

บทที่ 8

อภิปรายผลการวิจัย

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปี (perennial allergic rhinitis) เป็นโรคภูมิแพ้ ที่มีอุบัติการณ์สูงและเป็นปัญหาสำคัญในประเทศไทย อาการของโรคนอกจากอาการจาม คันจมูก น้ำมูกไหล แล้ว ยังประกอบด้วยอาการคัดจมูกเป็นอาการเด่น และมีอาการไวต่อสารระคายเคืองต่างๆ และพบว่ามีภาวะอักเสบเรื้อรังของเยื่อจมูกได้บ่อยกว่าโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตามฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis) และมักต้องใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดพ่นเป็นยาหลักในการรักษา เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านอักเสบได้ดี

ยาด้านฮิสตามีน เป็นยาที่ใช้มานานในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ในปัจจุบันค้นพบว่านอกจากฤทธิ์ต้านฮิสตามีนแล้ว ยังมีฤทธิ์อื่นๆที่ช่วยลดการอักเสบได้ด้วย อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ด้านการอักเสบส่วนใหญ่เป็นผลการศึกษาในหลอดทดลอง การศึกษาในผู้ป่วยจริงมีเป็นจำนวนน้อย นอกจากนั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาใน seasonal allergic rhinitis ไม่ใช่การศึกษาใน perennial allergic rhinitis ซึ่งเป็นปัญหาหลักของประเทศไทย

ยา fexofenadine เป็นยาด้านฮิสตามีนตัวใหม่ซึ่งตรวจพบว่ามีฤทธิ์ด้านการอักเสบในหลอดทดลอง โดยสามารถลดการทำงานของ eosinophils และลดการหลั่ง mediators ที่ทำให้เกิดการอักเสบจากเยื่อจมูก รวมทั้งยังสามารถลด ICAM-1 expression และลดการหลั่ง cytokines และ chemokines จากเซลล์เพาะเลี้ยง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงฤทธิ์ด้านการอักเสบของ fexofenadine ในผู้ป่วยจริง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ไรฝุ่นที่มีการอักเสบเรื้อรังตลอดปีและเป็นสาเหตุสำคัญของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในประเทศไทย การวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลการด้านการอักเสบของ fexofenadine ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ไรฝุ่น ด้วยวิธีตรวจวัดระดับ ICAM-1 expression และระดับของเซลล์อักเสบจากเยื่อจมูกของผู้ป่วย หลังได้รับการ challenge ด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น โดยเทียบระดับก่อนและหลังการรักษาด้วยยาดังกล่าว

ผลการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา fexofenadine เทียบกับ placebo จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ไรฝุ่น ด้วยวิธีการกระตุ้นจมูกด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น ได้ผลการศึกษาในแง่ต่างๆออกมาดังนี้

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ทั้งในด้านอายุ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนเข้าร่วมการวิจัย ผลการทดสอบทางผิวหนัง และความรุนแรงของอาการ

ผลการประเมินทางคลินิก

อาการของโรค

ผู้ป่วยที่ได้รับยา fexofenadine และผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีความรุนแรงของอาการของโรคไม่แตกต่างกันตลอดระยะเวลาการศึกษา (day0-day6)

ผลการรักษาในการควบคุมอาการจากการประเมินโดยผู้ป่วยเองพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างในกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกซึ่งศึกษาผลทางคลินิกของ fexofenadine ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อโรฝุ่นโดยใช้รูปแบบการวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม (randomized double blind controlled study) การศึกษาผลทางคลินิกของ fexofenadine ที่เคยมีการวิจัยในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดตลอดปีได้แก่การวิจัยร่วมในประเทศไทยระหว่างภาควิชาหู คอ จมูก ของโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งพบว่าสามารถลดอาการของผู้ป่วยลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษาร่วมกันทั้ง 3 โรงพยาบาลครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบเปิดและไม่มี placebo controlled และไม่ได้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อโรฝุ่น

ผลไม่พึงประสงค์

การวิจัยแสดงให้เห็นว่ายา fexofenadine ไม่ก่อให้เกิดอาการความง่วงซึมและมีผลไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างไปจาก placebo

ผลการประเมินทางห้องปฏิบัติการ

ผลการกระตุ้นด้วยสารสกัดจากโรฝุ่น (allergen challenge threshold)

ค่ามัธยฐานของการทดสอบด้วยการกระตุ้นด้วยสารสกัดจากโรฝุ่น ในวันแรกก่อนเข้าโครงการวิจัยมีค่า 100 AU/ml ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine

ค่ามัธยฐานของ การทดสอบด้วยการกระตุ้นด้วยสารสกัดจากโรฝุ่น ในวันที่ 7 ภายหลังเข้าโครงการวิจัยมีค่า 100 AU/ml เท่าเดิมในกลุ่มที่ได้รับ placebo และมีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 250 AU/ml ในกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีความสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากจำนวนของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาอาจยังน้อยเกินไปที่จะแยกความแตกต่างนี้ได้ เนื่องจากระดับความทนการถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากโรฝุ่นที่เพิ่มขึ้นมีแนวโน้มที่จะแตกต่างกัน (P value=0.076) ถ้าใช้ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนมากพอ การคำนวณขนาดตัวอย่างในการวิจัยนี้ใช้เพื่อศึกษาระดับของ ICAM-1 เป็นสำคัญไม่ใช่สำหรับเพื่อศึกษา threshold โดยตรง

ผลการตรวจระดับของ ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุจมูกและปริมาณเซลล์อักเสบใน

จมูก

ผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine

วันแรกก่อนได้รับยา: ระดับของ ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุจมูกของผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine ไม่แตกต่างกันทั้งในระยะ baseline ก่อนการกระตุ้น และระยะเวลา 30 นาทีภายหลังผู้ป่วยมีอาการจากการได้รับการกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น

วันที่ 7 หลังได้รับยา: ระดับของ ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุจมูกของผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine ไม่แตกต่างกันทางสถิติในระยะ baseline ก่อนการกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น แต่พบว่าภายหลังได้รับการกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine มีระดับของ ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุจมูกสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อนและหลังการวิจัย ในผู้ป่วยแต่ละ

กลุ่ม

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ในวันที่ 7 หลังเข้าโครงการวิจัย พบว่าระดับของ ICAM-1 expression ทั้งระยะก่อนและหลังการถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่นมีระดับสูงกว่าในวันแรกก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.036$ และ 0.023 ตามลำดับ) เช่นเดียวกับระดับของ ICAM-1 หลังการถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่นในวันที่ 7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา fexofenadine ก็พบว่าอยู่ในระดับที่สูงกว่าในวันแรกก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($P=0.011$) ทั้งนี้อาจอธิบายจากการถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่นในขนาดสูงในวันแรก อาจส่งผลให้มีการอักเสบอย่างมากในเยื่อบุจมูก ก่อให้เกิด priming effect^(1, 4) ต่อไรฝุ่นที่ผู้ป่วยสัมผัสในชีวิตประจำวันระหว่างการศึกษา ทำให้ allergen ของไรฝุ่นซึมผ่านเยื่อบุจมูกที่อักเสบได้มากขึ้น, และผลของ mediators จากเซลล์ชนิดต่างๆที่เข้ามาชุมนุมในจมูกอาจทำให้กลไกยับยั้งปฏิกิริยาภูมิแพ้เสียไป⁽⁴³⁾ รวมทั้งภาวะ nasal hyper reactivity ที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการกระตุ้นจากสารระคายเคืองต่างๆทำให้มีอาการอักเสบเรื้อรังและกระตุ้นให้มีระดับของ ICAM-1 ที่สูงขึ้นในเวลาต่อมา

เป็นที่น่าสังเกตว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา fexofenadine ระดับของ ICAM-1 ในวันที่ 7 ก่อนการถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่นมีค่าไม่แตกต่างไปจากระดับของ ICAM-1 ในวันแรกก่อนการถูกกระตุ้น ($P=0.177$) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ที่มีระดับของ ICAM-1 ในวันที่ 7 ก่อนถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น สูงกว่าวันแรกก่อนเข้าโครงการวิจัย ($P=0.036$) ดังนั้น fexofenadine อาจช่วยป้องกันการเพิ่มขึ้นของ ICAM-1 ในภาวะปกติก่อนการถูกกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่นได้บ้างแต่ไม่พบว่าทำให้ระดับของ ICAM-1 ในเยื่อบุจมูกลดลง

สาเหตุที่ผลการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ไรฝุ่นเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ placebo และกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ อาจมีสาเหตุต่างๆ ดังนี้

- ใช้ระยะเวลาศึกษาติดตามดูอาการน้อยเกินไป เนื่องจากข้อมูลประสิทธิภาพของยา fexofenadine ที่มีอยู่ได้มาจากการศึกษาในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดตามฤดูกาล สำหรับในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้โรฝุ่น ที่มีการอักเสบเรื้อรังอาจต้องใช้เวลาในการติดตามผลการรักษานานกว่า 1 สัปดาห์จึงจะเห็นผลต้านการอักเสบในผู้ป่วยจริง
- จำนวนของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาอาจยังน้อยเกินไป หรือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีอาการโดยเฉลี่ยไม่มากพอที่จะสามารถแยกความแตกต่างทางสถิติภายหลังการได้รับการรักษาด้วยยา 2 กลุ่มนี้ได้
- การศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมปริมาณของสารสกัดจากโรฝุ่นที่ใช้กระตุ้นจมูก เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา fexofenadine มีแนวโน้มที่จะทนต่อระดับของ allergen challenge threshold ที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo ทำให้ได้รับโรฝุ่นเข้าไปในปริมาณที่สูงกว่า (higher allergen load) ทำให้เกิดการอักเสบที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo
- ยา fexofenadine เพียงอย่างเดียว อาจมีฤทธิ์ต้านการอักเสบจากการศึกษาในผู้ป่วยไม่แรงพอที่จะสามารถตรวจสอบได้ เนื่องจากฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ตรวจพบเกิดจากระดับยาของ Fexofenadine ที่สูงในหลอดทดลองซึ่งมากกว่าระดับที่ใช้รักษาในผู้ป่วยจริง

ผลการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการ

อาการจาม, คันจมูก, และ น้ำมูกไหล พบว่ามีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน อาจสามารถอธิบายได้ว่า อาการทั้ง 3 อย่างนี้ เกิดจากฤทธิ์ของฮิสตามีนเป็นส่วนใหญ่เช่นเดียวกัน แต่ไม่สัมพันธ์กับอาการคัดจมูกหรือผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการใดๆ

อาการคัดจมูก มีความสัมพันธ์กับผลการทดสอบทางผิวหนัง (Der P wheal) และสัมพันธ์กับปริมาณของ eosinophils และ neutrophils ในจมูก สามารถอธิบายได้จากการที่อาการคัดจมูกสามารถพบได้ทั้งในระยะ early phase ซึ่งเป็นฤทธิ์เพิ่ม vascular permeability ของ histamine ทำให้มีอาการคัดจมูกและทำให้เกิด wheal จากการทดสอบทางผิวหนัง และพบได้ในระยะ late phase response ซึ่งเกิดจากการอักเสบในระยะหลังและมีเซลล์อักเสบชุมนุมในจมูก

ผลการทดสอบทางผิวหนัง (Der P wheal) มีความสัมพันธ์กับผลการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารสกัดจากโรฝุ่น (Der P allergen challenge threshold) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการวิจัยดังกล่าวยืนยันว่าผลที่ได้รับจากการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธีสะกิด (skin prick test) มีความสอดคล้องกันดีกับผลการกระตุ้นด้วย allergen ทางจมูก (nasal challenge test) และสามารถใช้เป็นวิธีวินิจฉัยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้

การวิจัยนี้พบว่าระดับของ ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุจมูกมีความสัมพันธ์กับเซลล์อักเสบจำพวก eosinophils ในจมูกแต่ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับอาการของโรค ซึ่งผลที่ได้ดังกล่าวสนับสนุนการวิจัยเดิมที่พบว่า ผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้โรฝุ่นในช่วงที่ไม่มีอาการอะไรเลย ยังสามารถพบ ICAM-1 expression บนผิวของ conjunctival epithelial cell ได้ ซึ่งบ่งชี้ว่าในบางกรณีอาการและอาการแสดงอย่างเดียวไม่มีความไวเพียงพอที่จะบ่งถึงความผิดปกติทางพยาธิวิทยา⁽⁵⁾ อาจเนื่องจากโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดมีอาการตลอดปี (perennial allergic rhinitis)

เป็นโรคเรื้อรังและผู้ป่วยบางส่วนมีอาการทางจมูกน้อย แต่อาจมาด้วยอาการอื่นๆเช่น มีเสมหะลงคอเรื้อรัง (post-nasal dripping)โดยที่มีอาการจามและน้ำมูกใสเพียงเล็กน้อยก็ได้ หรืออาการอื่นๆเช่น หายใจลำบาก มีปัญหาการกรน, โพรงจมูกอักเสบ และหวัดเรื้อรัง เป็นต้น

ผลที่น่าสนใจได้แก่การพบว่าปริมาณของ eosinophils ในจมูก มีความสัมพันธ์กับทั้งอาการคัดจมูกของผู้ป่วย, ระดับของ ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุจมูก และปริมาณของ neutrophils ในจมูก โดยเป็น parameter เดียวที่มีความสัมพันธ์กว้างขวางที่สุด แสดงให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของ eosinophils ในโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

การวิจัยนี้ไม่พบว่าระยะเวลาเจ็บป่วย หรือปริมาณของ metachromatic cells ได้แก่ mast cells และ basophils มีความสัมพันธ์กับอาการหรือผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการใดๆเลย