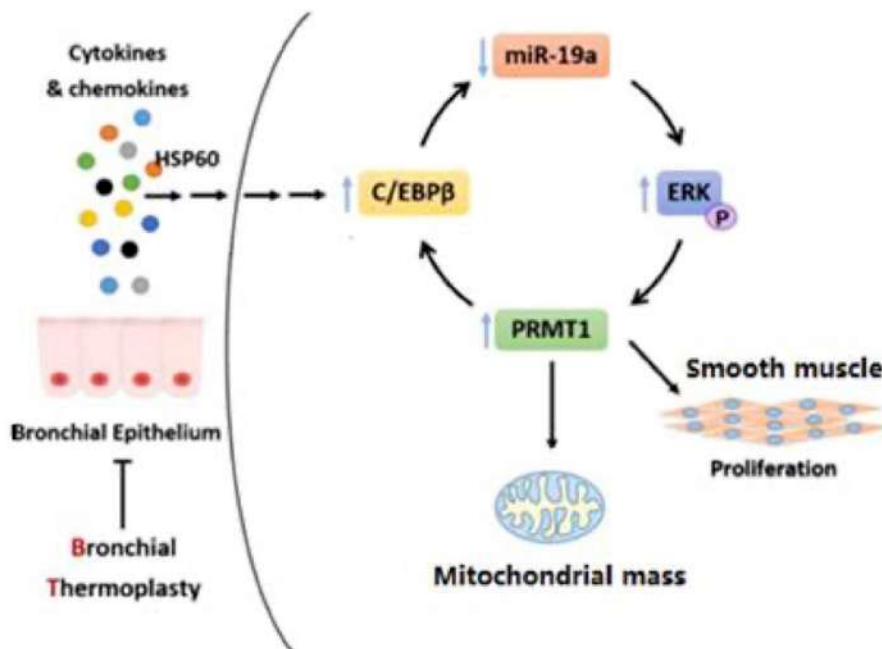
คำย่อ CFC = chlorofluorocarbon, HFA = hydrofluoroalkane, DPI = dry powder inhaler, MDI = metered-dose inhaler, GINA = Global Initiative for Asthma, NAEPP= National Asthma Education and Prevention Program, FEV₁ = Force Expiratory Volume at 1 second, FVC = Force Vital Capacity

ความเป็นมาของการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อนและการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อนใช้หลักการส่งคลื่นพลังงานความถี่วิทยุ (radiofrequency) เปลี่ยนเป็นความร้อนในเส้นลวดเพื่อจี้ผนังหลอดลม ความร้อนจะไปทำลายเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อเรียบให้ขนาดมวลกล้ามเนื้อเรียบลดลง (รูปที่ 2) และยังมีผลเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของสิ่งกระตุ้นของโรคหืด ได้แก่ ลดความหนาของผนังใต้เซลล์เยื่อบุหลอดลม (sub-epithelial basement membrane) ลดจำนวนของเซลล์ประสาทใต้เยื่อบุหลอดลมและในกล้ามเนื้อเรียบ (submucosal nerves และ airway smooth muscle associated nerves) และลดความหนาของเซลล์ epithelial neuroendocrine⁽⁶⁻⁷⁾ มีการศึกษาถึงกลไกระดับเซลล์ว่าความร้อนจาก BT ทำให้มีการปรับ methylation ของดีเอ็นเอ histone-3 หรือ non-coding RNA ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดการหนาตัวขึ้นของกล้ามเนื้อเรียบและผนังหลอดลม โดยเอนไซม์สำคัญที่ควบคุม methylation ได้แก่ Protein Arginine Methyltransferase-1 (PRMT1) อยู่ในเซลล์ fibroblast⁽⁸⁻⁹⁾ เป็นส่วนประกอบสำคัญในการเพิ่มขนาดกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจเมื่อมีการอักเสบ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการทำงาน PRMT1 เพิ่มขึ้นอย่างมากในเซลล์เยื่อบุผิวทางเดินหายใจและเซลล์ mesenchyma ในระหว่างที่มีการอักเสบทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังนอกจากนี้ PRMT-1 ยังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งปอด พังผืดในปอด ความดันโลหิตในหลอดเลือดปอดสูงและโรคถุงลมโป่งพองอีกด้วย⁽¹⁰⁻¹¹⁾ กลไกที่สำคัญที่สุดของ BT คือการรบกวนการหลั่ง epithelium-derived heat shock protein 60 (HSP60) ในเซลล์เยื่อบุหลอดลม (รูปที่ 3) โดย HSP60 จะไปยับยั้งกระบวนการ CCAAT enhancer binding protein beta (C/EBP-β) ภายในเซลล์ fibroblast ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการลดองค์ประกอบ (down regulation) ของ micro RNA-19a (miR-19a) ภายใน mitochondria ส่งผลให้กระบวนการ ERK1/2 MAPK (extracellular signal-regulated 1/2 mitogen activated protein kinase phosphorylation ลดการหลั่ง PRMT1 ที่เป็นเอนไซม์กระตุ้นกระบวนการเพิ่มขนาดของ mitochondria ใน fibroblast เมื่อขนาด mitochondria เล็กลงจึงลดการเพิ่มขนาดของมวลกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจและลดการเกิดการหนาตัวขึ้นของกล้ามเนื้อเรียบและผนังหลอดลมในที่สุด⁽¹²⁾ นอกจากนี้ BT ยังสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์เยื่อบุหลอดลมปกติชุดใหม่ (re-epithelization) แทนที่ชุดเดิม จึงสามารถเพิ่มการตอบสนองของตัวรับสเตียรอยด์ (steroid receptor) และการตอบสนองของเซลล์เยื่อบุหลอดลมต่อยาขยายหลอดลมในเยื่อบุหลอดลมชุดใหม่ หลอดลมจึงตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์สามารถขยายได้มากขึ้น ลดการอุดกั้นแบบถาวร ทำให้ผู้ป่วยมีอาการกำเริบลดลง⁽¹³⁻¹⁴⁾



รูปที่ 2. แสดงกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (sm) ของผู้ป่วยก่อน (รูป A) และหลัง (รูป B) การรักษาด้วย BT (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)



รูปที่ 3. แสดงกลไกระดับเซลล์ของ BT ในการลด airway remodeling (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

BT เริ่มศึกษาครั้งแรกในสุนัขเมื่อปี พ.ศ. 2546 โดย Danek และคณะได้นำสุนัขจำนวน 11 ตัวมาจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อนต่างกันที่อุณหภูมิ 55, 65 และ 75 องศาเซลเซียส จากนั้นติดตามความไวของหลอดลมต่อ methacholine ที่ 1, 6, 12, 30, 40, 58, 105, 128 และ 157 สัปดาห์ร่วมกับการผ่าตัดปอดที่ 1, 6, 12, 157 สัปดาห์เพื่อดูพยาธิสภาพของหลอดลม พบว่าที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส หลอดลมของสุนัขมีการตอบสนองต่อ methacholine ลดลงกว่าก่อนทำหัตถการ ($P < 0.022$) และความสัมพันธ์ของ

ขนาดของมวลกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.54, P < 0.001$)⁽¹⁵⁾ จึงเป็นที่มาของการศึกษานำร่องในมนุษย์ (Pilot study) โดย Miller และคณะ ในปี พ.ศ. 2547 ได้ศึกษาผู้ป่วยที่วางแผนได้รับการผ่าตัดมะเร็งปอด 8 ราย (อายุเฉลี่ย 58 ± 8.3 ปี) การรักษาด้วย BT บริเวณหลอดลมที่มองเห็นได้ประมาณ 1 ซม. จากตำแหน่งของมะเร็งปอดและภายในเนื้อปอดที่จะผ่าตัดโดยใช้อุณหภูมิ 55 และ 65 องศาเซลเซียส ความถี่ 3-9 ครั้งในผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลา 5-20 วันก่อนการผ่าตัด ผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่ามวลกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินหายใจลดลงเฉลี่ยประมาณร้อยละ 25-50 ที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียสเมื่อเทียบกับทางเดินหายใจที่ไม่ได้รับการรักษา โดยไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง เช่น การไอเป็นเลือด การติดเชื้อทางเดินหายใจหรือการระคายเคือง⁽¹⁶⁾ การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ครั้งแรกของ BT ทำโดย Gerard P. Cox ในปี พ.ศ. 2548 ในผู้ป่วยโรคหืด 16 รายที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลน 30-50 มิลลิกรัมต่อวัน รักษาด้วย BT 3 ครั้งห่างกันครั้งละ 3 สัปดาห์ โดยเว้นปอดกลีบกลางด้านขวา (right middle lobe) เนื่องจากความกังวลเรื่องกลุ่มอาการปอดขวากลางแพบหรืออักเสบ (right middle lobe syndrome) ผลการศึกษาพบว่าค่าสมรรถภาพปอด FEV1 เพิ่มขึ้นที่ 12 สัปดาห์และ 1 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มขึ้น 88.6 ± 16.1 มล. ($P = 0.043$) และ 88.3 ± 17.1 มล. ($P = 0.030$) ตามลำดับ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ FEV1 อีกหลังจาก 2 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าวันที่ไม่มีอาการของโรคหืดเพิ่มขึ้น ร้อยละ 50-73 ($P = 0.015$) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา และมีการลดลงของการตอบสนองต่อ methacholine หลังจาก 2 ปี ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการไอหายใจลำบากและหายใจดังหวีดหลัง BT 2-5 วัน แต่อาการไม่รุนแรง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดที่ 1 และ 2 ปีหลังจากการรักษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงในแง่ของความผิดปกติของกายวิภาคของปอด⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มพหุสถาบันมีกลุ่มเปรียบเทียบ (prospective multicenter, randomized controlled trial) ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ BT ในเวลาต่อมาอีก 4 การศึกษา เริ่มต้นในปี พ.ศ. 2549 มีสองการศึกษา ได้แก่ Research in Severe Asthma (RISA) และ Asthma Intervention Research (AIR) ทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงจำนวน 32 และ 112 รายตามลำดับ โดยการศึกษา RISA พบว่ากลุ่ม BT มีการเพิ่มขึ้นของค่าสมรรถภาพปอด FEV1 14.9 ± 17.4 มล. เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.9 ± 22.3 มล. ($P < 0.04$) เพิ่มคุณภาพชีวิตจากการประเมินด้วย Asthma Control Questionnaire (ACQ) -1.04 ± 1.03 เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.13 ± 1.00 ($P < 0.02$) และ Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) 1.53 ± 0.79 เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.42 ± 0.82 ($P < 0.001$) การศึกษา AIR พบมีการลดลงของการกำเริบเฉียบพลัน -0.16 ± 0.37 ครั้ง/ปี เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.04 ± 0.29 ครั้ง/ปี ($P = 0.005$) คุณภาพชีวิต จากการวัด ACQ ดีขึ้น -1.2 ± 1.0 เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.5 ± 1.0 ($P = 0.05$) และ AQLQ ดีขึ้น 1.3 ± 1.0 เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.6 ± 1.1 ($P = 0.01$) พบจำนวนวันที่ไม่มีอาการมากขึ้น 40.6 ± 39.7 วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม 17.0 ± 37.9 วัน ($P = 0.03$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงค่าสมรรถภาพปอด FEV1 ทั้งสองการศึกษา นอกจากนี้ยังพบมีการลดลงของความไวของหลอดลม (hyperresponsiveness) การลดอาการกำเริบเฉียบพลัน การลดขนาดของยาสเตียรอยด์ทั้งชนิดสูดพ่นและรับประทาน (RISA) การลดการมาห้องฉุกเฉิน และการลดการนอนโรงพยาบาลในทั้งสองการศึกษา⁽¹⁹⁾

²⁰⁾ การศึกษาที่ 3 เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดของการศึกษาหนึ่งของ BT โดย Castro และคณะ ได้แก่ Asthma

Intervention Research 2 (AIR-2)⁽²¹⁾ ทำการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มพหุสถาบันมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทางเทียบกับหัตถการหลอก (prospective multicenter randomized, double blinded-sham control trial) เปรียบเทียบ BT กับการรักษาด้วยหัตถการหลอก (Sham procedure) ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงจำนวน 288 ราย สุ่มด้วยอัตราส่วน 2 ต่อ 1 ได้เป็นกลุ่ม BT 190 ราย และกลุ่มที่ได้รับหัตถการหลอก (Sham procedure) 98 ราย ทุกรายมีอาการกำเริบเฉียบพลันไม่ต่ำกว่า 2 ครั้งในรอบ 4 สัปดาห์ มีหลอดลมไวเกินจากการตรวจด้วย methacholine โดยมีค่า provocative concentration (PC20) น้อยกว่า 8 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีระดับคุณภาพชีวิตไม่ดี โดยมี AQLQ น้อยกว่า 6.5 ผลการศึกษาพบว่าอาการกำเริบเฉียบพลันเพิ่มขึ้นในช่วงระยะเวลา 3 เดือนแรก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์และยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวด้านตัวรับบีต้าขนาดสูง แต่กลับลดลงในเวลาหลังจาก 3 เดือน จาก 0.7 เป็น 0.48 ครั้งต่อรายต่อปี คิดเป็นลดลงร้อยละ 36.8 (posterior probability of superiority; PPS=0.955 ลดการมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน และมีระดับคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นที่ 3, 6, 12 เดือน สูงกว่ากลุ่มควบคุม (PPS=0.96) แต่ไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของสมรรถภาพปอด การศึกษานี้ยังมีการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องต่อไปอีก 5 ปี พบว่ายังคงมีประสิทธิภาพในการควบคุมการกำเริบเฉียบพลันตลอดระยะเวลาที่ติดตาม⁽²²⁾ การศึกษาขนาดใหญ่ต่อมาในปี พ.ศ. 2560 โดย Chupp และคณะ ได้แก่ Post-FDA Approval Clinical Trial Evaluating BT in Severe Persistent Asthma (PAS-2) เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาแบบในทางเวชปฏิบัติจริง (real-world study) ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง 279 ราย ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันรุนแรงอย่างน้อยหนึ่งครั้งใน 1 ปี ลดลงจากร้อยละ 74 ก่อนการรักษา เหลือร้อยละ 39 หลังการรักษาด้วย BT คิดเป็นลดลงร้อยละ 45 ($P < 0.0001$) จำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษที่แผนกฉุกเฉินลดลงจากร้อยละ 20.4 ก่อนการรักษา เหลือร้อยละ 10.7 หลังการรักษาด้วย BT คิดเป็นลดลงร้อยละ 55 ($P = 0.0005$) โดยลดจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษที่แผนกฉุกเฉิน จาก 0.52 ครั้งต่อคนต่อปีเหลือ 0.17 ครั้งต่อคนต่อปี ($P = 0.003$) จำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษในโรงพยาบาลลดลงจากร้อยละ 15.3 ก่อนการรักษา เหลือร้อยละ 7.1 หลังการรักษาด้วย BT คิดเป็นลดลงร้อยละ 40 ($P = 0.055$) และลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างต่อเนื่องหลังจาก 3 ปีโดยผู้ป่วยบางรายสามารถหยุดยาได้ พบอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรงเพียงร้อยละ 13 ซึ่งสามารถรักษาด้วยยา⁽²³⁾ สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงสามปีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560-2563 มีผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงได้รับ BT จำนวนกว่า 30 ราย เป็นผู้หญิงร้อยละ 70 อายุเฉลี่ย 52.95 ปี เป็นโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ร้อยละ 80 ทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ และยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวด้านตัวรับบีต้าขนาดสูง และได้รับการรักษาด้วยยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดต้านตัวรับบีตาชนิด 3 ร้อยละ 90 ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานร้อยละ 50 และได้รับการรักษาด้วยยาโอมาลิซูแมบจำนวน 5 รายหลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษด้วย BT พบว่าสามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษที่แผนกฉุกเฉินและเข้ารับการรักษในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.002$ และ $P < 0.0016$ ตามลำดับ) ผู้ป่วยบางส่วนสามารถหยุดยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานและผู้ป่วยทุกรายสามารถหยุดยาโอมาลิซูแมบได้ภายใน 3 เดือนหลังการรักษาโดยไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ คุณภาพชีวิตประเมินด้วย AQLQ ดีขึ้นในทุก ๆ ด้าน⁽²⁴⁻²⁵⁾

ล่าสุดมีการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการตอบสนองตามฟีโนไทป์ของโรคหืด (asthma pheonotype) ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มในปี พ.ศ. 2564 ได้แก่ TASMA ศึกษาผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง 40 ราย พบว่า BT ทำให้มวลของกล้ามเนื้อเรียบลดลงมากกว่าร้อยละ 50 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย BT (P=0.0004) คุณภาพชีวิต ACQ ดีขึ้น โดยพบว่า ACQ เพิ่มขึ้น 20.79 (interquartile range [IQR], 21.61 ถึง 0.02) เทียบกับ 0.09 (IQR, 20.25 to 1.17) ในกลุ่มควบคุม (P=0.006) คุณภาพชีวิต AQLQ ดีขึ้น โดยพบว่า AQLQ เพิ่มขึ้น 0.83 (IQR, -0.15-1.69 to 1.69) เทียบกับ -0.02 (IQR, -0.77 ถึง 0.75) ในกลุ่มควบคุม (P=0.04) การตอบสนองมีความเกี่ยวข้องกับระดับซีรัม IgE และระดับเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลล์ โดยถ้ามีระดับซีรัม IgE และระดับเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลล์เพิ่มสูงขึ้น การตอบสนองจะมากขึ้น โดยไม่ขึ้นกับมวลกล้ามเนื้อเรียบก่อนเข้ารับการศึกษ⁽²⁶⁾ และการศึกษาใน รพ.จุฬาลงกรณ์ ศึกษาผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่เป็นผู้ป่วยฟีโนไทป์การอักเสบชนิดที่ 2 จำนวน 22 ราย ติดตามผู้ป่วยที่ 12 เดือนพบว่า คุณภาพชีวิต AQLQ เพิ่มขึ้นร้อยละ 26 จาก 112±63 เพิ่มเป็น 153±73 โดยที่ (P=0.004) ลดอัตราการมาห้องฉุกเฉินร้อยละ 31 (P=0.002) และอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 31 (P=0.016) สามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้ร้อยละ 31 จาก 0±5 เหลือ 0±1 มก.ต่อวัน (P=0.033) และสามารถหยุดยาได้ถึงร้อยละ 55 ดังนั้น BT จึงน่าจะเป็นการรักษาทางเลือกได้ในผู้ป่วย ในผู้ป่วยฟีโนไทป์การอักเสบชนิดที่ 2 ในอนาคต

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะของผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วย BT จากการศึกษาต่าง ๆ

	RISA	AIR	AIR-2	PAS-2	รพ.จุฬาลงกรณ์
จำนวนผู้ป่วย (คน)	15	55	190	279	22
อายุเฉลี่ย (ปี)	39.1±13	39±11.2	40.7±11.9	45.9	54.9±10.9
เพศหญิง (ร้อยละ)	60	58	57.4	61.6	70
ดัชนีมวลกาย(กิโลกรัม/เมตร ²)	ไม่ได้คำนวณ	27.6	29.3	32.5	26.8±5.2
ปริมาณยาสูดพ่นสเตียรอยด์เทียบเท่ากับยาบูติโซนิด์ (ไมโครกรัมต่อวัน)	1,166.7±408.3	1,351±963	1,960.7	2,301.0	1160
ปริมาณยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวต้านตัวรับบีต้า(ไมโครกรัมต่อวัน)	125±60	109±34	116.8±34.39	106.9	100±25
ปริมาณยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเทียบเท่ายาเพรดนิโซโลน (มิลลิกรัมต่อวัน)	14.4±6.2	ไม่มีข้อมูล	6.4±1.97	9.13±2.66	0±5
จำนวนครั้งของยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น (ครั้งต่อ 7 วัน)	62.3±58.5	10.6±14.7	11.9	9.1	14±6

	RISA	AIR	AIR-2	PAS-2	รพ.จุฬาลงกรณ์
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน ลิโคไทรอิน (คน)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	47	84	14
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน อิมมูโนโกลบูลินอี (คน)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	2	30	6
ปริมาณของยาต้าน อิมมูโนโกลบูลินอี (มิลลิกรัม)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	350	266.8	300
Post-bronchodilator FEV1 (ลิตร/%predicted)	62.9±12.2	72.6±10.4	2.8/86.0%	2.7/84.8%	83±27%
จำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วย โรคหืดกำเริบใน 1 ปี	6	3	8	29	1±2
คุณภาพชีวิต (AQLQ score)	3.96±1.34	5.6±0.9	4.30±1.17	4.17±1.33	11.2±7.3

แม้ว่ามีหลักฐานเป็นที่ประจักษ์ แต่ในปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติจึงนำให้คำแนะนำเพียงหลักฐาน B โดยแนะนำเฉพาะกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าหรือผู้ป่วยที่ไม่ใช่ฟีโนโทปีการอักเสบชนิดที่ 2 แต่แรกเท่านั้น ทั้งนี้เป็นเพราะมีข้อมูลของการกำเริบเฉียบพลันหลังการรักษาด้วย BT แม้จะดีขึ้นในภายหลังและจึงน่าจะบ่งชี้ว่าการติดตามยังไม่ยาวนานเพียงพอ คือติดตามนานที่สุดคือ 5 ปีในการศึกษา AIR-2 อย่างไรก็ตามหากเปรียบเทียบกับยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าจะพบว่าการติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปีถือว่ายาวนาน ล่าสุดมีการศึกษาในปี พ.ศ. 2564 โดย Chaudhuri และคณะได้ทำการศึกษาที่เรียกว่า BT10+ ตีพิมพ์ในวารสาร Lancet เป็นการศึกษาที่ติดตามผลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย BT ในการศึกษา AIR, RISA และ AIR-2 ที่มีการติดตามผลระยะ 10 ปีขึ้นไปรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยคุณภาพชีวิต สมรรถภาพปอด ผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (มีเฉพาะการศึกษา AIR-2) อาการกำเริบเฉียบพลันรุนแรงและการใช้เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลในช่วงปีที่ผ่านมาของผู้ป่วยเทียบกับก่อนเข้ารับการศึกษา AIR, RISA และ AIR-2 ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลการรักษาเป็นระยะเวลายาวนาน การศึกษานี้มีจุดประสงค์หลัก 2 ประการ ประการแรกคือการศึกษาด้านประสิทธิภาพ ได้แก่ ผลต่อเนื่องของการรักษาด้วย BT โดยการเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยมีอาการกำเริบรุนแรง อัตราการเข้าห้องฉุกเฉิน และอัตราการนอนโรงพยาบาล ในช่วงก่อนได้รับการรักษาด้วย BT เทียบกับช่วงปีแรกและปีที่ 5 หลังจากการรักษาด้วย BT และในช่วง 12 เดือนก่อนเข้าลงทะเบียนเข้าร่วมการศึกษา BT 10+ ประการที่ 2 คือการศึกษาด้านความปลอดภัย ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของทางเดินหายใจ เช่น ภาวะหลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) หรือหลอดลมตีบ (bronchial stenosis) โดยการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด ซึ่งมีข้อมูลเปรียบเทียบเฉพาะในการศึกษา AIR-2 ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งหมดจำนวน 192 ราย (ร้อยละ 45) จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 429 รายจากสามการศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับ BT 136 ราย (ร้อยละ 52 จากผู้ป่วยที่ได้รับ BT 260 คน) และผู้ป่วยควบคุมรวมผู้ป่วยที่ได้รับผลการ

หกลก 56 คน (ร้อยละ 33 จาก 169 ราย) โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับหัตถการหกลก 18 ราย (ร้อยละ 32) ที่ได้รับ BT ภายหลัง ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย BT10+ ได้รับการติดตามหลังการรักษาเฉลี่ย 12.1 ปี (10.8-15.6 ปี) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย BT ไม่แตกต่างกับผู้ที่ไม่ได้ลงทะเบียน ด้านประสิทธิภาพพบจำนวนผู้ป่วยที่อาการกำเริบรุนแรงใน 12 เดือนก่อนเข้าร่วม BT 10+ ไม่แตกต่างกับที่ 1 ปีแรกหลัง BT คือพบ 34 ราย (ร้อยละ 25 จาก 136 ราย) ใน 12 เดือนก่อนเข้าร่วม BT 10+ และพบ 33 ราย (ร้อยละ 24 จาก 135 ราย) ที่ 1 ปีแรกหลัง BT โดยมีความแตกต่างกันร้อยละ 0.6 (95% CI -9.7 ถึง 10.8) และพบจำนวนผู้ป่วยที่อาการกำเริบรุนแรงที่ 5 ปีหลัง BT 28 ราย (ร้อยละ 22 จาก 130 ราย) ต่างกันร้อยละ 3.5 (95% CI -6.7% ถึง 13.6) อัตราการกำเริบรุนแรงที่ 12 เดือนก่อนเข้าร่วม BT 10+ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ BT เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ BT ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าอัตราการกำเริบรุนแรงที่ 0.58 และ 0.82 ครั้งต่อรายต่อปีตามลำดับ ($P < 0.0001$) คุณภาพชีวิตและสมรรถภาพปอดดีขึ้นกว่าก่อนทำ BT ในปีที่ 1, ปี 5 และส่งผลต่อเนื่องจนถึง 12 เดือนก่อนเข้าร่วม BT10+ ($P < 0.0001$) อัตราการกำเริบเข้าห้องฉุกเฉินลดลงและมีผลต่อเนื่องโดยมีอัตราหิดกำเริบเข้าห้องฉุกเฉินก่อน BT, ที่ 12 เดือนหลัง BT, ที่ 5 ปีหลัง BT และที่ 12 เดือนก่อนเข้าร่วม BT10+ อยู่ที่ 0.54 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI 0.30 ถึง 0.77) , 0.06 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI 0.01 ถึง 0.11), 0.08 ครั้งต่อคนต่อปี (0.03 ถึง 0.13) และ 0.21 ครั้งต่อคนต่อปี (0.04 ถึง 0.38) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับ BT และ ก่อนเข้าร่วม BT10+ พบว่า อัตราการหิดกำเริบเข้าห้องฉุกเฉินลดลงคิดเป็น 0.32 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI -0.61 ถึง -0.03; $P=0.031$) เช่นเดียวกับอัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหิดกำเริบ พบว่า อัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหิดกำเริบลดลงโดย อัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหิดกำเริบก่อน BT, ที่ 12 เดือนหลัง BT, ที่ 5 ปีหลัง BT และที่ 12 เดือนก่อนเข้าร่วม BT10+ อยู่ที่ 0.09 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI 0.03 ถึง 0.14) , 0.06 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI 0.01 ถึง 0.11), 0.02 ครั้งต่อคนต่อปี (0.00 ถึง 0.04) และ 0.02 ครั้งต่อคนต่อปี (0.00 ถึง 0.05) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับ BT และ ก่อนเข้าร่วม BT10+ พบว่าอัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหิดกำเริบลดลง 0.07 (95% CI -0.13 ถึง -0.01; $P=0.016$) ด้านความปลอดภัยพบว่าผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์จากผู้เข้าร่วม AIR-2 มีหลอดลมโป่งพองใหม่จำนวน 6 ราย จาก 96 ราย (ร้อยละ 7) ในกลุ่มที่ได้รับ BT โดยมีระดับความรุนแรงน้อย 5 ราย และรุนแรงปานกลาง 1 ราย ผู้ป่วยที่ได้หัตถการหกลกและต่อมาได้รับ BT ในภายหลังพบมีการลดลงของอาการกำเริบเฉียบพลันรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษา⁽²⁷⁾ กล่าวโดยสรุป ประสิทธิภาพของ BT ยังคงอยู่อย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 10 ปีหรือมากกว่าและมีความปลอดภัยที่ยอมรับได้ซึ่งแตกต่างการศึกษา ก่อน ๆ ที่มีระยะเวลาการติดตามน้อยกว่า นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีวภาพแบบพุ่งเป้าที่มีราคาแพงจะพบว่า BT เป็นวิธีการรักษาที่มีการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องและยาวนานกว่า โดยที่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยมีความใกล้เคียงกัน แม้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาทั้งสองกลุ่มให้เห็นเชิงประจักษ์ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม BT เป็นตัวเลือกที่ดีในการรักษาผู้ป่วยโรคหิดรุนแรงที่ยังควบคุมอาการไม่ได้แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม

ข้อบ่งชี้และวิธีการรักษาด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อน

ข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่ใช้ตามการศึกษาของ Castro⁽²⁰⁾ ได้แก่ โรคหืดรุนแรงตามคำจำกัดความของ ATS/ERS ไม่สูบบุหรี่มานานกว่า 1 ปี และต้องไม่มากกว่า 10 ซองปี ใช้ยาถูกต้องสม่ำเสมอ ไม่มีความผิดปกติของปอด และหลอดลมมาก่อน ได้รับการส่องกล้องตรวจหลอดลมเพื่อดูกายวิภาคแยกโรคหลอดลมยุบแฟบ (tracheo-bronchomalacia) และต้องไม่มีอาการกำเริบเฉียบพลันก่อนรักษาด้วย BT อย่างน้อย 4 สัปดาห์ พิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่ใช่การอักเสบชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ตาม GINA step 5 หรือผู้ที่ไม่เข้าเกณฑ์การรักษาด้วยยาชีวภาพพุ่งเป้าหรือไม่ตอบสนองต่อยามากกว่า 3 เดือนขึ้นไป ดังแผนภูมิที่ 1

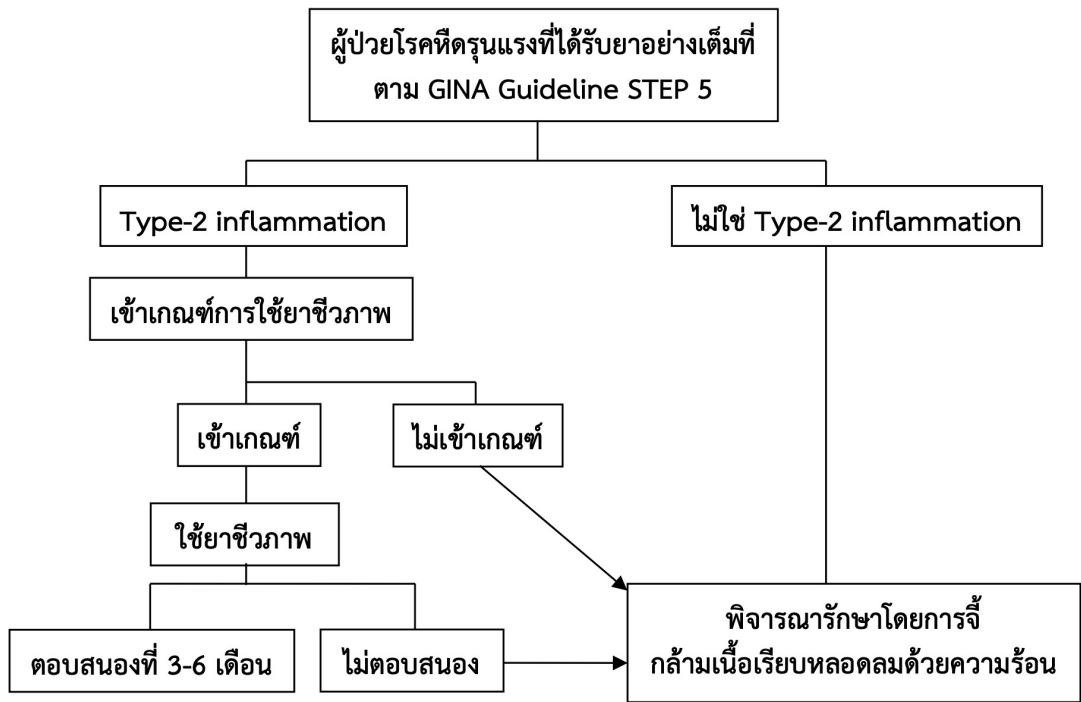
ตารางที่ 3. แสดงการศึกษาหลักของ BT ที่ผ่านมา จนถึงปัจจุบัน

ปี (ค.ศ.)	การศึกษาและ ผู้วิจัยหลัก	รูปแบบ การศึกษา	ระยะเวลา ติดตาม	ประชากร (ราย)	ผลการศึกษา
2004	Miller และคณะ ⁽¹⁵⁾	Prospective Pilot	3 สัปดาห์	8	- ลดขนาดมวลกล้ามเนื้อเรียบ
2005	Cox และคณะ ⁽¹⁶⁾	Prospective	3 เดือน	16 (mild to moderate)	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน - เพิ่มคุณภาพชีวิต - เพิ่มจำนวนวันที่ไม่มีอาการ - FEV1 ไม่เปลี่ยนแปลง
2006	AIR Trial Cox และคณะ ⁽¹⁷⁾	Multicenter Randomized Parallel	1 ปี	112 (moderate to severe)	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน - เพิ่มคุณภาพชีวิต - เพิ่มจำนวนวันที่ไม่มีอาการ - FEV1 ไม่เปลี่ยนแปลง
2007	RISA trial Pavord และคณะ ⁽¹⁸⁾	Multicenter Randomized Parallel	1 ปี	32 (severe uncontrolled)	- เพิ่มคุณภาพชีวิต - เพิ่มจำนวนวันที่ไม่มีอาการ
2010	AIR-2 trial Castro และคณะ ⁽¹⁹⁾	Multicenter Double blind RCT, Sham control	1 ปี	288 (severe uncontrolled)	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน - เพิ่มคุณภาพชีวิต - เพิ่มจำนวนวันที่ไม่มีอาการ - ลดการมาห้องฉุกเฉิน - ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล

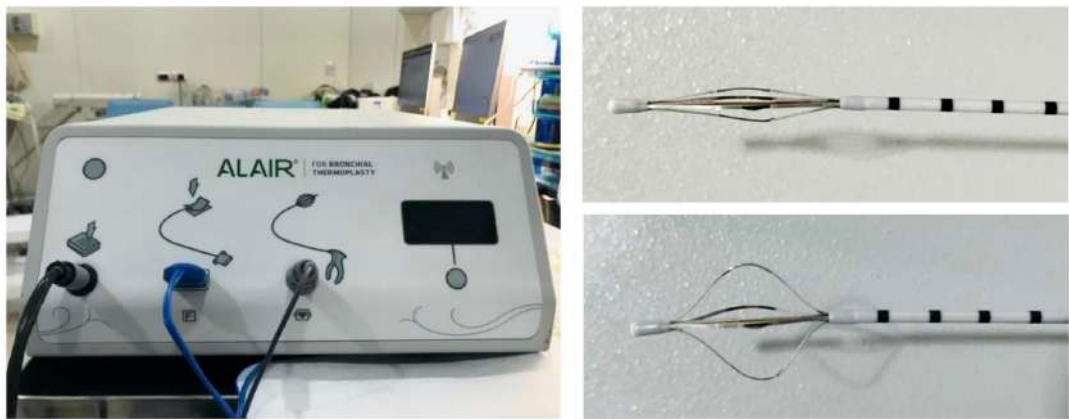
ปี (ค.ศ.)	การศึกษาและผู้วิจัยหลัก	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาติดตาม	ประชากร (ราย)	ผลการศึกษา
2011	ศึกษาต่อเนื่องจาก AIR trial Thomson และคณะ ⁽²⁰⁾	Prospective	5 ปี	69 จาก AIR trial	- ได้ผลเช่นเดียวกับ AIR trial และส่งผลกระทบต่อเนื่องถึง 5 ปี
2013	ศึกษาต่อเนื่องจาก AIR-2 trial Wechsler และคณะ ⁽²¹⁾	Prospective	5 ปี	160 จาก AIR-2 trial	- ได้ผลเช่นเดียวกับ AIR-2 trial และส่งผลกระทบต่อเนื่องถึง 5 ปี
2017	PAS-2 trial Chupp และคณะ ⁽²²⁾	Prospective Real world study	3-5 ปี	279	- ลดการกำเริบรุนแรง - ลดการมาห้องฉุกเฉิน - ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล - ลดการใช้ยาสเตียรอยด์
2021	BT10+ Trial Chaudhuri และคณะ ⁽²⁶⁾	Retrospective	10 ปีขึ้นไป	192 จาก RISA, AIR-2 และ PAS-2 trial	- ได้ผลเช่นเดียวกับ AIR, RISA, AIR-2 trial และ - ส่งผลกระทบต่อเนื่องมากกว่า 10 ปี
2021	TASMA	Prospective	6 เดือน	40	- ลดมวลกล้ามเนื้อเรียบ - เพิ่มคุณภาพชีวิต - ผลการรักษาสัมพันธ์กับระดับซีรัม IgE และระดับเม็ดเลือดอีโอซิโนฟิลล์

ตารางที่ 4. แสดงประสิทธิภาพ ระยะเวลาติดตามในการรักษาโรคหืดรุนแรงด้วยยาชีวภาพเทียบกับการรักษาด้วย BT

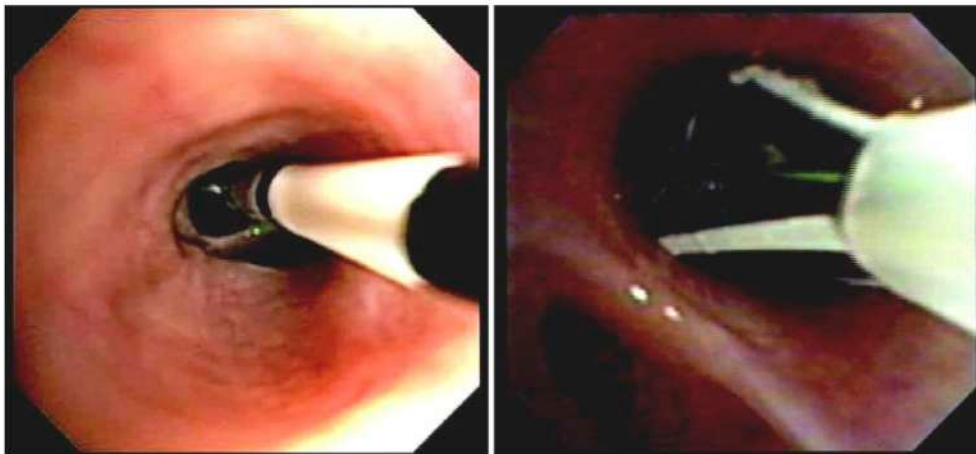
การรักษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาติดตาม	ผลการรักษาที่สำคัญ
Mepolizumab	RCT	576 (Ortega และคณะ) ⁽²⁸⁾ 347(Khatrri และคณะ) ⁽²⁹⁾	1 ปี 4.5 ปี	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน ร้อยละ 53-61 - เพิ่ม FEV1 ประมาณ 98-100 ml - ไม่เพิ่มคุณภาพชีวิต
Reslizumab	RCT	953 (Castro และคณะ) ⁽³⁰⁾	1 ปี	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน ร้อยละ 50-59
Dupilumab	RCT	769 (Wenzel และคณะ) ⁽³¹⁾ 1902 (Castro และคณะ) ⁽³²⁾	1 ปี 1 ปี	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน ร้อยละ 46-59 - เพิ่ม FEV1ประมาณ 320 ml
Benralizumab	RCT	1306 (Bleecker และคณะ) ⁽³³⁾ 1030 (FitzGerald และคณะ) ⁽³⁴⁾	1-2 ปี	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน ร้อยละ 28-51 - เพิ่ม FEV1ประมาณ 330-398 ml - เพิ่มคุณภาพชีวิต
BT	Prospective RCT	ข้อมูลดังตารางที่ 3	มากกว่า 10 ปี	- ลดการกำเริบเฉียบพลัน ร้อยละ 33-51 - เพิ่มคุณภาพชีวิต - เพิ่มจำนวนวันที่ไม่มีอาการ - ลดการมาห้องฉุกเฉิน - ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล - FEV1 ไม่เปลี่ยนแปลง



แผนภูมิที่ 1. แนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรักษาโดยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อน



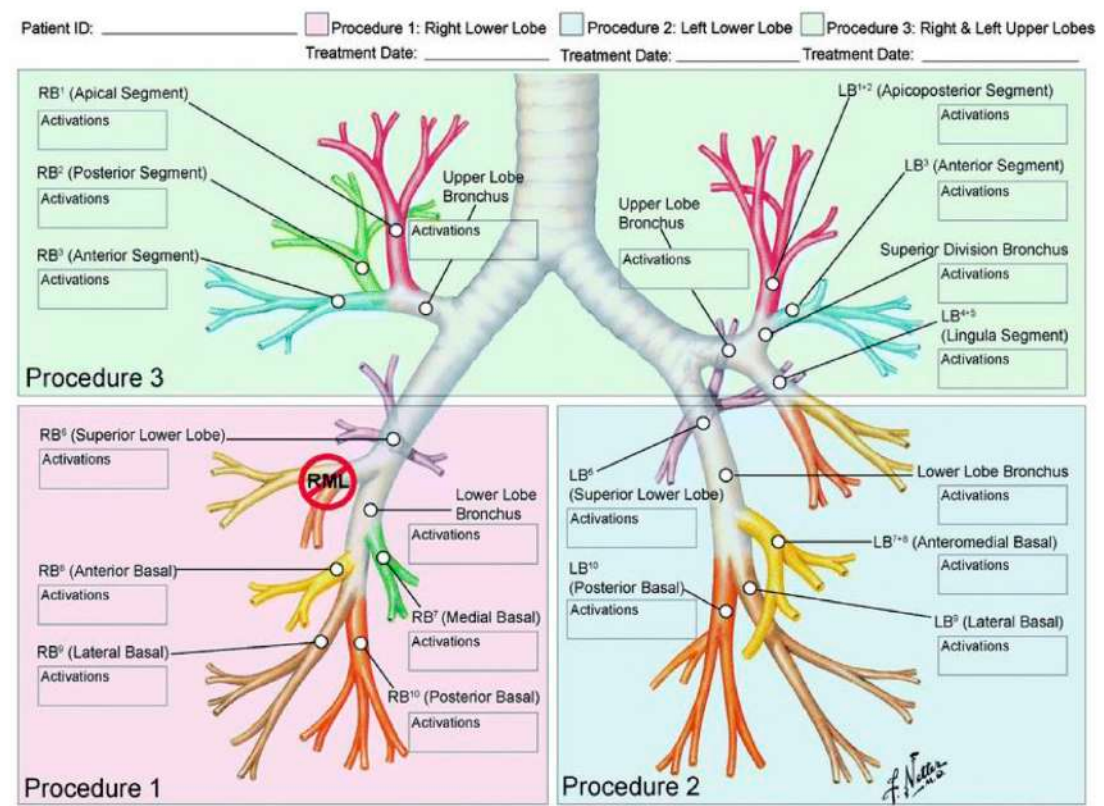
รูปที่ 4. รูปซ้าย แสดง Alair radiofrequency controller ช่องทางซ้ายใช้สำหรับแป้นกดเท้า ช่องตรงกลางใช้สำหรับต่อแผ่นสายดิน (ติดกับตัวผู้ป่วย) และช่องขวาใช้สำหรับสายสวน รูปขวา แสดงสายสวน (รูปบนขวา) และเมื่อกางเส้นลวดอิเล็กทรอนิกส์ออก (รูปล่างขวา)



รูปที่ 5. รูปซ้ายแสดงสายสวนขณะเข้าสู่หลอดลม รูปขวา แสดงสายสวนขณะทางลวดความร้อนอิเล็กทรอนิกส์ 4 แฉกสัมผัสกับผนังหลอดลม (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 35)

การรักษาจะทำได้ภายใต้การระงับความรู้สึกด้วยวิสัญญีแพทย์ แต่สามารถให้ยาสลบแบบปานกลางถึงรู้ตัว ด้วย midazolam 5–10 มก. ร่วมกับ fentanyl 50–100 มก. ได้ เครื่องจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมใช้เครื่อง Alair® Bronchial Thermoplasty Catheter และ Alair® Radiofrequency Controller (Boston Scientific, MA) (รูปที่ 4) ซึ่งได้รับการออกแบบมาเพื่อให้พลังงานคลื่นวิทยุแปรเปลี่ยนเป็นความร้อนที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียสผ่านสายสวนที่มีลวดความร้อนอิเล็กทรอนิกส์ 4 แฉกผลิตจากนิเกิลผสมไทเทเนียม (เรียกว่า นินินอล) มีคุณสมบัติยืดขยายและหดคืนสู่รูปร่างเดิมได้ (รูปที่ 5) สายสวนสามารถใส่ผ่านช่อง (working channel) ของกล้องส่องหลอดลมขนาดเล็กอย่างน้อย 2.0 มม. ที่สายสวนจะมีเครื่องหมายขีดสีดำ (black marker band) ทุก ๆ ความยาว 5 มม. การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมจะทำทั้งหมด 3 ครั้ง ครั้งแรกที่ปอดขวา กลีบล่าง ครั้งที่ 2 ที่ปอดซ้าย กลีบล่าง ครั้งที่ 3 ที่ปอดกลีบบนทั้งสองข้าง แต่แต่ละครั้งห่างกัน 3 สัปดาห์ (แผนภูมิแสดงดังรูปที่ 6) โดยเว้นที่ปอดกลีบกลางทั้งสองข้าง (right middle lobe) เนื่องจากความกังวลที่อาจมีโอกาสมiddle lobe syndrome (MLS) ก่อนการจี้ครั้งควรดูดเสมหะให้เรียบร้อยเพื่อไม่ให้บดบังทัศนวิสัย ขณะทำการจี้ให้ทันลวดความร้อนอิเล็กทรอนิกส์ 4 แฉกสัมผัสกับผนังหลอดลมให้พอดี การจี้จะเริ่มที่หลอดลมส่วนปลายในหลอดลมปอดระดับกลีบย่อยที่มองเห็นได้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3 มม. ทำการจี้ครั้งละ 10 วินาที หลังจากจี้อาจเห็นลักษณะผนังหลอดลมมีสีซีดลง เมื่อครบแต่ละจุดให้ถอยสายสวนออกทีละ 5 มม. ตามเครื่องหมายขีดสีดำ จี้จนถึงหลอดลมส่วนต้นที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 10 มม. ขณะทำการจี้จะต้องมีการตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันโลหิต และค่าการอิ่มตัวของออกซิเจนปลายนิ้วเป็นระยะ ๆ การจี้แต่ละครั้งใช้เวลาถึง 45–60 นาที ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ BT ได้แก่ อาการหอบเหนื่อย หายใจมีเสียงหวีด ไอ มีเสมหะ เนื่องจากการบวมของหลอดลมและเกิดการหดเกร็ง (bronchospasm) สามารถป้องกันได้โดยการให้ยาแอสตีรอยด์ชนิดรับประทานขนาด 50 มก. ต่อวันของยาเพรดนิโซโลนหรือเทียบเท่าก่อนรักษา 2 วันก่อนรักษาและตอนเช้าของวันรักษา จากนั้นให้ต่อเนื่องหลังการรักษาต่ออีก 2 วันเพื่อลดอักเสบ สามารถให้ยาพ่นขยายหลอดลม เพื่อลดอาการหลอดลมหดเกร็งร่วมด้วยได้ อาการที่พบได้อื่น ๆ ได้แก่

การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างซึ่งพบน้อยมาก สามารถให้ยาปฏิชีวนะได้เมื่อจำเป็นแต่ไม่แนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อทุรกาย สรุปการดูแลผู้ป่วย BT ดังตารางที่ 5



รูปที่ 6. แผนภูมิสำหรับการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมครั้งที่ 1 หลอดลมปอดกลีบขวาส่วนบริเวณกลีบกลาง ครั้งที่ 2 ที่ปอดซ้ายกลีบล่าง และครั้งที่ 3 ที่ปอดกลีบบนทั้งสองข้าง แต่ครั้งห่างกัน 3 สัปดาห์ (ภาพจาก Boston Scientific)

ตารางที่ 5. สรุปภาพรวมการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 36)

การคัดเลือกผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็นโรคหืด
2. ผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้ว
3. ค่าสมรรถภาพปอดก่อนให้ยาขยายหลอดลม (pre-bronchodilator FEV₁) มากกว่าร้อยละ 60
4. ได้รับการควบคุมโรคร่วมต่าง ๆ ที่เป็นสาเหตุของโรคหืดกำเริบอย่างเหมาะสม เช่น กรดไหลย้อน ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ โรคไขข้ออักเสบเรื้อรัง โรคภูมิแพ้ หรือภาวะติดเชืทางเดินหายใจ
5. ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ รวมถึงผู้ที่สามารถในการทนต่อการหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือด
6. หยุดสูบบุหรี่มากกว่า 1 ปีขึ้นไป และสูบน้อยกว่า 10 ซองปี
7. ไม่มีเครื่องกระตุ้นหัวใจ (defibrillator) หรือเครื่องให้จังหวะการเต้นของหัวใจ (pace maker)
8. มีความพร้อมเพียงพอสำหรับการส่องกล้องหลอดลม
9. ไม่มีภาวะเลือดไม่แข็งตัว หรือ ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การดูแลก่อนทำหัตถการ

1. ให้พ่นยาและทานยาควบคุมอาการโรคหืดได้ตามปกติ
2. ให้ยาเพรดนิโซโลน 50 มิลลิกรัมต่อวันเริ่มต้น 2 วันก่อนทำและในตอนเช้าของวันทำหัตถการ
3. พ่นยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นก่อนทำหัตถการสามสิบนาทีได้แก่ Salbutamol หรือ Ipratropium bromide

ให้เลื่อนหรือยกเลิกทำหัตถการออกไปก่อนเมื่อ

1. มีภาวะหลอดลมตีบที่ควบคุมไม่ได้
2. ระดับความอิ่มตัวของระดับออกซิเจนปลายนิ้ว (SpO₂) น้อยกว่าร้อยละ 90
3. มีอาการกำเริบเฉียบพลันภายใน 4 สัปดาห์ก่อนการทำหัตถการ
4. มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนภายใน 2 สัปดาห์หรือทางเดินหายใจส่วนล่างภายใน 6 สัปดาห์ก่อนทำหัตถการ
5. ผู้ป่วยตั้งครรภ์

การดูแลในระหว่างทำหัตถการ

1. วางแผนสายดินติดกับตัวผู้ป่วยให้เรียบร้อย
2. ให้ออกซิเจนความเข้มข้นน้อยกว่าร้อยละ 40
3. ควบคุมอาการไอระหว่างทำหัตถการด้วยยาชาหรือยาสลบ

การดูแลหลังทำหัตถการ

1. สังเกตอาการอย่างน้อย 2-3 ชั่วโมงในห้องพักฟื้น
2. ให้ผู้ป่วยกลับบ้านเมื่ออาการคงที่ ถ้าสามารถทำได้ให้ตรวจ FEV₁ ให้ค่ามากกว่าร้อยละ 80 ของ FEV₁ ก่อนทำหัตถการ
3. ให้ยาเพรดนิโซโลนขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันต่ออีก 2 วันหลังทำหัตถการ
4. ติดต่อผู้ป่วยทางโทรศัพท์เพื่อสอบถามอาการภายใน 24-48 ชั่วโมง
5. นัดติดตามอาการที่ 2-3 สัปดาห์เพื่อประเมินการตอบสนองและนัดการรักษาด้วย BT ครั้งต่อไป

สรุป

การจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อนเป็นการรักษาโรคหืดรุนแรงที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการศึกษาที่ติดตามผลการรักษายาวนานกว่า 10 ปีตามที่ได้กล่าวมา สามารถลดการกำเริบรุนแรง อัตราการมาห้องฉุกเฉิน การนอนโรงพยาบาล ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และเพิ่มคุณภาพชีวิต สามารถรักษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงทั้งการอักเสบชนิดที่ 2 และแบบไม่ไขชนิดที่ 2 การรักษาในประเทศไทย ได้ผลดีเช่นเดียวกับการรักษาต่างประเทศ และเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษา ราคาแพง

เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
2. Christopher E, Kyubo K, Michael J and Burton F. Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects, *Curr Opin Pulm Med*. 2009 January; 15(1): 4–11
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
4. Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76:14–44
5. Boulet LP, Laviolette M. Is there a role for bronchial thermoplasty in the treatment of asthma? *Can Respir J* 2012; 19: 191–192.
6. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, Dombret M, Knapp D, Hamidi F, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1176-85.
7. Cox G, Miller J, Mitzner W and Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004; 24: 659–663.
8. DeVries A, Vercelli D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (Suppl 1): S48-50.
9. Kidd CD, Thompson PJ, Barrett L, Baltic S. Histone Modifications and Asthma. The Interface of the Epigenetic and Genetic Landscapes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 3-12.
10. Sun Q, Liu L, Wang H, Mandal J, Khan P, Hostetler KE, et al. Constitutive high expression of protein arginine methyltransferase 1 in asthmatic airway smooth muscle cells is caused by reduced microRNA-19a expression and leads to enhanced remodelling. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 510-524.
11. Wei H, Mundade R, Lange KC, Lu T. Protein arginine methylation of non-histone proteins and its role in diseases. *Cell Cycle* 2014; 13: 32-41.
12. Sun Q, Fang L, Roth M, Tang X, Papakonstantinou E, Zhai W, et al. Bronchial thermoplasty decreases airway remodelling by blocking epithelium-derived heat shock protein 60 (HSP60) secretion and protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in fibroblasts. *Eur Respir J* 2019; 58:1950300.
13. Fang Lei, Tamm M, Roth M and Stolz D. Cell type specific heat-shock-protein responses to bronchial thermoplasty in severe asthma treatment. *Eur Respir J* 2018 52:Suppl. 62, OA1923
14. Zhou L, Fang L, Stolz D, Tamm M, Roth M. Bronchial thermoplasty may increase steroid sensitivity by upregulating the expression of the glucocorticoid receptor. *Eur Respir J* 2020; 56:3696
15. Danek C, Lombard C, Dungworth D, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperrespon-

- siveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol.* 2004; 97:1946–53.
16. Miller JD, Cox PG, Vinic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127:1999–2006.
 17. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:965–69.
 18. Cox PG, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007; 356:1327–37.
 19. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1185–91.
 20. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, Lima MD, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:116–24.
 21. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011; 11:8.
 22. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Silva JR, Shah PL et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:1295–302.
 23. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50: 1700017.
 24. Thanthitaweewat V, Leelayuwatanakul N, Sriprasart T. Bronchial thermoplasty in Thailand: 3-year experience in real-world practice, *European Respiratory Journal* 2020 56: 2621
 25. จิตวัฒน์ ศรีประสาธน์, การรักษาโรคหืดขั้นรุนแรงด้วยการจี้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมด้วยความร้อนในประเทศไทย. ใน:ธีระศักดิ์ แก้วอมตะวงศ์. เวชศาสตร์โรคหืดร่วมสมัย (Contemporary asthma medicine) กรุงเทพฯ: สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย 2562: 263-274.
 26. Goorsenberg AWM, D’Hooghe JNS, Srikanthan K, Hacken NHTT, Weersink EJM, Roelofs JJTH, et al. Bronchial thermoplasty induced airway smooth muscle reduction and clinical response in severe asthma: the TASMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:175–84.
 27. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Silva J, Niven R, Siddiqui S et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2021; 9:457–466.
 28. Ortega H, Liu M, Pavord I, Brusselle GG, Fitzgerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma, *N Engl J Med* 2014; 371:1198–1207.
 29. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:1742–51.
 30. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3:355–366.
 31. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet Respir Med* 2016; 288:31–44.
 32. Castro M, Corren J, Pavord I, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma *N Engl J Med* 2018; 378:2486–96.

33. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2016; 288:2115-27.
34. FitzGerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, et al. Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma. *J Asthma Allergy*. 2019;12:401-413.
35. Cox G. Endoscopic Asthma Treatment in Ernst A and Herth FJ. *Principle and Practice of Interventional Pulmonology*. New York: Springer 2013:529-534.
36. Khatri S and Gildea T. Bronchial Thermoplasty for Severe Asthma in Mehta AC and Jain P eds. *Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide*. New York: Springer 2013:189-200.