

ผลของยาฟิโซฟีนาดีนในการลดการตรวจพบไอแคมวัน
บนผิวเซลล์เยื่อบุในจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น



นาย เจตตะนง แก้วสงคราม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-346-234-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

15 พ.ค. 2545

I19010286

**EFFECT OF FEXOFENADINE ON ICAM-1 EXPRESSION OF NASAL EPITHELIAL
CELLS IN PATIENTS WITH HOUSE DUST MITE SENSITIVE ALLERGIC RHINITIS**

Mr. Jettanong Klaewsongkram

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine**

Department of Medicine

Faculty of Medicine


Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-346-234-1

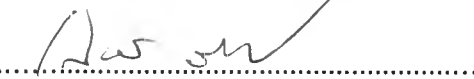
หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาฟิโซพิริเนดีนในการลดการแสดงออกของไอแคมวัน
จากเซลล์เยื่อบุในจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้จากไรฝุ่น
โดย นาย เจตทะนง แก้วสังคราม
ภาควิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชรุ่งธรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์

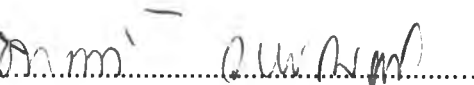
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

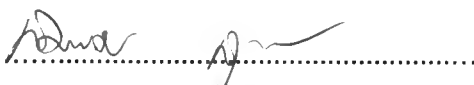

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

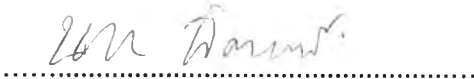
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมัตต์ พันธุมจินดา)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชรุ่งธรรม)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร)


..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง พรรติพา ฉัตรชาติรี)

เจตชนอง แกล้วสงคราม : ผลของยาฟิโซเฟินาดีนในการลดตรวจพบไอแคววันบนผิวเซลล์เยื่อ
ในจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น (EFFECT OF FEXOFENADINE ON ICAM-
1 EXPRESSION OF NASAL EPITHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH HOUSE DUST
MITE SENSITIVE ALLERGIC RHINITIS) อ. ที่ปรึกษา : ผ.ศ. นพ. เกียรติ รักษรุ่งธรรม, อ.
ที่ปรึกษาร่วม : ร.ศ. นพ. พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์ ; 87 หน้า. ISBN 974-346-234-1.

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่นเป็นโรคภูมิแพ้ที่มีการอักเสบเรื้อรังในจมูก การศึกษาในห้องปฏิบัติการ
การพบว่ายาต้านฮิสตามีนตัวใหม่ เช่น fexofenadine ซึ่งเป็น active metabolites ของ terfenadine นอก
จากมีฤทธิ์ต้านฮิสตามีนแล้วยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่มีที่ยืนยันฤทธิ์ดังกล่าวทาง
คลินิก การศึกษานี้เป็น double-blind randomized controlled trial เปรียบเทียบผลการใช้ยา fexofenadine
กับยาหลอกในการลดการอักเสบของเยื่อในจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้จากไรฝุ่น โดยวิเคราะห์
ผลในการลดระดับของ ICAM-1 และความสามารถในการลดปริมาณเซลล์อักเสบจากเซลล์เยื่อภายในจมูก
ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์รองเพื่อและหาความสัมพันธ์ระหว่าง ICAM-1 expression
กับอาการของผู้ป่วยและปริมาณเซลล์อักเสบในโรคดังกล่าวด้วย

ผลการวิจัยปรากฏว่า ภายหลังจากกระตุ้นด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น ผลของยา fexofenadine ต่อ
ระดับของ ICAM-1 บนผิวเซลล์เยื่อในจมูก, ต่อปริมาณเซลล์อักเสบในจมูก และต่ออาการทางคลินิกของ
ผู้ป่วยในโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่นไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เมื่อ
วิเคราะห์ในแง่ความสัมพันธ์ พบว่าระดับของ ICAM-1 บนผิวเซลล์เยื่อจมูกไม่สัมพันธ์กับอาการของโรค
จมูกอักเสบภูมิแพ้จากไรฝุ่น แต่ผลการทดสอบทางผิวหนังด้วย Der P antigen พบว่าขนาดของ wheal (ค่า
เป็นมิลลิเมตร) มีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับระดับความเข้มข้นของสารสกัดไรฝุ่น Der P allergen ที่ก่อ
อาการทางจมูก (nasal challenge threshold) ($P < 0.001$) และพบว่าจำนวนของ eosinophils ที่ตรวจพบ
จากการเขี่ยผิวเยื่อจมูกของผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับทั้งอาการคัดจมูก ($P = 0.02$) ระดับของ ICAM-1 บน
เซลล์เยื่อจมูก ($P = 0.005$) และปริมาณของ neutrophils ($P = 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุป การศึกษานี้ไม่พบว่า fexofenadine มีฤทธิ์ต้านการอักเสบในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบ
ภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น การวิจัยนี้สนับสนุนการใช้ผลการทดสอบทางผิวหนังในการวินิจฉัยโรคจมูกอักเสบจาก
ภูมิแพ้ และเสนอว่าการตรวจหาปริมาณของ eosinophils ในเยื่อจมูกน่าจะเป็นประโยชน์ในการประเมิน
ความรุนแรงของการอักเสบของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา.....2543.....

ลายมือชื่อนิสิต..... กอชเชว 11/10/2543.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... [ลายมือ].....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... [ลายมือ].....

4175207230 : MAJOR MEDICINE (ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY)

KEYWORD : FEXOFENADINE/ PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS/ ICAM-1/ INFLAMMATORY CELLS

JETTANONG KLAESONGKRAM : EFFECT OF FEXOFENADINE ON ICAM-1
EXPRESSION OF NASAL EPITHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH HOUSE DUST MITE
SENSITIVE ALLERGIC RHINITIS. THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROF. KIAT
RUXRUNGTHAM, M.D. THESIS CO-ADVISOR : ASSO. PROF. PONGSAK
WANNAKRAIROT, M.D. 87 pp. ISBN 974-346-234-1.

Allergy to house dust mites is the most common cause of perennial allergic rhinitis. Persistent nasal allergic inflammation should be treated with anti-inflammatory agents. Fexofenadine is a new antihistamine proven to contain anti-inflammatory activities *in vitro*. However, this characteristic has not been confirmed clinically. This double-blind, randomized, controlled study was designed to assess the anti-inflammatory effects of fexofenadine in patients with allergic rhinitis who were sensitive to house dust mites. The effect of fexofenadine on ICAM-1 expression of nasal epithelial cells was evaluated. The correlation among ICAM-1 expression, symptom scores, and the number of inflammatory cells was also studied.

The results showed that given fexofenadine after HDM-nasal provocation in HDM-sensitive patients has no effects on nasal epithelial ICAM-1 expression, numbers of inflammatory cells from nasal scraping specimens, and clinical symptom scores between the fexofenadine arm and placebo arm. There was no correlation between ICAM-1 expression on nasal epithelial cells and nasal symptom scores. However, significant converse correlation between the average diameter of cutaneous wheal of the Der P skin prick test and Der P allergen challenge threshold was observed ($P < 0.001$). The correlation between eosinophil number in nasal specimens and symptom score of stuffy nose ($P = 0.02$), ICAM-1 expression of nasal epithelial cells ($P = 0.005$), and neutrophil number ($P = 0.001$) were also evidenced.

In conclusion, this study failed to confirm the *in vivo* anti-inflammatory activity on ICAM-1 expression of fexofenadine in treating house dust mite sensitive allergic rhinitis. Nonetheless, the results support the role of the skin prick test in the diagnosis of house dust mite sensitive allergic rhinitis. Eosinophil count is seemed to be beneficial in assessing the severity of allergic inflammation in these patients.

Department	Medicine	Student's signature	JETTANONG KLAESONGKRAM
Field of study	Medicine	Advisor's signature	Kiat Ruxrun
Academic year	2000	Co-advisor's signature	Pongsak Wannakrairot

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดีของ ผ.ศ. นพ. เกียรติ รักรุ่งธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็น ในการทำวิจัย การวิเคราะห์ข้อมูลและนำเสนอข้อมูล ร.ศ. นพ. พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ในการให้คำแนะนำในการทำวิจัย และช่วยวิเคราะห์ผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณ คุณสุปราณี บุรณประดิษฐ์กุล, คุณสุณี ศิริวิชัยกุล, และคุณนิสากร เรืองจำนงค์ศิลป์ ที่ได้ช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณ คุณปรีชา เรืองเวชวรชัย ที่ได้สละเวลาช่วยทำการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการมาตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการวิจัย ขอขอบคุณ คุณอรินทยา ฟองสันเทียะ สำหรับการช่วยเหลืองานทางด้านเอกสารให้ลุล่วงไปด้วยดี และขอขอบคุณคุณสุรี สัตยวิศิษฐ์, อ. พญ. กิติมา ยุทธวงศ์, และบริษัท Aventis Co, Ltd ที่ได้ช่วยเหลือในด้านทุนการวิจัยในครั้งนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้.....	3
3. ยาต้านฮิสตามีน.....	27
4. Adhesion molecules in allergic rhinitis.....	39
5. ปรีทึคน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	44
6. วัสดุและวิธีการ.....	50
7. ผลการวิจัย.....	54
8. อภิปรายผลการวิจัย.....	70
9. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	75
รายการอ้างอิง.....	76
ภาคผนวก.....	84
ประวัติผู้เขียน.....	87

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2.1	ความชุกของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในประเทศไทย.....	6
ตารางที่ 2.2	ผลของ mediators ชนิดต่างๆที่มีผลต่ออาการของโรคจมูกอักเสบ.....	11
ตารางที่ 2.3	ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดอาการในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้.....	22
ตารางที่ 2.4	แนวทางการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดตลอดปีในผู้ใหญ่	25
ตารางที่ 2.5	แนวทางการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดตลอดปีในเด็ก.....	26
ตารางที่ 2.6	ประสิทธิภาพในการควบคุมอาการโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ของยา ประเภทต่างๆ.....	26
ตารางที่ 3.1	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม second & third generation.....	3.1
ตารางที่ 4.1	Effect of anti-allergic drugs on ICAM-1 expression on the conjunctival and nasal epithelium in vivo model.....	43
ตารางที่ 7.1	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในโครงการวิจัย.....	54
ตารางที่ 7.2	อาการทางคลินิกในระหว่างการวิจัยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	55

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1 กลไกและผลของภาวะจมูกอักเสบ	13
รูปที่ 2.2 The nasal allergen challenge model provides evidence for a step-like progression of allergic inflammation.....	15
รูปที่ 3.1 Histamine acts on H1 receptors to induce vascular permeability and activate nociceptive nerves that recruit parasympathetic reflexes.....	3.1
รูปที่ 3.2 Structures of Fexofenadine and Terfenadine.....	3.2
รูปที่ 4.1 Involvement of adhesion machinery in the different stages of allergic inflammation.....	40
รูปที่ 7.1 อาการทางคลินิกในระหว่างการวิจัยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placeboเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	56
รูปที่ 7.2 ผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างการวิจัยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placeboเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	57
รูปที่ 7.3 ผลการประเมินประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของโรคเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placeboเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	58
รูปที่ 7.4 ผลการประเมินความรู้สึกรังงวซึมเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	59
รูปที่ 7.5 ระดับของ allergen challenge threshold ก่อนและหลังการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับ placebo.....	60
รูปที่ 7.6 ระดับของ allergen challenge threshold ก่อนและหลังการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	60
รูปที่ 7.7 ค่ามัธยฐานของ allergen challenge threshold ก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo และผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	61
รูปที่ 7.8 ระดับของ ICAM-1 ก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo และผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	62
รูปที่ 7.9 จำนวนของ eosinophils ก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo และผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	63

สารบัญญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 7.10 จำนวนของ neutrophils ก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo และผู้ป่วยที่ได้รับ fexofenadine.....	64
รูปที่ 7.11 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของตุ่มนูน จากการทดสอบทางผิวหนังกับการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารสกัดจากไรฝุ่น.....	65
รูปที่ 7.12 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ ICAM-1 บนเซลล์เยื่อบุจมูกกับอาการของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น.....	66
รูปที่ 7.13 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนของ eosinophils ในเยื่อบุจมูกกับอาการคัดจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น.....	67
รูปที่ 7.14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนของ eosinophils ในเยื่อบุจมูกกับระดับของ ICAM-1 บนผิวเซลล์เยื่อบุจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น.	68
รูปที่ 7.15 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนของ eosinophils ในเยื่อบุจมูกกับจำนวนของ neutrophils ในเยื่อบุจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่อไรฝุ่น.....	69

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

IgE	= Immunoglobulin E
RAST	= Radioallergosorbent test
EPR	= Early phase response
LPR	= Late phase response
SAR	= Seasonal allergic rhinitis
PAR	= Perennial allergic rhinitis
NARES	= Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome
H1 antagonist	= Histamine receptor-1 antagonist
ECP	= Eosinophilic cationic protein
ICAM-1	= Intercellular Adhesion molecule-1
VCAM-1	= Vascular Cell adhesion molecule-1
PAF	= Platelet activating factor
PGs	= Prostaglandins
LT	= Leukotrienes
CD	= Cluster of differentiation
Fab	= Antigen-binding fragment
IL	= Interleukin
GM-CSF	= Granulocyte/monocyte-colony forming unit
IFN- γ	= Interferon-gamma
TNF- α	= Tumor necrotic factor-alpha