



บทบาทของยา Dupilumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่มีการอักเสบชนิดที่ 2

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

ฝ่ายเภสัชกรรม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

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

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

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

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

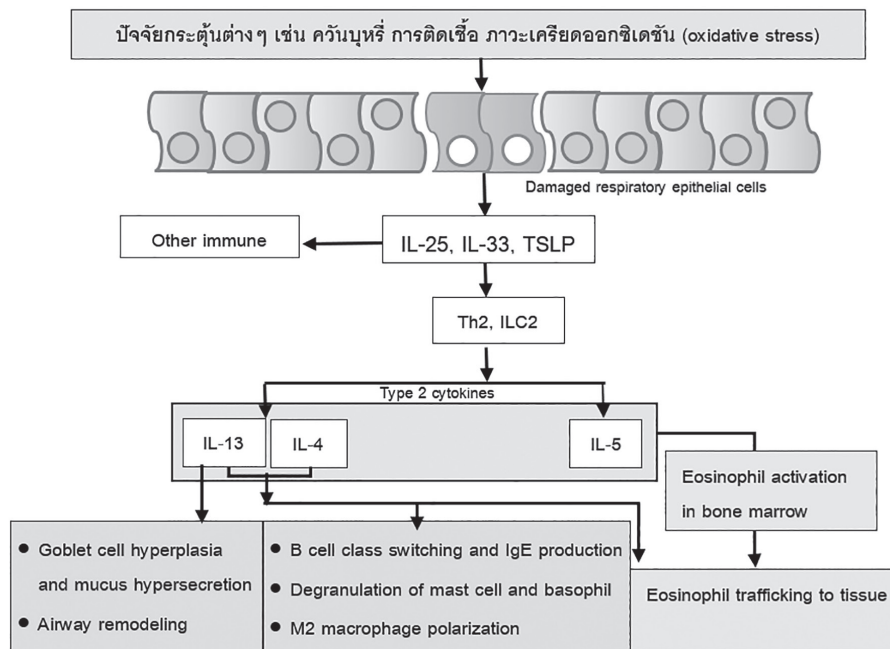
และ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั้ง helper T cell ชนิดที่ 2 (Th2) และ innate lymphoid cells กลุ่มที่ 2 (ILC2) อันจะนำไปสู่การหลั่งไซโตไคน์ชนิดที่ 2 (type 2 cytokines) ได้แก่ IL-13 IL-4 และ IL-5 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการปรับเปลี่ยนพยาธิสภาพของทางเดินหายใจ ดังนี้

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

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

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

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



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

รูปที่ 1. แสดงกลไกการอักเสบชนิดที่ 2

แนวทางการประเมินและการรักษาเบื้องต้นในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁵

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

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

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

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

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

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

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

แนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

ภายหลังจากเริ่มต้นการรักษา 3-6 เดือน จะมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา โดยพิจารณาจากอาการเด่นของผู้ป่วย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. อาการเหนื่อยหอบ (dyspnea)

- กรณีผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อยหอบ หรือมีข้อจำกัดในการออกกำลังกายขณะได้รับยาขยายหลอดลมเพียงชนิดเดียว แนะนำให้ปรับเป็นยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวสองชนิดร่วมกัน (LABA/LAMA)

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

2. อาการกำเริบ (exacerbation)

- กรณีผู้ป่วยยังมีอาการกำเริบขณะได้รับยาขยายหลอดลมเพียงชนิดเดียว แนะนำให้เปลี่ยนเป็นยากกลุ่ม

ตารางที่ 1. แสดงการประเมิน แบ่งกลุ่มผู้ป่วย COPD และการเลือกยาเริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วยครั้งแรก

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

*แนะนำให้เลือกใช้ยาสูดพ่นชนิดสูตรผสมในอุปกรณ์พ่นชนิดเดียว (single-inhaler combination therapy) เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

LABA/LAMA

- กรณีผู้ป่วยมีอาการกำเริบขณะได้รับยา LABA/LAMA ให้พิจารณาตามระดับ eosinophil ในเลือดซึ่งเป็นค่าบ่งชี้สำคัญในการตอบสนองของยากลุ่ม ICS ดังนี้

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

- หาก eosinophil ในเลือด < 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร พิจารณาการรักษาเสริมดังนี้

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

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

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

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

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

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

เภสัชวิทยาและข้อมูลทางคลินิกของยา dupilumab⁵⁻⁶

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

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

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

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

- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse effects)

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

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

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

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

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

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

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

ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 และต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการรักษา

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

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

บทสรุป

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

เอกสารอ้างอิง

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

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

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