

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาอีโวเซทริซีน, เฟ็กโซเฟนาดีน และเดสลอราทาดีน  
โดยการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ



นาง ภาวรัตน์ แสงอร่าม

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN : 974-14-1884-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARISON OF EFFICACY AT STEADY STATE OF LEVOCETIRIZINE,  
FEXOFENADINE AND DESLORATADINE ON AEROALLERGEN-INDUCED  
WHEAL AND FLARE RESPONSES IN ALLERGIC RHINITIS PATIENTS**



**Mrs. Pavarat saengaram**

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements**

**for the Degree of Master of Science Program in Medicine**

**Department of Medicine**

**Faculty of Medicine**

**Chulalongkorn University**

**Academic year 2005**

**ISBN : 974-14-1884-1**

หัวข้อวิทยานิพนธ์                      การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาตีโวเซทริซีน, เฟ็กโซเฟนาดีน  
และเดสลอราทาดีน โดยการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วย  
โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

โดย    นาง ภวรัตน์ แสงอร่าม

สาขาวิชา                                    อายุรศาสตร์

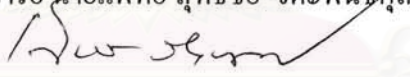
อาจารย์ที่ปรึกษา                          รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


  
..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุธัชชัย จิตะพันธ์กุล)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัสวานนท์)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง พรรณทิพา ฉัตรชาตรี)

ภวรัตน์ แสงอร่าม : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาตีโวเซทริซีน, เฟ็กโซเฟนาดีน และเดสลอราทาดีน โดยการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ (COMPARISON OF EFFICACY AT STEADY STATE OF LEVOCETIRIZINE, FEXOFENADINE AND DESLORATADINE ON AEROALLERGEN-INDUCED WHEAL AND FLARE RESPONSES IN ALLERGIC RHINITIS PATIENTS)

อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. เกียรติ รักรุ่งธรรม; 70 หน้า. ISBN : 974-14-1884-1.

**ความสำคัญและที่มา :** ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาตีโวเซทริซีน, เฟ็กโซเฟนาดีน และเดสลอราทาดีน ในการยับยั้งปฏิกิริยาทางผิวหนังต่อการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้ง 3 ชนิด หลังจากรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน ในการยับยั้งผลของการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีน ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

**เครื่องมือและวิธีวิจัย :** อาสาสมัคร 20 ราย ทุกคนได้รับการสุ่มลำดับของยา 4 ชนิด : ตีโวเซทริซีน 5 มก., เฟ็กโซเฟนาดีน 180 มก., เดสลอราทาดีน 5 มก. และยาหลอก เพื่อรับประทานวันละเม็ดเป็นเวลาชนิดละ 7 วัน สลับกับช่วงเว้นยาครั้งละ 7 วัน ประเมินผลทดสอบผิวหนังวิธีสะกิด (ด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นหรือแมลงสาบ) ในวันแรกของการเข้าร่วมการวิจัย และที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาแต่ละชนิดครบ 7 วันแล้ว

**ผลการวิจัย :** ยาด้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิดสามารถลดขนาดของปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดง จากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ หรือสารฮีสตามีน ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาตีโวเซทริซีนมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการยับยั้งผลของฮีสตามีนที่ผิวหนัง (ค่าเฉลี่ยการลดลงของความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนโดยยาตีโวเซทริซีนคิดเป็นร้อยละ 57.2 , สูงกว่าผลจากยาเดสลอราทาดีน และเฟ็กโซเฟนาดีนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 39.7 ;  $p < 0.05$  และ 22.7 ;  $p = 0.001$  ตามลำดับ) ยาทั้ง 3 ชนิดมีผลในการยับยั้งปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการลดลงของเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูน คิดเป็นร้อยละ 37.5, 32.9 และ 22.4 หลังได้รับยาตีโวเซทริซีน, เดสลอราทาดีน และเฟ็กโซเฟนาดีนตามลำดับ)

**สรุปผลการวิจัย :** ตีโวเซทริซีนให้ผลดีกว่าเดสลอราทาดีน และเดสลอราทาดีนดีกว่าเฟ็กโซเฟนาดีน เมื่อเปรียบเทียบโดยการทดสอบผิวหนังด้วยฮีสตามีน ที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาครบ 7 วัน แต่ยาทั้ง 3 ชนิดไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบโดยการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ ทั้งนี้ควรมีวิจัยเปรียบเทียบแบบสุ่มที่มีขนาดตัวอย่างเพียงพอ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางคลินิกต่อไป

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....  
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....  
ปีการศึกษา.....2548.....

ลายมือชื่อนิสิต.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4774760230 : MAJOR MEDICINE (ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY)

KEYWORD: LEVOCETIRIZINE / FEXOFENADINE / DESLORATADINE / ALLERGIC RHINITIS / SKIN TEST

PAVARAT SAENGARAM : COMPARISON OF EFFICACY AT STEADY STATE OF LEVOCETIRIZINE, FEXOFENADINE AND DESLORATADINE ON AEROALLEGEN-INDUCED WHEAL AND FLARE RESPONSES IN ALLERGIC RHINITIS PATIENTS THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. KIAT RUXRUNGTHAM, M.D. 70 pp. ISBN : 974-14-1884-1.

**Background :** Third generation H1-antihistamines are relevant in treatment of allergic rhinitis owing to the improved specificity, tolerability and safety profile. There is no comparative study of antiallergenic effect among these agents.

**Objective :** To compare their efficacy at steady state by measuring wheal and flare reactions from skin prick tests in atopic patients.

**Methods:** Once-daily levocetirizine 5 mg, fexofenadine 180 mg, desloratadine 5 mg or placebo were given to 20 allergic rhinitis patients for 7 days in a crossover, randomized, evaluator-blinded fashion. Wheal and flare responses to histamine and aeroallergens (house dust mites or cockroach) were measured at baseline and at 24 hours after the last doses of each antihistamines. A 7-day washout period was applied between each treatment period.

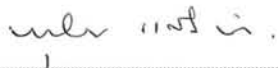
**Results:** The overall effect of each drug was evaluated by the %reduction of diameters of wheals and flares. Levocetirizine was the most effective drug in suppressing the responses to histamine. The mean % reduction of wheal diameters were 57.2, compared to 39.67 ( $p < 0.05$ ) and 22.7 ( $p = 0.001$ ) after treatment with desloratadine and fexofenadine, respectively. There was no statistically significant difference between the efficacy of these drugs on allergen-induced reactions. The mean % reduction of wheal diameters were 37.5, 32.9 and 22.4, respectively

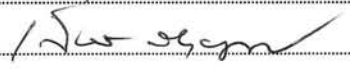
**Conclusion :** Levocetirizine has in vivo antihistaminic effect superior to desloratadine and fexofenadine. However, there was no significant difference in anti-allergenic effect when evaluated by skin tests after continuous use for 7 days. A randomized trial comparing their efficacy on allergic rhinitis treatment is warranted.

Department .....Medicine.....

Field of study .....Medicine.....

Academic year 2005.....

Student's signature ..........

Advisor's signature ..........

Co-advisor's signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ ด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดีของรองศาสตราจารย์ นายแพทย์เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การวิเคราะห์ประมวลผลข้อมูล และการนำเสนอข้อมูล

ขอขอบคุณผู้ป่วยอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณคุณปาลิดา เรืองจำนงศิลป์ และคุณละอองดาว บริสุทธิ์ เจ้าหน้าที่ของหน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาทางคลินิก และคุณอัญชลิ พัตราภรณ์ เจ้าหน้าที่ของภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญรูป.....	ฅ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 คำสำคัญ.....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	3
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	4
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	4
2 โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ.....	5
2.1 ระบาดวิทยาของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ.....	5
2.2 สาเหตุของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ.....	6
2.3 การจำแนกประเภทของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ.....	7
2.4 การรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ.....	9
3 ยาด้านฮีสตามีน.....	13
3.1 การจำแนกกลุ่มของยาด้านฮีสตามีน.....	13
3.2 การออกฤทธิ์ที่ตัวรับฮีสตามีน.....	15
3.3 ข้อมูลยา levocetirizine.....	16
3.3 ข้อมูลยา fexofenadine.....	18
3.3 ข้อมูลยา desloratadine.....	20

	หน้า
4 การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	22
4.1 กลไกการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ของผิวหนัง.....	22
4.2 ข้อบ่งชี้ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	23
4.3 น้ำยาที่ใช้ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	23
4.4 วิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	23
4.5 ความปลอดภัยของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	24
4.6 ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในการแปลผลการทดสอบ.....	25
4.7 การแปลผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	27
4.8 สาเหตุของผลบวกคลวงและผลลบคลวง.....	28
4.9 ความสัมพันธ์ของผลทดสอบผิวหนังกับอาการทางคลินิก.....	29
5 ปรีทอร์สน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	30
6 วัสดุและวิธีการ.....	31
6.1 ประชากรและตัวอย่าง.....	31
6.2 การสังเกตและการวัด.....	32
6.3 วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย.....	32
6.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
6.5 การรวบรวมข้อมูล.....	38
6.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
7 ผลการวิจัย.....	39
ข้อมูลพื้นฐานของประชากรตัวอย่าง.....	39
ผลการทดสอบผิวหนัง.....	41
- ปฏิกิริยาจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน.....	42
- ปฏิกิริยาจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้.....	46
คะแนนรวมของอาการทางจมูก.....	50
การเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยรวม.....	51
8 อภิปรายผลการวิจัย.....	52
9 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	55
รายการอ้างอิง.....	56
ภาคผนวก.....	63
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	70



สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2-1	ผลของสารออกฤทธิ์ชนิดต่างๆที่มีต่อลักษณะอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูก อักเสบ.....	9
ตารางที่ 4-1	ยาที่รบกวนผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	26
ตารางที่ 4-2	เกณฑ์การอ่านผลทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยวิธีสะกิด.....	28
ตารางที่ 7-1	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	39
ตารางที่ 7-2	ขนาดของปฏิกิริยาจากการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังก่อนและหลังได้รับยา.....	41
ตารางที่ 7-3	การเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกหลังได้รับยา.....	51



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2-1	การจำแนกผู้ป่วยตามลักษณะอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ..... 8
รูปที่ 2-2	แนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ..... 12
รูปที่ 3-1	การออกฤทธิ์ของยาต้านฮีสตามีนที่ตัวรับฮีสตามีน..... 15
รูปที่ 6-1	ยาที่ใช้ทำวิจัย..... 32
รูปที่ 6-2	อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย (1-8)..... 33
รูปที่ 6-3	การบันทึกผลทดสอบผิวหนัง..... 35
รูปที่ 6-4	วิธีการวัด mid-orthogonal diameter ของตุ่มนูนและรอยแดง..... 36
รูปที่ 7-1	ขนาดตุ่มนูนจากฮีสตามีนก่อนและหลังได้รับยา..... 42
รูปที่ 7-2	การเปลี่ยนแปลงของขนาดตุ่มนูนจากฮีสตามีนหลังได้รับยา..... 43
รูปที่ 7-3	เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนจากฮีสตามีนหลังได้รับยา..... 43
รูปที่ 7-4	ขนาดรอยแดงจากฮีสตามีนก่อนและหลังได้รับยา..... 44
รูปที่ 7-5	การเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยแดงจากฮีสตามีนหลังได้รับยา..... 45
รูปที่ 7-6	เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากฮีสตามีนหลังได้รับยา..... 45
รูปที่ 7-7	ขนาดตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้ก่อนและหลังได้รับยา..... 46
รูปที่ 7-8	การเปลี่ยนแปลงของขนาดตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา..... 47
รูปที่ 7-9	เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา..... 47
รูปที่ 7-10	ขนาดรอยแดงจากสารก่อภูมิแพ้ก่อนและหลังได้รับยา..... 48
รูปที่ 7-11	การเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยแดงจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา..... 49
รูปที่ 7-12	เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา..... 49
รูปที่ 7-13	ค่าเฉลี่ยคะแนนอาการทางจมูกก่อนและหลังได้รับยา..... 50
รูปที่ 7-14	คะแนนอาการทางจมูกของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับยา..... 50
รูปที่ 7-15	การเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกหลังได้รับยา..... 51

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบเป็นโรคที่พบได้บ่อยและถูกกล่าวขานถึงมากในสังคมปัจจุบัน จากการศึกษากว่าทั่วโลกพบว่าอัตราการความชุกได้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในประชากรโลก สำหรับในประเทศไทย การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบมีความชุกประมาณร้อยละ 30 ถึง 40 สารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบในคนไทย ได้แก่ ไรฝุ่น และ แมลงสาบ ซึ่งทำให้เกิดโรคนิดเป็นตลอดปี (perennial allergic rhinitis)

ยาต้านฮิสตามีนเป็นยาที่ใช้บ่อยที่สุดในการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ (allergic rhinitis) ค้นพบครั้งแรกตั้งแต่ในปี 1937 แต่ยาในรุ่นแรกมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือทำให้รู้สึกง่วงนอน เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุจากการขับขี่ยานพาหนะ มีผลเสียต่อสมรรถภาพทางจิตใจ (psychomotor response) และหน้าที่การเรียนรู้ (cognitive function) ซึ่งเกิดได้แม้ไม่รู้สึกง่วงนอน

ยาต้านฮิสตามีนชนิดที่ใหม่ที่สุด คือยา รุ่นที่สาม เป็นยาที่ได้รับการพัฒนาให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นหลายประการ โดยมีความจำเพาะต่อตัวรับฮิสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน และลดผลต่อสมรรถภาพทางจิตใจ ออกฤทธิ์เร็วและฤทธิ์คงอยู่ได้นาน ด้วยยาที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ levocetirizine , fexofenadine และ desloratadine ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการออกฤทธิ์มีความสำคัญในการพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีอยู่ในท้องตลาดเพื่อการรักษาโรคได้ผลดีที่สุด

การออกฤทธิ์ตามกลไกหลักของยาคือฤทธิ์ต้านฮิสตามีน ซึ่งสามารถเปรียบเทียบได้ด้วยวิธีการหลากหลาย แต่วิธีการที่วัดผลเพื่อเปรียบเทียบได้ง่ายและชัดเจน โดยมีปัจจัยรบกวนค่อนข้างน้อย คือการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮิสตามีน โดยยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่สามทุกตัว มีข้อมูลการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อสารฮิสตามีนที่ทดสอบกับผิวหนัง (histamine-induced wheal and flare response) ในคนปกติ และประสิทธิภาพในการรักษาอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า desloratadine มีประสิทธิภาพต่ำกว่า levocetirizine อย่างชัดเจน แต่การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง levocetirizine และ fexofenadine ยังมีข้อมูลน้อย [1, 2]

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้ง 3 ชนิดนี้ ในการยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองจากการทดสอบผิวหนังโดยทำในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ด้วยการใช้สารก่อภูมิแพ้เป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา ซึ่งสารก่อภูมิแพ้จะทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองที่ผิวหนังโดยผ่านกระบวนการกระตุ้นมาสต์เซลล์ให้หลั่งสารออกฤทธิ์หลายชนิด วิธีการนี้อาจให้ผลการทดสอบที่เกิดจากผลของยาผ่านกลไกอื่นร่วมด้วย นอกเหนือจากฤทธิ์ต้านฮิสตามีนเพียงอย่างเดียว และอาจใช้ทำนายถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบได้ดีกว่าการทดสอบด้วยฮิสตามีนในผิวหนังคนปกติ ในการวิจัยนี้ เลือกใช้สารก่อภูมิแพ้ใน

อากาศชนิดที่พบได้ต่อเนื่องตลอดทั้งปี (Perennial aeroallergens) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบชนิดต่อเนื่อง(perennial allergic rhinitis) เพื่อหลีกเลี่ยงผลการทดสอบผิวหนังที่อาจเปลี่ยนแปลงตามฤดูกาล (seasonal variation)

การวิจัยนี้จะทำการศึกษาผลของยาในระยะเวลาที่มีระดับยาในเลือดคงที่แล้ว หลังจากรับประทานยาต่อเนื่อง (efficacy at steady state) ต่างจากรายงานการศึกษาส่วนใหญ่ที่ทำมาในอดีต ซึ่งมักดูผลของยาหลังจากได้รับยาเม็ดเดียว (single dose) ซึ่งในความเป็นจริงผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มักจะจำเป็นต้องใช้ยาด้านฮีสตามีนเพื่อการควบคุมอาการของโรคโดยรับประทานอย่างต่อเนื่อง จึงน่าจะเหมาะสมกว่าที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในลักษณะเดียวกันกับการใช้รักษาโรค

## 1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก - เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น หรือแมลงสาบหลังได้รับยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine มีความแตกต่างกันหรือไม่

คำถามรอง - เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น หรือแมลงสาบหลังได้รับยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine มีความแตกต่างกันหรือไม่

- เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีนหลังได้รับยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine มีความแตกต่างกันหรือไม่

- สัดส่วนของผู้ป่วยที่ยาสามารถยับยั้งปฏิกิริยาจากการทดสอบผิวหนังได้ 100%

(complete inhibition of wheal and flare response) มีความแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine

- ค่าเฉลี่ยของคะแนนเปรียบเทียบอาการทางจมูก (nasal symptom score)จากการตอบแบบสอบถามของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine มีความแตกต่างกันหรือไม่

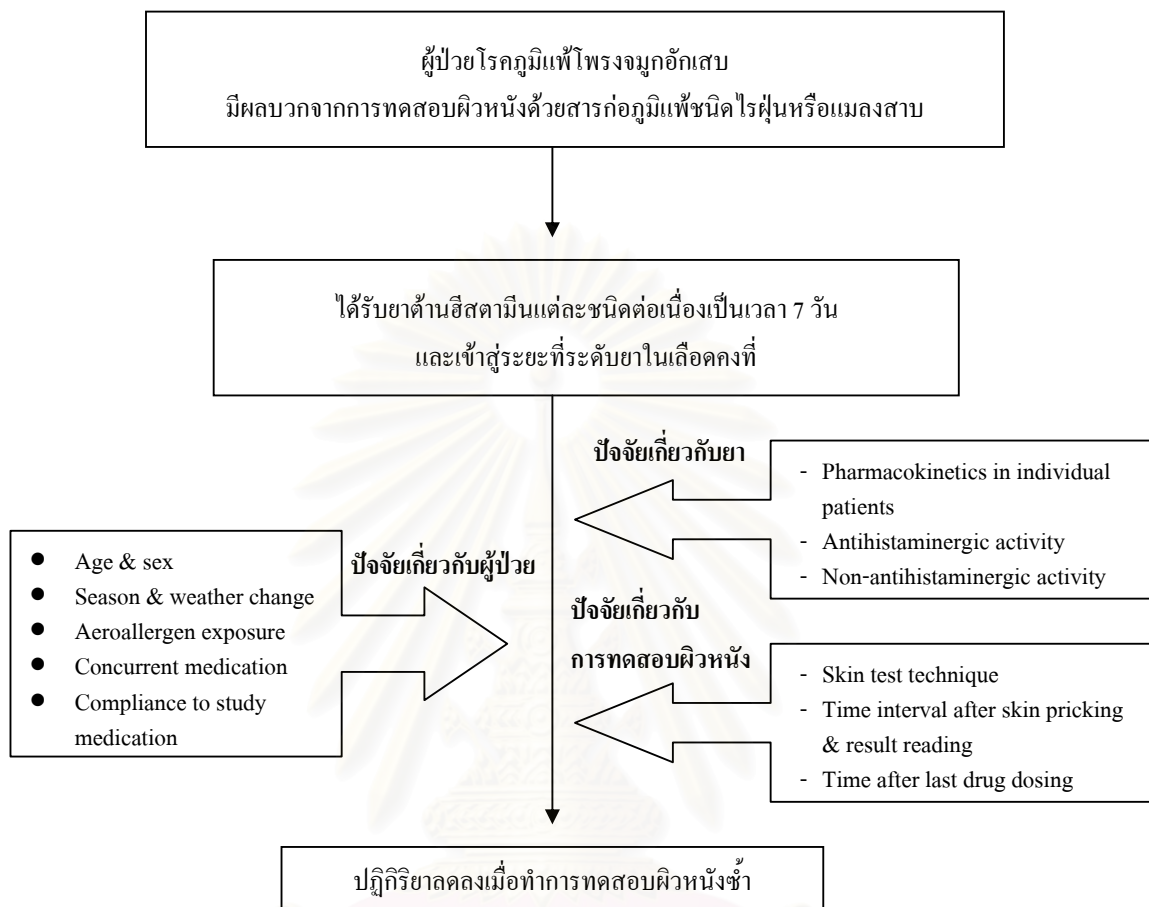
## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา levocetirizine 5 มก. , fexofenadine 180 มก. และ desloratadine 5 มก. ในระยะที่มีระดับยาในเลือดคงที่หลังจากรับประทานยาต่อเนื่อง 7 วัน ในการยับยั้งผลของการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นหรือแมลงสาบ และสารฮีสตามีนในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

## 1.4 สมมติฐานการวิจัย

Levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine มีประสิทธิภาพแตกต่างกัน ในการยับยั้งผลของการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีนในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



### 1.6 คำสำคัญ

Levocetirizine

Fexofenadine

Desloratadine

Allergic rhinitis

Skin test

### 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

ผลทดสอบผิวหนัง (skin prick test) ด้วยสารก่อภูมิแพ้เป็นบวกระดับ 3+ คือการเกิดตุ่มขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าขนาดของตุ่มจากการทดสอบด้วยสารฮิสตามีน

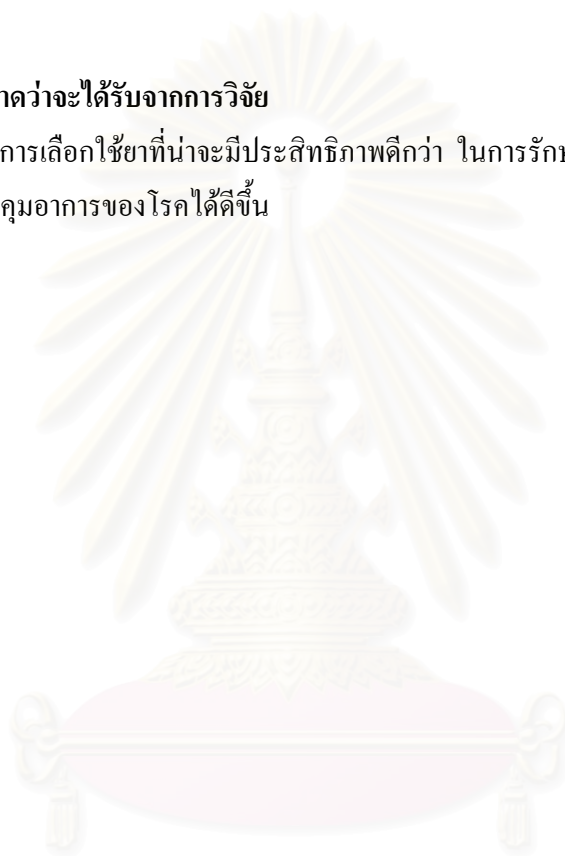
ผลทดสอบผิวหนัง (skin prick test) ด้วยสารก่อภูมิแพ้เป็นบวกระดับ 4+ คือการเกิดตุ่มขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าขนาดของตุ่มจากการทดสอบด้วยสารฮิสตามีน โดยมี pseudopod ร่วมด้วย

### 1.8 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ชนิด Prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study with washout periods โดยมีข้อยกเว้นสำหรับยา fexofenadine ซึ่งทำเป็น single-blinded เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องของรูปแบบเม็ดยา งานวิจัยนี้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาแต่ละชนิดเทียบกับยาหลอก โดยประเมินจากผลการยับยั้งปฏิกิริยาที่ผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูก อักเสบจำนวน 20 ราย

### 1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ให้ข้อมูลสำหรับการเลือกใช้ยาที่น่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่า ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูก อักเสบเพื่อผลในการควบคุมอาการของโรคได้ดีขึ้น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ เป็นโรคที่มีภาวะอักเสบของเยื่อบุภายในจมูก ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการทางจมูก เช่น บวมคัดแน่นภายในจมูก (nasal congestion), น้ำมูกไหล (rhinorrhea), จาม (sneezing), คันจมูก (itching), มีการไหลของเสมหะในจมูกลงคอ (post-nasal dripping) เป็นต้น โดยมีสาเหตุเกิดจากการตอบสนองด้วยปฏิกิริยาชนิดอาศัย IgE (IgE-mediated mechanism) ต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergens) นำไปสู่การมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์อักเสบชนิดต่างๆ และการหลั่งสารออกฤทธิ์ (inflammatory mediators) [1,2]

#### 2.1 ระบาดวิทยาของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบเป็นโรคภูมิแพ้ที่พบได้บ่อยที่สุด สามารถพบได้ในคนทุกวัย โดยที่อุบัติการณ์ของโรคมักเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ อย่างชัดเจนในประชากรทั่วโลก ในสหรัฐอเมริกาปี 1997 มีการประเมินว่าอัตราการความชุกของโรคอยู่ที่ประมาณร้อยละ 15 ถึง 20 [3] และมีรายงานอุบัติการณ์ที่สูงกว่านั้นในการศึกษาเด็กอายุ 6 ปีในประเทศแคนาดา โดยพบว่ามีการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบโดยแพทย์สูงถึง 42% [4]

อัตราการความชุกในเด็กโตสูงกว่าในเด็กเล็ก โดยพบอัตราการความชุกสูงสุดที่อายุประมาณ 13-14 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุต่ำกว่า 20 ปี ในวัยเด็กจะพบในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง แต่ในวัยผู้ใหญ่จะพบความชุกไม่แตกต่างกันระหว่างเพศหญิงและชาย

ข้อมูลระบาดวิทยาของโรคภูมิแพ้ในประเทศไทย มีรายงานการสำรวจโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบในประชากรกลุ่มต่าง ๆ ในปี 2521 การศึกษาโดยใช้แบบสอบถามในนักศึกษาแพทย์พบอัตราการความชุกอยู่ที่ร้อยละ 23.6 [5] ในปี 2538 การสำรวจในประชากร 3 กลุ่ม คือกลุ่มประชากรทั่วไป กลุ่มนักศึกษามหาวิทยาลัยมหิดล และกลุ่มผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบร้อยละ 8, 21.9 และ 13 ตามลำดับ [6] ปี 2545 การศึกษาในกลุ่มนักศึกษามหาวิทยาลัยพบว่ามีอัตราการความชุกของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ 26.3% [7]

การศึกษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบในเด็กวัยเรียนในประเทศไทย ในปี 2533 พบอัตราการความชุกในเด็กนักเรียนในเขตกรุงเทพมหานครเท่ากับร้อยละ 18 รายงานการศึกษาโดยใช้แบบสอบถามมาตรฐานของ ISAAC (International Study for Asthma and Allergy in Children) ในกลุ่มเด็กนักเรียนอายุ 6-7 ปี และ 13-14 ปี จำนวนหลายพันคน ในเขตกรุงเทพมหานครปี 2541 ในจังหวัดเชียงใหม่ปี 2542 และในจังหวัดขอนแก่นปี 2543 และ 2547 พบว่าความชุกของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบสูงมากกว่าร้อยละ 30 (33.3-38.7%) [8,9,10,11]

ความชุกของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ สูงขึ้นมากในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรผู้มีฐานะทางเศรษฐกิจและสังคมระดับสูง (high socioeconomic class) ที่มีความเป็นอยู่แบบสังคมตะวันตก

โดยทั่วไปแล้วความชุกของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ จะพบสูงในเขตเมืองมากกว่าชนบท ซึ่งเหตุผลเกี่ยวข้องกับที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด ปัจจัยทางด้านมลภาวะในอากาศอาจไม่ได้เกี่ยวข้องโดยตรง [12]

โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบเป็นโรคที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตได้มากไม่ต่างจากโรคหืดหอบคลม (asthma) เป็นสาเหตุสำคัญของการขาดเรียนและการขาดงานของประชากร และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการรักษา ในประชากรชาวอเมริกัน มีค่าใช้จ่ายในการรักษาต่อปีประมาณ 2700 ล้านดอลลาร์สหรัฐในปี 1995 [13]

## 2.2 สาเหตุของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบมีปัจจัยที่เป็นสาเหตุหลายอย่างร่วมกัน(multiple etiologic factors) ซึ่งปัจจัยที่มีความสำคัญได้แก่

### 1) ปัจจัยพื้นฐาน (Predisposing factors)

ปัจจัยพื้นฐานที่เป็นสาเหตุหลักที่นำมาสู่การเป็นโรคคือเรื่องของพันธุกรรม โดยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบจัดอยู่ในกลุ่มโรคภูมิแพ้ที่เรียกว่า atopic diseases ซึ่งกลุ่มโรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ประกอบด้วยโรคที่มีกลไกการเกิดโรคคล้ายกันหลายโรค ได้แก่ โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ, โรคหืดหอบคลมจากภูมิแพ้(allergic asthma), โรคภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ(atopic dermatitis), โรคภูมิแพ้เยื่อเมือกตาอักเสบ(allergic conjunctivitis) ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเชื่อว่าเป็นแบบยีนเด่น (autosomal dominant) โดยจากการศึกษาของ Van Arsdel และ Motulsky พบว่าถ้าทั้งบิดาและมารดาเป็นโรคภูมิแพ้ทั้งสองฝ่าย บุตรจะมีโอกาสเป็นโรคภูมิแพ้ได้ร้อยละ 58 แต่ถ้าบิดาหรือมารดาเป็นโรคภูมิแพ้ฝ่ายเดียว บุตรมีโอกาเป็นได้ร้อยละ 38 และถ้าบิดาและมารดาไม่มีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้เลย บุตรมีโอกาเป็นได้ร้อยละ 12.5 [14]

### 2) ปัจจัยที่เป็นเหตุกระตุ้นโดยตรง (Primary or specific factors)

ปัจจัยที่เป็นเหตุกระตุ้นโดยตรงต่อการเกิดโรคคือ สารก่อภูมิแพ้ (allergen) การสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ในวัยเด็กเล็ก(early exposure) มีผลต่อการเกิดอาการของโรคภูมิแพ้เมื่อเด็กโตขึ้น ตัวอย่างของรายงานการศึกษาที่สนับสนุนปัจจัยนี้ ได้แก่ การที่พบว่าเด็กที่เกิดในประเทศสหรัฐอเมริกาในฤดูร้อนและฤดูใบไม้ร่วงมีโอกาสแพ้เกสรวัชพืชชนิด ragweed ได้สูง [15] และเด็กที่เกิดในประเทศแถบสแกนดิเนเวียช่วงฤดูใบไม้ผลิจะมีโอกาสแพ้ละอองเกสรของต้น birch ได้มากขึ้น [16]

### 3) ปัจจัยส่งเสริม (Secondary or precipitating factors)

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุส่งเสริมที่ทำให้ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบเกิดมีอาการของโรค หรืออาการกำเริบมากขึ้น ได้แก่

- โรคติดเชื้อ (infection)
- สารระคายเคืองต่อเยื่อเมือกทางเดินหายใจ (irritants)
- การเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อมทางกายภาพ (physical factors) เช่น อุณหภูมิ ความกดอากาศ ความชื้น เป็นต้น



- สภาวะทางจิตใจ (psychological factors)
- ความผิดปกติเกี่ยวกับโครงสร้างของจมูก (anatomical abnormalities) เช่น การคดตัวของผนังกั้นกลางโพรงจมูก(deviated nasal septum), ริดสีดวงจมูก(nasal polyp) เป็นต้น

### 2.3 การจำแนกประเภทของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ (classification of allergic rhinitis) [17]

อาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบอาจเกิดขึ้นเพียงบางฤดูกาล (seasonal) หรือมีอาการต่อเนื่องตลอดทั้งปี(perennial) หรือมีอาการต่อเนื่องตลอดทั้งปีแต่กำเริบมากขึ้นในบางฤดูกาล (perennial with seasonal exacerbation) ขึ้นกับว่าผู้ป่วยไวต่อสารก่อภูมิแพ้ที่พบมากในช่วงเวลาใด ทำให้สามารถจำแนกโรคได้เป็น

#### 1) โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบเฉพาะฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis)

มักมีสาเหตุเกิดจากการไวต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศชนิดที่พบภายนอกบ้าน(outdoor allergens) เช่น ละอองเกสรต้นไม้ ละอองเกสรหญ้า เป็นต้น ฤดูกาลของการมีละอองเกสรของพืชที่เป็นสารก่อภูมิแพ้แตกต่างกันในพืชแต่ละชนิดและแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค อาการที่พบได้แก่ คันและระคายเคืองจมูก, จามและมีน้ำมูก, และมีอาการคัดจมูกร่วมด้วยได้บ่อย โดยอาการจะเกิดในช่วงเวลาที่มีสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ ผู้ป่วยบางรายจะยังมีเยื่อบุจมูกไวต่อสารระคายเคืองต่างๆ เช่น ควันบุหรี่, กลิ่นฉุน, การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิและความชื้นต่อไปอีกช่วงระยะหนึ่งแม้ผ่านฤดูกาลของละอองเกสรไปแล้ว

#### 2) โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบชนิดตลอดปี (perennial allergic rhinitis)

มักมีสาเหตุเกิดจากการไวต่อสารก่อภูมิแพ้ที่พบได้ต่อเนื่องตลอดทั้งปีไม่ขึ้นกับฤดูกาล ส่วนใหญ่เป็นสารก่อภูมิแพ้ชนิดที่พบในที่อยู่อาศัย (indoor allergens) เช่น ไรฝุ่น, แมลงสาบ, สัตว์เลี้ยงในบ้าน เช่น สุนัข หรือ แมว และสารก่อภูมิแพ้ที่พบในสภาวะภูมิอากาศเฉพาะบางประเภท เช่น เชื้อรา ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้อาจมีอาการคัดจมูกของเยื่อบุโพรงจมูกดำเนินไปอย่างเรื้อรัง มักมีอาการคัดจมูกได้มากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้อาจมีอาการคันตาได้น้อยกว่า ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการคัดจมูกและเสมหะไหลลงคอ (post-nasal drip) เรื้อรัง โดยที่มีอาการจามและน้ำมูกเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการอื่นๆ เช่น หายใจลำบาก (shortness of breath), นอนกรน, ปากแห้งคอแห้ง หรือจมูกไม่ได้กลิ่น เป็นต้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้บางรายอาจไวต่อสารก่อภูมิแพ้ที่พบภายนอกบ้านด้วย แล้วทำให้มีอาการกำเริบมากขึ้นในบางฤดูกาล (perennial allergic rhinitis with seasonal exacerbation)

ในความเป็นจริง การจำแนกประเภทของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบแบบนี้ อาจไม่สามารถจำแนกกลุ่มผู้ป่วยได้ชัดเจน เนื่องจากผู้ป่วยบางรายก็อาจไวต่อละอองเกสรพืชหลายชนิดซึ่งมีละอองเกสรในต่างฤดูกาล ทำให้มีอาการค่อนข้างต่อเนื่องตลอดทั้งปี ละอองเกสรพืชหลายชนิดในภูมิภาคเขตร้อนพบได้ตลอดทั้งปี ทำให้ผู้ป่วยมีอาการชนิดตลอดปี ในทางกลับกัน การไวต่อสารก่อภูมิแพ้ที่พบตลอดทั้งปี อาจทำให้ผู้ป่วยมี

อาการเป็นๆหายๆเพียงบางช่วงเนื่องจากการสัมผัสต่อสารนั้นไม่มาก และไม่สม่ำเสมอ เช่น ไรต่อสัตว์เลี้ยง ซึ่งผู้ป่วยไม่ได้เป็นผู้เลี้ยงไว้ในบ้านเอง

ในปัจจุบันจึงมีการจำแนกประเภทของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบที่ใช้อยู่ในแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ( Allergic rhinitis and its impact on asthma ) [18] ซึ่งแบ่งประเภทของโรคเป็นชนิดเป็นๆหายๆ และชนิดเป็นต่อเนื่อง

1) โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบชนิดเป็นๆหายๆ (Intermittent allergic rhinitis)

นิยามโดยอาศัยอาการของโรค โดยมีอาการน้อยกว่า 4 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์

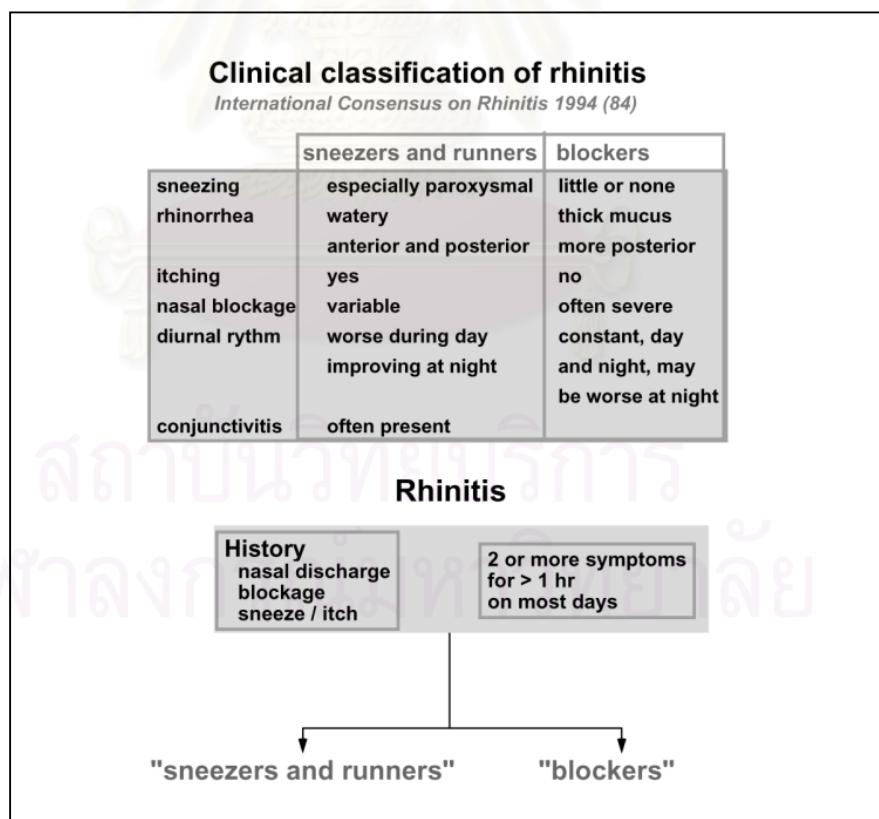
2) โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบชนิดเป็นต่อเนื่อง (Persistent allergic rhinitis)

มีอาการมากกว่า 4 วันต่อสัปดาห์ หรือมีอาการต่อเนื่องนานเกิน 4 สัปดาห์โดยไม่ขึ้นกับจำนวนวันที่มีอาการต่อสัปดาห์

นอกจากนั้น อาจจำแนกผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบตามลักษณะของอาการของโรคเพื่อประโยชน์ในการให้การรักษา โดยแบ่งได้เป็น

1) ผู้ป่วยที่มีอาการจามและน้ำมูกไหลเป็นอาการเด่น (sneezers and runners)

2) ผู้ป่วยที่อาการคัดแน่นจมูกเป็นอาการเด่น (blockers)



รูปที่ 2-1 : การจำแนกผู้ป่วยตามลักษณะอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ [18]

อาการต่างๆในโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบนั้นเกิดจากผลของสารออกฤทธิ์(mediators)ต่างๆที่ถูกหลั่งออกมาจาก mast cells เนื่องจากกระบวนการที่อาศัย IgE (IgE-mediated mast cell degranulation) mediators ชนิดต่างๆมีผลต่อการเกิดอาการได้ต่างกัน [19]

	histamine	LTC4/D4	Kinins	PAF	PGs	TNF- $\alpha$	ECP
บวม คัดแน่น	+	+	+	+		+	+
น้ำมูกไหล	+	+	+				
จาม	+						
คัน	+				+		

ตารางที่ 2-1 : ผลของสารออกฤทธิ์ชนิดต่างๆที่มีต่อลักษณะอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

## 2.4 การรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ (management of allergic rhinitis) [18]

โดยทั่วไปการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบประกอบด้วยแนวทางการรักษา 3 ประเภท ได้แก่ การควบคุมสภาพแวดล้อม, การใช้ยา และการทำอิมมูนบำบัด

### 1) การควบคุมสภาพแวดล้อม (environmental control)

การควบคุมสภาพแวดล้อม และการหลีกเลี่ยงการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้เป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญในแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงจากสิ่งกระตุ้นให้เกิดอาการ คือ สารก่อภูมิแพ้ และสารระคายเคือง วิธีที่ใช้ในการปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อม เพื่อหลีกเลี่ยงจากสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดจะแตกต่างกันไป จึงจำเป็นต้องทำการตรวจสอบการไวต่อสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนแนะนำวิธีที่เหมาะสม โดยการทำทดสอบผิวหนัง (skin test) หรือการตรวจหา IgE ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ด้วยวิธีการตรวจเลือด (radioallergosorbent test; RAST)

จากการศึกษาประสิทธิภาพของมาตรการปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมเพื่อลดปริมาณการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ พบว่า การหลีกเลี่ยงจากสารก่อภูมิแพ้ที่พบภายนอกบ้าน (outdoor allergens) ด้วยการเก็บตัวอยู่ในบ้านเป็นวิธีที่ไม่ได้ผล สำหรับสารก่อภูมิแพ้ที่พบในที่อยู่อาศัย ข้อมูลการศึกษาพบว่าการใช้มาตรการหลายอย่างร่วมกันในผู้ป่วยที่ไวต่อไรฝุ่น ได้แก่ การคลุมเครื่องนอนด้วยผ้ากันไรฝุ่น (encasement) , การซักล้างทำความสะอาด ร่วมกับการใช้เครื่องดูดฝุ่นและเครื่องฟอกอากาศ (high efficiency particulate air filters; HEPA) จะสามารถทำให้ปริมาณของสารก่อภูมิแพ้ลดลง รวมถึงอาการของภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ และหืดหลอดลมมีอาการดีขึ้นได้ [20,21]

## 2) การรักษาด้วยยา (medication)

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ประกอบด้วย

### - ยาด้านฮีสตามีน (antihistamines)

ยากลุ่มนี้ช่วยควบคุมอาการคัน จาม น้ำมูกไหลได้ดี แต่ไม่ค่อยมีประสิทธิภาพที่ดีในการลดอาการคัดจมูก [18,22] มีทั้งชนิดรับประทานและพ่นจมูก ยาด้านฮีสตามีนรุ่นที่ 1 มีปัญหาในเรื่องของผลข้างเคียงจากฤทธิ์ต้าน cholinergic และผลต่อระบบประสาทส่วนกลางจึงไม่นิยมใช้ ยารุ่นที่ 2 มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางค่อนข้างน้อย มีหลายชนิดให้เลือกใช้ โดยข้อมูลการศึกษาของประสิทธิภาพ ในการลดอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบพบว่า ทุกตัวมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน [22,23] บางรายงานพบความแตกต่างแต่ไม่ชัดเจนในทางสถิติ ส่วนยาด้านฮีสตามีนรุ่นที่ 3 ทุกตัว มีข้อมูลการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ [24,25,26] การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างตัวยาแต่ละชนิดพบว่า levocetirizine น่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่า desloratadine หรือ fexofenadine [27,28,29]

### - ยาสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูก (intranasal corticosteroids)

เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบที่มีอาการระดับปานกลางถึงมาก [18] แต่ใช้ได้ดี และปลอดภัยในการรักษาโรคที่มีอาการน้อยเช่นเดียวกัน มีประสิทธิภาพดีในการลดอาการคัดจมูก และดีกว่ายาด้านฮีสตามีนในการลดน้ำมูกและลดอาการคัดจมูก แต่ไม่แตกต่างจากยาด้านฮีสตามีนในการลดอาการทางตา [30,31] ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ เลือดกำเดา โดยพบได้ร้อยละ 10 แต่ส่วนใหญ่ไม่เป็นปัญหาที่ทำให้ต้องหยุดการใช้ยา ในผู้ใหญ่มีรายงานการทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความดันลูกตาและเกิดต่อกระดูก แต่พบได้น้อยมาก [32,33]

### - ยาด้านลิโคไตรอีน (Leukotriene-Receptor Antagonists)

เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการรักษาอาการทางจมูกในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ แต่อย่างไรก็ตามผลของยาก่อนข้างน้อยกว่าใช้ยาตัวเดียวในการรักษา ดังนั้นโดยทั่วไปจะใช้เสริมกับยาชนิดอื่น เมื่อยังไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ดี แต่กระนั้นก็ไม่มีความสนับสนุนว่าการใช้เสริมกับยาชนิดอื่นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้ดีขึ้น [34]

### - ยาโครโมน (Mast-Cell Stabilizers)

เป็นยาที่มีใช้ในรูปแบบยาพ่นจมูก มีประสิทธิภาพในการลดอาการทางจมูกได้เล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ผลไม่แน่นอน อาจมีประโยชน์ในการใช้ป้องกันการเกิดอาการเมื่อใช้ก่อนสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ [18]

### - ยาด้านอัลฟา-อเดรีเนอร์จิก ( $\alpha$ -adrenergic antagonists)

ใช้เป็นยาลดความบวมของเยื่อจมูก (nasal decongestants) ตัวยาที่นำมาใช้ ได้แก่ ยา pseudoephedrine ชนิดรับประทาน โดยพบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการคัดแน่นจมูกได้ดี

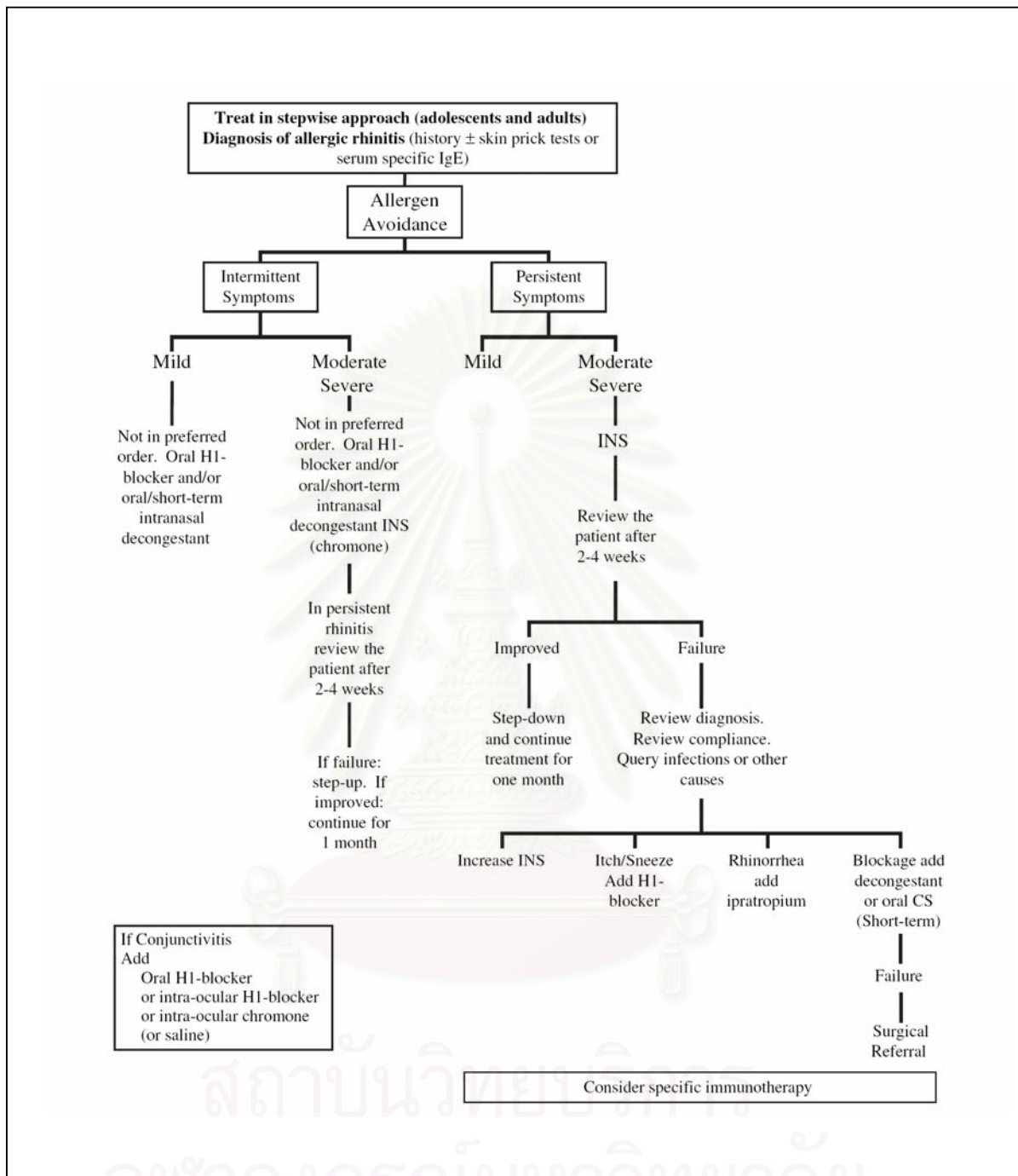
พิจารณาใช้ร่วมกับยาต้านฮีสตามีน ในผู้ป่วยที่มีอาการคัดจมูกรุนแรง และไม่ได้ผลจากการใช้ยา สเตียรอยด์พ่นจมูก [35] แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก จึงต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ, ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน และริ้วรอยด์เป็นพิษ ยาต้านอัลฟ่ามีในรูปแบบของยาพ่นจมูกซึ่งออกฤทธิ์ลดอาการคัดแน่นจมูกได้เร็วและมีประสิทธิภาพดี แต่ไม่ควรใช้ต่อเนื่องนาน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ rhinitis medicamentosa

- ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือฉีด (Systemic Corticosteroids)

มีโอกาสน้อยมาก โดยพิจารณาใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่นๆ ตัวอย่างของการใช้ ได้แก่ การฉีดยาสเตียรอยด์ชนิด depot เข้ากล้ามเนื้อ ในช่วงเวลาก่อนเข้าสู่ฤดูกาลของสารก่อภูมิแพ้ ในผู้ป่วยที่มีอาการเฉพาะบางฤดูกาล [36]

3) การรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มบำบัด (Allergen-specific immunotherapy)

เป็นวิธีที่ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงมาก แม้ได้รับการรักษาด้วยยาแล้ว ทำโดยการฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ผู้ป่วยมารับการฉีดทุกสัปดาห์ ในขนาดที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนถึงขนาดรักษาที่เหมาะสม (optimal maintenance doses) ซึ่งในขนาดรักษา ผู้ป่วยจะมารับการฉีดต่อเนื่องในทุก 2-6 สัปดาห์ ข้อมูลการศึกษาพบว่าวิธีนี้มีประสิทธิภาพในการลดอาการ (symptom scores) และ ปริมาณยาที่ใช้ในการรักษา (medication scores) ลงได้มากกว่าร้อยละ 70 [37] และการรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มบำบัดนี้เป็นวิธีการเดียว ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของธรรมชาติการดำเนินโรคได้ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มบำบัดมีความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรงได้ ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 5-10 [22,38] และวิธีนี้มีความไม่สะดวกจากการที่ผู้ป่วยต้องเดินทางมารับการฉีดในสถานพยาบาลเป็นประจำ จึงเป็นทางเลือกในการรักษาลำดับรองจากการใช้ยา



รูปที่ 2-2 : แนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ [18]

## บทที่ 3

### ยาด้านฮิสตามีน

ยาด้านฮิสตามีน ( $H_1$  antihistamines) เป็นยาที่มีการใช้มากที่สุดในโลก และเป็นกลุ่มยากลุ่มใหญ่ที่สุดที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ต่างๆ รวมถึงโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ยากลุ่มนี้ถูกค้นพบครั้งแรกตั้งแต่ในปี 1937 แต่ยาในรุ่นแรกมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือทำให้รู้สึกง่วงนอน เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุจากการขับขี่ยานพาหนะ มีผลเสียต่อสมรรถภาพทางจิตใจ (psychomotor response) และหน้าที่การเรียนรู้ (cognitive function) ซึ่งเกิดได้แม้ไม่รู้สึกง่วงนอน [39,40,41] ปัจจุบันการพัฒนาของยาด้านฮิสตามีนมาถึงยุคของรุ่นที่สามซึ่งตัวยามีคุณสมบัติที่ดีหลายประการ เช่น มีความจำเพาะต่อตัวรับฮิสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน และลดผลต่อสมรรถภาพทางจิตใจ ออกฤทธิ์เร็วและฤทธิ์คงอยู่ได้นาน ในปัจจุบันมียาด้านฮิสตามีนที่ใช้อยู่ทั่วโลกมากกว่า 40 ชนิด

#### 3.1 การจำแนกกลุ่มของยาด้านฮิสตามีน

ยาด้านฮิสตามีนโดยทั่วไปหมายถึง  $H_1$  receptor antagonists ซึ่งออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับฮิสตามีน ( $H_1$  receptor) ในปัจจุบันสามารถจำแนกกลุ่มได้เป็น

##### 1) ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 (first generation antihistamines)

เป็นยาด้านฮิสตามีนที่มีโครงสร้างประกอบด้วย aromatic rings และ alkyl substitutions องค์ประกอบในโครงสร้างโมเลกุลดังกล่าวทำให้ยาในรุ่นที่ 1 นี้มีความสามารถในการละลายในไขมันได้ดี (lipophilicity) เมื่อรวมกับปัจจัยอื่น เช่น น้ำหนักโมเลกุลต่ำ, มีประจุเป็นบวก หรือไม่ถูกจับโดยตัวขับยา (P-glycoprotein efflux pump) ทำให้ยาสามารถผ่าน blood-brain barrier ไปจับตัวรับในสมอง ทำให้มีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์คือ ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ที่สำคัญคืออาการง่วงซึม มึนงง สูญเสียสมรรถภาพทางจิตใจ มีผลต่อการเรียนรู้ในเด็กวัยเรียน รบกวนประสิทธิภาพการทำงาน มีผลให้เกิดความผิดปกติและอุบัติเหตุในการขับขี่ยานพาหนะ แม้ว่าไม่มีความรู้สึกง่วงนอนและถึงแม้นำมาใช้เฉพาะช่วงเวลาก่อนนอน ก็พบว่าอาจทำให้เกิดอาการง่วงซึมต่อเนื่องไปถึงช่วงเวลากลางวันได้เช่นกัน [42]

นอกจากนั้น ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 ยังเป็นยาด้านฮิสตามีนที่มีฤทธิ์ไม่จำเพาะ (non-selective  $H_1$  antagonist) โดยมีผลยับยั้งตัวรับ dopaminergic และ cholinergic ด้วย [43] ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ เช่น ปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก อาการของโรคต่อหีนมากขึ้น และมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่อย่างไรก็ตาม การที่ยาในกลุ่มนี้ไม่ใช่ selective  $H_1$  antagonist ก็มีข้อดี คือมีประสิทธิภาพในการลดอาการน้ำมูกที่ไม่ได้เกิดจากผลของสารฮิสตามีน (non-histamine related rhinorrhea) เช่น น้ำมูกจากโรคหวัด โรคโพรงจมูกอักเสบที่ไม่ใช่ภูมิแพ้ (non-allergic rhinitis)

ตัวต้านฮิสตามีนในรุ่นที่ 1 นี้ ได้แก่ brompheniramine, chlorpheniramine, dimethindene, pheniramine, tripolidine, buclizine, cyclizine, hydroxyzine, meclizine, oxatomide, azatadine, cyproheptadine, diphenylpyraline, ketotifen, carbinoxamine, clemastine, dimenhydrinate, diphenhydramine, doxylamine, phenyltoloxamine, antazoline, pyrilamine, tripelemamine, methdilazine, promethazine [44]

## 2) ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 (second generation antihistamines)

ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ถูกพัฒนาขึ้นตั้งแต่ปี 1981 มีคุณสมบัติสำคัญที่แตกต่างจากรุ่นที่ 1 คือ มีความสามารถละลายในไขมันได้ดี (lipophobicity) จึงผ่าน blood-brain barrier ได้น้อย ทำให้มีฤทธิ์ง่วงซึม หรือผลอื่นๆต่อระบบประสาทส่วนกลางไม่มากนัก และยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยาวนานกว่ายา รุ่นที่ 1 (long acting) และ มีความจำเพาะต่อตัวรับฮิสตามีน (selective H1 antagonists) ในขนาดยาที่ใช้ตามปกติ จะไม่มีฤทธิ์ด้าน cholinergic

ตัวยาในรุ่นที่ 2 นี้ ได้แก่ acrivastine, cetirizine, loratadine, ebastine, terfenadine, levocabastine, mizolastine, azelastine, emedastine, epinastine, olopatadine โดยยาบางชนิดมีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายคลึงกันกับยา รุ่นเก่า ตัวอย่างเช่น ยา cetirizine เป็นอนุพันธ์ของยา hydroxyzine ที่เป็นยา รุ่นที่ 1 ยาบางตัว เช่น terfenadine และ astemizole มีลักษณะเป็น prodrug ต้องผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงในตับ (metabolism) โดยอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 เพื่อให้เป็นตัวยาที่ออกฤทธิ์ จึงมีปัญหาเรื่องการรบกวนกันกับยาชนิดอื่นๆ (drug interaction) ได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P450 จะทำให้ระดับยาเหล่านี้เพิ่มสูงขึ้น แล้วเกิดปัญหาต่อหัวใจ โดยเกิด QT prolongation และ Torsades de Pointes [44,45]

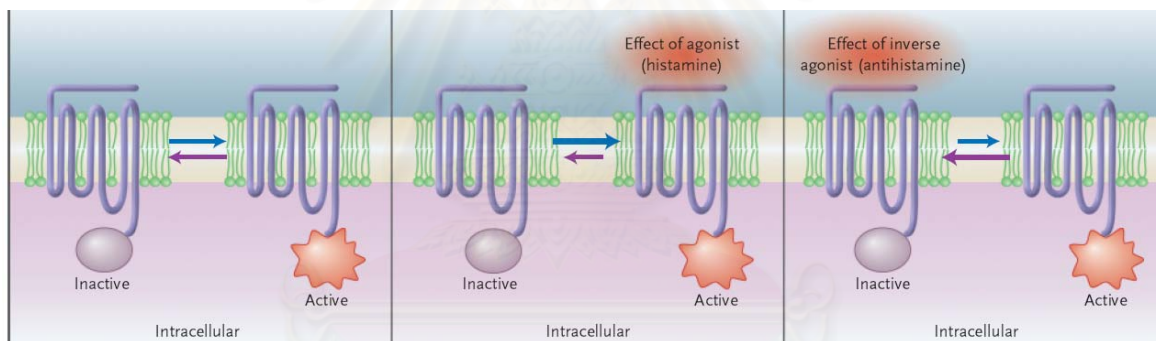
## 3) ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 3 (third generation antihistamines)

ในปัจจุบันได้พัฒนามาถึงยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 3 มีคุณสมบัติโดยรวมเหมือนกันกับยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 แต่การจำแนกเป็นยา รุ่นที่ 3 อาศัยหลักการว่าเป็นยาที่หลีกเลี่ยงปัญหาจาก metabolism และลดความเสี่ยงของผลต่อหัวใจของยา prodrug บางตัว เช่น terfenadine ยาในรุ่นนี้จึงมักเป็นอนุพันธ์ หรือเป็น enantiomer ของยา รุ่นที่ 2 ซึ่งเป็นโมเลกุลของ active metabolites ที่ให้ผลโดยตรงในการรักษา ในปัจจุบันมีเพียง 3 ชนิด ได้แก่ ยา levocetirizine ซึ่งเป็น enantiomer ของยา cetirizine, ยา desloratadine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของยา loratadine และยา fexofenadine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของยา terfenadine ตัวยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้โดยตรง ไม่ต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับ มีความจำเพาะต่อตัวรับฮิสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์เร็วและฤทธิ์คงอยู่ได้นาน



### 3.2 การออกฤทธิ์ที่ตัวรับฮิสตามีน (activity at $H_1$ receptors) [43,44]

โครงสร้างเคมีของยาต้านฮิสตามีนทุกตัวจะประกอบด้วย ethylamine group ซึ่งทำให้ยาต้านฮิสตามีนมีโครงสร้างบางส่วนที่คล้ายกับตัวสารฮิสตามีนเอง ในอดีตเชื่อมาตลอดว่า การออกฤทธิ์ของยาต้านฮิสตามีนเกิดจากคุณสมบัติเป็นตัวต่อต้านฮิสตามีน (antagonistic effects) ที่ตำแหน่งของตัวรับ โดยเข้าไปจับกับตัวรับแล้วทำให้สารฮิสตามีนไม่สามารถจับตัวรับได้ จึงไม่เกิดการตอบสนอง แต่ความรู้ในปัจจุบันได้เปลี่ยนแปลงความเชื่อเดิมไปแล้ว โดยได้แบ่งคุณสมบัติของสารที่จับกับตัวรับฮิสตามีนออกได้เป็น 3 ชนิดคือ agonists, inverse agonists และ neutral agonists ในภาวะปกติที่ไม่มีสารไปจับกับตัวรับฮิสตามีน ตัวรับเองก็มีการทำงานตามปกติได้อยู่แล้ว สารฮิสตามีนออกฤทธิ์เป็น agonist เมื่อจับกับตัวรับ ทำให้ตัวรับอยู่ในรูปแบบโครงสร้าง (conformation) ที่กระตุ้นการทำงาน (activate state) ส่วนยาต้านฮิสตามีนออกฤทธิ์เป็น inverse agonists ซึ่งจับตัวรับแล้วทำให้ตัวรับมี conformation ที่เป็นแบบ inactive สารฮิสตามีนและยาต้านฮิสตามีนจะครอบครองตัวรับได้ในสัดส่วนที่ขึ้นกับความเข้มข้นที่บริเวณตัวรับนั้นๆ ซึ่งในภาวะที่เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันนั้น ความเข้มข้นของสารฮิสตามีนในเนื้อเยื่อจะสูงมากถึงระดับ  $10^{-5}$ - $10^{-3}$  M แต่ยาต้านฮิสตามีนส่วนใหญ่ยากที่จะมีระดับความเข้มข้นในเนื้อเยื่อสูงถึง  $5 \times 10^{-6}$  M [44]



รูปที่ 3-1 : การออกฤทธิ์ของยาต้านฮิสตามีนที่ตัวรับฮิสตามีน<sup>43</sup>

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ข้อมูลของยาที่ใช้ในการทำวิจัย

### 3.3 ข้อมูลยา Levocetirizine [46]

ชื่อการค้าในประเทศไทย	-	Xyzal®
ชื่อการค้าในสหรัฐอเมริกา	-	Xyzal®
ประเภทกลุ่มยา	-	nonsedating antihistamine
ขนาดยาปกติ	-	ผู้ใหญ่และเด็กอายุ ≥12 ปี : 5 มก. วันละ 1 ครั้ง
	-	เด็กอายุ 6-11 ปี : 5 มก. วันละ 1 ครั้ง
ขนาดยาในผู้สูงอายุ	-	ขนาดยาผู้ใหญ่ ปรับขนาดยาถ้าการทำงานของไตบกพร่อง
ขนาดยาในโรคไต	-	ค่า Clcr < 50 มล./นาที : 1 เม็ด วันเว้นวัน
	-	ค่า Clcr < 30 มล./นาที : 1 เม็ด ทุก 3 วัน
	-	ค่า Clcr < 10 มล./นาที : ห้ามใช้ยา
ขนาดยาในโรคตับ	-	ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ
รูปแบบผลิตภัณฑ์	-	ยาเม็ดรับประทาน ขนาด 5 มก.
การบริหารยา	-	รับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้
ข้อบ่งใช้	-	เพื่อบรรเทาอาการของ โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ลมพิษเรื้อรัง
ผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์		
พบมากกว่า 10%	-	ระบบประสาทส่วนกลาง : ปวดศีรษะ (14%)
พบได้ 1% ถึง 10%	-	ระบบประสาทส่วนกลาง : ปวดศีรษะ(2.6%), ง่วง(5.2%)
	-	ระบบทางเดินอาหาร : ปากแห้ง(2.6%), คลื่นไส้(5%)
พบได้น้อยกว่า 1%	-	อ่อนเพลีย, ปวดท้อง
รายงานผลไม่พึงประสงค์หลังการขาย :		แพ้แบบ Anaphylaxis, บวมแบบ angioedema, ผื่นผิวหนัง, ลมพิษ, หอบเหนื่อย, คลื่นไส้, น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น
ข้อห้ามใช้	-	แพ้ยา levocetirizine, cetirizine หรือส่วนประกอบ
คำเตือน/ข้อควรระวัง	-	ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
ปฏิกริยาระหว่างยา	-	ไม่มีปฏิกริยาระหว่างยาที่มีความสำคัญทางคลินิก
	-	อาหารไม่มีผลต่อปริมาณแต่มีผลต่ออัตราการดูดซึมยา
การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์	-	category C
	-	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
การใช้ยาในมารดาที่ให้นมบุตร	-	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
ราคาขาย	-	xyzal 5 mg tablet ราคาขาย รพ.จุฬาลงกรณ์เม็ดละ 16.80 บาท
พิษวิทยา/ยาเกินขนาด	-	ยาเกินขนาดในผู้ใหญ่อาจทำให้เกิดอาการง่วงซึม, ในเด็ก
	-	อาจเกิดอาการกระสับกระส่ายนำมาก่อน ตามด้วยอาการง่วงซึม
	-	รักษาประคับประคองตามอาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด
	-	ไม่สามารถขับยาออกได้ด้วยการล้างไต

กลไกการออกฤทธิ์ - levocetirizine เป็น active enantiomer ของยา cetirizine เป็นยาต้านฮีสตามีนชนิดจำเพาะต่อ peripheral H1 receptor ขนาดยา levocetirizine 5 มก. เทียบเท่ากับ cetirizine 10 มก.

ข้อมูลทางเภสัชศาสตร์

Onset of action	-	30 นาที
Duration of effect	-	> 24 ชั่วโมง
Protein binding	-	96%
Metabolism	-	ยาถูก metabolize ได้น้อยมาก (ประมาณ 14%) ด้วยไม่มีผลต่อ cytochrome CYP 1A2,2C9,2C19,2D6,2E1,3A4
	-	ในขนาดยาปกติไม่รบกวนตัวยาที่ใช้ cytochrome
Half-life of elimination	-	$7 \pm 1.5$ ชั่วโมง
Time to peak, serum	-	$0.8 \pm 0.5$ ชั่วโมง
Plasma half-life	-	7.9 ชั่วโมง
Excretion	-	ทางปัสสาวะ 85%

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 3.4 ข้อมูลยา Fexofenadine [47]

ชื่อการค้าในประเทศไทย	-	Telfast®
ชื่อการค้าในสหรัฐอเมริกา	-	Allegra®
ประเภทกลุ่มยา	-	nonsedating antihistamine
ขนาดยาปกติ	-	ผู้ใหญ่ และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี : 180 มก. วันละ 1 ครั้ง
	-	เด็กอายุ 6-11 ปี : 30 มก. วันละ 2 ครั้ง
ขนาดยาในผู้สูงอายุ	-	เริ่มด้วยขนาด 60 มก. วันละ 1 ครั้ง
ขนาดยาในโรคไต	-	ค่า CrCl < 80 มล./นาที : เริ่มด้วยขนาด 60 มก. วันละ 1 ครั้ง
	-	การล้างไตไม่มีประสิทธิภาพในการกำจัดยา
รูปแบบผลิตภัณฑ์	-	ยาเม็ดรับประทาน ขนาด 30 มก., 60 มก. และ 180 มก.
การบริหารยา	-	รับประทาน
ข้อบ่งใช้	-	เพื่อบรรเทาอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ลมพิษเรื้อรัง
ผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์		
พบมากกว่า 10%	-	ระบบประสาทส่วนกลาง : ปวดศีรษะ (5-11%)
พบได้ 1% ถึง 10%	-	ระบบประสาทส่วนกลาง : ไข้(2%), เวียนศีรษะ(2%), ปวด(2%), ง่วงซึม(1%), อ่อนเพลีย(1%)
	-	ระบบต่อมไร้ท่อ : ปวดประจำเดือน(2%)
	-	ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้(2%), ปวดท้อง(1-5%)
	-	ระบบกล้ามเนื้อ : ปวดหลัง(2-3%), ปวดกล้ามเนื้อ(3%)
	-	ระบบหูและการได้ยิน : หูชั้นกลางอักเสบ(2%)
	-	ระบบการหายใจ : ไอ(4%), ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (2-4%), คออักเสบ(2%)
	-	อื่นๆ : ติดเชื้อไวรัส(3%)
พบได้น้อยกว่า 1%	-	ปฏิกิริยาไวเกิน, anaphylaxis, บวม(angioedema), หอบ เหนื่อย, วูบวาบ, คันตามตัว, ผื่นผิวหนัง, ลมพิษ
	-	อื่นๆ : นอนไม่หลับ, กระสับกระส่าย
ข้อห้ามใช้	-	แพ้ยาหรือส่วนประกอบใดๆ ในสูตรยา
คำเตือน/ข้อควรระวัง	-	ข้อมูลจำกัดในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ การใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี
ปฏิกิริยาระหว่างยา	-	เป็น substrate ของ CYP3A4 (น้อย)
	-	เป็นตัวยับยั้ง CYP2D6 (น้อย)
	-	ยาลดกรด(ที่ประกอบด้วยเกลืออลูมิเนียมหรือแมกนีเซียม): AUC ของ fexofenadine ลดลง 41%, Cmax ลดลง 43% ถ้ารับประทานพร้อมกัน

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythromycin หรือ ketoconazole : ระดับยา fexofenadine เพิ่มขึ้น 82% หรือ 135% ตามลำดับ แต่ไม่สัมพันธ์กับการมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น และไม่ทำให้เกิด QT prolongation</li> <li>- เครื่องดื่มแอลกอฮอล์/อาหาร/สมุนไพร : หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เนื่องจากอาจเพิ่มอาการง่วง</li> <li>- น้ำผลไม้(แอปเปิ้ล, ส้ม, สับปะรด, เกรฟฟรุต) อาจลดระดับยาได้ 36%, St John's wort อาจลดระดับยา fexofenadine</li> </ul>
การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์	<ul style="list-style-type: none"> <li>- category C</li> <li>- น้ำหนักและการรอดชีวิตของทารกลดลงจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอในหญิงตั้งครรภ์</li> <li>- ใช้เมื่อประโยชน์ต่อมารดาสูงกว่าผลเสียต่อทารกในครรภ์</li> </ul>
การใช้ยาในมารดาที่ให้นมบุตร	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่ทราบข้อมูลการขับยาออกทางน้ำนม ใช้ด้วยความระมัดระวัง</li> </ul>
ราคาขาย	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allegra 30 mg (60): \$41.76, 60 mg (60): \$77.99, 180 mg (30): \$68.99</li> <li>- Telfast 180 mg ราคาขาย รพ.จุฬาลงกรณ์เม็ดละ 19.00 บาท</li> </ul>
การติดตามผู้ป่วย พิษวิทยา/ยาเกินขนาด	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ติดตามดูการลดลงของอาการ</li> <li>- ข้อมูลเกี่ยวกับยาเกินขนาดมีจำกัด อาจทำให้เกิดอาการวิงเวียน, ง่วงซึม, ปากแห้ง</li> </ul>
กลไกการออกฤทธิ์	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่พบผลข้างเคียงชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 690 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 1 เดือน</li> <li>- รักษาตามอาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด</li> </ul>
ข้อมูลทางเภสัชจลศาสตร์	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fexofenadine เป็น active metabolite ของยา terfenadine ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ H1-receptor ในทางเดินอาหาร, หลอดเลือด, และทางเดินหายใจ โดยตัวยามีผ่าน blood-brain barrier</li> </ul>
Onset of action	- 60 นาที
Duration of effect	- $\geq 12$ ชั่วโมง
Protein binding	- 60-70% , ส่วนใหญ่จับกับ albumin และ $\alpha_1$ -acid glycoprotein
Metabolism	- น้อยมาก (~5%)
Half-life of elimination	- 14.4 ชั่วโมง
Time to peak, serum	- ~2.6 ชั่วโมง
Excretion	- ทางอุจจาระ(~80%) ปัสสาวะ(~11%) ในรูปแบบขดเดิม

## 3.5 ข้อมูลยา Desloratadine [48]

ชื่อการค้าในประเทศไทย	-	Acrius®
ชื่อการค้าในสหรัฐอเมริกา	-	Clarinx®
ประเภทกลุ่มยา	-	nonsedating antihistamine
ขนาดยาปกติ	-	ผู้ใหญ่และเด็กอายุ ≥12 ปี : 5 มก. วันละ 1 ครั้ง
	-	เด็กอายุ 6-11 เดือน : 1 มก. วันละ 1 ครั้ง
	-	เด็กอายุ 12 เดือน-5 ปี : 1.25 มก. วันละ 1 ครั้ง
	-	เด็กอายุ 6-11 ปี : 2.5 มก. วันละ 1 ครั้ง
ขนาดยาในผู้สูงอายุ	-	ผู้ใหญ่ : 5 มก. วันเว้นวัน
	-	เด็ก : ไม่มีข้อมูล
ขนาดยาในโรคตับ	-	5 มก. วันเว้นวัน
รูปแบบผลิตภัณฑ์	-	ยาน้ำเชื่อมรส bubble gum ขนาด 0.5 มก./มล.
	-	ยาเม็ดรับประทาน ขนาด 5 มก.
การบริหารยา	-	รับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้
ข้อบ่งใช้	-	เพื่อบรรเทาอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ลมพิษเรื้อรัง
ผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์		
พบมากกว่า 10%	-	ระบบประสาทส่วนกลาง : ปวดศีรษะ (14%)
พบได้ 1% ถึง 10%	-	ระบบประสาทส่วนกลาง : เพลีย(2-5%), ง่วงนอน(2%), วิงเวียน(4%)
	-	ระบบต่อมไร้ท่อ : ปวดประจำเดือน(2%)
	-	ระบบทางเดินอาหาร : ปากแห้ง(3%), คลื่นไส้(5%), ปวดท้อง(3%)
	-	ระบบกล้ามเนื้อ : ปวดกล้ามเนื้อ(2-3%)
	-	ระบบการหายใจ : คออักเสบ(3-4%)
รายงานผลไม่พึงประสงค์หลังการขาย : แพ้แบบ Anaphylaxis, ดีซ่าน, หอบเหนื่อย, บวม, ปฏิกิริยา		
ไวต่อยา (hypersensitivity reactions), เอนไซม์ตับผิดปกติ, ใจสั่น, คันตามตัว, ผื่นผิวหนัง, ผื่นลมพิษ		
ข้อห้ามใช้	-	แพ้ยา desloratadine, loratadine หรือส่วนประกอบใดๆ ใน
คำเตือน/ข้อควรระวัง	-	ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไต บกพร่อง
	-	ใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นผู้ กำจัดยาได้น้อย (slow metabolizers of desloratadine)
	-	เนื่องจากอาจมีผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นได้
	-	ข้อมูลจำกัดในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ การใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน

ปฏิกิริยาระหว่างยา	-	Erythromycin หรือ ketoconazole : Cmax และ AUC ของยา desloratadine เพิ่มขึ้น แต่ไม่สัมพันธ์กับการมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น
การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์	-	อาหาร : อาหารไม่มีผลต่อระดับยา
	-	category C
	-	ไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอในหญิงตั้งครรภ์ ใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น
การใช้ยาในมารดาที่ให้นมบุตร	-	ยาขับออกทางน้ำนม ไม่แนะนำให้ใช้
ราคา	-	Clarinx 5 mg tablets (30): \$68.99
พิษวิทยา/ยาเกินขนาด	-	Aerius 5 mg tablets ราคาขาย รพ.จุฬาลงกรณ์เม็ดละ 18.60 บาท
	-	ข้อมูลการศึกษาในขนาดยาสูงสุด 45 มก./วัน อาจทำให้เกิดอาการง่วงซึม, หัวใจเต้นเร็วขึ้นเล็กน้อย และ QTc intervals ยาวขึ้นแต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก
	-	รักษาประคับประคองตามอาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด ไม่สามารถขับยาออกได้ด้วยการล้างไต
กลไกการออกฤทธิ์	-	Desloratadine เป็นอนุพันธ์ของยา loratadine เป็นยาต้านฮีสตามีนชนิด tricyclic ออกฤทธิ์ยาว และจำเพาะต่อ peripheral H1 receptor และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้
ข้อมูลทางเภสัชจลศาสตร์		
Protein binding	-	82-87% , 3-hydroxydesloratadine: 85% to 89%
Metabolism	-	ยาถูกเปลี่ยนที่ตับเป็นตัวยาที่ออกฤทธิ์คือ 3-hydroxydesloratadine
	-	ผ่านกระบวนการ glucuronidation, metabolism ของยาลดลงในผู้ที่เป็น slow metabolizers ของยา desloratadine
	-	ไม่ถูกรบกวนด้วยยาที่ใช้ cytochrome ในขนาดยาปกติ
Half-life of elimination	-	27 ชั่วโมง
Time to peak, serum	-	3 ชั่วโมง
Excretion	-	ทางอุจจาระและปัสสาวะ ในรูปแบบของ metabolites

## บทที่ 4

### การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังชนิดเฉียบพลัน เป็นวิธีการตรวจที่นิยมใช้เพื่อการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาที่อาศัย IgE ในภาวะภูมิแพ้ โดยประเมินจากผลการตอบสนองของผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดต่างๆ ที่ใช้ทดสอบ ปฏิกิริยาชนิดเฉียบพลัน ( Immediate hypersensitivity response) ที่เกิดขึ้น ทำให้เห็นเป็นลักษณะของคุ่มนูนและรอยแดงบริเวณผิวหนังที่ถูกทดสอบ ซึ่งการทดสอบนี้เมื่อกระทำอย่างเหมาะสมจะให้ประโยชน์อย่างสูง ในการตรวจยืนยันโรคภูมิแพ้ชนิดต่างๆ แต่เนื่องจากมีความซับซ้อนในรายละเอียดของวิธีการทำ รวมถึงวิธีการแปลผล จึงเป็นการทดสอบที่ควรทำโดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกฝนมา

#### 4.1 กลไกการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ของผิวหนัง

ปกติผิวหนังของคนจะมี T lymphocyte กระจายทั่วไปบริเวณรอบเส้นเลือดในชั้นหนังแท้ และบางส่วนในชั้นหนังกำพร้า โดยที่ไม่มี B lymphocyte และมี mast cell ประมาณ 5,000 – 12,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยพบมากบริเวณหลอดเลือดและเส้นประสาท [49] เมื่อ allergen เข้าสู่ผิวหนังจะเกิดปฏิกิริยาชนิดอาศัย IgE (IgE-mediated reaction) โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นแบ่งได้เป็น ปฏิกิริยาชนิดเฉียบพลัน ( Immediate reaction) และปฏิกิริยาชนิดเกิดขึ้นช้า (Late phase reaction)

##### ปฏิกิริยาชนิดเฉียบพลัน (Immediate Reaction)

เกิดจากการที่ mast cells หลั่งสารออกฤทธิ์ (mediators) ที่มีอยู่แล้วใน granules (degranulation) โดยสารออกฤทธิ์ที่สำคัญที่สุดได้แก่ ฮิสตามีน ซึ่งทำให้เกิดปฏิกิริยาตุ่มนูน (wheal) และรอยแดง (flare) mast cells เป็นเซลล์ที่พบได้มากที่บริเวณผิวหนัง มีตัวรับ Ig E ชนิด high affinity จำนวนมากที่ผิวเซลล์ เมื่อ IgE จับกับสารก่อภูมิแพ้จะเกิดการเชื่อม (cross linking) ของตัวรับ IgE และกระตุ้นให้ mast cell หลั่งสารออกฤทธิ์ต่างๆ ออกมา ปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงจะเกิดขึ้นภายใน 15-20 นาทีหลังได้รับสารก่อภูมิแพ้ และจะหายไปภายใน 30-60 นาที [50] โดยรอยนูนนั้นเกิดจากผลของฮิสตามีนต่อหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดเสียคุณสมบัติในการป้องกันการซึมผ่านของพลาสมา จึงเกิดลักษณะบวมเป็นตุ่มนูน และหลอดเลือดขยายตัวทำให้มีเลือดมาเลี้ยงผิวหนังเพิ่มขึ้นจึงเกิดเป็นลักษณะของรอยแดงรอบๆตุ่มนูน

##### ปฏิกิริยาชนิดเกิดขึ้นช้า Late phase reaction

เกิดจากสาร chemotactic factors ที่ mast cell หลั่งออกมาไปกระตุ้นให้มีการดึงดูดเซลล์อักเสบชนิดต่างๆ ได้แก่ eosinophils, basophils, monocytes, lymphocytes เข้ามาในบริเวณที่เกิดปฏิกิริยา เซลล์อักเสบต่างๆ เหล่านี้ก็จะหลั่งสารออกฤทธิ์อื่นๆอีกในภายหลังเช่นกัน ได้แก่ platelet activating factor (PAF), leukotrienes, prostaglandins เป็นต้น ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นได้ตั้งแต่ภายใน 1-2 ชั่วโมง หลังจากถูกกระตุ้น เกิดขึ้นมากที่สุดที่เวลา 6-8 ชั่วโมง และมักหายไปภายใน 24 ชั่วโมง [51] ปฏิกิริยา



ชนิด late phase reaction นี้พบได้ประมาณร้อยละ 50 และมักพบร่วมกับ Immediate reaction

#### 4.2 ข้อบ่งชี้ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

1. ใช้ในการช่วยวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ โดยแปลผลร่วมกับอาการทางคลินิก และคำนึงถึงปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการแปลผล
2. ใช้ในการศึกษาขนาดวิทยาของโรคภูมิแพ้ในประชากร
3. ใช้ในกระบวนการพัฒนามาตรฐานของสารก่อภูมิแพ้
4. ใช้ในการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาต้านฮีสตามีน
5. ใช้ในการติดตามผลการรักษาของอิมมูนบำบัด (allergen immunotherapy) [52,53]

#### 4.3 นำยาที่ใช้ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

- 1) น้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ (allergenic extracts)

คือน้ำยาที่สกัดออกมาจากสารก่อภูมิแพ้ เช่น ไรฝุ่น แมลงสาบ ละอองเกสรหญ้า เป็นต้น โดยนำสารก่อภูมิแพ้ที่ได้มาจากสารธรรมชาติมาสกัด แล้วผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์และปราศจากเชื้อโรค โดยโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบยังไม่เสื่อมสภาพ และยังคงคุณสมบัติการเป็นสารก่อภูมิแพ้ หลังจากนั้นก็นำมาผสมกับสารทำละลายให้เจือจางลง เช่น 50% glycerol, 0.03% human serum albumin [54,55]

- 2) น้ำยาคควบคุมชนิดผลบวกและผลลบ (positive control and negative control solutions)

ในการทดสอบทางผิวหนัง นิยมใช้สารฮีสตามีนเป็น positive control solution ซึ่งจะทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางผิวหนังเป็นตุ่มนูน และรอยแดงภายในเวลา 15-20 นาทีเช่นเดียวกันกับปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้ แต่ไม่ได้ผ่านกระบวนการที่อาศัย IgE ความเข้มข้นของสารฮีสตามีนที่แนะนำคือ 10 มก.ต่อ มล. สำหรับการทดสอบวิธีสะกิด และ 0.01 มก.ต่อ มล. สำหรับการทดสอบชนิดฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal test)

ส่วน negative control solution ใช้สำหรับทดสอบปฏิกิริยาไม่จำเพาะของผิวหนังต่อสารที่ใช้เป็นตัวทำละลายของสารก่อภูมิแพ้ ได้แก่ 50% glycerol หรือ 0.03% human serum albumin เป็นต้น

#### 4.4 วิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง (Methods of skin testing)

- 1) การทดสอบด้วยวิธีสะกิด (skin prick test)

วิธีนี้นำมาใช้ครั้งแรกโดย Lewis และ Grant ในปี ค.ศ.1924 จากนั้นได้มีการดัดแปลงโดย Pepys เรียกว่า Pepys' method [56] และถูกใช้อย่างแพร่หลาย ทำได้โดยการหยด allergenic extract ที่จะทดสอบลงบนผิวหนังบริเวณท้องแขนหรือหลัง แล้วใช้เข็มสะกิด (prick) ผิวหนังผ่านหยด extract ให้เข็มทำมุมประมาณ 60-70 องศากับผิวหนัง โดยสะกิดผิวหนังในชั้นหนังกำพร้าเท่านั้นและไม่ให้มี

เลือดออก จะเข็ดน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้หรือไม่ได้เนื่องจากให้ผลไม่แตกต่างกัน [57] ระยะเวลาประมาณ 15-20 นาทีแล้วอ่านผลโดยดูปฏิกิริยาตุ่มนูน และรอยแดง

วิธีนี้เป็นวิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังที่เป็นที่ยอมรับและแนะนำให้ใช้เป็นวิธีแรกในการตรวจวินิจฉัยโรคภูมิแพ้โดยทั่วไป เนื่องจากเป็นวิธีที่ปลอดภัย มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาชนิดรุนแรง (systemic reactions) ได้น้อยมาก ทำได้ง่าย ใช้เวลาน้อย น้ำยาที่ใช้ไม่ต้องนำมาเจือจางก่อนทำให้มีความคงทนดีกว่า และผลที่ได้จากการทดสอบวิธีนี้ มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกมากกว่า การทดสอบแบบฉีดเข้าผิวหนัง

## 2) การทดสอบด้วยวิธีฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal skin test)

ทำโดยการฉีดน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้เข้าผิวหนังชั้นหนังแท้ ทำให้เกิดตุ่มขนาดประมาณ 2 - 3 มม. ซึ่งใช้น้ำยาปริมาณประมาณ 0.01-0.05 มล. ขนาดของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารก่อภูมิแพ้มากกว่าปริมาณที่ฉีดเข้าไป วิธีนี้มีโอกาสทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ชนิดรุนแรงได้มากกว่า จึงควรทำในกรณีที่มีวิธีสะกิดให้ผลลบก่อนแล้ว

## 4.5 ความปลอดภัยของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยสารสกัดภูมิแพ้มีความปลอดภัยสูงมาก มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดปฏิกิริยาแพ้ชนิดรุนแรงชนิดที่เป็น systemic reaction หรือ anaphylaxis การเกิดปฏิกิริยาแพ้รุนแรงมักพบในการทดสอบด้วยวิธีฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าไปในผิวหนังโดยตรง (intradermal test) มากกว่าการทดสอบด้วยวิธีสะกิด (skin prick test) โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยกำลังได้รับยากลุ่ม beta blocker หรือ monoamine oxidase inhibitor แต่อย่างไรก็ตามอัตราการเกิด systemic reaction ก็ยังต่ำมาก [58]

จากการศึกษาที่เก็บรวบรวมข้อมูลในช่วงเวลามากกว่า 13 ปี พบว่าโอกาสเกิดปฏิกิริยาชนิดรุนแรงจากการทำการทดสอบผิวหนังพบได้ต่ำกว่าร้อยละ 0.02 [59] ในการศึกษาแบบย้อนหลังตั้งแต่ปี 1973-1984 พบมีผู้ป่วยเพียง 4 รายที่เสียชีวิต โดยถ้านับรวมกับผู้ป่วยอีก 2 รายที่เสียชีวิตก่อนปี 1973 พบว่า 5 ใน 6 ราย เกิดจากการทดสอบด้วยวิธีฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าไปในผิวหนัง [60] โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดปฏิกิริยาแพ้ขึ้นในเวลา 20 นาที

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี 1990-2001 มีผู้เสียชีวิตจากการทดสอบด้วยวิธีสะกิด เพียง 1 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ยังควบคุมอาการหอบหืดได้ไม่ดีและทำการทดสอบด้วยสารถึง 90 ชนิดในเวลาเดียวกัน [61]

ส่วนในประเทศไทย จิวรรณ บุนนาค และคณะ<sup>63</sup> ทำการศึกษาย้อนหลังเป็นเวลา 12 ปี พบว่าการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังด้วยวิธีสะกิด 82,306 ครั้ง ในผู้ป่วย 5,879 ราย ไม่พบมีปฏิกิริยาแพ้ชนิด systemic reaction เกิดขึ้นเลย และการทดสอบด้วยวิธีฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าผิวหนัง 109,800 ครั้งในผู้ป่วย 5,490 ราย พบปฏิกิริยาชนิด systemic reaction แบบไม่รุนแรงเพียง 2 ครั้ง

แม้ว่าการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังจะมีผลข้างเคียงต่ำมาก อย่างไรก็ตามเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยในการทำการทดสอบทุกครั้ง ควรมีบุคลากรและเครื่องมือที่พร้อมสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาแพ้รุนแรง และสังเกตอาการผู้ป่วยทุกรายอย่างน้อย 20-30 นาทีหลังทำการทดสอบ หลีกเลี่ยงการทดสอบใน

ผู้ป่วยโรคหอบหืดที่ยังมีอาการรุนแรง และผู้ป่วยที่กำลังได้รับยากลุ่ม beta blocker ซึ่งอาจมีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาแพ้รุนแรงได้เพิ่มขึ้น

#### 4.6 ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในการแปลผลการทดสอบ [64]

##### - ตำแหน่งผิวหนังที่ทำการทดสอบ

ผิวหนังบริเวณแผ่นหลังมีความไวต่อปฏิกิริยามากกว่าที่บริเวณท้องแขน และพบว่าบริเวณท้องแขนนั้น ข้อพับแขน (antecubital fossa) ให้ปฏิกิริยามากกว่าที่ข้อมือ

##### - อายุ

ความไวของผิวหนังต่อทั้งสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ในเด็กจะไวน้อยกว่าผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน และในผู้ป่วยสูงอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 50 ปี ก็จะมีความไวของผิวหนังลดลงด้วยเช่นกัน

##### - เพศ

ความไวของผิวหนังในเพศชายและหญิงไม่แตกต่างกัน แต่เพศหญิงจะมีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงเวลาของรอบเดือน (menstrual cycle) โดยความไวต่อปฏิกิริยาสูงสุดในช่วงวันที่ 12-16 ของรอบเดือน ซึ่งตรงกับช่วงที่มีการตกไข่ และเป็นช่วงที่มีระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกายสูงสุด

##### - ช่วงเวลาของวัน (Circadian variation)

ตอนเช้าผิวหนังจะมี skin reactivity มากกว่าในตอนเย็น แต่พบว่าความแตกต่างดังกล่าวไม่มีความสำคัญในทางคลินิก

##### - เชื้อชาติ

คนดำจะมีความไวของผิวหนังมากกว่าคนขาว

##### - ฤดูกาล

ผู้ป่วยที่แพ้ละอองเกสรหญ้าจะมีความไวผิวหนังสูงสุดหลังช่วงฤดูกาลที่มีการแพร่ของละอองเกสรชนิดนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการเป็นตลอดทั้งปี (perennial) จะมีความไวของผิวหนังสูงสุดในช่วงเดือนกุมภาพันธ์

##### - ยา

ยาบางชนิดมีผลในการกดความไวของผิวหนัง โดยผลของยาแต่ละชนิดไม่เท่ากัน จึงควรควายเหล่านี้ก่อนทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง โดยเฉพาะยาด้านฮีสตามีน สำหรับยาสเตรอยด์ชนิดรับประทานหรือฉีด ถ้าได้รับในช่วงสั้นๆ จะไม่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนัง แต่ถ้าได้ต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจมีผลได้บ้าง

ตารางที่ 4-1 : ยาที่รบกวนผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [65]

medication	Suppression		
	degree	duration (days)	Clinical significance
<b>H<sub>1</sub> Antihistamines</b>			
Astemizole	++++	30–60	Yes
Azelastine	++++	3–10	Yes
Cetirizine	++++	3–10	Yes
Chlorpheniramine	++	1–3	Yes
Clemastine	+++	1–10	Yes
Cyproheptadine	0 to +	1–8	Yes
Diphenhydramine	0 to +	1–3	Yes
Doxepin	++	3–11	Yes
Ebastine	++++	3–10	Yes
Hydroxyzine	+++	1–10	Yes
Levocabastine	Possible		Yes
Loratadine	++++	3–10	Yes
Mequitazine	++++	3–10	Yes
Mizolastine	++++	3–10	Yes
Promethazine	++	1–3	Yes
Terfenadine	++++	3–10	Yes
Tripelennamine	0 to +	1–3	Yes
<b>H<sub>2</sub> Antihistamines</b>			
Cimetidine	0 to +		No
Ranitidine	+		No
<b>Corticosteroids</b>			
Systemic, short term	0		
Systemic, long term	Possible		Yes
Inhaled	0		
Topical	0 to +		Yes
<b>β<sub>2</sub> -Adrenergic Agonists</b>			
Inhaled	0 to +		No
Oral, injection	0 to ++		No
Formoterol	Unknown		
Salmeterol	Unknown		

medication	Suppression		
	degree	duration (days)	Clinical significance
<b>Others</b>			
Ketotifen	++++	>5	Yes
Imipramines	++++	>10	Yes
Phenothiazines	++		Yes
Theophylline	0 to +		No
Cromolyn	0		
Dopamine	+		
Clonidine	++		
Montelukast	0		
<b>Specific Immunotherapy</b>	0 to ++		No
0, None; +, low; ++, moderate; +++, high; +++++, very high.			

- โรคบางชนิด

พบว่าความไวของผิวหนังต่อการทดสอบลดลงในบริเวณที่เป็นผื่นผิวหนังอักเสบ (eczema) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง, ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไต หรือ ผู้ป่วยโรคปลายประสาทเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic neuropathy) จะมีความไวของผิวหนังต่อการทดสอบลดลง

- จำนวนชนิดของสารก่อภูมิแพ้ที่แพ้

ผู้ป่วยที่แพ้สารก่อภูมิแพ้หลายชนิด จะมีความไวของผิวหนังต่อสารฮีستามีนมากกว่าผู้ป่วยที่แพ้สารก่อภูมิแพ้เพียงชนิดเดียว

- ระยะห่างของตำแหน่งผิวหนังที่เกิดปฏิกิริยา (adjacent positive reactions)

โดยปกติไม่ควรสะกิดผิวหนังตำแหน่งใกล้กันมากกว่า 5 ซม. แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าการสะกิดด้วยเข็มตันที่บริเวณหลังไม่มีความแตกต่างของผลบวกกลางที่ระยะห่างต่างกันของการสะกิดที่ 2 ซม. ถึง 7.5 ซม. จากบริเวณที่การทดสอบได้ผลบวก

#### 4.7 การแปลผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

การอ่านผลทดสอบผิวหนังต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อความไวของผิวหนัง ดังที่ได้กล่าวถึงมาแล้ว และยังคงต้องคำนึงถึงชนิดของเข็ม เช่น ถ้าใช้เข็มชนิด multitest เป็นอุปกรณ์การตรวจ เส้นผ่านศูนย์กลางของตุ่มนูนที่ถือว่าให้ผลบวกคือมากกว่า 4.5 มม. เป็นต้น ความเข้มข้นและคุณภาพของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ก็เป็นสิ่งสำคัญ ถ้าความเข้มข้นสูงเกินไปก็จะเกิดผลบวกกลางได้ ในทางตรงกันข้าม ถ้าความเข้มข้นน้อยเกินไปหรือสารสกัดไม่ได้มาตรฐานก็จะเกิดผลลบกลางได้

การอ่านผลการตรวจทำได้หลากหลายวิธี เช่น การวัดความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุด และวัดความยาวเส้นที่อยู่ในแนวตั้งฉาก และตัดกับเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดตรงจุดกึ่งกลาง (mid-orthogonal diameter) แล้วหาค่าเฉลี่ยของความยาว 2 เส้น หรืออ่านผลเป็นพื้นที่โดยใช้คอมพิวเตอร์คำนวณ (planimetry) หรือการใช้อุปกรณ์ laser Doppler ในการหา blood flow หรือการใช้เครื่อง ultrasound เพื่อหาพื้นที่และความหนาของ wheal เป็นต้น การอ่านผลทดสอบผิวหนังวิธีสะกิดในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางในการอ่านผล และดูผลปฏิกิริยาตุ่มนูนมากกว่ารอยแดง แต่ถ้าเป็นการทดสอบวิธีฉีดเข้าผิวหนัง นิยมใช้ทั้งตุ่มนูน และรอยแดงในการแปลผล

การอ่านผลบวกจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังวิธีสะกิดที่เป็นมาตรฐานคือ ตุ่มนูนมีความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม. (เทียบเท่ากับพื้นที่ 7 ตร.มม.) ร่วมกับมีรอยแดงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 10 มม. ขึ้นไปหรือไม่มีก็ได้ ซึ่งตรงกับคำแนะนำของ Dreborg [65]

การแบ่งระดับของผลบวก (grading) มีได้หลายแบบ ยังไม่มีวิธีที่เป็นมาตรฐาน แต่ผลการอ่านที่ได้ในทุกวิธีมักจะค่อนข้างใกล้เคียงกัน โดยการใช้ค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดและเส้นในแนวตั้งฉากที่ตั้งฉากกับแนวแรกเป็นวิธีที่นิยมใช้กันทั่วไป การให้เกรด 0 และ 4 จะเหมือนกันเสมอคือ 0 เท่ากับไม่มีปฏิกิริยา และ 4 เท่ากับปฏิกิริยาตุ่มนูนที่มี pseudopod ร่วมด้วย แต่การแบ่งระดับ 1 ถึง 4 อาจมีความแตกต่างกัน มักถือว่าระดับ 1 คือเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยประมาณ 3 มม. ระดับ 3 คือขนาดประมาณ 5 มม. และมีการแบ่งระดับโดยเปรียบเทียบขนาดปฏิกิริยาตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้กับขนาดจากสารฮีสตามีนด้วย

ตารางที่ 4-2 : เกณฑ์การอ่านผลทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยวิธีสะกิด

Grade	Wheal size
0	0
1+	< ½ histamine diameter
2+	≥ ½ histamine diameter
3+	≥ histamine diameter
4+	≥ histamine diameter with pseudopod formation

#### 4.8 สาเหตุของผลบวกถลวงและผลลบถลวง

การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังอาจให้ผลบวกถลวง (false positive) ได้ในกรณีที่มีภาวะ dermographism หรือมีระยะห่างระหว่างตำแหน่งที่ทดสอบสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดน้อยเกินไป

ผลลบถลวงอาจพบได้ในกรณีที่น้ำยาสะกิดสารก่อภูมิแพ้มีประสิทธิภาพไม่ดี การผลิตไม่ได้มาตรฐาน หรือเสื่อมคุณภาพ เนื่องจากการเก็บรักษาไม่เหมาะสม, ผู้ป่วยได้รับยาที่กดความไวของผิวหนัง, ผู้ป่วยเป็นโรคบางอย่างที่ทำให้ความไวของผิวหนังลดลง, ผู้ป่วยอยู่ในช่วงอายุที่มีความไวของผิวหนังต่ำ ได้แก่ วัยทารก และวัยสูงอายุ เป็นต้น [63]

#### 4.9 ความสัมพันธ์ของผลทดสอบผิวหนังกับอาการทางคลินิก

มีข้อมูลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบอย่างชัดเจน ผลบวกของการทดสอบทางผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ จะมีความสัมพันธ์กับอาการภูมิแพ้ที่จมูก เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ชนิดเดียวกันจากการทำ nasal challenge test [66]

ความไวต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergens) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคภูมิแพ้หืดหลอดลม, ภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ และภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ โดยพบว่าผลทดสอบผิวหนังที่เป็นบวกต่อสารไรฝุ่น สุนัข หรือ แมว สัมพันธ์กับโรคภูมิแพ้หืดหลอดลม และผลทดสอบผิวหนังที่เป็นบวกต่อสารสกัดละอองเกสรหญ้าและละอองเกสรต้นไม้ สัมพันธ์กับโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบชนิดที่เป็นตามฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis) [67]

อีก 2 รายงานการศึกษาที่ดูความสัมพันธ์ของผลของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง กับอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ พบว่าผลทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังมีความสัมพันธ์อย่างมาก กับอาการทางจมูกของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ โดยผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อสารก่อภูมิแพ้หลายชนิด จะมีโอกาสมีอาการทางจมูกมากขึ้น [68,69]

## บทที่ 5

### ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทดสอบผิวหนังคู่ขนานยับยั้งปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงหลังได้รับยาต้านฮีสตามีน เป็นวิธีที่ใช้กันมานานในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านฮีสตามีน โดยผลการทดสอบทางผิวหนังจะมีความสัมพันธ์กับอาการภูมิแพ้ที่จมูกเมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ชนิดเดียวกัน [66]

ข้อมูลจากรายงานการวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านฮีสตามีนรุ่นใหม่ พบว่า levocetirizine มีประสิทธิภาพดีกว่า fexofenadine และ desloratadine เมื่อประเมินหลังได้รับยา single dose [70,71,73-76] แต่มีการศึกษาหนึ่งพบว่ายาตัวที่มีประสิทธิภาพต่ำกว่าเมื่อประเมินหลังได้ single dose จะมีประสิทธิภาพสูงขึ้นและอาจไม่แตกต่างจากยาอื่นเมื่อรับประทานต่อเนื่องไป 4 วัน [77] ประสิทธิภาพในการลดขนาดของตุ่มนูนใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา single dose พบว่าอยู่ระหว่าง 77-100% สำหรับยา levocetirizine และอยู่ระหว่าง 29-55% สำหรับยา desloratadine [73,74]

มีหลักฐานว่ายาต้านฮีสตามีนบางชนิด สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของสารอื่นๆ ซึ่งเป็น mediators ของ allergic reaction นอกเหนือจากฮีสตามีนได้ด้วย (non-antihistaminergic activity) โดยพบว่า cetirizine สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ bradikinin (BK) [78], platelet activating factors (PAF) [79] ในการทำให้เกิดตุ่มนูนและรอยแดงชนิดเฉียบพลันบนผิวหนังได้ ฮีสตามีนเป็น mediators ที่สำคัญที่สุดในการทำให้เกิดตุ่มนูนและรอยแดงใน immediate reaction ในขณะที่ mediators อื่นๆเหล่านั้นเป็นสารที่ต้องถูกสร้างขึ้น (de novo synthesis) หลังจากเกิด mast cell activation และ degranulation เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ แต่การศึกษา mast cells โดยการกระตุ้นให้เกิด IgE-mediated immediate type reactions ในสัตว์ทดลองพบว่า de novo synthesis ของ mediators เหล่านี้เกิดขึ้นได้เร็วมาก และตรวจพบได้ชัดเจนในชั่วโมงแรก หลังจากได้รับสารก่อภูมิแพ้ที่ถูก sensitized ไว้ก่อนแล้ว [80] และยาที่ออกฤทธิ์ด้านการทำงานของ mediators ต่างๆ เช่น leucotrienes , PAF สามารถยับยั้งปฏิกิริยาชนิดเฉียบพลันจากการกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น ที่ผิวหนังสัตว์ทดลองได้ [81] ดังนั้นผลการยับยั้งปฏิกิริยาที่ผิวหนังเมื่อทดสอบโดยวิธีใช้สารก่อภูมิแพ้เป็นตัวกระตุ้นแทนการใช้ฮีสตามีน อาจมีความแตกต่างที่เกิดได้จาก non-antihistaminergic activity ของยาแต่ละชนิดด้วย

จากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์ของยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สามพบว่า ระดับยาในเลือดจะเข้าสู่ระยะคงที่เมื่อรับประทานอย่างต่อเนื่อง 2 วันสำหรับยา levocetirizine , 3 วันสำหรับยา fexofenadine และ 6 วันสำหรับยา desloratadine [82] ส่วนการศึกษาระยะเวลาของผลที่คงอยู่หลังหยุดยาต้านฮีสตามีนพบว่า ผลการยับยั้งตุ่มนูนเมื่อทดสอบผิวหนังด้วยฮีสตามีนจะลดลงมากใน 3 วันหลังหยุดยา cetirizine โดยขนาดของตุ่มนูนเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90 ของขนาดก่อนได้รับยา [83]



## บทที่ 6

### วัสดุและวิธีการ

#### 6.1 ประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

- ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบที่มีผลบวกจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นหรือแมลงสาบ

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชายหรือหญิงอายุ 15 – 65 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ และมีผลบวกชัดเจน(3+ และ4+)จากการทดสอบผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นหรือแมลงสาบ
3. ไม่ได้รับประทานหรือฉีดยาชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
4. ไม่ได้รับประทานหรือฉีดยาต้านอักเสบชนิดสเตียรอยด์ อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
5. ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยวิธี immunotherapy
6. ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยเป็นโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ได้แก่ การมีอาการทางจมูก เช่น น้ำมูก คัดจมูก จาม คันจมูก คันตา น้ำมูกไหลลงคอ โดยผู้ป่วยที่จะถูกคัดเลือกเข้าการศึกษาอาจมีอาการแบบเป็นครั้งคราว(intermittent) หรือมีอาการต่อเนื่อง(persistent) และมีระดับความรุนแรงของอาการเป็นระดับน้อย(mild) หรือปานกลางถึงมาก(moderate-severe) ก็ได้ โดยอาจจะเคยหรือไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์มาก่อน และอาจไม่เคยได้รับการรักษา เคยรักษาแต่หยุดไปแล้ว หรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาก็ได้ แต่ผู้ป่วยต้องสามารถหยุดการใช้ยาต้านฮิสตามีนได้โดยไม่เกิดอาการรุนแรง หรือรบกวนคุณภาพชีวิต

การใช้ยาต้านอักเสบชนิดสเตียรอยด์แบบพ่นจมูก หรือสูดเข้าหลอดลม ไม่เป็นข้อห้ามในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา โดยผู้ป่วยสามารถใช้ยาพ่นจมูกต่อได้ในขนาดเดิมที่ใช้อยู่เพื่อควบคุมอาการทางจมูกในระหว่างอยู่ในช่วงของการศึกษาวิจัย

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีประวัติของโรคประจำตัวชนิดอื่นร่วมด้วย (concomitant medical conditions) ยกเว้นกลุ่มโรคภูมิแพ้ (atopic diseases) ที่ไม่ได้กำลังมีอาการกำเริบรุนแรง เช่น หอบหืดที่ควบคุมอาการได้ดี (good control)
2. ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาารุนแรงจากการทำการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นหรือแมลงสาบ

4. ผู้ป่วยไม่สามารถหยุดการใช้ยาต้านฮีสตามีนได้เนื่องจากการกำเริบของอาการภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ หรืออาการของโรคอื่นที่จำเป็นต้องใช้ยาต้านฮีสตามีน เช่น ลมพิษเรื้อรัง เป็นต้น
5. ผู้ป่วยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านฮีสตามีนชนิดที่ทำการศึกษา

- ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)2\sigma^2}{d^2}$$

$\alpha = 0.05$   
 $\beta = 0.10$   
 $d = P2 - P1 = .90 - .50$   
 $P2 =$  เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดคุ่มนูนจากยา levocetirizine = 90 %  
 $P1 =$  เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดคุ่มนูนจากยา desloratadine = 50 %  
 $n = 20$

และร่วมกับการอาศัยข้อมูลจากรายงานการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาต้านฮีสตามีนต่อการทดสอบผิวหนังที่เคยมีการทำมาก่อนแล้ว ในการวิจัยนี้จะทำการศึกษาในประชากร 20 คน

## 6.2 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

- ตัวแปรอิสระ คือ ชนิดของยาต้านฮีสตามีนที่ผู้ป่วยได้รับ
- ตัวแปรตาม คือ ขนาดของคุ่มนูนและรอยแดง (wheal and flare reaction) ที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นหรือแมลงสาบ

## 6.3 วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

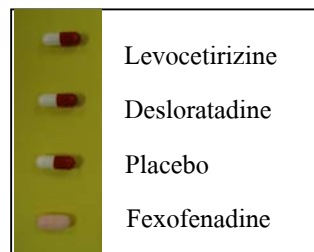
- เอกสารแจ้งข้อมูลในการเข้าร่วมการวิจัย
- ใบเซ็นยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
- แบบสอบถามอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ
- แบบบันทึกผลการทดสอบผิวหนัง
- แฟ้มเก็บเอกสารของผู้ป่วยแต่ละราย
- บัตรประจำตัวผู้ป่วย ซึ่งมีตารางบันทึกเวลารับประทานยา และวันเวลานัดหมาย
- ยาต้านฮีสตามีนและยาหลอก

ยา levocetirizine 5 mg บรรจุในแคปซูลเบอร์ 1 สีแดงขาว

ยา desloratadine 5 mg บรรจุในแคปซูลเบอร์ 1 สีแดงขาว

ยาหลอก (placebo) บรรจุในแคปซูลเบอร์ 1 สีแดงขาว

ยา fexofenadine 180 mg อยู่ในรูปแบบเม็ดยาค้างเค็มสีชมพู



รูปที่ 6.1 : ยาที่ใช้ทำวิจัย

ยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยได้รับถูกบรรจุในซองที่บ่งแสง จำนวนของละ 7 เม็ด ติดฉลากที่ซองยา โดยใช้ชื่อรหัสยาเป็น A, B, C และ D เก็บรักษาไว้ในตู้ควบคุมอุณหภูมิ และป้องกันความชื้นเพื่อรักษาคุณภาพยาก่อนนำไปสู่ผู้ป่วย



- เข็มขนาดเล็กสำหรับการสะกิดผิวหนัง (sterile needle no. 24)
- 70% ethanol , sterile gauze, cotton balls
- ชุดน้ำยาทดสอบผิวหนังของ Greer Laboratories, inc. ประกอบด้วย
  - Standard mite extract (*D. pteronyssimus*) 10,000 aU/ml
  - cockroach extract ; American I :20 w/v
  - Histamine dihydrochloride 10 mg/ml (positive control)
  - 50% glycerin/ 50% COCA's (negative control)



- ยาฉีดอะดรีนาลีนชนิดพร้อมใช้ (adrenaline pre-filled syringe)



รูปที่ 6-2 : อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย (1-8)

- ปากกาหมึกซึมสีดำปลายขนาดเล็ก 0.05 มิลลิเมตร สำหรับวาดขอบเขตปฏิกิริยาผิวหนัง
- สติกเกอร์ใสขนาดต่างๆ สำหรับการลอกออกจากปฏิกิริยาผิวหนัง
- เครื่องมือจับเวลา 15 นาที สำหรับการควบคุมเวลาอ่านผลทดสอบผิวหนัง
- วงเวียนปลายแหลม ไม้โปรเจกเตอร์ และไม้บรรทัดที่มีมาตราวัดระดับ 0.5 มิลลิเมตร



#### 6.4 วิธีดำเนินการวิจัย

##### 1) ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

ผู้ป่วยจะได้รับแจกเอกสารแจ้งข้อมูล กำหนดในการเข้าร่วมการวิจัย ทำการอ่านและซักถาม ผู้วิจัยเพิ่มเติมเพื่อความเข้าใจ ผู้ป่วยที่สนใจเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการซักประวัติโดยแพทย์ผู้วิจัย เพื่อยืนยันว่ามีอาการของ โรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ สอบถามประวัติสุขภาพ โรคประจำตัว การใส่ยา

ผู้ป่วยทำแบบสอบถามข้อมูลพื้นฐาน และทำการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น และแมลงสาบ, สารฮีстамิน และน้ำเกลือ NSS ผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบเป็นลบต่อน้ำเกลือ NSS และเป็นบวกต่อสารก่อภูมิแพ้ ในระดับ 3+ และ 4+ เท่านั้นที่จะได้รับคัดเลือกเข้าการศึกษา ถ้าการทดสอบผิวหนังให้ผลบวกระดับ 3+ ขึ้นไปต่อสารก่อภูมิแพ้ทั้ง 2 ชนิด จะพิจารณาเลือกใช้สารก่อภูมิแพ้เพียงชนิดเดียวที่ให้ขนาดของปฏิกิริยาตุ่มผื่นใหญ่กว่า มาใช้เป็นสารก่อภูมิแพ้ในการศึกษาผู้ป่วยรายนั้นๆ

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเลือกทั้งจากประวัติ และผลการทดสอบผิวหนัง ทำการเซ็นชื่อลงในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ถ้าผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 18 ปี ต้องได้รับการเซ็นยินยอมโดยผู้ปกครองหรือผู้แทนโดยชอบธรรมร่วมด้วย

##### 2. การรับประทานยาต้านฮีстамิน

ผู้ป่วยได้รับแจ้งให้ทราบว่ายาที่ได้รับแต่ละครั้งจะถูกคิดรหัสเป็นยา A, B, C หรือ D อาจอยู่ในรูปแบบ เม็ดแคปซูลสีแดงขาว หรือเม็ดรูปรีสีชมพูอ่อน ซึ่งไม่เปิดเผยชื่อตัวยา และผู้วิจัยไม่ทราบว่ายาที่ผู้ป่วยได้รับแต่ละครั้งเป็นรูปแบบเม็ดยาแบบใด

ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาชนิดที่ได้รับไปครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งทุก 24 ชั่วโมง ตรงเวลาเดียวกันของทุกวัน ซึ่งจะตรงกับเวลาที่แพทย์ผู้วิจัยนัดหมายเพื่อมาทำการทดสอบผิวหนังหลังรับประทานยาครบ 7 เม็ดในวันที่ 8 (เพื่อทดสอบปฏิกิริยาผิวหนังที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังรับประทานเม็ดที่ 7)

ผู้ป่วยลงบันทึกเวลาที่รับประทานยาแต่ละเม็ดตามจริงลงในบัตรประจำตัว เพื่อการตรวจสอบคุณภาพการรับประทานยาโดยผู้วิจัยได้ในภายหลัง ความคลาดเคลื่อนของเวลาทดสอบผิวหนังหลังได้รับยาแต่ละชนิดที่ยอมรับได้ คือไม่เกิน 2 ชั่วโมงก่อนหรือหลังจากเวลารับประทานยาเม็ดที่ 7

การลืมนับรับประทานยาที่ยอมรับได้คือ ลืมไม่เกิน 1 เม็ดในช่วงเวลา 5 วันแรก ถ้าผู้ป่วยลืมนับรับประทานยามากกว่า 1 เม็ดหรือลืมนับรับประทานยาในช่วง 3 เม็ดสุดท้ายก่อนวันนัด ผู้ป่วยจะต้องเริ่มรับประทานยาเม็ดที่ 1 ใหม่ ผู้ป่วยต้องเว้นช่วงเวลาอย่างน้อย 7 วัน ก่อนเริ่มรับประทานยาชนิดถัดไป ผู้วิจัยจะสุ่มโทรศัพท์เพื่อตรวจสอบคุณภาพการรับประทานยาของผู้ป่วยเป็นครั้งคราว

### 3. การปฏิบัติตัวของผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ในระหว่างอยู่ในการศึกษา ผู้ป่วยได้รับการแจ้งให้ทราบว่า ไม่สามารถรับประทานยาอื่นใดร่วมด้วย แต่ถ้ามีความจำเป็น จะต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบเพื่อหยุดการศึกษาไว้ก่อน และเลื่อนเวลาออกไปอีกอย่างน้อย 7 วันหลังหยุดยาที่จำเป็นต้องใช้นั้นๆ จึงเริ่มกลับเข้าสู่การศึกษาได้

ผู้ป่วยจะต้องอาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดิมโดยไม่มี การเปลี่ยนแปลงปัจจัยหรือใช้มาตรการที่มีผลต่อปริมาณการสัมผัสต่อสารก่อภูมิแพ้ระหว่างอยู่ในการศึกษาวิจัย

### 4. การทดสอบผิวหนังและการบันทึกผล

ผู้ป่วยได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยวิธี skin prick test ที่บริเวณท้องแขน โดยทำความสะอาดผิวหนังบริเวณท้องแขนด้วย 70% เอทานอล หยดสารทดสอบแต่ละชนิดเป็นหยดขนาดเล็กกลบบนท้องแขนบริเวณที่จะทดสอบ เว้นระยะห่างระหว่างตำแหน่งทดสอบของสารแต่ละชนิดอย่างน้อย 5 เซนติเมตร ใช้เข็มขนาดเล็ก เบอร์ 24 สะกิดผิวหนังได้หยดสารทดสอบ 1 ครั้ง โดยไม่ทำให้เกิดเลือดออก เปลี่ยนเข็มที่ใช้ในการสะกิดระหว่างสารต่างชนิดกัน ทำการทดสอบแบบเดียวกัน 2 ชุดบนท้องแขนซ้ายและขวา

จับเวลา 15 นาทีหลังสะกิดผิวหนัง แพทย์ผู้วิจัยอ่านผลในห้องที่มีแสงสว่างเพียงพอ ใช้ปากกาหมึกดำวาดตามขอบเขตของปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดง แล้วเปะสติ๊กเกอร์ทับรอยปากกาที่วาดไว้เพื่อประทับรอยให้มาติดอยู่บนสติ๊กเกอร์ ลอกสติ๊กเกอร์จากแขนผู้ป่วยนำมาติดลงในแบบบันทึกผลการทดสอบผิวหนัง



รูปที่ 6-3 : การบันทึกผลทดสอบผิวหนัง

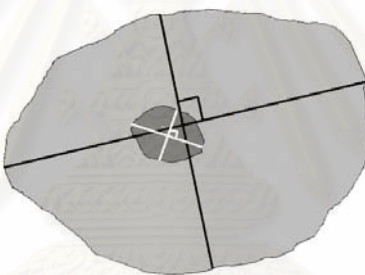
ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการทดสอบผิวหนังทั้งหมด 5 ครั้ง การทดสอบครั้งแรกก่อนได้รับยา จะทดสอบด้วยสาร 4 ชนิดคือ สารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น, แมลงสาบ, สารฮีสตามีน และน้ำเกลือ NSS ส่วนการทดสอบเพื่อดูผลหลังรับประทานยาแต่ละชนิดรวม 4 ครั้ง จะทดสอบด้วยสารเพียง 2 ชนิด คือ สารก่อภูมิแพ้ชนิดใดชนิดหนึ่งที่ถูกเลือกใช้ในผู้ป่วยรายนั้น และสารฮีสตามีน

#### 5. การวัดขนาดปฏิกิริยาผิวหนังที่บันทึกไว้ และการคำนวณค่าตัวแปร

ใช้วงเวียนปลายแหลมในการหาเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุด ของปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดง ใช้ไม้บรรทัดโปรเจกเตอร์ในการลากเส้นตั้งฉากที่จุดกึ่งกลางของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุด

(orthogonal line)

วัดความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุด (longest diameter) และความยาวของเส้นที่ตั้งฉากกับ longest diameter ตรงจุดกึ่งกลาง (mid-orthogonal diameter) ด้วยไม้บรรทัดที่มาตรวัดละเอียดถึงระดับ 0.5 มิลลิเมตร



รูปที่ 6-4 : วิธีการวัด mid-orthogonal diameter ของตุ่มนูนและรอยแดง

นำค่าที่วัดได้มาคำนวณหาค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลาง (mean diameter) โดย

$$\text{Mean diameter} = \frac{(\text{longest diameter} + \text{mid orthogonal diameter})}{2}$$

เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง

$$= \frac{(\text{Mean diameter ก่อนได้รับยา} - \text{Mean diameter หลังได้รับยา})}{\text{Mean diameter ก่อนได้รับยา}} * 100 \%$$

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ยาสามารถยับยั้งปฏิกิริยาจากการทดสอบผิวหนังได้ 100%

$$= \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่มี 100\% inhibition of wheal and flare}}{\text{จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด}}$$

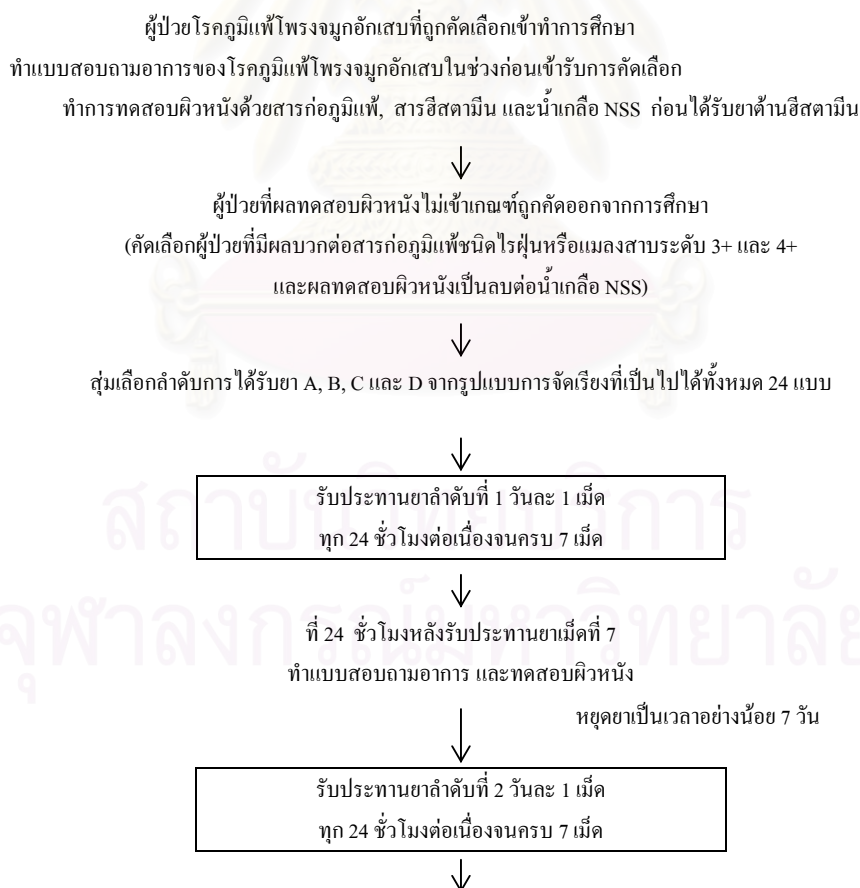
## 6. การตอบแบบสอบถามประเมินอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

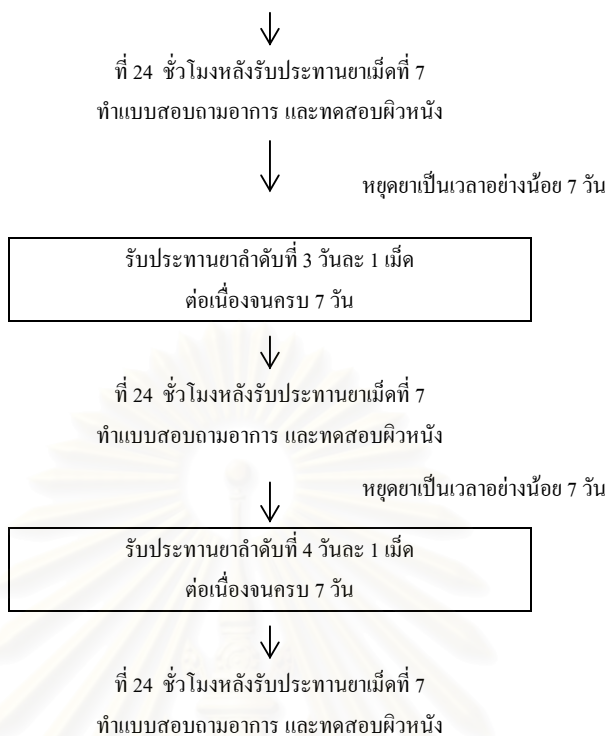
ผู้ป่วยทำการตอบแบบสอบถามอาการ รวมทั้งหมด 5 ครั้งในวันเดียวกันกับที่มาทำการทดสอบผิวหนัง โดยประเมินจากอาการในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ที่กำลังได้รับยาแต่ละชนิดอยู่ การตอบแบบสอบถามนี้ต้องทำก่อนเริ่มทำการทดสอบผิวหนังทุกครั้ง เพื่อไม่ให้มีปัจจัยรบกวนการประเมินอาการจากการที่ผู้ป่วยทราบผลการยับยั้งปฏิกิริยาผิวหนังของยาแต่ละชนิด

ส่วนบนของแบบสอบถามประเมินโดยผู้ป่วยให้คะแนนอาการทางจมูก(nasal symptom scores) ได้แก่ อาการคัดแน่น จาม น้ำมูก และคันจมูก-คันตา โดยแต่ละอาการมีคะแนนต่ำสุดเท่ากับ 0 แสดงถึงไม่มีอาการเลย และสูงสุดเท่ากับ 4 แสดงถึงว่าอาการรุนแรงมาก

ส่วนล่างของแบบสอบถาม จะให้ผู้ป่วยประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยรวมเมื่อเปรียบเทียบกับอาการก่อนได้รับยา (change of nasal symptoms) โดยใช้มาตรวัดที่ประมาณด้วยสายตา (visual analog scale) ซึ่งสามารถประเมินได้ทั้งในทางดีขึ้นหรือแย่ลง

### แผนผังลำดับขั้นตอนของการดำเนินการวิจัย





### 6.5 การรวบรวมข้อมูล (data collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกลงในแบบสอบถามข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย จำนวน 1 หน้า , แบบสอบถามอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ จำนวน 5 หน้า และแบบบันทึกผลการทดสอบผิวหนัง จำนวน 5 หน้า ซึ่งเก็บรวบรวมไว้ในแฟ้มประจำตัวของผู้ป่วยแต่ละราย ข้อมูลที่เป็นตัวแปรถูกบันทึกและเก็บลงในหน่วยความจำคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

### 6.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 ทำการทดสอบทางสถิติด้วยวิธี Repeated measures Analysis of Variance (Repeated ANOVA) และคำนวณ 95% Confidence interval (CI) ของ mean difference เพื่อดูความแตกต่างของยาต้านฮีสตามีนแต่ละชนิดในผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย



## บทที่ 7

### ผลการวิจัย

การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาเริ่มตั้งแต่วันที่ 27 กรกฎาคม 2548 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัยทั้งหมดจำนวน 20 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 11 ราย เพศชาย 9 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดออกจากการศึกษาก่อนกำหนด ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ และมีผลบวกจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ระดับ 3+ และ 4+ และเซ็นยินยอมในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยด้วยตนเอง ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยาครบทั้ง 4 ชนิดได้แก่ ยา levocetirizine, fexofenadine, desloratadine และ ยาหลอก (placebo)

ตารางที่ 7-1 : ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

<b>Baseline characteristics</b>	
<i>Sex</i>	no.of cases (%)
male	11 (55%)
female	9 (45%)
<i>Age (years)</i>	mean (range)
	23 (18-30)
<i>Duration of rhinitis (years)</i>	12 (4-20)
<i>Nasal symptom score at baseline</i>	mean $\pm$ SD
congestion	1.65 $\pm$ 1.15
sneezing	1.60 $\pm$ 1.24
rhinorrhea	2.05 $\pm$ 1.07
itching	1.60 $\pm$ 1.24
total	6.90 $\pm$ 3.94
<i>Other atopic diseases</i>	no.of cases (%)
bronchial asthma	2 (10%)
atopic dermatitis	2 (10%)
<i>Current medication</i>	
intranasal steroid (continued using in same doses)	9(45%)
inhaled steroid	1 (5%)
<i>Family history of atopy</i>	
yes	14(70%)
No	6 (30%)
<i>Allergen used for evaluation of drug efficacy</i>	
house dust mite ( Dp)	19(95%)
cockroach (American)	1 (5%)

<i>Grading of allergen-induced wheal reactions at baseline</i>	no.of cases (%)
grade 3+	1 (5%)
grade 4+	19 (95%)

<i>Sizes of skin reactions at baseline (mm)</i>	Mean (range)
histamine-induced wheal sizes	5.8 (4.6-7.5)
histamine-induced flare sizes	24.2 (16.1-34.0)
allergen-induced wheal sizes	9.8 (4.1-15.5)
allergen-induced flare sizes	34.2 (23.3-50.3)

ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 23 ปี (18-30 ปี) มีอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบมานานเฉลี่ย 12 ปี (4-20ปี) ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์แบบพ่นจมูกต่อเนื่องอยู่ 45% มีผู้ป่วย 2 รายที่เป็นโรคหืดหลอดลม (bronchial asthma)ร่วมด้วยและได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์แบบสูด และ 2 รายที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ (atopic dermatitis) แต่ไม่ได้ใช้ยารักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (70%) มีประวัติของโรคภูมิแพ้ในครอบครัวด้วย

การทดสอบผิวหนังของผู้ป่วยก่อนได้รับยาเพื่อเลือกชนิดของสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น หรือแมลงสาบ พบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมด คือ 19 ใน 20 รายมีปฏิกิริยาจากการทดสอบด้วยไรฝุ่นเพียงอย่างเดียว หรือมีตุ่มนูนจากการทดสอบด้วยไรฝุ่นใหญ่กว่าจากการทดสอบด้วยแมลงสาบจึงใช้ไรฝุ่นเป็นสารก่อภูมิแพ้ในการศึกษา มีเพียง 1 ราย ซึ่งตุ่มนูนจากแมลงสาบใหญ่กว่าตุ่มนูนจากไรฝุ่น และถูกเลือกให้ใช้สารสกัดแมลงสาบเป็นน้ำยาสำหรับทดสอบในการศึกษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปฏิกิริยาที่ผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้เป็นบวกระดับ 4+ มีเพียง 1 รายที่เป็นบวกระดับ 3+ ผลการวัดขนาดของปฏิกิริยาตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ พบว่ามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 5.8 มม.( 4.6-7.5 มม.) และ 9.8 มม.( 4.1-15.5 มม.) ส่วนปฏิกิริยารอยแดงจากฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้มีค่าเฉลี่ย 24.2 มม.( 16.1-34.0 มม.) และ 34.2 มม.( 23.3-50.3 มม.) ตามลำดับ

คะแนนอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ (nasal symptom score) ก่อนได้รับยามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.9 คะแนน โดยคะแนนต่ำสุดคือ 2 คะแนน สูงสุดคือ 15 คะแนน อาการทางจมูกที่มีคะแนนเฉลี่ยสูงสุด ได้แก่ อาการน้ำมูก โดยมีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 2.05 คะแนน ส่วนอาการคัดจมูก จาม และคัน มีคะแนนเฉลี่ยใกล้เคียงกัน คือ 1.65, 1.60 และ 1.60 คะแนนตามลำดับ มีผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอักเสบชนิดสเตียรอยด์แบบพ่นจมูก ผู้ป่วยอีก 11 รายไม่ได้ใช้ยารักษา หรือเคยใช้ยาด้านฮีสตามีนรับประทานเป็นครั้งคราว และหยุดยาแล้วก่อนเข้าร่วมการวิจัย

## ผลการทดสอบผิวหนัง

ผู้ป่วยจำนวน 20 ราย ทุกรายได้รับการทดสอบผิวหนังรวม 5 ครั้ง ได้แก่ ก่อนได้รับยา, หลังได้รับยา levocetirizine, หลังได้รับยา fexofenadine, หลังได้รับยา desloratadine และหลังได้รับยาหลอก ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นค่าเฉลี่ยของการทดสอบที่ผิวหนัง 2 ตำแหน่ง สำหรับทั้งปฏิกิริยาจากสารฮีสตามีน และปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้

ขนาดของปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดขึ้นเป็นดังในตาราง

drug	Diameters of skin reactions : Mean±SD (cm)			
	Histamine		Allergen	
	wheal	flare	wheal	flare
ก่อนได้รับยา	0.58±0.07	2.2±0.47	0.98±0.26	3.42±0.72
levocetirizine	0.25±0.13*	0.72±0.39*	0.61±0.27*	1.54±0.74*
fexofenadine	0.49±0.13 <sup>#</sup>	1.44±0.77*	0.72±0.23 <sup>#</sup>	2.24±0.70*
desloratadine	0.34±0.14*	1.20±0.66*	0.65±0.19*	1.89±0.66*
ยาหลอก	0.55±0.05	2.32±0.55	1.03±0.35	3.21±0.56

\* แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p<0.001  
# แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p<0.01

ตารางที่ 7-2 : ขนาดของปฏิกิริยาจากการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังก่อนและหลังได้รับยา

พบว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของปฏิกิริยาตุ่มนูน และรอยแดงหลังได้รับยาหลอก (placebo) ไม่แตกต่างจากขนาดก่อนได้รับยา (baseline) ในทั้งการทดสอบที่ใช้ฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้เป็นตัวกระตุ้น (p>0.05)

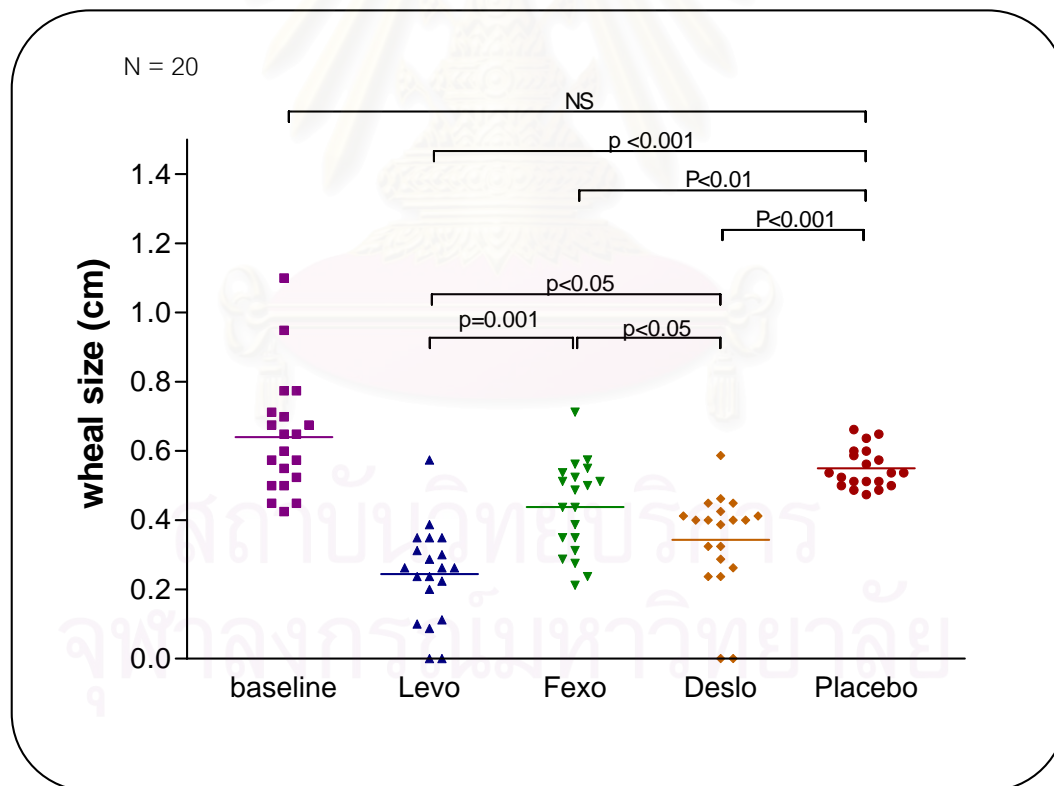
ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของปฏิกิริยาตุ่มนูน และรอยแดงหลังได้รับยาด้านฮีสตามีน ทั้ง 3 ชนิด แตกต่างจากขนาดก่อนได้รับยา และแตกต่างจากขนาดหลังได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( p<0.01 สำหรับขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยา fexofenadine, และ p<0.001 สำหรับขนาดรอยแดงหลังได้รับยา fexofenadine , หรือ ทั้งตุ่มนูนและรอยแดงหลังได้รับยา levocetirizine หรือ desloratadine)

### ปฏิกิริยาจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน

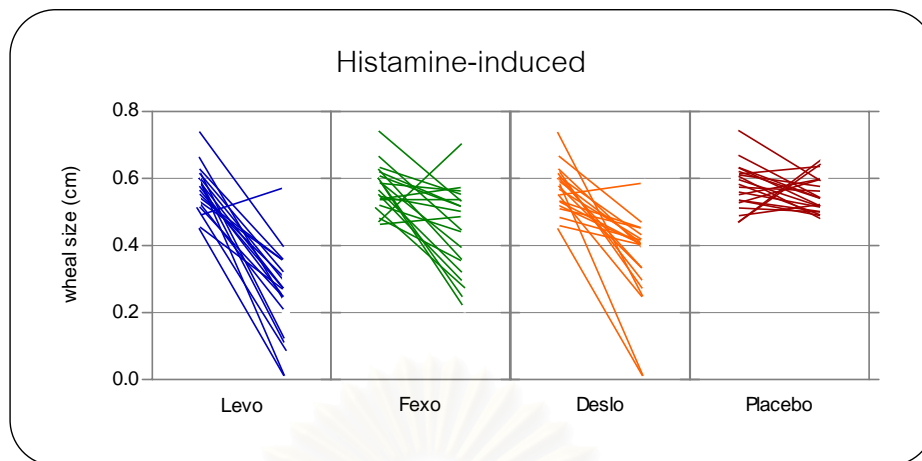
#### ขนาดของตุ่มนูน

จากการเปรียบเทียบขนาดตุ่มนูนที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยฮีสตามีนก่อนและหลังได้รับยาพบว่า ก่อนได้รับยาตุ่มนูนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 5.8 มม. หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) ตุ่มนูนมีขนาดเฉลี่ยลดลงเป็น 2.4, 4.4, 3.4 และ 5.5 มม.ตามลำดับ

ขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยาหลอกไม่แตกต่างจากขนาดก่อนได้รับยา (baseline) ขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยาต้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิด ต่ำกว่าขนาดหลังได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาที่ได้รับแล้วทำให้ผลทดสอบมีขนาดตุ่มนูนน้อยที่สุดได้แก่ levocetirizine, desloratadine และ fexofenadine ตามลำดับ ยาสามารถยับยั้งจนไม่เกิดปฏิกิริยาตุ่มนูนจากสารฮีสตามีน (complete inhibition of wheal response) ในผู้ป่วย 2 รายหลังได้รับยา levocetirizine, 2 รายหลังได้รับยา desloratadine แต่ไม่พบหลังได้รับยา fexofenadine



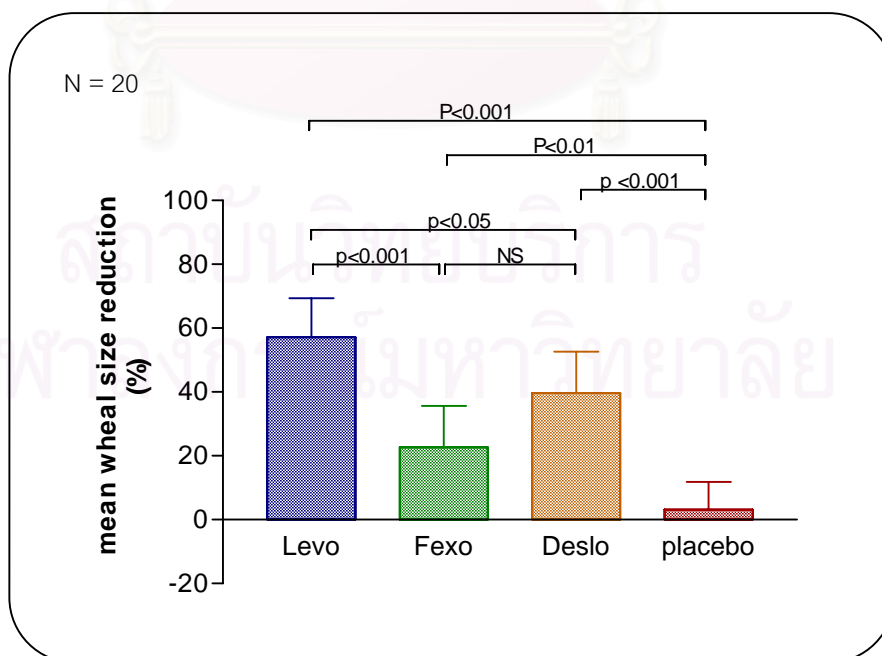
รูปที่ 7-1 : ขนาดตุ่มนูนจากฮีสตามีนก่อนและหลังได้รับยา



รูปที่ 7-2 : การเปลี่ยนแปลงของขนาดตุ่มนูนจากฮิสตามีนหลังได้รับยา

### เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน

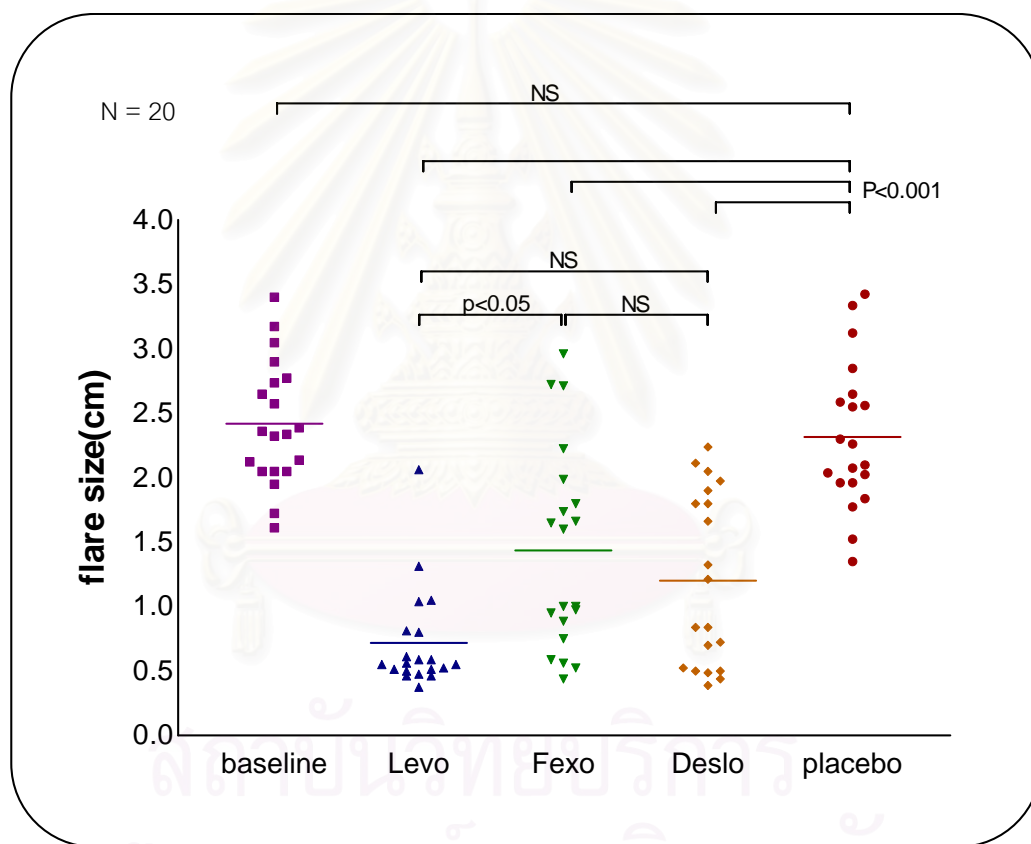
จากการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยฮิสตามีนหลังได้รับยาแต่ละชนิดเทียบกับก่อนได้รับยาพบว่า ตุ่มนูนมีขนาดลดลงเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 57.15, 22.65, 39.67 และ 3.12 หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) ตามลำดับ เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยาด้านฮิสตามีนทั้ง 3 ชนิด สูงกว่าหลังได้รับยาหลอก โดยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนสูงที่สุดหลังได้รับยา levocetirizine ซึ่งแตกต่างจากหลังได้รับยา fexofenadine ( $p < 0.001$ ) และ desloratadine ( $p < 0.05$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างผลของยา fexofenadine และ desloratadine ( $p > 0.05$ )



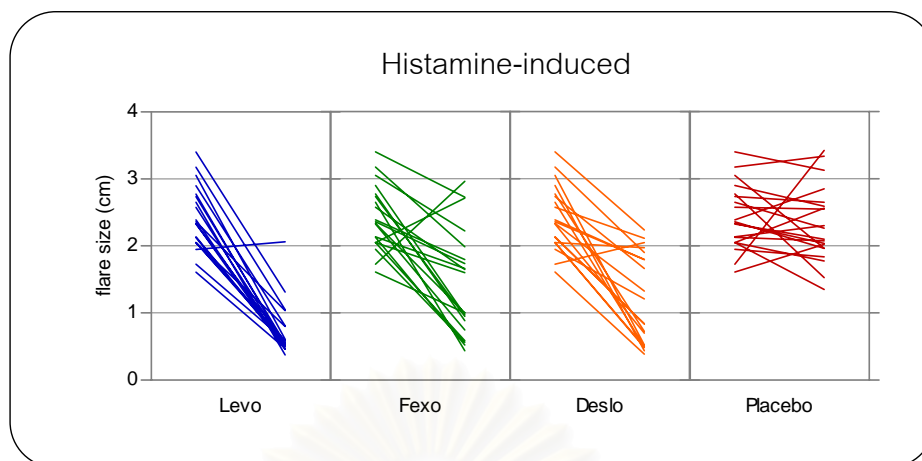
รูปที่ 7-3 : เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนจากฮิสตามีนหลังได้รับยา

### ขนาดของรอยแดง

จากการเปรียบเทียบขนาดรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยฮีสตามีนก่อนและหลังได้รับยา พบว่า ก่อนได้รับยา รอยแดงมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 24.2 มม. หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) รอยแดงมีขนาดเฉลี่ยลดลงเป็น 7.2, 14.4, 12.0 และ 23.1 มม.ตามลำดับ ขนาดรอยแดงหลังได้รับยาหลอกไม่แตกต่างจากขนาดก่อนได้รับยา (baseline) ขนาดรอยแดงหลังได้รับยาด้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิด ต่ำกว่าขนาดหลังได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยขนาดรอยแดงหลังได้รับยา levocetirizine ต่ำกว่า fexofenadine ( $p < 0.05$ ) แต่ไม่แตกต่างจาก desloratadine ( $p > 0.05$ ) และ fexofenadine ไม่แตกต่างจาก desloratadine ( $p > 0.05$ )



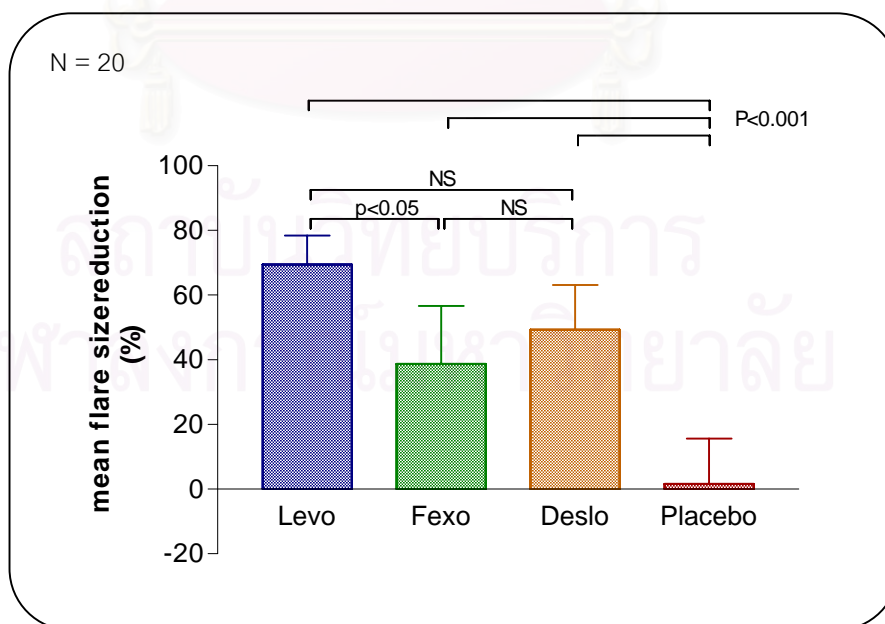
รูปที่ 7-4 : ขนาดรอยแดงจากฮีสตามีนก่อนและหลังได้รับยา



รูปที่ 7-5 : การเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยแดงจากฮิสตามีนหลังได้รับยา

### เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดง

จากการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยฮิสตามีนหลังได้รับยาแต่ละชนิดเทียบกับก่อนได้รับยาพบว่า รอยแดงมีขนาดลดลงเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 69.42, 38.77, 49.39 และ 6.94 หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) ตามลำดับ เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงหลังได้รับยาด้านฮิสตามีนทั้ง 3 ชนิด สูงกว่าหลังได้รับยาหลอก โดยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงสูงที่สุดหลังได้รับยา levocetirizine ซึ่งแตกต่างจากหลังได้รับยา fexofenadine ( $p < 0.05$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างผลของยา levocetirizine เทียบกับยา desloratadine และระหว่างผลของยา fexofenadine เทียบกับยา desloratadine ( $p > 0.05$ )

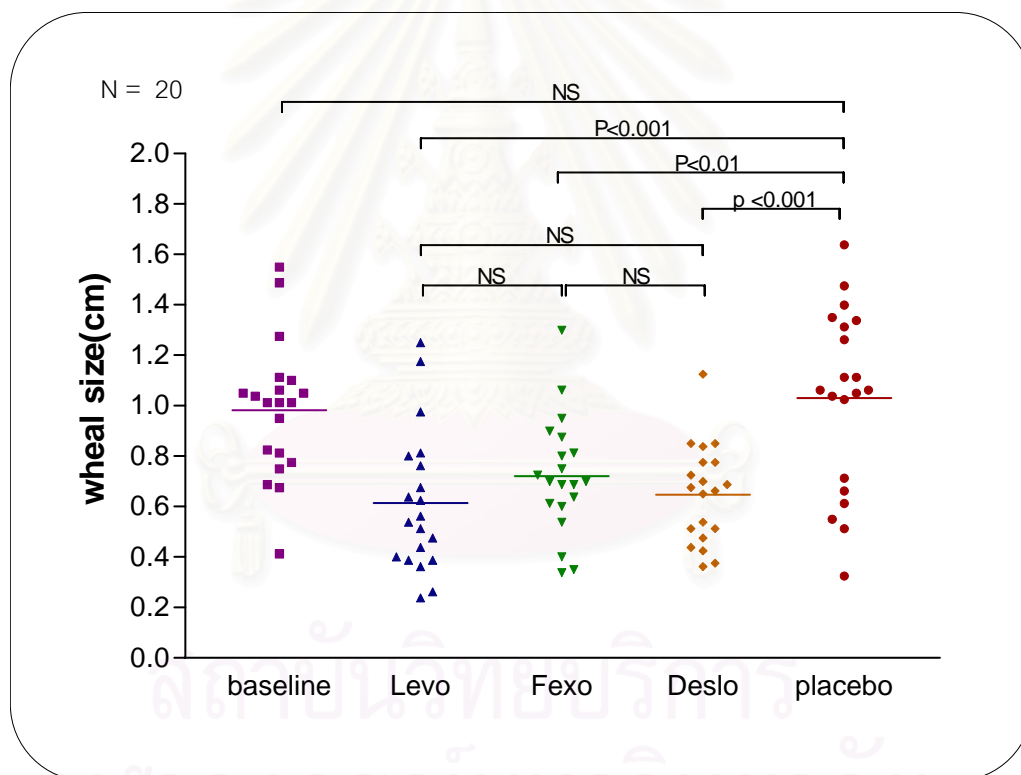


รูปที่ 7-6 : เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากฮิสตามีนหลังได้รับยา

## ปฏิกิริยาจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้

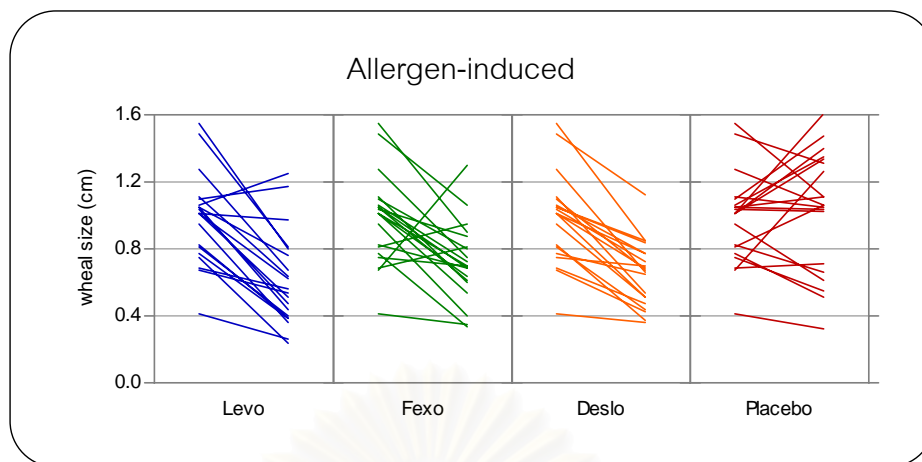
### ขนาดของตุ่มนูน

จากการเปรียบเทียบขนาดตุ่มนูนที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ก่อนและหลังได้รับยาพบว่า ก่อนได้รับยาตุ่มนูนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 9.8 มม. หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) ตุ่มนูนมีขนาดเฉลี่ยเป็น 6.1, 7.2, 6.5 และ 10.0 มม.ตามลำดับ ขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยาหลอกไม่แตกต่างจากขนาดก่อนได้รับยา (baseline) ขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยาต้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิด ต่ำกว่าขนาดหลังได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาต้านฮีสตามีนแต่ละชนิด



รูปที่ 7-7 : ขนาดตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้ก่อนและหลังได้รับยา

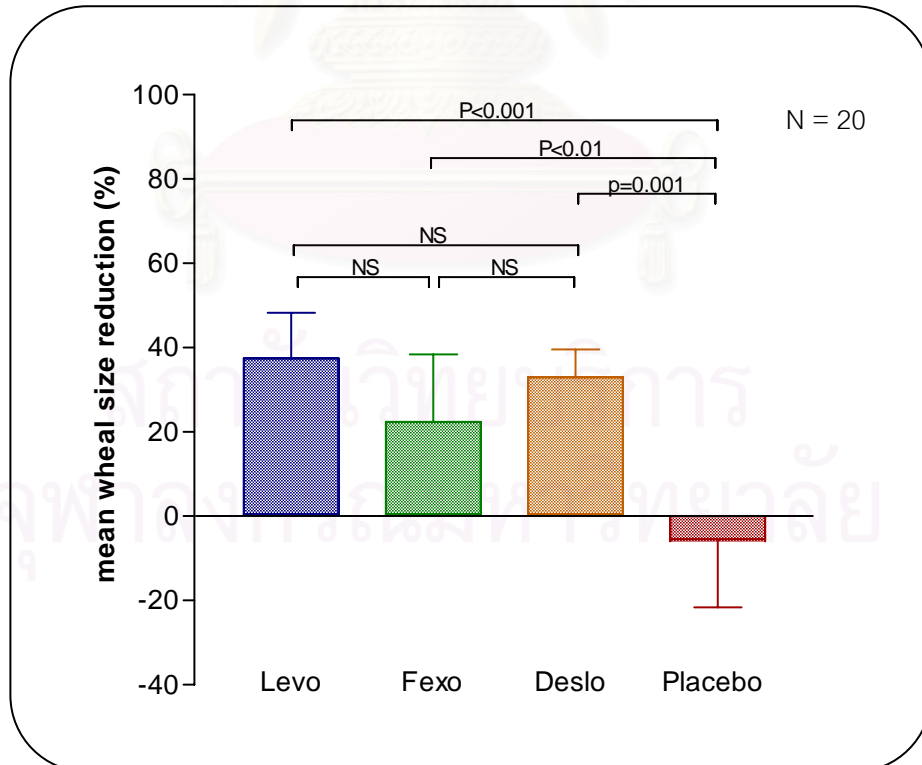




รูปที่ 7-8 : การเปลี่ยนแปลงของขนาดตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา

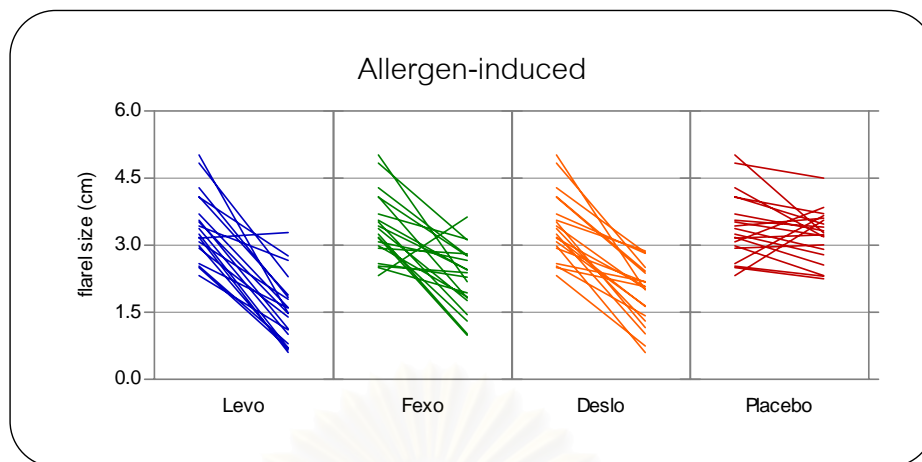
### เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน

จากการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยาแต่ละชนิดเทียบกับก่อนได้รับยาพบว่า ตุ่มนูนมีขนาดลดลงเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 37.46, 22.43, 32.95 และ -5.95 หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) ตามลำดับ โดยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนหลังได้รับยาด้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิด สูงกว่าหลังได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาด้านฮีสตามีนแต่ละชนิด ( $p>0.05$ )



รูปที่ 7-9 : เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา

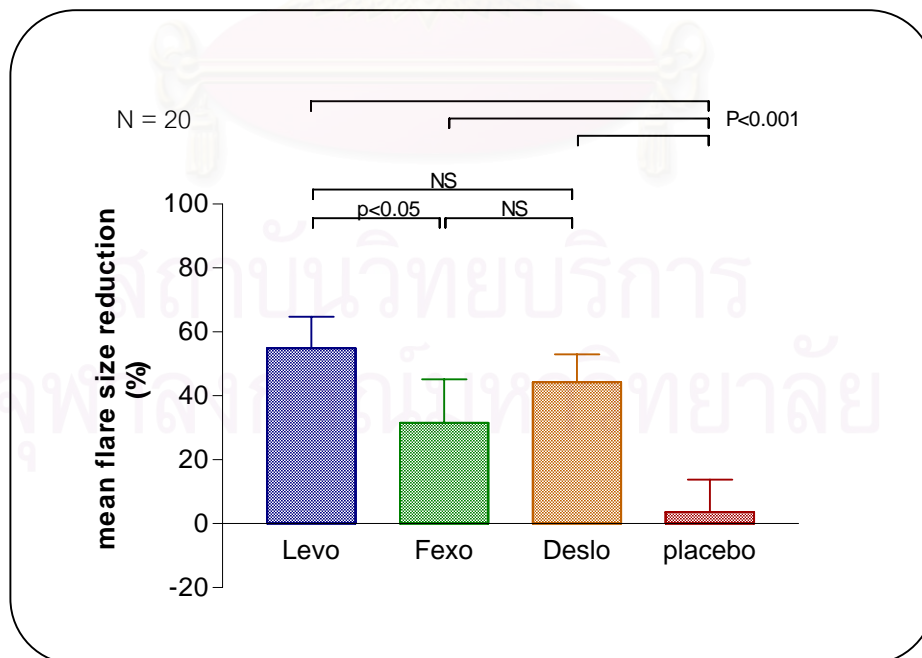




รูปที่ 7-11 : การเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยแดงจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา

### เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดง

จากการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรอยแดง ที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยาแต่ละชนิด เทียบกับก่อนได้รับยาพบว่า รอยแดงมีขนาดลดลงเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 54.89, 31.56, 44.21 และ 3.64 หลังได้รับยา levocetirizine (Levo), fexofenadine (Fexo), desloratadine (Deslo) และยาหลอก (Placebo) ตามลำดับ เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงหลังได้รับยาต้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิด สูงกว่าหลังได้รับยาหลอก ( $p < 0.001$ ) โดยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงสูงที่สุดหลังได้รับยา levocetirizine ซึ่งแตกต่างจากหลังได้รับยา fexofenadine ( $p < 0.05$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างผลของยา levocetirizine เทียบกับยา desloratadine และระหว่างผลของยา fexofenadine เทียบกับยา desloratadine ( $p > 0.05$ )



รูปที่ 7-12 : เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา



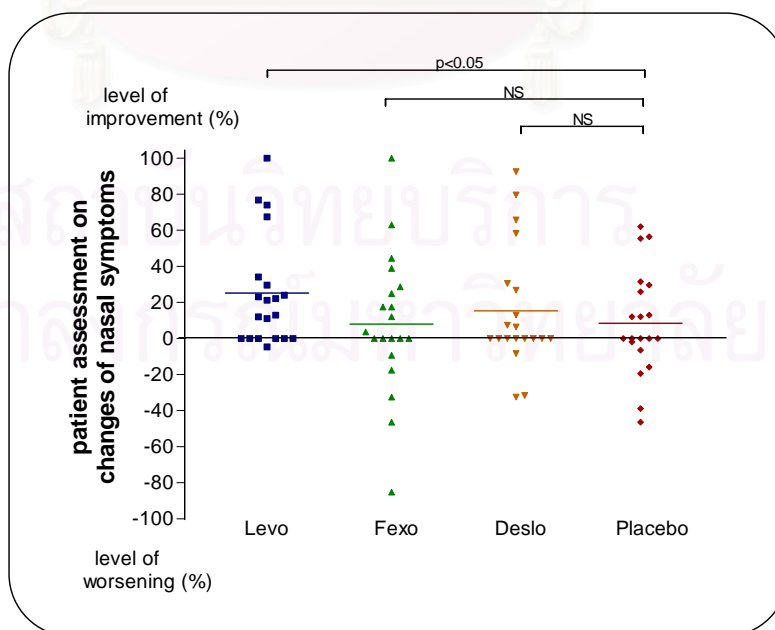
### การเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยรวม

จากการวัดผลโดยให้ผู้ป่วยประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยรวม เทียบกับอาการก่อนได้รับยา ซึ่งทำการประเมิน 4 ครั้งหลังได้รับยาแต่ละชนิด ด้วย visual analog scale พบว่า หลังได้รับยา levocetirizine, fexofenadine, desloratadine และยาหลอก (Placebo) มีจำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยรวมไปในทางที่ดีขึ้น (degree of improvement ตั้งแต่มากกว่า 0 ถึง 100%) คิดเป็นร้อยละ 65, 50, 45 และ 45 ตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง (degree of worsening มากกว่า 0 ถึง 100%) คิดเป็นร้อยละ 5, 20, 15 และ 25 ตามลำดับ

Change of nasal symptoms	drugs			
	levocetirizine	fexofenadine	desloratadine	placebo
improved	13 (65%)	10 (50%)	9 (45%)	9 (45%)
unchanged	6 (30%)	5 (25%)	8 (40%)	6 (30%)
worsen	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)

ตารางที่ 7-3 : การเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกหลังได้รับยา

เมื่อทำการเปรียบเทียบโดยระดับการเปลี่ยนแปลงของอาการพบว่า หลังได้รับยา levocetirizine ผู้ป่วยมีอาการเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยรวมเฉลี่ยไปในทางที่ดีขึ้นมากกว่าหลังได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (25.2% เทียบกับ 8.5%,  $p < 0.05$ ) ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงอาการหลังได้รับยาระหว่างยา fexofenadine, desloratadine และยาหลอก



รูปที่ 7-15 : การเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกหลังได้รับยา

## บทที่ 8

### อภิปรายผลการวิจัย

ยาต้านฮีสตามีนเป็นยากลุ่มที่ใช้มากที่สุดในการรักษาอาการของโรคภูมิแพ้ โดยเฉพาะโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ซึ่งเป็นโรคที่มีฮีสตามีนเป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญในการทำให้เกิดอาการ ยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สามเป็นยาที่ได้รับการพัฒนาให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นหลายประการ โดยมีความจำเพาะต่อตัวรับฮีสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน ลดผลต่อสมรรถภาพทางจิตใจ ด้วยยาออกฤทธิ์เร็ว และมีฤทธิ์คงอยู่ได้นาน ยาที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ levocetirizine , fexofenadine และ desloratadine

ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการออกฤทธิ์ มีความสำคัญในการพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีอยู่ในท้องตลาดเพื่อการรักษาโรคได้ผลดีที่สุด การออกฤทธิ์ตามกลไกหลักของยาคือฤทธิ์ต้านฮีสตามีน ซึ่งสามารถเปรียบเทียบได้ด้วยวิธีการหลากหลาย แต่วิธีการที่วัดผลเพื่อเปรียบเทียบได้ง่ายและชัดเจนโดยมีปัจจัยรบกวนค่อนข้างน้อยคือ การทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีนหรือสารก่อภูมิแพ้ โดยยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สามทุกตัว มีข้อมูลการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพ ในการยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อสารฮีสตามีนที่ทดสอบกับผิวหนัง ( histamine-induced wheal and flare response ) ในคนปกติ แต่ไม่เคยมีการศึกษาที่เปรียบเทียบลักษณะดังกล่าวระหว่างยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สามทั้งสามชนิด และไม่เคยมีการศึกษาที่ใช้การทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาดังกล่าว

การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของยา levocetirizine , fexofenadine และ desloratadine ในการยับยั้งปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนัง ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ โดยวัดผลของยาหลังจากผู้ป่วยได้รับประทานยาต่อเนื่องจนเข้าสู่ระยะที่มีระดับยาในเลือดคงที่ ( steady state ) การวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสามชนิดได้ผลการศึกษาในแง่ต่างๆ ออกมาดังนี้

#### ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ มีจำนวนผู้ป่วยเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน มีอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบแตกต่างกันตั้งแต่อาการน้อยมากจนถึงอาการรุนแรง แต่ทุกรายมีผลการทดสอบผิวหนังเป็นบวกชัดเจนต่อสารก่อภูมิแพ้ที่ใช้ในการทดสอบเพื่อวัดผลเปรียบเทียบ และทุกรายได้รับยาทั้ง 4 ชนิดที่ศึกษา (cross over) ความแตกต่างของประชากรจึงไม่เป็นปัจจัยรบกวนในการเปรียบเทียบผลของยาแต่ละชนิด

#### ผลจากการทดสอบผิวหนัง

จากการเปรียบเทียบปฏิกิริยาที่ผิวหนังหลังได้รับยาหลอกกับผลทดสอบครั้งแรกก่อนได้รับยา (baseline) ในทั้งการทดสอบที่ใช้ฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้เป็นตัวกระตุ้น ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าการหยุดยาเป็นเวลาดำเนินการน้อย 7 วันในการวิจัยนี้ ( wash-out period ) เพียงพอ

ในการทำให้ผลของยาตัวเดิมหมดไป และผลการศึกษาประสิทธิภาพยา ไม่ถูกรบกวนจากปัจจัยเรื่องลำดับยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ

ผลการเปรียบเทียบการยับยั้งปฏิกิริยาตุ่มนูนจากสารฮีสตามีนพบว่า ยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการยับยั้งฮีสตามีนคือ levocetirizine โดยมีประสิทธิภาพดีกว่า fexofenadine และ desloratadine ( $p=0.001$ ,  $p<0.05$ ) และ desloratadine มีประสิทธิภาพดีกว่า fexofenadine ( $p<0.05$ ) โดยยา levocetirizine , desloratadine และ fexofenadine ลดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนได้เฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 57.1, 39.7 และ 22.6 ตามลำดับ ข้อมูลนี้ไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบโดยตรงกับผลจากการศึกษาอื่น เนื่องจากใช้วิธีการวัดขนาดของปฏิกิริยาไม่เหมือนกัน การศึกษาส่วนใหญ่มักจะใช้ขนาดพื้นที่ของตุ่มนูนเป็นตัววัดผล ซึ่งทำให้ตัวเลขเปอร์เซ็นต์การยับยั้งขนาดตุ่มนูนสูงกว่า และเปรียบเทียบแล้วเห็นความแตกต่างระหว่างผลของยาแต่ละชนิดได้ง่าย

ผลการเปรียบเทียบการยับยั้งปฏิกิริยาตุ่มนูนจากสารก่อภูมิแพ้ พบว่ายา levocetirizine , desloratadine และ fexofenadine ลดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนได้ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ( $p>0.05$ ) โดยมีค่าเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 37.5, 32.9 และ 22.4 ตามลำดับ การที่ไม่พบความแตกต่างในประสิทธิภาพของยาในกรณีของปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้นั้น อาจเนื่องจากยาทั้งสามชนิดที่ศึกษาไม่มีความแตกต่างในประสิทธิภาพของการยับยั้งปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้จริงๆ หรือยามีความแตกต่างกันแต่ไม่สามารถแสดงความแตกต่างให้เห็นได้ในงานวิจัยนี้ โดยมีสาเหตุจากขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาไม่มากพอ เนื่องจากการคำนวณขนาดตัวอย่างทำโดยอาศัยข้อมูลซึ่งอ้างอิงมาจากการศึกษาที่ทำการทดสอบผิวหนังด้วยฮีสตามีนเท่านั้น

ยาด้านฮีสตามีนทั้งสามชนิดที่ใช้ศึกษา มีผลในการยับยั้งปฏิกิริยาตุ่มนูน และรอยแดงที่เกิดจากทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ ได้ไม่ดีเท่าที่ควรจากการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน ซึ่งอธิบายได้ว่าน่าจะเป็นผลจากการที่สารก่อภูมิแพ้กระตุ้นให้ผิวหนังเกิดปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงจากผลของสารอื่นๆ ที่ถูกหลั่งออกมาจาก mast cells ร่วมด้วยอีกหลายชนิดนอกเหนือจากฮีสตามีน และยาด้านฮีสตามีนเหล่านี้ไม่สามารถยับยั้งปฏิกิริยาจากสารเหล่านั้นได้ดีเท่ากับการยับยั้งปฏิกิริยาจากฮีสตามีน ผลการยับยั้งปฏิกิริยาได้น้อยกว่า ทำให้การเปรียบเทียบให้เห็นความแตกต่างต้องใช้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษามากขึ้น โดยถ้าคำนวณขนาดตัวอย่างจากผลการยับยั้งปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้ที่วัดได้ในการศึกษานี้ เพื่อทำการวิจัยในลักษณะเดียวกันอีกครั้ง จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างประมาณ 120 รายจึงอาจจะพบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้

โดยทั่วไปในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยที่จะทำการทดสอบผิวหนัง จะได้รับคำแนะนำให้หยุดยาด้านฮีสตามีนก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ขึ้นกับชนิดของยาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ เพื่อให้ผลของยาต่อการยับยั้งปฏิกิริยาจากการทดสอบหมดไป ข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่กำลังได้รับยาด้านฮีสตามีนอยู่ ปฏิกิริยาตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน จะถูกยับยั้งจนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางต่ำกว่า 5 มิลลิเมตร ซึ่งทำให้การแปลผลการทดสอบผิวหนังทำได้ไม่ชัดเจน ซึ่งสนับสนุนแนวทางการปฏิบัติดังกล่าวว่าการหยุดยาด้านฮีสตามีนมีความจำเป็น

ผลการเปรียบเทียบคะแนนรวมอาการทางจมูกหลังได้รับยา พบว่ายา levocetirizine และยา desloratadine ทำให้อาการทางจมูกดีขึ้นเมื่อเทียบกับคะแนนก่อนได้รับยา แต่ไม่พบความแตกต่างกับยาหลอก เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ออกแบบเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพต่ออาการทางจมูกโดยตรง การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จึงไม่ได้กำหนดเกณฑ์เกี่ยวกับลักษณะและความรุนแรงของอาการทางจมูกที่เหมาะสมสำหรับการเปรียบเทียบประสิทธิภาพดังกล่าว ซึ่งโดยทั่วไปควรเป็นผู้ป่วยที่มีคะแนนรวมอาการทางจมูกค่อนข้างสูง เพื่อให้ผลของยาชัดเจน และเนื่องจากอาการทางคลินิกของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบเป็นสิ่งที่มีการวิจัยเกี่ยวข้องค่อนข้างมาก เช่น การสัมผัสสารก่อภูมิแพ้, การสัมผัสมลภาวะ และสารระคายเคือง, การเปลี่ยนแปลงของภูมิอากาศ, การเป็นโรคแทรกซ้อน เช่น ดิดเชื้อไวรัสหวัด, ไซนัสอักเสบ เป็นต้น ทำให้การเปรียบเทียบผลของยาต่ออาการทางจมูก ต้องอาศัยจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นและระยะเวลาในการติดตามผลนานกว่านี้



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 9

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ชนิด randomized , controlled trial เปรียบเทียบผลของยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่สาม 3 ชนิด คือ ยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine กับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการออกฤทธิ์ต้านฮิสตามีนและฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาจากสารก่อภูมิแพ้ โดยดูจากความสามารถในการยับยั้งปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดง เมื่อทำการทดสอบผิวหนังด้วยวิธีสะกิด

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่า ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่สามแต่ละชนิดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพของฤทธิ์ต้านฮิสตามีน โดยยา levocetirizine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด และมีแนวโน้มว่าน่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่ายาตัวอื่นๆในรุ่นที่สามด้วยกัน ในการยับยั้งปฏิกิริยาต่อสารก่อภูมิแพ้ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบด้วย แต่อย่างไรก็ตามในทางคลินิก การเลือกใช้ยาเพื่อรักษาผู้ป่วยแต่ละราย นอกเหนือจากประสิทธิภาพแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ควรต้องพิจารณาไปด้วย เช่น ผลข้างเคียงที่แตกต่างกันของยาแต่ละตัว ราคา และความคุ้มค่า เป็นต้น

ข้อมูลจากการศึกษายังแสดงให้เห็นว่า ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่สามนั้น ยังไม่มีตัวใด มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งปฏิกิริยาต่อสารก่อภูมิแพ้ ซึ่งมีสารออกฤทธิ์อื่นๆร่วมด้วยอีกมากมายเป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา ทำให้การรักษาอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบในผู้ป่วยที่มีอาการระดับปานกลางหรือรุนแรง ยังจำเป็นต้องใช้ยาที่มีผลต่อต้านสารออกฤทธิ์และลดการอักเสบได้ดีกว่ามาก คือ ยาต้านอักเสบชนิดสเตียรอยด์แบบพ่นจมูก เป็นยาหลักในการควบคุมอาการของโรค

## รายการอ้างอิง

1. Lund V. Allergic rhinitis--making the correct diagnosis. **Clin Exp Allergy** 1998;28 Suppl 6:25-8
2. Dykewicz MS, Fineman S, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, Bernstein IL, Berger W, Spector S, Schuller D. Joint Task Force Algorithm and Annotations for Diagnosis and Management of Rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1998;81:469-73
3. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. **J Allergy Clin Immunol** 1997;99:S805-28
4. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. **Pediatrics** 1994 ;94:895-901
5. ตูจินดา ม. อุบัติการณ์โรคภูมิแพ้ในนักศึกษามหาวิทยาลัยมหิดล. **สารศิริราช** 2521;30:1285-98
6. เจริญชาติศรี พ.,บุญนาค ฉ. โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (Allergic Rhinitis). In: วิชยานนท์ ป, โปธิกำจร ส, รัชนีรุ่งธรรม ก, editors. **Allergy 2000's: ตำราโรคภูมิแพ้ 2<sup>nd</sup> ed.** กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชวณพิมพ์; 2547:331-354
7. Vichyanond P, Sunthornchart S, Singhirannusorn V, Ruangrat S, Kaewsomboon S, Visitsunthorn N. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema among university students in Bangkok. **Respir Med** 2002;96:34-8
8. Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Tuchinda M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC (International Study for Asthma and Allergy in Children) questionnaires. **J Med Assoc Thai** 1998;81:175-84
9. Trakultivakorn M. Prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in Northern Thai children from Chiang Mai (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC). **Asian Pac J Allergy Immunol** 1999;17:243-8
10. Teeratakulpisarn J, Pairojkul S, Heng S. Survey of the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in schoolchildren from Khon Kaen, Northeast Thailand. an ISAAC study. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **Asian Pac J Allergy Immunol** 2000;18:187-94
11. Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. **Asian Pac J Allergy Immunol** 2004;22:175-81
12. von Mutius E, Fritsch C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. **BMJ** 1992;305:1395-9

13. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1998;81:463-8
14. Van Arsdel PP Jr, Motulsky AG. Frequency and heritability of asthma and allergic rhinitis in college students. **Acta Genet Stat Med** 1959;9:101-14
15. Settipane RJ, Hagy GW. Effect of atmospheric pollen on the newborn. Study indicates that birth during months of high pollen concentration predisposes to allergy. **R I Med J** 1979;62:477-82
16. Bjorksten F, Suoniemi I, Koski V. Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. **Clin Allergy** 1980;10:585-91
17. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. **Allergy** 1994;49:1-34
18. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **J Allergy Clin Immunol** 2001;108: Suppl 5:S147-S334
19. Bousquet J, Vignola AM, Campbell AM, Michel FB. Pathophysiology of allergic rhinitis. **Int Arch Allergy Immunol** 1996;110:207-18
20. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. **N Engl J Med** 2004;351:1068-80
21. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. **Cochrane Database Syst Rev** 2001; 4:CD001563
22. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1998;81:478-518
23. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. **N Engl J Med** 2004;351:2203-17
24. Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. **Allerg Immunol (Paris)** 2005;37:25-9
25. Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr; Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol** 2003;111:617-22
26. Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA, Storms W, Ahlbrandt R, Mason J. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1997;79:443-8

27. Lee DK, Gardiner M, Haggart K, et al. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. **Clin Exp Allergy** 2004;34:650-653
28. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). **Int J Clin Pract** 2004;58:109-118
29. Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. **J Allergy Clin Immunol**. 2004;113:669-676
30. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. **BMJ** 1998;317:1624-9
31. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2002;89:479-84
32. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. **Arch Intern Med** 1999;159:941-55
33. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. **JAMA** 1997;277:722-7
34. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. **Am J Med** 2004;116:338-44
35. Negrini AC, Troise C, Voltolini S, Horak F, Bachert C, Janssens M. Oral antihistamine/ decongestant treatment compared with intranasal corticosteroids in seasonal allergic rhinitis. **Clin Exp Allergy** 1995;25: 60-5
36. Laursen LC, Faurshou P, Pals H, Svendsen UG, Weeke B. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. **Allergy** 1987;42:168-72
37. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. **N Engl J Med** 1999;341: 468-75
38. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjaoui A, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. **J Allergy Clin Immunol** 1989;84:546-56
39. Fireman P. Treatment of allergic rhinitis: effect on occupation productivity and work force costs. **Allergy Asthma Proc** 1997;18:63-7

40. Gengo FM. Reduction of the central nervous system adverse effects associated with antihistamines in the management of allergic disorders: strategies and progress. **J Allergy Clin Immunol** 1996;98:S319-25
41. Donnelly F, Rihoux JP, De Vos C. Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life. **Clin Ther** 1998;20:365-72
42. Kay GG, Plotkin KE, Quig MB, Starbuck VN, Tasuda S. Sedating effects of AM/PM antihistamine dosing with evening chlorpheniramine and morning terfenadine. **Am J Managed Care** 1997;3:1843-8
43. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. **N Engl J Med** 2004;351:2203-17
44. Simons FER. Antihistamines. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. **Middleton's Allergy: principles and practice** 6th edition. Philadelphia: Mosby, 2003:834-69
45. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. **Drugs** 2005;65:341-84
46. SPC Xyzal 5mg tablets.
47. Allegra (fexofenadine) tablets: package insert. Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals Inc. 2003
48. Aeries (desloratadine) tablets: package insert. Kenilworth (NJ): Schering Corporation. 2003
49. Benyon RC. The human skin mast cell. **Clin Exp Allergy** 1989;19:375-87
50. Shalit M, Schwartz LB, von Allmen C, Atkins PC, Lavker RM, Zweiman B. Release of histamine and tryptase during continuous and interrupted cutaneous challenge with allergen in humans. **J Allergy Clin Immunol** 1990;86:117-25
51. deShazo RD, Levinson AI, Dvorak HF, Davis RW. The late phase skin reaction: evidence for activation of the coagulation system in an IgE-dependent reaction in man. **J Immunol** 1979;122:692-8
52. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwitrovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD. The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. **J Allergy Clin Immunol** 1984;73:61-8
53. Bousquet J, Velasquez G, Michel FB. Evolution of sensitivity to hymenoptera venoms during maintenance immunotherapy. **Allergy Proc** 1989;10:115-8
54. Nelson HS. Effect of preservatives and conditions of storage on the potency of allergy extracts. **J Allergy Clin Immunol** 1981;67:64-9

55. Norman PS, Marsh DG. Human serum albumin and Tween 80 as stabilizers of allergen solutions. **J Allergy Clin Immunol** 1978;62:314-9
56. Pepys J. Skin tests. **Br J Hosp Med** 1984;32:120, 122, 124
57. Ownby DR, Anderson JA. An improved prick skin-test procedure for young children. **J Allergy Clin Immunol** 1982;69:533-5
58. Lockey RF. Adverse reactions associated with skin testing and immunotherapy. **Allergy Proc** 1995;16:293-6
59. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA, Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. **Ann Allergy** 1993;71:557-62
60. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). **J Allergy Clin Immunol** 1987; 79:660-77
61. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: .2001-1990**J Allergy Clin Immunol** 2004;113:1129-36
62. Bunnag C, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, et al. Adverse reactions to allergen injection: The Siriraj experience. **Siriraj Hospital Gazette** 2002;54:517-524
63. ก้องพาณิชย์กุล อ .การตรวจภูมิแพ้ทางผิวหนัง (Allergy skin testing). In: วิชยานนท์ ป, โพธิ์กัจจร ส, รัชนีรุ่งธรรม ก, editors. **Allergy 2000's: ตำราโรคภูมิแพ้ 1<sup>st</sup> ed.** กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชวนพิมพ์ 2547;139-62
64. Demoly P, Piette V, bousquet J. In vivo methods for study of allergy. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. **Middleton's Allergy: principles and practice** 6th edition. Philadelphia: Mosby, 2003;631-43
65. Dreborg S. Methods for skin testing. **Allergy** 1989;44S:22-30
66. Reddy PM, Nagaya H, Pascual HC, Lee SK, Gupta S, Lauridsen JI et al. Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. **J Allergy Clin Immunol** 1978; 61:36-41
67. Simpson BM, Custovic A, Simpson A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, Campbell J, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. **Clin Exp Allergy** 2001 ;31:391-9
68. Droste J, Kerkhof M, De Monchy JG, et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. **J Allergy Clin Immunol** 1996; 97:922-32

69. Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, et al. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms and smoking in general population of northern Italy. **Allergy** 1996;51:149-56
70. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2002; 88:190-7
71. Lee DK, Gardiner M, Haggart K, Fujihara S, Lipworth BJ. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. **Clin Exp Allergy** 2004; 34:650-3
72. Reddy PM, Nagaya H, Pascual HC, Lee SK, Gupta S, Lauridsen JI et al. Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. **J Allergy Clin Immunol** 1978; 61:36-41
73. Denham KJ, Boutsiouki P, Clough GF, Church MK. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. **Inflamm Res** 2003; 52:424-7
74. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin. **Br J Clin Pharmacol** 2003; 56:388-94
75. Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, Pradervand E, Spertini F. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. **J Allergy Clin Immunol** 2004; 113:669-76
76. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). **Int J Clin Pract** 2004; 58:109-18
77. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. **Curr Med Res Opin** 2001; 17:241-55
78. Fadel R, Ramboer I, Chatterjee N, Rihoux JP, Derde MP. Cetirizine inhibits bradykinin-induced cutaneous wheal and flare in atopic and healthy subjects. **Allergy** 2000;55:888-91
79. Juhlin L, Rihoux JP. Effect of cetirizine on cutaneous reactions to PAF, kallikrein and serum in patients with chronic urticaria. **Acta Derm Venereol** 1990;70:151-3

80. Yu CK, Chen CL. Activation of mast cells is essential for development of house dust mite Dermatophagoides farinae-induced allergic airway inflammation in mice. **J Immunol** 2003; 171:3808-15
81. Satoh T, Tahara E, Yamada T, Watanabe C, Itoh T, Terasawa K et al. Differential effect of antiallergic drugs on IgE-mediated cutaneous reaction in passively sensitized mice. **Pharmacology** 2000; 60:97-104
82. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. **Fundam Clin Pharmacol** 2004; 18:399-411
83. Berkowitz RB, Dockhorn R, Lockey R, Findlay S, Howland WC, Mitchell DQ et al. Comparison of efficacy, safety, and skin test inhibition of cetirizine and astemizole. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1996; 76:363-8



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### เอกสารแจ้งข้อมูลในการเข้าร่วมการวิจัย

ขณะนี้ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยเรื่อง “การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine โดยการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ”

ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ผู้วิจัยขอชี้แจงรายละเอียดของการศึกษาวิจัยนี้ดังต่อไปนี้

#### การทดสอบผิวหนัง

การทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ ด้วยวิธี skin prick test เป็นการทดสอบด้วยการสะกิดผิวหนังด้วยปลายเข็มขนาดเล็ก โดยไม่ทำให้เกิดเลือดออก เพื่อให้น้ำยาฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้เข้าไปในผิวหนัง แล้วดูปฏิกิริยาของผิวหนังหลังการสะกิดประมาณ 15 นาที ซึ่งจะเกิดการคัน เป็นตุ่มนูนและรอยแดงบริเวณที่สะกิด โดยขนาดของตุ่มนูน และรอยแดงนั้นขึ้นกับปฏิกิริยาตอบสนองของแต่ละบุคคล

โดยการทดสอบผิวหนังด้วยการสะกิดนี้ มีความเสี่ยงและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้น้อยมาก ผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่นภาวะอะนาไฟแล็กซิส (anaphylaxis) มีโอกาสเกิดขึ้นได้ต่ำกว่า 0.2% มักเกิดใน 20 นาทีแรกหลังการทดสอบผิวหนัง อาการที่พบได้คือ หายใจลำบาก มีผื่นนูนแดงคันกระจายทั่วตัวแบบลมพิษ อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย ในกรณีที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการหน้ามืดเป็นลม หรือหมดสติได้จากอาการที่มีความดันโลหิตต่ำ ซึ่งในกรณีนี้อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร อาสาสมัครจึงควรอยู่ให้ผู้ร่วมวิจัยได้สังเกตอาการ ใน 20 นาทีแรกหลังการทดสอบ โดยผู้ทำวิจัยจะมียาแก้ไข้รักษาภาวะนี้เตรียมพร้อมไว้ ในขณะที่ทำการทดสอบทุกครั้ง หากมีอาการที่สงสัยว่าจะแพ้รุนแรง จะสามารถให้การรักษาได้ทันที

#### ขั้นตอน วิธีการ และการปฏิบัติตัวภายหลังเข้าร่วมวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาด้านฮีสตามีนชนิดต่างๆ ต่อการตอบสนองทางผิวหนัง ต้องการอาสาสมัครทั้งสิ้น 20 คน โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาก็ได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และทำแบบสอบถาม หลังจากนั้นจะได้รับการทดสอบผิวหนังครั้งแรกก่อนเข้าร่วมการวิจัย และนัดหมายมาอีก 4 ครั้งเพื่อทดสอบผิวหนังหลังได้รับยาแต่ละชนิด

ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับยาทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ ยาด้านฮีสตามีน 3 ชนิดคือ ตัวยาชื่อ levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine ส่วนอีกหนึ่งชนิดเป็นเม็ดยาที่ไม่มียาใดๆผสมอยู่ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ทราบว่าตัวยาที่ได้รับไปแต่ละครั้งเป็นตัวยานชนิดใด ยาแต่ละชนิดจะต้องรับประทานวันละ 1 เม็ดต่อเนื่องจนครบ 7 วัน อาสาสมัครจะถูกนัดหมายมารับการทดสอบผิวหนังซ้ำด้วยวิธีเดิม ในวันที่ 8 เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากผลของยา หลังจากนั้นเว้นช่วงเป็นระยะเวลา 7 วันจึงเริ่มรับประทานยาตัวต่อไป และมาทำการทดสอบผิวหนังซ้ำในวันที่ 8 เช่นเดิม จนได้รับยาครบ 4 ชนิด รวมระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 49 วัน

เมื่อท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษา จะต้องมีข้อปฏิบัติร่วมดังนี้

1. ควรนั่งพักสังเกตอาการหลังการทดสอบผิวหนัง ทุกครั้ง อย่างน้อย 20 นาที
2. รับประทานยาที่ได้รับไป ทุกวันวันละ 1 เม็ด ต่อเนื่องครบ 7 วัน โดยจดบันทึกทุกครั้งหลังรับประทานยา
3. มาติดตามในวันและเวลาที่นัดหมายครบทั้ง 4 ครั้ง
4. ไม่รับประทานยาคืออื่นใดในระหว่างอยู่ในโครงการศึกษาวิจัยนี้

#### **ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษาวิจัย**

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยแพทย์จะทราบว่าท่านมีการตอบสนองทางผิวหนังต่อยาต้านฮิสตามีนชนิดใดเป็นอย่างไร แตกต่างกันหรือไม่ ข้อมูลที่ได้รับทั้งหมดจะนำไปใช้ในการวางแผน การเลือกใช้ยาต้านฮิสตามีนในอนาคตต่อไป

#### **สิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัย**

การเข้าร่วมวิจัยนี้เป็นไปตามความสมัครใจของอาสาสมัคร ดังนั้นผู้เข้าร่วมสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย หรือหลังการเข้าร่วมการวิจัยแล้วก็สามารถออกจากการศึกษาได้โดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า โดยไม่มีผลกระทบใดๆ และจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการรักษาพยาบาลต่อไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษายาจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ และในกรณีที่เกิดผลแทรกซ้อนรุนแรง จะได้รับการรักษาที่ รพ. จุฬาลงกรณ์ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ท่านที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับค่าใช้จ่ายเพื่อการเดินทางมาตามนัดหมายทั้ง 5 ครั้ง ครั้งละ 200 บาท รวมเป็นเงินรายละ 1,000 บาท เมื่อสิ้นสุดการวิจัย

ข้อมูลของท่าน เช่น ข้อมูลทางสุขภาพทั่วไป ผลการตอบสนองทางผิวหนังของท่านต่อยา ผลข้างเคียงใดๆ และผลการตรวจต่างๆ ที่ได้ทำระหว่างอยู่ในโครงการนี้ จะถูกเก็บเป็นความลับ และใช้หมายเลขประจำตัวแทนชื่อของท่าน ไม่เปิดเผยเป็นรายบุคคลต่อสาธารณชน

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบอย่างรวดเร็ว โดยไม่ปิดบัง

หากท่านมีข้อสงสัย หรือมีปัญหาอื่นใดในการตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษานี้ สามารถโทรสอบถาม หรือมาพบได้ โดยติดต่อแพทย์หญิงกวรัตน์ แสงอร่าม หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ตึกสุกรี-สุภา ชั้น 5 ห้อง 501 รพ. จุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564152 (ในเวลาราชการ) หรือ 01-9120915 (สามารถติดต่อได้ 24 ชั่วโมง)

ขอขอบพระคุณอย่างสูงในความร่วมมือ

พญ.กวรัตน์ แสงอร่าม

No. \_\_\_\_\_

### ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ( Consent form)

ข้าพเจ้า .....

ได้รับทราบรายละเอียดเกี่ยวกับการเข้าร่วมการวิจัยเรื่อง “ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Levocetirizine , Fexofenadine , และ Desloratadine โดยการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ”แล้ว

ผู้ทำวิจัยได้อธิบายวัตถุประสงค์ และขั้นตอนวิจัย รวมถึงความเสี่ยงและอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้จากการเข้าร่วมการวิจัย เช่นเดียวกับผลประโยชน์ที่เกิดแก่ข้าพเจ้าโดยละเอียด

ผู้ทำวิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามใดๆที่อาจเกิดขึ้นของข้าพเจ้าอย่างตั้งใจ ไม่ปิดบังข้อมูลจนกว่าข้าพเจ้าจะพอใจ

ผู้ทำวิจัยรับรองว่าข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าจะถูกเก็บไว้เป็นความลับและจะเปิดเผยเฉพาะผลการศึกษาวิจัยในรูปแบบของการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่อข้าพเจ้า

ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดของการศึกษานี้ในเอกสารแนะนำ และซักถามผู้วิจัยจนหมดข้อสงสัยและยินดีเข้าร่วมในการวิจัย จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยานด้วยความสมัครใจ

ลงชื่อ .....ผู้ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

(.....)

ผู้ปกครองยินยอมในกรณีผู้เข้าร่วมวิจัยอายุน้อยกว่า 18 ปี

ลงชื่อ .....ผู้ปกครองหรือผู้แทนโดยชอบธรรม

(.....)

ลงชื่อ .....พยาน

(.....)

ลงชื่อ .....แพทย์ผู้ทำการวิจัย

(..... พญ.ภาวรัตน์ แสงอร่าม .....)

วันที่ .....

No. \_\_\_\_\_

**แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย**

ชื่อ-นามสกุล \_\_\_\_\_ อายุ \_\_\_\_\_ ปี

เพศ  ชาย  หญิง อาชีพ \_\_\_\_\_

ที่อยู่ปัจจุบัน \_\_\_\_\_

หมายเลขโทรศัพท์ที่บ้าน \_\_\_\_\_ โทรศัพท์มือถือ \_\_\_\_\_

✂ คัดแยกส่วนเก็บไว้

No. \_\_\_\_\_

1. ท่านมีอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบมาเป็นเวลานานเท่าใด \_\_\_\_\_
2. ขณะนี้ท่านได้รับยารักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบอยู่หรือไม่  
 ไม่ได้รักษา  รักษาอยู่  
 ยาที่ใช้รักษาอยู่ คือ  
 ยาพ่นจมูก ชื่อยา \_\_\_\_\_ พ่นวันละ \_\_\_\_\_ บีบ  
 ยาเม็ดรับประทาน ชื่อยา \_\_\_\_\_
3. บุคคลในครอบครัวของท่านมีอาการของโรคภูมิแพ้หรือไม่  
 (บิดา มารดา พี่น้อง และบุตร )  
 มี \_\_\_\_\_  ไม่มี
4. ท่านมีโรคประจำตัวอื่นใดร่วมด้วยหรือไม่  
 ไม่มี  มี (ระบุ) \_\_\_\_\_
5. ท่านได้รับประทานยาหรือฉีดยาชนิดใดๆ (ยกเว้นยาคุมกำเนิด) หรือไม่ในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา  
 ไม่ได้รับ  ได้รับ
6. ท่านได้รับยาที่มีผลกดภูมิคุ้มกัน เช่น เพร็ดนิโซโลน หรือไม่ ในเวลา 1 เดือนที่ผ่านมา  
 ไม่ได้รับ  ได้รับ
7. ท่านเคยได้รับการรักษาโรคภูมิแพ้ด้วยการฉีดสารก่อภูมิแพ้ (Immunotherapy) หรือไม่  
 ไม่เคย  เคย
8. ขณะนี้ท่านกำลังตั้งครรภ์ หรือ มีโอกาสตั้งครรภ์ได้เนื่องจากไม่ได้คุมกำเนิด  
 ไม่ใช่  ใช่

No. \_\_\_\_\_

**แบบบันทึกผลการทดสอบ**

- ก่อนได้รับยาต้านฮีสตามีน
- หลังได้รับยาชนิดที่ 1
- หลังได้รับยาชนิดที่ 2
- หลังได้รับยาชนิดที่ 3
- หลังได้รับยาชนิดที่ 4

วันที่ \_\_\_\_\_

เวลา \_\_\_\_\_

วันที่รับประทานยา วันที่ \_\_\_\_\_ ถึง \_\_\_\_\_

เวลาที่รับประทานยาเม็ดสุดท้าย \_\_\_\_\_

ALLERGEN-INDUCED	
HISTAMINE-INDUCED	

ปฏิกิริยาแทรกซ้อน  ไม่มี

มี ระบุ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No. \_\_\_\_\_

แบบสอบถามอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

- ก่อนได้รับยาต้านฮิสตามีน
- หลังได้รับยาชนิดที่ 1
- หลังได้รับยาชนิดที่ 2
- หลังได้รับยาชนิดที่ 3
- หลังได้รับยาชนิดที่ 4

ประเมินอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบโดยทำเครื่องหมาย ✓ ในตารางตามความรุนแรงของอาการที่เป็นในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา

	0 ไม่มีอาการ	1 เล็กน้อย	2 ปานกลาง	3 ค่อนข้างมาก	4 มาก-รุนแรง
อาการคัดแน่นจมูก					
อาการจาม					
อาการมีน้ำมูก					
อาการคันจมูกและตา					

โดยรวมแล้ว ในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ที่ผ่านมาซึ่งท่านได้รับประทานยาอยู่ ท่านรู้สึกว่าการของภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบดีขึ้นหรือแย่ลงมากน้อยอย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับอาการก่อนได้รับยา

กรุณากากบาท ✗ ทับลงบนเส้นข้างล่างนี้ ตามระดับความรู้สึกดีขึ้นหรือแย่ลงของท่าน



### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

แพทย์หญิง ภวรัตน์ แสงอร่าม สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2541 ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2545 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2547



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย