การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีร์เทค, ยาเซทริซีน, ยาเดสลอราตาดีน และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้

นางสาว เอกจิตรา สุขกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาตร์ จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548
ISBN : 974-14-1691-9
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF EFFICACY OF ONCE DAILY ZYRTEC® (CETIRIZINE), CETRIZIN® (CETIRIZINE), AERIUS® (DESLORATADINE), AND PLACEBO: SUPPRESSIVE EFFECTS ON ALLERGEN AND HISTAMINE INDUCED WHEAL AND FLARE RESPONSES IN ATOPIC PATIENTS

Miss Ake-chittra Sukkul

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 : 974-14-1691-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีร์เทค, ยาเซทริซีน, ยาเดสลอราตาดีน และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้
โดย	นางสาว เอกจิตรา สุขกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง พรรณทิพา ฉัตรชาตรี)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกจิตรา สุขกุล : การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีร์เทค, ยาเซทริซีน, ยาเดสลอราตาดีน และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ (COMPARISON OF EFFICACY OF ONCE DAILY ZYRTEC® (CETIRIZINE), CETRIZIN® (CETIRIZINE), AERIUS® (DESLORATADINE), AND PLACEBO: SUPPRESSIVE EFFECTS ON ALLERGEN AND HISTAMINE INDUCED WHEAL AND FLARE RESPONSES IN ATOPIC PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม. 90 หน้า. ISBN 974-14-1691-9.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพยาเซทริซีน ซึ่งเป็นยาต้านฮีสตามีนซึ่งผลิตภายใน ประเทศไทย กับยาต้นแบบนำเข้า คือยาซีร์เทค ยาเดสลอราตาดีน ในการลดขนาดตุ่มนูนและรอยแดงของผิวหนังต่อการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีนในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

วิธีการ เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study with washout periods ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ทางจมูก อายุระหว่าง 15-65 ปี และมีผลทดสอบผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้อย่างน้อยหนึ่งชนิด ซึ่งให้ผลบวกอย่างน้อย 3+ โดยให้ยาต้านฮีสตามีนแบบสุ่มลำดับ ยาเซทริซีน ขนาด10 มก. ยาซีร์เทค ขนาด 10 มก. ยาเดสลอราตาดีน ขนาด 5 มก. และ ยาหลอกรับประทานวันละครั้ง อย่างละ 7 วัน และให้หยุดยาช่วงละ 7 วัน เพื่อขจัดผลจากยาเดิม วัดขนาดตุ่มนูนและรอยแดง ณ วันแรกก่อนเริ่มยา และวัดหลังกินยาแต่ละชนิด เปรียบเทียบความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง ต่อการตอบสนองของยาแต่ละชนิด และยาหลอก

ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย ที่ได้รับยาทั้ง 3 ชนิด และยาหลอกครบถ้วน เพศชาย 7 ราย เพศหญิง 13 ราย เฉลี่ยอายุ 25.69 ปี (16-39 ปี) พบว่ายาทั้งสามชนิดสามารถลดขนาดของตุ่มนูนและรอยแดงต่อการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติคือสารฮีสตามีน $p<0.001$ สารก่อภูมิแพ้ $p<0.001$ ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนจากยาเซทริซีน คือ 40%และ 47% ยาซีร์เทค คือ 38% และ 47% และยาเดสลอราตาดีน คือ 34% และ 37%และมีค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้จากยาเซทริซีนคือ 31% และ 47% ยาซีร์เทค คือ 24% และ 40% และยาเดสลอราตาดีนคือ 24%และ 34% แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างระหว่างประสิทธิภาพของยาทั้ง 3 ชนิดแต่อย่างใด

สรุป ยาเซทริซีนซึ่งเป็นยาต้านฮีสตามีนผลิตในประเทศไทยมีประสิทธิภาพเทียบเท่าได้กับยานำเข้าต้นแบบ คือยาซีร์เทค และยาเดสลอราตาดีน ในการยับยั้งปฏิกิริยาทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ดังนั้นในกรณีที่มีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่ายในการรักษา ยาต้านฮีสตามีนที่ผลิตในประเทศไทยชนิดนี้จึงถือว่ามีความเหมาะสมในการใช้รักษาโรคภูมิแพ้

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2548 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

4774802030 : MAJOR MEDICINE (ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY)
KEYWORD: CETIRIZINE / DESLORATADINE / WHEAL AND FLARE

AKE-CHITTRA SUKKUL : COMPARISON OF EFFICACY OF ONCE DAILY ZYRTEC® (CETIRIZINE), CETRIZIN® (CETIRIZINE), AERIUS® (DESLORATADINE), AND PLACEBO: SUPPRESSIVE EFFECTS ON ALLERGEN AND HISTAMINE INDUCED WHEAL AND FLARE RESPONSES IN ATOPIC PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. KIAT RUXRUNGTHAM, M.D. 90 pp. ISBN 974-14-1691-9.

Objectives : To compare the antihistamine activities of a generic product Cetrizin® (cetirizine), with Zyrtec® (cetirizine), and Aerius® (desloratadine) on the skin wheal-and-flare response to allergens and histamine at steady state in atopic patients.

Methods : A randomized double-blind-placebo, cross-over study. Once daily 10 mg Cetrizin® (cetirizine),10 mg Zyrtec® (cetirizine), and 5 mg Aerius® (desloratadine) or placebo were randomly administered to twenty atopic patients (age 16–39 years) for 7 days followed by a 1-week washout period. Patients were then randomized to receive each of the other unexposed agents consecutively. Skin prick tests both before-and-after treatment were undertaken using histamine (100 mg/ml) and allergen extracts. Wheal and flare diameters were measured and percentage reduction of skin wheal-and-flare responses were calculated.

Results : All antihistamines, generic product Cetrizin®(cetirizine), original product Zyrtec®(cetirizine) and Aerius® (desloratadine) showed significant reduction of wheal and flare reactions compared to placebo group ($p < 0.001$) for both histamine and allergen tests. The mean percentage of reductions in histamine-induced wheal and flare reaction for Zyrtec® were 38% and 47%, for Cetrizin® were 40% and 47%, for desloratadine were 34% and 37%, respectively. The mean percentage of reductions in allergen-induced wheal and flare reaction for Zyrtec® were 24% and 40%, for Cetrizin® were 31% and 47%, for desloratadine were 24% and 34%, respectively. However, there were no statistically significant differences in both histamine-induced and allergen-induced wheal-and-flare reactions were observed among three antihistamines.

Conclusions : These findings show that the generic product Cetrizin®(cetirizine) is comparable to Zyrtec®(cetirizine) and Aerius® (desloratadine) as an antihistaminic and antiallergic efficacy among allergic rhinitis patients based on skin prick test reaction. In the countries or places with limited financial capacity, generic product of cetirizine 'Cetrizin®' could be an option.

Department	Medicine	Student's signature	
Field of study	Medicine	Advisor's signature	
Academic year	2005	Co-advisor's signature	

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ก็ด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดียิ่ง ของ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทางการทำวิจัย ข้อคิดเห็น การวิเคราะห์ และนำเสนอข้อมูล ที่เป็นประโยชน์ในงานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ฮิโรชิ จันทาภากุล ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ในการทำงานวิจัย

ขอขอบคุณอาสาสมัคร เจ้าหน้าที่และพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้ และขอขอบคุณ คุณปาลิดา เรืองจำนงศิลป์ คุณละอองดาว บริสุทธิ์ เจ้าหน้าที่ทุกท่านของหน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาทางคลินิก ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้วยความเต็มใจ

ขอขอบคุณ แพทย์หญิงพรพิศ ตรีบุพชาติสกุล แพทย์หญิงทิพา ชาคร และแพทย์หญิงวราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ เพื่อนผู้ให้คำปรึกษา ช่วยเหลือ สนับสนุนและเอื้อเฟื้อในการทำงานวิจัยนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ญ

สารบัญแผนภูมิ..... ฏ

บทที่

1 บทนำ..... 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... 1

1.2 คำถามของการวิจัย..... 3

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 4

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย 4

1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย..... 5

1.6 รูปแบบการวิจัย 5

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม..... 5

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย..... 5

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... 6

2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 7

2.1 Histamine and histamine receptor..... 8

2.2 รายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการวิจัย..... 16

Zyrtec® : Drug information..... 17

Cetrizin: Drug information..... 21

Desloratadine : Drug information..... 23

2.3 การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง..... 27

2.4 การเปรียบเทียบคุณสมบัติและประสิทธิภาพของ antihistamine..... 37

3. วัสดุและวิธีการ..... 43

3.2 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)..... 43

3.2 ขั้นตอนการทำวิจัย 44

หน้า

3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)…….. 44
3.4 วิธีการดำเนินการวิจัย…….. 45
3.5 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)..... 47
3.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)…….. 47
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)……. 49
3.8 ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล……. 49
3.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข……... 49
4 ผลการวิจัย…… 50
4.1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรตัวอย่าง…… 50
4.2. ข้อมูลเกี่ยวกับอาการและการวินิจฉัยโรค…….. 50
4.3. ข้อมูลผลการทดสอบปฏิกิริยาทางผิวหนังก่อนเข้าร่วมวิจัย…… 52
4.4. ขนาดของตุ่มนูนแดง (wheal and flare) ต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้…….. 52
4.5. ผลของขนาดตุ่มนูน และรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้……. 53
4.6. ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน……... 56
4.7. ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้……. 59
4.8. ระยะเวลาได้รับยา…… 64
4.9. Total inhibition of the wheal reaction 64
4.10. อาการทางจมูก (nasal symptom score)…… 64
4.11 มาตรวัดความรู้สึกของการเปลี่ยนแปลงอาการทางจมูก (Visual analog scale)….. 65
4.12 การใช้ยาอื่นรักษาในระหว่างการวิจัย (Use of Rescue Medication)…….. 66
4.13 การทดสอบด้วยสารภูมิแพ้ชนิดอื่น…… 67
4.14 ผลข้างเคียง…….. 67
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 69
รายการอ้างอิง……. 72

หน้า

ภาคผนวก..... 79
ก. เอกสารแจ้งข้อมูลในการเข้าร่วมวิจัย..... 80
ข. ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent Form)..... 82
ค. แบบสอบถามอาการภูมิแพ้จมูก..... 83
ง. แบบบันทึกผลการทดสอบ..... 84
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 85

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	การแบ่งชนิดของ antihistamines……..	9
2	แสดงคุณสมบัติของ Pharmacokinetic และ pharmacodynamic properties…..	11
3	Second-generation antihistamine half-life (in hours) in special populations.	12
4	Adverse effects (% of patients) with Second-generation antihistamine…….	12
5	Physicians' questionnaire-reported drowsiness related to antihistamines….	13
6	Serious adverse events reported with second-generation antihistamines….	14
7	Recommended daily oral dosage of second-generation antihistamines…..	14
8	Drug non-interaction studies with newer second-generation antihistamines	15
9	คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ H1-antihistamines……	15
10	Distribution volume of some H1-antihistamines……..	15
11	Inhibitory Effect of Various Treatments on IgE-mediated Skin Tests….....	31
12	เกณฑ์การอ่านผล skin prick test……..	35
13	สาเหตุการเกิดผลบวกลวงและผลลบลวงจาก skin prick test……..	35
14	รายงานประสิทธิภาพยา cetirizine and desloratadine จาการทดสอบผิวหนัง…..	40
3.1	การแบ่งระดับความรุนแรงของปฏิกิริยา……	43
3.2	การให้คะแนนความรุนแรงของอาการทางจมูก……	48
4.1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร……...	51
4.2	แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอาการทางจมูก (nasal symptom score)……	52
4.3	แสดงขนาดรอยนูนและแดงก่อนและหลังการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่นและไม่ใช่ไรฝุ่น……	53
4.4	แสดงขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังก่อนและหลังได้รับยา……..	53
4.5	แสดงค่าเฉลี่ยของคะแนนมาตรวัดความวัดความรู้สึกอาการเปลี่ยนแปลงทางจมูก	65
4.6	แสดงค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดปฏิกิริยาผิวหนังจาก baseline.....	67

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่		หน้า
4.1	แสดงขนาดตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน.....	54
4.2	แสดงขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน.....	55
4.3	แสดงขนาดของตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้.....	55
4.4	แสดงขนาดของรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้.....	56
รวมที่1	กราฟรวม A-D ผลของปฏิกิริยาทางผิวหนังหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน.....	57
4.5	แสดงเปอร์เซนต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนหลังได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน.....	58
4.6	ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน..	58
4.7	ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้....	59
4.8	ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้.	60
4.9	แสดงขนาดรอยนูนก่อนและหลังได้รับยา หลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน	60
4.10	แสดงขนาดรอยนูนก่อนและหลังได้รับยา หลังการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้	60
4.11	แสดงขนาดรอยแดงก่อนและหลังได้รับยา หลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน	61
4.12	แสดงขนาดรอยแดงก่อนและหลังได้รับยา หลังการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้	61
รวมที่2	กราฟรวม A-D ผลของปฏิกิริยาทางผิวหนังหลังการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้.....	
	แสดง คะแนนอาการทางจมูก nasal symptom score เปรียบเทียบก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาชนิดต่างๆ และยาหลอก.....	63
4.13	แสดงคะแนนความเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยการประเมินของผู้ป่วย.....	65
4.14	แสดงคะแนนความเปลี่นแปลงของอาการทางจมูกโดยการประเมินของผู้ป่วย.....	66

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

SPT	=	Skin prick test
mg/dl	=	milligram per decilitre
ng/ml	=	nanogram per mililitre
mm	=	milimetre
cm	=	centimetre
AUC	=	area under the curve
NS	=	not significant
NSS	=	nasal symptom score
SAR	=	seasonal allergic rhinitis
IAR	=	intermittent allergic rhinitis
PAR	=	persistent allergic rhinitis
Cmax	=	maximum plasma concentration
Cmin	=	minimal plasma concentration
$T_{1/2}$	=	half-life
CYP	=	cytochrome
pGp	=	p-glycoprotein
fig	=	figure

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ยาต้านฮีสตามีนเป็นยาที่ใช้บ่อยที่สุดในการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ (allergic rhinitis) ค้นพบครั้งแรกตั้งแต่ในปี 1937 แต่ยาในรุ่นแรกมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือทำให้รู้สึกง่วงนอน เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุจากการขับขี่ยานพาหนะ มีผลเสียต่อสมรรถภาพทาง จิตใจ (psychomotor response) และหน้าที่การเรียนรู้ (cognitive function) ซึ่งเกิดได้แม้ไม่รู้สึกง่วงนอน

นับตั้งแต่ปีค.ศ. 1980 ที่มีการนำ second generation Antihistamine มาใช้ ยากลุ่มนี้ถูกพัฒนาขึ้นมาให้มีความจำเพาะต่อตัวรับฮีสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน และลดผลต่อสมรรถภาพทางจิตใจ ออกฤทธิ์เร็วและฤทธิ์คงอยู่ได้นาน ที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ desloratadine, cetirizine, fexofenadine, และ loratadine จนถึงปัจจุบันนี้พบว่ามีการใช้ยาต้านฮีสตามีนกลุ่มนี้กันอย่างแพร่หลาย เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆในการรักษาโรคภูมิแพ้ ด้วยเหตุผลที่ว่าเป็นยาต้านฮีสตามีนที่ออกฤทธิ์ยาว สะดวกในการรับประทานได้วันละครั้ง มีผลข้างเคียงน้อย และส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้ก็มักจะเป็นโรคที่มีอาการเรื้อรัง จำเป็นต้องใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน

สำหรับการประเมินประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ หรือการเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาแต่ละชนิดในกลุ่มเดียวกันนั้น ได้มีการศึกษา Pharmacokinetic และ pharmacodynamic ของยา รวมถึง concentration ของยาในแต่ละบริเวณที่ออกฤทธิ์ ก่อนนำมาใช้ในเชิงคลินิกอยู่แล้ว นอกจากนี้ ในเชิงคลินิกเอง ก็ได้มีการทดสอบเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาหลายวิธีด้วยกัน ดังที่รวบรวมไว้ในบทที่ 2 แต่ที่เป็นที่นิยมใช้ประเมินประสิทธิภาพของยามากที่สุด ก็คือการดูความสามารถในการยับยั้งปฏิกิริยาการตอบสนองของผิวหนังต่อสารฮีสตามีน โดยดูจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของผื่นนูนแดง (wheal และ flare) หลังจากถูกทดสอบด้วยสารฮีสตามีนในยาแต่ละชนิดเทียบกัน เนื่องเพราะว่าในแต่ละบุคคล มีความแตกต่างของ Pharmacokinetic properties ในการออกฤทธิ์ แสดงประสิทธิผลของยาแตกต่างกันออกไป โดยไม่ได้ขึ้นแต่เพียงการดูดซึมยาการแตกตัวและการกระจายยาไปตามเนื้อเยื่อ อวัยวะที่ยาออกฤทธิ์แต่เพียงอย่างเดียว มีความแตกต่างกันทั้ง potency, time to peak effect, และ duration of the effect ในแต่ละกลุ่มคน

การศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านฮีสตามีนด้วยการดูปฏิกิริยาทางผิวหนัง (wheal and flare suppression test) หลายการศึกษาที่ผ่านมา โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านฮีสตามีนต่อการตอบสนองทางผิวหนัง ทำในอาสาสมัครที่เป็นคนปกติ ดังที่รวบรวมไว้ในบทที่ 2

มีการศึกษาน้อยมากที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ ในการยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองจากการทดสอบผิวหนัง ซึ่งทำในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ด้วยการใช้สารก่อภูมิแพ้เป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา ซึ่งวิธีการนี้อาจให้ผลการทดสอบที่เกิดจากการออกฤทธิ์ของยาผ่านกลไกอื่นร่วมด้วยนอกเหนือจากฤทธิ์ต้านฮีสตามีนเพียงอย่างเดียว และอาจใช้ทำนายถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบได้ดีกว่าการทดสอบด้วยฮีสตามีนในผิวหนังคนปกติ

นอกจากนี้การตอบสนองของผิวหนังหรือเยื่อบุจมูกที่มี Histamine receptor อยู่นั้น ต่อยา antihistamineในคนปกติ และคนซึ่งมีโรคภูมิแพ้นั้น น่าจะมีความแตกต่างกัน ด้วยเพราะว่ามีหลักฐานทั้งในหลอดทดลอง และในคนทั่วไปว่าในกลุ่มที่มี Atopic disease นั้นมี IgE over expression of the Fc epsilonRI receptor บน mast cell plasma membrane มากกว่า อีกทั้งยังมีระดับของ IgE ในเลือดและในเนื้อเยื่อมากกว่าในคนปกติ ซึ่งน่าจะเป็นผลให้การออกฤทธิ์ของยาต้านฮีสตามีนทั้งหลาย มีประสิทธิภาพลดปฏิกิริยาการตอบสนองของผิวหนังหรือเยื่อบุจมูกต่อสารฮีสตามีนได้น้อยกว่าในคนปกติ ซึ่งมีงานวิจัยหลายชิ้นที่ยืนยันผลในลักษณะแบบนี้ว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคภูมิแพ้มีการตอบสนองต่อทั้งสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้มากกว่าคนปกติ และยาต้านฮีสตามีนมีประสิทธิภาพที่ต่ำกว่าในคนปกติ

โดยผลการทดสอบทางผิวหนังจะมีความสัมพันธ์กับอาการภูมิแพ้ที่จมูกเมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ชนิดเดียวกัน [1]

อีกทั้งในช่วงแรกของการได้รับยา antihistamine นั้น จะมีระดับยาในเลือดที่สูงขึ้นตามการออกฤทธิ์ของยา ตามลักษณะ pharmacokinetic ของยาจริง แต่ที่บริเวณเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งเป็นที่ที่ยาต้องเข้าไปออกฤทธิ์โดยตรงจับกับ histamine receptor นั้น ในยาต้านฮีสตามีนที่ออกฤทธิ์ยาว (second-generation antihistamine) ไม่ได้มีระดับยาที่สูงขึ้นในทันที ต้องอาศัยระยะเวลา ดังที่มีรายงานการวิจัย randomized, double-blind, parallel-group แสดงให้เห็นว่าภายหลังการให้ยา H_1-antihistamine ติดต่อกันเป็นระยะเวลายาว 6 วัน พบว่าที่ชม.ที่ 1- 9 หลังได้รับยาเม็ดแรก บริเวณผิวหนังของอาสาสมัครจะมีระดับยา cetirizine ต่ำกว่าระดับยา cetirizine ในกระแสเลือด แต่เมื่อได้รับยาต่อไปอีกระดับยาที่ผิวหนังจะค่อยๆเพิ่มสูงขึ้นจนเริ่มมีระดับยาที่สูงกว่าในกระแสเลือดที่ชม.ที่ 24 และมีระดับสูงไปจนถึงในชม.ที่ 168 (เรียกว่าเป็นระยะ steady state เป็นระยะเวลาที่มีระดับยาคงที่) แต่ในกลุ่ม antihistamine ที่ออกฤทธิ์สั้น คือ hydroxyzine พบว่าระดับยาที่ผิวหนังมีค่าสูงกว่าระดับยาในกระแสเลือดตั้งแต่ชม.ต้นๆจนถึงระยะ steady state เลย [2]

รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ที่ทำมาในอดีตซึ่งมักดูผลของยาหลังจากรับประทานยาเม็ดเดียว (single dose) ซึ่งในความเป็นจริงผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มักจะใช้ยาต้านฮีสตามีนเพื่อการควบคุมอาการของโรคโดยรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นถ้าหากจะทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา

ต้านฮีสตามีนที่ออกฤทธิ์ยาว จึงควรที่จะศึกษาประสิทธิภาพของยาที่ระยะเวลาที่มีระดับยาคงที่ทั้งในกระแสเลือดและในบริเวณเนื้อเยื่อหลังจากรับประทานยาต่อเนื่อง (efficacy at steady state)

ในประเทศไทยนั้นพบว่ามีการใช้ยาต้านฮีสตามีนที่เป็น local made แทนยา original form จำนวนมาก ด้วยเหตุผลเรื่องราคาเป็นหลัก โดยส่วนใหญ่จะมีการศึกษาในแง่ของ Pharmacokinetic ของยาแต่ละตัวว่าสามารถใช้ได้ดี แต่ในแง่ของประสิทธิผลต่อการรักษา การยับยั้งการตอบสนองต่อสารฮีสตามีน หรือ allergen ในอวัยวะต่างๆเช่นผิวหนัง หรือเยื่อบุจมูกนั้นไม่ได้มีการทดลองแสดงผลอย่างแท้จริง ในประเทศไทยยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่3 ที่ใช้กันแพร่หลายตัวหนึ่งคือ ceirizine โดยมี zyrtec® เป็น original form และเป็นยาต้านฮีสตามีนที่มีการผลิตในประเทศไทย generic product มากที่สุด (ปัจจุบันมีการผลิตออกมาจำหน่ายในประเทศไทย 22 บริษัท)

จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยชิ้นนี้ ต้องการที่จะศึกษาประสิทธิผลของยา generic product ของ cetirizine ในรพ. จุฬาลงกรณ์ คือ cetrizin® เปรียบเทียบกับยา original form คือ zyrtec® และยา aerius® (desloratadine) โดยดูจากการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ ที่ระยะ steady state ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

คำถามของการวิจัย (Research Question)

<u>คำถามหลัก</u> คือ ณ วันที่ 7 หลังได้รับยา Cetrizin®(cetirizine), Zyrtec®(cetirizine), Aerius® (desloratadine) และยาหลอก เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน (wheal) จากการทดสอบผิวหนังในผู้ป่วยภูมิแพ้ด้วยสารก่อภูมิแพ้ มีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

<u>Primary endpoint</u> : percent suppression of wheal and flare at Day 7^{th} (Steady-state)

<u>คำถามรอง</u> คือ

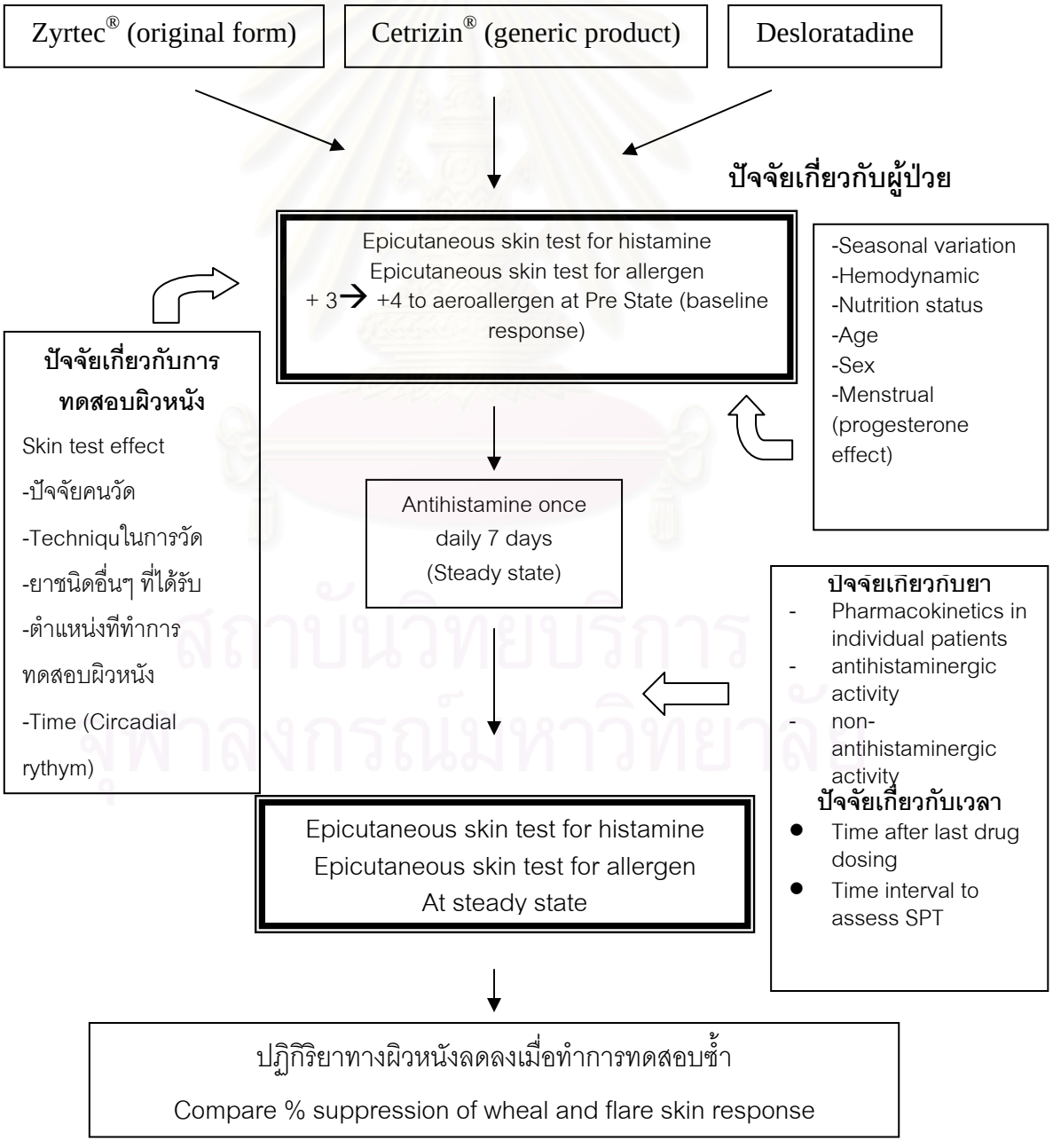
1. เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ (flare) หลังได้รับยา Cetrizin®(cetirizine), Zyrtec®(cetirizine), Aerius® (desloratadine) และยาหลอก ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน หลังได้รับยา Cetrizin®(cetirizine), Zyrtec®(cetirizine), Aerius® (desloratadine) และยาหลอก ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยคะแนนอาการทางจมูก (nasal symptom score) ประเมินโดยแบบสอบถาม ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา Cetrizin®(cetirizine), Zyrtec®(cetirizine), Aerius® (desloratadine) และยาหลอก ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์ทั่วไป (General Objective): เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพยา Cetrizin® ซึ่งเป็นยาผลิตภายในประเทศไทย กับยานำเข้าคือยา Zyrtec® และ desloratadine ในการลดขนาดตุ่มนูนและรอยแดงของผิวหนังต่อการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีนในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ระดับยาในเลือดคงที่

วัตถุประสงค์เฉพาะ (Specific Objective) : ศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา cetrizin® , zyrtec®, desloratadine ที่ระยะ steady state โดยการรับประทานยาติดต่อกัน เป็นเวลา 7 วัน ว่ามีประสิทธิภาพในการลดลงของ wheal และ flare หลังการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีน ว่ามีการลดลงของขนาดการตอบสนองทางผิวหนังอย่างไร แตกต่างกันหรือไม่

กรอบแนวคิดในการวิจัย



การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

ผลการทดสอบผิวหนัง

ความรุนแรงระดับ 3+ คือ การเกิดตุ่มนูนขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าขนาดของตุ่มนูนจากการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน

ความรุนแรงระดับ 4 + คือ การเกิดตุ่มนูนขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าขนาดของตุ่มนูนจากการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน และมีการขยายตัวของตุ่มนูนเป็นรูปร่างยื่นออกไป (pseudopod) ร่วมด้วย

Aeroallergen สารก่อภูมิแพ้ทางระบบทางเดินหายใจ

รูปแบบการวิจัย (Research Design) :

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Research)

(Randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study with washout periods)

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

ไม่มีเพราะว่าเป็นผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ทางจมูก ยาที่ได้รับเป็นยาต้านฮีสตามีน ซึ่งเป็นยากลุ่มที่ผู้ป่วยใช้บรรเทาอาการและรักษาโรคได้

และการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเป็นวิธีที่ปฏิบัติเป็นประจำอยู่แล้วในคลินิกภูมิแพ้ และมีผลข้างเคียงน้อยมาก อัตราการเกิดผลข้างเคียงทาง systemic น้อยกว่า 0.02%[3] และอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่า1ในล้าน มีรายงานการเสียชีวิตจากการทดสอบผิวหนังตั้งแต่ปี 2516 รวม 6 ราย ซึ่งทั้งหมดเกิดจากการทดสอบด้วยวิธีฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าไปในผิวหนังโดยตรง[4] แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการเตรียมความพร้อมในการที่จะรักษาผลข้างเคียงต่างๆไว้อย่างครบถ้วน และเป็นการศึกษาที่ได้รับการยินยอมจากผู้ที่จะเข้ารับการศึกษาแล้ว ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent)

ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขอความเห็นชอบ ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) แล้ว

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. Cetrizin® ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ไม่สามารถอ้างอิงเป็นตัวแทนยา cetirizine กลุ่ม generic product ยี่ห้ออื่นๆ ได้

2. มีตัวแปรอื่นที่รบกวนอาการของผู้ป่วย ได้ เช่นเวลาในฤดูต่างๆที่ทำการวิจัย มีผลต่อ อาการทางจมูก (nasal symptom score), การได้รับสิ่งกระตุ้นทำให้อาการทางจมูกเป็นมากขึ้นในช่วงนั้น เป็นต้น
3. ยาชนิดอื่นๆที่ใช้ร่วมด้วย เช่นยาพ่นจมูกชนิดสเตียรอยด์ จะมีผลต่ออาการของผู้ป่วย (nasal symptom score)
4. ไม่มีการติดตามผู้ป่วยด้วยการวัดระดับยา ดู Pharmacokinetic และ pharmacodynamic ทำให้ไม่สามารถตรวจสอบการกินยา ดู adherence ได้อย่างแน่นอน ทำได้เพียงแต่การนับเม็ดยาและใช้การถามตอบจดบันทึกของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีผลต่องานวิจัยได้หากผู้ป่วยไม่ได้กินยาจริงตามเวลา
5. ไม่ได้มีการติดตาม และตรวจสอบคุณภาพของยาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิด ในรุ่นการผลิต (lot product) ของยาที่ผลิตและนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ว่ามีปัญหาทางเชิงคุณภาพ bioavailability หรือไม่ มีเพียงรายงานการผ่านการตรวจคุณภาพยาประจำปีเท่านั้น
6. การวัดค่า baseline skin reactivities ที่ตั้งต้นเพียงครั้งเดียว ไม่ได้วัดซ้ำก่อนกินยาใหม่ทุกครั้ง แต่ใช้ค่า baseline skin test ในการคำนวณหาเปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาทางผิวหนัง อาจเป็นปัจจัยทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ เพราะว่ามีโอกาสเกิดความผิดพลาดได้ ถ้าการวัดในครั้งแรก ตั้งต้นก่อนกินยานั้นมีความคลาดเคลื่อนด้วยเหตุผลใดใดก็ตาม

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits & Application)

หากผลการศึกษาพบว่าเปอร์เซนต์การลดลงของปฏิกิริยาทางผิวหนังที่ตอบสนองต่อฮีสตามีนที่ระยะเวลาต่างๆกันภายหลังการกินยา cetrizin® ไม่มีความแตกต่างกันกับยา zyrtec® และยา desloratadine จะได้มีความมั่นใจในเวชปฏิบัติในการใช้ยา generic product นี้ ซึ่งมีราคาถูกกว่ายา original มากถึง 10 เท่า

และเป็นผลต่อการแนะนำผู้ป่วยใช้ยา antihistamine ในกลุ่มยาที่นำมาวิจัยนี้อย่างต่อเนื่องมากกว่าการกินยาเป็นครั้งคราว เพื่อประสิทธิภาพที่ดีกว่าในการออกฤทธิ์ในการรักษาโรคภูมิแพ้ต่างๆ

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

1. Histamine and histamine receptor

History

กลไกการเกิดรอยนูนและแดง (Wheal และ Flare)

การจัดแบ่งประเภทของยาต้านฮีสตามีน (Classification of antihistamine)

Bioavailability Pharmacokinetics

ผลข้างเคียง(Adverse Effects and Toxicities)

ผลต่อระบบหัวใจ (Cardiac Effects) และ ผลต่อระบบประสาท (neurological effects)

ยาเกินขนาด (Overdose)

2. รายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการวิจัย

Zyrtec® : Drug information

Cetrizin® : Drug information

Desloratadine : Drug information

3. การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

การเกิดปฏิกิริยา hypersensitivity ของผิวหนัง

ส่วนประกอบที่สำคัญในการตรวจภูมิแพ้ทางผิวหนัง

วิธีการทำการทดสอบผิวหนัง Epicutaneous test หรือ skin prick test

ปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบผิวหนัง

ความปลอดภัยของการตรวจทดสอบสารภูมิแพ้ทางผิวหนัง skin test

การแปลผลการตรวจ

สาเหตุของผลบวกลวงและผลลบลวงของ skin prick test

ความสัมพันธ์ของ skin test กับอาการทางคลินิก

4. การเปรียบเทียบคุณสมบัติและประสิทธิภาพของ antihistamine

1. Histamine and histamine receptor

History

ฮีสตามีนถูกค้นพบเป็นครั้งแรกโดย Sir Henry Dale ในปี 1910 หลังจากนั้นมาอีกประมาณ 15 ปีจึงได้เป็นที่รู้จักถึงความสำคัญของสารฮีสตามีนนี้ว่าก่อให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ได้

ปี ค.ศ. 1937 ค้นพบ Histamine receptor

ปี ค.ศ.1942 ผลิตยาต้านฮีสตามีนรุ่นแรกได้เป็นครั้งแรก phenbenzamine (Antegan) ใช้ในการรักษา แต่ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของยา หลังจากนั้นผ่านมาอีก 10 ปี ถึงได้มีสามารถผลิตยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สองออกมาได้

ปี ค.ศ. 1986 พบว่ายาต้านฮีสตามีนบางชนิดก่อให้เกิดปัญหา cardiac toxicity

ปี ค.ศ. 1990 Sir James W Black เป็นผู้ค้นพบว่ายานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง histamine receptor

ปี ค.ศ. 1991 สามารถ clone H_2 receptor

ปี ค.ศ. 1993 สามารถ clone H_1 receptor

ปี ค.ศ. 1999 clone H_3 receptor

ปี ค.ศ. 1999 clone H_4 receptor

ฮีสตามีน เป็น mediator ชนิดหนึ่งที่หลั่งจาก mast cell สร้างมาจาก สาร L-histidine โดยการใช้เอมไซม์ 1-α histadine decarboxylase

เนื้อเยื่อที่พบว่ามีความเข้มข้นของ histamine สูงสุดอยู่ที่ ปอดและเยื่อบุต่างๆ (mucous membrane) ส่วนที่บริเวณผิวหนัง ฮีสตามีนส่วนใหญ่สร้างจาก mast cell ที่อยู่ที่บริเวณ dermis อย่างไรก็ตามพบว่า basophil ที่อยู่ในกระแสเลือดก็สามารถสร้างสารฮีสตามีนนี้ได้ด้วยเช่นกัน โดยส่วนใหญ่จะถูกสร้างและเก็บไว้ใน granules ของ mast cell และ basophil เมื่อเซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้นโดยกลไกต่างๆ ก็จะหลั่งสาร histamine และ mediator ต่างๆ ออกมา

Histamine หลั่งเข้ามาในกระแสเลือดภายในเวลา 2.5 นาที สูงสุดในเวลา 5 นาที และกลับสู่ระดับปกติในเวลา 30 นาที

ในปัจจุบันค้นพบ histamine receptor มี 4 receptor ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ที่บริเวณผิวหนัง ประกอบด้วย H_1-H_4 receptor แต่ที่เกี่ยวข้องกับ immediate hypersensitivity และภาวะภูมิแพ้นั้นได้แก่ H_1 receptor

Second-generation antihistamine ไม่ได้จับอย่าง specific กับ histamine receptor ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งเดียว แต่จับกับหลายตำแหน่งใน receptor ทำให้เกิด comparative dissociation times พบว่า desloratadine มี avidity สูงสุดกับ H_1 receptor

1.1 การจัดแบ่งประเภทของยาต้านฮีสตามีน (Classification of antihistamine)

เนื่องจากภายหลังการนำ antihistamine รุ่นแรกมาใช้ เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือง่วงนอน มีผลให้เกิดความผิดพลาดได้สูงในการขับขี่ยานพาหนะ และมีผลต่อการเรียนรู้ในเด็ก แม้ว่าเด็กอาจจะไม่มีความรู้สึกง่วงนอน[5] และอาการง่วงนอนไม่สามารถแก้ไขด้วยการให้กินยาก่อนนอน หรือปล่อยให้เกิดภาวะทนยา ซึ่งไม่ได้เกิดในผู้ป่วยทุกราย นอกจากนี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญอีกประการคือ มีความไม่เฉพาะเจาะจงกับ histamine receptor เท่านั้น เช่นสามารถสกัดกั้น muscarinic receptor ได้ด้วย เพราะพบว่าทั้งสอง receptor นี้มี homology กัน 42 % จึงได้มีการพยายามพัฒนายารุ่นที่สอง ซึ่งมีความสามารถละลายในไขมันได้ต่ำ ผ่าน blood brain barrier ได้น้อย ทำให้มีผลข้างเคียงทางสมองน้อยกว่า และยาในรุ่นที่ 3 ก็จะเป็นยาที่ได้รับการพัฒนาให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นอีกหลายประการ โดยมีความจำเพาะต่อตัวรับฮีสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์เร็วและฤทธิ์คงอยู่ได้นานขึ้นไปอีก

มีการแบ่งได้หลายวิธี เช่นแบ่งตามกลุ่มยา เช่น alkylamine, piperazines, piperidine, phenothiazine และอื่นๆ แต่ที่นิยมแบ่งในปัจจุบัน คือแบ่งตามการออกฤทธิ์ว่าทำให้ง่วงหรือไม่ง่วง ปัจจุบันแบ่งเป็น 3 ประเภท

1 First generation ได้แก่ brompheniramine, chlorpheniramine, dimethindene, pheniramine, tripolidine, buclizine, cyclizine, hydroxyzine, meclizine, oxatomide, azatadine, cyproheptadine, diphenylpyraline, ketotifen, carbinoxamine, clemastine, dimenhydrinate, diphenhydramine

2 Second generation ที่มีในประเทศไทยได้แก่ cetirizine, loratadine, terfenadine และ aztemizole นอกจากนั้นก็ยังมียาที่ไม่มีในประเทศไทย acrivastine, ebastine, levocabastine, mizolastine, azelastine, emedastine, epinastine, olopatadine

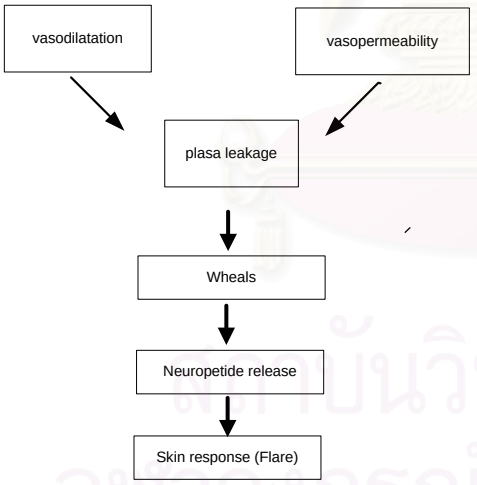
3 Third generation เป็นการนำ metabolite หรือ isomer ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง ได้แก่ levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine (ในบางที่จะจัดให้ fexofenadine และ desloratadine เป็น second generation) ยาในกลุ่มนี้มักเป็นอนุพันธ์ หรือเป็น enantiomer ของยารุ่นที่ 2 โดย ยา levocetirizine เป็น enantiomer ของยา cetirizine, ยา desloratadine เป็นอนุพันธ์ของยา loratadine, ยา fexofenadine เป็นอนุพันธ์ของยา terfenadine

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของ antihistamines [38]

Chemical class	Representative first-generation agent	Representative second-generation agent
Alkylamines	Chlorpheniramine	
Piperazine	Hydroxyzine	Cetirizine
Piperidine	Cyproheptadine	Desloratadine, fexofenadine loratadine
Ethanolamines	Diphenhydramine	
Ethylenediamines	Pyrilamine	
Phenothiazines	Promethazine	

1.2 กลไกการเกิดรอยนูนและแดง (Wheal และ Flare)

Wheal และ Flare นั้นเป็นปฏิกิริยาที่เกิดจากการที่สารฮีสตามีนไปจับกับ histamine receptor บน mast cell ที่บริเวณ postcapillary venule แล้วเกิดการหลั่งสารเคมีต่างๆออกมาโดยสารสำคัญที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาคือ histamine ปฏิกิริยานี้จะเริ่มเกิดขึ้นประมาณ 5 นาทีและสูงสุดประมาณ 30 นาที ทำให้เกิด plasma extravasation และ vasodilatation เกิดเป็นรอยบวมนูน (wheal) และรอยแดงรอบๆ (flare) ที่เกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด มีการหลั่งสาร neuropeptide เพิ่มเลือดไปเลี้ยงที่บริเวณผิวหนังเพิ่มขึ้น โดยรอยแดงจะมีขนาดใหญ่กว่ารอยนูนชัดเจน แต่มักมีขอบเขตไม่ชัดเจน ซึ่งรอยนูนและแดงนี้มักจะหายไปในเวลา 1 ชั่วโมง เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ขึ้นกับอวัยวะที่ histamine ไปออกฤทธิ์ดังนี้



- smooth muscle ทำให้เกิด vasodilatation และ bronchoconstriction
- endothelium increased permeability
- sensory nerves stimulation, burning, itching
- lung prostanoid secretion
- goblet cell decreased mucus viscosity

แผนภูมิภาพที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของสารฮีสตามีนที่ผิวหนัง

สารฮีสตามีนก่อให้เกิดอาการทางจมูก sneezing, rhinitis, rhinorrhoea, erythema, pruritus และอาการของ urticaria

การศึกษา Receptor binding ในหลอดทดลอง

desloratadine เลือกจับกับ H_1 receptors มากกว่า H_2 หรือ muscarinic receptors 4-60 เท่า [6] และเชื่อว่ามีความสามารถในการจับกับ H_1 receptors ได้มากกว่ายาอื่น (≈ 100–200 times > loratadine และ fexofenadine; ≈ 60times > ebastine; ≈ 50 times > cetirizine)[7]

1.3 Bioavailability and Pharmacokinetics

โดยทั่วไปพบว่ายาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สอง มีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี แต่ไม่ค่อยผ่าน blood brain barrier ออกฤทธิ์ได้ยาว จึงใช้ขนาดวันละหนึ่งครั้งได้ค่อนข้างดี มีความ specificity ต่อ histamine receptor มากกว่า first-generation antihistamines ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดผลข้างเคียงได้น้อยกว่า first-generation antihistamines โดยเฉพาะ cardiac toxicity ได้แสดงคุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ และเภสัชวิทยา ของยา 2 ชนิดที่ใช้ในงานวิจัยนี้ไว้ดังตาราง 2 นี้

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของ Pharmacokinetic และ pharmacodynamic properties

Parameter	Cetirizine(8)	Desloratadine[6, 8]
tmax (h)	0.8	4
Onset of action (h)	1-1.5	0.5-3
F (%)	70-96	87
F, food effects	delay	No effect
Vd (L/kg)	0.5	NA
Affinity to H_1receptors (nmol/l)	6.3	NA
Protein binding (%)	88-90	73-77
First-pass metabolism	limited	Moderate
Hepatic metabolism	negligible	CYP3A4
Active metabolites	none	Hydroxylated
Elimination		
renal (%)	70	44
fecal (%)	10	44
t1/2 (h)	7	13-30
Duration of action (h)	24	24
Steady state	3	6

CYP = cytochrome P450; **F** = fraction absorbed orally; **NA** = not available

t1/2 = elimination half-life; **tmax** = time after oral dose administration until maximal plasma concentration; **Vd** = volume of distribution

ตารางที่ 3 Second-generation antihistamine half-life (in hours) in special populations

Parameter	Cetirizine	Desloratadine
Elderly	12	42
Children	5-7	15
Infant	3	NA
Liver disease	14	NA
Renal failure	19	24

NA = not available

เนื่องจากยา desloratadine ไม่มีปฏิกิริยาต่อ P-glycoprotein (P-gp) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้สูงอายุ

1.4 **ผลข้างเคียง**(Adverse Effects and Toxicities)[9]

ใน control trial ต่างๆ ผลข้างเคียงของ second-generation antihistamine มักเท่ากับยาหลอก ผลข้างเคียงส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย ก่อให้เกิดความรำคาญ ไม่มีอันตรายรุนแรง และส่วนใหญ่อาการดีขึ้นได้เอง กลุ่มที่มีอาการมากจนต้องหยุดใช้ยาพบน้อยกว่า 3 % แต่อย่างไรก็ตามยังมีรายงานของผลข้างเคียงที่รุนแรงเป็นรายบุคคลอยู่บ้างดังตารางที่

ตารางที่ 4 Adverse effects (% of patients) with Second-generation antihistamine

Parameter	Cetirizine[10]	Desloratadine [11]
Drowsiness/somnolence	13.7	2.1
Headache	>2	NA
Fatique	5.9	2.1
Dry mouth	5.0	3.0
Pharyngitis	2.0	4.1
Dizziness	2.0	NA
Gastrointestinal distress	> 2.0	NA
Dysmenorrhoea	NA	2.1

NA = not available

1.5 **ผลต่อระบบประสาท** (CNS Effects)

Histamine เป็น neurotransmitter ที่ควบคุมการตื่นตัวระหว่างตื่นของคนเรา ดังนั้นการที่ไปยับยั้งสารนี้ในส่งย่อมส่งผลให้เกิดอาการง่วงนอน สะลึมสะลือ ซึ่งพบได้เป็นส่วนใหญ่ในยาต้านฮีสตามีนชนิดแรก ด้วยคุณสมบัติสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี แต่สำหรับยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สองนี้ (Second-generation antihistamine) พบได้น้อยมากจนทำให้เรียกยาในกลุ่มนี้ว่า เป็นยาต้านฮีสตามีนชนิดไม่ง่วง (nonsedating antihistamine)

มีรายงานการสำรวจการใช้ยานี้ในประเทศอังกฤษในปี 1989-1997 ในกลุ่มแพทย์ผู้สั่งยา[12] ต้านฮีสตามีนรุ่นที่สองมากกว่า 43,000 รายพบว่า เกิดอาการกดระบบประสาทจากยา < 1% ของผู้ป่วย และไม่พบว่าเกิดอุบัติเหตุหรืออันตรายจากการใช้ยานี้เพิ่มขึ้นกว่าปกติ อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงเหล่านี้จะพบได้มากในเดือนแรกที่เริ่มใช้ยา มากกว่าเดือนหลังๆ แต่พบว่า cetirizine กดระบบประสาทมากกว่ายาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สองมากว่าถึง 3.5 เท่า

ตารางที่ 5 Physicians' questionnaire-reported drowsiness related to antihistamines [12]

Antihistamine	Cohort	No. of events	Incidence density[a]	Odds ratio	p-Value
Cetirizine	9554	68	7.3	3.53	<0.001
Fexofenadine	16 638	24	0.3	0.63	0.1
Loratadine	9308	19	1.2	1.0 (baseline)	

a Number of reports of each event per thousand patient-months of exposure to the drug.

มีรายงานวิจัยการเปรียบเทียบผลข้างเคียงทางระบบประสาทของยาสองชนิดนี้ โดยใช้การวัดหลายอย่างแตกต่างกันไปเช่น EEG changes, sleep latency, sleepiness หรือ wakefulness score, ผลของ psychomotor function (การขับรถ,การขับเครื่องบิน,การทำงานต่างๆ), การเปลี่ยนแปลงของ cognitive function (การเรียนรู้,ความจำ,ความสามารถในการเข้าใจและเรียนรู้) ซึ่งผลที่แสดงออกมาก็แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ยากที่จะนำมาแสดงเทียบกันได้ การแปลผลจะต้องระมัดระวัง และบางรายงานวิจัยก็ยังมีคุณภาพที่ไม่ค่อยดีนัก กล่าวโดยรวมได้ว่ายา desloratadine มีผลการกดระบบประสาทได้น้อย ไม่ค่อยแตกต่างจากยาหลอก มีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่เกิดอันตราย ส่วนยา cetirizine นั้นในช่วงแรกของการใช้ยาจะพบได้มากกว่ายาต้านฮีสตามีนรุ่นที่สองชนิดอื่น แต่อาการจะดีขึ้น ไม่เป็นที่สังเกต และก่ออันตรายเมื่อใช้ต่อไปอีกระยะหนึ่ง

1.6 **ผลต่อระบบหัวใจ** (Cardiac Effects)

เนื่องจากมีรายงานถึงผลข้างเคียงทางระบบหัวใจ เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ จนเสียชีวิตในยาต้านฮีสตามีนรุ่นแรก ยา terfenadine และ astermizole ดังนั้นจึงมีการระมัดระวังในการใช้ยาต้าน

ฮีสตามีนรุ่นที่สอง แต่ไม่พบว่ายากลุ่มนี้เกิดปัญหากับหัวใจแต่อย่างไร ทั้งในการรายงานวิจัยการติดตามผู้ป่วย หรือรายงานการเฝ้าระวังติดตามผลข้างเคียงของยาภายหลังการขาย

จากรายงาน ADRs ขององค์การอนามัยโลกใน 17 ประเทศ พบว่ามี 1 รายที่เกิด fatal ventricular fibrillation สัมพันธ์กับการใช้ยา cetirizine (ในรายงานทั้งหมด 763 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ได้ 0.005 รายต่อล้านเม็ด)[13]

การศึกษา cohort UK-based General Practice Research Database[14] ผู้ป่วย 197,425 ราย ได้รับการจ่ายยาต้านฮีสตามีนตามีนรุ่นที่สอง 59,216 จากการจ่ายยาต้านฮีสตามีนทั้งสิ้น 513,012 dose พบว่า cetirizine มีความเกี่ยวข้องกับผู้ป่วย 2 รายที่เกิด ventricle arrhythmia (3.6/10,000 ราย-ปี) คิดเป็น relative risk ต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ 7.9 เท่าของการไม่ใช้ยา

ไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงของยา desloratadine

1.7 ผลข้างเคียงรุนแรง(Serious side effects)

มีรายงานเป็น case report ดัง ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 Serious adverse events reported with second-generation antihistamines

Drug	Adverse events
Cetirizine	Hepatitis/jaundice; serum bilirubin level 10.8 mg/dL; recovery upon discontinuation[15] Hepatitis; alanine transaminase level 1045 IU/L; recovery upon discontinuation[16] Hepatitis/cholestasis; alkaline phosphatase level 825 U/L; recovery upon discontinuation[17] Urticaria; positive intradermal challenge tests; resolution upon discontinuation[18] Urticaria; recurrence upon oral rechallenge; resolution upon discontinuation[19, 20] Urticaria; recurrence upon oral rechallenge and scratch testing; resolution upon discontinuation[21, 22] Fixed drug eruption; recurrence upon oral rechallenge; resolution upon discontinuation[23]

	Oculogyric crisis recurrence upon oral rechallenge; resolution upon discontinuation[22]
	Gynaecomastia with hyperprolactinaemia; gradual resolution upon discontinuation[24]
Desloratadine	Hepatitis; aspartate transaminase level 1873 U/L when given with fluconazole; resolution upon discontinuation[25]

1.8 ยาเกินขนาด (Overdose)

มีรายงานผู้ป่วยที่ได้ยาเกินขนาดจากอุบัติเหตุ ไม่ตั้งใจ ได้แก่ เด็ก asthma และ ezcema อายุ 18 เดือนได้ cetirizine solution 18 cc (180 mg) มีเพียงอาการ agitation ไม่พบว่าเกิด cardiac arrhythmia แต่อย่างใด คิดว่าส่วนหนึ่งเกิดจากการที่ได้รับการรักษาเร็ว ช่วยให้อาเจียนออกมาตั้งแต่แรก

การศึกษาย้อนหลังที่สหรัฐอเมริกาในปี 2000[26] พบว่ามี 146 รายอายุตั้งแต่ 4 เดือน-50 ปี (mean 5.4 ปี)ที่สงสัยว่าจะเกิด cetirizine เกินขนาด ได้รับยาขนาดตั้งแต่ 1-500 mg (เฉลี่ย 43 มก. ในผู้ใหญ่ และ 1.8 มก./กก. ในเด็ก) ได้รับการล้างท้อง 53 ราย ไม่มีการรักษาอื่น อาการที่พบได้แก่ อาการง่วงนอน 9 ราย กระสับกระส่าย 7 ราย หัวใจเต้นเร็ว 5 ราย (กลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่พยายามฆ่าตัวตาย ได้รับยาในขนาดตั้งแต่ 80-500 มก. ซึ่งเป็นยาขนาดที่สูงมากมารพ.ภายใน 24 ชม.) ความดันโลหิตสูงขึ้น 2 ราย รูม่านตาขยาย 1 ราย จากรายงานกลุ่มนี้ทำให้ทราบว่า cetirizine ที่สูงกว่าขนาดปกติมากกว่า 4 เท่าที่ 24 ชม.หลังได้รับยา ไม่ได้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทและหัวใจที่เป็นอันตรายรุนแรง

ตารางที่ 7 Recommended daily oral dosage of second-generation antihistamines

Drug	Adults	Children	Elderly	Renal impairment	Hepatic impairment
Cetirizine	5–10mg	6–11 years: 5–10mg 0.5–5 years: 2.5–5mg	5–10mg	5mg	5mg
Desloratadine	5mg	>12 years: 5mg	5mg	5mg every 48 hours	5mg every 48 hours

ตารางที่ 8 Drug non-interaction studies with newer second-generation antihistamines

Drug/interactant	Design	Effect studied
Cetirizine		
Cimetidine	RCT	Cetirizine levels
Erythromycin	RCT	QT interval
Alcohol (ethanol)	RCT	Psychomotor/driving performance
Alcohol	RCT	Somnolence/driving performance
Alcohol	RCT	Somnolence/psychomotor test scores
Theophylline	RCT	Theophylline/cetirizine clearance
Desloratadine		
Azithromycin	RCT	Desloratadine clearance; QT interval
Daunorubicin	Lab	MDR cells presenting P-gp
Alcohol	RCT	Psychomotor test scores
Fluoxetine	RCT	Desloratadine levels
Erythromycin	RCT	Desloratadine levels; QT interval
Ketoconazole	RCT	Desloratadine levels; QT interval

Lab = laboratory/cell or tissue investigation; **MDR** = multidrug resistant clone; **P-gp** = P-glycoprotein; **RCT** =randomised controlled trial

1.9 **คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา**(Pharmacokinetics) **ของ** H1-antihistamines

ทั้งยาต้านฮีสตามีนรุ่นแรก และรุ่นที่สอง มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาดังนี้

ตารางที่ 9 **แสดงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ** H1-antihistamines

Antihistamine	Peak plasma concentration	Elimination half life	Onset of action (h)	Duration of action (h)
Diphenhydramine	1.7 ± 1.0	9.0 ± 2.5	2	12
Hydroxyzine	2.1 ± 0.4	20.0 ± 4.1	2	24
Cetirizine	1.0 ± 0.5	6.5–10	1	24
Loratadine	1.2 ± 0.3	7.8 ± 4.2	2	24
Desloratadine	1–3	27	2	24
Fexofenadine	2.6	14	2	24

ตารางที่ 10 **คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา** distribution volume of some H1 antihistamines

Antihistamine	Apparent distribution volume (L/kg)
Chlorpheniramine	5.9 ± 0.9
Diphenhydramine	3.3
Hydroxyzine	16.0 ± 30.5
Loratadine	120.0 ± 80.0
Fexofenadine	5.6 ± 0.7
Terfenadine	2.6 ± 0.3
Cetirizine	0.4 ± 0.2

2. รายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการวิจัย

Zyrtec® : Drug information [27, 28]

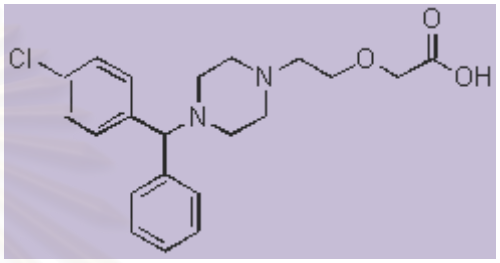
ข้อมูลยา Zyrtec®

ชื่อการค้า Thailand/U.S. Brand Names Zyrtec®

ชื่อสามัญ cetirizine dihydrochloride 10 mg tablet

ชื่อบริษัทและผู้แทนจำหน่าย บริษัท UCB จำกัด ประเทศไทย

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา(PHARMACOLOGY) Antihistamine



เป็น piperazine derivative และเป็น carbozylated metabolite of hydoxyzine ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้าง racemic mixture ที่ผสมกันระหว่าง 2 enantiomers คือ levocetirizine (R enantiomer) และ dextrocetirizine (S enantiomer) แต่ตัวที่ออกฤทธิ์จริง คือ levocetirizine มี molecular weight 461.82 แม้ว่าจะมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ hydroxyzine แต่ cetirizine ก็ไม่ซึมผ่านระบบประสาทส่วนกลาง

คุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์(PHARMACODYNAMICS / KINETICS)[29]

Onset of action	: 15-30 นาที
Absorption	: Rapid
Protein binding,plasma	: Mean 93%
Metabolism	: Limited hepatic
Half-life elimination	: 8 ชั่วโมง
Time to peak,serum	: 1 ชั่วโมง
Excretion	: urine 70%, feces 10%
Inactive Ingredients	: Lactose, magnesium stearate, povidone, titanium dioxide, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol, and corn starch

ขนาดยาในผู้ใหญ่ – Perennial หรือ seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria: รูปแบบรับประทาน : 5-10 มก. วันละครั้ง ขึ้นกับความรุนแรงของอาการ

ขนาดยาในเด็ก

Perennial allergic rhinitis, chronic urticaria: รูปแบบรับประทาน

6-12 เดือน : 2.5 มก. วันละครั้ง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

12 เดือนถึง <2 ปี : 2.5 มก. วันละครั้ง เพิ่มขนาดได้ถึง 2.5 มก.ทุก12ชม.

Perennial or seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria: รูปแบบรับประทาน

2-5 ปี : 2.5 มก. วันละครั้ง เพิ่มขนาดได้ถึง 2.5 มก.ทุก12ชม. หรือ 5 มก. วันละครั้ง

ตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปใช้ขนาดเดียวกับผู้ใหญ่

ขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ – Oral: Initial: 5 มก. วันละครั้ง; อาจจะเพิ่มได้ถึง 10 มก./วัน

Note: บริษัทยา recommends 5 มก./วัน ในผู้ป่วยที่อายุ ≥ 77 ปี

ขนาดยาในผู้ป่วยไตวาย

เด็กอายุ <6 ปี ไม่แนะนำให้ใช้ Cetirizine

เด็กอายุระหว่าง 6-11 ปี: <2.5 มก. วันละครั้ง

เด็ก ≥ 12 และ ผู้ใหญ่ แบ่งตาม

Clcr 11-31 mL/ or hemodialysis: Administer 5 mg once daily

Clcr<11 mL/minute, not on dialysis: Cetirizine use not recommended

ขับออกโดยการฟอกไต < 10%

ขนาดยาในผู้ป่วยตับวาย

เด็กอายุ <6 ปี ไม่แนะนำให้ใช้ Cetirizine

เด็กอายุระหว่าง 6-11 ปี: <2.5 มก. วันละครั้ง

เด็ก ≥ 12 และ ผู้ใหญ่: 5 มก. วันละครั้ง

รูปแบบ (DOSAGE FORMS)

ยาน้ำ Syrup, hydrochloride: 5 mg/5 mL (120 mL, 480 mL) [แต่งรส banana-grape]

ยาเม็ด hydrochloride: 5 mg, 10 mg

การใช้ยา(ADMINISTRATION) –สามารถรับประทานได้ทั้งท้องว่าง และพร้อมอาหาร

ผลข้างเคียงของยา (ADVERSE REACTIONS SIGNIFICANT)

พบมากกว่า 10%

ระบบประสาท : ปวดศีรษะ (เด็กพบได้11-14%, placebo 12%), ง่วงซึม (ผู้ใหญ่14%, เด็ก 2-4%)

2-10%

ระบบประสาท : ง่วงนอน (เด็ก 9%, ผู้ใหญ่<2%), ไม่มีแรง (ผู้ใหญ่ 6%), เพลีย (4%), เวียนศีรษะ (ผู้ใหญ่ 2%)

ระบบทางเดินอาหาร : ปวดท้อง (เด็ก 4-6%), ปากแห้ง (ผู้ใหญ่ 5%), ท้องเสีย (เด็ก 2-

3%), คลื่นไส้ (children 2% to 3%, placebo 2%), อาเจียน (เด็ก 2-3%)

ระบบทางเดินหายใจ : เลือดกำเดา (เด็ก 2-4%, placebo 3%), คอหอยอักเสบ (เด็ก3-6%, placebo 3%), หลอดลมตีบ (เด็ก 2-3%, placebo 2%)

น้อยกว่า 2% (ข้อมูลเฉพาะที่มีอันตรายต่อชีวิต):

anaphylaxis, angioedema, ataxia, chest pain, confusion, convulsions, depersonalization, depression, edema, fussiness, hallucinations, hemolytic anemia, hepatitis, hypertension, hypotension (severe), irritability, liver function abnormal, nervousness, ototoxicity, palpitation, paralysis, paresthesia, photosensitivity, rash, suicidal ideation, suicide, taste perversion, tongue discoloration, tongue edema, tremor, visual field defect, weakness

ข้อห้ามใช้(CONTRAINDICATIONS) – Hypersensitivity ต่อยา cetirizine, hydroxyzine, หรือส่วนประกอบของยา

ข้อพึงระวัง(WARNINGS / PRECAUTIONS)

- ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคตับ หรือ โรคไต และผู้สูงอายุ
- ไม่แนะนำในหญิงให้นมบุตร
- อาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน ระมัดระวังในการขับรถ ทำงานกับเครื่องจักรกล[30]
- Safety และ efficacy ในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือนไม่มีข้อมูล

DRUG INTERACTIONS – ยาที่ผ่าน CYP3A4 (minor)

Increased toxicity: เมื่อใช้ร่วมกับ CNS depressants, anticholinergics

การกินยาร่วมกับอาหาร: ทำให้ระดับยาสูงสุดลดลง และระยะเวลาไปถึงระดับยาสูงสุดเพิ่มขึ้น แต่ค่า AUC ไม่เปลี่ยนแปลง

การขจัดออก : ส่วนใหญ่ขจัดทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลง มีการ metabolism ยาเพียงเล็กน้อย โดยผ่านขบวนการ oxidative O-dealkylation การขจัดจะไม่ลดลงแม้ใช้เวลานาน

การใช้ร่วมกับสุรา (Ethanol): หลีกเลี่ยงการใช้สุรา เพราะกดระบบประสาทเพิ่มขึ้น

PREGNANCY RISK FACTOR – B

PREGNANCY IMPLICATIONS – ไม่มีรายงานในสัตว์ว่าทำให้เกิด teratogenic แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในหญิงตั้งครรภ์มีจำกัด

การให้นมบุตร(LACTATION) – ผ่านทางน้ำนมได้ ไม่แนะนำใช้ในหญิงให้นมบุตร

ราคายา

รูปแบบรับประทานชนิดเม็ด

10 มก. : 9.50 บาท

พิษจากยาเกินขนาด(TOXICOLOGY / OVERDOSE)

มีอาการง่วงซึม กระสับกระส่าย

การรักษา : ประคับประคองตามอาการ ยาไม่สามารถขับออกด้วยการฟอกไตได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Cetrizin® : Drug information[31]

ข้อมูลยา cetrizin®

ชื่อการค้า Thailand Brand Names Cetrizin®

ชื่อสามัญ cetirizine dihydrochloride 10 mg tablet

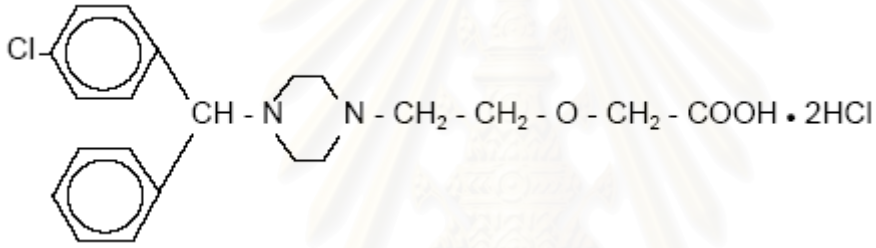
ชื่อบริษัทและผู้แทนจำหน่าย บริษัท ทีโอ เคมีคอลส์ (1979) จำกัด ประเทศไทย

ลักษณะยา (Product Description)

รูปแบบ(Dosage form) เม็ดรูปยาว ปลายมนสีขาว ชนิด film coated ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่ง อีกด้านหนึ่งเรียบ

อายุ (Shelf life) 3 ปี

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา Antihistamine H_1-receptor antagonist



กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism)

Completes with histamine for H_1-receptor site on effector cells in the gastrointestinal tract, blood vessels and respiratory tract

เภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetic)

Onset of action	: 15-30 นาที
Absorption	: Rapid
Protein binding,plasma	: Mean 93%
Metabolism	: Limited hepatic
Half-life elimination	: 8 ชั่วโมง
Time to peak,serum	: 1 ชั่วโมง
Excretion	: urine 70%, feces 10%

ข้อบ่งใช้ (indication)

รักษา seasonal allergic rhinitis และ conjunctivitis , Perennial allergic rhinitis, pruritus และ chronic urticaria

ขนาดยาและวิธีใช้ ผู้ใหญ่ และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี : 1 เม็ด วันละครั้ง

อาการไม่พึงประสงค์ (Side Effect)

ระบบประสาท >10%	: ปวดศีรษะ,ง่วงซึม
2-10%	: ง่วงนอน, ไม่มีแรง, เพลีย, เวียนศีรษะ
ระบบทางเดินอาหาร	: ปวดท้อง, ปากแห้ง, ท้องเสีย, คลื่นไส้,อาเจียน
ระบบทางเดินหายใจ	: เลือดกำเดา, คอหอยอักเสบ, หลอดลมตีบ

วิธีการเก็บรักษา (Storage& Stability)

ภาชนะปิดมิดชิดที่อุณหภูมิห้อง (23-25 ^{0}C)

คุณสมบัติทางเทคนิคของผลิตภัณฑ์

ปริมาณตัวยาสำคัญ	90-110% ของ Label Amount L.A.
Identification test	ตรวจผ่าน
Dissolution time	ไม่ต่ำกว่า 70% ของ L.A. ภายใน 45 นาที
Disintregration time	ไม่เกิน 30 นาที
Unformity of dosage units	85-115% ของ L.A.

ราคายา : 1 เม็ด ราคา 0.90 บาท (ราคาขายที่รพ.จุฬาลงกรณ์ 2549)

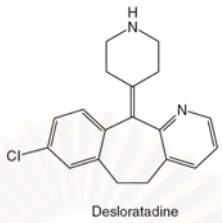
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Desloratadine : Drug information [32, 33]

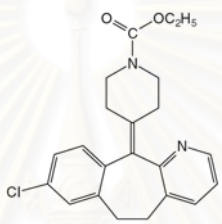
ข้อมูลยา Desloratadine

ชื่อการค้า Thai/U.S. BRAND NAMES – Aerius®

Chemical structures of desloratadine and loratadine.



Desloratadine



Loratadine

PHARMACOLOGIC CATEGORY : Antihistamine

Desloratadine จะถูกเมตาบอลิซึมเปลี่ยนเป็น 3-OH-desloratadine เมื่อรับประทานยาร่วมกับ enzyme inhibitors จะพบว่า AUC เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ยานี้ไม่มีผลยับยั้งต่อ cardiac potassium chloride channel ในหลอดทดลอง และพบว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคลื่นหัวใจแต่อย่างใด พบว่ายา desloratadine ไม่มีปฏิกิริยาต่อ P-gp ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ แต่การที่มี affinity สูงอาจไม่ได้หมายความว่ามีความเฉพาะเจาะจงต่อ receptor เสมอไป เช่น พบว่ามีผล antimuscarinic effect เมื่อหยด desloratadine ลงบนเยื่อบุตาของสัตว์ทดลอง แต่มีการศึกษาพบว่ายา desloratadine ไม่ได้ช่วยป้องกันหนูจากการกระตุ้น cholinergic ในขนาดที่สูง ขณะที่ relative efficacy จะบอกถึงผลประโยชน์ทางคลินิกได้ดีกว่า relative potency

In vitro ยา desloratadine จับกับ histamine receptor แบบ pseudoirreversible antagonist ยา desloratadine เป็นยาที่มี affinity ต่อ histamine receptor มี ฤทธิ์สูงกว่ายาอื่น มีฤทธิ์จับกับ H_1 receptor ได้สูงกว่า H_2 หรือ muscarinic receptor 15-50 เท่า

พบว่า desloratadine มีฤทธิ์ในการจับกับ H_1 receptor แรงกว่า loratadine, fexofenadine และ cetirizine ถึง 50-200 เท่า

ยา desloratadine ไม่มีฤทธิ์ antimuscarinic ที่ระดับยาที่ใช้ในการรักษาโรค

ที่ขนาดยา 5 มก. พบว่า ออกฤทธิ์ ในเวลา 28 นาที ในการรักษาผู้ป่วย SAR ที่ทำ pollen challenge

มีฤทธิ์ลดการคัดจมูกอย่างเด่นชัด ออกฤทธิ์ลดอาการคัดจมูกใน 30 นาที พบว่าที่ขนาดยา 5 มก. และ 7.5 มก. ไม่มีความแตกต่างกัน

มีการศึกษาว่าการให้ยาครั้งเดียวในคนปกติ desloratadine 5 มก. มีฤทธิ์ลดขนาดตุ่มนูนและแดงของผิวหนังหลังการได้รับสารฮีสตามีนน้อยกว่า fexofenadine 180 มก. และ cetirizine 10 มก. แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถบอกได้ว่าในผู้ป่วยภูมิแพ้ หรือผู้ป่วยลมพิษเรื้อรังจะมีผลของยาอย่างไร

PHARMACODYNAMICS / KINETICS

Onset of action	: 15-30 นาที
Absorption	: Rapid
การจับกับโปรตีน(Protein binding,plasma)	: Desloratadine 82-87% 3-hydroxydesloratadine 85-89%
Metabolism	: ผ่านทางตับ และได้ active metabolite คือ 3-hydroxydesloratadine ในภาวะ glucuronidation พบว่ามีการลดลงของ slow metabolizers ยานี้ ไม่พบว่ามีผลกระทบจาก CYP ในขนาดยาปกติ
Half-life elimination	: 27 ชั่วโมง
ระยะเวลาถึงขนาดยาสูงสุด(Time to peak,serum)	: 3 ชั่วโมง
การขับถ่าย	: ปัสสาวะ และอุจจาระในรูปเมตาบอไลท์

ขนาดยาในผู้ใหญ่ รูปแบบรับประทาน ขนาด 5 มก. วันละครั้ง

ขนาดยาในเด็ก

6-11 เดือน	: 1 มก. วันละครั้ง
12 เดือน ถึง 5 ปี	: 1.25 มก. วันละครั้ง
6-11 ปี	: 2.5 มก. วันละครั้ง
อายุมากกว่า12ปี	: ขนาดเดียวกับผู้ใหญ่

ขนาดยาในผู้สูงอายุ : ขนาดปกติสำหรับผู้ใหญ่

ขนาดยาในผู้ป่วยไตวาย

เด็ก ไม่แนะนำให้ใช้

ผู้ใหญ่: 5 มก. วันเว้นวัน

ขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ : 5 มก. วันเว้นวัน

รูปแบบ (DOSAGE FORMS)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยาน้ำ Syrup : 0.5 mg/mL (480 mL) [แต่งรส bubble gum]

รูปแบบยาเม็ด Tablet : 5 mg

ผลข้างเคียงของยา (ADVERSE REACTIONS SIGNIFICANT)

พบมากกว่า 10%

ระบบประสาท : ปวดศีรษะ (14%)

1% to 10%:

ระบบประสาท : อ่อนเพลีย (2-5%), ง่วงนอน (2%), เวียนศีรษะ (4%)

ระบบต่อมไร้ท่อ : ประจำเดือนมาไม่ปกติ(2%)

ระบบทางเดินอาหาร : ปากแห้ง ตาแห้ง(3%), คลื่นไส้(5%), จุกเสียดท้อง(3%)

ระบบกล้ามเนื้อ : ปวดเมื่อย(2-3%)

ระบบทางเดินหายใจ : คอหอยอักเสบ(3-4%)

มีรายงานผลข้างเคียงเป็นรายหลังการใช้ยา:

Anaphylaxis, bilirubin increased, dyspnea, edema, hypersensitivity reactions, liver enzymes increased, palpitation, pruritus, rash, tachycardia, urticaria

ข้อห้ามใช้(CONTRAINDICATIONS) – Hypersensitivity ต่อยา desloratadine, loratadine หรือส่วนประกอบของยา

ข้อพึงระวัง(WARNINGS / PRECAUTIONS)

- ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคตับ หรือ โรคไต
- ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ที่ทราบว่าเป็น slow metabolizers ของ desloratadine (มีอุบัติการณ์ผลข้างเคียงพบได้มากขึ้น)
- Safety และ efficacy ในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือนไม่มีข้อมูล

DRUG INTERACTIONS

Erythromycin: Cmax และ AUC ของ desloratadine และเมตาบอไลท์เพิ่มขึ้น แต่ไม่พบว่ามีอาการทางคลินิกที่เป็นปัญหาจากการให้ยาร่วมกัน

Ketoconazole: Cmax และ AUC ของ desloratadine และเมตาบอไลท์เพิ่มขึ้น แต่ไม่พบว่ามีอาการทางคลินิกที่เป็นปัญหาจากการให้ยาร่วมกัน

ETHANOL / NUTRITION / HERB INTERACTIONS – ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลง เมื่อได้รับยา desloratadine ร่วมกับแอลกอฮอล์ และอาหาร

PREGNANCY RISK FACTOR – C

PREGNANCY IMPLICATIONS – ยังไม่มาการศึกษาที่ชัดเจนในหญิงตั้งครรภ์ แนะนำให้ใช้ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้จริงๆ

LACTATION – ยานี้ผ่านทางน้ำนมได้ ไม่แนะนำให้ในขณะเลี้ยงลูกด้วยนมแม่

พิษจากยาเกินขนาด(TOXICOLOGY/OVERDOSE COMPREHENSIVE)

ข้อมูลจำกัดที่ขนาดการใช้ที่ 45 มก./วัน พบว่ามีอาการซึมเซา และมีจำนวนน้อยที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและระยะ QTc interval ซึ่งไม่มีความสำคัญทางคลินิก

การรักษา : ประคับประคองตามอาการ Desloratadine และเมตาบอไลท์ไม่สามารถขับออกทางการฟอกไตได้

ราคายา : ขนาด 5 mg รพ.จุฬา จำหน่าย 20 บาท

รพ.ศิริราช จำหน่าย 30 บาท

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. การทดสอบภูมิแพ้ผิวหนัง

Allergic skin test

การทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังเป็นวิธีที่จะยืนยันการวินิจฉัยและหาสาเหตุว่าผู้ป่วยแพ้สารอะไร หรือใช้ในการประเมินผลการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารที่กระตุ้นเข้าไป เช่น histamine หรือ สารก่อภูมิแพ้ต่างๆ เป็นการดูปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิด Immediate Hypersensitivity Reponse มีความแตกต่างของวิธีในการทำ เกณฑ์ในการตัดสินผลการทดสอบ และการแปรผล ต่างกันออกไป

3.1 การเกิดปฏิกิริยา hypersensitivity ของผิวหนัง

ปกติผิวหนังของคนจะมี T lymphocyte กระจายทั่วไปบริเวณรอบ vascular plexus ในชั้น dermis และบางส่วนในชั้น epidermis โดยที่ไม่มี B lymphocyte[34] และมี mast cell ประมาณ 5,000 – 12,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยพบมากบริเวณหลอดเลือดและเส้นประสาท[35]

เมื่อ allergen เข้าสู่ผิวหนังจะเกิดปฏิกิริยา IgE mediated reaction โดยมี influx ของ plasma fluid เข้ามาใน 5 นาที จากนั้นจึงพบ mast cell และ inflammatory cells อื่นๆ โดยเฉพาะ neutrophil และ eosinophil ซึ่งปฏิกิริยาดังกล่าวนี้อาจเป็นปฏิกิริยาทางอิมมูนคือมี allergen มากระตุ้น หรือปฏิกิริยาที่ไม่ใช่อิมมูนเช่นเกิดจาก mast cell secretagogue หรือ histamine มากระตุ้น โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นแบ่งเป็น Immediate reaction และ Late phase reaction [36]

3.11 ปฏิกิริยาแบบเฉียบพลัน (Immediate Hypersensitivity Reponse)

การที่จะเข้าใจเรื่องการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังจะต้องเข้าใจการทำงานของ IgE mast cell และกระบวนการเกิด Immediate Hypersensitivity Reponse ซึ่งเริ่มต้นจากเมื่อสารก่อภูมิแพ้ (allergen) เข้าสู่ผิวหนัง จะถูกจับและย่อยด้วย antigen presenting cell เช่น macrophage, dendritic cell และ Langerhans cell แล้วนำสารก่อภูมิแพ้นั้นไปเสนอต่อ T lymphocyte เกิดการกระตุ้นให้ T lymphocyte สร้าง cytokine เช่น interleukin(IL)-4 ซึ่งจะไปกระตุ้นให้ B lymphocyte สร้าง Ig E ซึ่งจะมีความจำเพาะกับสารก่อภูมิแพ้นั้นๆหลั่งออกมา ไปตามกระแสเลือด และมีส่วนหนึ่งที่เกาะอยู่บนผิวของ mast cell

เมื่อร่างกายได้รับสารนั้นซ้ำอีก Ig E ที่เกาะอยู่บนผิวของ mast cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่ที่บริเวณผิวหนัง พบได้มากมายถึง 7,000-10,000 cell/mm^3 ซึ่งเป็นเซลล์ที่มี Ig E high affinity receptor จำนวนมากที่ผิวเซลล์ จะจับกับสารก่อภูมิแพ้ ที่บริเวณ antigen binding site (Fab) ก่อให้เกิดการ cross linking ของ Ig E receptor ขึ้นหลายๆโมเลกุล และกระตุ้นให้ mast cell แตกทำลาย มีการหลั่งสาร mediator ต่างๆออกมา ที่สำคัญได้แก่ histamine ซึ่งถ้าเกิดที่ผิวหนัง ก็จะเห็น

ปฏิกิริยาเป็นรอยนูน (wheal) และแดง (flare)เกิดขึ้นภายใน 15-20 นาทีหลังได้รับสารก่อภูมิแพ้นั้น และจะหายไปใน 30-60 นาที

รอยนูน (wheal) เป็นผลของ vascular effect จาก histamine ทำให้เส้นเลือดเสีย permeability และเพิ่ม skin blood flow

รอยแดง (flare) เกิดจาก histamine ไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารเคมีที่ทำให้หลอดเลือดที่บริเวณผิวหนังขยายตัว เห็นเป็นรองแดง ขอบเขตไม่ชัดเจน แยกยาก มักมีขนาดใหญ่กว่า wheal มีความผิดพลาดของการวัดได้มากกว่า จึงไม่ค่อยนิยมใช้เป็นเกณฑ์ในการวัด

3.12 ปฏิกิริยาแบบล่า (Late phase allergic response)

เกิดจาก chemotactic factors ที่ mast cellหลั่งออกมาไปกระตุ้นเซลล์ต่างๆ ได้แก่ eosinophils, basophils, monocytes, lymphocytes ซึ่งเซลล์ต่างๆ เหล่านี้ก็จะหลั่ง mediators ออกมาเช่นกันได้แก่ platelet activating factor, leukotrienes, prostaglandins รวมทั้ง histamine ทำให้เกิดการอักเสบต่อเนื่องโดยจะเกิดหลังการกระตุ้นประมาณ 1-2 ชั่วโมง และมีปฏิกิริยาสูงสุดที่ 6-12 ชั่วโมง Late phase reaction นี้พบได้ประมาณร้อยละ 50 และมักพบร่วมกับ Immediate reaction[36, 37]

ในบางรายของผู้ป่วยที่ทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง จะเกิดปฏิกิริยาตอบสนองแบบล่า คือเริ่มเกิดปฏิกิริยาที่ 3 ชม. และมีปฏิกิริยาสูงสุดที่ 4-8 ชม. หายไปภายใน 12-24 ชม.

และในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดปฏิกิริยาตอบสนองทั้งสองอย่างเรียกว่า dual หรือ biphasic phase reaction ในผู้ป่วยภูมิแพ้นั้น พบว่ามีปฏิกิริยาตอบสนองเป็นแบบ isolated immediate 20%, isolated late 6-14%, dual reaction 66-85%

3.2 **ส่วนประกอบที่สำคัญในการตรวจภูมิแพ้ทางผิวหนัง**

3.2.1 Allergen extracts

คือน้ำยาที่สกัดออกมาจากสารก่อภูมิแพ้ เช่นจากไรฝุ่น ละอองเกสรดอกหญ้า แมลงสาบ เป็นต้น โดยนำมาจากสารธรรมชาติมาผ่านขั้นตอบขบวนการทำให้บริสุทธิ์ และปราศจากเชื้อโรค โดยที่โปรตีน หรือสาร polysaccharide ที่เป็น allergen นั้นไม่เสื่อมคุณภาพลง ยังคงคุณสมบัติการเป็นสารก่อภูมิแพ้นั้นอยู่ หลังจากนั้นก็นำมาผสมกับสารละลายเจือจางเพื่อให้ได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมในการนำมาทดสอบภูมิแพ้โดยไม่ก่อให้เกิดความระคายเคืองจากความเข้มข้นที่มากเกินไปจนเกิดปฏิกิริยาผลบวกลวง และผสมสารบางอย่างเพื่อป้องกันการสูญเสียสมรรถภาพของ allergen เช่น 50% glycerol, 0.03% human serum albumin

3.2.2 Histamine

Histamine สามารถก่อให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางผิวหนังเป็นรอยตุ่มนูน แดง (wheal and flare) หลังได้รับสาร histamine เข้าไปทางผิวหนังในเวลา 15-20 นาทีเช่นเดียวกับปฏิกิริยาแบบเฉียบพลัน (immediate skin response) แต่ไม่ได้ผ่าน Ig E mechanism หากเกิดจากสารฮีสตามีนที่ได้รับเข้าไปมีผลต่อการกระตุ้น mast cell ในบริเวณผิวหนังนั้นโดยตรง เป็นลักษณะ target organ response

นิยมใช้ histamine hydrochloride หรือ histamine phosphate ที่ความเข้มข้น 1 มก./มล. (5.43 mmol/l) เป็น positive control แต่ก็มีผู้แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นของ histamine hydrochloride ที่ 10 มก./มล. (54.3 mmol/l) ซึ่งจะมีค่า equivalent กับ 6.14 มก./มล. ของ histamine base และมีค่า coefficiency of variation ของการตรวจด้วย histamine hydrochloride ที่ 10 มก./มล. ต่ำกว่าเมื่อใช้ histamine hydrochloride ที่ 1 มก./มล.

3.3 วิธีการทำการทดสอบผิวหนัง Epicutaneous test หรือ skin prick test

เริ่มใช้ครั้งแรกโดย Lewis และ Grant ในปี 1924 จากนั้นได้มีการดัดแปลงและนำมาใช้อย่างแพร่หลายโดย Pepys เรียกว่า Pepys' method ทำได้โดยการหยดสารสกัด (extract) ลงบนผิวหนังบริเวณท้องแขนหรือหลัง แล้วใช้เข็มสะกิด (prick) หรือทิ่ม (puncture) ผ่านผิวหนังชั้น epidermis เท่านั้น เบาๆ ไม่ควรมีเลือดออก ให้เข็มทำมุมประมาณ 60-70 องศากับผิวหนัง ทิ้งไว้ประมาณ 15-30 นาที จะเช็ดน้ำยาสารสกัดออกหรือไม่ก็ได้ อ่านผลโดยวัดขนาดของรอยบวม (wheal) หรือร่วมกับรอยแดง (flare) ที่เกิดขึ้น

วิธีนี้เป็นวิธีที่แนะนำเป็นวิธีแรกในการตรวจวินิจฉัยโรคภูมิแพ้โดยทั่วไป เนื่องจากเป็นวิธีที่ปลอดภัย โอกาสเกิด systemic reaction น้อยมากและน้อยกว่าการทำ intradermal testing นอกจากนี้ยังทำได้ง่าย ใช้เวลาน้อย น้ำยาที่ใช้ไม่ต้องนำมาเจือจางทำให้มีความคงทนดีกว่าและผลที่ได้มีความสัมพันธ์ทางคลินิกมากกว่า intradermal testing

3.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบผิวหนัง

1. ตำแหน่งของการทดสอบ (site of testing)
    a. พบว่าที่บริเวณหลัง (back)ให้ผลการทดสอบมากกว่าที่บริเวณท้องแขน (forearm) พบว่าขนาดของ wheal และ flare ที่ท้องแขนเล็กกว่าที่หลัง 27% และ 14% ตามลำดับ โดยทั่วไปหลังช่วงบน จะมี reactivity สูงกว่าหลังด้านล่าง อย่างไรก็ตาม Nelson และคณะพบว่าหลังด้านล่างมี reactivity สูงกว่าหลังด้านบน

b. ส่วนที่บริเวณท้องแขนพบว่า ผิวหนังที่บริเวณ anticubital fossa มี skin reactivity สูงกว่าที่ข้อมือ

2. อายุ ความไวของผิวหนังต่อฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ ในเด็กจะไวน้อยกว่าผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน และในผู้ป่วยสูงอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 50 ปี ก็จะมีความไวของผิวหนังลดลงด้วยเช่นกัน เนื่องจากปริมาณ total และ specific Ig E ก็จะลดลงด้วยเช่นกัน
3. เพศ ความไวของผิวหนังในเพศชายและหญิงไม่แตกต่างกัน
4. Menstrual cycle ผู้หญิงจะมีความไวของผิวหนังต่อสารภูมิแพ้และฮีสตามีนในแต่ละช่วงของรอบเดือนแตกต่างกันออกไป โดยในช่วงสูงสุดอยู่ที่ วันที่ 12-16 ของรอบเดือน (midcycle) ซึ่งตรงกับช่วงที่มีการตกไข่ และเป็นช่วงที่มีระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกายสูงสุด มากกว่าในช่วงวันที่กำลังมีรอบเดือน (วันที่ 1-4) หรือในช่วงที่ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสูง (วันที่ 24-28)
5. Circadian variation แตกต่างกันในแต่ละเวลาของช่วงวัน พบว่าในตอนเช้าจะมี skin reactivity มากกว่าในตอนเย็น แต่พบว่าไม่มีความสำคัญทางคลินิก
6. เชื้อชาติ พบว่าคนดำจะมีความไวของผิวหนังมากกว่าคนขาว
7. ฤดูกาล ในผู้ป่วยที่แพ้ละอองเกสรหญ้าจะมีความไวผิวหนังสูงสุดในช่วงที่มีการแพร่ของละอองเกสรชนิดนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการเป็นทั้งปีจะมีความไวของผิวหนังสูงสุดช่วงเดือนกุมภาพันธ์ ส่วนความไวต่อสารฮีสตามีนก็มีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงปีด้วยเช่นกัน โดยพบว่ามีค่าสูงสุดในช่วงเดือนตุลาคม บ่งชี้ว่าความแปรปรวนที่เกิดขึ้นนี้ไม่ได้เกี่ยวกับการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้
8. ยา ยาบางชนิดมีผลในการกดความไวของผิวหนัง โดยออกฤทธิ์ไม่เท่ากัน ทั้งเวลาและความรุนแรง ขึ้นกับชนิดของยานั้นๆ ดังตารางที่ 3.1
9. โรคและความเจ็บป่วยบางอย่าง พบว่าความไวของผิวหนังในการทดสอบลดลงในบริเวณที่เป็น skin eczema ในตำแหน่งที่ทดสอบ และในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย chronic dialysis ผู้ป่วย diabetic neuropathy จะมีความไวของผิวหนังลดลง
10. จำนวนสารก่อภูมิแพ้ที่แพ้ พบว่าในคนที่แพ้สารก่อภูมิแพ้หลายชนิด จะมีความไวของผิวหนังต่อสารฮีสตามีนมากกว่าในคนที่แพ้สารก่อภูมิแพ้เพียงชนิดเดียว

ตารางที่ 11 Inhibitory Effect of Various Treatments on IgE-mediated Skin Tests[38]

	Suppression		
Drug	Degree	Duration (days)	Significant
H_1 Antihistamines			
Astemizole	++++	30–60	Yes
Azelastine	++++	3–10	Yes
Cetirizine	++++	3–10	Yes
Chlorpheniramine	++	1–3	Yes
Clemastine	+++	1–10	Yes
Antihistamine (con.)			
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
H_2 Antihistamines			
Cimetidine	0 to +		No
Ranitidine	+		No

ตารางที่ 11 Inhibitory Effect of Various Treatments on IgE-mediated Skin Tests[38]

	Suppression		
Drug	Degree	Duration (days)	Significant
Corticosteroids			
Systemic, short term	0		
Systemic, long term	Possible		Yes
Inhaled	0		
Topical	0 to +		Yes
B_2 -Adrenergic Agonists			
Inhaled	0 to +		No
Oral, injection	0 to ++		No
Formoterol	Unknown		
Salmeterol	Unknown		
Others			
Ketotifen	++++	>5	Yes
Imipramines	++++	>10	Yes
Phenothiazines	++		Yes
Theophylline	0 to +		No
Cromolyn	0		
Dopamine	+		
Clonidine	++		
Montelukast	0		
Specific Immunotherapy	0 to ++		No
0, None; +, low; ++, moderate; +++, high; ++++, very high.			

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

11. ปัจจัยอื่นๆ เช่น

a. ความชำนาญของผู้ทำการทดสอบ พบว่าผู้ชำนาญการกว่าน่าจะเชื่อถือได้มากกว่า
b. ชนิดของเข็มที่ใช้ในการทดสอบ ซึ่งมีความแตกต่างกันในแง่ความแม่นยำ และอัตราการเกิดผลบวกลวงและผลลบลวง
c. คุณภาพของสารก่อภูมิแพ้ ที่มีการเสื่อมสลายคุณสมบัติของการก่อภูมิแพ้ได้ง่าย มีปริมาณ allergen น้อย อาจทำให้เกิดผลลบลวงได้
d. ระยะห่างของผิวหนังในการสะกิดทดสอบ (adjacent positive reactions) โดยปกติไม่ควรสะกิดชิดกันมากกว่า 5 ซม. แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า การสะกิดด้วยเข็มตันที่บริเวณหลังไม่มีความแตกต่างของผลบวกลวงที่ระยะห่างต่างกันของการสะกิดที่ 2 ซม.ถึง 7.5 ซม. จากบริเวณที่ทดสอบให้ผลบวกจริง

3.5 **ความปลอดภัยของการตรวจทดสอบสารภูมิแพ้ทางผิวหนัง** skin test

การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยสารสกัดภูมิแพ้มีความปลอดภัย แม้ว่าจะมีภาวะเสี่ยงต่อ systemic reaction หรือ anaphylaxis ซึ่งมักพบใน intradermal test มากกว่า skin prick test โดยเฉพาะเมื่อได้รับยา beta blocker หรือ monoamine oxidase inhibitor แต่อย่างไรก็ตามอัตราการเกิด systemic reaction ก็ยังต่ำมาก

จากรายงานการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ผู้ป่วย 18,311 คน พบ mild systemic reaction 6 ราย ในระยะเวลา 5 ปีที่ทำการทดสอบ และมีการสำรวจข้อมูลจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานการเสียชีวิตจากการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนัง 6 ราย จากประสบการณ์การตรวจโรคภูมิแพ้ทั้งหมดตั้งแต่ปี ค.ศ. 1945-1986

Prospective Study ซึ่งใช้เวลาในการศึกษา 13 ปีพบว่าอัตราการเกิด systemic reaction จาก skin test น้อยกว่า 0.02%[39] มีการศึกษาแบบย้อนหลังตั้งแต่ปี 1973-1984 พบว่ามีเพียง 4 คนที่เสียชีวิตโดยถ้ารวม 2 คนที่เสียชีวิตก่อนปี 1973 พบว่า 5 ใน 6 คน เกิดจาก intracutaneous test (ไม่ใช่ skin prick test) [40] โดยปฏิกิริยา anaphylaxis ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นใน 20 นาที

จากการศึกษาของ Bernstein [41] พบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี 1990-2001 มีผู้เสียชีวิตจากการทดสอบ skin prick test เพียง 1 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ยังควบคุมอาการหอบหืดได้ไม่ดีและทำการทดสอบด้วยสารถึง 90 ชนิดในเวลาเดียวกัน

ส่วนในประเทศไทย ฉวีวรรณ บุนนาค และคณะ[42]ทำการศึกษาย้อนหลังเป็นเวลา 12 ปี พบว่า การทดสอบ skin prick test ในผู้ป่วย 5,879 ราย หรือเท่ากับ 82,306 ครั้ง ไม่พบมี systemic

reaction เกิดขึ้นเลย ในขณะที่การทดสอบ intradermal test พบ mild systemic reaction เพียงแค่ 2ครั้งจากการทดสอบ 109,800 ครั้งในผู้ป่วย 5,490 ราย

แม้ว่าจะมีผลข้างเคียงน้อยแต่อย่างไรก็ตามเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ในการทดสอบ skin test ควรมีบุคลากรและเครื่องมือที่พร้อมสำหรับการทำ resuscitation และสังเกตอาการคนไข้อย่างน้อย 20-30 นาทีหลังทำการทดสอบ และไม่ควรทำในคนไข้โรคหอบหืดที่อาการยังรุนแรงหรือได้รับยาจำพวก beta blocker อีกทั้งจำนวนสารที่ใช้ทดสอบก็ควรลดลงด้วยในคนไข้เหล่านี้

3.6 การแปลผลการตรวจ

การอ่านผลการตรวจต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อความไวของผิวหนังดังที่ได้กล่าวถึงมาแล้ว และยังต้องคำนึงถึงชนิดของเข็ม เช่นถ้าใช้ multitest เป็นอุปกรณ์การตรวจ เส้นผ่านศูนย์กลางของ wheal ที่ถือว่าให้ผลบวกคือมากกว่า 4.5 มม. เป็นต้น[43] ความเข้มข้นและคุณภาพของสารallergenic extract ก็เป็นสิ่งสำคัญ ถ้าความเข้มข้นสูงเกินไปก็จะเกิด false positive ได้[44] ในทางตรงกันข้ามถ้าความเข้มข้นน้อยไปหรือสารสกัดไม่ได้มาตรฐานก็จะเกิด false negative ได้ กรณีที่มีการตรวจด้วยสารหลายชนิดพร้อมกันควรให้ระยะห่างระหว่างแต่ละจุดของสารสกัดห่างกันอย่างน้อย 3 ซม. ในการตรวจแบบ skin prick test (อย่างน้อย 2 ซม.ในกรณีไม่มี trauma ต่อผิวหนังเลย) หรือ 5 ซม.ในการตรวจแบบ intradermal test เพื่อลดการเกิด false positive จาก irritating reaction ผ่าน axon reflex จากบริเวณที่มี reaction สูง

การอ่านผลการตรวจยังทำได้หลายแบบ เช่น การวัดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดและเส้นในแนวกึ่งกลางที่ตั้งฉากกับแนวแรกมาหาค่าเฉลี่ย หรืออ่านผลเป็นพื้นที่โดยใช้คอมพิวเตอร์คำนวณ การใช้ laser Doppler ในการหา blood flow หรือ การใช้ ultrasound เพื่อหาพื้นที่และความหนาของ wheal เป็นต้น การอ่านผล skin prick test นิยมใช้ wheal มากกว่า flare แต่ถ้าเป็น intradermal skin test นิยมใช้ทั้ง wheal และ flare ในการแปลผล

การอ่านผล skin prick test positive ที่เป็นมาตรฐานคือ เส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ wheal มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม. (เทียบเท่ากับพื้นที่ 7 ตร.มม.) ร่วมกับมี flare ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 10 มม. ขึ้นไปหรือไม่มีก็ได้ ซึ่งตรงกับคำแนะนำของ Dreborg[45]

การ grading มีได้หลายแบบแม้ยังไม่มีวิธีที่เป็นมาตรฐาน แต่ผลการอ่านที่ได้จะค่อนข้างใกล้เคียงกัน โดยการใช้ค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดและเส้นในแนวกึ่งกลางที่ตั้งฉากกับแนวแรกเป็นวิธีที่นิยมใช้กันทั่วไป การให้เกรด 0 และ 4 จะเหมือนกันเสมอคือ 0 เท่ากับไม่มีปฏิกิริยา ส่วน 4 เป็นกรณีที่มี pseudopod แต่การจัดเกรด 1ถึง 4 อาจมีความแตกต่างกัน มักถือว่าเกรด 1 คือเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยประมาณ 3 มม. เกรด 3 คือขนาดประมาณ 5 มม. ส่วนการ

grading โดยเปรียบเทียบขนาด wheal ของสารก่อภูมิแพ้กับขนาด wheal ของ histamine ก็มีใช้อยู่ เช่น 0 เท่ากับ no reaction, 1 เท่ากับ 25% ของ wheal ของ histamine, 2 เท่ากับ 50% ของ wheal ของ histamine, 3 เท่ากับ wheal ของ histamine, 4 เท่ากับ 200% ของ wheal ของ histamine เป็นต้น[46]

ตารางที่ 12 เกณฑ์การอ่านผล skin prick test

Grade	Wheal size
0	0
1+	< ½ histamine diameter
2+	≥ ½ histamine diameter
3+	= size of histamine diameter
4+	> histamine diameter and < 2 x histamine diameter with pseudopod formation
5+	> 2 x histamine diameter with pseudopod formation

โดยทั่วไปในการตรวจ skin prick test ถือว่าการให้ผลบวกต่อสารก่อภูมิแพ้นั้นคือปฏิกิริยา wheal ที่ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า negative control มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม.

3.7 สาเหตุของผลบวกลวงและผลลบลวงของ skin prick test

การตรวจด้วยวิธีskin prick test อาจให้ผลบวกและผลลบลวงได้ดังแสดงไว้ในตาราง 13

ตาราง 13 สาเหตุการเกิดผลบวกลวงและผลลบลวงจาก skin prick test

False positive	False negative
1. มี dermographism 2. ระยะห่างในการหยดสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดใกล้กันเกินไป	1. สารสกัดที่ใช้มี potency ไม่ดี 2. ได้รับยาที่ทำให้มีความไวของผิวหนังลดลง 3. เป็นโรคที่ทำให้มีความไวของผิวหนังลดลง 4. อยู่ในช่วงอายุเป็นทารกหรือผู้สูงอายุ 5. มีเฉพาะ localized allergy โดยที่ไม่มี systemic IgE ที่สูงทำให้ไม่เห็นปฏิกิริยาที่ผิวหนัง แต่เกิดอาการเมื่อทำ nasal provocation test

3.8 **ความสัมพันธ์ของ** skin test **กับอาการทางคลินิก**

มีหลายการศึกษาที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของผลของการทดสอบ skin test กับอาการที่เกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น เกี่ยวกับอาการของจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ จากการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์[47]พบว่า skin test score มีความสัมพันธ์อย่างมากกับ nasal symptom โดยผู้ที่ให้ผลบวกต่อสารก่อภูมิแพ้หลายอย่างจะมีโอกาสมีอาการทางจมูกมากขึ้น และการศึกษาในอิตาลีก็พบว่าอาการของโรคหอบหืดและจมูกอักเสบมีความสัมพันธ์กับจำนวนสารก่อภูมิแพ้ที่ให้ผลบวกเช่นกัน[48]

อย่างไรก็ตามก็ยังมีบางการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้ง เช่น Inouye [49]พบว่าอาการของผู้ป่วยโรคหอบหืดไม่ต่างกันไม่ว่าจะมีผล skin test เป็นบวกหรือลบก็ตาม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. **การเปรียบเทียบคุณสมบัติและประสิทธิภาพของ** antihistamine

4.1 คุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ (Pharmacodynamics: H1 antihistamines plasma and tissue concentration versus effect)[50]

ในปัจจุบันมีการใช้ยาต้านฮีสตามีนกันแพร่หลายในโรคภูมิแพ้หลายโรค ยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันออกไปในแง่ของทั้ง Pharmacokinetic และ pharmacodynamic จึงได้มีความพยายามที่จะศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและคุณสมบัติของยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้ ว่ามีความแตกต่างกัน เหนือกว่าหรือด้อยกว่าอย่างไรในการรักษาผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอาการ โดยได้มีการศึกษา Pharmacokinetic และ pharmacodynamic ของยา รวมถึง concentration ของยาในหลอดทดลองและในเนื้อเยื่อแต่ละบริเวณที่ยาจะไปออกฤทธิ์ ก่อนนำมาใช้ในเชิงคลินิกอยู่แล้ว นอกจากนี้ในเชิงคลินิกเอง ก็ได้มีการทดสอบเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาหลายวิธีด้วยกัน โดยอาศัยลักษณะ model ที่นำใช้ศึกษาดังนี้

4.1.1 Allergic Rhinoconjunctivitis Model

ดูผลของ antihistamine ที่ออกฤทธิ์ป้องกันและยับยั้งปฏิกิริยาภูมิแพ้ตอบสนองต่อสารฮีสตามีนหรือสารก่อภูมิแพ้ที่บริเวณเยื่อบุจมูกหรือตา โดยการนำสารฮีสตามีนหรือสารก่อภูมิแพ้มากระตุ้นโดยตรงที่บริเวณเนื้อเยื่อเยื่อบุจมูกหรือตา สามารถดู onset of action และวัด potency ของยาได้

4.1.2 Cutaneous Wheal and Flare Model

พบว่าการศึกษาเรื่อง wheal และ flare response นี้มีความสัมพันธ์กับอาการทางจมูก[51-53] อาการทางผิวหนังและทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและล่าง[54] แต่อย่างไรก็ตามมีบางคนเชื่อว่า wheal และ flare response ไม่มีความสัมพันธ์กับ H1-antihistamines แต่อย่างไรก็ตามใน clinical practice ปัจจุบันนี้ใช้ skin test มากกว่า nasal หรือ bronchial provocation test ในการประเมินคุณสมบัติ ความน่าเชื่อถือ และประสิทธิภาพของทั้งสารก่อภูมิแพ้ (allergen) หรือ antihistamines ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ทั้งหลายไม่ว่าจะเป็นโรคภูมิแพ้จมูก ลมพิษเรื้อรัง หรือ โรคหืดก็ตาม โดยวัดความสามารถของการยับยั้งปฏิกิริยาการตอบสนองของผิวหนังต่อสารฮีสตามีนหรือสารก่อภูมิแพ้ จากเปอร์เซ็นต์การลดลงของผื่นนูนแดง (wheal และ flare) หลังจากถูกทดสอบด้วยสารฮีสตามีนในยาแต่ละชนิดเทียบกัน วิธีนี้เป็นที่นิยมใช้ประเมินประสิทธิภาพของยา antihistamines มากที่สุด มีรายงานการวิจัยด้วยวิธีมากที่สุด แต่ตัวชี้วัดอาจแตกต่างกันออกไปแต่ละงานวิจัย เช่นอาจดูที่ total inhibition of wheal, 95% suppression of wheal or flare, AUC of wheal หรือ percent reduction of skin reactivities และนำมาเปรียบเทียบคู่กันกับอาการทางคลินิกด้วยว่ามี correlation หรือไม่

4.2 การศึกษาประสิทธิภาพของยาโดยใช้ปฏิกิริยาผิวหนัง

Efficacy test by histamine induced wheal and flare

การวัด efficacy ของยานั้น มักเริ่มจากดูที่ potency ของยาว่ามีประสิทธิภาพอย่างไร โดยดูจาก in vitro และ in vivo ใน preclinical trial แต่อย่างไรก็ตามยังต้องอาศัย clinical efficacy ในที่สุดเพื่อช่วยในการประเมินประสิทธิภาพของยาในการใช้รักษาโรค บรรเทาอาการอย่างแท้จริง ในปัจจุบันมีหลายวิธีในการวัด potency และ clinical afficacy ของ antihistamines แต่ที่เป็นที่นิยม มีรายงานถึงมากที่สุดได้แก่การวัด ปฏิกิริยาผิวหนังวัด wheal and flare ภายหลังการกระตุ้นด้วย histamine หรือ สารก่อภูมิแพ้ จะขอ review เฉพาะที่เกี่ยวกับยา 2 ชนิดที่นำมาใช้ในการวิจัยนี้เท่านั้น

Grant et al.[53]เปรียบเทียบ cetirizine 10 mg, ebastine 10 mg, epinastine 20 mg, fexofenadine 60 mg, terfenadine 60 mg, loratadine 10 mg, และยาหลอกในการทดลอง double-blind, single-dose, crossover randomized ในชายปกติ 14 คน วัดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, และ 24 ชม.หลังได้รับยา ผลแสดงออกมาว่า cetirizine ออกฤทธิ์ใน 1 ชม. สามารถยับยั้ง wheal และ flare ได้ดีกว่า epinastine, ebastine, fexofenadine, terfenadine, loratadine, และยาหลอก ส่วน epinastine นั้นออกฤทธิ์เร็วที่สุดในเวลา 30 นาที และ cetirizine ได้ 95% inhibition of wheal มากที่สุด

Juhlin ศึกษา เปรียบเทียบ antihistamines ชนิดต่างกันเทียบกับยาหลอกดูประสิทธิภาพในการรักษา chronic urticaria [55] พบว่าcetirizine inhibition of eosinophil recruitment in the late-phase allergic response[56] ร่วมด้วย

Van Steekelenburg[57] เปรียบเทียบยา 5 ชนิดคือ cetirizine, loratadine, ebastine, fexofenadine, mizolastine และยาหลอก ในผู้ป่วยที่แพ้เกสรหญ้า 12 ราย วัดผลที่ 4 และ 8 ชม. ด้วย nasal provocation test eosinophilia และ skin test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาต้านฮีสตามีนทั้ง 5 ชนิดในทุก outcome

Monroe et al.[58] ดูว่าสามารถใช้ epicutaneous histamine-induced wheal and flare test เป็นตัว predictor of global antiallergic Effects โดย review multiple clinical studies เปรียบเทียบ efficacy ของantihistamines ชนิดต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีการโต้แย้งว่างานวิจัยเหล่านั้นมีจำนวน sample sizes ที่ยังไม่เพียงพอต่อการหาความแตกต่าง

เหตุผลอื่นที่ทำให้ การทดสอบวัดการยับยั้ง wheal and flare ยังไม่สามารถเป็นตัว predictive ประสิทธิภาพของยาทางคลินิกได้ก็เพราะยามีคุณสมบัติ antiallergic ขึ้นกับการต้าน H_1

ซึ่ง มีผลจากการลดลงของการหลั่ง inflammatory mediators, ลด cell influx, ลด activation of leukocytes, และเสียการ expression ของ adhesion molecules

มีรายงานจำนวนมากเกี่ยวกับ cutaneous histamine inhibition model จึงมีการเปรียบเทียบกับอาการทางคลินิกว่ามีความสำคัญกันหรือไม่อย่างไร Shuster and Krause[59] ผู้ป่วยลมพิษมีการตอบสนองต่อ histamine มากกว่าเมื่อเทียบกับคนปกติ แต่อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบ potency ของ antihistamines ในผู้ป่วยที่เป็นโรค มีอาการต่างกันยังไม่มีข้อมูลเชื่อถือได้ เชื่อว่าน่าจะมีการตอบสนองต่อสาร histamine ที่แตกต่างจากคนทั่วไป โดยส่วนใหญ่ของข้อมูลวิจัยมักทำในคนปกติ

จากการรวบรวมงานวิจัยต่างๆที่มีมา พบว่างานวิจัยเหล่านี้มีปัญหาในการนำมาเปรียบเทียบและวิเคราะห์ข้อมูล ว่ายาต้านฮีสตามีนชนิดใด มีความสามารถ ประสิทธิภาพเหมือนหรือแตกต่างกันในด้านของการลดลงของปฏิกิริยาการตอบสนองทางผิวหนัง หรืออาการแสดงทางจมูก ทางผิวหนัง ด้วยเพราะว่ามีความหลากหลายของการวัดผลอย่างมาก ทั้งเวลาที่วัด จุดประสงค์ที่วัดผล ส่วนใหญ่มักวัดผลที่ขนาดของปฏิกิริยารอยนูนแดง บางรายงานวิจัยก็วัดผลที่พื้นที่ของรอยนูนแดง บางรายงานก็วัดที่เปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาผิวหนัง และนอกจากนี้ยังไม่มีรายงานใดที่ทำการวิจัยเปรียบเทียบยาทุกชนิดในงานวิจัยเดียว ส่วนใหญ่เป็นการเทียบกันกับยาในกลุ่มใกล้เคียง 1-3 ชนิดเท่านั้น ด้วยเหตุนี้จึงเป็นการยากที่จะสรุปลงไปว่างานวิจัยยาใดเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร

ดังตารางที่ 14 รวบรวมการศึกษาวิธีทดสอบทางผิวหนังเพื่อประเมินความสามารถในการยับยั้ง wheal และ flare response ด้วย oral antihistamines ชนิดต่างๆ ซึ่งได้รวบรวมมาเฉพาะยาที่เกี่ยวกับงานวิจัยของผู้เขียนคือ cetrizine และ desloratadine แสดงการประเมินความสามารถในการยับยั้ง wheal และ flare response ด้วย oral antihistamines ด้วยวิธีทดสอบทางผิวหนัง ซึ่งจะเห็นได้ว่างานวิจัยส่วนใหญ่นั้นทำในอาสาสมัครปกติเป็นส่วนใหญ่ และใช้ histamine เป็นตัวทดสอบ มีเพียง 6 รายงานเท่านั้นที่มีการใช้สารก่อภูมิแพ้ในการกระตุ้น ซึ่งสารก่อภูมิแพ้ที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นเกสรพืช เช่น grass ragweed ไม่พบว่ามีรายงานของการวิจัยยา desloratadine และ cetirizine ที่ใช้ไรฝุ่น (mite) ในการทดสอบผิวหนังเลย (มีรายงานการใช้ไรฝุ่นทดสอบในงานวิจัยยาต้านฮีสตามีนชนิดอื่น) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าไรฝุ่นไม่ใช่ปัญหาสารก่อภูมิแพ้ที่สำคัญของต่างประเทศจึงไม่ได้มีความสนใจที่จะศึกษา แต่ไรฝุ่นนั้นเป็นสารก่อภูมิแพ้ที่สำคัญเป็นอันดับหนึ่งของคนไทย

นอกจากนั้นจะเห็นได้ว่าส่วนใหญ่ของงานวิจัย ดูผลการตอบสนองทางผิวหนังที่ประมาณ 4-24 ชม. มีเพียง 6 รายงานที่ทำการทดสอบที่ระยะเวลา 6 วันขึ้นไป ซึ่งถือเป็นเวลาที่มีระดับยาคงตัวแล้ว (steady state)

ตาราง 14 รายงานประสิทธิภาพยา cetirizine และ desloratadine โดยดูจากการทดสอบผิวหนัง

Subjects (n) [ref.]	Challenge	Treatment	Duration	Measurement	Wheal/Flare	
					control/ treatment	% reduction [a]
Volunteers (18) [60]	Histamine	Cetirizine10mg Desloratadine 5mg	24 hr	AUC of wheal and flare	1192/227 mm^2 1192/845 mm^2	81 29
Volunteers [61] RCT CO (42)	Histamine	Cetirizine 10mg Fexofenadine 180 mg	4 hr	95% inhibition	NS	24% 29%
Atopic children [62] (15)	Histamine	Cetirizine 10mg Fexofenadine 30mg	2,24 hr	Suppression of wheal and flare	NS NS	60 38
Volunteers (14) [63]	Histamine	Cetirizine 10mg Loratadine 10mg	6 hr	ED 50	NS NS	89 45
Volunteers (20) [64]	Histamine	Cetirizine 10mg Loratadine 10mg	7 days	↓ of histamine induced wheal	182/102 mm^2 182/134 mm^2	44 26
Volunteers (14) [53]	Histamine	Cetirizine 10mg Fexofenadine 60mg Loratadine 10mg	24 hr	Inhibition of the wheal and flare area	990/40 mm^2 990/220 mm^2 990/660 mm^2	95 77 33
Atopy (12) [57]	Grass	Cetirizine 10mg Fexofenadine 120mg Loratadine 10mg	8 hr	Wheal diameter	-103 mm[b] -3 mm[b] -2 mm[b]	86 0 0
Volunteers (9) [65] Atopy (9)	Compound 48/80	Cetirizine 10mg	NA	Protein extravasation	16/3 cm^2 7/1 cm^2	81 86
Volunteers (14) [66]	Histamine	Cetirizine 10mg	4 hr	↓ cutaneous blood flow values	25/2 cm^2	92
Volunteers (24) [67]	Histamine	Cetirizine 10mg	4 hr	Histamine conc. response curve	NS	88
Volunteers (24) [68]	Histamine	Cetirizine 10mg	4 hr	Threshold conc	NS	99
Volunteers (10) [69]	Histamine	Cetirizine 10mg	NA	NA	330/65 mm^2	80
Volunteers (18) [70]	Histamine	Cetirizine 10mg	32 hr	Inhibition area	NS	76
Dermatitis (27) [71]	Allergen	Cetirizine 10mg	14 day	Skin area	51/35 pixels	31
Rhinitis (15)[72]	Ragweed	Cetirizine 20mg	6hr, 7D	Whea/flare size	51/24 mm	53
Atopy (8)[73]	Grass	Cetirizine 20mg	NA	area	2300/400 mm^2	83
Atopy (15)[74]	Ragweed	Cetirizine 20mg	NA	Wheal size	33/10 mm	70
Atopy (10)[75]	Histamine	Cetirizine 10mg	6 D	area	1000/300 mm^2	70

Subjects (n) [ref.]	Challenge	Treatment	Duration	Measurement	Wheal/Flare	
					control/ treatment	% reduction [a]
	Codeine				1350/300 mm^2	78
Urticaria (10)[76]	PAF	Cetirizine 10mg	6 hr	area	1915/350 mm^2	82
Urticaria (27)[77]	SP	Cetirizine 20mg	1,2 hr	AUC	222/61 mm^2	73
SAR (263)[78]	Histamine	Cetirizine 5mg Cetirizine 10mg	14 days	Sum of wheal/flare size	Significant	50 60
Atopic (10)[75] Intradermal	Histamine Codeine Allergen	Cetirizine 10mg	6 Days	Wheal/flare area reduction	significant	70 80 30
Atopic (31)[79]	Histamine	Cetirizine 10mg Fexofenadine 60mg Loratadine 10mg	4 hr	95% inhibition wheal/flare area	Sig Sig NS	W/F% 100/50 87.5/62.5 12.5/50

a Unless specified **b** Decrease in diameter at 4h NA= not available

NS = not stated; **PAF** = platelet-activating factor; **SP** = substance P

4.3 Study in Thailand

ยังไม่มีการศึกษาผลของยา cetirizine และ desloratadine ในระยะ steady state มาก่อนในคนไทย ในการศึกษาที่ผ่านมาของคนไทย มีเพียงการศึกษาของ Sukit Roongapinun[79] ถึงผลของยา loratadine , fexofenadine , และ cetirizine ต่อปฏิกิริยาทางผิวหนังโดยการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน พบว่าที่ระยะเวลา 30 นาทีถึง 4 ชม. มีเพียงยา cetirizine และ fexofenadine ที่มี 95% inhibition wheal และ flare ได้ดีกว่า placebo โดยมี 95% inhibition wheal/flare ของ cetirizine100/50% Fexofenadine 87.5/62.5% และ loratadine12.5/50% ตามลำดับ

4.4 การศึกษาประสิทธิภาพของยา antihistamines ในจมูก

มีรายงานการวิจัยน้อยชิ้นที่ทำในจมูก สวนใหญ่จะทำที่ผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจมูก จึงควรที่จะวัดผล potency ของยาที่จมูกที่มีการทำวิจัยกันได้แก่ nasal provocation test วัดการเปลี่ยนแปลงของจมูกด้วยเครื่อง posterior rhinomanometry การใช้ histamine หรือ allergen ไปแปะไว้ที่จมูก

Day et al.[80] แสดงหลักฐานอย่างหนักแน่นด้วยการทดลองใน environmental exposure unit โดยนำผู้ป่วย allergic rhinitis, มาให้ double blind antihistamine หรือ placebo แล้วนำไป

exposed ต่อ ragweed pollen ในปริมาณที่คงที่ พบว่าประสิทธิภาพของการลดอาการทางจมูกไปด้วยกันกับการใช้ histamine wheal and flare model

4.5 วิธีการศึกษาอื่น (various artificial models)

ยังมีวิธีอื่นๆที่น่าสนใจในการประเมินประสิทธิภาพของ antihistamines ได้แก่

1. Environmental Exposure Unit (EEU) เริ่มใช้ในยุโรป โดยการสร้างห้องที่สามารถพ่นละอองเกสรพืชเข้าไปในห้องด้วยปริมาณที่แน่นอน กำหนดได้ แล้วให้ผู้ป่วยที่แพ้ละออกเกสรชนิดนั้นเข้าไปนั่งรวมกันในห้อง เพื่อสูดดมแล้วประเมินอาการแพ้ต่างๆที่เกิดขึ้น เมื่อต้องการประเมินประสิทธิภาพของยาก็ทำได้ด้วยการทำ double-blind treatment phase ให้ผู้ป่วยรับประทานยาแล้วทดลองนั่งในห้อง เพื่อประเมินอาการ ดูผลของยา
2. Thermography อาศัยหลักการของอุณหภูมิที่สูงขึ้นเฉพาะที่ที่มีปัญหา บริเวณที่มีการอักเสบ เช่น การอักเสบของเยื่อบุจมูก วัดอุณหภูมิที่บริเวณนั้น และวัดผลของยาต้านฮีสตามีนว่าสามารถอุณหภูมิได้มากน้อยเพียงใด
3. Laser Doppler Imaging เพื่อวัด wheal และ flare โดยใช้เครื่อง scan พื้นที่ที่เกิดรอยบวมแดงบนผิวหนัง และวัดขนาดด้วยคอมพิวเตอร์ ซึ่งได้ผลแม่นยำกว่าการวัดด้วยสายวัดโดยมือ และเล็งขนาดบวมแดงด้วยตา ดังที่มีการทดลองกันมาเป็นส่วนใหญ่
4. Pollen-chamber challenges
5. Acute “day in the park” study designs เป็นการทดสอบที่ให้ผู้ป่วยที่แพ้เกสร (pollen) เข้าไปในสถานที่มีสารก่อภูมิแพ้จำนวนมาก เพื่อกระตุ้นและดูอาการทางคลินิก

Peripheral H1 activity does not diminish during regular administration

การใช้ยา antihistamines ต่อเนื่องติดต่อกันเป็นเวลานาน ไม่พบว่าประสิทธิภาพของยานั้นลดลง ไม่พบว่ามี subsensitivity ยังคงพบว่าประสิทธิภาพของยาในการยับยั้งปฏิกิริยาผิวหนังยังคงมีอยู่ ไม่ได้ลดลง แม้ในอดีตจะมีรายงานของ antihistamines รุ่นเก่าบางตัวอยู่ว่ามีปัญหานี้ แต่อาจเป็นจากประสิทธิภาพของยาเองที่ไม่เพียงพอในการควบคุมอาการมากกว่า

บทที่ 3

วัสดุและวิธีการ

3.1 ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้จมูก,โรคหอบหืด หรือผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนัง ที่มีการทดสอบทางผิวหนังต่อ Aeroallergen ให้ผลบวกอย่างน้อยหนึ่งชนิด และมีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3+ ขึ้นไป โดยใช้หลักเกณฑ์การแบ่งความรุนแรงของการทดสอบผิวหนังตามตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 3.1 การแบ่งระดับความรุนแรงของปฏิกิริยา

Grade	Skin appearance
0	No reaction or no difference from negative control
1+	Wheal < ½ histamine diameter
2+	Wheal ≥ ½ histamine diameter
3+	Wheal = size of histamine without pseudopod formation
4+	Wheal ≥ size of histamine or with pseudopod formation
5+	Wheal ≥ 2 histamine diameter or with pseudopod formation

ประชากรตัวอย่าง

- ผู้ป่วยเพศชายหรือเพศหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์และ ไม่อยู่ในระยะให้นมบุตร อายุ 15-65 ปี
- ผู้ป่วยที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา โดยเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย
- หากเป็นผู้ป่วยเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี ต้องมีบิดา มารดา หรือผู้ปกครองให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยเป็นลายลักษณ์อักษร

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- ผู้ป่วยเพศหญิงที่ให้นมบุตร และผู้ป่วยหญิงที่อยู่ในสภาวะที่จะตั้งครรภ์ได้ แต่ไม่ได้คุมกำเนิด
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Immunotherapy
- ผู้ป่วยที่ปกติใช้ยาที่มีผลต่อการแปลผลต่อการทดสอบทางผิวหนังภายใน 4 สัปดาห์ก่อนหน้าเข้าร่วมวิจัย ได้แก่
    1) Prednisolone
    2) Antidepressant or antipsychotic

3) ยากดภูมิคุ้มกัน

4) ยาต้านเบต้า beta antagonist

- ผู้ป่วยที่มีอาการหอบหืดรุนแรงเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวดังต่อไปนี้ โรคเบาหวาน, โรคไตวาย, โรคหัวใจ, โรคถุงลมโป่งพอง, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง และโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อปฏิกิริยาการตอบสนองทางผิวหนัง
- ผู้ป่วยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านฮีสตามีนชนิดที่ทำการศึกษา ได้แก่ Zyrtec® (cetirizine), Cetrizin®(cetirizine) และ Aerius® (desloratadine)

ทั้งนี้ผู้ป่วยสามารถออกจากการศึกษาได้ในกรณี

- ถอนใบยินยอมการเข้าร่วมวิจัย หรือแสดงความจำนงว่าจะไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยต่อไป
- ไม่ปฏิบัติตามกระบวนวิธีการศึกษาวิจัย(รับประทานยาไม่ครบต่อเนื่องตามระเบียบวิจัย หรือ ไม่มาติดตามการรักษาตามวันที่กำหนด)
- มีผลข้างเคียงจากยาที่มีผลต่อความร่วมมือในการศึกษาวิจัย

3.2 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ให้คำชี้แจงแก่ผู้ป่วยและคนปกติที่ผ่านเข้าการศึกษาตามรายละเอียดในใบยินยอมเข้าการศึกษา
2. ทำการบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและประเมินความรุนแรงของอาการผู้ป่วยตามแบบสอบถาม ได้แก่ชื่อ เพศ อายุ ที่อยู่ อาชีพ รายได้ การศึกษา ประวัติอาการเกี่ยวกับโรคภูมิแพ้ หอบหืด และความรุนแรงของโรค โดยจะมีการให้คะแนนความรุนแรงของโรค
3. ทำการตรวจ skin prick test for aeroallergen ในคลินิกภูมิแพ้ ซึ่งมีเครื่องมือเตรียมพร้อมในการรักษาพยาบาลในกรณีเกิดผลข้างเคียงอย่างครบถ้วน
4. ให้ผู้ป่วยบันทึกคะแนนอาการทางจมูก (nasal symptom score) และกรอกแบบสอบถาม

3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

2) Nasal symptom score โดยการตอบแบบสอบถาม

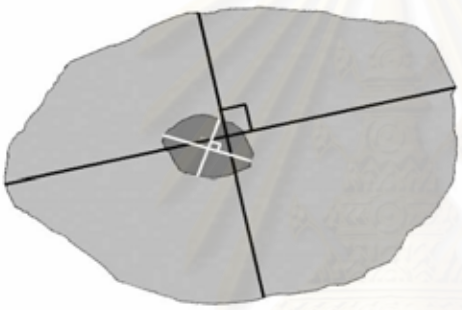
3) Skin testing and Assessment of Efficacy

ตัวแปรอิสระ คือ ชนิดของยาต้านฮีสตามีนที่ผู้ป่วยได้รับ

ตัวแปรตาม คือ ขนาดของตุ่มนูนและรอยแดง (wheal and flare reaction)ที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ชนิดที่ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาตอบสนองสูงสุด เช่นสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่น แมลงสาบหรือเกสรดอกหญ้า

- วัดขนาด Wheal และ Flare ที่ ณ เวลา เริ่มทดลอง ก่อนกินยา และวัดหลังกินยาแต่ละชนิด หลังกินยาได้ 7 วัน
- หลังจากนั้นเว้นระยะเวลา หยุดยาทั้งหมด 7 วัน เพื่อขจัดผลจากยาเดิมที่อาจยังมีผลต่อเนื่อง (washout period มากกว่า 5 เท่าของ half life ของยา)

การวัดขนาด Wheal และ Flare



ใช้หมึกดำวาดขอบเขตของรอยปฏิกิริยาผิวหนัง ลอกลายลงบนเทปใส วัดเส้นผ่าศูนย์กลางส่วนที่ยาวที่สุด (Longest diameter) และความยาวเส้นที่ตั้งฉากกับ longest diameter ตรงจุดกึ่งกลาง (mid orthogonal diameter) นำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยเส้นผ่าศูนย์กลาง

$$\text{Mean diameter} = \frac{\text{(Longest diameter + Mid orthogonal diameter)}}{2}$$

นำมาคำนวณเปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาทางผิวหนัง (ขนาดตุ่มนูนและรอยแดง) ต่อการตอบสนองต่อยาโดยใช้สูตร

$$\% \text{ reduction} = \frac{\text{Baseline – Surface after treatment}}{\text{Baseline}} \times 100$$

เปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาทางผิวหนังที่เวลาเริ่มต้นก่อนกินยา และหลังกินยาครบ 7 วัน ในยาแต่ละชนิด

3.4 วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ซักประวัติ ข้อมูลพื้นฐาน รวบรวมข้อมูลดังกล่าว ลงแบบบันทึกข้อมูลดังในภาคผนวก
2. ทำการทดสอบทางผิวหนังด้วย Aeroallergen วัดขนาดของ wheal และ flare ลอกขนาดของตุ่มเก็บลงบันทึกไว้ (SPT 0)

3. ประเมินอาการทางจมูกโดยแบบสอบถาม nasal symptom score (NSS 0)
4. ประเมินอาการภูมิแพ้โรคโพรงจมูกอักเสบดีขึ้นหรือแย่ลง เปรียบเทียบกับอาการก่อนได้รับยา โดยใช้ self assessment scale
5. สุ่มเลือกกล่องยา ที่บรรจุยาชนิดต่างๆไว้แล้วเรียงตามลำดับ โดยยาแต่ละชนิดจะได้รับการบรรจุใส่แคปซูลรูปร่างชนิดเดียวกัน โดยบุคคลอื่นเป็นผู้ทำการบรรจุ ผู้ทำวิจัยจะไม่ทราบรายละเอียดของยาในแต่ละตัวว่าเป็นยาใด
6. การสุ่มเลือกชนิดยา (randomized) ให้มีการเรียงลำดับการให้ยาเป็นหนึ่งในการเรียงดังต่อไปนี้ A/B/C/D, B/D/A/C, C/A/D/B, or D/C/B/A

[Zyrtec® (cetirizine), Cetrizin®(cetirizine), Aerius® (desloratadine) และ ยาหลอก]

↓

รับประทานยาลำดับที่ 1 วันละ 1 เม็ด
ทุก 24 ชั่วโมงต่อเนื่องจนครบ 7 เม็ด

↓

ที่ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเม็ดที่ 7
ทำการทดสอบผิวหนังซ้ำด้วยวิธีเดิมและอ่านผล (SPT 1)
ประเมินอาการทางจมูกโดยแบบสอบถาม (NSS 1)
ประเมินอาการทางจมูกหลังได้รับยา โดยใช้ self assessment scale (SAS 1)

↓

หลังจากนั้นหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน

รับประทานยาลำดับที่ 2 วันละ 1 เม็ด
ทุก 24 ชั่วโมงต่อเนื่องจนครบ 7 เม็ด

↓

ที่ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเม็ดที่ 7
ทำการทดสอบผิวหนังซ้ำด้วยวิธีเดิมและอ่านผล (SPT 2)
ประเมินอาการทางจมูกโดยแบบสอบถาม (NSS 2)
ประเมินอาการทางจมูกหลังได้รับยา โดยใช้ self assessment scale (SAS 2)

หลังจากนั้นหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน

↓

รับประทานยาลำดับที่ 3 วันละ 1 เม็ด

ต่อเนื่องจนครบ 7 วัน

↓

ที่ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเม็ดที่ 7

ทำการทดสอบผิวหนังซ้ำด้วยวิธีเดิมและอ่านผล (SPT 3)

ประเมินอาการทางจมูกโดยแบบสอบถาม (NSS 3)

ประเมินอาการทางจมูกหลังได้รับยา โดยใช้ self assessment scale (SAS 3)

หลังจากนั้นหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน

↓

รับประทานยาลำดับที่ 4 วันละ 1 เม็ด

ต่อเนื่องจนครบ 7 วัน

↓

ที่ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเม็ดที่ 7

ทำการทดสอบผิวหนังซ้ำด้วยวิธีเดิมและอ่านผล (SPT 4)

ประเมินอาการทางจมูกโดยแบบสอบถาม (NSS 4)

ประเมินอาการทางจมูกหลังได้รับยา โดยใช้ self assessment scale (SAS4)

Figure 1. Study schedule

โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ มีความจำเป็นต้องรับประทานยาที่ทำการศึกษานี้อย่างต่อเนื่อง ถ้าผู้ป่วยลืมรับประทานยา แก้ไขโดยให้เริ่มต้นรับประทานยาเม็ดที่ 1 ใหม่

ในช่วงที่ผู้ป่วยต้องหยุดยานาน 7 วันนั้น เพื่อให้ฤทธิ์ยาเดิมหมดไป (Wash out period) ผู้ป่วยจะต้องไม่รับประทานยาอื่น แต่ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการทางจมูกกำเริบขึ้น สามารถใช้การรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ ซึ่งจะไม่มีผลต่อการวิจัย และช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น

ในระหว่างการวิจัยนี้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาอื่น ที่ไม่มีผลต่อการวิจัยได้ เช่น ยาพ่นจมูกชนิดที่มีสเตียรอยด์ ยาแก้ปวดพาราเซตามอล ยาปฏิชีวนะ แต่มีความจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อการทดสอบผิวหนัง ดังได้กล่าวไว้แล้วใน exclusion criteria ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีนทุกชนิด, ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน, ยาต้านเบต้า, กลุ่มยาต้านเศร้า, ยากดภูมิคุ้มกัน

ตารางที่ 3.2 การให้คะแนนความรุนแรงของอาการทางจมูก

	0 ไม่มี อาการ	1 เล็กน้อย	2 ปานกลาง	3 ค่อนข้างม าก	4 มาก- รุนแรง
อาการคัดแน่นจมูก					
อาการจาม					
อาการมีน้ำมูก					
อาการคันจมูกและ ตา					

3.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

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

α = 0.05

β = 0.10

d = P2-P1 = .90-.50

P2 = เปอร์เซนต์การลดลงของ wheal cetirizine = 90 %

P1 = เปอร์เซนต์การลดลงของ wheal desloratadine = 50 %

n = **20**

คิดเผื่อ withdrawl 15 % → n = 23

3.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

- ข้อมูลส่วนตัวทั้งหมด ประวัติภูมิแพ้
- แบบสอบถามอาการทางจมูก
- ผลการทดสอบปฏิกิริยาผิวหนังก่อนและหลังได้รับยาแต่ละชนิด ทำการทดสอบผิวหนังและเก็บข้อมูลโดย ผู้วิจัย วัดผล และ บันทึกลงแบบฟอร์มบันทึกดังที่แนบมา และคอมพิวเตอร์

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ข้อมูลเชิงปริมาณ (Quantitative Data) แสดงค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาตอบสนองทางผิวหนังแบบตุ่มนูนหลังได้รับยาต้านฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ชนิดต่างๆ เทียบกับ

ก่อนได้รับยาทั้ง 3 ชนิดและ ยาหลอก ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS 11.5 โดยใช้การทดสอบทางสถิติด้วยวิธี Repeated ANOVA คำนวณ 95% Confidence interval (CI) ของ mean difference ในประชากรทั้ง 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา placebo, zyrtec®, cetrizin® และ desloratadine ในหัวข้อต่างๆ ได้แก่

- ความแตกต่างของ percent reduction of wheal และ flare diameter หลังการกินยา 7 วัน โดยทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ และสารฮีสตามีน
- ความแตกต่างของอาการทางจมูกหลังได้รับยาทั้ง 4 ชนิด โดยวัดผลจาก nasal symptom score และ self assessment scale

3.8 ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ถ้าผู้ป่วยออกจากการศึกษาระหว่างการศึกษา หรือมีข้อมูลไม่ครบถ้วน จะตัดทิ้งไม่นำข้อมูลมาร่วมวิเคราะห์ด้วย
2. จะไม่มีการวิเคราะห์ก่อนการวิจัยสิ้นสุด (Interim analysis) เพราะว่าเป็นการทดสอบแบบ Double blind การเปิดโพยก่อนสิ้นสุดการวิจัย จะมีผลทำให้อคติได้

3.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problems)

- กรณีที่รับประทานยาไม่ตรงตามกำหนดระยะเวลา คลาดเคลื่อน
- กรณีที่รับประทานยาไม่ครบระยะเวลา ไม่ครบถ้วนทุกวัน
- ผู้ป่วยไม่มาติดตามการวิจัยตามนัด

การแก้ไข : โทรศัพท์เตือน ติดตามการรับประทานยาผู้ป่วยเป็นระยะ
โทรศัพท์ถาม ติดตามมาตามวันนัด
เริ่มการวิจัย รับประทานยาใหม่ให้ครบตามข้อกำหนด ถ้าผู้ป่วยยินยอม
กรณีผู้ป่วยลืมรับประทานยา แก้ไขโดยให้เริ่มต้นรับประทานยาเม็ดที่ 1 ใหม่ทุกครั้ง

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรตัวอย่าง

เริ่มทำการศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2547 ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2548 มีผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้นจำนวน 23 คน ทุกคนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้จากประวัติอาการและอาการแสดง ทุกคนมีผลบวกการทดสอบปฏิกิริยาทางผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้มีขนาดตุ่มนูน (wheal) ตั้งแต่ 3+ ขึ้นไป อย่างน้อย 1 ชนิด มีอยู่ 2 รายที่เคยมีประวัติโรคหืดในอดีต แต่ปัจจุบันไม่มีอาการ ไม่ได้ใช้ยารักษาและมี 2 รายที่มีประวัติแพ้อาหารทะเล เป็นผื่นลมพิษ ได้ทำ skin test สำหรับ food allergen ร่วมด้วย พบว่าหนึ่งราย shrimp 4+ และอีกหนึ่งราย crab 2+, shrimp 3+ ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนไม่มีข้อห้ามตามกฎเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ทั้งหมดแบ่งเป็นเพศชาย 7 คน (30.4%) เพศหญิง 16 คน (69.6%) อายุเฉลี่ยของประชากรทั้งหมดเท่ากับ 25.69 ปี โดยอายุต่ำสุดเท่ากับ 16 ปี และสูงสุดเท่ากับ 39 ปี มีประวัติโรคภูมิแพ้ในครอบครัว 17 คน (73.9%)

ได้เข้าร่วมงานวิจัยติดตามจนจบการทดลองทั้งสิ้น 20 ราย โดยมีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่สามารถติดตามการทดลองจนครบนั้น 1 รายมีสาเหตุมาจากมีอาการ peripheral vertigo และ syncope เป็นๆหายๆอยู่เดิม มีการนัดตรวจ tilt test กับทางอายุรแพทย์โรคหัวใจ แพทย์แนะนำการใช้ยากลุ่มต้านเบต้า (β-blocker) จึงไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยต่อได้อีก 2 รายขอถอนตัวจากการทดลองหลังได้ยาไป 2 ชนิดแล้ว ทั้ง 3 รายนี้ไม่ได้นำข้อมูลมาคำนวณทางสถิติ เนื่องจากสถิติที่เลือกใช้เป็น repetitive ANOVA ซึ่งต้องอาศัยชุดข้อมูลที่ครบทุกตัวแปรจึงจะสามารถคำนวณได้

4.2 ข้อมูลเกี่ยวกับอาการและการวินิจฉัยโรค ตามตาราง 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร

ลักษณะอาการจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ของผู้ป่วยนั้น อาการไม่รุนแรง โดยส่วนใหญ่มีอาการเป็นลักษณะ intermittent allergic rhinitis11 ราย (47.8%) คือมีอาการน้อยกว่า 4 ครั้ง/สัปดาห์ หรือมีอาการน้อยกว่า 4 สัปดาห์/ปี และ persistent allergic rhinitis 12 ราย (52.2%) คือมีอาการมากกว่า 4 ครั้ง/สัปดาห์ หรือมีอาการมากกว่า 4 สัปดาห์/ปี

อาการที่แสดงเด่นชัดคืออาการน้ำมูกไหล มีอาการทั้งสิ้น 18 ราย (78.3%) รองลงมาได้แก่ อาการคัดจมูก 16 ราย(69.6%) จาม 14 ราย (60.9%) และคันจมูก 10 ราย(43.5%) สำหรับการรักษาก่อนเข้าการวิจัยนั้นโดยส่วนใหญ่ไม่ได้รักษา มีเพียง 5 รายที่ใช้ยารับประทานต้านฮีสตามีนเป็นครั้งคราวเฉพาะเวลามีอาการ มี 4 รายที่เคยใช้ยาพ่นจมูกชนิด สเตียรอยด์เป็นครั้งคราวเวลามีอาการกำเริบ ทุกรายหยุดยาก่อนเข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 1 เดือนและไม่ได้ใช้ยารับประทานระหว่าง

ตาราง ที่4 .1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร

Characteristic		Case (%)
Number of enrollment		23
Loss to follow up		3
Mean Age(range)		25.69 (16-39)
Sex	Male	7 (30.4%)
	Female	16 (69.6%)
Atopic history	AR	19 (82.8%)
	AR with asthma	1 (4.3%)
	AR with seafood allergy	2 (8.6%)
	AR,asthma,food allergy	1 (4.3%)
AR symptom	Intermitent allergic rhinitis (IAR)*	11 (47.83%)
	Persistent allergic rhinitis (PAR)#	12 (52.17%)
Nasal symptom	Rhinorrhea	18 (78.3%)
	Sneezing	14 (60.9%)
	Itching nose	10 (43.5%)
	Nasal blockage	16 (69.6%)
Medical used	Nasal steroid	4 (17.4%)
	Occasional Antihistamine	5 (21.7%)
Family History		17 (73.9%)
Hx drug allergy	NSAID- angioedema	1 (4.3%)
	Penicilin-MP rash	1 (4.3%)
Allergen reactivity ≥ 3+	1 allergens (all-mite)	17 (74%)
	2 allergens	6 (26%)
	• Mite+cat	3
	• Mite+crockroach	1
	• Mite+bermuda	1
	• Bermuda+thimothy	1
Diameter of wheal at baseline *(mean± SD)*		***cm***
• Histamine induced		0.64 ± 0.17
• Allergen induced		1.03 ± 0.45
Diameter of flare at baseline *(mean± SD)*		
• Histamine induced		2.04 ± 0.45
• Allergen induced		3.48 ± 1.15
Nasal symptom score baseline (0-16)		5.75 ± 3.71

* *"Intermitent"* ***หมายถึงมีอาการทางจมูก น้อยกว่า 4 วัน/สัปดาห์ หรือน้อยกว่า 4 สัปดาห์/ปี***

* *"Persistent"* ***หมายถึงมีอาการทางจมูก น้อยกว่า 4 วัน/สัปดาห์ หรือน้อยกว่า 4 สัปดาห์/ปี***

การวิจัยเลย มีผู้ป่วยที่มีอาการมากจนต้องใช้ยาสเตียรอยด์พ่นทางจมูกเป็นครั้งคราวจำนวน 4 ราย ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางจมูก (nasal symptom score) คิดคะแนนตามตาราง nasal symptom score คะแนน 0-16 คะแนน ตารางที่ 4.2 โดยมีคะแนนก่อนเข้าร่วมวิจัยเฉลี่ย (mean$\pm$ SD)= 5.75 $\pm$ 3.71 (min-max=1-13 คะแนน)

ตารางที่ 4.2 แสดงค่าเฉลี่ยอาการทางจมูก (nasal symptom score)ก่อนและหลังได้รับยา

Value	Mean of Nasal symptom score $\pm$ SD (0-16) and p-value				
	baseline	placebo	desloratadine	zyrtec®	cetrizin®
mean $\pm$ SD	5.7 $\pm$ 3.7	4.8 $\pm$ 3.6	3.1 $\pm$ 2.8	3.8 $\pm$ 3.0	3.4 $\pm$ 2.7
min-max	1-13	0-12	0-11	0-9	0-10

*P > 0.05 all of each data compare

* ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยอาการทางจมูกก่อนและหลังได้รับยา และในการเปรียบเทียบทุกคู่ยา

ไม่พบว่ามีความแตกต่างของค่าอาการแสดงทางจมูก ทั้งก่อนเข้าร่วมวิจัย และหลังได้รับยาต้านฮีสตามีนทุกชนิด หรือยาหลอก

ส่วนผู้ป่วยที่เป็นหอบหืดนั้น ทุกรายไม่มีอาการแสดง และไม่ได้ใช้ยารักษาหอบหืดประจำ (intermittent asthma)

4.3 ข้อมูลผลการทดสอบปฏิกิริยาทางผิวหนังก่อนเข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วย 17 ราย มีผลบวกต่อการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ $\geq$ 3+ ขึ้นไป 1 ชนิด และมีผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ 2 ชนิด 6 ราย โดยพบว่ามีผลบวกต่อไรฝุ่นและแมว 3 ราย ต่อไรฝุ่นและแมลงสาบ 1 ราย ต่อไรฝุ่นและเกสรหญ้าแพรก (Bermuda grass) 1 ราย และ 1 รายต่อเกสรหญ้าแพรกกับ thimothy grass 1 ราย ได้แสดงค่าเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของตุ่มนูน(wheal) และรอยแดง (flare) ต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อไรฝุ่นและผลบวกต่อสารอื่นที่ไม่ใช่ไรฝุ่นไว้ตามตารางที่ 4.3

4.4 ขนาดของตุ่มนูนแดง (wheal and flare) ต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ทั้งก่อนและหลังได้รับยาหลอกนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

- ไม่พบความแตกต่างขนาดของตุ่มนูน (wheal) ก่อนกินยาและหลังได้ยาหลอก เมื่อทดสอบด้วย Histamine (p=1.00) และไม่พบว่ามีความแตกต่างของขนาดรอยแดง (flare) ก่อนกินยาและหลังได้รับยาหลอกเมื่อทดสอบด้วย histamine (p=0.63)

- ไม่พบความแตกต่างขนาดของตุ่มนูน wheal ก่อนกินยา และหลังได้ยาหลอก เมื่อทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ (p=1.00) และไม่พบว่ามีความแตกต่างรอยแดง (flare) (p=1.00)

ตารางที่ 4.3 แสดงขนาดรอยนูนและแดงก่อนและหลังการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่นและไม่ใช่ไรฝุ่น

Drug	mean of Mean diameter of skin reactions±SD (cm)							
	Mite				Non-mite			
	Histamine		Allergen		Histamine		Allergen	
	Wheal	Flare	Wheal	Flare	Wheal	Flare	Wheal	Flare
ก่อนเริ่มกินยา	0.65±0.17	2.05±0.46	1.04±0.46	3.47±1.18	0.51±0.09	2.10±0.45	0.73±0.1	2.74±0.83
ยาหลอก	0.66±0.15	2.59±0.79	1.11±0.56	3.74±1.47	0.68±0.08	2.90±0.77	0.68±0.17	2.66±0.91
desloratadine	0.41±0.20	1.34±0.97	0.72±0.37	2.18±1.17	0.46±0.25	1.88±1.46	0.62±0.33	2.53±1.17
zyrtec®	0.37±0.15	0.93±0.53	0.71±0.31	1.95±1.01	0.43±0.23	1.83±1.46	1.05±1.62	1.63±0.69
cetrizin®	0.39±0.12	1.08±0.80	0.64±0.36	1.71±0.95	0.41±0.20	1.81±1.01	1.00±1.18	2.49±1.11

หมายเหตุ ; ไม่มีความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของปฏิกิริยาผิวหนังต่อสารภูมิแพ้และสารฮีสตามีนทั้งในระหว่างกลุ่มที่ทดสอบด้วยไรฝุ่นและไม่ใช่ไรฝุ่น ในทุกๆค่า (all non significant)

4.5 ผลของขนาดตุ่มนูน และรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้

- ผลของค่าเฉลี่ย (mean) ของขนาดตุ่มนูน และรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงก่อนและหลังได้รับยาชนิดต่างๆ

Drug	mean of Mean diameter of skin reactions±SD (cm)			
	Histamine		Allergen	
	Wheal	Flare	Wheal	Flare
ก่อนเริ่มกินยา	0.64±0.17	2.04±0.45	1.03±0.45	3.48±1.15
ยาหลอก	0.65±0.15*	2.59±0.77*	1.11±0.5*	3.79±1.44*
desloratadine	0.40±0.20#	1.31±0.96#	0.74±0.37#	2.21±1.15#
zyrtec®	0.32±0.15#	1.04±0.73#	0.72±0.30#	2.03±1.07#
cetrizin®	0.38±0.18#	1.05±0.79#	0.66±0.37#	1.80±1.02#

* เปรียบเทียบยาหลอกและก่อนเริ่มกินยา baseline พบว่า $p > 0.05$ NS

เปรียบเทียบยาหลอกกับ desloratadine or zyrtec® or cetrizin® ทุกคู่ยาพบว่า $p < 0.005$

สรุป : ขนาดของตุ่มนูนแดง (wheal and flare) ต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ทั้งก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาหลอกนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

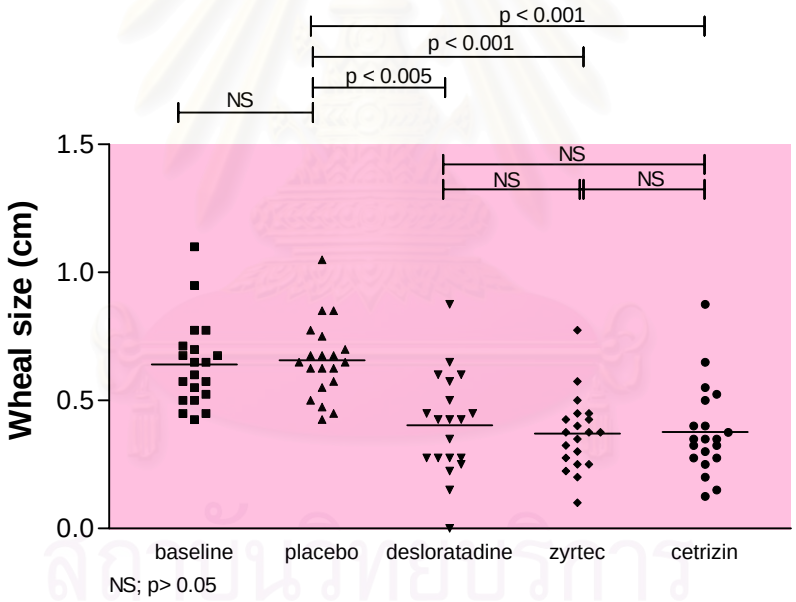
การทดสอบด้วยสารฮีสตามีน

- พบว่ามีความแตกต่างของตุ่มนูน(wheal)ระหว่างยาหลอกกับ desloratadine p = 0.002 ยาหลอกกับ zyrtec p<0.001 และ ยาหลอกกับ cetrizin p< 0.001
- พบว่ามีความแตกต่างของรอยแดง (flare)ระหว่างยาหลอกกับยาต้านฮีสตามีนทุกตัว p <0.001

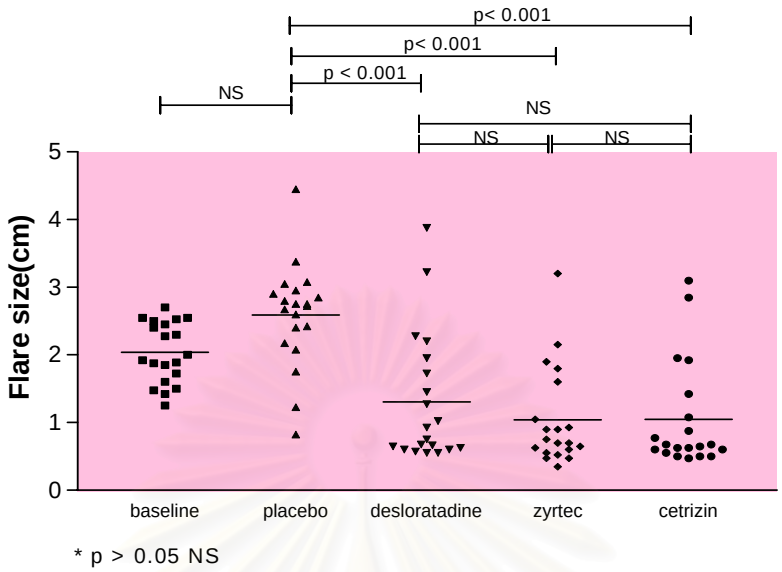
การทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้

- พบว่ามีความแตกของตุ่มนูน(wheal)ระหว่างยาหลอกกับ desloratadine p = 0.004 ยาหลอกกับ zyrtec p=0.017 และ ยาหลอกกับ cetrizin p = 0.001
- พบว่ามีความแตกต่างของรอยแดง (flare)ระหว่างยาหลอกกับ desloratadine, zyrtec และ cetrizin (p= 0.001, < 0.001 และ < 0.001 ตามลำดับ)

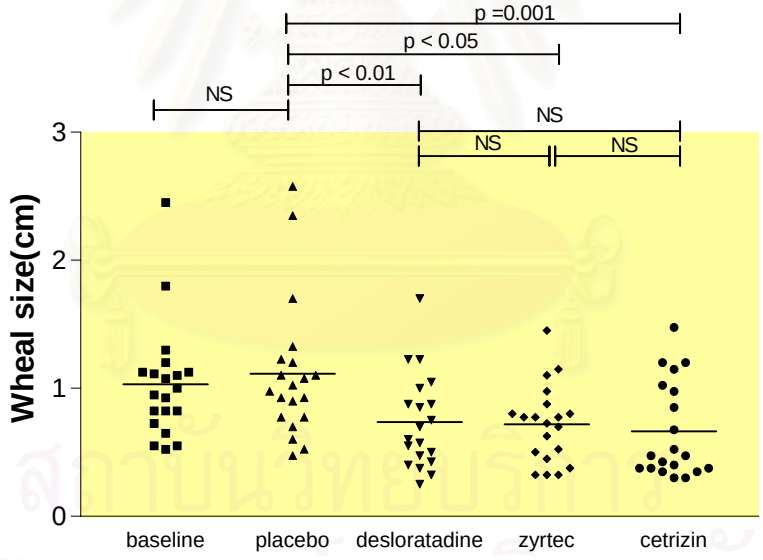
ไม่พบความแตกต่างของตุ่มนูนและรอยแดงระหว่างยาทั้งสามชนิดไม่ว่าจะทดสอบด้วยสารฮีสตามีน หรือ สารก่อภูมิแพ้



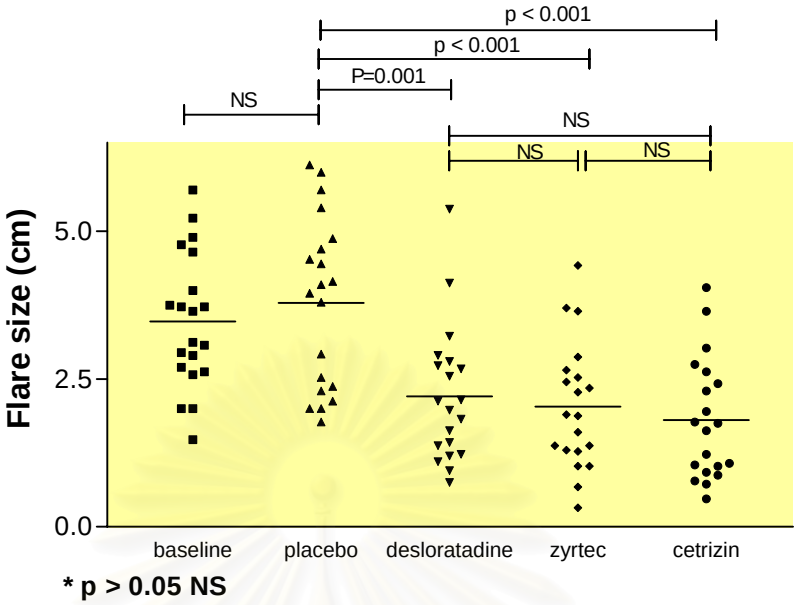
แผนภูมิ ที่ 4.1 **แสดงขนาดตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน** (Dotted bars were individual results on patients, Horizontal bars were mean of histamine induced-wheal diameter)



แผนภูมิที่4.2 **แสดงขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน** (Dotted bars were individual results on patients, Horizontal bars were mean of histamine-induced flare diameter)



แผนภูมิที่ 4.3 **แสดงขนาดตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้** (Dotted bars were individual results on patients, Horizontal bars were mean of Allergen induced-wheal diameter)

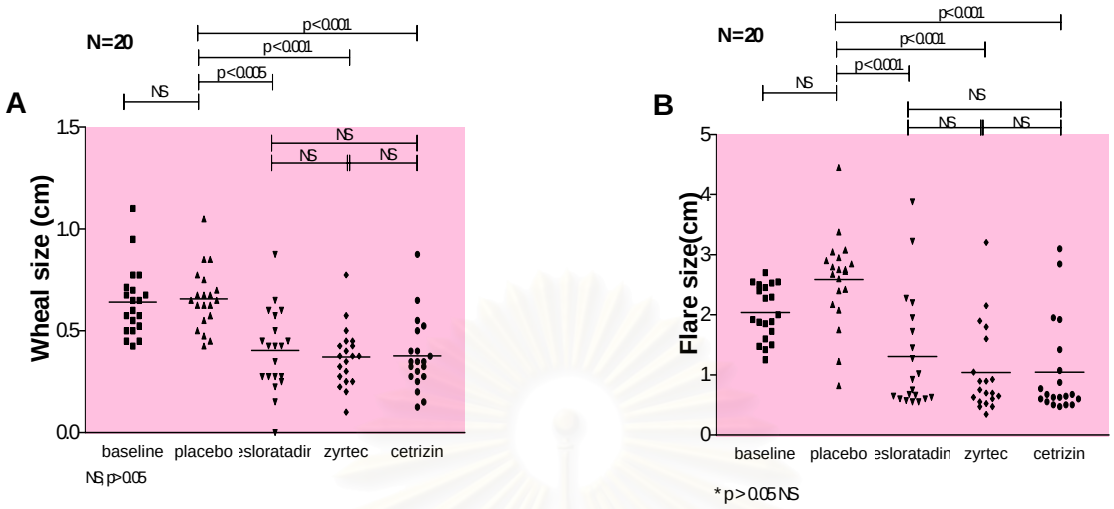


แผนภูมิที่4.4 **แสดงขนาดของรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้** (Dotted bars were individual results on patients, Horizontal bars were mean of allergen-induced flare diameter)

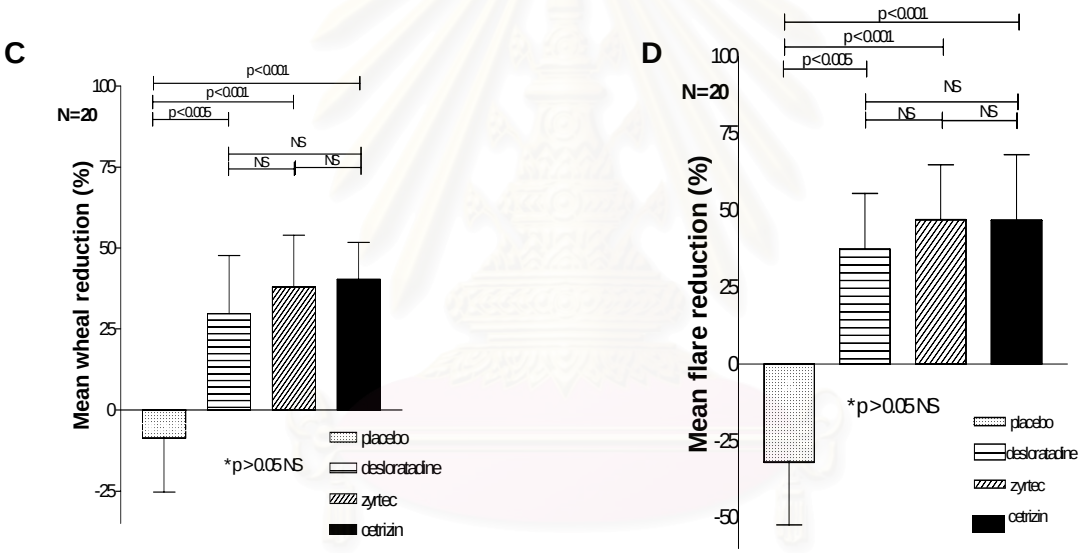
4.6 ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน

พบว่าค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน (mean of % reduction of wheal) เมื่อได้ทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ -8.62% desloratadine 34.23% zyrtec® 38.03% cetrizin® 40.41% และค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การลดลงของรอยแดง (mean of % reduction of flare) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก -31.94% desloratadine 37.32% zyrtec® 46.97% cetrizin®46.79%

- พบว่ามีความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง (% reduction of wheal and % reduction of flare) ในยาหลอกกับยากลุ่มอื่น ได้แก่ desloratadine, zyrtec® และ cetrizin® (wheal p=0.002,<0.001,<0.001 ตามลำดับ ; flare p=<0.001 ทุกยา)
- แต่ไม่พบความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง (% reduction of wheal and % reduction of flare) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา desloratadine, zyrtec® และ cetrizin® (p>0.05 ทุกคู่เปรียบเทียบ) ดังแผนภูมิที่ 6.5 และ 6.6



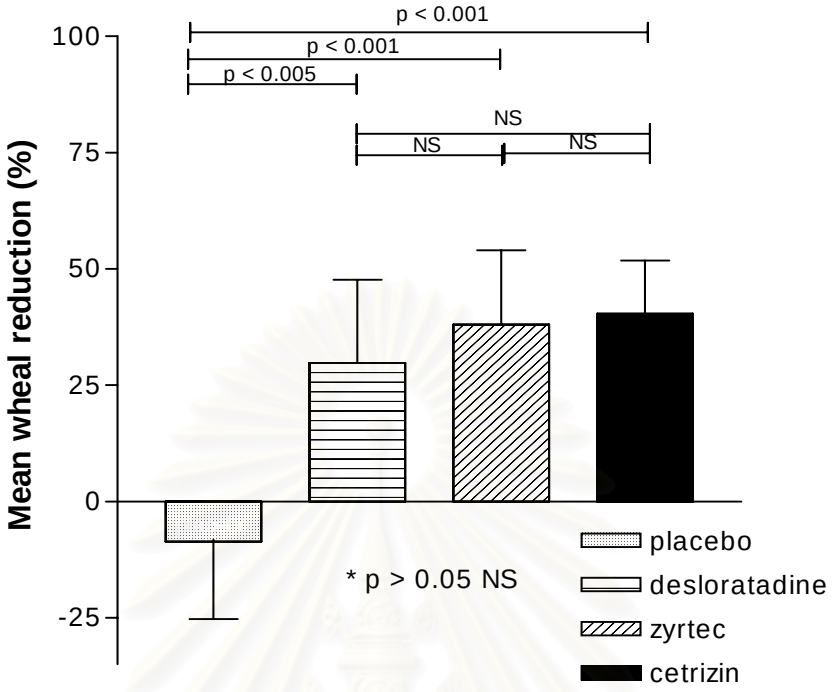
Dotted bars were invidual results on patients, horizontal bars were mean of histamine induced (fig. A) wheal diameter, (fig. B) flare diameter



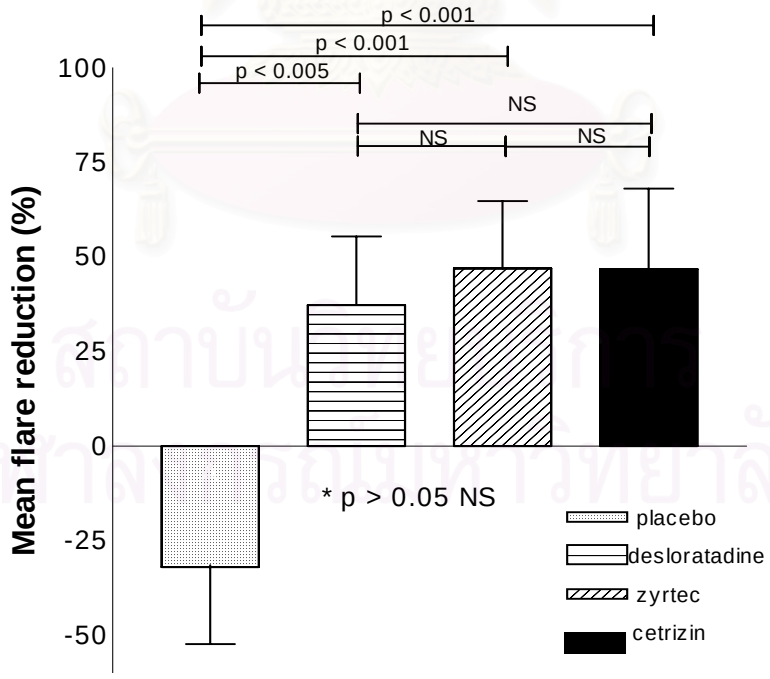
Mean of percentage reduction after histamine induced (fig. C) wheal and (fig. D)flare diameter in placebo and antihistamines groups

แผนภูมิสรุปรวมที่ 1 แสดง ผลของปฏิกิริยาทางผิวหนังหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน

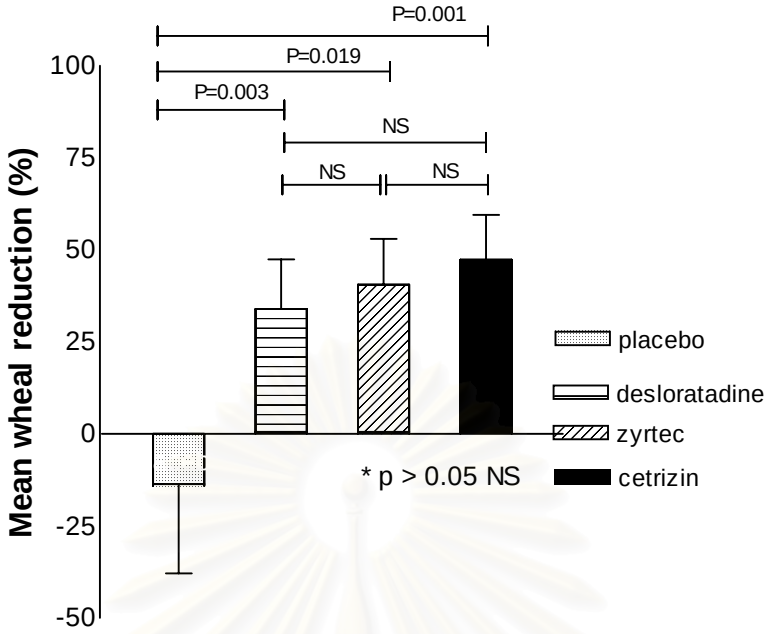
B. แสดงขนาดตุ่มนูนก่อนและหลังได้รับยา
C. แสดงขนาดรอยแดงก่อนและหลังได้รับยา
D. แสดงค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การลดลงตุ่มนูนภายหลังได้รับยา
E. แสดงค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การลดลงรอยแดงภายหลังได้รับยา



แผนภูมิที่ 4.5 **แสดง เปอร์เซนต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนหลังได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน** (mean of percentage reduction of histamine induced wheal)



แผนภูมิที่ 4.6 **ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน** (mean of percentage reduction of histamine induced flare)

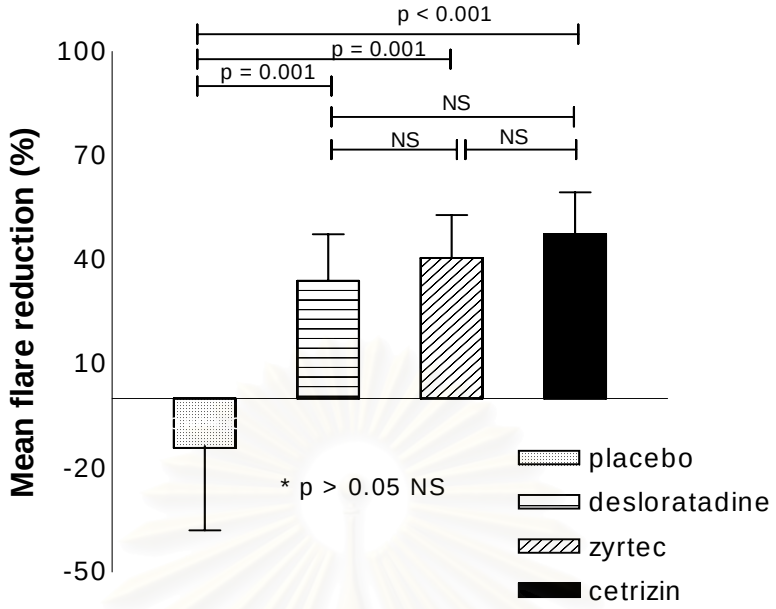


แผนภูมิที่ 4.7 **ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้** (mean of percentage reduction of allergen induced wheal)

4.7 ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้

พบว่าค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน (mean of % reduction of wheal) เมื่อได้ทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ -17.71% desloratadine 23.66% zyrtec® 24.24% cetrizin® 30.79% และค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การลดลงของรอยแดง (mean of % reduction of flare) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก -14.17% desloratadine 33.93% zyrtec® 40.55% cetrizin® 47.37%

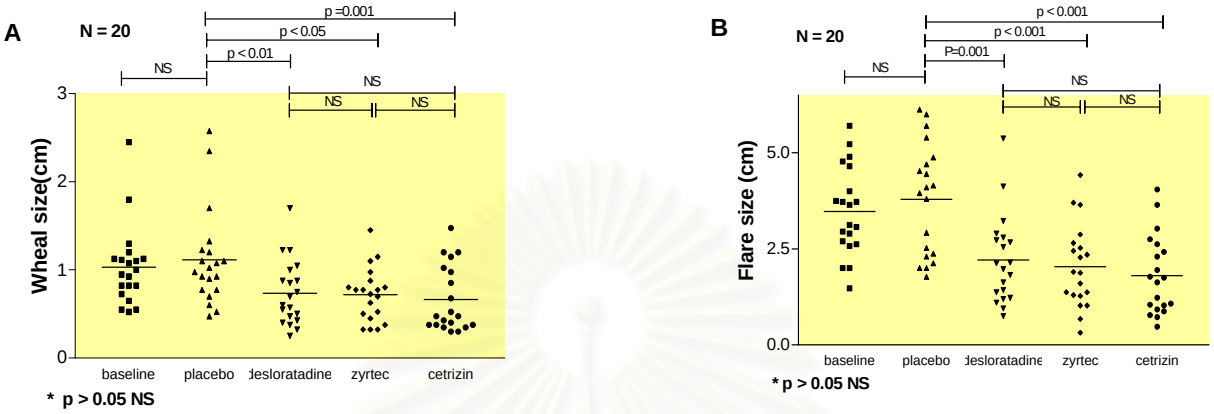
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



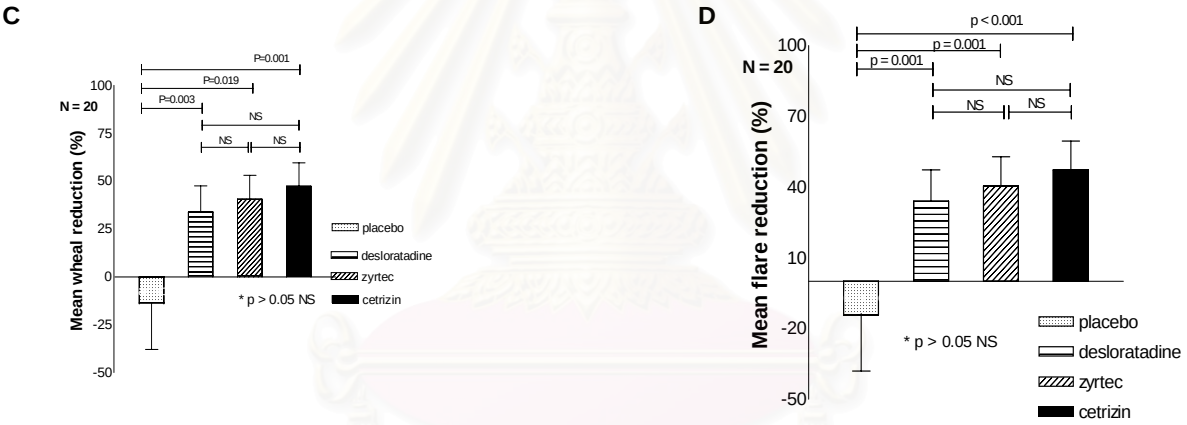
แผนภูมิที่ 4.8 ผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดรอยแดงจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ (mean of percentage reduction of allergen induced flare)

- พบว่ามีความแตกต่างของความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง (% reduction of wheal and % reduction of flare) ในยาหลอกกับยากลุ่มอื่น ได้แก่ desloratadine, zyrtec® และ cetrizin® (wheal p=0.003,0.019,0.001 ตามลำดับ ; flare p=0.001,0.001,<0.001 ตามลำดับ) ดังแผนภูมิที่ 6.7 และ 6.8
- แต่ไม่พบความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง (% reduction of wheal and % reduction of flare) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา desloratadine, zyrtec® และ cetrizin® (p>0.05 ทุกคู่เปรียบเทียบ) ดังแผนภูมิที่ 6.7 และ 6.8
- จากผลของงานวิจัยนี้พบว่าเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงของปฏิกิริยาผิวหนังภายหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ในระยะที่ยาได้ steady state แล้วนั้น ได้ผลน้อยกว่างานวิจัยที่ผ่านมา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นงานวิจัยที่วัดผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาผิวหนังหรือขนาดของปฏิกิริยาผิวหนัง ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าเป็นความแตกต่างกันของสารก่อภูมิแพ้ที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่มากกว่า หรือเป็นด้วยเชื้อชาติ

จากงานวิจัยนี้พบว่ายาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิดนั้นสามารถลดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่เกิดจากสารก่อภูมิแพ้ได้น้อยกว่าสารฮีสตามีน ซึ่งอธิบายได้จากพยาธิกำเนิดของปฏิกิริยาภูมิแพ้ทางผิวหนังที่ได้รับการกระตุ้นแล้วมีการหลั่งสาร mediators ชนิดต่างๆออกมาหลายชนิดนอกจากสารฮีสตามีน ซึ่งเป็นผลให้ยาต้านฮีสตามีนไม่สามารถรักษาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ได้ดี



Dotted bars were invidual results on patients, horizontal bars were mean of allergen induced (fig. A) wheal diameter, (fig. B) flare diameter



Mean of percentage reduction after allergen induced (fig. C) wheal and (fig. D)flare diameter in placebo and antihistamines groups

แผนภูมิสรุปรวมที่ 2 แสดง ผลของปฏิกิริยาทางผิวหนังหลังการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้

A. **แสดงขนาดตุ่มนูนก่อนและหลังได้รับยา**
B. **แสดงขนาดรอยแดงก่อนและหลังได้รับยา**
C. **แสดงค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การลดลงตุ่มนูนภายหลังได้รับยา**
D. **แสดงค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์การลดลงรอยแดงภายหลังได้รับยา**

4.8 ระยะเวลาได้รับยา

เนื่องจากยาที่นำมาวิจัยนี้เป็นยาที่ยังมีผลข้างเคียงคือมีอาการง่วงนอน จึงไม่สามารถกำหนดให้รับประทานยาได้ชัดเจน เพราะมีผลต่อการเรียนและการทำงานของผู้เข้าร่วมวิจัย เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้วิจัยมีอาชีพที่จำเป็นต้องนอนดึก เพราะการขึ้นเวรทำงาน การเรียนหนังสือ แต่พบว่า

- ไม่พบว่ามีความแตกต่างของระยะเวลากินยาในยาทั้ง 4 กลุ่ม (p=0.88) พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลากินยา Placebo=17.82±2.17 ชั่วโมง desloratadine =16.69±2.48 ชั่วโมง zyrtec® =18.0±2.25 ชั่วโมง cetrizin® =17.88±2.9 ชั่วโมง

4.9 Total inhibition of the wheal Reaction

ไม่พบว่ามียาตัวใดที่มี mean inhibition of wheal reaction ได้ 100% หรือ 95% เลย มีเพียงผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ได้รับยา desloratadine ที่มี total inhibition of the wheal Reaction ต่อ histamine

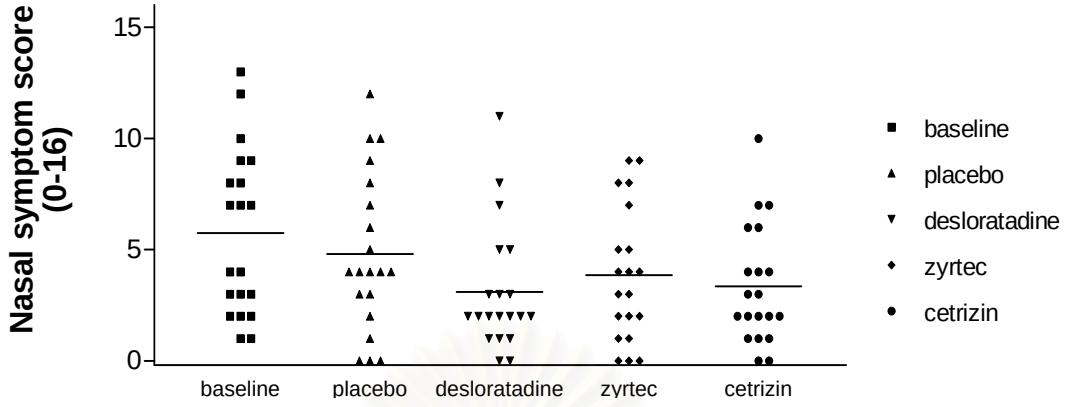
แต่ถ้าดูที่ขนาดของตุ่มนูนที่ใหญ่กว่า 5 มม. และ เล็กกว่า 3 มม. จะได้ผลดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดของตุ่มนูนที่ใหญ่กว่า 5 มม. และเล็กกว่า 3 มม. หลังได้รับยาต้านฮีสตามีน

	Desloratadine	Zyrtec®	Cetrizin®
Histamine-induced Wheal < 3 mm	8 (40%)	6(30%)	6(30%)
Allergen-induced wheal < 3 mm	1(5%)	0	0
Histamine-induced wheal ≥ 5 mm	6(30%)	3(15%)	5(75%)
Allergen-induced wheal ≥ 5 mm	14(70%)	15(75%)	9(45%)

4.10 อาการทางจมูก (nasal symptom score)

- ไม่พบว่ามีความแตกต่างของ nasal symptom score (p=0.062) โดยค่าเฉลี่ยของ nasal symptom score ก่อนกินยา (mean± SD)= 5.75 ± 3.71 (min-max=1-13) ต่าเฉลี่ย nasal symptom score ของยาหลอก (mean± SD)= 4.8 ± 3.56 (min-max=0-12), ยา desloratadine (mean± SD)= 3.1 ± 2.81 (min-max=0-11) , zyrtec® (mean± SD)= 3.85 ± 3.01 (min-max=0-9) , cetrizin® (mean± SD)= 3.35 ± 2.66 (min-max=0-10) ดังตารางที่ 4.1



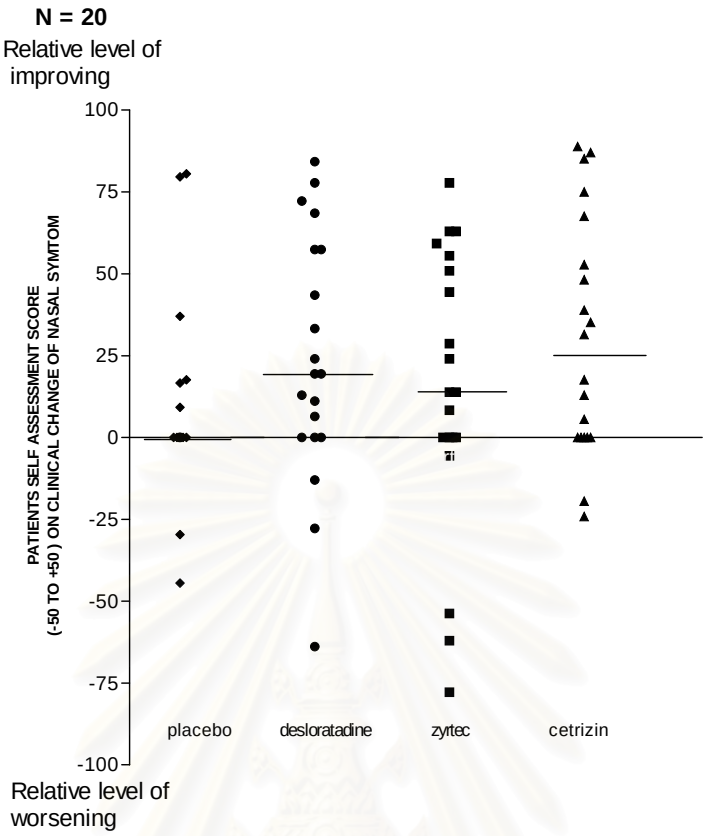
แผนภูมิที่ 4.9 **แสดง คะแนนอาการทางจมูก** nasal symptom score **เปรียบเทียบก่อนได้รับยาและ หลังได้รับยาชนิดต่าง ๆ และยาหลอก**

4.11 การใช้ยาอื่นรักษาในระหว่างการวิจัย (Use of Rescue Medication)

ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการภูมิแพ้ทางจมูกมากจนต้องใช้ยาในการรักษาเพิ่มเติมนอกจากยาที่ได้รับจากการวิจัยแล้ว ในผู้ป่วยที่เคยใช้ยาพ่นจมูกสเตียรอยด์เป็นครั้งคราวก็ยังใช้ยาในลักษณะเดิม ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ใช้ยาเพิ่มขึ้นหรือลดลง มีเพียงผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการกำเริบของผื่นลมพิษขึ้นหลังได้รับยาในการวิจัยไปสามชุดแล้ว มีอาการก่อนเริ่มยาชุดสุดท้ายในขณะที่อยู่ในช่วงหยุดพักยา (washout period) ทำให้ต้องให้การรักษาด้วยยาต้านฮีสตามีน (H1 and H2 blocker) และหยุดการวิจัยไว้ชั่วคราวนาน 40 วัน จนผู้ป่วยอาการดีขึ้น ไม่มีผื่นออกอีก สามารถหยุดใช้ยาต้านฮีสตามีนได้นานมากกว่า 2 สัปดาห์ จึงเริ่มรับประทานยาชุดสุดท้ายต่อไป

4.12 มาตรวัดความรู้สึกของการเปลี่ยนแปลงอาการทางจมูก (Visual analog scale) **ให้ผู้ป่วยประเมินด้วยตัวเอง ถึงความรู้สึกว่าอาการทางจมูกดีขึ้นหรือแย่ลงอย่างไร โดยใช้ scale ขีดเส้นวัด คิดคะแนนเต็มเป็นร้อย**

- ไม่พบว่ามีความแตกต่างของ Visual analog scale ($p > 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยของ Visual analog score ของยาหลอก (mean$\pm$ SD)= 4.8 $\pm$ 3.56, ยา desloratadine (mean$\pm$ SD)= 3.1 $\pm$ 2.81 zyrtec® (mean$\pm$ SD)= 3.85 $\pm$ 3.01 , cetrizin® (mean$\pm$ SD)= 3.35 $\pm$ 2.66
- ไม่พบความแตกต่างของ % improve of visual analog scale ในยาแต่ละตัว



แผนภูมิที่ 4.10 แสดงคะแนนความเปลี่ยนแปลงของอาการทางจมูกโดยการประเมินของผู้ป่วย

4.13 การทดสอบด้วยสารภูมิแพ้ชนิดอื่น

ในผู้ป่วย 6 ราย มีปฏิกิริยาทางผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ขนาดตั้งแต่ 3 + ขึ้นไป 2 ชนิด ได้ทำการทดสอบสารภูมิแพ้ชนิดอื่นที่แพ้ร่วมด้วย พบว่ายาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิดไม่มีความแตกต่างของการลดลงของปฏิกิริยาทางผิวหนังชัดเจน แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป ไม่ได้คำนวณทางสถิติไว้ แสดงเพียงรายละเอียดดังตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 4.6 **แสดงค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดปฏิกิริยาผิวหนังจาก** baseline

Allergen	Mean of %reduction of skin diameter							
	Desloratadine		Zyrtec®		Cetrizin®		Placebo	
	Wheal	flare	wheal	flare	wheal	flare	wheal	flare
Cat (n=3)	20.87	-2.78	34.75	46.62	10.15	6.46	28.43	11.81
Crockroach (n=1)	42.86	34.88	53.57	25.58	21.43	-30.23	7.14	-23.36
Thimothy (n=1)	-9.09	55.73	-4.55	59.54	22.73	71.56	-9.09	-7.63
Bermuda (n=2)	18.24	41.51	37.65	39.50	8.04	32.35	-26.28	-17.74

4.14 ผลข้างเคียง (adverse effects)

ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง (systemic reaction) ในผู้ป่วยรายใดเลย ไม่พบว่ามีความแตกต่างของผลข้างเคียงในแต่ละยาที่ได้รับ โดยพบว่ามีผลข้างเคียงคืออาการง่วงนอนเป็นสาเหตุหลัก พบได้ในผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก 1 ราย(5%) ยา desloratadine 6 ราย(30%) zyrtec® 11 ราย(55%) cetrizin® 8 ราย (40%) ทุกรายที่มีอาการยังสามารถปฏิบัติงานและเรียนหนังสือได้ตามปกติ

มีอาการปากแห้ง 1 รายจากยา desloratadine และมีอาการปวดศีรษะขณะได้ยา cetrizin® 1 ราย มึนศีรษะจากยา zyrtec® 1 ราย และ 2 รายจากยา cetrizin®

มีผู้ป่วยเป็น pharyngitis 1 ราย ได้รับยาปฏิชีวนะ amoxicillin นาน 5 วัน ซึ่งระหว่างนั้นอยู่ในช่วงหยุดพักยา ได้หยุดยาจนอาการดีขึ้น จึงเริ่มรับประทานยาชุดใหม่ต่อไป

มีผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการของลมพิษกำเริบขึ้น โดยเคยมีประวัติของผื่นลมพิษอยู่เดิม แต่ไม่มีอาการมานานแล้ว มีอาการผื่นคันมากจนต้องให้การรักษาด้วย antihistamine หยุดการทดลองไปนาน 40 วัน ภายหลังอาการดีขึ้น ไม่ต้องใช้ยารักษา กลับมาเริ่มรับยาในงานวิจัยต่อ

พบว่าในผู้ป่วยที่ทำ skin prick test ด้วยสารก่อภูมิแพ้ในครั้งที่ 4 และ 5 เกิดมีปฏิกิริยาภูมิแพ้ชนิดล่าช้า (delayed type hypersensitivity reaction) ทางผิวหนังเกิดขึ้น 11 ราย โดยพบว่าในบริเวณที่ทำการสะกิดจะมีตุ่มนูนแดงเกิดขึ้นอีกที่บริเวณเดิม หลังจากที่ปฏิกิริยาแบบเฉียบพลันตุ่มนูนแดง(wheal and flare)หลังทำการสะกิดในครั้งแรกยุบลงแล้ว ตุ่มนูนแดงเกิดขึ้นใหม่ในเวลาตั้งแต่ 6 ชม. จนถึง 1 วัน ใช้เวลา 2-3 วันตุ่มจึงยุบลง พบมีหนึ่งรายที่มีอาการมาก เกิดตุ่มนูนแดงขนาดใหญ่ จนต้องใช้ครีมสเตียรอยด์ทาเพื่อรักษาบรรเทาอาการ

พบว่าเกิดมีตุ่มนูนแดงเกิดขึ้นใหม่ในการสะกิดผิวหนังซ้ำ skin prick test ครั้งที่ 3 จำนวน 2 ราย เกิดขึ้นหลังการสะกิดผิวหนังครั้งที่ 4 จำนวน 7 ราย และเกิดปฏิกิริยาตุ่มนูนแดงเกิดขึ้นใหม่ที่บริเวณเดิมภายหลังการสะกิดผิวหนังครั้งที่ 5 จำนวน 2 ราย

สาเหตุที่เกิดตุ่มนูนแดงขึ้นใหม่ที่บริเวณเดิมหลังทำการสะกิดผิวหนังไปแล้วน่าจะเกิดจากการที่มี antigen เข้าไปกระตุ้นที่บริวณผิวหนังซ้ำๆ และมีปริมาณที่มากพอจน T lymphocyte cell เกิด sensitized มากขึ้น เกิดการกระตุ้น T cell ในบริเวณ regional lymph node มี T cell clonal expansion เพิ่มขึ้น กระจายไปที่บริเวณผิวหนัง หลังจากได้ allergen extract เข้าไปกระตุ้นซ้ำๆในครั้งหลังอีก T cell บริเวณนั้นถูก activated มากขึ้น มีการหลั่ง cytokine ออกมากระตุ้นให้มี mononuclear cell มา recruitment ที่บริเวณนั้น จึงเกิดปฏิกิริยาผิวหนังตามมาในวันหลัง

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ยาต้านฮีสตามีนเป็นยากลุ่มที่ใช้มากที่สุดในการรักษาอาการของโรคภูมิแพ้ โดยเฉพาะโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ซึ่งเป็นโรคที่มีฮีสตามีนเป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญในการทำให้เกิดอาการ ในปัจจุบันยาต้านฮีสตามีนได้รับการพัฒนาให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นหลายประการ ได้แก่มีความจำเพาะต่อตัวรับฮีสตามีน (histamine receptor) สูงขึ้น ลดผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน ลดผลต่อสมรรถภาพทางจิตใจ ตัวยาออกฤทธิ์เร็ว และมีฤทธิ์คงอยู่ได้นาน ในท้องตลาดของประเทศไทยพบว่ามียาต้านฮีสตามีนชนิดออกฤทธิ์ยาวอยู่มากมายหลายชนิดและหลายยี่ห้อ ราคาของยาก็มีความแตกต่างกันอย่างมาก บางชนิดมีความแตกต่างกันมากกว่า 10 เท่าตัว ในงานวิจัยนี้ต้องการศึกษาดูว่าในยาต้านฮีสตามีนชนิดหนึ่งซึ่งมีการใช้กันมาอย่างแพร่หลาย ได้แก่ cetirizine ซึ่งต้นแบบ (original product) ที่นำเข้าจากต่างประเทศได้แก่ zyrtec® แต่ประเทศไทยมียา cetirizine ที่ผลิตเองภายในประเทศมากถึง 22 บริษัท และพบว่ามีความแตกต่างของราคาขายอย่างมาก โดยยานำเข้าแพงกว่ายาที่ผลิตเองในประเทศถึง 10 เท่า จึงต้องการศึกษาดูว่าประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาว่ามีความแตกต่างกันอย่างไร โดยการเปรียบเทียบดูประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการออกฤทธิ์ ซึ่งมีความสำคัญในการพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีอยู่ในท้องตลาดเพื่อการรักษาโรคได้ผลดีที่สุด การออกฤทธิ์ตามกลไกหลักของยาคือฤทธิ์ต้านฮีสตามีน ซึ่งสามารถเปรียบเทียบได้ ด้วยวิธีการหลากหลาย แต่วิธีการที่วัดผลเพื่อเปรียบเทียบได้ง่ายและชัดเจนโดยมีปัจจัยรบกวนค่อน ข้างน้อยคือการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีนหรือสารก่อภูมิแพ้ จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการยับยั้งปฏิกิริยาทางผิวหนังระหว่างยา cetirizine ชนิดต้นแบบซึ่งนำเข้าจากต่างประเทศ (original product) และยาที่ผลิตเองในประเทศไทย (local product) ที่มีใช้ในรพ.จุฬาลงกรณ์ เทียบกับยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่ 3 อีกชนิดหนึ่งได้แก่ desloratadine ซึ่งเป็นยาต้านฮีสตามีนที่มีราคาขายแพงที่สุดในกลุ่มยาต้านฮีสตามีนที่ออกฤทธิ์ยาวทั้งหมด

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา generic product :Cetrizin® เทียบกับยา original form: Zyrtec® และ Aerius® (desloratadine) ในการยับยั้งขนาดรอยนูนและแดงหลังการทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีน เพื่อประโยชน์ในการนำยา generic product มาใช้ในทางคลินิกได้อย่างมั่นใจในประสิทธิภาพ ได้ผลการศึกษาในแง่ต่างๆดังต่อไปนี้

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ มีจำนวนผู้ป่วยและเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในอัตรา 2 : 1 ซึ่งอาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนของประชากรโรคภูมิแพ้จมูกในผู้ใหญ่โดยทั่วไปอย่างแท้จริง เหตุเพราะว่ากลุ่มของประชากรส่วนใหญ่ที่นำมาศึกษาเป็นคนที่มีอาชีพทำงานอยู่ในรพ. จุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อายุเฉลี่ยอยู่ในวัยทำงาน และผู้ป่วยมีอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบแตกต่างกันตั้งแต่อาการน้อยมากจนถึงอาการรุนแรง โดยเฉลี่ย intermittent allergic rhinitis : persistent allergic rhinitis 1:1 แต่ทุกรายมีผลการทดสอบผิวหนังเป็นบวกชัดเจนต่อสารก่อภูมิแพ้ที่ใช้ในการทดสอบเพื่อวัดผลเปรียบเทียบ และทุกรายได้รับยาทั้ง 4 ชนิดที่ศึกษา (cross over) ความแตกต่างของประชากรจึงน่าที่จะไม่เป็นปัจจัยรบกวนในการเปรียบเทียบผลของยาแต่ละชนิด

ผลจากการทดสอบผิวหนัง

จากการเปรียบเทียบปฏิกิริยาที่ผิวหนังหลังได้รับยาหลอก กับผลทดสอบครั้งแรกก่อนได้รับยา (baseline) ในทั้งการทดสอบที่ใช้ฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้เป็นตัวกระตุ้น ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าการหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันในการวิจัยนี้ (wash-out period) เพียงพอในการทำให้ผลของยาตัวเดิมหมดไป และผลการศึกษาประสิทธิภาพยาไม่ถูกรบกวนจากปัจจัยเรื่องลำดับยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ

แต่อย่างไรก็ตามการที่ใช้ค่า baseline skin test ในครั้งเดียวไม่ได้วัดซ้ำใหม่ทุกครั้งก่อนกินยาอาจมีผลต่องานวิจัย ดังเห็นได้จากรายละเอียดระหว่างคนของผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วย 3 คนที่ภายหลังการกินยากลับมีค่าเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยนูนและแดงเพิ่มขึ้น ในยาต้านฮีสตามีนทุกตัว ซึ่งเมื่อติดตามไปดูในรายละเอียดพบว่าเป็นผู้ป่วยรายเดียวกันทุกคน ซึ่งสาเหตุหนึ่งน่าจะเป็นเพราะว่าใช้ค่า baseline เส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนและรอยแดงค่าเดียวกันในทุกๆยา จึงมีผลเช่นนั้น

สาเหตุที่คิดว่าทำให้เกิดเช่นนี้อาจเป็นได้ว่าการวัดค่าของตุ่มนูนและรอยแดงในครั้งแรกมีปัจจัยที่รบกวน เช่นความแรงเบาของการสะกิด ฤดูที่ทำการทดสอบ หรือการใช้ยารักษาโรคภูมิแพ้จมูกเดิม

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านฮีสตามีนในงานวิจัยนี้กับงานวิจัยในอดีต

ในงานวิจัยนี้ พบว่าผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดขนาดตุ่มนูนจากสารฮีสตามีน พบว่ายาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิดมีความสามารถในการลดลงของเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนและรอยแดงเทียบกับยาหลอกได้อย่างมีนัยยะสำคัญทั้งต่อสารก่อภูมิแพ้และสารฮีสตามีน ($p < 0.001$)

และยา zyrtec® ลดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตุ่มนูนและรอยแดง ได้เฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 38% และ 47% cetrizin® 40% และ 47% desloratadine 34% and 37% ซึ่งผลนี้เมื่อเทียบกับงานวิจัยที่เคยทำมาก่อนหน้านี้ดังตารางที่ 4.7 จะพบว่าในยา cetirizine นั้นมีประสิทธิภาพในการลดลงของปฏิกิริยาผิวหนัง หลังการรับประทานยาติดต่อ ได้ตั้งแต่ 39 – 81% ซึ่งในงานวิจัยที่ทำครั้งนี้จะได้เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนได้ค่อนข้างต่ำกว่างานวิจัยที่ผ่านมา เหตุอาจเป็นเพราะว่า

- วิธีการวัดผลไม่ใช่แบบเดียวกัน งานวิจัยในอดีตที่ผ่านมาที่ทำการศึกษาในลักษณะคล้ายกันมักจะใช้ขนาดพื้นที่ของตุ่มนูนเป็นตัววัดผล ซึ่งถ้าคิดเป็นการลดลงของขนาดพื้นที่ของตุ่มนูนหลังได้รับยาจะได้ค่าที่มากกว่าการวัดเส้นผ่านศูนย์กลาง และทำให้ตัวเลขเปอร์เซ็นต์การยับยั้งขนาดตุ่มนูนสูงกว่า และเปรียบเทียบแล้วเห็นความแตกต่างระหว่างผลของยาแต่ละชนิดได้ง่าย แต่ในงานวิจัยนี้ที่เลือกใช้เส้นผ่านศูนย์กลางเป็นวิธีการวัดผลเพราะว่าเป็นวิธีที่ใช้อ้างอิงใช้จริงในเชิงปฏิบัติชีวิตจริง และสะดวกในการคำนวณมากกว่า
- ระยะเวลาหลังกินยาเม็ดสุดท้ายจนมาถึงเวลาที่ทำการทดสอบผิวหนัง มีผลต่อการลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดง ดังเห็นได้จากงานวิจัยของ Purohit A.[60] ที่ผ่านมา จะพบว่ายาต้านฮีสตามีนจะออกฤทธิ์สูงสุดที่ระยะเวลา 4-8 ชม. และจะเริ่มหมดฤทธิ์ มีค่าของ wheal area response to histamine เพิ่มขึ้นตั้งแต่ชม.ที่ 10 และ suppress wheal area ที่ 24 ชม.ได้เพียง 80% และงานวิจัยของ Grant JA [53] พบว่า cetirizine สามารถ suppression surface area ของ wheal ได้ดีสุดที่ 4-8 ชม.เช่นกัน และที่ 24 ชม. สามารถ suppress skin surface ได้เพียง 90% ซึ่งในงานวิจัยนี้ ระยะเวลาตั้งแต่กินยาจาถึงเวลาที่ทำการทดสอบคือ 17 ชม. ซึ่งเป็นช่วงที่ยาเริ่มหมดฤทธิ์ จึงอาจไม่สามารถเห็นผลการลดขนาดของตุ่มนูนได้ดีเท่างานวิจัยอื่นที่วัดที่ระยะเวลาน้อยกว่า
- การศึกษาอื่นที่ทำการศึกษาในลักษณะคล้ายกัน [59,66,67,70,73] การศึกษาส่วนใหญ่มักจะใช้ขนาดพื้นที่ของตุ่มนูนเป็นตัววัดผล ซึ่งทำให้ตัวเลขเปอร์เซ็นต์การยับยั้งขนาดตุ่มนูนสูงกว่า และเปรียบเทียบแล้วเห็นความแตกต่างระหว่างผลของยาแต่ละชนิดได้ง่าย โดยมีความเป็นไปได้สูงว่า ถ้าวัดผลการยับยั้งปฏิกิริยาโดยการใช้ขนาดพื้นที่ตุ่มนูนเป็นตัวเปรียบเทียบแทนการใช้เส้นผ่านศูนย์กลาง อาจจะเห็นความแตกต่างได้ในลักษณะดังกล่าว

ความแตกต่างของการลดขนาดตุ่มนูนและรอยแดงจากสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้

ยาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิดที่ใช้ศึกษามีผลในลดขนาดตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดจากการ ทดสอบด้วยสารก่อภูมิแพ้ได้ไม่ดีเท่าจากการทดสอบด้วยสารฮีสตามีน ซึ่งอธิบายได้ว่าน่าจะเป็นผลจากการที่สารก่อภูมิแพ้กระตุ้นให้ผิวหนังเกิดปฏิกิริยาตุ่มนูนและรอยแดงจากผลของสาร mediator อื่นๆ ที่

ถูกหลั่งออก มาจาก mast cells ร่วมด้วยอีกหลายชนิดนอกเหนือจากฮีสตามีน และยาต้านฮีสตามีนเหล่านี้ไม่สามารถยับยั้งปฏิกิริยาจากสารเหล่านั้นได้ดีเท่ากับการยับยั้งปฏิกิริยาจากฮีส ตามีน และเป็นที่มาของการที่ให้ยาต้านฮีสตามีนแล้วไม่สามารถรักษาอาการทางคลินิกของผู้ป่วย โรคภูมิแพ้ได้ดีเท่าที่ควร การเปรียบเทียบให้เห็นความแตกต่าง ต้องใช้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษามากขึ้น

ผลของยาต้านฮีสตามีนไม่สามารถยับยั้งปฏิกิริยาผิวหนังได้หมดแม้ขณะได้รับยาอยู่

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่จะทำการทดสอบผิวหนังจะได้รับคำแนะนำให้หยุดยาต้านฮีสตามีนก่อนทำเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ขึ้นกับชนิดของยาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ เพื่อให้ผลของยาต่อการยับยั้งปฏิกิริยาจากการทดสอบหมดไป แต่ข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ถึงแม้ผู้ป่วยกำลัง ได้รับยาต้านฮีสตามีนอยู่ ผู้ป่วยก็ยังสามารถมีปฏิกิริยาตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนัง ด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ได้ในระดับที่ชัดเจนเพียงพอในการอ่านผลบวก โดยพบว่าหลังได้รับยา การทดสอบด้วยสารฮีสตามีนให้ขนาดปฏิกิริยาตุ่มนูนที่มากกว่า 3 มม.ขึ้นไป ซึ่งเป็นขนาดที่มีความสำคัญทางคลินิก ใช้เป็นเกณฑ์ในการแปลผลการทดสอบทางผิวหนังว่ามีผลบวกต่อสารฮีสตามีนอย่างน้อย 3+ ผู้ป่วยที่ได้ยา zyrtec และ cetrizin แต่ยังมีขนาดรอยนูนหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนใหญ่กว่า 3 มม. พบได้ถึง 14 ราย คิดเป็น 70% และผู้ป่วยที่ได้รับยา desloratadine 12 ราย คิดเป็น 60% ส่วนการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ มีผู้ป่วยที่มีขนาดของตุ่มนูนหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนตั้งแต่ 5 มม. ขึ้นไปซึ่งเป็นค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการแปลผลการทดสอบผิวหนังด้วยการสะกิด หลังได้รับยา zyrtec 75% ยา cetrizin 45% และยา desloratadine 70 % ข้อมูลดังกล่าว ให้ประโยชน์ในการไปปรับเปลี่ยนแนวทางการเลือกวิธีตรวจวินิจฉัยความไวต่อสารก่อภูมิแพ้ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดยาต้านฮีสตามีนได้ ซึ่งโดยทั่วไปจะพิจารณาใช้วิธีตรวจเลือดเพื่อหาอิมมูโนโกลบุลินอีจำเพาะแทน แต่ข้อมูลสนับสนุนว่าผู้ป่วยเหล่านี้ ยังคงสามารถทำการตรวจด้วยวิธีทดสอบผิวหนังได้ ซึ่งเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย และประหยัดค่าใช้จ่ายกว่ามาก แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ยังน้อยเกินไปที่จะแสดงความสำคัญทางสถิติได้อย่างมีนัยยะสำคัญ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ได้รับยา desloratadine ที่มีการลดลงของตุ่มนูน 100 %

จากข้อมูลข้างต้นนี้ น่าจะเป็นการอ้างถึงในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ด้วยยาต้านฮีสตามีนได้ว่า ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งปฏิกิริยาผิวหนังต่อการกระตุ้นด้วยสารฮีสตามีนหรือสารก่อภูมิแพ้ได้ยาว 24 ชม. ในผู้ป่วยทุกราย ดังที่บริษัทยาอ้างถึงไว้ในคุณสมบัติของยา

ในส่วนของผลการเปรียบเทียบคะแนนรวมอาการทางจมูกหลังได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาต้านฮีสตามีนทั้ง 3 ชนิด และไม่พบความแตกต่างกับยาหลอก สาเหตุหนึ่งที่

ทำให้ไม่เห็นผลชัดเจน อาจเป็นเพราะว่า ในกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาพบว่า ค่าคะแนนรวมอาการทางจมูกตั้งต้นนั้นต่ำอยู่แล้ว ค่าเฉลี่ย 5.75 (คะแนนเต็ม 16) จึงไม่สามารถแสดงผลความแตกต่างได้ด้วยจำนวนผู้ป่วยที่ทำวิจัยนี้ และบ่งชี้ว่าอาการทางจมูกนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาต้านฮีสตามีน ซึ่งน่าจะเป็นเพราะว่ายาต้านฮีสตามีนยังยั้งเฉพาะการทำงานของสารฮีสตามีนเพียงอย่างเดียว ไม่สามารถยับยั้งการออกฤทธิ์ของ mediators อื่นๆซึ่งเป็นสาเหตุของอาการภูมิแพ้ได้ และยังมีเหตุปัจจัยอื่นที่มีผลต่ออาการทางจมูกในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบได้อีก เช่นการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ , การสัมผัสมลภาวะและสารระคายเคือง, การเปลี่ยนแปลงของภูมิอากาศ, การเป็นโรคแทรกซ้อน เช่น ติดเชื้อไวรัสหวัด , ไซนัสอักเสบ เป็นต้น ทำให้การเปรียบเทียบผลของยาต่ออาการทางจมูก ต้องอาศัยจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นและระยะเวลาในการติดตามผลนานกว่านี้

ในงานวิจัยนี้ยังมีปัจจัยที่ไม่ได้ควบคุมที่น่าจะเป็นผลกับอาการทางจมูกมากที่สุด คือการใช้ nasal steroid เนื่องจากวัตถุประสงค์ของงานวิจัยไม่ได้ต้องการดูผลที่อาการแสดงเป็นหลัก และเพื่อป้องกันผลเสียแก่ผู้ป่วยในช่วงที่ washout period หรือในช่วงที่ได้ยาหลอก จึงได้กำหนดไว้ว่าถ้าในระหว่างงานวิจัย ผู้ป่วยมีอาการทางจมูกมากขึ้น ให้ใช้ nasal steroid บรรเทาอาการได้ พบว่ามีผู้ป่วยที่ใช้ nasal steroid ระหว่างงานวิจัยนี้เป็นครั้งคราวจำนวน 4 รายด้วยกัน

ผลข้างเคียง

ไม่พบมีผลข้างเคียงรุนแรงจากการได้รับยาต้านฮีสตามีนและการทดสอบปฏิกิริยาทางผิวหนังในงานวิจัยนี้ มีเพียงอาการง่วงนอนเป็นผลข้างเคียงจากการได้รับยา ทั้งหมด 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 70ของผู้ป่วย แต่ไม่มีผลเสียต่อการทำงานและการเรียน แต่เนื่องจากไม่ได้เก็บข้อมูลในรายละเอียดถึงความรุนแรงของอาการง่วงนอน จึงไม่สามารถแยกได้ว่ายาใดก่อให้เกิดอาการนี้มากกว่ากัน

ข้อจำกัดของงานวิจัย

- ไม่มีการติดตามผู้ป่วยด้วยการวัดระดับยา ดู Pharmacokinetic และ pharmacodynamic ทำให้ไม่สามารถตรวจสอบการกินยา ดู adherence ได้อย่างแน่นอน ทำได้เพียงแต่การนับเม็ดยาและใช้การถามตอบจดบันทึกของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีผลต่องานวิจัยได้หากผู้ป่วยไม่ได้กินยาจริงตามเวลา
- ไม่ได้มีการติดตาม และตรวจสอบคุณภาพของยาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิด ในรุ่นการผลิต (lot product) ของยาที่ผลิตและนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ว่ามีปัญหาทางเชิงคุณภาพ bioavaility หรือไม่ มีเพียงรายงานการผ่านการตรวจคุณภาพยาประจำปีเท่านั้น

- การวัดค่า baseline skin reactivities ที่ตั้งต้นเพียงครั้งเดียว ไม่ได้วัดซ้ำก่อนกินยาใหม่ทุกครั้ง แต่ใช้ค่า baseline skin test ในการคำนวณหาเปอร์เซ็นต์การลดลงของปฏิกิริยาทางผิวหนัง อาจเป็นปัจจัยทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ เพราะว่ามีโอกาสเกิดความผิดพลาดได้ ถ้าการวัดในครั้งแรก ตั้งต้นก่อนกินยานั้นมีความคลาดเคลื่อนด้วยเหตุผลใดใดก็ตาม

Clinical application

จากผลการวิจัยนี้พบว่ายา Cetrizin® ซึ่งเป็น generic product ที่ผลิตในประเทศไทยมีประสิทธิภาพเทียบเท่าได้กับยานำ เข้าต้นแบบ คือยา Zyrtec® และยา desloratadine ในการยับยั้งปฏิกิริยาทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ ดังนั้นในกรณีที่มีข้อจำกัดด้านค่าใช้ จ่ายในการรักษา ยาต้านฮีสตามีนที่ผลิตในประเทศไทยชนิดนี้จึงถือว่ามีความเหมาะสมในการใช้รักษาโรคภูมิแพ้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Research) ชนิด Randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study with washout periods เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาซียาเซทริซีน, ซีร์เทค, ยาเดสลอราตาดีน และยาหลอกในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้หลังได้รับยา 7 วัน

โดยสารก่อภูมิแพ้ที่ใช้ทดสอบในผู้ป่วยทั้ง 20 รายนี้ ได้แก่ ไรฝุ่น 19 ราย (95%) Burmuda grass 1 ราย (5%) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 20 คนได้รับยาทั้ง 3 ชนิด และยาหลอก มีการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ไม่แตกต่างกันในระหว่างยาทั้ง 3 ชนิด แต่พบว่ามีความแตกต่างของการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้แตกต่างกับยาหลอกอย่างชัดเจน (สารฮีสตามีน $p< 0.001$,สารก่อภูมิแพ้ $p<0.001$) โดยพบว่าค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน (mean of % reduction of histamine induced wheal and flare)ในยาเซทริซีนคือ 40%,47% ยาซีร์เทคคือ 38%,47% และยาเดสลอราตาดีนคือ 34%,37%

ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูนและรอยแดงที่เกิดจากการทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้ (mean of % reduction of allergen induced wheal and flare)ในยาซีร์เทคคือ 24%,40% ยาเซทริซีนคือ 31%,47% และยาเดสลอราตาดีนคือ 24%,34%

จากงานวิจัยนี้สรุปได้ว่ายาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิดคือ Cetrizin® , desloratadine, และ Zyrtec® มีความสามารถลดปฏิกิริยาทางผิวหนังภายหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางคลินิก

แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างชนิดของยาทั้งสามนี้ในประสิทธิภาพของการลดปฏิกิริยาทางผิวหนังภายหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

สรุป

ณ วันที่ 7 หลังได้รับยาที่ภาวะ steady state พบว่ายา Cetrizin® (cetirizine), Zyrtec® (cetirizine), และ Aerius® (desloratadine) มีเปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน (wheal) และรอยแดง (flare) จากการทดสอบผิวหนังในผู้ป่วยภูมิแพ้ด้วยสารก่อภูมิแพ้ และสารฮีสตามีนดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ

เปอร์เซ็นต์การลดลงของขนาดตุ่มนูน (wheal) และรอยแดง (flare) จากการทดสอบผิวหนังในผู้ป่วยภูมิแพ้ด้วยสารก่อภูมิแพ้ และสารฮีสตามีนระหว่างยาต้านฮีสตามีนทั้งสามชนิด

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการลดปฏิกิริยาทางผิวหนังภายหลังการทดสอบด้วยสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ด้วยยาต้านฮีสตามีน 3 ชนิด คือ Cetrizin® ซึ่งเป็นตัวยา generic product ของ cetirizine ผลิตในประเทศไทย เทียบกับยา Zyrtec® ที่เป็น original product นำเข้าจากต่างประเทศ Zyrtec® และยา desloratadine ซึ่งผลการทดสอบพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างตัวยา น่าจะเป็นที่มาของการนำยา generic product มาใช้ในการรักษาอาการภูมิแพ้ในผู้ป่วยภูมิแพ้ไทยได้ซึ่งมีราคาถูกกว่ายา original product เกือบ 10 เท่า

แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้เป็นเพียงการศึกษาที่ศึกษาเฉพาะยา Cetrizin® ที่เป็นยา generic product ที่มีใช้ในรพ.จุฬาลงกรณ์เท่านั้น ไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงถึงยา cetirizine generic product ยี่ห้ออื่นได้

การศึกษาต่อไปในอนาคต

เสนอแนะว่าควรมีการติดตามระดับของยา เภสัชจลศาสตร์ และเภสัชวิทยาของยาในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เพิ่มเติมต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Reddy PM NH, 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(1):36-41
2. Simons FE, Murray HE, Simons KJ. Quantitation of H1-receptor antagonists in skin and serum. **J Allergy Clin Immunol** 1995;95(3):759-64
3. Lin MS TE, Lynn J, Friday GA, Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. **Ann Allergy** 1993;71(6):557-62
4. Lockey RF BL, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). **J Allergy Clin Immunol** 1987;79(4):660-77
5. Simons FE. H1-antihistamines in children. **Clin Allergy Immunol** 2002;17:437-64
6. David Murdoch KL. Ga S JK. Desloratadine An Update of its Efficacy in the Management of Allergic Disorders. **Drugs** 2003;63(19):2051-77
7. Anthes JC GH, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H1 receptor. **Eur J Pharmacol** 2002; 449(3):229-37
8. Golightly LK, Greos LS. Second-Generation Antihistamines. Actions and Efficacy in the Management of Allergic Disorders. **Drugs** 2005;65(3):341-84
9. Zyrtec (cetirizine hydrochloride) tablets and syrup: **package insert** New York:Pfizer Inc. 2002
10. Arieus (desloratadine) tablets: **package insert** Kenilworth (NJ): Schering Corporation. 2003
11. Mann RD PG, Dunn N, et al. Sedation with 'nonsedating' antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. **BMJ** 2000;320:1184-7
12. Routledge PA LM, Edwards IR. Spontaneous reporting of suspected adverse reactions to antihistamines: a national and international perspective. **Clin Exp Allergy** 1999;29(supply 3):240-6
13. de Abajo FJ RL. Risk of ventricular arrhythmiasassociated with nonsedating antihistamine drugs. **Br J Clin Pharmacol** 1999;47:307-13

14. Watanabe M KN, Kaji T. Severe hepatitis in a patient taking cetirizine. **Ann Intern Med** 2001;135:142-3

15. Sanchez-Lombrana J AR, Saez LR, et al. Acute hepatitis associated with cetirizine intake. **J Clin Gastroenterol** 2002;34:493-5

16. Fong DG AP, Burgart LJ, et al. Cetirizine-induced cholestasis. **J Clin Gastroenterol** 2000;31:250-3

17. Stingeni L CS, Agostinelli D, et al. Maculopapular and urticarial eruption from cetirizine. **Contact Dermatitis** 1997;97:249-50

18. Calista D SS, Morri M Urticaria induced by cetirizine. **Br J Dermatol** 2001;144:196

19. Tella R GP, Bartra J, et al.Urticaria to cetirizine. **J Investig Allergol Clin Immunol** 2002;12:136-7

20. Schroter S DB, Marsch WC. Urticarial intolerance reaction to cetirizine. **Clin Exp Dermatol** 2002;27:185-7

21. Fraunfelder FWF, F. T. Oculogyric crisis in patients taking cetirizine. **Am J Ophthalmol** 2004;137(2):355-7

22. Inamadar AC PA, Athanikar SB, et al. Multiple fixed drug eruptions due to cetirizine. **Br J Dermatol** 2002;147:2025-6

23. Louis M-P Hrl, Peyie`re H, et al. Two cases of gynaecomastia with cetirizine, a second-generation antihistamine. **Therapie** 2004;59:163-4

24. Schotter B Ds, Kraemer DM. Severe hepatotoxicity after application of desloratadine and fluconazole. **Acta Haematol** 2003;110:43-4

25. Cetirizine. **Nurs Times** 2005;101(19):55

26. Cetirizine:Patient drug imformation. **Up toDate Database** Version 13.2,www.uptodate.com.2005

27. Barnes C, McKenzie, CA, Webster, KD, et al. Cetirizine: A New, Nonsedating Antihistamine. **Ann Pharmacother** 1993;27:464

28. Ramaekers J, Uiterwijk, MM, O'Hanlon, J. Effects of Loratadine and Cetirizine on Actual Driving and Psychometric Test Performance, and EEG During Driving. **Eur J Clin Pharmacol** 1992;42:363

29. Drug data material.Cetrizin (cetirizine hydrochloride) tablets : **package insert** Thailand,T.O. CHEMICALS(1979) LTD.1995

30. Desloratadine: Pateint drug information. Up toDate Database Version 13.2,www.uptodate.com. 2005

31. McClellan K, Jarvis, B Desloratadine. **Drugs.** 2001;61:789

32. Bousquet J. Pathophysiology of skin tests.Position paper of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. **Allergy.** 1993;48(S14):50-4

33. Benyon R. The human skin mast cell. **Clin Exp Allergy.** 1989;19:375-87

34. กองพาณิชย์กุล อ. Allergy skin testing. In: วชยานนท์ , โพธิกำจร สา, รักษ์รุ่งธรรม เกี่, eds. **Allergy 2000's**. 2 ed. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชวนพิมพ์; 2547:139-62

35. ธรรมพานิชวงค์ ร์. ความจำเพาะและความไวของการทดสอบทางผิวหนังในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้จมูกอักเสบจากแมลงสาบ. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2543

36. 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, eds. **Middletons Allergy Principles & Practice**. 6 ed: Mosby; 2003:631-643

37. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA, Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. **Ann Allergy** 1993;71(6):557-62

38. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. **J Allergy Clin Immunol** 2004; 113(6):1129-36

39. Bunnag C, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, et al. Adverse reactions to allergen injection: The Siriraj experience. **Siriraj Hospital Gazette** 2002;54(9):517-24

40. M. T. Childhood asthma in Thailand. **Acta Paediatr Jpn** 1990;32(2):169-72

41. Vichyanond P JO, Visitsuntorn 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(3):175-84

42. Dreborg S. Methods for skin testing. **Allergy** 1989;44(S10):22-30

43. Kolbeck K, Ehnhage A, Juto J. Nasal and bronchial histamine reactivity in patients with allergic rhinitis out of season. **Annals of Allergy, Asthma, & Immunology** 1999;82:55-60

44. Droste J, Kerkhof M, De Monchy JG, et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosiniphils with nasal symptoms in a community-based population study.**J Allergy Clin Immunol** 1996;97:922-32

45. 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

46. Inouye T, Taro S, Broder, et al. Severity of asthma in skin tese-negative and skin-test positive patients. **J Allergy Clin Immunol** 1985;75:313-9

47. van Steekelenburg J CP, Beel MH. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. **Allergy** 2002; 57:346

48. Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. **J Allergy Clin Immunol** 1990;86(4 Pt 1):540-7

49. Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. **Allergy** 1999;54(7):700-7

50. Wood-Baker R HS. The comparative actions and adverse effect profile of single dose of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. **J Allergy Clin Immunol** 1993;91:1005

51. MD. T. Cetirizine: a new therapeutic alternative for chronic urticaria. **Cutis** 1996 58:94-8

52. Fadel R H-RN, Rihoux JP, Henocq E. Inhibitory effect of cetirizine 2HCl on eosinophil migration in vivo. **Clin Allergy Immunol** 1986;17:373-9

53. Shuster S KL. Enhanced weal and flare response to histamine in chronic idiopathic urticaria. **Br Clin Pharmacol** 1985;20:486-8

54. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2004;92(6):635-40

55. Purohit A, N'Gom AS, Deslandes B, Pauli G, Frossard N. Similar rapid onset of action and magnitude of effect of fexofenadine and cetirizine as assessed by inhibition of histamine-induced wheal-and-flare reaction. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2004;93(6):562-7

56. Simons FE, M JS, Goritz SS, Simons KJ. H1-antihistaminic activity of cetirizine and fexofenadine in allergic children. **Pediatr Allergy Immunol** 2003;14(3):207-11

57. Ramboer I, Bumtbacea R, Lazarescu D, Radu JR. Cetirizine and loratadine: a comparison using the ED50 in skin reactions. **J Int Med Res** 2000;28(2):69-77

58. Gispert J, Antonijoan R, Barbanoj M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2002;89(3):259-64

59. Rukwied R LG, McGlone F, et al. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. **Br J Dermatol** 2000;142:1114-20

60. de la Cuadra J, Teruel M, Teixido P, Roma J. Assessment of the wheal size and skin blood flow of the erythema induced by histamine and its modification with cetirizine and ebastine: a crossover, double-blind study. **Dermatology** 1994; 188(2):131-4

61. Frossard N, Melac M, Benabdesselam O, Pauli G. Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1998; 80(1):61-5

62. Purohit A, Duvernelle C, Melac M, Benabdesselam O, Pauli G, Frossard N. Consistency and efficacy of cetirizine (10 mg) versus ebastine (20 mg) at 4 h on skin reactivity. **Eur J Clin Pharmacol** 1999;55(8):589-92

63. van Neste D LD-T, de Brouwer B, et al Histamine induced skin reactions using iontophoresis and H1-blockade. **Inflamm Res** 1996;45(Suppl.1):48-9

64. Devalia JL, De Vos C, Hanotte F, Baltes E. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. **Allergy** 2001;56(1): 50-7

65. Grob JJ, Castelain M, Richard MA, et al. Antiinflammatory properties of cetirizine in a human contact dermatitis model. Clinical evaluation of patch tests is not hampered by antihistamines. **Acta Derm Venereol** 1998;78(3):194-7

66. Atkins PC ZB, Moskovitz A, von Allmen C, Ciliberti M Cellular inflammatory responses and mediator release during early developing late-phase allergic cutaneous inflammatory responses: effects of cetirizine. **J Allergy Clin Immunol** 1997;(99(6 Pt 1)):806-11

67. Snyman JR SD, Gregorowski MD, et al. Effect of cetirizine, ketotifen and chlorpheniramine on the dynamics of the cutaneous hypersensitivity reaction: a comparative study. **Eur J Clin Pharmacol** 1992;42:359-62

68. Zweiman B AP, Moskovitz A, et al.Cellular inflammatory responses during immediate, developing, and established late-phase allergic cutaneous reactions: effects of cetirizine. **J Allergy Clin Immunol** 1997;100:341-7

69. Nielsen PN, Skov PS, Poulsen LK, Schmelz M, Petersen LJ. Cetirizine inhibits skin reactions but not mediator release in immediate and developing late-phase allergic cutaneous reactions. A double-blind, placebo-controlled study. **Clin Exp Allergy** 2001;31(9):1378-84

70. 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(2):151-3

71. Borici-Mazi R, Kouridakis S, Kontou-Fili K. Cutaneous responses to substance P and calcitonin gene-related peptide in chronic urticaria: the effect of cetirizine and dimethindene. **Allergy** 1999;54(1):46-56

72. Berkowitz RB, Dockhorn R, Lockey R, et al. Comparison of efficacy, safety, and skin test inhibition of cetirizine and astemizole. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1996; 76(4):363-8

73. Roongapinun S, Wajajamreon S, Fooanant S. Comparative efficacy of wheal-and-flare suppression among various non-sedating antihistamines and the pharmacologic insights to their efficacy. **J Med Assoc Thai** 2004;87(5):551-6

74. Monroe EW DA, Shalhoub RF.Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. **J Allergy Clin Immunol** 1997;99:S798–S806

75. Day JH BM, Clark RH, Ellis AK, Gervais P. Onset of action and efficacy of terfenadine, astemizole, cetirizine,and loratadine for the relief of symptoms of allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1997;70:163-72

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารแจ้งข้อมูลในการเข้าร่วมการวิจัย

ขณะนี้ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย เรื่อง “การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีร์เทค, ยาเซทริซีน, ยาเดสลอราตาดีน และ ยาหลอก ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้” ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจลงนาม ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ผู้วิจัยขอชี้แจงรายละเอียดของการศึกษาวิจัยนี้ดังต่อไปนี้

<u>คำชี้แจงเกี่ยวกับการทดสอบผิวหนัง</u>

การทดสอบผิวหนังด้วยสารฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้ ด้วยวิธี skin prick test เป็นการทดสอบด้วยการสะกิดผิวหนังด้วยปลายเข็มขนาดเล็ก โดยไม่ทำให้เกิดเลือดออก เพื่อให้น้ำยาฮีสตามีน และสารก่อภูมิแพ้เข้าไปในผิวหนัง เพื่อดูปฏิกิริยาของผิวหนังหลังการสะกิด โดยจะเกิดตุ่มนูนแดง มีอาการคันโดยรอบบริเวณที่สะกิด ได้ โดยขนาดของตุ่ม และรอยนูนแดงนั้นขึ้นกับปฏิกิริยาตอบสนองของแต่ละบุคคล

โดยการทดสอบผิวหนังด้วยการสะกิดนี้ มีความเสี่ยงและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้น้อยมาก ผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่นภาวะอะนาไฟแลกซีส (anaphylaxis) มีโอกาสเกิดขึ้นได้ ตามทฤษฎี มักเกิด 20 นาทีแรกหลังการทดสอบผิวหนัง อาการที่พบได้คือ หายใจลำบาก มีผื่นนูนแดง คันกระจายทั่วตัวแบบลมพิษ อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย ในกรณีที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการหน้ามืดเป็นลม หรือหมดสติได้จากการที่มีความดันโลหิตต่ำ ซึ่งในกรณีนี้อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร อาสาสมัครจึงควรอยู่ให้ผู้ร่วมวิจัยได้สังเกตอาการ ใน 20 นาทีแรกหลังการทดสอบ โดยผู้ทำวิจัยจะมียาแก้ไขรักษาภาวะนี้เตรียมพร้อมไว้ในขณะที่ทำการทดสอบทุกครั้ง หากมีอาการที่สงสัยว่าจะแพ้รุนแรง จะสามารถให้การรักษาได้ทันท่วงที แต่อย่างไรก็ดีจากการทบทวนรายงานในต่างประเทศ ยังไม่มีรายงานการเกิดอะนาไฟแล็กซีสจากการทดสอบด้วยการสะกิดผิวหนังมาก่อน

<u>คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ และการปฏิบัติตัวภายหลังเข้าร่วมวิจัย</u>

การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านฮีสตามีนชนิดต่างๆ ต่อการตอบสนองทางผิวหนัง โดยต้องการอาสาสมัครทั้งสิ้น 23 คน โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และทำแบบสอบถาม หลังจากนั้นจะได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยวิธีสะกิดก่อนเข้าร่วมการวิจัย และได้รับยาทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ยาต้านฮีสตามีน 3 ชนิด คือ ยาชื่อ cetrizin® zyrtec® และ desloratadine ส่วนอีกหนึ่งชนิดเป็นเม็ดยาที่ไม่มีตัวยาผสมอยู่ โดยผู้วิจัยและ

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ทราบชื่อยา ยาแต่ละชนิดต้องรับประทานวันละ 1 เม็ด ติดต่อกันเป็นเวลาชนิดละ 7 วัน หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการทดสอบผิวหนังซ้ำด้วยวิธีเดิม ในวันที่ 8 เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากผลของยาแต่ละชนิด หลังจากนั้นจะหยุดยา เว้นช่วงเพื่อให้ยาเก่าหมดออกจากร่างกายเป็นเวลา 7 วัน และได้รับยาตัวใหม่ต่อไป และทำการทดสอบผิวหนังซ้ำเมื่อได้รับยาครบ 7 วัน จนได้รับยาครบ 4 ชนิด รวมระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 49 วัน

หากท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษา จะต้องมีข้อปฏิบัติร่วมดังนี้

1. ควรนั่งพักสังเกตอาการหลังการทดสอบผิวหนัง ทุกครั้ง อย่างน้อย 20 นาที
2. ในระหว่างการเข้าร่วมวิจัย จะต้องไม่ทายา รับประทานยา ที่มีผลต่อการศึกษาวิจัย เนื่องจากจะทำให้ผลการทดสอบคลาดเคลื่อนได้
3. ต้องรับประทานยาที่ได้รับไป ทุกวันไป ต่อเนื่องกัน ชนิดละ 7 วัน โดยจดบันทึกทุกครั้งหลังรับประทานยา
4. มาติดตามในวันและเวลาที่นัดหมายครบทั้ง 4 ครั้ง

<u>ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษาวิจัย</u>

ประโยชน์ทางตรง ที่จะได้รับจากการศึกษาวิจัย คือ เมื่อสิ้นสุดการวิจัย แพทย์จะทราบว่าท่านมีการตอบสนองทางผิวหนังต่อยาต้านฮีสตามีนชนิดใดเป็นอย่างไร แตกต่างกันหรือไม่

ประโยชน์ทางอ้อม คือ ข้อมูลที่ได้รับทั้งหมดจะนำไปใช้ในการวางแผน การเลือกใช้ยาต้านฮีสตามีนในอนาคตต่อไป

<u>คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัย</u>

การเข้าร่วมวิจัยนี้เป็นไปตามความสมัครใจของอาสาสมัคร ดังนั้นผู้เข้าร่วมสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย หรือหลังการเข้าร่วมการวิจัยแล้วก็สามารถออกจากการวิจัยได้โดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า โดยไม่มีผลกระทบใดๆ และจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการรักษาพยาบาลต่อไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ และในกรณีที่เกิดผลแทรกซ้อนรุนแรง จะได้รับการรักษาที่ รพ. จุฬาลงกรณ์ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ท่านที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับค่าใช้จ่ายเพื่อการเดินทางมาตามนัดหมายทั้ง 5 ครั้ง ครั้งละ 200 บาท รวมเป็นเงินรายละ 1,000 บาท

ข้อมูลของท่าน เช่น ข้อมูลทางสุขภาพทั่วไป ผลการตอบสนองทางผิวหนังของท่านต่อยา ผลข้างเคียงใดๆ และผลการตรวจต่างๆ ที่ได้ทำระหว่างอยู่ในโครงการนี้ จะถูกเก็บเป็นความลับ และใช้หมายเลขประจำตัวแทนชื่อของท่าน ไม่เปิดเผยเป็นรายบุคคลต่อสาธารณชน

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบอย่างรวดเร็ว โดยไม่ปิดบัง

หากท่านมีข้อสงสัย หรือมีปัญหาอื่นใดในการตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ สามารถโทรศัพท์สอบถาม มาพบหรือติดต่อได้ที่แพทย์หญิง เอกจิตรา สุขกุล หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันคลินิก ตึกสุภา-สุกรี ชั้น 5 ห้อง 501 รพ. จุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564152 (ในเวลาราชการ) หรือ 09-8096568 (สามารถ ติดต่อได้ 24 ชั่วโมง)

ขอขอบพระคุณอย่างสูงในความร่วมมือ

แพทย์หญิงเอกจิตรา สุขกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No._____

Initial_____

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent form)

ข้าพเจ้า ..... อายุ ..... ปี ได้รับทราบรายละเอียด เรื่อง “ การศึกษาการประสิทธิภาพของยา zyrtec® (cetirizine) , cetrizin®(cetirizine), Aerius® (desloratadine) และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีน และ สารก่อภูมิแพ้ ” โดยผู้ทำวิจัยได้อธิบายจุดประสงค์ และขั้นตอนวิจัยทางคลินิก รวมถึงความเสี่ยงและอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้จากการเข้าร่วมการวิจัย เช่นเดียวกับผลประโยชน์ที่เกิดแก่ข้าพเจ้าโดยละเอียดแล้ว

ผู้ทำวิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามใดๆที่อาจเกิดขึ้นของข้าพเจ้าอย่างตั้งใจ ไม่ปิดบังข้อมูล จนกว่าข้าพเจ้าจะพอใจ

ผู้ทำวิจัยรับรองว่าข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าจะถูกเก็บไว้เป็นความลับและจะเปิดเผยเฉพาะผลการศึกษาวิจัยในรูปแบบของการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่อข้าพเจ้า

ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดของการศึกษานี้ในเอกสารแนะนำ และซักถามผู้วิจัยจนหมดข้อสงสัยและยินดีเข้าร่วมในการวิจัย จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยานด้วยความสมัครใจ

ลงชื่อ ..... ผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อ ..... ผู้แทนโดยชอบธรรม

(.....) หากผู้ยินยอมเป็นผู้เยาว์

ลงชื่อ ..... พยาน

(.....)

ลงชื่อ ..... แพทย์ผู้ทำการวิจัย

(แพทย์หญิงเอกจิตรา สุขกุล)

วันที่ .....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No. _____

Date_____

Initial_____

แบบสอบถามอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ

☐ ก่อนได้รับยาต้านฮีสตามีน

☐ หลังได้รับยาชนิดที่ 1

☐ หลังได้รับยาชนิดที่ 2

☐ หลังได้รับยาชนิดที่ 3

☐ หลังได้รับยาชนิดที่ 4

ประเมินอาการของโรคภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบโดยทำเครื่องหมาย ✓ ในตารางตามความรุนแรงของอาการที่เป็น

ในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา

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

โดยรวมแล้ว ในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ที่ผ่านมาซึ่งท่านได้รับประทานยาอยู่ ท่านรู้สึกว่าอาการของภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบดีขึ้นหรือแย่ลงมากน้อยอย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับอาการก่อนได้รับยา

กรุณากากบาท ✖ ทับลงบนเส้นข้างล่างนี้ ตามระดับความรู้สึกดีขึ้นหรือแย่ลงของท่าน

← อาการแย่ลง ●——————●——————● อาการดีขึ้น →

▲

ไม่เปลี่ยนแปลง

หลังจากรับประทานยา

ท่านมีอาการผิดปกติอื่น ๆ อะไรบ้าง.....

.....

No. _____

Initial_____

แบบบันทึกผลการทดสอบ

☐ ก่อนได้รับยาต้านฮีสตามีน

☐ หลังได้รับยาชนิดที่ 1

☐ หลังได้รับยาชนิดที่2

☐ หลังได้รับยาชนิดที่3

☐ หลังได้รับยาชนิดที่ 4

วันที่ _____

เวลา _____

วันที่รับประทานยา วันที่ _____ ถึง_____

เวลาที่รับประทานยาเม็ดสุดท้าย _____

ALLERGEN-INDUCED	
HISTAMINE-INDUCED	

ปฏิกิริยาแทรกซ้อน ☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ

_____

_____

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันที่ .....
เลขที่ ... ... ID

เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของยาเซทริซีน, ซีร์เทค, เดสลอราตาดีน และ ยาหลอก ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ในการยับยั้งการตอบสนองทางผิวหนังต่อสารฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ หลังกินยา 7 วัน
ชื่อ.....นามสกุล.....
อาชีพ.....ที่อยู่.....

1.<u>ข้อมูลส่วนตัว</u>

1. เลขที่บัตรโรงพยาบาล.....อายุ.....
2. เพศ .....1. ชาย .....2. หญิง
3. สถานภาพสมรส
   สมรส ☐ โสด ☐ ม่าย ☐ หย่า ☐
4. ประวัติภูมิแพ้ ☐ ..1.ภูมิแพ้จมูก ☐ ..2. หอบหืด
   ☐..3. ภูมิแพ้ผิวหนัง ☐ …4. อื่นๆ
5. อาการทางจมูกที่เป็นอยู่
   มีน้ำมูก ☐ คันจมูกหรือตา ☐ คัดจมูก ☐ จาม ☐
   ท่านมีอาการภูมิแพ้ทางจมูกเฉลี่ย
   น้อยกว่า 4 วัน/สัปดาห์ ☐
   มากกว่า 4 วัน/สัปดาห์ ☐
   น้อยกว่า 4 สัปดาห์/ปี ☐
   มากกว่า 4 สัปดาห์/ ปี ☐
6. ประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว (บิดา,มารดา,พี่น้อง หรือ บุตร)
   มี ☐ ไม่มี ☐

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

7. มีอาการของโรคที่เป็นข้อห้ามการในการทดสอบ

...1.โรคหัวใจขาดเลือด ...2.โรคเบาหวาน

...3. ตั้งครรภ์ …4. โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

…5.โรคไตวาย …6. โรคตับ

8. ท่านใช้ที่เป็นข้อห้ามของการทดสอบ ก่อนหน้านี้ภายใน 1 เดือน
(เพรดนิโซโลน, ยาทางจิตเวช, ยาลดความดันโลหิตเบต้าบล็อก, วัคซีนภูมิแพ้)

ใช้ □ ไม่ใช้ □

9. ท่านใช้ยาลดอาการภูมิแพ้ต้านฮีสตามีน (antihistamine) อยู่ ภายในสัปดาห์ที่ผ่านมาหรือไม่

ใช้ □ ไม่ใช้ □

10. ท่านใช้ยาใดใดนอกจากยาพ่นจมูก หรือ ยาคุมกำเนิด อยู่ ภายในสัปดาห์ที่ผ่านมาหรือไม่

ใช้ □ ไม่ใช้ □

11. ถ้าเป็นเพศหญิง ขณะนี้ท่านกำลังตั้งครรรภ์ หรือมีโอกาสที่จะตั้งครรภ์โดยไม่ได้คุมกำเนิด

ใช้ □ ไม่ใช้ □

12. ท่านเคยใช้ยาพ่นจมูกกลุ่มสเตียรอยด์ หรือไม่

ใช้ □ ไม่ใช้ □

ถ้าตอบใช้กรุณาตอบข้อ 15 ต่อไป

13. ท่านใช้ยาพ่นจมูกชนิดสเตียรอยด์ อย่างไร

ใช้เป็นประจำทุกวัน □

ใช้เป็นครั้งคราว ขึ้นกับอาการ □

เคยใช้ แต่หยุดใช้แล้ว □

14. ท่านเคยเป็นโรคหอบหืดมาก่อนหรือไม่

เป็น □ ไม่เป็น □

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

แพทย์หญิง เอกจิตรา สุขกุล เกิดเมื่อวันที่ 4 เมษายน พศ. 2514 สถานที่เกิด จังหวัดกาญจนบุรี

การศึกษา

(1) ปริญญาแพทยศาสตร์บัณฑิต	พ.ศ. 2538	คณะแพทยศาสตร์ ร.พ.ศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล
(2) ประกาศนียบัตรบัณฑิตทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก (อายุรศาสตร์)	พ.ศ. 2542	คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. ศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล
(3) วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม	พ.ศ. 2544	คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. ศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

ประวัติการทำงาน

พศ. 2538-2539	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลเชียงคำ จังหวัดพะเยา
พศ. 2539-2540	แพทย์ประจำโรงพยาบาลแม่จัน จังหวัดเชียงราย
พศ. 2540-2541	แพทย์ประจำโรงพยาบาลเจ้าคุณไพบูลย์ พนมทวน จังหวัดกาญจนบุรี
พศ. 2541-2543	แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช
พศ. 2543-2545	อายุรแพทย์ ประจำโรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี
พศ. 2545-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันคลินิก

ผลงานทางวิชาการ

Poster presentation : AAAAI meeting 2006,Miami, US, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a Retrospective Study in Chulalongkorn Hospital