



นวัตกรรมการรักษาภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังผ่านการส่องกล้องหลอดลม

กุลชไม สิลลาฐาปนสกุล พ.บ.
ธิติวัดน์ ศรีประสาธน์ พ.บ.
วิริสสร วงศ์ศรีชนาลัย พ.บ.
นพพล สิลายูวัฒนกุล พ.บ.
วรุฒิ ดันติทวีวัฒน์ พ.บ.

สาขาโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตทางเดินหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

หลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) ซึ่งเป็นลักษณะอาการแสดง (phenotype) หนึ่งของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) มีลักษณะทางคลินิกที่เด่นชัดคืออาการไอและมีเสมหะเรื้อรัง ร่วมกับภาวะการอักเสบของเยื่อทางเดินหายใจและการผลิตเมือกเสมหะที่มากเกินไป การรักษาทางเภสัชวิทยาด้วยการใช้ยาในปัจจุบันสามารถบรรเทาอาการได้บางส่วนแต่ยังไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติของโครงสร้างทางเดินหายใจได้โดยตรง¹

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) เป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตทั่วโลก โดยมีลักษณะเด่นคืออาการทางระบบทางเดินหายใจเรื้อรังและการจำกัดการไหลเวียนของอากาศ ซึ่งไม่สามารถกลับคืนได้อย่างสมบูรณ์ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) ซึ่งเป็นฟีโนไทป์หนึ่งของโรคนี้ ถูกนิยามว่าเป็นภาวะที่มีอาการไอและมีเสมหะเรื้อรังติดต่อกันต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนต่อปี ติดต่อกันเป็นเวลา 2 ปีขึ้นไป โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่ชัดเจน¹ กลไกทางพยาธิสภาพสำคัญ ได้แก่ การเพิ่มจำนวนของ goblet cell การขยายขนาดของต่อมเมือก การอักเสบเรื้อรัง และการทำงานผิดปกติของขนกวัด (ciliary dysfunction) ซึ่งทั้งหมดนี้ส่งผลให้เกิดการตีบแคบและเกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรค¹

สาเหตุหลักของหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ใหญ่คือการสัมผัสกับสารระคายเคืองเป็นเวลานาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสูบบุหรี่¹ อย่างไรก็ตาม การได้รับมลภาวะทางอากาศ ฝุ่น สารเคมี หรือการติดเชื้อในทางเดินหายใจซ้ำๆ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญเช่นกัน¹ ผู้ป่วยมักมีอาการไอมีเสมหะเรื้อรัง หายใจลำบาก หายใจมีเสียงหวีด และอ่อนเพลีย²

การรักษามาตรฐานสำหรับหลอดลมอักเสบเรื้อรังและ COPD ในปัจจุบัน ได้แก่ การเลิกบุหรี่ การใช้ยาขยายหลอดลม ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด การบำบัดด้วยออกซิเจน และยาปฏิชีวนะเมื่อมีการติดเชื้อ² แม้ว่าการรักษาเหล่านี้จะช่วยจัดการอาการและป้องกันไม่ให้อาการรุนแรงขึ้นได้ แต่หลอดลมอักเสบเรื้อรังมักเป็นภาวะที่ไม่หายขาดและอาจมีอาการรุนแรงขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป² ยาพ่นและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีผลการรักษาจำกัดต่อการรักษาอาการไอและเสมหะเรื้อรังซึ่งเป็นอาการหลักที่รบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย³ การที่อาการยังคงอยู่แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วแสดงให้เห็นถึงความไม่เพียงพอต่อการรักษาที่ได้ผลดีต่อโรคอย่างมีนัยสำคัญ ความต้องการผลการรักษาที่ได้ผลบรรเทาอาการของผู้ป่วยให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญนี้เป็นแรงผลักดันหลักในการพัฒนาการรักษาด้วยการส่องกล้องแบบใหม่ ที่มุ่งเป้าการรักษาไปที่กลไกทางพยาธิวิทยาที่ก่อให้เกิดอาการหลอดลมอักเสบเรื้อรังโดยตรง⁴

ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังมีอัตราการเสียชีวิตในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตยังสูงขึ้น แม้ว่าการรักษาด้วยยา เช่น ยาขยายหลอดลมและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบสูดจะช่วยบรรเทาอาการได้บางส่วน แต่ก็ยังไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติของเยื่อทางเดินหายใจได้ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาหัตถการผ่านกล้องหลอดลมหลากหลายรูปแบบที่มุ่งเป้าไปที่การปรับโครงสร้างของเยื่อผิวและการลดการผลิตเมือก⁵

การส่องกล้องหลอดลมเป็นหัตถการทางการแพทย์ที่ช่วยให้แพทย์สามารถตรวจดูทางเดินหายใจและปอดได้โดยตรง โดยใช้ท่อกล้องส่องตรวจหลอดลมชนิดไฟเบอร์ออปติก (flexible fiberoptic bronchoscope) สอดผ่านจมูกหรือปาก ลงไปในลำคอและหลอดลม⁶ ในด้านการวินิจฉัยการส่องกล้องหลอดลมมักใช้เพื่อหาสาเหตุของปัญหาปอด เช่น อาการไอเรื้อรัง หรือความผิดปกติที่พบจากการเอกซเรย์ทรวงอก นอกจากนี้ยังสามารถใช้เพื่อเก็บตัวอย่างเมือกหรือเนื้อเยื่อเพื่อการตรวจวินิจฉัย⁶ นอกเหนือจากการวินิจฉัยแล้ว การส่องกล้องหลอดลมยังมีบทบาทในการรักษา (interventional bronchoscopy) โดยสามารถใช้เพื่อควบคุมเลือดออก ขจัดสิ่งแปลกปลอมหรือสิ่งอุดกั้น หรือทำการรักษาปัญหาปอดอื่นๆ เช่น การใส่ขดลวด (stent) เพื่อเปิดทางเดินหายใจ⁷ การพัฒนาการส่องกล้องหลอดลมจากเครื่องมือวินิจฉัยไปสู่การรักษาเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งต่อการพัฒนาการรักษาขั้นสูงที่กำลังกล่าวถึง ความสามารถในการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมนี้ช่วยให้สามารถใส่อุปกรณ์ผ่านกล้องส่องตรวจหลอดลมเพื่อทำหัตถการต่างๆ ในทางเดินหายใจได้โดยตรง ซึ่งเป็นทางเลือกที่รุนแรงและใช้เวลาเตรียมตัวทำหัตถการและพักฟื้นน้อยกว่าการผ่าตัดเพื่อการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

บทความนี้จะเจาะลึกถึงนวัตกรรมการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้องที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาและพัฒนา ได้แก่ การใช้ไนโตรเจนเหลวแช่แข็งพ่นหลอดลม (nitrogen cryospray), การใช้คลื่นไฟฟ้าความถี่สูงเฉพาะทางซึ่งให้พลังงานแบบไม่ใช้ความร้อนจี้หลอดลม (bronchial

rheoplasty), การใช้บอลลูนคาลาโคกะเพื่อขูดลอกและเปิดขยายหลอดลม (Karakoca resector balloon) และการจี้หลอดลมด้วยคลื่นวิทยุความร้อนเพื่อลดการทำงานของเส้นประสาทปอด (targeted lung denervation)⁷

พยาธิสรีรวิทยาของหลอดลมอักเสบเรื้อรังและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

พยาธิสรีรวิทยาของหลอดลมอักเสบเรื้อรังเกี่ยวข้องกับอาการอักเสบในทางเดินหายใจ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้ทางเดินหายใจบวมและมีการผลิตเมือกมากเกินไป² สาเหตุหลักคือการผลิตเมือกมากเกินไปและการหลั่งเมือกโดยเซลล์สร้างเมือก (goblet cells)² การเพิ่มจำนวนและขนาดของเซลล์สร้างเมือก (goblet cells) และต่อมเมือกในทางเดินหายใจ ร่วมกับการขับเมือกออกบกพร่อง ทำให้เกิดการสะสมของเมือก ซึ่งเป็นแหล่งเพาะเชื้อโรคและแบคทีเรียที่เป็นอันตราย¹ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังส่งผลกระทบต่อทั้งทางเดินหายใจและเนื้อเยื่อปอด ทำให้เกิดการจำกัดการไหลเวียนของอากาศและอาการทางเดินหายใจเรื้อรัง² การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้รวมถึงการเพิ่มปริมาตรของเนื้อเยื่อในผนังทางเดินหายใจขนาดเล็ก การเพิ่มจำนวนของเยื่อผิว การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อผิว (squamous metaplasia) และการเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเมือก⁸ การสะสมของเมือกในช่องทางเดินหายใจขนาดเล็กระหว่าง 3-8 มม. ยิ่งทำให้การจำกัดการไหลเวียนของอากาศลดลง⁸ นอกจากนี้เมือกที่มากเกินไปยังเปลี่ยนแปลงแรงตึงผิวของทางเดินหายใจ ทำให้ทางเดินหายใจมีแนวโน้มที่จะยุบตัวเมื่อหายใจออก¹ การกำจัดเมือกที่ไม่เพียงพอจะนำไปสู่การติดเชื้อและการอักเสบของทางเดินหายใจ¹ ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือหลอดลมอักเสบเรื้อรัง สภาวะในทางเดินหายใจจะเพิ่มการส่งเสริมให้เกิดการตายของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและการปล่อยสารภายในเซลล์ ส่งผลให้ระดับของเอนไซม์อีลาสเตส (neutrophil elastase) และ สารออกซิเดชันที่ทำปฏิกิริยาในเสมหะสูงขึ้น¹

ผลกระทบทางคลินิก

หลอดลมอักเสบเรื้อรังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยแต่มีความหลากหลายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁴ ผลกระทบทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ การลดลงอย่างรวดเร็วของการทำงานของปอด ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจในผู้สูบบุหรี่ แนวโน้มเพิ่มโอกาสการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง ความถี่ของการกำเริบของโรคที่สูงขึ้น อัตราการเสียชีวิตโดยรวมที่เพิ่มขึ้น และการหลีกเลี่ยงสถานการณ์ทางสังคมและการละทิ้งกิจกรรมซึ่งนำไปสู่การลดลงของความเป็นอยู่ที่ดีโดยรวมและคุณภาพชีวิตที่ลดลง⁴ เป้าหมายหลักของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังควรมุ่งเป้าไปที่กลไกทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ ลดการผลิตเมือกที่มากเกินไป ลดการหลั่งเมือกมากเกินไปโดยการควบคุมการอักเสบ เพิ่มความสามารถในการกำจัดเมือกและเสมหะในหลอดลม โดยเพิ่มการขนส่งของขนเซลล์ ลดความหนืดของเมือก และเพิ่มแรงเฉือนเพื่อช่วยในการหลุดลอกของเมือก และ ปรับอาการไอให้ถูกวิธี⁴

อุบัติการณ์ของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

1. ความชุกทั่วโลก

โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังพบได้บ่อยทั่วโลก โดยเฉพาะในประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง อัตราความชุกโดยรวมในประชากรทั่วไปอยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-7 แต่ในกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้สูบบุหรี่หรือผู้สูงอายุ อาจสูงถึงร้อยละ 15-20⁴

2. ความชุกในประเทศสหรัฐอเมริกา

ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ความชุกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5-6 พบบ่อยขึ้นในกลุ่มผู้สูบบุหรี่ (อัตราความชุกประมาณร้อยละ 14) ผู้สูงอายุ > 65 ปี และ ผู้ทำงานในสภาพแวดล้อมที่มีฝุ่น คาร์บอน หรือสารเคมี⁴

3. ความชุกในประเทศไทย

ยังมีข้อมูลการศึกษาทั่วประเทศที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคนี้ไม่มาก จากการศึกษาขนาดใหญ่ (BREATHE study, 2012)⁹ พบว่า ในผู้ใหญ่อายุ 40 ปีขึ้นไป มีอาการเข้าข่ายโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5-8 กลุ่มที่

พบอัตราสูง ได้แก่ ผู้ที่อาศัยในชนบท ผู้สูบบุหรี่หรือเคยสูบ และ ผู้ที่สัมผัสควันจากการทำอาหารโดยใช้ฟืน/ถ่าน (biomass) โดยสรุปความชุกของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังในกลุ่มประชากรทั่วไปอยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-7, ในผู้ที่สูบบุหรี่ และ ผู้สัมผัสควันจากฟืน/ถ่านร้อยละ 10-15 และ ในผู้ป่วย COPD (แบบหลอดลมอักเสบเรื้อรัง) สูงถึงร้อยละ 50⁹

นวัตกรรมการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้องหลอดลม

การศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับการใช้เทคนิคการรักษาโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ด้วยวิธีการทำหัตถการแบบใหม่ผ่านการส่องกล้อง แบ่งหัตถการออกเป็น 4 หัตถการ⁴ ดังแสดงตามตารางที่ 2

Nitrogen cryospray (metered cryospray - MCS)

เป็นการรักษาโดยใช้ระบบ RejuvenAir System ในการพ่น ไนโตรเจนเหลวอุณหภูมิ -196°C อย่างแม่นยำไปยังเยื่อหลอดลมผ่านกล้องส่องหลอดลม มีหลักการออกฤทธิ์ทำลายเซลล์เยื่อหลอดลมที่ผิดปกติ เช่น goblet cell hyperplasia ซึ่งเป็นสาเหตุของการสร้างเมือกมากเกินไป กระตุ้นการซ่อมแซมแบบฟื้นฟู (regenerative healing) โดยส่งเสริมการสร้างเยื่อหลอดลมชนิดมีขนกวัด (ciliated epithelium) ที่ปกติกลับคืนมา ช่วยลดการอักเสบเรื้อรัง และบรรเทาการตีบแคบของหลอดลม ที่สัมพันธ์กับภาวะอักเสบ โดยมีวัตถุประสงค์หลักของการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ ไอเรื้อรัง ฟื้นฟูสมรรถภาพหลังและขับเมือกในทางเดินหายใจ และส่งผลต่อการปรับเปลี่ยนพยาธิสภาพของโรคในเชิงบวกอย่างยั่งยืน⁴⁻⁵

ผลต่อการปรับโครงสร้างเนื้อเยื่อ (tissue remodeling effects)

- ส่งเสริมการฟื้นฟูโครงสร้างของเนื้อปอด
- กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์เยื่อทางเดินหายใจ

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์ของหลอดลมอักเสบเรื้อรังและ/หรืออาการทางเดินหายใจในหลายการศึกษาจากทั่วโลก²

การศึกษา	ประชากร	จำนวน	ผลการศึกษาอาการแสดง
Lange et al, 1989 ¹⁰	ประชากรทั่วไป (เดนมาร์ก)	12,698	มีการหลั่งสารคัดหลั่งทางหลอดลม (bronchial hypersecretion) 10.1%
Sobardillo et al, 1999 ¹¹	ประชากรทั่วไป (สเปน) อายุ 40–69 ปี	4,035	ไอ 13.5%, ขับเสมหะ: 10.7%, หลอดลมอักเสบเรื้อรัง: 4.8%
Pallasaho et al, 1999 ¹²	ประชากรทั่วไป กลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม (ฟินแลนด์) อายุ 20–69 ปี	8,000	ไอมีเสมหะ 27%
Von Hertzen et al, 2000 ¹³	ประชากรทั่วไป กลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม (ฟินแลนด์) อายุ >30 ปี	7,217	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง/ถุงลมโป่งพอง: 22% ในผู้ชาย และ 7% ในผู้หญิง
Cerveri et al, 2001 ¹⁴	ประชากรทั่วไป (ยุโรป) อายุ 20–44 ปี	17,966	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 2.6% (อยู่ในช่วง 0.7–9.7% ในแต่ละประเทศ)
Janson et al, 2001 ¹⁵	ประชากรทั่วไป (นานาชาติ) อายุ 20–48 ปี	18,277	ไอมีเสมหะ 10.2%
Huchon et al, 2002 ¹⁶	ประชากรทั่วไป (ฝรั่งเศส)	14,076	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 4.1%, ไอเรื้อรัง และ/หรือเสมหะ 11.7%
Lundback et al, 2003 ¹⁷	ประชากรทั่วไป (สวีเดน) จากกลุ่ม OLIN Study	5,892	ไอมีเสมหะเรื้อรัง 60% ในกลุ่มผู้ป่วย COPD
Miravittles et al, 2006 ¹⁸	ประชากรทั่วไป (สเปน) อายุ >40 ปี	6,758	ไอ 5% และมีเสมหะ 4% ในผู้ไม่เคยสูบบุหรี่, ไอและมีเสมหะ 11% ในผู้สูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่
Pelkonen et al, 2006 ¹⁹	กลุ่มประชากรผู้ชาย (ฟินแลนด์) อายุ 40–59 ปี	1,711	ไอมีเสมหะเรื้อรัง 42% ในผู้สูบบุหรี่, 26% ในผู้เคยสูบบุหรี่ และ 22% ในผู้ไม่เคยสูบบุหรี่
De Marco et al, 2007 ²⁰	ประชากรทั่วไปที่มีการทำงานของปอดปกติ (นานาชาติ) อายุ 20–44 ปี	5,002	ไอเรื้อรังและมีเสมหะ: 9.2%
Miravittles et al, 2009 ²¹	ประชากรทั่วไป (สเปน) อายุ 40–80 ปี	4,274	ไอเรื้อรัง 3.4% เสมหะเรื้อรัง 11.7%
Harmsen et al, 2010 ²²	ประชากรทั่วไป (เดนมาร์ก) อายุ 12–41 ปี	21,130	ความชุกสะสมของการหลั่งเสมหะเรื้อรังในระยะเวลา 10 ปี 10.7% ในผู้หญิง และ 8.7% ในผู้ชาย
Martinez et al, 2014 ²³	กลุ่มตัวอย่าง คนที่เคยสูบบุหรี่แต่ไม่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ (สหรัฐอเมริกา)	4,880	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 34.6%
Vestbo et al, 2014 ²⁴ (ECLIPSE)	กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย COPD GOLD II-IV	2,161	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 34.6%

ตารางที่ 2. แสดงการรวบรวมการสืบค้นวรรณกรรมต่างๆ ที่อ้างอิงเกี่ยวกับเทคนิคการรักษาโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ด้วยวิธีการทำหัตถการแบบใหม่ผ่านการส่องกล้องในแต่ละประเภท⁴

เทคนิคการรักษา	กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (n)	ผู้นำเสนอ / ปี
RejuvenAir System metered cryospray	สัตว์ทดลอง (หมู)	6	Au, 2012 ²⁵
	ผู้ป่วยที่เตรียมผ่าตัดปอดทั้งกลีบ (lobectomy) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	21	Krimsky, 2010 ²⁶
	ผู้ป่วยที่เตรียมผ่าตัดปอด (lobectomy/ pneumonectomy) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	16	Slebos, 2017 ²⁷
	ผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	35	Garner, 2020 ⁵
RheOx bronchial rheoplasty	ผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	30	Valipour, 2020 ⁷
Karakoca balloon desobstruction	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	10	Karacoka, 2015 ²⁸
	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	188	Karacoka, 2018 ²⁹
Targeted lung denervation	สัตว์ทดลอง (แกะและสุนัข)	11/2	Hummel, 2019 ³⁰
	สัตว์ทดลอง (แกะ)	19	Mayse, 2020 ³¹
	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	22	Slebos, 2015 ³² Kistemaker, 2015 ³³
	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	15	Valipour, 2018 ³⁵
		46	Valipour, 2019 ³⁶
		82	Slebos, 2019 ³⁷

- เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของขนกวัด (cilia)
- เสริมความแข็งแรงของโครงสร้างจุดเชื่อมต่อระหว่างเซลล์บริเวณยอดเซลล์ (apical junctional complex)
- ลดกระบวนการอักเสบในทางเดินหายใจ
- ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์เยื่อบุผิวเป็นเซลล์มีเซนไคม์ (Epithelial to Mesenchymal Transition: EMT)

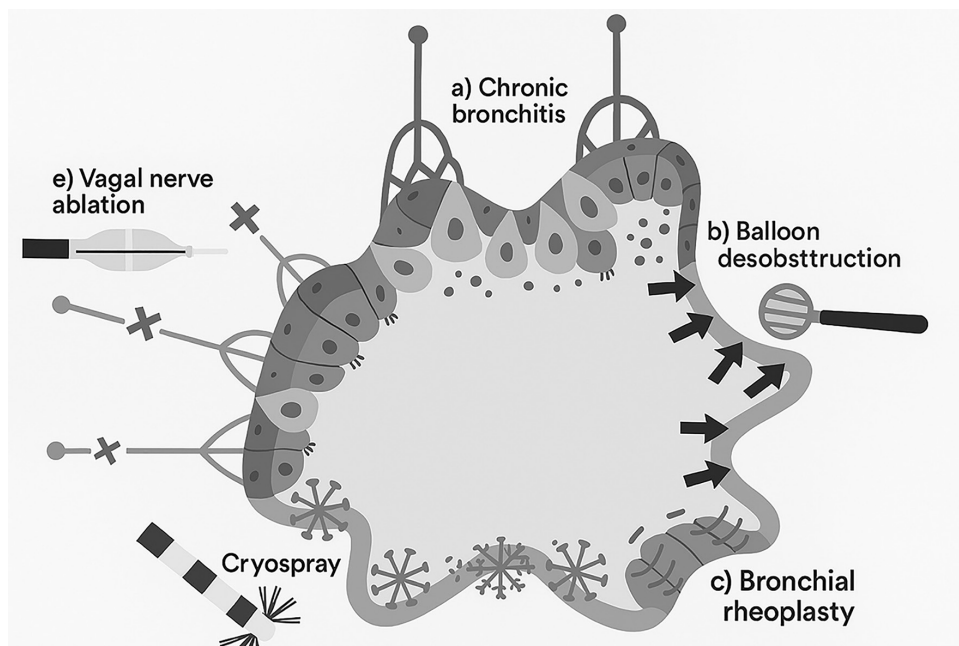
การสนับสนุนการฟื้นฟูโครงสร้างทางเดินหายใจ (Airway Remodeling)

มีการเปลี่ยนแปลงของชนิดและปริมาณของเซลล์ภายในทางเดินหายใจที่มีผลสอดคล้องกับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วย

อุปกรณ์

ระบบ RejuvenAir ประกอบด้วยคอนโซลที่เก็บไนโตรเจนเหลว และสายสวนแบบใช้แล้วทิ้งที่มีหัวฟันแบบรัศมี ซึ่งสอดผ่านช่องทำงานของกล้องส่องหลอดลมแบบยืดหยุ่น⁵ ระบบนี้ออกแบบมาเพื่อทำลายเยื่อบุผิวที่ผิดปกติและเซลล์สร้างเมือก (goblet cells) ที่ผลิตเมือกมากเกินไปโดยมีความลึก 0.1-0.5 มม. และความกว้างของรอยฟันสูงสุด 10 มม.⁵

อุปกรณ์ดังกล่าวได้รับการออกแบบให้ใช้ผ่านกล้องส่องหลอดลม สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยทำการส่งไนโตรเจนเหลว (liquid nitrogen: LN₂) ในรูปแบบของละอองเย็นที่ควบคุมปริมาณได้ (metered cryospray, MCS) ระบบ MCS จะถูกควบคุมด้วย



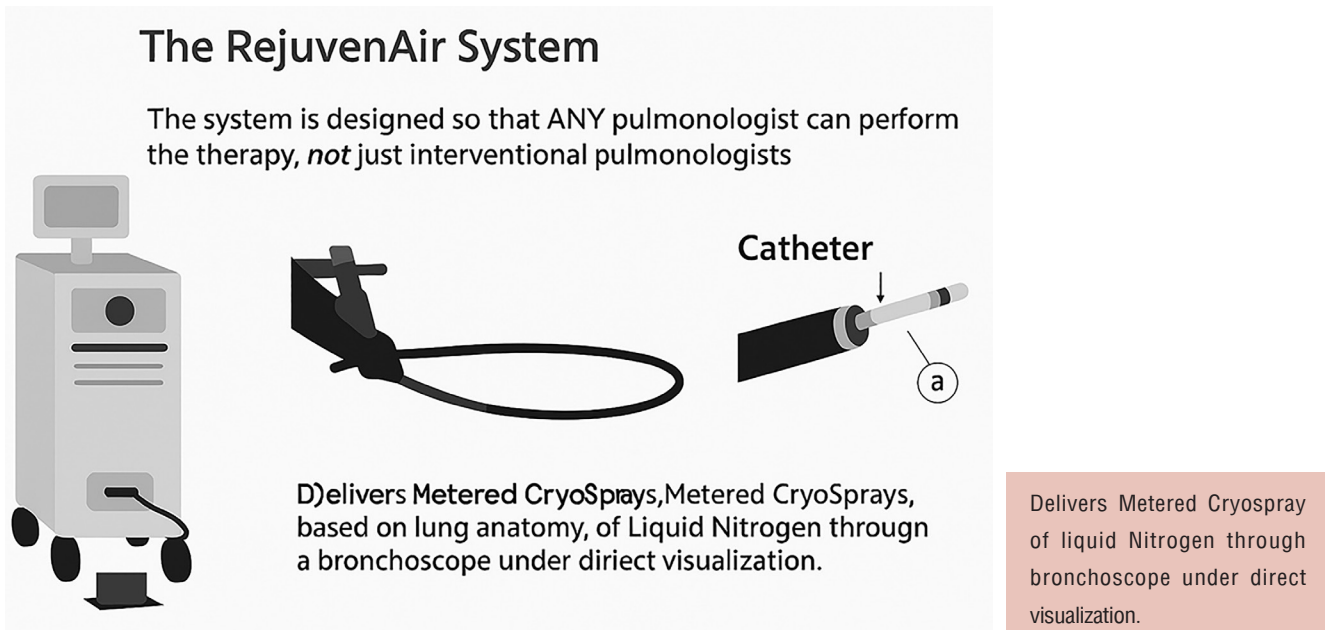
รูปที่ 1. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของหัตถการพ่นกลองหลอดลมในการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

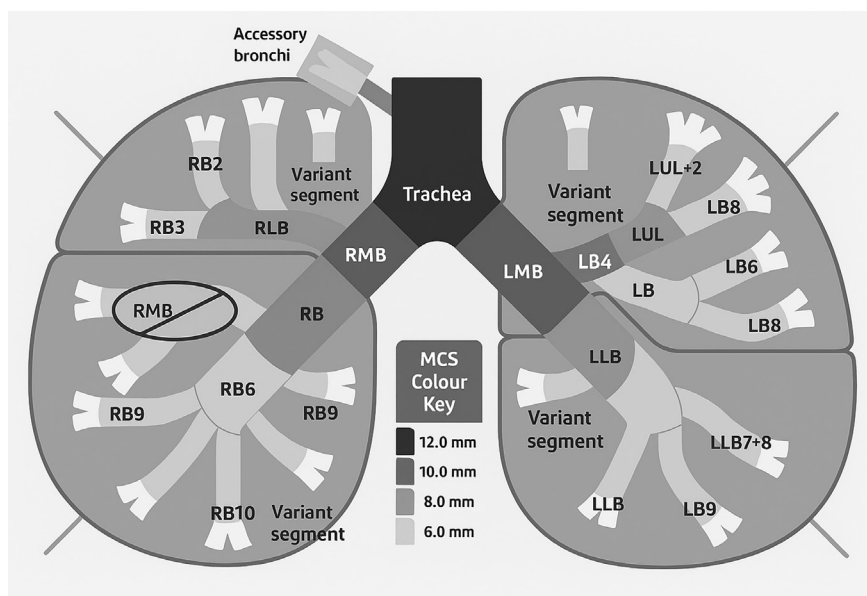
- ในผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) เยื่อบุหลอดลมมีจำนวนเซลล์สร้างเมือก (goblet cell) ที่เพิ่มขึ้นผิดปกติ ส่งผลให้มีการสร้างเมือก (mucus) มากเกินไป
- Karakoca resector balloon เป็นบอลลูนยางลาเทกซ์ที่มีโครงตาข่ายทำจากเส้นใยโพลีเอทิลีน เมื่อใส่เข้าไปในหลอดลม จะมีการเป่าขยายและยุบซ้ำๆ แรงที่กระทำกับเยื่อบุหลอดลมจะทำให้ เซลล์กอบเลตที่เพิ่มขึ้นผิดปกติถูกทำลาย
- RheOx bronchial rheoplasty ใช้สายสวนที่ส่งพลังงานไฟฟ้าความถี่สูงเป็นช่วงสั้นๆ ไปยังเยื่อบุหลอดลมและชั้นใต้เยื่อบุเพื่อทำลายเซลล์กอบเลตและต่อมผลิตเมือกโดยมีเป้าหมายให้เซลล์ที่ถูกทำลายถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อสุขภาพดี
- RejuvenAir System (metered cryospray) เป็นสายสวนที่ปล่อยไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิ -196°C ไปยังเยื่อบุทางเดินหายใจ ทำลายเซลล์สร้างเมือก และกระตุ้นการซ่อมแซมแบบไม่เกิดแผลเป็น (nonscarring healing) ส่งผลให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ที่ดีขึ้น
- Nuvaira dual-cooled balloon catheter (targeted lung denervation) ใช้พลังงานคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency) เพื่อทำลายกิ่งของเส้นประสาทเวกัสที่อยู่ใกล้หลอดลม ส่งผลให้การส่งสัญญาณประสาทพาราซิมพาเทติกลดลง ซึ่งนำไปสู่การลดลงของระดับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมหดตัวน้อยลง และ การสร้างเมือกลดลง

thermocouple ที่ติดตั้งบริเวณสายสวนส่งยา ซึ่งทำหน้าที่รายงานข้อมูลปริมาณ ไนโตรเจนเหลว (LN_2) ที่ปล่อยออกมาแบบตรงตามระยะเวลาปัจจุบัน โดยหลอดลมแต่ละตำแหน่งจะได้รับ LN_2 ในปริมาณมาตรฐานที่ปรับตามขนาดของทางเดินหายใจ โดยให้เกิดบริเวณที่ถูกทำลายด้วยความเย็น (cryoablation) มีลักษณะเป็นวงกลมขนาด 10 มม. และมีความลึกในการแช่แข็งอยู่ระหว่าง 0.1-0.5 มม.⁵

กระบวนการพ่นละอองเย็นนี้ดำเนินการทั้งหมด 3 ครั้ง โดยเว้นระยะห่างกันประมาณ 45 วันต่อครั้ง ได้แก่ ปอดกลีบล่างขวา ปอดกลีบล่างซ้าย และ ปอดกลีบบนทั้งสองข้างและหลอดลมใหญ่ ตามลำดับ ซึ่งการรักษาดังกล่าวดำเนินการภายใต้การดมยาสลบ โดยใช้เวลาในการทำหัตถการเฉลี่ยประมาณ 30 นาที⁵



รูปที่ 2. แสดงส่วนประกอบของ The RejuvenAir System (CSA Medical, Inc., Lexington, MA) ประกอบด้วย เครื่องควบคุมหลัก (console) สำหรับเก็บและควบคุมการจ่ายไนโตรเจนเหลว สายสวนแบบใช้แล้วทิ้ง ที่มีหัวพ่นแบบรัศมี (radial spray head) ซึ่งสอดผ่านช่องทำงานของกล้องส่องหลอดลมชนิด flexible bronchoscope (ดัดแปลงมาจากภาพจากเว็บไซต์ <http://www.rejuvenair.com>)



รูปที่ 3. แสดงตำแหน่งเป้าหมายของการรักษาหลอดลมใหญ่ (main bronchi) และ หลอดลมแขนง (segmental bronchi)

ครั้งที่ 1: ปอดกลีบล่างขวา และหลอดลมข้างขวา

ครั้งที่ 2: ปอดกลีบล่างซ้าย และหลอดลมข้างซ้าย

ครั้งที่ 3: หลอดลมใหญ่ และปอดกลีบบนทั้งสองข้าง

(ดัดแปลงรูปภาพจากภาพจากเว็บไซต์ <http://www.rejuvenair.com>)

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่าการพ่นในโตรเจนเหลวละอองเป็นแบบควบคุมปริมาณได้ มีความปลอดภัยและเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้สำหรับผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรัง⁵ ในการศึกษาไปข้างหน้าขาเดียว (prospective, single-arm) แบบไม่ปกปิดผล (open-label) โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 35 ราย (ชาย 19 ราย หญิง 16 ราย) อายุระหว่าง 47-76 ปี โดยมีค่า FEV₁ อยู่ในช่วงร้อยละ 30-80 ของค่าที่คาดการณ์ไว้ โดยมีการจำแนกตามระดับความรุนแรงของโรค (GOLD Classification) GOLD ระดับ I 8.5% GOLD ระดับ II 28.5% และ GOLD ระดับ III 63% โดยมีระยะเวลาติดตามที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน นำมาทำหัตถการการรักษาด้วยการพ่นในโตรเจนเหลว โดยมีเป้าหมายที่โครงสร้างหลอดลมในปอดและหลอดลมใหญ่ (tracheobronchial tree) ระยะเวลาต่อครั้งในการรักษาเฉลี่ย 34.3 ± 12.1 นาทีต่อครั้ง ช่วงเวลาระหว่างการรักษาแต่ละครั้งห่างกันทุก 4-6 สัปดาห์ และจำนวนปริมาณเฉลี่ยของการพ่นละอองเป็นประมาณ 20.3 ± 6.0 ครั้งต่อผู้ป่วย⁵

ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) ศึกษาความสำเร็จของการรักษา ความปลอดภัย และประสิทธิผลของการรักษา

- ประสิทธิภาพของการรักษาจากการเปลี่ยนแปลงของค่าการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ ที่ 3 เดือน ได้แก่ SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ลดลง 6.4 คะแนน ($p = 0.01$) และ CAT (COPD Assessment Test) ลดลง 3.8 คะแนน ($p < 0.01$) และ LCQ (Leicester Cough Questionnaire) เพิ่มขึ้น 21.6 คะแนน ($p < 0.01$)

- ความปลอดภัย (safety) พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (serious adverse events) จำนวน 14 เหตุการณ์ในผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 31.4) ภายใน 12 เดือน ในจำนวนนี้ 9 เหตุการณ์เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ การกำเริบของ COPD จำนวน 6 ราย ปอดอักเสบ (pneumonia) จำนวน 2 ราย และพบว่าผู้ป่วยร่วมวิจัยมี

อาการไอเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามทุกเหตุการณ์หายเป็นปกติโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนถาวร และไม่มีเหตุการณ์ใดเกี่ยวข้องกับตัวอุปกรณ์หรือขั้นตอนการรักษา

ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ติดตามดูผลการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจในระยะยาวตลอดช่วงการติดตาม 12 เดือน

- ค่า CAT ลดลงคงอยู่ถึงเดือนที่ 6 (ลดลง 3.4 คะแนน, $p = 0.01$)

- SGRQ และ LCQ ลดลงคงที่อยู่ถึงเดือนที่ 9 โดย SGRQ ลดลง 6.9 คะแนน ($p = 0.03$)

โดยสรุปใช้ตัวชี้วัดผลลัพธ์หลัก คือการเปลี่ยนแปลงคะแนนรวมของ SGRQ (Δ SGRQ Total) จุดประเมินประสิทธิผลหลักของการรักษา คือ การเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมในแบบประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) จากค่าพื้นฐาน (baseline) ไปจนถึงเดือนที่ 3 หลังการรักษาผู้ป่วย 35 ราย พบว่า 34 ราย (ร้อยละ 97.1) ทำการรักษาครบทั้งสามครั้ง และไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ³ ในด้านประสิทธิภาพ มีการปรับปรุงคุณภาพชีวิตและอาการไออย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหลังจาก 3 เดือน ซึ่งวัดโดยแบบประเมิน SGRQ, CAT และ LCQ⁵ ผลลัพธ์เหล่านี้คงอยู่ถึง 9 เดือน อย่างไรก็ตามที่ 12 เดือนหลังการรักษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเพิ่มเติม⁴ ส่วนผลการศึกษาในด้านผลกระทบทางเนื้อเยื่อวิทยา ภาพจุลพยาธิวิทยาหลอดลม 14 วันหลังการพ่นละอองเป็นในโตรเจนแบบควบคุมปริมาณ (metered cryospray, MCS) แสดงให้เห็นถึงกระบวนการฟื้นฟูเนื้อเยื่ออย่างสมบูรณ์ (complete rejuvenated healing) ซึ่งมีลักษณะเด่นคือเยื่อบุทางเดินหายใจแบบ pseudostratified respiratory epithelium ที่เรียงตัวใหม่ พร้อมพบเซลล์ goblet กระจายเป็นบางส่วน มีการคงสภาพของชั้น submucosa และกระดูกอ่อน (cartilage) อย่างครบถ้วน ไม่พบภาวะอักเสบหรือพังผืด (fibrosis) แทรกซ้อนในเนื้อเยื่อ กล่าวได้ว่า MCS สามารถทำลายเยื่อบุผิวที่ผิดปกติด้วยเซลล์สร้างเมือกที่ผลิตเมือก

มากเกินไป ส่งเสริมการสร้างเยื่อหุ้มหลอดลมที่มีขนตามปกติขึ้นใหม่โดยไม่มีเซลล์สร้างเมือกมากเกินไป และลดการอักเสบเรื้อรังและการหดตัวของทางเดินหายใจที่เกี่ยวข้อง⁵

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

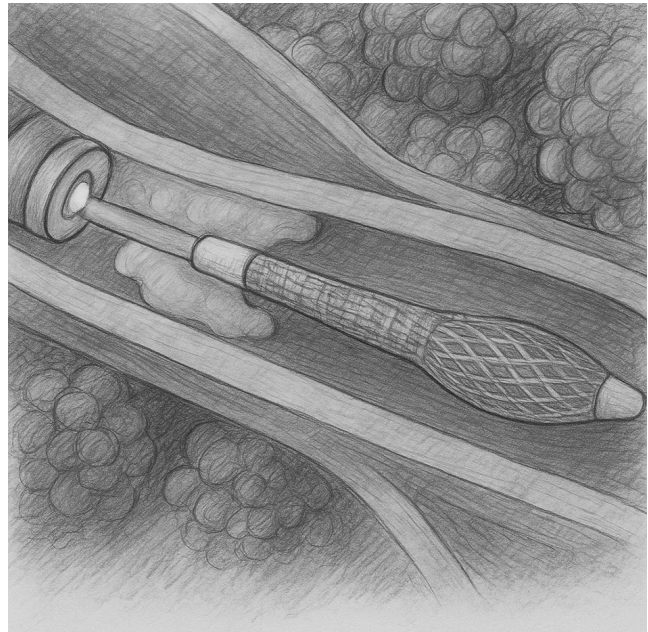
ปัจจุบันมีการทดลองทางคลินิกที่กำลังดำเนินการอยู่สองรายการ ได้แก่ การทดลองแบบสุ่มควบคุมหลอกโดย FDA (NCT 03893370) ซึ่งมีผู้เข้าร่วม 330 ราย โดยมีจุดสิ้นสุดหลักคือการลดอัตราการกำเริบของโรค และการทดลองแบบสุ่มควบคุมที่ตรวจสอบกลไก (NCT 03892694) ซึ่งมีผู้ป่วย 32 ราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความหนาแน่นของเซลล์สร้างเมือก⁵

Bronchial rheoplasty (BR)

Bronchial rheoplasty (BR) เป็นนวัตกรรมการรักษาที่ใช้ระบบ RheOx (The RheOx® System Gala Therapeutics, San Carlos, CA, USA) คือการส่งกระแสไฟฟ้าความถี่สูงในช่วงเวลาสั้น (milliseconds) หลายครั้งติดต่อกันในรูปแบบที่ไม่ใช่ความร้อน (non-thermal pulsed electric fields - PEF) ไปยังเยื่อหุ้มและชั้นใต้เยื่อของทางเดินหายใจ⁵ พลังงานนี้มีเป้าหมายทำให้เซลล์สร้างเมือก (goblet cells) ตาย โดยรบกวนสมดุลของเซลล์และนำไปสู่กระบวนการต่างๆ เช่น การบวมของเซลล์แบบออสโมติกและการตายของเซลล์แบบอะพอโทซิส⁵ เนื่องจากกลไกการบาดเจ็บไม่ใช่ความร้อน องค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ของเยื่อหุ้ม เช่น โปรตีน stromal และโครงสร้างภายนอกเซลล์ จึงไม่ได้รับผลกระทบ ทำให้เกิดการตอบสนองของการสมานแผลที่ฟื้นฟูสภาพ⁵ เป้าหมายสูงสุดคือการลดจำนวนเซลล์ที่ผลิตเมือก ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการหลังเมือกมากเกินไปในหลอดลมอักเสบเรื้อรัง.⁴

อุปกรณ์

ระบบ RheOx® สำหรับรักษาอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) ระบบนี้ประกอบด้วย⁷



รูปที่ 4. สาย Rheox สำหรับการทำ bronchial rheoplasty ใช้อุปกรณ์สายสวนผ่านกล้องส่องทางเดินหายใจเข้าไปในหลอดลมที่ต้องการจะทำการตัดการ (ดัดแปลงรูปภาพจากภาพจากเว็บไซต์ <https://galvanizetx.com>)

1. เครื่องกำเนิดคลื่นไฟฟ้าความถี่สูงเฉพาะทาง (proprietary electrosurgical generator) ซึ่งให้พลังงานแบบไม่ใช่ความร้อน (non-thermal) ด้วยช่วงคลื่นสั้นและความถี่สูง
2. สายสวนชนิดใช้ครั้งเดียว (single-use catheter)

รายละเอียดของหัตถการ

ดำเนินการรักษา 2 ครั้ง แยกกันครั้งละ 1 ข้างของปอด และทำการรักษา 1 ครั้งต่อข้างของปอด โดยเว้นระยะห่างระหว่างการรักษาแต่ละครั้งประมาณ 1 เดือน เป้าหมายของการรักษาคือใช้กระแสไฟฟ้าความถี่สูงในช่วงเวลาสั้นที่หลอดลมตั้งแต่รุ่นที่ 2 ถึงรุ่นที่ 7 (2nd to 7th generation airways) ดำเนินการทำการหัตถการผ่านการส่องกล้องทางหลอดลมภายใต้การดมยาสลบ โดยใช้กล้องส่องหลอดลมขนาดใหญ่ที่มีช่องทำงาน (working channel)

อย่างน้อย 2.8 มม. ในแต่ละตำแหน่งจะปล่อยพลังงานลงในเยื่อหลอดลมเป็นเวลาประมาณ 5 วินาที จากนั้นจะเก็บสายสวนและย้ายไปยังตำแหน่งถัดไปที่อยู่ติดกันเพื่อทำการรักษาซ้ำ แพทย์ทำการรักษาตั้งแต่หลอดลมระดับแขนงย่อย (subsegmental) จนถึงบริเวณหลอดลมใหญ่ (main bronchi) และบริเวณ main carina ครอบคลุมทุกแขนงและแขนงย่อย (segmental and subsegment bronchi) ที่สามารถเข้าถึงได้ เวลา รวมเฉลี่ยของหัตถการแต่ละครั้งประมาณ 30 นาที

การรักษานี้เป็นหัตถการผ่านกล้องส่องหลอดลมที่มี การรุกรานมีวัตถุประสงค์คือทำลายเฉพาะเซลล์เยื่อทางเดินหายใจที่ผลิตเมือกผิดปกติ โดยไม่ทำลายโครงสร้างพื้นฐานของเนื้อเยื่อ (extracellular matrix) ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการฟื้นฟูของเซลล์เยื่อทางเดินหายใจที่ปกติ⁷

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาติดตามผลลัพธ์ 2 ปีของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยหัตถการ bronchial rheoplasty ในสหรัฐอเมริกา⁶ รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบหลายศูนย์ (multicenter observational study) ในผู้ป่วย 21 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหลอดลมอักเสบเรื้อรัง จาก 6 ศูนย์ในสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยได้รับการรักษาปอดทั้ง 2 ข้าง (bilateral treatment) และติดตามผลเป็นระยะเวลา 2 ปี โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วม คือมีคะแนนไอและเสมหะสูงจากแบบสอบถาม CAT และค่า FEV₁ น้อยกว่าร้อยละ 80 ของค่าคาดหวัง โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษา ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง (SAEs) ที่เกี่ยวข้องกับหัตถการหรืออุปกรณ์ตลอดระยะเวลา 24 เดือน และผลลัพธ์รองคือการประเมินประโยชน์ทางคลินิกโดยใช้คะแนนจาก COPD Assessment Test (CAT) และ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) โดยประเมินที่ช่วงเวลาก่อนรักษา และที่ 3, 6, 12 และ 24 เดือน หลังการรักษาครั้งที่สอง ยืนยันผลลัพธ์แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในคะแนน CAT (ลดลง 9.0 คะแนน ที่ 12 เดือน และ 5.6 คะแนน ที่ 24 เดือน) และ SGRQ (ลดลง 16.6 คะแนน ที่ 12 เดือน และ 11.8 คะแนนที่

24 เดือน) ซึ่งบ่งชี้ถึงการปรับปรุงคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของการกำเริบของ COPD ระดับปานกลางร้อยละ 34 และระดับรุนแรงร้อยละ 64 เมื่อเทียบกับปีก่อนการรักษา² ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัย ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับอุปกรณ์ แต่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ 4 ราย งานภายใน 6 เดือน ซึ่งทั้งหมดหายเป็นปกติโดยไม่มีผลข้างเคียง⁴ ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับหัตถการหรืออุปกรณ์เพิ่มเติมระหว่าง 6 ถึง 12 เดือน² ผลการรักษาในด้านการกลับเป็นซ้ำและการพิจารณาการรักษาซ้ำ พบว่ามีรายงานผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำประมาณ 14 เดือน หลังการรักษาครั้งแรก และได้รับการรักษาซ้ำอย่างปลอดภัย และได้ผลดี โดยอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอีกครั้ง⁶ ในด้านผลกระทบทางเนื้อเยื่อวิทยา มีการลดลงร้อยละ 39 ในคะแนนเฉลี่ยของเซลล์สร้างเมือก hyperplasia ที่ 3 เดือน หลังการรักษา⁴

สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า การศึกษาผลของการรักษาที่ระยะเวลา 12 เดือนของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยวิธี bronchial rheoplasty ซึ่งเป็นการทดลองทางคลินิกแบบหลายศูนย์⁷ วิธีการศึกษาแบบการศึกษาเชิงคลินิกแบบก้าวหน้าในหลายศูนย์ และเป็นแบบกลุ่มเดียว (prospective multi-centers, single-arm) ภายใต้ระเบียบวิธีที่เกือบเหมือนกัน โดยมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยในข้อกำหนดและรายละเอียดเฉพาะของแต่ละท้องถิ่น ในออสเตรเลีย, ซิลี และออสเตรเลีย รวมผู้ป่วย 30 คน ที่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่า 10 pack-years และมีอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังอย่างน้อย 3 เดือน ต่อปีเป็นเวลา 2 ปีติดต่อกัน โดยผู้เข้าร่วมชายร้อยละ 63 อายุเฉลี่ย 67 ปี ค่า FEV₁ เฉลี่ยร้อยละ 65 ของค่าคาดหวัง คะแนน CAT เฉลี่ย 25.6 คะแนน SGRQ เฉลี่ย 59.6 ผู้เข้าร่วมได้รับการทำ bronchial rheoplasty 2 ครั้ง ในปอดทั้ง 2 ข้างโดยแยกทำแต่ละข้างในสองหัตถการแยกกัน โดยมีจำนวนครั้งเฉลี่ยของการส่งพลังงานต่อข้างเท่ากับ 43 ± 21 ครั้ง ระหว่างทำหัตถการมีการเก็บชิ้นเนื้อหลอดลมก่อนและหลังการรักษา และติดตามผู้ป่วยนาน 12 เดือน

เพื่อศึกษาประเมิน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (SAEs, AEs) การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยา (goblet cell hyperplasia) และคะแนนประเมินคุณภาพชีวิต ได้แก่แบบสอบถาม CAT และ SGRQ จากการศึกษาทำให้ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่าไม่มีผลข้างเคียงและอาการทางคลินิกที่รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับอุปกรณ์ แต่พบว่ามี 4 เหตุการณ์ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ เช่น ปอดอักเสบ และกำเริบของ COPD ซึ่งหายได้โดยไม่มีผลข้างเคียงถาวร และผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ ไอมีเลือดเล็กน้อย (ร้อยละ 47) เจ็บคอ (ร้อยละ 33) และพบการกำเริบของ COPD (ร้อยละ 30) ในด้านผลการรักษาการศึกษาคะแนน goblet cell hyperplasia พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 39) และมีคะแนนคุณภาพชีวิตดีขึ้น CAT ลดลงเฉลี่ย 7-8 คะแนนที่ 6 และ 12 เดือน ($P = 0.0002$) และ SGRQ ลดลงเฉลี่ย 14-15 คะแนนที่ 6 และ 12 เดือน ($P = 0.0002$) โดยผู้เข้าร่วมร้อยละ 70-76 มีคะแนนดีขึ้นเกินเกณฑ์ คือมีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (clinically meaningful improvement)⁷

โดยสรุป bronchial rheoplasty มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการลดอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยมีประโยชน์ทางคลินิกที่สังเกตได้ตลอด 12 เดือน⁶ มีความเป็นไปได้ในการนำมาใช้ทางคลินิก และช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในการลดอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการมาก แม้มีค่าการตรวจสอบสมรรถภาพปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบ randomized controlled trial เพื่อยืนยันประสิทธิผล⁴

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

เพื่อสร้างหลักฐานเชิงประจักษ์ในระดับที่สูงขึ้น การศึกษา RheSolve (NCT04677465) ได้รับการออกแบบให้เป็นการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมหลอก และปกปิดสองฝ่าย แบบหลายศูนย์ (multi-centers randomized controlled trial, double-blinds) เพื่อ

ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ bronchial rheoplasty ในการรักษาอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรง³⁸ การศึกษาดังเป้าหมายที่จะสุ่มผู้ป่วย 270 รายใน 40 ศูนย์ทั่วสหรัฐอเมริกา แคนาดา และยุโรป โดยมีจุดสิ้นสุดหลักคือการเปลี่ยนแปลงของคะแนน CAT ที่ 6 เดือน และอัตราการกำเริบของ COPD ระดับปานกลางและรุนแรง³⁸

Karakoca resector balloon

Karakoca resector balloon เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในการรักษาด้วยการส่องกล้อง โดยเป็นบอลลูนยาง (latex balloon) ที่หุ้มด้วยโครงสร้างตาข่าย (mesh structure) ซึ่งติดตั้งอยู่ที่ปลายท่อโพลีเอทิลีน⁴ เมื่อบอลลูนถูกสอดเข้าไปในหลอดลมที่ตีบแคบ จะมีการพองและยุบซ้ำๆ ทำให้เกิดแรงกดประมาณ 2.0-2.5 บาร์ต่อเยื่อหลอดลม⁴⁰ กลไกนี้จะทำให้เกิดการทำลายเชิงกลของเซลล์สร้างเมือกที่มีการขยายขนาดผิดปกติ (goblet cell hyperplasia) โดยการขูดหรือตัด (curettage/resection) ซึ่งช่วยลดความหนาของผนังทางเดินหายใจและเมือกที่สะสมอยู่ในช่องทางเดินหายใจ การทำหัตถการเพียงครั้งเดียวภายในการส่องกล้องหลอดลมที่ใช้เวลาประมาณ 60 นาที สามารถรักษาหลอดลมในระดับ segment ได้ถึง 100-300 ตำแหน่ง ภายในการรักษาเพียงครั้งเดียว⁴⁰⁻⁴¹

อุปกรณ์

บอลลูนยางที่หุ้มด้วยโครงสร้างตาข่ายประกอบด้วยท่อโพลีเอทิลีนแบบช่องเดียวความยาว 120 ซม. ที่มีบอลลูนยางติดอยู่ที่ปลายด้านไกล⁴⁰⁻⁴¹ ความยาวของลูกโป่ง 10, 15, 20 หรือ 40 มม. ขึ้นอยู่กับตำแหน่งและขนาดของรอยโรค สามารถปรับความยาวได้ระหว่าง 10 ถึง 50 มม. เส้นผ่านศูนย์กลางสูงสุดเมื่อพอง 10 ถึง 25 มม. เส้นผ่านศูนย์กลางขณะยุบตัว (deflated) 2.8 มม. เหมาะสำหรับการรักษาหลอดลมที่มีขนาดเล็กเพียง 3-8 มม. ในเส้นผ่านศูนย์กลาง บอลลูนนี้หุ้มด้วยโครงสร้างตาข่ายทกเหลี่ยมที่ทำจากเส้นใยโพลีเอทิลีนหนา 0.3 มม.⁴⁰⁻⁴¹

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองเรื้อรัง (COPD) จำนวน 10 ราย ที่อยู่ในระยะที่ 4 ตามเกณฑ์ GOLD เข้าร่วมการศึกษา²⁸ ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเดิม ซึ่งรวมถึงยาขยายหลอดลมขนาดสูง (high-dose bronchodilators) ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ทั้งแบบรับประทานและพ่น (oral/inhaled corticosteroids) การให้ออกซิเจน (oxygen therapy) และการช่วยหายใจแรงดันบวกแบบไม่ใส่ท่อ (non-invasive mechanical ventilation) โดยในการศึกษามีการใช้ลูกโป่งในการเปิดทางเดินหายใจ (Karakoca balloon desobstruction) ในระดับหลอดลมส่วนแขนงและแขนงย่อยส่วน (segmental, subsegmental bronchi) ในผู้ป่วยทั้ง 10 ราย หลังการทำหัตถการจะทำการประเมินสมรรถภาพปอดและอาการทางคลินิก ณ 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังหัตถการ เพื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการรักษา โดยการประเมินประกอบด้วยความสามารถในการออกกำลังกาย (Modified Borg Dyspnea scale) ระดับออกซิเจนในเลือด (SpO_2) การทดสอบสมรรถภาพปอด และการเก็บชิ้นเนื้อจากหลอดลมก่อนและหลังการรักษา⁹ หลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ยกเว้น 4 ราย) มีอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรังดีขึ้น²⁸ มีการปรับปรุงอย่างมีนัยสำคัญในค่าปริมาตรอากาศที่หายใจออกใน 1 วินาที (FEV_1), คะแนนความเหนื่อยหอบ (Modified Borg dyspnea scale) และ ค่าความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด ภายใน 1 สัปดาห์หลังการรักษา ($P < 0.001$ สำหรับแต่ละค่า) และยังคงผลของการรักษาไว้ได้ตลอดเดือนแรกหลังการรักษา²⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าผลการตรวจชิ้นเนื้อหลอดลมหลังการรักษาแสดงให้เห็นว่าจำนวนเซลล์เมือกลดลง และอัตราส่วนเซลล์สร้างเมือกต่อเซลล์ขนกลับสู่ช่วงปกติที่ 1:4⁴ ในด้านความปลอดภัยการศึกษาเบื้องต้น 10 รายไม่พบภาวะแทรกซ้อนภายใน 1-3 เดือน⁴ จากผลการศึกษาชี้ให้เห็นข้อสันนิษฐานว่า การลดลงของ FEV_1 อาจสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Goblet Cell Hyperplasia ซึ่งทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินหายใจส่วน segmental และ subsegmental ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3-8 มม.

ดังนั้นลูกโป่ง Karakoca จึงอาจเหมาะสมกับกลุ่ม phenotype ที่มีภาวะเมือกอุดตันในหลอดลมที่มีขนาด 3-8 มม.

สอดคล้องกับการศึกษาขนาดใหญ่ 188 ราย แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่น่าพอใจจากการทำหัตถการใช้ลูกโป่งในการเปิดทางเดินหายใจ (Karakoca Balloon Desobstruction)²⁹ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง COPD ระยะที่ 3-4 จำนวน 188 ราย อายุเฉลี่ย 69.2 ปี จำแนกความรุนแรงตามเกณฑ์ GOLD อยู่ในระยะ III ถึง IV ผู้ป่วยทุกคนยังสูบบุหรี่อยู่ และร้อยละ 80 มีโรคร่วมเรื้อรังและทั้งหมดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางยาและการให้ออกซิเจนและเครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกแบบมาตรฐาน โดยมีการประเมินค่าการทำงานสมรรถภาพปอดและอาการของผู้เข้าร่วมทั้งก่อนและหลังหัตถการที่ 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังการรักษา ได้แก่ ปริมาตรลมหายใจออกที่วัดได้ในวินาทีแรก (FEV_1) ระดับออกซิเจนในเลือด และ คะแนนความรู้สึกเหนื่อยหอบจาก (modified Borg dyspnea scale) ผลการศึกษาพบว่าค่า FEV_1 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในช่วง 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังการรักษา รวมถึงสมรรถภาพในการออกกำลังกายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ²⁹ โดยภาพรวมผลการศึกษายืนยันว่าการขยายหลอดลมโดยใช้การขูดผิวเยื่อด้วยลูกโป่งเป็นวิธีที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วย COPD ระยะรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแบบเดิมและไม่พบภาวะแทรกซ้อนระหว่างการผ่าตัด และหลังการผ่าตัด⁴ นอกจากนี้ยังไม่พบว่าการกำเริบของโรคในระยะ 3 เดือนแรกหลังการทำหัตถการ⁴ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective หรือ randomized controlled trial ที่มีระยะติดตามผลนานเกิน 1 เดือนได้รับการตีพิมพ์

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมหรือการทดลองแบบมีแนวโน้มในระยะยาวที่กำลังดำเนินการหรือเผยแพร่สำหรับ Karakoca resector balloon⁴

Targeted lung denervation (TLD)

Targeted lung denervation คือหัตถการการใช้สายสวนแบบสองชั้นที่มีระบบหล่อเย็น (dual-cooled catheter) ร่วมกับการปล่อยพลังงานคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency; RF) เพื่อยับยั้งการส่งสัญญาณของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ทั้งขาออก (efferent) และขาเข้า (afferent) โดยออกแบบให้มีผลกระทบต่อผิวเยื่อหลอดลมให้น้อยที่สุด เมื่อส่งกระแส RF ผ่านหลอดลมและเนื้อเยื่อรอบข้างเนื้อเยื่อเหล่านี้จะถูกให้ความร้อนและเกิดการทำลายเส้นประสาท (nerve ablation) ขณะเดียวกันระบบหล่อเย็นจะช่วยดึงความร้อนออกจากผิวหนังด้านในของหลอดลม ผลสุทธิคือการทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อเป้าหมายในชั้นลึก โดยลดการเกิดความร้อนและความเสียหายต่อเยื่อภายในหลอดลมให้เหลือน้อยที่สุด² หลังการทำหัตถการเส้นประสาทเป้าหมายจะเกิดการตัดขาดระหว่างส่วนปลายกับส่วนต้น เนื่องจากการบาดเจ็บจากความร้อน เส้นประสาทส่วนปลายเหล่านี้จะเข้าสู่กระบวนการที่เรียกว่า Wallerian degeneration ซึ่งทำให้เส้นประสาทถูกทำลายไปจนถึงปลายสุดของระบบประสาทส่วนปลายส่งผลให้เกิด การหยุดปล่อยสารอะเซทิลโคลีนอย่างต่อเนื่อง⁴

Targeted lung denervation (TLD) จึงใช้เป็นวิธีการรักษา เพื่อให้เส้นประสาทพาราซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงปอดหยุดทำงาน³⁰ ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) เส้นประสาทเหล่านี้มักทำงานมากเกินไป ซึ่งนำไปสู่การหดตัวของหลอดลม การผลิตเมือกมากเกินไป และภาวะหลอดลมไวเกิน³¹ การทำลายเส้นประสาทที่ทำงานมากเกินไปเหล่านี้มีเป้าหมายเพื่อลดอาการต่างๆ เช่น การไอ การผลิตเสมหะ และการกำเริบของโรค² กลไกนี้เน้นย้ำถึงแนวทางที่เป็นระบบในการจัดการอาการหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยการปรับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่มีอิทธิพลต่อการทำงานของทางเดินหายใจ แทนที่จะแก้ไขเมือกหรือการอักเสบโดยตรง TLD มุ่งลดสัญญาณที่กระตุ้นกระบวนการทางพยาธิวิทยาเหล่านี้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบบางอย่างต่อ โดยช่วยลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ลดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ไวเกิน ลดการหลั่ง

เมือก ซึ่งมีผลต่อการลดการอักเสบของทางเดินหายใจ และการต้านทานของทางเดินหายใจ³²

กลุ่มเป้าหมายของการรักษาคือผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ทั้งในกลุ่มที่มีภาวะถุงลมโป่งพอง (emphysema) และ กลุ่มหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis phenotype) ใช้กลไกการออกฤทธิ์คือการขัดขวางการส่งสัญญาณของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกไปยังและจากปอด โดยมีวัตถุประสงค์ของการรักษาเพื่อลดการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกที่มากเกินไป ซึ่งมีส่วนกระตุ้น ระดับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) การหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดลม และการผลิตเมือกในทางเดินหายใจ⁴

อุปกรณ์

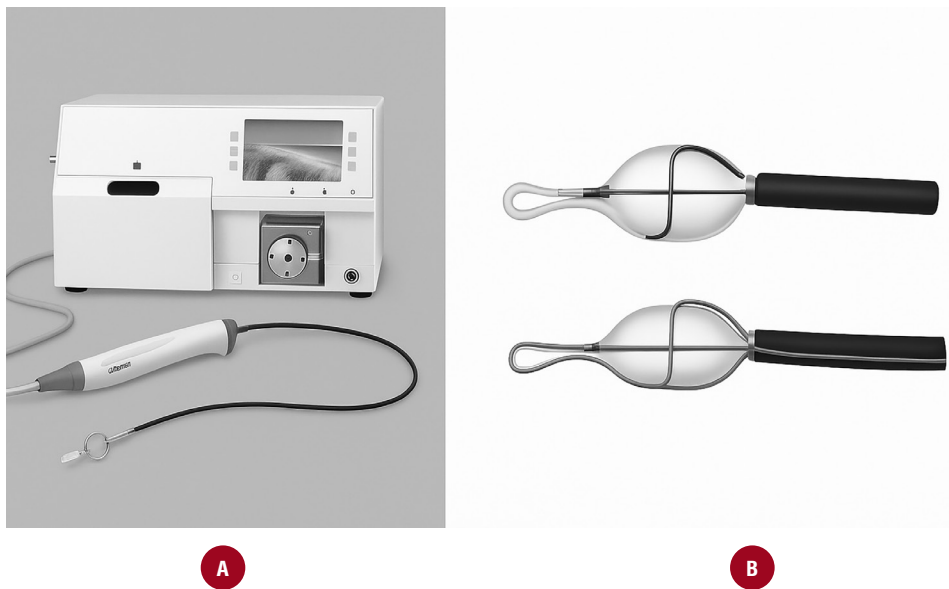
ระบบ dNerva[®] เป็นระบบการรักษาโดยใช้สายสวนชนิดใหม่ที่จะระบายความร้อนสองชั้นพร้อมพลังงานคลื่นวิทยุที่มุ่งเป้าทำลายการส่งสัญญาณของเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกในทางเดินหายใจ เพื่อลดการหดเกร็งของหลอดลมในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)³²

รายละเอียดของหัตถการ

ดำเนินการเพียงครั้งเดียว (one session) โดยเป้าหมายการจี้หลอดลมอยู่ที่หลอดลมใหญ่ทั้ง 2 ข้าง (RMB, LMB) ทำผ่านการส่องกล้องทางหลอดลมภายใต้การดมยาสลบ (general anesthesia) ระยะเวลาหัตถการเฉลี่ยประมาณ 74 นาที³⁷

ขั้นตอนการทำงานของระบบ⁴²

- 1) จัดตำแหน่ง (position) ระบุจุดที่จะทำการจี้พลังงาน และยืนยันว่าโครงสร้างของหลอดลมเหมาะสมปรับตำแหน่งแกนและการหมุนของขั้วไฟฟ้าหลังจากใส่สายสวน
- 2) เต็มลม (Inflate) เต็มลมบอลลูนโดยเริ่มปล่อยน้ำหล่อเย็น
- 3) ยืนยันตำแหน่ง (Confirm) ยืนยันตำแหน่ง



รูปที่ 5. ภาพของระบบ NuVaira Console ร่วมกับสายสวน dNerva

(ภาพดัดแปลงจากภาพจากเว็บไซต์ <https://nuvaira.com/technology>)

รูป A ภาพของระบบ NuVaira lung denervation ซึ่งประกอบด้วย เครื่อง NuVaira Console และ สายสวน dNerva Catheter

รูป B สายสวน dNerva ถูกสอดผ่าน ช่องทำงานของกล้องส่องหลอดลม และทำการพองบอลูนเมื่ออยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม เครื่อง Console จะทำการ ส่งน้ำหล่อเย็นไหลเวียนผ่านสายสวน เพื่อป้องกันความร้อนทำลายผนังหลอดลมในระหว่างการปล่อยพลังงาน (ลูกศรสีน้ำเงินแสดงทิศทางการไหลของของเหลว)

ของขั้วไฟฟ้าทั้งด้วยสายตาและภาพจากเครื่องเอกซเรย์ (fluoroscopy)

4) เริ่มกระบวนการ (Activate) เปิดเครื่อง RF Console (ใช้เวลา 120 วินาที + 30 วินาทีสำหรับการหล่อเย็นหลังจบ) บอลลูนจะยุบตัว และผู้ใช้งานหมุนขั้วไฟฟ้าไปยังตำแหน่งถัดไปเพื่อเริ่มรอบใหม่ ทำซ้ำในตำแหน่งถัดไปจนเสร็จสิ้น

ผลการศึกษาทางคลินิก

AIRFLOW-1

การศึกษา AIRFLOW-1³⁷ มีวัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัย และระดับพลังงานที่เหมาะสม (dosing) ของการทำ Targeted Lung Denervation (TLD) ในผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้อุปกรณ์ dNerva มีผู้เข้าร่วม 30 ราย ถูกสุ่มแบบ 1:1 ในการศึกษาแบบปกปิดสองฝ่าย (double-blind)

แบบหลายศูนย์ (multi-center) ใน 10 ศูนย์ทั่วยุโรปตะวันตก เกณฑ์หลักในการคัดเลือกผู้ป่วยคือผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอุดกั้น COPD โดยมีค่า $FEV_1/FVC \leq 0.70$ หลังพ่นยาขยายหลอดลม และ ค่า FEV_1 หลังพ่นยาอยู่ที่ร้อยละ 30-60 ของค่าคาดการณ์ และมีอาการเรื้อรัง (คะแนน mMRC ≥ 2 และ/หรือ CAT ≥ 10) ร่วมกับพบว่าการตอบสนองต่อยาต้านพาราซิมพาเทติก (anticholinergics) คือ FEV_1 และ/หรือ FVC เพิ่มขึ้น $>12\%$ และ >200 มล. หลังพ่น ipratropium bromide 80 ไมโครกรัม ในระหว่างทำการศึกษาผู้ป่วย 30 รายถูกสุ่มให้ได้รับการทำ TLD ด้วยพลังงาน 29 หรือ 32 วัตต์ หลังการสุ่มสายสวนจะถูกสอดผ่านกล้องส่องหลอดลม และทำการจี้รอบวง (circumferential ablation) สูงสุด 4 ตำแหน่งต่อข้างของหลอดลมหลักผ่านกล้องหลอดลมและภาพฉายรังสี (fluoroscope) เพื่อกำหนดตำแหน่งขั้วไฟฟ้าก่อนและระหว่างการส่งพลังงาน³⁷

ขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายได้รับ prednisone 25-30 มก. และ azithromycin 500 มก. วันละ 1 ครั้ง ก่อนหัตถการ 1 วัน และต่ออีก 2 วันหลังหัตถการ ทุกๆรายได้รับ tiotropium bromide ขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 90 วัน โดยการศึกษาที่มีตัวชี้วัดหลักคือ อัตราเกิดผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับ TLD ต่อทางเดินหายใจที่ต้องได้รับการรักษาภายใน 3 เดือน และยังมีการประเมินเพิ่มเติมดูผลการรักษาทางสมรรถภาพปอด คุณภาพชีวิต อาการหอบเหนื่อย และความสามารถในการออกกำลังกายโดยจะประเมินก่อนทำหัตถการและที่ระยะติดตามผล 1 ปี³⁷ และ ผลการติดตามระยะยาว 3 ปี⁴²

ผลการศึกษา พบว่าเป็นหัตถการที่ความปลอดภัยโดยไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจตลอดระยะเวลาการติดตามผล⁴² อัตราการกำเริบของ COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรงคงที่ตลอดการศึกษา⁴² นอกจากนี้การทำงานของปอดค่าสมรรถภาพปอด (ค่า FEV₁, FVC, RV, และ TLC) รวมถึงคุณภาพชีวิต (SGRQ-C และ CAT) ยังมีผลคงที่ตลอดระยะเวลาติดตามผล 3 ปี⁴²

AIRFLOW-2

การศึกษา AIRFLOW-2 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมหลอกและปกปิดสองฝ่ายแบบหลายศูนย์ (multi-centers randomized controlled trial, double blinded, placebo-controlled)⁴³ วัดดูประสิทธิผลเพื่อประเมินความยั่งยืนในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาด้วย targeted lung denervation (TLD) เมื่อใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมที่สุด เปรียบเทียบกับการส่องกล้องหลอดลมหลอก (sham bronchoscopy) ร่วมกับยาการรักษาเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรงที่มีอาการมากจำนวน 82 รายอายุเฉลี่ย 63.7 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 50 ค่า FEV₁ เฉลี่ย 41.6 % (30-60%) ของค่าคาดหวัง และคะแนน CAT ≥ 10 หรือ ระดับ mMRC ≥ 2

โดยในการศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการทำ TLD ใช้ระบบ NuVaira's novel lung denervation

system โดยผู้เข้าร่วมยังไม่ทราบกลุ่มการรักษาจนถึง 12.5 เดือน หลังจากนั้นกลุ่ม sham มีสิทธิ์ได้รับ TLD

ผลการศึกษา การติดตามระยะยาว 2 ปี พบว่าเวลาเฉลี่ยจนถึงการกำเริบของโรค (COPD exacerbation) ที่รุนแรงครั้งแรกในกลุ่ม TLD ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$, HR=0.38) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งบ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญของการกำเริบของโรค (COPD Exacerbation) ที่รุนแรงตลอด 2 ปีสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TLD⁴³ และการกำเริบระดับปานกลางถึงรุนแรงมีแนวโน้มลดลงในกลุ่ม TLD แต่ ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.18$, HR = 0.71) อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในการทำงานของปอด (FEV₁) หรือคะแนนคุณภาพชีวิต (SGRQ-C) ระหว่างกลุ่ม TLD และกลุ่มควบคุมหลังจาก 2 ปี⁴³ ความปลอดภัยของระบบและหัตถการได้รับการยืนยันถึง 2 ปี โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางเดินหายใจและทางเดินอาหารลดลงในปีที่สอง⁴³

AIRFLOW-3

การศึกษา AIRFLOW-3⁴⁴ เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมหลอกและปกปิดสองฝ่ายแบบหลายศูนย์ (multi-centers randomized controlled trial, double blinded, placebo-controlled) โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วม 400 ราย กลุ่มเป้าหมายของการรักษา คือผู้ป่วย COPD ที่ยังมีอาการเรื้อรังและมีการกำเริบบ่อย แม้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุดแล้ว เกณฑ์คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ อายุระหว่าง 40-75 ปี มีประวัติสูบบุหรี่อย่างน้อย 10 pack-years และเลิกสูบบุหรี่มาแล้วอย่างน้อย 2 เดือนก่อนลงนามในแบบยินยอม และยินยอมงดสูบบุหรี่ตลอดระยะเวลาการศึกษา โดยมีค่า FEV₁/FVC < 0.7 และ FEV₁ อยู่ระหว่าง 30-60% ของค่าคาดหวังหลังพ่นยาขยายหลอดลม ระดับออกซิเจนในเลือด (SpO₂) $\geq 89\%$ ต้องมีประวัติการกำเริบของโรคระดับปานกลาง ≥ 2 ครั้ง หรือระดับรุนแรง ≥ 1 ครั้ง ในช่วง 12 เดือนก่อนลงนามในแบบยินยอม คะแนน COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10 และมีประวัติการใช้ยารักษาโรคทางเดินหายใจอย่างสม่ำเสมอ

อย่างน้อย LAMA และ LABA เป็นระยะเวลา ≥ 12 เดือน⁴⁴

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TLD จำนวน 76 ราย อายุเฉลี่ย 67.0 ปี ค่า % FEV₁ ของค่าคาดหวังหลังพ่นยาอยู่ที่ 39.3% ค่าเปอร์เซ็นต์ถุงลมโป่งพองทั้งปอด (whole-lung % emphysema) ที่ระดับ -950 HU อยู่ที่ 22.1 ± 10.8 HU โดยร้อยละ 46 ของผู้เข้าร่วมมีประวัติเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลจาก COPD ภายใน 1 ปี ก่อนหน้า และร้อยละ 22 ของผู้เข้าร่วมมีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 300 เซลล์/ไมโครลิตร ณ จุดเริ่มต้น

โดยการศึกษาได้มีการวิเคราะห์ว่าปัจจัยเบื้องต้นเหล่านี้มีผลต่อ อัตราการกำเริบของโรคในปีที่ 1 และ 2 หลังทำ TLD หรือไม่ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาพบว่าไม่มีปัจจัยใดดังกล่าวมีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการลดอัตราการกำเริบหลังการรักษา โดยสรุปการติดตามผล 2 ปี ในผู้ป่วย 76 รายที่ได้รับ TLD ในกลุ่ม open-label ของการทดลอง AIRFLOW-3 ซึ่งให้เห็นว่า TLD มีผลในการลดความถี่และความรุนแรงของการกำเริบของ COPD อย่างยั่งยืนพร้อมกับการลดอาการของผู้ป่วยในทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่แสดงว่า TLD มีศักยภาพในการลดการกำเริบและปรับปรุงอาการของผู้ป่วย COPD ที่ยังคงมีการกำเริบแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสมแล้ว นอกจากนี้การวิเคราะห์แบบจำแนกย่อย (subgroup analysis) ไม่พบความแตกต่างในผลลัพธ์การลดการกำเริบในปีที่ 1 และ 2 ตามปัจจัยระดับ eosinophil ในเลือด ประวัติการเข้าโรงพยาบาลจาก COPD ในปีก่อนหน้า และระดับถุงลมโป่งพองทั่วทั้งปอด ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า Targeted Lung Denervation (TLD) โดยใช้ dNerva มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกให้เป็นทางเลือกในการรักษาที่มีศักยภาพในการลดความถี่และความรุนแรงของการกำเริบในผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสม⁴⁴

อย่างไรก็ตาม การค้นพบทางสรีรวิทยาที่สำคัญที่บ่งชี้ถึงประโยชน์ของ TLD ที่ 1 ปี กลุ่มควบคุมหกลอกมีการทำงานของปอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งรวมถึงค่า FEV₁ และ FVC ที่ลดลง และการเพิ่มขึ้นของปริมาตร

อากาศค้างในปอด (RV) ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะอากาศค้างในปอดที่แย่ลง⁴⁴ ในทางตรงกันข้าม กลุ่ม TLD มีการทำงานของปอดที่คงที่⁴⁴ นอกจากนี้ กลุ่ม TLD ยังมีการปรับปรุงอาการหายใจลำบาก (dyspnea) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมหกลอก⁴⁴ ข้อค้นพบทางสรีรวิทยาเชิงบวกเหล่านี้ นำไปสู่การระบุกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ TLD ซึ่งมีลักษณะเป็น phenotype ที่มีทางเดินหายใจเด่น (airway predominant phenotype) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการปรับปรุงการทำงานของปอดและการกำเริบของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติ⁴ กลุ่มย่อยนี้จะได้รับการศึกษาเพิ่มเติมในการทดลองแบบสุ่มควบคุม AIRFLOW-4⁴⁴

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

การทดลอง AIRFLOW-3 (NCT03639051) กำลังดำเนินการอยู่ โดยมีผู้เข้าร่วมสูงสุด 520 รายในยุโรป แคนาดา และสหรัฐอเมริกา คาดว่าจะสิ้นสุดในเดือนกันยายน พ.ศ.2571 การศึกษาเน้นย้ำในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วย COPD กลุ่มเป้าหมาย⁴⁵ นอกจากนี้ยังมีการวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรวม TLD กับยาต้านมัสคารินิก (anti-muscarinic drug)⁴

ข้อจำกัดและข้อควรพิจารณาในการเลือกการรักษา

แม้จะมีข้อมูลที่น่าสนใจ แต่การศึกษาหลายชิ้นยังคงอยู่ในระยะเริ่มต้นหรือเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก และการศึกษาแบบสังเกตการณ์ หรือกำลังอยู่ในระหว่างการทดลองขนาดใหญ่ (เช่น RheSolve, AIRFLOW-3)⁴ รวมถึงความซับซ้อนของการรักษาและอาจต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่แม่นยำยิ่งขึ้น²

การระบุลักษณะผู้ป่วย (phenotype) ที่มีทางเดินหายใจเด่น ในการศึกษา TLD ซึ่งให้เห็นว่าการศึกษาเหล่านี้ อาจมีประสิทธิภาพสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ⁴ การคัดกรองผู้ป่วยอย่างละเอียด (เช่น การประเมินภาวะ emphysema) เป็นสิ่งสำคัญเพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาที่ไม่เหมาะสมและเพิ่ม

ความปลอดภัย⁶ นอกจากนี้เทคนิคเหล่านี้ยังคงเป็นนวัตกรรม และอาจไม่แพร่หลายในทุกศูนย์การแพทย์ ซึ่งจำกัดการเข้าถึงสำหรับผู้ป่วยบางราย⁴

สรุปและแนวโน้มในอนาคต

การรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้อง นวัตกรรมผ่านการส่องกล้องทางเดินหายใจ ได้แก่ nitrogen cryoplasty, bronchial rheoplasty, Karakoca resector balloon และ targeted lung denervation เป็นแนวทางใหม่ ที่มีศักยภาพในการจัดการกับผู้ป่วยที่มีอาการมากและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและวิธีการรักษาตามมาตรฐาน รวมถึงมีผลชี้ให้เห็นว่าอาจสามารถลดการกำเริบของโรคในผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังและผู้ป่วยถุงลมโป่งพอง⁴ โดยแต่ละเทคนิคมีกลไกเฉพาะในการแก้ไขพยาธิสภาพที่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะเป็นการปรับระบบประสาท การทำลายเซลล์เยื่อเมือกโดยตรง หรือการกำจัดทางกายภาพ ซึ่งนำไปสู่ผลลัพธ์ทางคลินิกที่น่าสนใจ⁴ ความปลอดภัยโดยรวมอยู่ในเกณฑ์ที่ดี แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีความน่าเชื่อถือเพื่อยืนยันผลในระยะยาวและระบุกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมที่สุด⁴

ทิศทางการวิจัยในอนาคต

การทดลองทางคลินิกขนาดใหญ่แบบสุ่มควบคุม (เช่น RheSolve, AIRFLOW-4) มีความสำคัญอย่างยิ่งในการสร้างหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แข็งแกร่งและระบุประสิทธิภาพที่แท้จริงในกลุ่มผู้ป่วยที่หลากหลาย² รวมทั้งศึกษาถึงความยั่งยืนของผลการรักษา และความเป็นไปได้ในการทำหัตถการซ้ำในกรณีที่อาการกลับมาเป็นซ้ำหรือ

ไม่ตอบสนองเพียงพอในการรักษาครั้งแรก นอกเหนือจากนี้ การวิจัยในอนาคตควรเน้นที่การระบุ biomarker หรือลักษณะทางคลินิกที่สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาแต่ละชนิดได้อย่างแม่นยำ เพื่อให้สามารถเลือกการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งเป็นแนวคิดของการแพทย์แม่นยำ⁴ การศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเทคนิคต่างๆ โดยตรงจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการกำหนดบทบาทของแต่ละวิธีในการดูแลผู้ป่วย นอกจากนี้จำเป็นต้องมีข้อมูลระยะยาวเพิ่มเติมเพื่อประเมินความยั่งยืนของผลลัพธ์และผลกระทบต่อการดำเนินของโรคโดยรวม⁴

กลไกและวิธีการที่หลากหลายของการรักษาด้วย นวัตกรรมผ่านการส่องกล้องทั้ง 4 วิธี ชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างกัน⁴ อนาคตของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะการรักษาด้วยการส่องกล้องขั้นสูงเหล่านี้ มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนจากแนวทางจาก “หนึ่งวิธีการรักษาสำหรับทุกคน” ไปสู่รูปแบบ “การแพทย์แม่นยำเฉพาะบุคคลตามกลไกสรีรวิทยา การเกิดโรค” ซึ่งหมายความว่าความถี่ของการทดแทนการรักษาแบบกว้างๆ ด้วยการระบุลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย เช่น อาการทางลักษณะทางเดินหายใจเด่น มีแนวโน้มจะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาด้วยนวัตกรรมผ่านการส่องกล้อง หลอดลม ซึ่งอาจนำมาซึ่งความต้องการเครื่องมือวินิจฉัยที่ซับซ้อนมากขึ้นและความเข้าใจที่ลึกซึ้งยิ่งขึ้นเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกการรักษาและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพผลลัพธ์และการใช้ทรัพยากร⁴

ตารางที่ 3. สรุปประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากข้อมูลทางคลินิกการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้อง

นวัตกรรมการรักษา	กลไกการทำงาน	ข้อบ่งชี้หลัก และกลุ่มเป้าหมาย	ผลลัพธ์จากการรักษา	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความปลอดภัย
Metered Nitrogen Cryospray	ใช้ในโตรเจนเหลวเพื่อทำลายเซลล์สร้างเมือก และต่อมเมือกที่เพิ่มจำนวนมากเกินไปในหลอดลมเพื่อส่งเสริมให้เกิดการสร้างเยื่อบุผิวหลอดลมที่แข็งแรงใหม่ ⁴	ผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังและถุงลมโป่งพอง (GOLD I-III) ที่มีอาการไอและมีเสมหะมาก ⁵	1. พัฒนาคุณภาพชีวิต (CAT, SGRQ and LCQ score) 2. ลดอาการไอ อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกที่ 3-9 เดือน ⁵	มีความปลอดภัย และเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับการทำให้เกิดการ ⁴
Bronchial Rheoplasty	การใช้กระแสไฟฟ้าความถี่สูงชนิดไม่ใช้ความร้อน ในช่วงเวลาสั้นๆ หลายครั้งติดต่อกัน เพื่อไปทำลายเซลล์สร้างเมือก โดยตรงเพื่อส่งผลให้ลดการผลิตเมือก ⁶	ผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังและถุงลมโป่งพอง (GOLD I-III) ที่สูบบุหรี่ และมีอาการไอและเสมหะมาก (CAT >10) ⁶	1. ลดอาการไอและ เสมหะลดลง (CAT, SGRQ) ⁷ 2. ลดการกำเริบของ COPD ทั้งการกำเริบในระดับปานกลาง และระดับรุนแรง ⁷ 3. เซลล์สร้างเมือกลดขนาดลง (Goblet cell hyperplasia) ^{7,39} 4. สามารถรักษาซ้ำได้ ⁷	ปลอดภัย ไม่พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการใช้อุปกรณ์ ³
Karakoca Resector Balloon	ใช้บอลลูนขยายและยุบซ้ำๆ เพื่อกำจัดเซลล์สร้างเมือกที่เพิ่มจำนวนมากไป ด้วยกลไกกายภาพ ³⁸	ผู้ป่วยถุงลมโป่งพองระยะรุนแรง (GOLD III-IV) ที่มีอาการแสดงของหลอดลมอักเสบเรื้อรังเด่น และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาตามมาตรฐาน ³⁸	1. ค่า FEV ₁ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในช่วง 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังการรักษา 2. สมรรถภาพในการออกกำลังกาย (6MWT) และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ⁸ 3. ลดจำนวนเซลล์เมือก (goblet cells) ⁴	ปลอดภัยไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือการกำเริบของโรคในระยะ 1 เดือน ⁴
Targeted Lung Denervation (TLD)	ใช้คลื่นวิทยุทำลายเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงปอด เพื่อลดการหดตัวของ หลอดลม และการลดการผลิตเมือก ⁴	ผู้ป่วยถุงลมโป่งพอง (GOLD II-III) ที่มีอาการเยาะ และมีประวัติ การกำเริบของโรคบ่อยครั้ง ⁴	1. ลดความเสี่ยงของการกำเริบของ COPD ที่รุนแรง (AIRFLOW-2) ⁴³ 2. คงการทำงานของ ปอดและลดอาการเหนื่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางทางเดินหายใจเป็นลักษณะเด่น (AIRFLOW-3) ⁴⁴	ปลอดภัยไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ (AIRFLOW-1) ³⁷

เอกสารอ้างอิง

- Dotan Y, So JY, Kim V. Chronic bronchitis: where are we now. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6:178-92.
- Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:228-37.
- Castro M, Rodrigues A, Nassar T, *et al.* Retreatment of symptomatic chronic bronchitis with bronchial rheoplasty. *BMJ Case Rep* 2024; 17:e256764.
- Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions for chronic bronchitis: a state-of-the-art review. *Eur Respir Rev* 2021; 30:200281.
- Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, *et al.* A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; 56:2000556.
- Sciurba FC, Dransfield MT, Kim V, *et al.* Bronchial rheoplasty for chronic bronchitis: 2-year results from a US feasibility study with RheOx. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10:e001710.
- Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, *et al.* Bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis: twelve-month results from a multicenter clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:681-9.
- Criner GJ, Gray AW, Irwin RS, *et al.* Follow-up outcomes of chronic obstructive pulmonary disease patients post bronchial intervention. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:2879-88.
- El Hasnaoui A, Rashid N, Lahlou A, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in the adult population within the Middle East and North Africa region: rationale and design of the BREATHE study. *Respir Med* 2012; 106 Suppl 2:S3-15.
- Lange P, Groth S, Nyboe J, *et al.* Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: crosssectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989; 226:25–32.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA, *et al.* Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:159–166.
- Pallasaho P, Lundback B, Laspa SL, *et al.* Increasing prevalence of asthma but not of chronic bronchitis in Finland? Report from the FinEsS-Helsinki Study. *Respir Med* 1999; 93:798–809.
- von Hertzen L, Reunanen A, Impivaara O, Malkia E, Aromaa A. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease—a nationally representative population study. *Respir Med* 2000; 94:356–363.
- Cerveri I, Accordini S, Verlato G, *et al.* European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001; 18:85–92.
- Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001; 18:647–654.
- Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Bami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002; 20:806–812.
- Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, *et al.* Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop

- COPD—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97:115–122.
18. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, *et al.* Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006; 100:1973–1980.
 19. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130:1129–1137.
 20. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, *et al.* Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:32–39.
 21. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, *et al.* Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64:863–868.
 22. Harmsen L, Thomsen SF, Ingebrigtsen T, *et al.* Chronic mucus hypersecretion: prevalence and risk factors in younger individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1052–1058.
 23. Martinez C, Chen Y, Kazerooni E, *et al.* Non-obstructive chronic bronchitis in the COPD Gene cohort [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:A6622.
 24. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, *et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31:869–73.
 25. Au JT, Carson J, Monette S, *et al.* Spray cryotherapy is effective for bronchoscopic, endoscopic and open ablation of thoracic tissues. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15:580–584.
 26. Krinsky WS, Broussard JN, Sarkar SA, *et al.* Bronchoscopic spray cryotherapy: assessment of safety and depth of airway injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:781–782.
 27. Slebos DJ, Breen D, Coad J, *et al.* Safety and histological effect of liquid nitrogen metered spray cryotherapy in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1351–1352.
 28. Karakoca Y, Karaagac Gogus G, Yapicier O. Use of resector balloon desobstruction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a pilot feasibility study on a novel desobstruction technique. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22:209–214.
 29. Karakoca Y, Gogus G, Akduman S, *et al.* Follow-up outcomes of chronic obstructive pulmonary disease patients who underwent dilatation and curettage with the Karakoca resector balloon: a 188-case series over 5 years. *Medicine* 2018; 97:e13400.
 30. Hummel JP, Mayse ML, Dimmer S, *et al.* Physiologic and histopathologic effects of targeted lung denervation in an animal model. *J Appl Physiol* 2019; 126:67–76.
 31. Mayse ML, Norman HS, Peterson AD, *et al.* Targeted lung denervation in sheep: durability of denervation and long-term histologic effects on bronchial wall and peribronchial structures. *Respir Res* 2020; 21:117.
 32. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, *et al.* Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015; 70:411–419.
 33. Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, *et al.* Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015; 46:1489-92.

34. Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, *et al.* Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiration* 2016; 92:58–60.
35. Valipour A, Asadi S, Pison C, *et al.* Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:2163-72.
36. Valipour A, Shah PL, Pison C, *et al.* Safety and dose study of targeted lung denervation in moderate/severe COPD patients. *Respiration* 2019; 98:329-39.
37. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, *et al.* Safety and adverse events after targeted lung denervation for symptomatic moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW). A multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:1477-86.
38. Gala Therapeutics, Inc. Clinical study of the RheOx bronchial rheoplasty system in treating the symptoms of chronic bronchitis (RheSolve) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2021 [cited 2025 July 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT0477465>.
39. Fernandez-Bussy S, VanderLaan P, Ing A, *et al.* Histopathologic results post bronchial rheoplasty. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:A7043.
40. Karakoca Y, Karaagac G, Aydemir C, Caner C. A new endoluminal resection technique and device: resector balloon. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:628-31.
41. Karakoca Y, Gogus G, Akduman S. Five years outcome of Karakoca Resector Balloon dilatation and curettage method in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; 52(suppl 62):PA5394.
42. Pison C, Shah PL, Slebos DJ, *et al.* Safety of denervation following targeted lung denervation therapy for COPD: AIRFLOW-1 3-year outcomes. *Respir Res* 2021; 22:62.
43. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, *et al.* Two-year outcomes for the double-blind, randomized, sham-controlled AIRFLOW-2 trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:200-10.
44. Slebos DJ, Degano B, Valipour A, *et al.* Design for a multicenter, randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the NuVaira® lung denervation system in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW-3). *BMC Pulm Med* 2020; 20:41.
45. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, *et al.* Design for a multicenter, randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the NuVaira® lung denervation system in subjects with COPD (AIRFLOW-3). *Respir Med* 2020; 170:105945.