

ยาชีววัตถุสำหรับโรคภูมิแพ้

อมรรัตน์ ประเสริฐเจริญสุข

สำนักงานบรรเทาทุกข์และประชานามัยพิทักษ์ สภากาชาดไทย

Received: March 20, 2023

Revised: April 2, 2023

Accepted: June 16, 2023

บทคัดย่อ

ยาชีววัตถุ เป็นผลิตภัณฑ์ชีวภาพอย่างหนึ่งที่ถูกสร้างขึ้นด้วยเทคโนโลยีชีวภาพ ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี เป็นยาชีววัตถุ ที่ส่วนประกอบหลักเป็นโปรตีน กลไกของยานั้นออกฤทธิ์โดยตรงที่ระดับโมเลกุล เช่น ไซโตไคน์ หรือระดับภูมิคุ้มกัน ทำให้ประสิทธิภาพของยาได้ผลเป็นอย่างดี ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีนำมาใช้ในการรักษาในกลุ่มโรคต่างๆ ได้แก่ โรคหอบหืด โรคภูมิคุ้มกันตนเอง โรคเบาหวาน รวมทั้งโรคภูมิแพ้ ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี เริ่มมีบทบาทในทางการแพทย์มากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่มีมาก่อนหน้านี้ บทความนี้นำเสนอให้เข้าใจขบวนการผลิตยาชีววัตถุ โดยเฉพาะยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี ตั้งแต่จุดเริ่มต้น รวมทั้งอธิบายโครงสร้างของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี กลไกการออกฤทธิ์ และการตอบสนองของยาในระดับภูมิคุ้มกัน ขนาดยาและการบริหารยา และวิธีการใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ ได้แก่ โรคหืด โรคลมพิษเรื้อรัง โรคผื่นภูมิแพ้ โรคโพรงจมูกและไซนัสอักเสบเรื้อรัง ในอนาคตจะมีการเลือกใช้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีให้ตรงกับลักษณะเฉพาะของแต่ละบุคคลมากขึ้น ให้ตรงกับการตรวจวัดระดับชีวภาพ ถึงแม้ว่ายาดังกล่าวจะมีราคาแพง แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งถอดแบบมาจากยาชีววัตถุ แต่ราคาถูกกว่า ซึ่งในอนาคตน่าจะเป็นที่แพร่หลาย ดังนั้น การเรียนรู้กลไก การออกฤทธิ์ดังที่กล่าวไว้ในบทความนี้จะทำให้มีประโยชน์ในอนาคต

คำสำคัญ: ยาชีววัตถุ; โมโนโคลนอลแอนติบอดี; โรคภูมิแพ้; โรคหืด; โรคลมพิษเรื้อรัง; โรคผื่นภูมิแพ้; โรคโพรงจมูกและไซนัสอักเสบเรื้อรัง

ผู้พิมพ์และประสานงาน:

อมรรัตน์ ประเสริฐเจริญสุข

ฝ่ายบริการทางการแพทย์ สำนักงานบรรเทาทุกข์และประชานามัยพิทักษ์ สภากาชาดไทย

1871 ถนนอังรีดูนังต์ แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: Amornrat.p@redcross.or.th

Biologics for Allergic Disease

Amornrat Prasertcharoensuk

Relief and Community Health Bureau, Thai Red Cross Society

Abstract

Biologics are drugs made from biological products and created by biotechnology. Monoclonal antibody drugs are biological drugs that mechanisms directly to the molecular level such as cytokines or immunoglobulins. Monoclonal antibodies are a very effective treatment in cancer disease, autoimmune disease, diabetes mellitus, and allergic diseases such as Asthma, Chronic urticaria, Atopic dermatitis, and Chronic rhinosinusitis. Monoclonal antibody drugs have become the new drugs of choice for the treatment of patients who have not responded to standard treatment. This article presents to understand the biopharmaceutical production process especially monoclonal antibodies, which from the beginning, aims to explain the structure of monoclonal antibodies, their mechanism of action, the immune response of drugs, dosage, drug administration, and how to use them in the treatment of allergies, including Asthma, Chronic urticaria, Atopic dermatitis, and Chronic rhinosinusitis. In the future, who will choose more monoclonal antibody drugs for treatment to match individual or personalized medicine by the particular biological level measurement. Although these medications are expensive, biosimilar drugs have been produced. Biosimilar drugs are replicated from biological drugs, but cheaper than biological drugs. Therefore, in the future, the widespread use of monoclonal antibody drugs will increase and learning the mechanism of the action mentioned in this article will make it worthwhile.

Keywords: biologics; monoclonal antibody; allergic disease; asthma; chronic urticaria; atopic dermatitis; chronic rhinosinusitis

Corresponding Author:

Amornrat Prasertcharoensuk

Medical Service Division, Relief and Community Health Bureau, Thai Red Cross Society

1871 Henry Dunant Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand.

E-mail: Amornrat.p@redcross.or.th

บทนำ

ในปัจจุบันวิวัฒนาการได้เจริญก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว ยาชีววัตถุ (biologics) เป็นยาที่มีการพัฒนาและมียาใหม่ๆ ออกมาอย่างต่อเนื่องในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา รวมทั้งกลไกของยานั้นเป็นการออกฤทธิ์โดยตรงที่ cytokines หรือระบบภูมิคุ้มกันโดยตรง ทำให้ประสิทธิภาพของยาได้ผลเป็นอย่างมาก ยาชีววัตถุ (biologics) ที่มีความสำคัญในโรคทางภูมิแพ้คือ โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ซึ่งนำมาใช้ในการรักษาในกลุ่มโรคภูมิแพ้ต่างๆ ได้แก่ โรคหืด (Asthma), โรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic urticaria), โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis), โรคโพรงจมูกและไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis) เป็นต้น แต่เนื่องจากยายังคงมีราคาแพงและเป็นยาใหม่ ดังนั้น การนำมาใช้ในโรคภูมิแพ้ต่างๆ ยังคงเลือกนำมาใช้ในกลุ่มโรคที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในอดีตหรือโรคที่มีอาการรุนแรง บทความนี้จึงนำเสนอถึงความจำเป็นมาเป็นไปของยาชีววัตถุ (biologics) โดยเน้นยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ที่นำมาใช้ในโรคภูมิแพ้ดังกล่าวรวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์เพื่อให้เข้าใจยาชีววัตถุ (biologics) ได้ดียิ่งขึ้น

ยาชีววัตถุ

ยาชีววัตถุ (biologics) เป็นผลิตภัณฑ์ชีวภาพอย่างหนึ่ง (biological products) ที่ถูกสร้างขึ้นด้วยเทคโนโลยีชีวภาพ ยาชีววัตถุ (biologics) คือยาที่มีส่วนประกอบทางชีวภาพ ยกตัวอย่างเช่น เลือด ส่วนประกอบของเลือด ยีน เนื้อเยื่อ เซลล์โซมาติก โปรตีนรีคอมบิแนนท์โปรตีน (recombinant proteins) วัคซีน เป็นต้น ซึ่งลักษณะของรีคอมบิแนนท์โปรตีน (recombinant proteins) วัคซีน ก็ได้มาจากส่วนประกอบของจุลินทรีย์ พืช สัตว์ หรือเซลล์ของมนุษย์ ยาชีววัตถุ (biologics) มักมีโครงสร้างที่ซับซ้อนและมีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่กว่ายาที่สร้างจาก

ส่วนประกอบทางเคมี ซึ่งประกอบไปด้วยทั้งส่วนผสมของโปรตีน น้ำตาล และกรดนิวคลีอิก (nucleic acids)² และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ง่ายกว่ายาที่สร้างจากส่วนประกอบทางเคมี ยาชีววัตถุ (biologics) ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรค คือยาที่มีส่วนประกอบของโปรตีน ซึ่งโปรตีนที่มีความสำคัญในโรคทางภูมิแพ้คือ โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody)

ระบบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายที่มีความสำคัญชนิดหนึ่ง คือ แอนติบอดี (antibody) ร่างกายจะสร้างแอนติบอดี (antibody) โดยถูกกระตุ้นจากแอนติเจน (antigen) และทำให้มีปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นเป็นการตอบสนองแบบ humoral immunity ซึ่งเป็น adaptive immune response โดยแอนติบอดี (antibody) จะเข้าไปจับกับแอนติเจน (antigen) ที่เข้ามาอีกครั้ง เพื่อไม่ให้แอนติเจน (antigen) มาทำปฏิกิริยาในร่างกายได้² แอนติบอดี (antibody) คือ อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ที่ผลิตโดยพลาสมาเซลล์ (plasma cells) ซึ่งเป็นเส้นเลือดขาวชนิดบีลิมโฟไซต์ (B lymphocytes) โดยโครงสร้างของแอนติบอดี (antibody) มีลักษณะเป็นรูปตัว Y ประกอบด้วย โพลีเปปไทด์ (polypeptide) 2 คู่ โดยแต่ละคู่ ประกอบไปด้วย heavy chain และ light chain โดยส่วน heavy chain ประกอบด้วยกรดอะมิโน VH, CH1, CH2 และ CH3 light chain ประกอบด้วยกรดอะมิโน VL, CL โดยส่วน VH และ VL เป็นส่วนที่มีการแปรผันเรียกว่า variable region ทำให้ immunoglobulin มีความหลากหลายมากขึ้น ซึ่งอยู่ส่วนปลายสุดของ Fab (antigen binding site) เป็นส่วนที่มี antigen binding site ไว้จับกับแอนติเจน (antigen) ส่วน CH2 และ CH3 เรียกว่า Fc (crystallization fragment) เป็นส่วนที่สามารถจับ Fc receptor บนผิวของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน¹ ตามรูปที่ 1 (Figure 1)

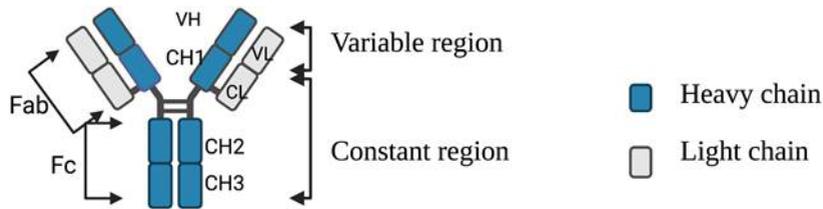


Figure 1 The structure of the antibody (antibody)

แอนติบอดี (antibody) เป็นโปรตีนที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้น จึงมีการค้นพบวิธีการสร้าง antibody ขึ้นมา โดยอาศัยเทคโนโลยีทางชีวภาพ ใช้ความรู้ด้านไวรัสวิทยาและภูมิคุ้มกันวิทยา โดยจุดกำเนิดเริ่มต้นจาก พ.ศ. 2505 ที่ประเทศญี่ปุ่น Yoshio Okada ค้นพบไวรัสเซนได (Sendai virus) หรืออีกชื่อคือ Murine respirovirus ซึ่งสามารถทำให้เซลล์ต่างๆ หลอมรวมกันได้ (fuse cells) และในปี พ.ศ. 2514 Behzad ใช้ไวรัสเซนได (Sendai virus) หลอมรวม (fuse) เซลล์มะเร็งไมอีโลมา (myeloma cells) ที่ผลิตอิมมูโนโกลบูลินชนิด G (immunoglobulin-G) กับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ไม่สามารถผลิตอิมมูโนโกลบูลินชนิด G (non-producing lymphoma cells) พบว่าเมื่อทำการผสมกัน (hybrids) ทำให้เซลล์ที่รวมกันนั้นสามารถผลิตอิมมูโนโกลบูลินชนิด G (immunoglobulin-G) ได้ และในปี พ.ศ. 2518 เป็นปีที่สามารถใช้เทคโนโลยีในการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ได้ โดย Georges Kohler และ Cesar Milstein เป็นผู้ค้นพบ โดยนำเซลล์มะเร็งไมอีโลมา (myeloma cells) นำมาแยก cell line ที่สามารถผลิตแอนติบอดี (antibody) ที่จำเพาะได้ มาหลอมรวม (fuse) กับเซลล์ตับอ่อน

(spleen cells) จากหนู (mouse) ที่ถูกกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยเซลล์เม็ดเลือดแดงจากแกะ (sheep red cells) นำมาเพาะเลี้ยงในสาร hypoxanthine aminopterin thymidine medium ซึ่งเซลล์มะเร็งไมอีโลมา (myeloma cells) จะไม่มี hypoxanthine guanine phosphorribosyltransferase enzyme จึงทำให้เซลล์มะเร็งไมอีโลมา (myeloma cells) เจริญเติบโต ดังนั้น เซลล์ที่หลอมรวมตัวกันระหว่าง 2 เซลล์ดังกล่าวนี้เท่านั้น ที่จะเจริญเติบโตได้ ซึ่งเรียกว่า hybridoma ซึ่งคือเซลล์มะเร็งไมอีโลมา (myeloma cells) โดยรวมกับเซลล์ตับอ่อน (spleen cells) จากหนู (mouse) ที่มีบีลิมโฟไซต์ (B lymphocytes) จำนวนมาก ที่ผลิตแอนติบอดี (antibody) ต่อเซลล์เม็ดเลือดแดงจากแกะ (sheep red cells) แอนติบอดี (antibody) ที่ผลิตจากเทคโนโลยี hybridoma นี้คือ โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) นั่นเอง³⁻⁵ นั้นเป็นจุดเริ่มต้นของการพัฒนาการสร้างโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) จนมีการพัฒนาต่อเนื่องจากการใช้บีลิมโฟไซต์ (B lymphocytes) จาก mouse เปลี่ยนมาเป็นการใช้ chimeric, humanized และ human เป็นลำดับถัดมา โดยมีการพัฒนาให้เหมือนแอนติบอดีของมนุษย์มากขึ้น⁶

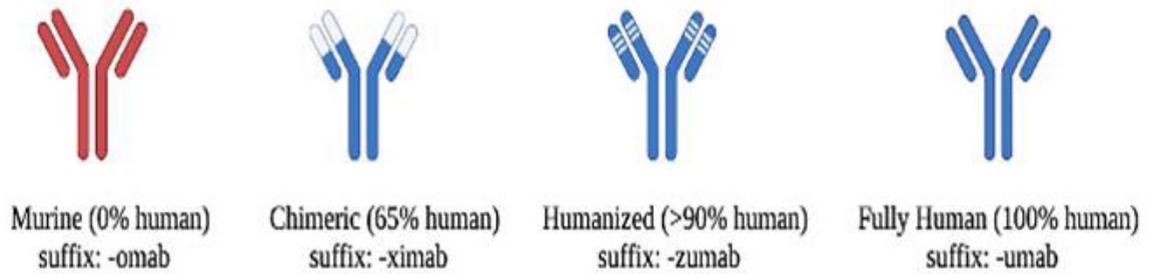


Figure 2 Monoclonal antibodies obtained using B lymphocytes from different sources

หลังจากมีการพัฒนายาออกมาเป็นจำนวนมาก ในช่วง 20-30 ปี องค์การอนามัยโลกจึงได้กำหนดชื่อเรียกตามตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ เช่น ออกฤทธิ์ที่เซลล์มะเร็ง (tumor) จะเป็นคำตรงกลาง (infix) ว่า -ta- ถ้าออกฤทธิ์ที่ cytokine ใช้คำตรงกลาง (infix) ว่า -ki- เป็นต้น และมีการใช้คำในตามแหล่งที่มาของการผลิตแอนติบอดี (antibody) เช่น ถ้าจาก chimeric ใช้คำว่า -xi-, จาก humanized ใช้คำว่า -zu-, จาก human ใช้คำว่า -u- และ คำลงท้ายด้วย -mab

สำหรับ monoclonal antibody ซึ่งเป็นการบอกการทำงาน (function) ยกตัวอย่าง ยาชีววัตถุ (biologics) ในทางภูมิแพ้ เช่น omalizumab คำว่า -zu- บ่งบอกว่าทำมาจาก humanized ส่วนยา dupilumab มีใช้คำว่า -u- ซึ่งแสดงว่าทำมาจาก human เป็นต้น ซึ่งชื่อเรียกกำหนดโดย World Health Organization (WHO) เรียกว่า International Nonproprietary Names (INN) program ซึ่งมีการปรับปรุงหลายครั้ง ขอยกตัวอย่างการเรียกชื่อดังตารางที่ 1⁷⁻⁸ (Table 1)

Table 1 The nomenclature of antibodies according to the International Nonproprietary Names (INN) program before 2014 and the year of revision 2018. 2018 by cutting species substem B.

Pre-2014 INN			
1. Prefix	2. Target sub-stem A	3. Species sub-stem B	4. Universal stem
random	-b(a)- bacterial	-a- rat	- mab
	-am(i)- serum amyloid protein/ amyloidosis	-axo- rat-mouse (pre-substem)	
	-c(i)- cardiovascular	-e- hamster	
	-f(u)- fungal	-i- primer	
	-gr(o)- skeletal muscle related growth factors and receptors	-0- mouse	
	-k(i)- interleukin	-u- human	
	-l(i)- immunomodulating	-vet- veterinary use	
	-N(e)- neural	-xi- chimeric	
	-s(o)- bone	-xizu- chimeric-humanized	
	-tox(a)- toxin	-zu- humanized	
	-t(u)- tumor		
	-v(i)- viral		

Table 1 Continued

Post-2017 INN				
1. Prefix		2. Target sub-stem A	3. Species sub-stem B	4. Universal stem
random	-ba-	bacterial		- mab
	-ami-	serum amyloid protein/ amyloidosis		
	-ci-	cardiovascular		
	-fung-	fungal		
	-gros-	skeletal muscle related growth factors and receptors		
	-ki-	interleukin		
	-li-	immunomodulating		
	-ne-	neural		
	-os-	bone		
	-toxa-	toxin		
	-ta-	tumor		
	-vet-	vetinary use		
	-vi-	viral		

การเรียกชื่อของแอนติบอดี (antibody) นั้น
 สำคัญต่อการอนามัยโลก (WHO) ตาม^{73rd} International
 Nonproprietary Names (INN) consultation
 เมื่อตุลาคม พ.ศ. 2564 ที่ผ่านมา โดยมีการเปลี่ยน
 Infix (target substem A) ตามตารางที่ 2 (Table 2)
 และเนื่องจากการพัฒนาทางเทคโนโลยีที่ผลิตยา
 โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody)
 มากขึ้น โดยการ modify ในส่วนของโปรตีน ไม่ว่าจะ

เป็นในส่วนของ variable region หรือในส่วนของ
 Fab (antigen binding site) หรือ Fc (crystallization
 fragment) หรือมีการตัดต่อทางเทคโนโลยี ทำให้
 มีการจับกับ antigen ได้มากกว่า 1 ชนิด จึงได้มีการ
 กำหนดชื่อลงท้ายใหม่ โดยไม่ได้ลงด้วย -mab แต่ให้
 คำลงท้ายตามเทคโนโลยีที่ปรับเปลี่ยนโครงสร้างของยา
 โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody)
 โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ตามตารางที่ 3⁹ (Table 3)

Table 2 The nomenclature of antibodies according to the revised International Nonproprietary Names (INN) program.

	Target sub-stem A
-ki-	cytokine and cytokine receptor
-ler-	allergen
-sta-	immunostimulatory
-pru-	immunosuppressive

Table 3 Designation of monoclonal antibodies.

Stem	Definition
Group A -tug	Unmodified immunoglobulins Monospecific full length and Fc unmodified and no mutation
Group B -bart	Antibody artificial Monospecific full length with any point mutation introduced by engineering for any reason anywhere Example heavy chain constant domains (CH1, CH2, CH3)
Group C -mig	Multi-immunoglobulin Bi- and multi-specific immunoglobulins regardless of the format, type, or shape (full length, full length plus, fragments)
Group D -ment	Fragment All Monospecific domains, fragments of any kind, derived from an immunoglobulin variable domain

การนำยาชีววัตถุ (biologics) มาใช้ในโรคภูมิแพ้ (Allergic Disease) เป็นการรักษาที่อยู่ในขั้นสุดเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่เคยมีมาในอดีต โรคทางภูมิแพ้ที่มีการใช้ยาชีววัตถุ (biologics) มาใช้ในการรักษา ได้แก่ โรคหืด (Asthma), โรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic urticaria), โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis), โรคโพรงจมูกและไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis) เป็นต้น โรคทางภูมิแพ้นั้นเป็นโรคที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบ hyperresponsiveness¹⁰ คือมีภาวะไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น (antigen) ทำให้เกิดปฏิกิริยาแบบ Type-2 immune response โดยปกติเมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่เป็นสารก่อภูมิแพ้ (allergen) ผ่านมาทางระบบหายใจหรือระบบผิวหนัง จะมีการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันทั้ง innate และ adaptive immune response ระบบ innate immune response เป็นการตอบสนองที่ไม่เฉพาะเจาะจง อยู่บริเวณ epithelium cells ซึ่งอาจจะมีการตอบสนองหลายแบบขึ้นอยู่กับสิ่งกระตุ้น แต่ปฏิกิริยาที่ก่อให้เกิดโรคทางภูมิแพ้นั้น จะมีการตอบสนองบริเวณ epithelium cells ให้หลัง cytokines IL-33, TSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL-25¹¹ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น group 2 innate lymphoid cells (ILC2)

เป็น cells ที่จัดเป็น innate immune response และสามารถหลั่ง cytokines IL-5, และ IL-13 ซึ่งเป็น cytokines ที่สำคัญในการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันแบบ Type-2 immune response ส่วน cytokines IL-33, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) ยังมีส่วนสำคัญในการกระตุ้น Adaptive immune response Th2 ด้วย ดังรูปที่ 3¹² (Figure 3) การตอบสนองต่อภาวะภูมิคุ้มกันที่จำเพาะมากขึ้น เรียกว่า adaptive immune response ซึ่งมีทั้งแบบ humoral immunity และ cellular immunity โดย humoral immunity เป็นการตอบสนองของบีลิมโฟไซต์ (B lymphocytes) ที่ทำให้เกิดแอนติบอดี (antibody) ดังแสดงเมื่อมีภาวะการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันคือ แอนติเจน (antigen) ไปจับกับแอนติบอดี (antibody) ที่จับบน mast cells ซึ่งคือ immunoglobulin E ที่จับอยู่ผิว mast cells เมื่อ แอนติเจน (antigen) ไปจับแอนติบอดี (antibody) เกิดการ cross link ทำให้ mast cells หลั่งสาร mediators ต่างๆ เช่น histamine ทำให้เกิดอาการคัน เป็นต้น¹³ ซึ่งเป็นการตอบสนองแบบกระตุ้น adaptive immune response Th2 ดังแสดงในรูปที่ 3¹² (Figure 3) การตอบสนองต่อภาวะภูมิคุ้มกันที่จำเพาะมากขึ้น adaptive immune response ที่เป็น cellular immunity นั้น คือการ

ทำงานของทีลิมโฟไซด์ (T lymphocytes) ซึ่งเกิดจาก dendretic cells โดยเป็น CD4 T-cell เป็นส่วนหลัก และเปลี่ยนเป็น T-helper type 2 (Th2) ซึ่งสามารถผลิต cytokines IL-4, IL-13 ซึ่งกระตุ้นบีลิมโฟไซด์ (B lymphocytes) ที่ทำให้เกิดแอนติบอดี (antibody) ดังกล่าว T-helper type 2 (Th2) สามารถผลิต IL-31 ซึ่งสามารถทำให้เกิดอาการคันได้ และนอกจากนี้ ยังผลิต cytokines ที่สำคัญคือ IL-5 ซึ่ง IL-5 และ IL-13 มีบทบาทสำคัญต่อปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกาย คือกระตุ้นเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล

(eosinophil) ซึ่งทำให้มีการอักเสบต่างๆ มีการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ มีสิ่งคัดหลั่ง มีน้ำมูก มีการอักเสบ เช่น ถ้าเกิดที่หลอดลม ทำให้มีความไวต่อสารก่อภูมิแพ้ ทำให้เกิดอาการไอ หรือหอบเกิดขึ้น หรือที่ผิวหนังอาจทำให้ผิวแห้งเป็นผื่นเกิดขึ้น¹⁴ ดังแสดงในรูปที่ 3¹² (Figure 3) ส่วนการตอบสนองแบบ T-helper type 17 (Th17) นั้นสามารถพบได้ในโรคภูมิแพ้แต่พบได้น้อย ส่วนการตอบสนองแบบ T-helper type 1 (Th1) จะพบในโรค Autoimmune disease (โรคภูมิคุ้มกันตัวเอง)¹⁵

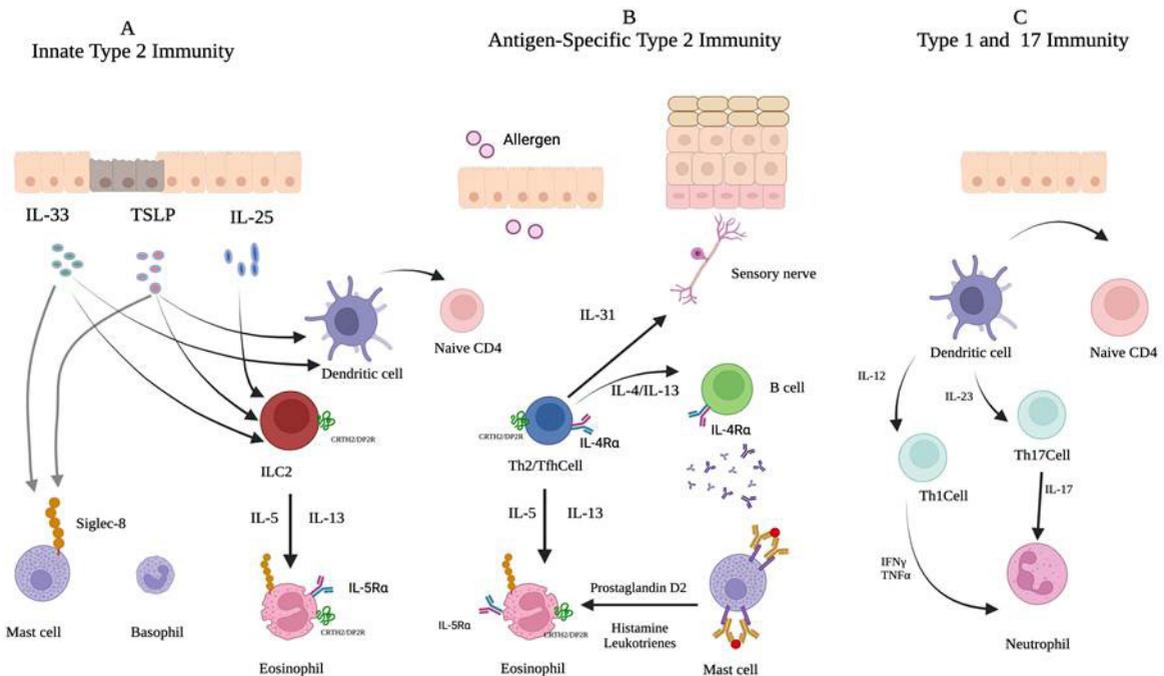


Figure 3 Immune response to allergic disease. (Adapted from Morita H, et al. 2022.¹²)

โรคหืด (Asthma) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ผู้ป่วยจะมีอาการหอบเหนื่อย ไอ แน่นหน้าอก หายใจมีเสียงหวีด (wheezing) เกิดจากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ ทำให้หลอดลมอักเสบเรื้อรังอย่างต่อเนื่อง การตอบสนองของสารก่อภูมิแพ้มีลักษณะที่ไวเกิน (hyperresponsiveness) ทำให้มีการอุดกั้นของหลอดลม แต่อาการดังกล่าวไม่คงตัว

มีการเปลี่ยนแปลง (variable) ซึ่งอาจจะดีขึ้นเป็นปกติเมื่อใช้ยาขยายหลอดลม หรือยาสเตียรอยด์รวมทั้งอาจมีอาการแย่ลงเมื่อมีปัจจัยมากระตุ้นให้เกิดอาการอักเสบที่หลอดลม โรคหืด (Asthma) เป็นปัญหาที่สำคัญ เพราะถ้าผู้ป่วยได้รับการดูแลไม่เหมาะสม อาจทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล และเสียชีวิตได้ ในปัจจุบันโรคดังกล่าวเป็นปัญหาระดับโลก จึงมีแนวทางการรักษา

และการใช้ในผู้ป่วยโรคหืดตาม Global Initiative for Asthma (GINA) ตามรูปที่ 4 (Figure 4) จะเห็นได้ว่าการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการโรคหืดอย่างรุนแรง (Severe Asthma) ใน STEP 5 นั้น หลังจากให้ medium หรือ high dose ของยาพ่น inhaled corticosteroid ร่วมกับ long-acting beta₂-agonist (ICS-LABA) แล้ว หรือให้ medium dose ของ inhaled corticosteroid ร่วมกับ Formoterol (ICS-formoterol) แล้ว ยังคุมอาการไม่ได้คือมีอาการหอบเหนื่อยในช่วงกลางคืน หรือมีอาการหอบเหนื่อยในช่วงกลางวัน รวมทั้งมีการตรวจการทำงานของปอด (Lung function

test) ที่ลดลง ตามคำแนะนำของ GINA guideline ให้เพิ่มยา long-acting muscarinic antagonists (LAMA) หรือเพิ่ม dose high dose maintenance inhaled corticosteroid หรือให้กินยาสเตียรอยด์ระยะสั้น (short course oral corticosteroids) หรืออาจเพิ่มยา Leukotriene receptor antagonists (LTRA) และส่งให้ผู้เชี่ยวชาญพิจารณา targeted therapy (ยามุ่งเป้า) หรือยา biologic ในการรักษาตาม phenotype และ endotype ของผู้ป่วยต่อไปในรายที่มีอาการรุนแรง¹⁶

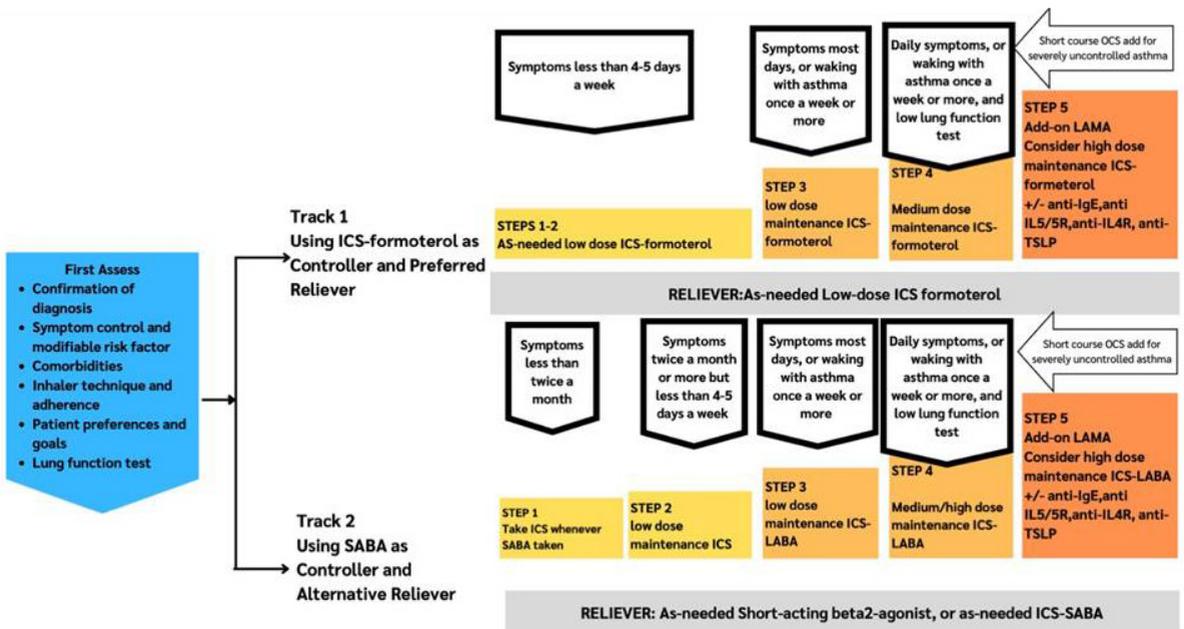


Figure 4 The treatment of asthma in adults according to the recommendations of the Global Initiative for Asthma (GINA), adapted from Reddel, et al. (2022)¹⁶ (ICS = inhaled corticosteroid, LABA = long-acting beta2-agonist), LAMA = long-acting muscarinic antagonist, SABA = short-acting beta 2-agonist, OCS = oral corticosteroids)

การให้ยาชีววัตถุ (biologics) ในคนไข้โรคหืดนั้น จะช่วยลดอาการกำเริบได้อย่างมาก และช่วยลดการใช้ปริมาณของยาเกินสเตียรอยด์ด้วย ยาที่ใช้ในโรคหืดที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา

แห่งสหรัฐอเมริกา ได้แก่ ยา Omalizumab, Mepulizumab, Reslizumab, Benralizumab และ Dupilumab การเลือกใช้นั้นให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายนั้น ต้องเลือกจาก phenotype และ

endotype ของผู้ป่วย phenotype ของผู้ป่วยโรคหืดหลักๆ มีสองอย่างอย่างแรกคือมีภาวะอักเสบจากสารก่อภูมิแพ้ เรียกว่า allergic disease ซึ่งอธิบายได้ในรูปที่ 3 (Figure 3) ซึ่งในรูป A และ B ซึ่งเซลล์ที่เกี่ยวข้องอย่างมากคือ เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) phenotype อย่างที่สองคือ ผู้ป่วยโรคหืดที่เป็น non allergic disease ซึ่งอาจจะพบในผู้ป่วยที่อ้วน หรือมีภาวะสูบบุหรี่ เป็นต้น ซึ่งเซลล์ส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องคือเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) ดังแสดงในรูปที่ 3 (Figure 3) ถ้าเราเลือกใช้ยาที่เหมาะสมเลือกยาที่ออกฤทธิ์ให้ตรงกับ phenotype ก็จะทำให้ตอบสนองต่อการรักษาโรคหืดนั้นถึงแม้จะมีการอักเสบที่หลอดลมส่วนปลายเหมือนกัน แต่ผู้ป่วยแต่ละคนก็มีพยาธิสภาพระดับโมเลกุลไม่เหมือนกัน ดังข้างต้น แต่สิ่งที่ทำให้แยกประเภทผู้ป่วยได้แตกต่างกว่าเดิมคือลักษณะ endotype ของแต่ละคน โดยแบ่งหลักๆ อยู่สองชนิดคือ การอักเสบแบบ Type 2 inflammation อย่างสูง (high T2) ซึ่งมี cytokine IL4, IL5, และ IL13 เข้ามาเกี่ยวข้อง ซึ่งจะเห็นได้จากรูปที่ 3 (Figure 3) ส่วนอีกชนิดหนึ่งของ endotype คือ Type 2 inflammation อย่างต่ำ (Low T2) ดังนั้น การเลือกใช้ยาชีววัตถุ (biologic) ถ้าเลือกให้ตรงกับระดับโมเลกุล หรือ cytokines ก็จะทำให้ผู้ป่วยตอบสนองได้ดียิ่งขึ้น แต่การตรวจหา biomarker ยังทำได้ลำบาก อาจจะต้องใช้การตรวจเลือดดูระดับเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) และการตรวจ nitric oxide ทางลมหายใจออก (FeNO) ซึ่งสัมพันธ์กับ high T2 ก็สามารถเป็นตัวช่วยในการเลือกใช้ยาชีววัตถุ (biologics) ในคนไข้โรคหืดรุนแรง (Severe asthma) ได้^{3,12,17-19}

ยา Omalizumab นั้น ได้รับการรับรองเป็นยาตัวแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 โครงสร้างของยาคือ IgG1 kappa humanized monoclonal antibody โดยยาจะไปออกฤทธิ์จับกับ free IgE ยับยั้งการจับกันระหว่าง IgE และ high-affinity IgE receptor (FcεR1) ที่อยู่บน mast cells และ basophils เมื่อยาไปยับยั้ง

กระบวนการต่างๆ ทำให้ลดการอักเสบ ที่เกิดจากการกระตุ้นของสารภูมิแพ้ได้¹⁹ นอกจากนี้ ยายังลด high-affinity IgE receptor (FcεR1) ที่อยู่บน mast cells และ basophils ด้วย ข้อบ่งชี้ของยา Omalizumab สามารถใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 6 ปีขึ้นไป มีผลตรวจว่ามีการกระตุ้นต่อสารก่อภูมิแพ้ (Allergen) ซึ่งอาจตรวจด้วยเลือด specific IgE levels หรือตรวจสารก่อภูมิแพ้ทางผิวหนัง (skin prick test) และควรมีผล total IgE โดยค่าอยู่ระหว่าง 30 IU/mL-1,500 IU/mL ซึ่งเป็นค่าของทางยุโรปและประเทศไทย ส่วนทางสหรัฐอเมริกาใช้ 30 IU/mL-700 IU/mL ซึ่งสามารถใช้นานี้ได้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 2-4 สัปดาห์โดยยาปรับตามระดับน้ำหนัก โดยข้อควรระวังคือภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) โดยยานี้ช่วยลดอาการกำเริบของหอบหืดประมาณ 25% และเพิ่มการทำงานของปอด (lung function) หลังจากเป็นเวลามากกว่า 10 ปี ยา Mepolizumab ได้รับการรับรองเมื่อปี พ.ศ. 2558 โครงสร้างยาเป็น IgG1 kappa humanized monoclonal antibody ออกฤทธิ์ที่ interleukin-5 (IL-5) ทำให้ไม่สามารถไปจับกับ interleukin-5 receptor (IL-5R) ที่อยู่บนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) ทำให้ลดการอักเสบในร่างกายได้ โดยใช้ได้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป โดยข้อบ่งชี้ต้องมีจำนวนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) มากกว่า 150 cells/mcL หรือในช่วง 12 เดือนมีจำนวนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) มากกว่า 300 cells/mcL จึงสามารถใช้นานี้ได้ โดยฉีดขนาด 100 มิลลิกรัมเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ ข้อควรระวังเรื่องการติดเชื้อพยาธิ หรืออูสวัด เป็นต้น การใช้นานี้ในผู้ป่วยโรคหืด พบว่า ช่วยลดอาการกำเริบของหอบหืดประมาณ 50% และเพิ่มการทำงานของปอด (lung function)²⁰ ในปีถัดมา พ.ศ. 2559 ยาที่ออกฤทธิ์เหมือนกับยา Mepolizumab คือยา Reslizumab โครงสร้างของยาเป็น IgG4 kappa humanized monoclonal antibody และเป็นรูปแบบที่ต้องให้ยาทางเส้นเลือดดำ โดยขนาดคือ 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว

1 กิโลกรัม ข้อกำหนดคือ อายุ 18 ปีขึ้นไป มีจำนวนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) มากกว่า 400 cells/mcL ในช่วง 3-4 สัปดาห์ก่อนรักษา ลดอาการกำเริบของหอบหืดประมาณ 50%-60% และเพิ่มการทำงานของปอด (lung function) ข้อควรระวังคือการเกิดการแพ้รุนแรง และเรื่องการติดเชื้อพยาธิ²¹ ข้อแตกต่างระหว่างยา Mepulizumab และ Reslizumab คือการบริหารยาและขนาดที่ใช้ ซึ่งยา Mepulizumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทำให้การบริหารยาหรือเข้ารับการรักษาจะสะดวกกว่ายา Reslizumab ส่วนในปีถัดมา พ.ศ. 2560 ยา Benralizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ subunit of Interlukin-5 receptor (IL-5Ra) ที่อยู่บนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) ซึ่งเป็นการยับยั้งขบวนการคล้ายๆ ยา Mepulizumab และ Reslizumab ซึ่งทำให้ลดการอักเสบในร่างกาย แต่ข้อแตกต่างคือยา Benralizumab จะทำให้เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) เกิดภาวะ apoptosis ด้วย ซึ่งทำให้จำนวนลดลงกว่ายาตัวอื่น และยาที่มีการกระตุ้นขบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) ด้วยโครงสร้างของยา IgG1 kappa humanized monoclonal antibody ข้อบ่งชี้ใช้ในอายุ 12 ปีขึ้นไป มีจำนวนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) มากกว่า 150 cells/mcL ขนาด 30 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ ใน 3 ครั้งแรก หลังจากนั้น ทุก 8 สัปดาห์ ลดอาการกำเริบของหอบหืดประมาณ 25-60% และเพิ่มการทำงานของปอด (lung function) และลดการใช้ยาสเตียรอยด์ได้ ข้อควรระวังภาวะติดเชื้อพยาธิ²² ต่อมาในปี พ.ศ. 2561 ยาที่ได้รับการรับรองคือยา Dupilumab เป็น IgG4 human monoclonal antibody เป็นยาที่สังเคราะห์จากมนุษย์ 100%

ไม่เหมือนยาชีววัตถุ (biologics) ที่กล่าวข้างต้นที่เป็น humanized การออกฤทธิ์ของยา Dupilumab นั้น เป็นยาที่ออกฤทธิ์แตกต่างกับยาที่กล่าวมาทั้งหมด เพราะยาออกฤทธิ์ที่ subunit of Interlukin-4 receptor (IL-4Ra) โดยผลลัพธ์จะยับยั้ง Interlukin-4 (IL-4) และ Interlukin-13 (IL-13) ซึ่ง cytokine นี้ มีบทบาทใน Type 2 inflammation ดังรูปที่ 3 (Figure 3) ซึ่งยานี้จะช่วยลดการอักเสบของโรคหืดได้ โดยกลุ่มเป้าหมายอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป โดยขนาด 400 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนังครั้งแรก หลังจากนั้น 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 600 มิลลิกรัม ครั้งแรก หลังจากนั้น 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) ข้อควรระวังคือเรื่องตาอักเสบ และภาวะติดเชื้อพยาธิ โดยลดอาการกำเริบของหอบหืดประมาณ 50-70% และเพิ่มการทำงานของปอด (lung function)^{19,23-25} การเลือกใช้ยาชีววัตถุ (biologics) ในแต่ละคนนั้น นอกจากดูค่าผลเลือดหรือประเมิน Endotype แล้ว ทาง Global Initiative for Asthma (GINA) ได้แนะนำการเลือกยา ดังนี้ เลือกยา Omalizumab ในคนที่ เป็นหอบหืดร่วมกับลมพิษเรื้อรัง (Chronic urticaria) หรือริดสีดวงจมูก (Nasal polyposis) หรือยา Mepolizumab ในคนไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) มากจนก่อโรค เช่น Hypereosinophilic syndrome หรือ Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA) หรือยากกลุ่ม Dupilumab ในคนที่ เป็นหอบหืดร่วมกับโพรงจมูกไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับมีริดสีดวงจมูก (Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: CRSwNP) หรือมีโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) ร่วมด้วย^{16,17,19,24,25} โดยได้สรุปยาต่างๆ ที่ใช้ในโรคหืดรุนแรง (Severe Asthma) ตามตารางที่ 4 (Table 4)

Table 4 Food and Drug Administration (FDA) approved biologics recommendations for severe Asthma, adapted from Agache, et al. (2021)¹⁸

Biologics Drug	Biological structure	Mechanism of Action	Target population	Dosage	Cautions
Omalizumab	IgG1 kappa humanized monoclonal antibody	Binds to free IgE and inhibits binding IgE to IgE receptor, on mast cells and basophils (Anti-IgE)	Aged 6 years and older with positive skin test or invitro reactivity to aeroallergens	75-375 mg subcutaneous every 2-4 weeks (adjust dose by body weight and serum Total IgE)	- Anaphylaxis - Eosinophilic conditions - Serum sickness
Mepolizumab	IgG1 kappa humanized monoclonal antibody	Binds to IL-5 and prevent bindings of IL-5 and IL-5R α (Anti-IL5)	Aged 12 years and older with blood Eo \geq 150 cells/mcL or Eo \geq 300 cells/mcL within 12 months of enrollment	100 mg subcutaneous every 4 weeks	- Hypersensitivity reactions - Helminth infections - Herpes zoster infections
Reslizumab	IgG4 kappa humanized monoclonal antibody	Binds to IL-5 and prevent bindings of IL-5 and IL-5R α (Anti-IL5)	Aged 18 years and older with blood Eo \geq 400 cells/mcL within 3 to 4 weeks of dosing	3 mg/kg intravenous every 4 weeks over 20-50 mins	- Anaphylaxis - Helminth infections
Benralizumab	IgG1 kappa humanized monoclonal antibody	Binds to subunit of IL-5 receptor (IL-5R α) (Anti-IL5Rα)	Aged 12 years and older with blood Eo \geq 150 cells/mcL	30 mg subcutaneous every 4 weeks for the first 3 doses then once every 8 weeks	- Hypersensitivity reactions - Helminth infections
Dupilumab	IgG4 human monoclonal antibody	Binds to subunit of IL-4 receptor (IL-4R α) (Anti-IL4Rα)	Aged 12 years and older with eosinophilic phenotype	400 mg subcutaneous as initial dose and followed by 200 mg every 2 weeks or 600 mg as initial dose and followed by 300 mg every 2 weeks with co-morbid atopic dermatitis	- Hypersensitivity reactions - Helminth infections - Eosinophilic conditions - Conjunctivitis

โรคภูมิแพ้ที่ใช้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) มาทำการรักษาออกจากโรคที่รุนแรง (Severe asthma) ยังมีโรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic urticaria) โรคผื่นภูมิแพ้ (Atopic dermatitis)

และโรคโพรงจมูกอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับริดสีดวงจมูก (Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: CRSwNP)

โรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic urticaria) คือโรคที่มีอาการลมพิษ หรือบางครั้งมีอาการบวมที่ปากหรือตาพร้อมด้วยเป็นเวลามากกว่า 6 สัปดาห์ สาเหตุส่วนใหญ่เป็นการอักเสบกระตุ้นภายในร่างกายมีเซลล์ที่เกี่ยวข้อง ทั้งเซลล์เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil) เซลล์เม็ดเลือดขาวเบโซฟิล (basophil) เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และที่สำคัญคือ mast cells เมื่อ mast cell โดนกระตุ้นด้วย IgE หรือ autoantibody หรือ complement หรือสารต่างๆ ทำให้ Mast cells หลั่ง histamine ออกมา ทำให้เกิดอาการบวม คันเกิดขึ้น การรักษาลมพิษเรื้อรังในขณะนี้คือการรักษาเพื่อคุมอาการ โดยใช้ยาแก้แพ้ชนิดใหม่ที่ไม่ง่วง (2nd generation H₁-antihistamine) โดยสามารถปรับขนาดที่รักษาเพื่อคุมอาการทุก 2-4 สัปดาห์ และสามารถเพิ่มขนาดได้ถึงสี่เท่าของขนาดโดสปกติ ถ้ายังไม่ตอบสนองคำแนะนำในทางอเมริกาและยุโรป แนะนำให้ใช้ยา Omalizumab ในการรักษา ส่วนของประเทศไทย ถ้าไม่มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายก็แนะนำให้ใช้ Omalizumab เช่นเดียวกัน ยาได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไปที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน โดยให้ขนาด Omalizumab 300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ หรืออาจจะเพิ่มขนาดได้ถึง 600 มิลลิกรัมในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา^{26,27}

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) เป็นกลุ่มอาการคือมีลักษณะอาการคัน และผื่นผิวหนังอักเสบ ซึ่งลักษณะจะมีรอยโรคเฉพาะตัว บางครั้งปรากฏอาการตั้งแต่วัยเด็ก หรือบางครั้งมีประวัติพบในครอบครัว ซึ่งมีทั้งปัจจัยภายนอกและปัจจัยภายในกระตุ้น ซึ่งบางครั้งก็ตรวจพบสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุ และอาจพบร่วมกับโรคภูมิแพ้อื่นๆ เช่น โรคหืด (Severe asthma) หรือโรคแพ้อาหาร (Food allergy) เป็นต้น การรักษานอกจากหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นแล้ว แนะนำให้ใช้ครีมทาเพื่อให้ความชุ่มชื้น หรือบางครั้งต้องทายาสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิอื่นๆ ร่วมด้วย

ในรายที่มีอาการมาก ยาชีววัตถุ (biologics) ที่แนะนำและได้รับการอนุมัติให้ใช้โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) คือยา Dupilumab ซึ่งยาได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ. 2560 ให้ใช้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่รุนแรง (Severe Atopic dermatitis) ได้ตั้งแต่อายุ 6 ปีขึ้นไป ในประเทศไทยแนะนำที่อายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป ที่เป็นรุนแรงโดยไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยประเมินอาการที่ 16 สัปดาห์ว่าตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่²⁸ โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) มีลักษณะการอักเสบแบบ Type 2 inflammation ซึ่งมี cytokine ที่เกี่ยวข้อง เช่น Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 13 (IL-13) นอกจากนี้ยังพบว่า อาการคันยังเกี่ยวข้องกับ Interleukin 31 (IL-31) หรือแม้กระทั่ง T-helper 17 (Th-17) ก็มีส่วนเกี่ยวข้องกับการอักเสบเรื้อรังในโรคนี้ด้วย^{12,29-33}

โรคโพรงจมูกอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับริดสีดวงจมูก (Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: CRSwNP) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังเป็นการอักเสบแบบ Type 2 inflammation มีการเกี่ยวเนื่องทั้ง interleukin 4 (IL-4), interleukin 13 (IL-13), interleukin 5 (IL-5) หรือแม้กระทั่ง immunoglobulin (IgE หรือ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ยาที่ได้รับการอนุมัติใช้ในผู้ป่วยที่มีริดสีดวงจมูกในอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป คือ ยา Dupilumab, Omalizumab และ Mepulizumab โดยการศึกษาส่วนใหญ่ติดตามอาการที่ 24 สัปดาห์ หลังได้รับยา^{11,17,34,35} และยังมีโรคอื่นๆ ที่ใช้ยา โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ในการรักษา เช่น ภาวะแพ้อาหาร (Food allergy)^{36,37} หรือโรค Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA), โรค Eosinophilic Esophagitis เป็นต้น แต่อยู่ในช่วงของการศึกษาวิจัย

ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ตัวใหม่ๆ เช่น ยา Tezepelumab เป็น human IgG2λ monoclonal antibody

ออกฤทธิ์ยับยั้ง Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ซึ่งมีบทบาทสำคัญใน Innate type 2 immunity ซึ่งยานี้ได้นำมาศึกษาใช้ในโรคหืด (Asthma) โรคถุงลมโป่งพอง (Chronic obstructive pulmonary disease), โรคโพรงจมูกไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับริดสีดวงจมูก (Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: CRSwNP), โรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic spontaneous urticaria) และโรค Eosinophilic oesophagitis แต่ยาดังกล่าวเพิ่งได้รับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เมื่อธันวาคม พ.ศ. 2564 ให้รักษาในโรคหืดรุนแรง (Severe asthma) ในคนที่อายุมากกว่า 12 ปี³⁸ ส่วนยา Ligelizumab เป็นยาตัวใหม่ ที่นำมาใช้ในโรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic spontaneous urticaria) ซึ่งอยู่ระหว่างการศึกษา ซึ่งยาเป็นยา high-affinity humanized monoclonal anti-IgE antibody ซึ่งออกฤทธิ์คล้ายกับยา Omalizumab ที่นำมารักษาลมพิษเช่นเดียวกัน³⁹ ส่วนยา Nemolizumab นำมาศึกษาในการลดอาการคันในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) ซึ่งยาเป็น humanized anti-interleukin-31 (IL-31) receptor⁴⁰ นอกจากนี้ ยังมียาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) อีกมากมายที่ผลิตมาและนำมาใช้เกี่ยวกับโรคทางภูมิแพ้ เช่น Tralokinumab เป็น human monoclonal antibody anti-interleukin-31 (IL-31) นำมาศึกษาใช้ในโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis)

ยา Cendakimab เป็น humanized anti-interleukin-13 (IL-13) monoclonal antibody นำมาศึกษาในโรค Eosinophilic esophagitis ยา Lebrikizumab เป็น humanized anti-interleukin-13 (IL-13) monoclonal antibody นำมาศึกษาในโรคหืด (Asthma) ยา Astegolimab เป็น human monoclonal antibody ที่เลือกยับยั้ง Interleukin-33 (IL-33) receptor นำมาศึกษาในโรคหืด (Asthma) ยา Lirentelimab เป็น humanized nonfucosylated monoclonal antibody ออกฤทธิ์ตรง sialic acid-binding Ig-like lectin 8 (SIGLEC8) ที่อยู่บนเซลล์เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (Eosinophil) และ mast cells นำมาศึกษาในโรค Eosinophilic gastritis เป็นต้น ยาต่างๆ ที่ยกตัวอย่างดังกล่าวกลไกการออกฤทธิ์ตามรูปที่ 5 (Figure 5) นอกจากนี้ ยังมียาอื่นที่ไม่ใช่ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) เช่น ยา Fevipiprant ซึ่งไปออกฤทธิ์ยับยั้งตรง prostaglandin D2 receptor 2 ซึ่งช่วยยับยั้งการอักเสบต่างๆ ในโรคทางภูมิแพ้ได้ นอกจากนี้ ยังมียาใหม่ๆ ที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุ (biologics) เช่น Janus kinase (JAK) inhibitors ซึ่งเป็นยาที่มีการยับยั้ง cytokine ต่างๆ โดยผ่านทาง Janus kinase (JAK)-signal ซึ่งยาเหล่านี้ เริ่มมาศึกษาในโรคผิวหนังแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis)¹²

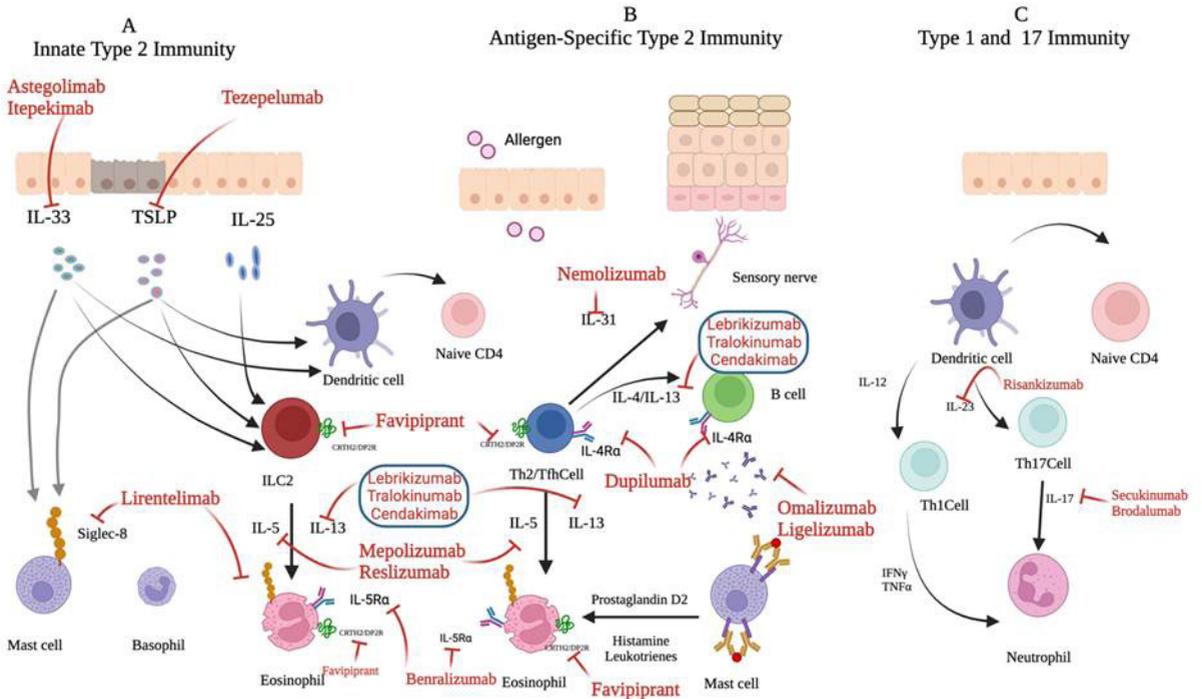


Figure 5 Various biologics that exert an immune response in allergic disease. (Adapted from Morita H, et al. 2022¹²)

สรุปผล

ยาชีววัตถุ (biologics) โดยเฉพาะยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ที่เป็ยยาที่ผลิตทางชีวภาพและใช้เทคโนโลยีที่ก้าวหน้า ออกฤทธิ์จำเพาะถึงระดับโมเลกุล ทำให้การตอบสนองของโรคเป็นไปด้วยดี แต่ยาดังกล่าวอาจจะต้องติดตามผลในระยะยาว ซึ่งยานำมาใช้มากขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา การแพทย์ในปัจจุบันเป็นการแพทย์แบบเลือกยาให้ตรงเฉพาะบุคคล (personalized medicine) มากขึ้น นั้น แสดงว่าต่อไปในอนาคต ถ้ามีเครื่องมือที่ตรวจวัดระดับทางชีวภาพ (biomarker) ในโรคต่างๆ ถึงอาการแสดงแต่ละบุคคล ก็สามารถเลือกใช้ยาชีววัตถุ (biologics) ได้ตรงเป้าหมายมากขึ้น บทความนี้ได้แสดงให้เห็นการใช้ยาชีววัตถุ (biologics) ในโรครูมิแพ้ ซึ่งจะเห็นได้ว่ามียาหลายชนิดที่นำมาใช้ในการรักษาโรครูมิแพ้ ถึงแม้ว่ายาดังกล่าวจะมีราคาแพง แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) ซึ่งถอดแบบมาจากยาชีววัตถุ (biologics) แต่ราคาถูกลงกว่า ซึ่งในอนาคต

น่าจะเป็นที่แพร่หลาย ดังนั้น การเรียนรู้กลไกการออกฤทธิ์ตั้งที่กล่าวไว้ในบทความจะทำให้มีประโยชน์ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Eichbaum C, Haefeli WE. Biologics - nomenclature and classification. *Ther Umsch* 2011;68:593-601.
2. Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal antibodies: Past, present and future. *Handb Exp Pharmacol* 2019;260:81-141.
3. Hanack K, Messerschmidt K, Listek M. Antibodies and selection of monoclonal antibodies. *Adv Exp Med Biol* 2016;917:11-22.
4. Leavy O. The birth of monoclonal antibodies. *Nature Immunology* 2016;17:S13-S.

5. Packer D. The history of the antibody as a tool. *Acta Histochem* 2021;123:151710.
6. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, et al. Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:615-22.
7. Mayrhofer P, Kunert R. Nomenclature of humanized mAbs: Early concepts, current challenges and future perspectives. *Hum Antibodies* 2019;27:37-51.
8. Robertson JS, Chui WK, Genazzani AA, et al. The INN global nomenclature of biological medicines: A continuous challenge. *Biologicals* 2019;60:15-23.
9. Balocco R, De Sousa Guimaraes Koch S, Thorpe R, et al. New INN nomenclature for monoclonal antibodies. *Lancet* 2022;399:24.
10. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* 2020;75:1582-605.
11. Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:98-103.
12. Morita H, Matsumoto K, Saito H. Biologics for allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:766-77.
13. Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy* 2021;76:3627-41.
14. Lamiable O, Mayer JU, Munoz-Erazo L, et al. Dendritic cells in Th2 immune responses and allergic sensitization. *Immunol Cell Biol* 2020;98:807-18.
15. Oboki K, Ohno T, Saito H, et al. Th17 and allergy. *Allergol Int* 2008;57:121-34.
16. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: Executive summary and rationale for key changes. *Respirology* 2022;27:14-35.
17. Saco T, Ugalde IC, Cardet JC, et al. Strategies for choosing a biologic for your patient with allergy or asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:627-37.
18. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76:14-44.
19. McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:433-45.
20. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
21. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME. Corrections. 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:e15.
22. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388: 2115-27.

23. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
24. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219-33.
25. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2020;50:5-14.
26. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734-66.
27. Tuchinda P. Thai clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34.
28. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021;39:145-55.
29. Seegräber M, Srouf J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:467-74.
30. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:84-92.
31. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021;76:3390-407.
32. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in asthma: A molecular perspective to precision medicine. *Front Pharmacol* 2021; 12:793409.
33. Pavord ID, Hanania NA, Corren J. Controversies in allergy: Choosing a biologic for patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:410-9.
34. Cai S, Xu S, Lou H, et al. Comparison of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1876-86.e7.
35. Geng B, Dilley M, Anterasian C. Biologic therapies for allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 21:36.
36. Arasi S, Mennini M, Cafarotti A, et al. Omalizumab as monotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21:286-91.
37. Fiocchi A, Vickery BP, Wood RA. The use of biologics in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1006-18.
38. Hoy SM. Tezepelumab: First approval. *Drugs* 2022;82:461-8.
39. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2019;381:1321-32.
40. Ruzicka T, Mihara R. Anti-Interleukin-31 receptor: A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:2093.