

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

พิชัย พัวเพิ่มพูลศิริ, พบ.*

บทคัดย่อ โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ พบได้บ่อยที่สุดในบรรดาโรคภูมิแพ้ด้วยกัน ทั้งแพทย์เวชปฏิบัติ และแพทย์เฉพาะทาง จำต้องเผชิญกับผู้ป่วยโรคนี้ ซึ่งมีอยู่จำนวนมาก พบว่าโรคนี้เกิดกับประชากรทั่วไปประมาณร้อยละ 20 ความรู้ทางด้านสาเหตุของโรค พยาธิวิทยา พยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษา จะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยโรคนี้มีความสมบูรณ์เหมาะสมยิ่งขึ้น

Abstract Allergic rhinitis
Pichai Puapermpoonsiri, M.D.*

Allergic rhinitis is the most common of all allergic diseases. It is a common medical problem for the general practitioners and the specialists. The incidence in general population is about twenty percent. The fundamental knowledge about etiology, pathogenesis, pathophysiology and treatment of allergic rhinitis would made us a better management of our patients. (SM J 1995; 1 : 22-33)

Allergic rhinitis (A.R.) ต้องประกอบด้วย 3 components คือ

1. Inflammation ของ mucous membrane โดยแสดงออกในรูปของ nasal discharge, sneezing, และ congestion ซึ่งคงอยู่อย่างน้อย 1/2 - 2 ชั่วโมงต่อวัน

2. เป็น nasal reaction ต่อ certain stimuli เฉพาะบุคคลและมีแนวโน้มที่จะเป็นกรรมพันธุ์

3. มี positive skin test ต่อ specific aeroallergens ซึ่งอยู่ในสิ่งแวดล้อมระหว่างที่มีอาการ pathogenesis basic mechanism ของ allergic rhinitis คือ type 1 immediate hypersensitivity (ดังรูป)

antigens กระตุ้น B cells ให้สร้าง specific IgE โดยอาศัยความช่วยเหลือจาก helper T cells (Th) แล้ว antigen - specific IgE นี้จะไปจับกับ mediator cells (mast cells และ basophils) โดยใช้ Fce receptor (Fce R) ไป

กระตุ้นให้ mediator cells มีการตื่นตัว (sensitize) เมื่อ antigens ไปจับกับ sensitized mast cells หรือ basophils อีก มันจะไปยึดเชื่อม surface bound IgE 2 ตัวเข้าหากัน ทำให้เกิด cell degranulate หลั่ง mediators ซึ่งทำให้เกิดอาการของ allergic rhinitis ออกมา

จาก mechanism นี้ ถ้าจะให้เข้าใจ pathogenesis ของ A.R. ได้ดีขึ้นต้องรู้จัก factors สำคัญ 4 อย่างต่อไปนี้คือ

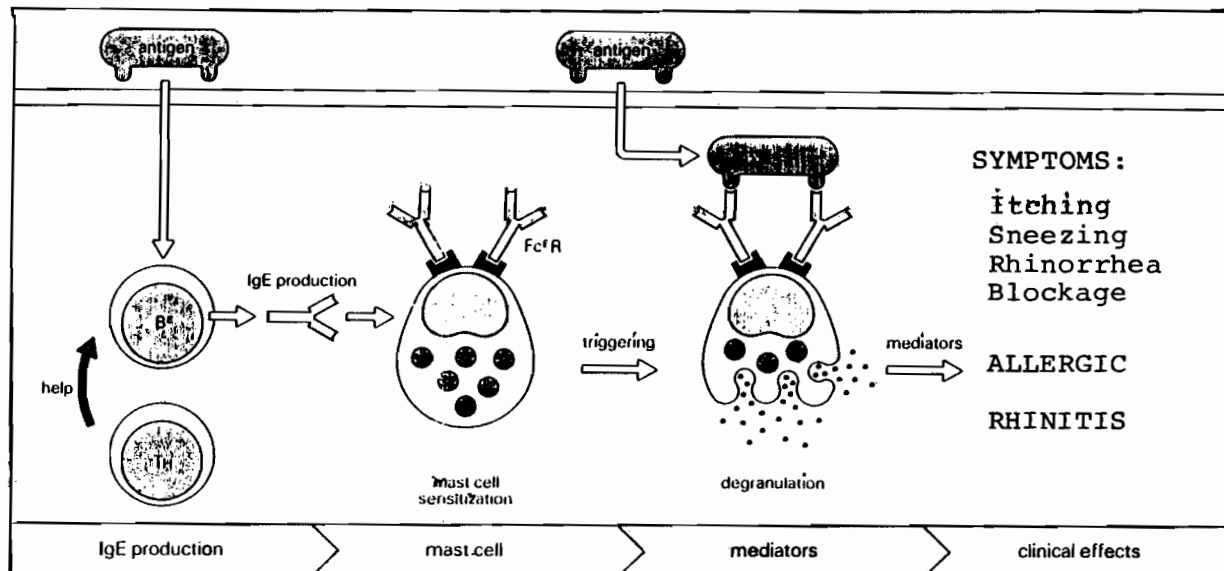
1. Aeroallergens หรือ antigens
2. Immunoglobulin E และ its regulation
3. Mediator cells และ mediator release
4. Mediators และผลของมัน

Aeroallergens

airborn particles ที่ใหญ่กว่า 5 microns เกือบทั้งหมดจะถูกจับโดย mucous blanket และ transported

* กลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก วชิรพยาบาล

Department of Otolaryngology, Vajira Hospital.



โดย ciliary activity และหายไปจาก nasal cavity ภายใน 15 นาที ในระยะแรก allergen particles ไม่ได้เข้าสู่ nasal mucosa, soluble allergenic substances บางตัวจะถูกทำลายจาก particles และ penetrated เข้าสู่ mucosa จากการศึกษพบว่า allergens อยู่ที่ mucous และ epithelial layers เท่านั้น

Immunoglobulin E (IgE)

เป็น trace protein ใน serum พบ < 0.001 % ของ total serum Immunoglobulin ประกอบด้วย 2 heavy chains และ 2 light chains ความสำคัญของ IgE คือ

1. สามารถ bind กับ mast cells และ basophils โดยส่วน Fc portion
 2. serum half life 2.5 วัน แต่ mast cells อาจ remain sensitized โดย IgE เป็นเวลาถึง 12 สัปดาห์
- normal serum concentration ของ IgE = 0.01 - 0.03 mg % หรือ 100 - 300 iu / ml

Regulation of IgE synthesis

genetic factor ร่วมกับ T lymphocyte system เป็น major determinants of susceptibility ต่อการเกิด allergic respiratory diseases

important factors for predisposition และ manifestation of A.R. คือ

1. Genetic factors
2. T lymphocyte system และ regulation of IgE synthesis

3. Environmental factors

Genetic factors และ atopic diseases

genetic transmission ของ atopic diseases

เชื่อว่าเป็น autosomal dominant

ถ้าพ่อแม่เป็น atopic โอกาสที่ลูกจะเป็น = 50%

ถ้าพ่อหรือแม่เป็น atopic โอกาสที่ลูกจะเป็น = 30%

T - cell regulation of IgE synthesis

บทบาทของ T - cells พิจารณาได้จากความสัมพันธ์ระหว่าง excessive IgE production กับ various immunologic disorders เช่น DiGeorge syndrome, Wiskott - Aldrich, Hodgkin's disease, AIDS

defect ของ T - cell system ซึ่งทำให้เกิด abnormal IgE synthesis คือ จำนวนของ T - suppressor (Ts) cell subset ซึ่ง defect นี้มาจาก

1. Ts cell population ลดลง
2. decrease in activity ของ Ts cells
3. Combination ของ decreasing in number และ activity ของ Ts cell ซึ่งจะทำให้มี predominant ของ T - helper cells effect ซึ่งทำให้มี abnormal stimulation ของ IgE secretory B - lymphocyte

T - cell subsets ใน atopic diseases

T - lymphocyte อาจแบ่งโดยอาศัย surface membrane receptors สำหรับ Fc portion ของ IgE (T gamma cells) หรือ IgM (T mu cells) ซึ่ง surface

markers นี้แบ่ง T - lymphocyte ออกเป็น 2 types คือ

1. T suppressor cells (T gamma cells)
2. T helper cells (T mu cells)

จากการศึกษาหลาย ๆ อันพบว่า

1. จำนวนของ T gamma cells จะลดลงในผู้ป่วยที่เป็น atopic dermatitis หรือ severe respiratory allergy

2. degree ของ decrease in T gamma cells สัมพันธ์กับ disease activity

3. proportion ของ Ts cell และ Th cell จะกลับสู่ระดับปกติหลัง successful immunotherapy

specific suppressor T-lymphocytes สามารถตรวจพบได้และเพิ่มจำนวนขึ้นหลัง allergen immunotherapy

Lymphokines และ IgE synthesis

Lymphokines เป็น T - lymphocyte products มีส่วนสำคัญในการ regulation of IgE synthesis ตัวที่สำคัญคือ Interleukin - 4 (IL - 4)

IL - 4 induced production of IgE โดยไปเพิ่ม expression of Fcε receptors บน B - lymphocytes และ monocyte ทำให้มีการ release fragment ของ receptors เหล่านี้ซึ่งรู้จักในนาม IgE binding factors ซึ่งจะไป enhance IgE production

stimulation of IgE production โดย IL-4 สามารถถูก inhibited โดย alpha และ gamma interferons และโดย prostaglandin - E2 และถูก potentiated โดย IL-5

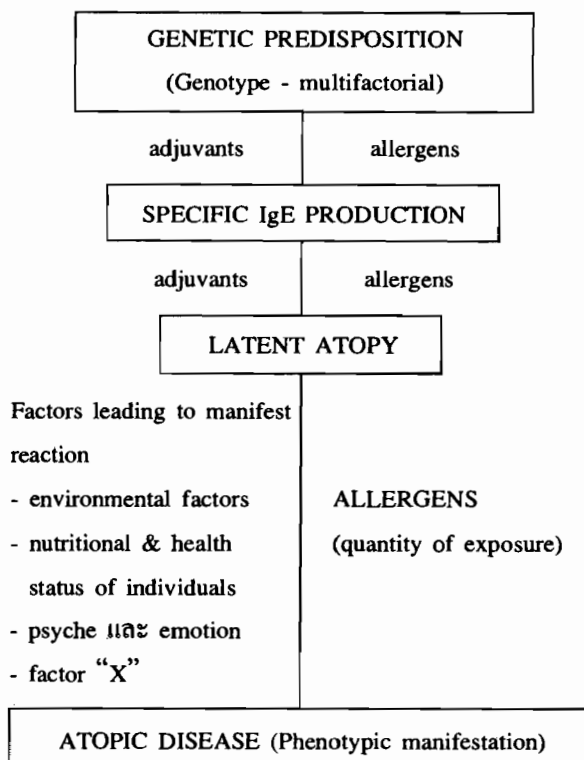
Environmental factors

Expression ของ genetic potential for high IgE responder phenotype ต้องการ intervention ของ environmental factors

Important environmental factors คือ

1. Atmospheric pollutants ; เช่น industrial air pollution, ozone, SO₂, oxide of nitrogen, vehicle exhaust gases
2. Indoor air pollution ; inadequate ventilation in damp climates
3. Exposure ต่อ tobacco smoking
4. Infection โดยเฉพาะ viral infection ซึ่งสามารถ promote sensitization ทั้งใน normal children

และทั้งพวกที่มาจาก atopic families เพราะ virus สามารถ interact กับ lymphocyte system เพื่อสร้าง virus - specific IgE antibody ซึ่งจะ sensitize basophils และ mast cells และผลจาก interaction ของ cell - bound IgE กับ respiratory virus ในเวลาต่อมาทำให้เกิด mediator release ผลที่เกิดขึ้นอาจเป็นจาก virus หรือ product ของ virus - infected cells, interferon



main effects ของ atmospheric pollutants ที่ enhance clinical atopic disease มี 2 อย่างคือ

1. Atmospheric pollutants ทำลาย mucous membrane ของ respiratory tracts ทำให้เพิ่ม permeability ต่อ inhaled allergens และป้องกันการกำจัด allergens โดยห้าม activity ของ ciliated epithelium
2. Atmospheric pollutants promote IgE - mediated immune response

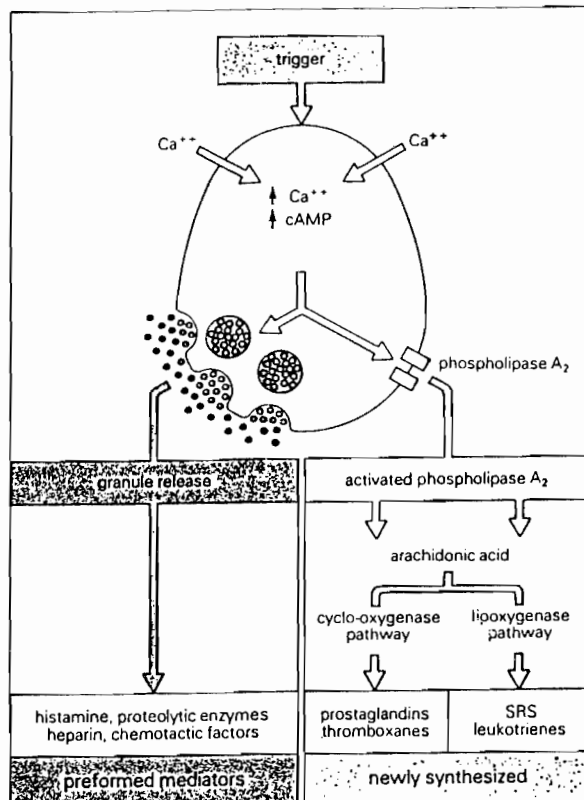
Mediator cells

ในผู้ป่วย A.R. มีการเพิ่มจำนวน basophilic และ metachromatic granules ใน nasal mucosa (B/MC) คือ

1. Basophils ที่ surface mucous blanket
2. Intraepithelial mast cells
3. Laminar propria mast cells

Mast cell mediators และ mechanism ของ mediator release

ในผู้ป่วยที่เป็น A.R. excessive specific IgE จะจับกับ mast cells โดยใช้ Fc portion เมื่อ reexposure ต่อ specific allergens จะทำให้เกิด cross-linking ของ cell-surface bound IgE และเริ่มขบวนการของ membrane และ cytoplasmic events ซึ่งสิ้นสุดโดยการหลั่ง mediators ที่เป็นตัวการทำให้เกิด pathogenesis ของ nasal symptoms ของ pruritus, sneezing, และ congestion mast cell activation, mechanism of mediator release และผลของ each mediators แสดงในรูป



Number of nasal mast cells, Their dynamics และ Relation กับ Clinical symptoms

- ผู้ป่วย A.R. มีการเพิ่มจำนวนของ surface mast cells
- มีความสัมพันธ์ระหว่าง surface mast cell density ก่อน seasonal exposure และอาการของผู้ป่วย
- surface mast cell density ก่อน challenge สัมพันธ์กับ intensity ของ symptoms ต่อ standardized allergen challenge
- ในผู้ป่วย A.R. จำนวน cells จะมากระหว่าง pollen season

- total number ของ mast cells ใน nasal mucosal biopsies ไม่เปลี่ยนแปลงตาม pollen season แต่ percentage ของ intraepithelial mast cells เพิ่มขึ้น แสดงว่ามีการ migration ขึ้นมาจาก subepithelial stroma

Mediator release from nasal mast cells in Allergic Rhinitis

หลัง nasal provocation ด้วย allergens ในผู้ป่วย A.R. จะพบมี release ของ mediators ต่อไปนี้

- Histamine - TAME esterase activity (tosyl arginine methyl ester)

- PGD - 2 - LTB - 4

- LTC - 4 - tryptase

- Bradykinin - Kinin, kallidin (lysylbradykinin)

การ identify tryptase และ PGD - 2 ได้ถือเป็น specific indicative ว่ามาจาก mast cell และเข้าได้กับ mast cell degranulation

Nasal mast cell response to secretagogues

nasal mast cells release ทั้ง histamine และ PGD - 2 in response to

- A - 23187 (calcium ionophore)

- Anti - IgE

lack of response to

- Substance - P (เป็น neuropeptide)

- f-met peptide (formyl - methionyl - leucyl - phenylalanine)

- Compound 48/80

Nasal effects of mast cell mediators

Histamine - induces nasal itching, sneezing, rhinorrhea และ blockage

- Rhinorrhea เป็น reflexly mediated

- Sneezing และ itching สัมพันธ์กับ direct neural action

- มีการเพิ่ม nasal vascular permeability ร่วมกับ nasal venous engorgement ทำให้เพิ่ม nasal airway resistance และอาการของ obstruction แต่เป็นช่วงสั้นและไม่รุนแรง

Bradykinin, PGD - 2, LTC - 4

- Exert action on nasal vasculature ทำให้เพิ่ม

NAR (nasal airway resistance) bradykinin กระตุ้น sensory neural receptors ทำให้เกิด nasal pain และ glandular secretion

Mast cells และ cytokines

การเพิ่มขึ้นของ epithelial mast cells และ tissue eosinophilia เป็นผลจาก local release ของ cytokines ซึ่งสามารถ promoting growth differentiation, migration และ activation ของ inflammatory cells เหล่านี้

T - lymphocyte สามารถสร้าง cytokines และ กระตุ้นให้ eosinophils มารวมกันได้ cytokines ที่สร้างจาก mast cells คือ IL - 3, IL - 4, IL - 5, IL - 6, granulocyte - macrophage colony - stimulating factor (GM - CSF) และ tumor necrosis factor - alpha

IL - 3 เป็น mast cell growth factor

IL - 4 regulates the isotype switch ของ B - lymphocyte immunoglobulin synthesis จาก IgM ไปเป็น IgE และ regulates expression ของ low affinity IgE receptors

IL - 4 และ IL - 5 เพิ่ม eosinophil precursors ใน bone marrow induce peripheral blood eosinophilia promote tissue eosinophil accumulation

Mechanism of allergic nasal symptoms

Itching, sneezing, rhinorrhea เป็นผลจากการกระตุ้น sensory nerve ending ใน nasal mucosa

Nasal congestion และ increase in NAR เป็นผลจาก local effect ของ mast cell mediators ที่กระทำโดยตรงต่อ receptors ของ blood vessels

Hypersecretion เป็น reflex mediated เช่น bilateral nasal secretion เป็นผลจาก unilateral stimulation

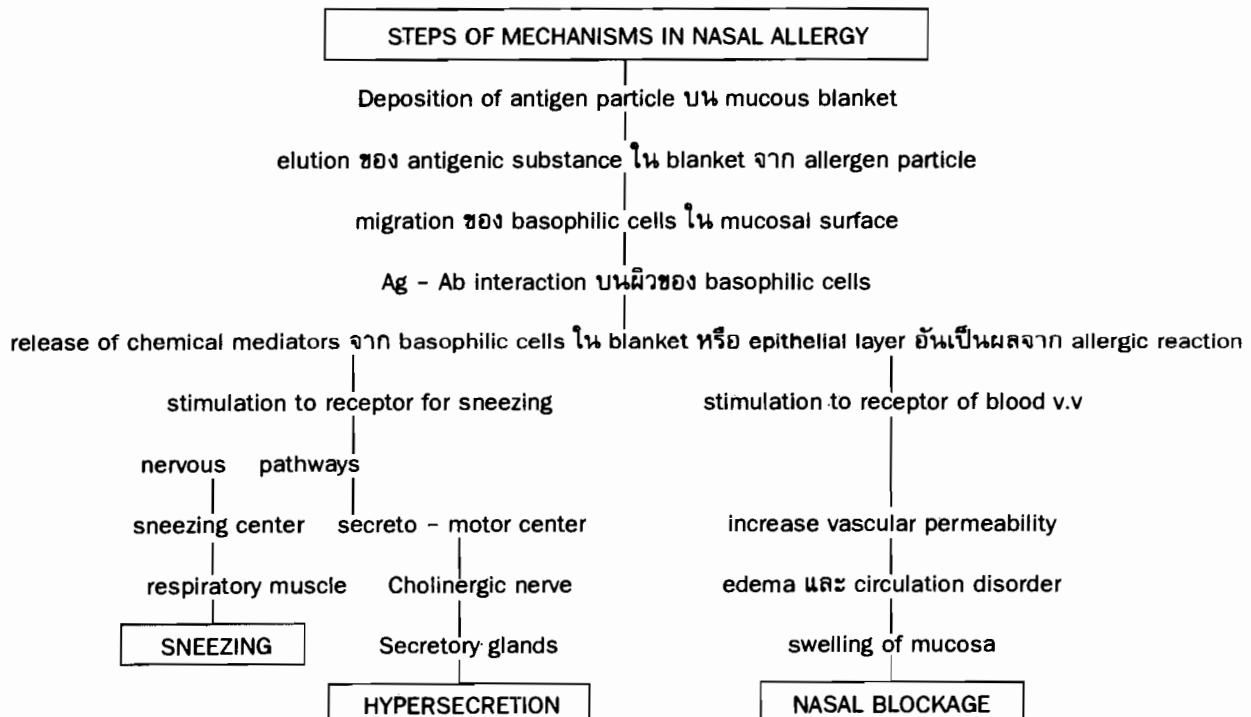
จากการศึกษาพบว่า

1. H - 1 receptor มีอยู่ใน sensory nerve ending และถูกกระตุ้นโดย histamine ทำให้เกิด itching, sneezing, และ rhinorrhea

2. H - 2 receptors มีอยู่ใน nasal glandular structure ทำให้มี hypersecretion

3. H - 1 และ H - 2 receptors อยู่ที่ nasal blood vessels, H - 2 receptor blockade มีผลเพียงเล็กน้อยต่อ rhinorrhea & nasal obstruction

4. H - 3 receptors มีที่ pre - synaptic perivascular nerve terminals เป็นตัวควบคุม sympathetic tone ถ้า nasal vasculature ถูก inhibit การทำงานด้วย H - 3 receptor จะทำให้เกิด vasodilatation & nasal blockage



Histopathology ของ Allergic nasal mucosa

1. มีการเพิ่มจำนวนของ goblet cells
2. มีการบวมของ lamina propria
3. มี hyperplasia ของ nasal glands
4. cellular infiltration ด้วย basophilic metachromatic cells และ eosinophils
5. Blood vessels พบมี endothelial cells บวม, มี extrusion ของ cytoplasmic process เข้ามาใน lumen, มี aggregation ของ blood cells ใน lumen

Additional features ของ A.R.

1. Hyperreactivity ของ nasal mucosa
2. Local eosinophilia
3. Late phase allergic reaction ใน nose

Hyperreactivity ของ nasal mucosa

Connell เรียก hypersensitivity ของ nasal mucosa ซึ่งเกิดจาก continuous antigenic exposure ว่า "priming effect" เป็น non-specific และทำให้ allergic nasal symptoms เป็นมากขึ้น, มีการ confirmed ว่า single allergen provocation test และ / หรือ allergen exposure under normal conditions ทำให้ nasal hyperreactivity เพิ่มขึ้น เชื่อว่าจาก inflammatory cell infiltration ภายหลัง allergic exposure แล้วทำให้ mediator ถูก release ออกมามากขึ้น

Hyperreactivity ของ allergic nasal mucosa สามารถ altered โดย pre-treatment ด้วย topical steroids และ Immunotherapy

Local eosinophilia

Eosinophils พบที่ตำแหน่งของ allergic reaction โดยถูกนำมาจาก tissue compartment เข้าสู่ blood โดย ECF-A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis) พบว่ามี eosinophils อยู่ 2 forms คือ

1. normal (normodense) eosinophils และ
2. activated หรือ functionally primed (hypodense) eosinophils

hypodense eosinophils มีการเพิ่ม metabolism, เพิ่ม surface receptor numbers (C3b, C5, IgG และ IgE) และมีการเปลี่ยนแปลงใน intracellular granule compositions ดังนั้นจึงมีส่วนร่วมใน IgE-mediated

hypersensitivity reaction

Eosinophils สามารถหลั่ง highly active protein หลายตัวที่มีผลต่อ allergic inflammation เช่น

1. Eosinophilic cationic protein (ECP)
2. Major basic protein (MBP)
3. Eosinophilic peroxidase (EPO)
4. Arylsulfatase - B
5. Phospholipase - D
6. Diamine oxidase (Histaminase)
7. Lysosomal enzyme
8. Eosinophil derived neurotoxin
9. Platelet activating factor (PAF)
10. Leukotriene C - 4 (LTC - 4)

Late phase reaction in the nose

allergic process แบ่งเป็น 3 phases

1. Early phase - allergic symptoms เกิดหลัง allergen exposure ไม่กี่นาที
- อาการสำคัญคือ itching, sneezing, rhinorrhea & nasal block
- mast cells play role in this phase
- mediators ที่มีส่วนเกี่ยวข้องคือ histamine, PGD-2, thromboxane B-2, LTC - 4, และ kinins
- มี tryptase และ PGD - 2 เพิ่มขึ้นมาก
2. Late phase - อาการเกิดหลัง quiescent period 3-10 ชั่วโมงหลัง first allergen exposure พบประมาณ 50% ของผู้ป่วย
- อาการสำคัญคือ nasal congestion โดยพบมี increase in nasal airway resistance
- Basophils is the most likely responsible for mediator release, mediators มี histamine, TAME และ kinins
- cellular influx เข้าสู่ nasal mucosa มี eosinophil 30 % basophils 0.5 - 1 %, neutrophils 50 %
3. Rechallenge phase
- nasal mucosa ไวต่อ rechallenge ด้วย antigens 12 - 24 ชั่วโมงหลัง initial

antigen exposure จมูกจะ more sensitive ต่อ non - specific stimuli และ allergen exposure

การเกิด late phase และ rechallenge phase คิดว่าจาก

- : migration of additional target cells เช่น basophils เข้าสู่ nasal mucosa
- : influx ของ inflammatory cells โดยเฉพาะ eosinophils
- : mucosal barrier ถูกทำลายโดย inflammation ทำให้ allergen penetrate เข้าสู่ mucosa ได้มากขึ้น

Important therapeutic intervention คือ pretreatment ด้วย systemic steroids (prednisolone) ในทางตรงข้าม pretreatment ด้วย topical steroids intranasally ทำให้เกิด

1. ป้องกันอาการ และ mediator release ใน early, late และ rechallenge phase
2. ป้องกัน influx ของ basophils เข้าสู่ nasal mucosa

ยาที่ใช้รักษา Allergic rhinitis แบ่งเป็น 4 จำพวก

1. **Antihistamine** ชนิด H - 1 ซึ่งออกฤทธิ์ โดยแย่งจับกับ H - 1 receptor ของ cell ทำให้ cell ไม่สามารถจับกับ histamine ได้ แต่ถ้า H - 1 receptor นั้น จับกับ histamine แล้ว antihistamine ไม่สามารถที่จะไป จับไล่ histamine ออกไปได้

2. **ยาที่ลดการบวมของเยื่อในจมูก** ส่วนใหญ่เป็น Sympathomimetic ซึ่งออกฤทธิ์โดยทำให้เกิด การหดตัวของหลอดเลือดและลดการบวมจากการที่มีของเหลวไหลออกจากหลอดเลือดนั้น

3. **ยาที่ออกฤทธิ์ต่อต้านการเกิดภาวะภูมิแพ้** ซึ่งยังแบ่งออกได้เป็น 2 พวกคือ

ก. corticosteroids มีฤทธิ์ต่อต้านการเกิด ภาวะภูมิแพ้ได้โดย

1) ฤทธิ์โดยตรงต่อปฏิกิริยาภูมิแพ้ชนิดที่ 1 โดยกดการสร้าง IgE และลดจำนวน mast cell ที่ชั้น ผิวของเยื่อจมูก, ลดจำนวน eosinophil และ neutrophil และยับยั้งการหลั่ง mediator ทำให้ late phase reaction ลดลงด้วย

2) ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ทำให้การบวม และการหลั่งน้ำมูกลดลง ซึ่งทำให้ความไวในการตอบสนองของเยื่อในจมูกต่อ histamine และตัวกระตุ้นต่าง ๆ ลดน้อยลงด้วย

ข. ยาที่ยับยั้งการหลั่ง mediator จาก mast cells ออกฤทธิ์โดยป้องกัน mast cells ไม่ให้มีการสลาย ตัวของ granule เชื่อว่าออกฤทธิ์โดยกั้นการไหลของ calcium เข้าสู่ผนัง cell นั้นมีลักษณะเป็น protein ซึ่งจะ จับกับยา cromolyn แล้วทำให้ช่องทางนั้นอุดตัน จึงมี ผู้เรียก protein ตรงนี้ว่า cromolyn binding protein และ เรียกกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์เช่นนี้ว่า calcium channel blockers

4. **ยากลุ่ม parasympathetic** หรือ anticholinergic ออกฤทธิ์โดยต่อต้านหรือยับยั้งการทำงานของ ระบบประสาท parasympathetic ซึ่งทำให้เกิดน้ำมูกไหล

กลุ่ม Antihistamine ชนิด H - 1 antagonist

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2523 ได้พบยาที่ออกฤทธิ์แย่งจับ กับ H - 1 receptor แต่ไม่ทำให้วังเวียนเรียกว่า 2nd - generation H - 1 antagonists ได้แก่

- astemizole (Hismanal) เป็นอนุพันธ์ของยา triprolidine
- terfenadine (Teldane) เป็นอนุพันธ์ของยา triprolidine
- acrivastine
- mequitazine (Primalan) เป็นอนุพันธ์ของยา azatadine
- loratadine (Clarityne) อนุพันธ์ของยา azatadine
- cetirizine (Zyrtec) เป็น active metabolite ของ hydroxyzine เหตุที่ไม่วังเวียนเพราะ

1. ไม่ละลายในไขมันและมี side chain ขนาดใหญ่จึงผ่าน blood - brain barrier ได้ยาก

2. มีความโน้มเอียงที่จะจับกับ peripheral H - 1 receptor มากกว่า central H - 1 receptor

3. ไม่มีผลต่อ receptor ชนิดอื่นเช่น central cholinergic receptor

ปัจจุบันพบ antihistamine ที่ใช้พ่นจมูกแล้วเช่น levocabastine ซึ่งได้ผลดีเท่า ๆ กับ sodium cromoglycate แต่ออกฤทธิ์เร็วกว่า แต่ไม่แก้อาการคัดจมูก

กลุ่มยา Sympathomimetic

แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ ชนิดพ่นจมูก และชนิดกิน

ชนิดที่พ่นจมูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

1. Imidazoline derivatives ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น alpha - adrenergic receptors เป็นส่วนใหญ่ ทำให้ทั้ง venous erectile tissue และ resistance vessel หดตัว ถ้าใช้นาน ๆ อาจเกิดการขาดเลือดได้เพราะ resistance vessel เป็นตัวกำหนดปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงเยื่อจมูก ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ oxymetazoline, xylometazoline และ naphazoline

2. Beta - phenylethylamine derivatives ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น alpha - 1 receptors เป็นส่วนใหญ่ venous erectile tissue จะหดตัวลงทำให้จมูกโล่งโดยที่ไม่ขาดเลือดมาเลี้ยง

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ephedrine, phenylephrine เป็นต้น

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้พ่นจมูก เมื่อฤทธิ์หดหลอดเลือดหมดไปจะเกิด rebound vasodilation ทำให้ผู้ป่วยคัดจมูกขึ้นอีก ผู้ป่วยก็จะใช้ยานี้อีกทำให้ต้องใช้อย่างบ่อยกว่าเดิมขึ้นเรื่อย ๆ หากใช้ต่อเนื่องกันนานกว่า 2 สัปดาห์ จะเกิดภาวะ rhinitis medicamentosa ขึ้น และหากน้ำยาที่ใช้มีความเข้มข้นเกินไปอาจทำให้ cilia ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ จึงควรใช้ยานี้เมื่อจำเป็นต้องลดการบวมของเยื่อจมูกโดยเร็วเช่นใน acute otitis media, acute sinusitis ที่มีอาการปวด ผู้ป่วยที่กิน antihistamine แล้ว ยังแน่นจมูกจึงมักเสี่ยงมาใช้น้ำยาเกินขนาดได้แก่ pseudoephedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine เป็นต้น

กลุ่มยา Corticosteroid

ถือตามคำแนะนำของ Cauwenberge ดังต่อไปนี้

- ให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการมาก โดยเฉพาะอาการคัดจมูก หรือมีริดสีดวงจมูกเกิดขึ้นด้วยแล้ว
- ไม่ได้กำลัสดังครุภ, ไม่ใช่เด็ก
- ไม่มีข้อห้ามในการใช้ corticosteroid
- ให้ระยะสั้น ๆ ไม่เกิน 2 สัปดาห์ และเว้นระยะอย่างน้อย 3 เดือนถ้าจำเป็นต้องให้ซ้ำอีก
- ให้ขนาดน้อยที่สุดที่ทำให้อาการทุเลาได้
- ต้องให้ยาอื่นร่วมไปด้วย และพยายามเปลี่ยนเป็นชนิดใช้เฉพาะที่โดยเร็วที่สุด ยา corticosteroid ที่ใช้พ่นจมูกเช่น

- Beclomethasone dipropionate
- Flunisolide

- Budesonide

กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง mediator จาก mast cell

ชนิดแรกที่มีใช้คือ sodium cromoglycate เดิมทำเป็นผงบรรจุใน capsule ไม่สะดวกในการใช้ ปัจจุบันทำเป็นน้ำยาที่มีขนาดความเข้มข้นร้อยละ 4 และร้อยละ 2 มีผู้ค้นพบ nedocromil sodium 1 % nasal solution ได้นำมาใช้ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis ได้ผลร้อยละ 74 ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้กินคือ Ketotifen มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง mediator จาก mast cell, มีฤทธิ์ antihistamine และมีฤทธิ์ยับยั้ง platelet activating factor (PAF) ที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและหลอดลมตีบในผู้ป่วยโรคหืดด้วย จึงใช้ป้องกันอาการของโรคหืดได้ แต่กว่าจะเห็นผลใช้เวลานาน 2 - 6 เดือน นอกจากนี้ยังมี N - (3, 4 - dimethoxy cinnamoyl) anthranilic acid หรือ N - 5' โดยไม่มีฤทธิ์ antihistamine และไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง PAF ในประเทศไทยมีแล้วคือ Oxatamide

กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ต่อต้าน หรือ ยับยั้งการทำงานของระบบประสาท parasympathetics

ปัจจุบันมีกลุ่มเดียวคือ Ipratropium bromide ใช้ในรูปพ่นสูดทางปากในผู้ป่วยโรคหืดหรือหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

Allergen Immunotherapy (Desensitization, Hyposensitization)

Indication ทำเฉพาะโรคที่เกิดจาก Type - 1 allergic reaction เช่น

1. Lethal allergy - stinging insect allergy
2. Aeroallergen allergy
 - allergic rhinitis, conjunctivitis
 - extrinsic asthma

โดยพิจารณาจากหลักเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

- unavoidable allergens
- severe symptoms
- uncontrolled by medication

Injection schedules แบ่งเป็น 3 วิธีคือ

- a. preseasonal technique
- b. co - seasonal technique
- c. perennial technique

Method

1. Systemic - intracutaneous
 - subcutaneous
2. Local
 - sublingual
 - intranasal

Concentration of allergen extract

- 1 Noon unit = 0.001 mg of extracted pollen
 = 1 pollen unit
 = 1 ml of 1 : ล้าน dilution extract (w/v)
 = 0.5 P.N.U. (Cooke)
 = 0.000, 013 mg total nitrogen
 = 1.3 Total nitrogen units

หรือใช้หน่วยเป็น w/v

Selection of allergens

อาศัยประวัติ และ sensitivity test
 skin, ophthalmic หรือ provocation test

Mixture of allergens

ถ้าเป็น unrelated allergens ไม่ควรผสมกันเกิน 2 - 3 ชนิด ไม่ควรผสม allergens หลายชนิดเกินไปในขวดเดียวกัน เพราะจะเจือจางซึ่งกันและกันโดยไม่จำเป็น

Dosage schedule

initial dosage : มักเริ่มที่ 0.05 ml ของ extract ที่ dilute กว่า maximum-concentration 100 เท่า ฉีด intracutaneous เพื่อให้เห็น wheal และ flare ภายหลังฉีดได้ชัดเจน และน้ำยาจะไม่ถูกดูดซึมเร็วเกินไป ขนาดของน้ำยาจะเพิ่มขึ้นเท่าตัวทุกครั้ง ยกเว้นเมื่อความเข้มข้นสูงขึ้นอาจเพิ่มเพียงครึ่งละ 0.02 ml จน dose overlap กันเล็กน้อยจึงเปลี่ยนเป็น concentration ที่แรงขึ้นอีก 10 เท่า

Interval : ระยะห่างระหว่างการฉีดควรเป็น 3 - 7 วัน หรือจนกว่า local reaction จากการฉีดครั้งก่อนจะหมดไป

Maintenance dose : คือขนาดของ allergenic extract ที่มากที่สุดที่สามารถจะฉีดได้โดยผู้ป่วยไม่เกิดการแพ้หรือขนาดสูงสุดที่มีเมื่อฉีดได้ถึงขนาดดังกล่าวแล้ว จึงเริ่มเว้นระยะห่างออกไปเป็นฉีดทุก 2 สัปดาห์ จนถึง

เดือนละครั้ง ก็จะฉีดเช่นนี้ไปจนกว่าจะหายดีแล้วไม่ต่ำกว่า 1 ปี จึงจะพิจารณาหยุดฉีดได้

Efficacy of immunotherapy

controlled study อันแรกที่ยืนยันถึงผลดีของ immunotherapy เป็นของ Brunn (ค.ศ. 1949) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่า การรักษาโดยวิธีนี้ให้ผลดี 75 - 85% โดยเฉพาะผู้ป่วยที่แพ้ pollen อาจได้ผลดีมากกว่า 90%

Immunologic effects of immunotherapy

mechanism of action of immunotherapy สามารถอธิบายได้จากผลของการศึกษาที่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทาง immune เกิดขึ้นหลายอย่าง แต่อาจจะมีอาการคันพบเพิ่มขึ้นอีกในอนาคต ขณะนี้เท่าที่รวบรวมได้พบว่า ภายหลังการฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ มีการเปลี่ยนแปลงดังต่อไปนี้

1. มี Ig G ซึ่งเป็น blocking antibody เกิดขึ้นใน serum ส่วนใหญ่จะเป็น Ig G4 ส่วนน้อยจะเป็น Ig G1
2. ระดับของ Ig E ใน serum ของผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis จะไม่มี seasonal rise และจะค่อย ๆ ลดลงเรื่อย ๆ ภายหลังฉีดวัคซีนต่อเนื่องกันเกิน 1 ปีไปแล้ว
3. ระดับของ blocking Ig G และ Ig A ใน nasal secretion จะเพิ่มมากขึ้น

4. มีการกระตุ้นการทำงานของ Ag - specific T - suppressor cells ซึ่งมีผลทำให้การสร้าง Ig E ลดลง และในสัตว์ทดลองยังพบว่าการที่มี Ig G เพิ่มขึ้นจะกุดการสร้าง Ig E ด้วย

5. Reactivity และ sensitivity ของ basophil ต่อ Ag ลดน้อยลง จากการศึกษาดังวิธี basophil degranulation test

6. การตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย Ag ของ lymphocyte ในหลอดทดลองจะลดน้อยลงด้วย

7. จำนวนของ mediator cells ที่อยู่บน mucosal surface ลดน้อยลงกว่าก่อนการรักษา

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธี immunotherapy แล้วไม่ได้ผลอาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ ดังต่อไปนี้

- ในด้านผู้ป่วย - ผู้ป่วยบางรายอาจเข้าใจว่าฉีดวัคซีนแล้วไม่จำเป็นต้องกำจัด หรือหลีกเลี่ยง

เสี่ยงสิ่งที่แพ้อีกต่อไป จึงไม่ได้ควบคุม
สภาพแวดล้อมให้ดี และไม่ได้รักษา
สุขภาพทั่วไปให้ดีด้วย

- ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการแพ้สิ่ง
ใหม่ ๆ ขึ้น เช่นอาจนำสุนัขมาเลี้ยง
เพราะคิดว่าเคยทดสอบแล้วไม่แพ้
หรือมีการแพ้อาหาร สารเคมีบาง
อย่างร่วมด้วย แต่ไม่ได้นึกถึง
- ผู้ป่วยบางรายอาจรีบด่วนตัดสินใจว่า
การรักษาไม่ได้ผลเร็วเกินไป เพราะ
ไม่ทราบว่าผลของการฉีดวัคซีนจะ
ต้องใช้เวลานาน
- ผู้ป่วยบางรายอาจหวังผลให้การ
รักษามากเกินไป โดยคิดว่าจะต้อง
หายจากอาการทั้งหมดและจะไม่ต้อง
กินยาอีกเลย

- ในด้านของแพทย์
- incorrect diagnosis : เช่นผู้ป่วยมี
อาการของหวัดเรื้อรังจากสาเหตุอื่น
แต่บังเอิญให้ผลลบจากการทดสอบ
ทางผิวหนังร่วมด้วย
 - improper dosage : ระดับของ
blocking Ab ขึ้นอยู่กับปริมาณของ
Ag ที่ฉีดให้กับผู้ป่วย ถ้าฉีดน้อยเกินไป
ไปมักจะไม่ได้ผล แต่ถ้าฉีดมากเกินไป
ก็อาจเกิด systemic reaction ได้
 - incorrect Ag : ผู้ป่วยส่วนใหญ่มัก
ให้ผลลบจากการทดสอบภูมิแพ้ต่อ
Ag หลายชนิด จึงมีโอกาสดังกล่าว Ag
ที่เลือกมาทำน้ำยาฉีดให้ผู้ป่วยนั้น
อาจไม่ถูกต้อง
 - ผู้ป่วยอาจมี infection ร่วมด้วย โดยเฉพาะ
chronic sinusitis แต่ไม่ได้
รับการรักษา
 - ผู้ป่วยบางรายมี anatomic abnor-
mality เช่น deviated nasal septum,
enlarged turbinate หรือมี nasal
polyp ร่วมอยู่ด้วย ทำให้อาการคัด
จมูกไม่ทุเลา
 - ผู้ป่วยอาจมี hormonal imbalance
ร่วมอยู่ด้วย เช่น hypothyroidism
หรือบริหารยา contraceptive pills อยู่

- Rhinitis medicamentosa : ผู้ป่วย
บางรายอาจใช้ยาหยอดจมูก หรือ
ยานัตถุ์ยาสูดดมอยู่เป็นประจำทำให้
เกิดอาการ rebound vasodilation ได้
- ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษา
โดยการฉีดวัคซีนอยู่แล้วบางรายก็
จำเป็นต้องใช้ยาบรรเทาประทุกันด้วย
แพทย์จึงต้องคำนึงถึงการให้
pharmacologic support ตาม
ความจำเป็น นอกจากนั้น stan-
dardization ของน้ำยาที่ใช้ฉีดก็มี
ความสำคัญ โดยเฉพาะในเรื่องการ
แพ้เชื้อรา เพราะมักพบว่าน้ำยา
สกัดจากเชื้อราไม่มีคุณภาพและ
มาตรฐานเพียงพอ ทำให้การรักษา
โดยวิธี immunotherapy ไม่ได้ผลดี
เท่าที่ควร

Adverse effects of immunotherapy

I. Local reactions แบ่งออกเป็น

ก. immediate type ซึ่งจะเกิดภายใน 20 นาที
หลังฉีด มีลักษณะเป็น wheal & flare เช่นเดียวกับการทำ
skin test นั้นเอง ถ้าขนาดของ wheal ที่เกิดขึ้นมีเส้น
ผ่าศูนย์กลางเกิน 2.5 ซม. ไม่ควรเพิ่มยาฉีดในคราวต่อไป
ควรฉีดขนาดเดิมก่อนจนกว่าขนาดของ wheal จะเล็กลง
จึงค่อยพิจารณาเพิ่มขนาดยาที่ฉีด และค่อย ๆ เพิ่มด้วย
ความระมัดระวัง เพราะอาจเป็นอาการนำของ systemic
reaction ได้

ข. delayed type มีลักษณะเป็น erythematous
swelling ของ subcutaneous tissue ซึ่งมักเริ่มเกิดหลัง
ฉีด 4 - 6 ชั่วโมง และเกิดเต็มที่ภายใน 24 ชั่วโมงโดยไม่มี
necrosis และค่อย ๆ หายไปเองภายใน 1 - 2 วัน
mechanism ของการเกิด delayed type นี้เข้าใจว่าเกิดจาก
late phase reaction นั้นเอง โดยทั่วไปขนาดของการ
บวมแดงชนิดนี้ ถ้ามีเส้นผ่าศูนย์กลางถึง 3 นิ้วจะต้อง
หยุดเพิ่มยา

ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการบวมแดงที่แขนตลอด
ทุกครั้งที่ฉีดซึ่งไม่สำคัญอะไร เว้นแต่มีอาการบวมเพิ่ม
มากกว่าคราวก่อนมาก แต่ในผู้ป่วยที่ไม่ค่อยมีปฏิกิริยา
มากนัก การบวมแดงแม้เพียงเล็กน้อยก็อาจมีความสำคัญ
ได้จึงต้องระมัดระวังเกี่ยวกับการเพิ่มยาในผู้ป่วยแต่ละราย

จนกว่าจะคุ้นเคยกับลักษณะการตอบสนองต่อวัคซีนของผู้ป่วยนั้น ๆ

II. Systemic or constitutional reactions แบ่งออกได้เป็น

ก. mild reaction หลังฉีดวัคซีนแล้วภายใน 20 นาที ถึง 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยอาจเกิดอาการของโรคภูมิแพ้ที่ผู้ป่วยเป็นอยู่แล้วขึ้นมา เช่น อาการคัน จาม คัดจมูก น้ำมูกไหล คันตา และไอ หรือหอบหืด คัน และแดงที่ฝ่ามือ หรือ เป็นลมพิษ ดังนั้นก่อนจะฉีดวัคซีนครั้งต่อไป ควรถามถึงอาการเหล่านี้ด้วย

ข. severe reaction คือ อาการ anaphylaxis นั้นเอง ได้แก่อาการต่าง ๆ ดังกล่าวในข้อ ก. ที่เป็นรุนแรงมากขึ้นเช่นอาการหอบหืด ลมพิษ อาจมี angioedema ที่ลุกลามไประบบทางเดินหายใจส่วนบน ทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินหายใจ หรือมีอาการปวดท้อง อาเจียน ท้องเดิน ความดันเลือดลด tachycardia จนถึง shock ได้ การรักษาคือให้ adrenaline 1 : 1000 ให้ขนาดน้อย ๆ เช่น 0.3 ml ก่อน แล้วค่อยเพิ่มครั้งละ 0.1 ml ทุก ๆ 5 - 10 นาที สำหรับ antihistamine & corticosteroids นั้นจะใช้เพื่อป้องกัน relapse หรือ delayed reaction เมื่อรักษาภาวะ shock หรืออาการหายใจลำบากดีขึ้นแล้ว โดยอาจให้ทาง intravenous และให้กินต่ออีก 2 - 3 วันก็ได้

สาเหตุของการเกิด adverse effect เหล่านี้ เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ

1. ขนาดของน้ำยา - อาจเริ่มต้นฉีดที่ขนาดมากเกินไป

- เพิ่มขนาดยาที่ฉีดเร็วเกินไป
- ฉีดยาที่ฉีดขนาด
- ขนาดของยาที่ให้มากเกินไปกว่าผู้ป่วยจะทนได้

2. เปลี่ยนน้ำยาขวดใหม่ - ควรพิจารณาลดขนาดยาที่ฉีดลงทุกครั้งที่เปลี่ยนน้ำยาขวดใหม่

3. ระยะห่างระหว่างการฉีด - ถิ่นเกินไป, ห่างเกินไป

4. ขณะนั้นเป็นฤดูที่ผู้ป่วยได้รับสารก่อภูมิแพ้ตามธรรมชาติมากอยู่แล้ว

5. ภายหลังการฉีด ผู้ป่วยมีการออกกำลังกายมากจนเหนื่อย ทำให้น้ำยาถูกดูดซึมไปจากบริเวณที่ฉีดเร็วไป

บางรายงานพบว่า immune complex diseases

หลังการฉีดแต่พบน้อย เชื่อว่าเกิดจากมีความบกพร่องในการกำจัด immune complexes ออกจากร่างกาย ทำให้ immune complexes ที่เกิดขึ้นคงอยู่ใน circulation ได้เป็นเวลานานจนอาจไป deposit อยู่ตามเนื้อเยื่อ และอวัยวะต่าง ๆ ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นได้ ไม่ควรฉีดวัคซีนให้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้รุนแรง หรือหอบหืดมาไม่เกิน 1 ปี และต้อง follow up ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนอย่างใกล้ชิดด้วย

ปัจจุบันการศึกษาค้นคว้ามุ่งไปในแนวที่พยายามจะปรับปรุงการรักษาด้วยวิธี immunotherapy ให้ดียิ่งขึ้น โดยมีเป้าหมายหลัก 3 ประการคือ

1. ให้สามารถฉีดเพียงน้อยครั้งที่สุด
2. ไม่ให้เกิด adverse effects เลย
3. ให้ได้ผลดีมากที่สุด

วิวัฒนาการของ immunotherapy เป็นไปใน 3 แนวทาง ดังนี้

1. พยายามให้ Ag ในน้ำยาที่ฉีดค่อย ๆ ถูก release ออกจากตำแหน่งที่ฉีดคราวละน้อย ๆ ซึ่งวิธีนี้ทำให้ฉีดวัคซีนได้ครั้งละจำนวนมาก โดยผู้ป่วยไม่แพ้ เพราะ Ag จะค่อย ๆ ถูกปล่อยออกมาทำให้ลดจำนวนครั้งที่ฉีดลงได้ น้ำยาที่มีใช้ยู่เวลานี้คือ ชนิดที่ทำเป็น alum precipitated

2. พยายามที่จะดัดแปลงให้ Ag ในน้ำยานั้นมีความสามารถที่จะกดการสร้าง IgE ได้โดยนำไป denature กับ urea หรือ conjugate กับสารต่าง ๆ

3. พยายามที่จะดัดแปลงให้ Ag ในน้ำยานั้นลดส่วนที่จะทำให้เกิด adverse effect ลง แต่เพิ่มส่วนที่จะกระตุ้นให้เกิด blocking Ab ขึ้น มีรายงานว่าได้ผลในคนคือการนำน้ำยานั้นไปผสมกับ formalin ทำให้เกิดเป็นน้ำยาชนิดใหม่ที่เรียกว่า "Allergoids" ขึ้น และอีกวิธีหนึ่งคือการนำเอาน้ำยามารวมกับ glutaraldehyde ทำให้เกิดเป็น polymerized Ag ขึ้น

ในปี ค.ศ. 1975 Hamburger ได้ทำการศึกษาพบว่า สารสังเคราะห์ซึ่งประกอบด้วย Amino acid 5 ชนิด เรียกว่า pentapeptide ซึ่งมีการเรียงตัวคล้ายกับส่วนของ Fc fragment ของ Ig E สามารถยับยั้งปฏิกิริยาภูมิแพ้ได้ โดยเชื่อว่าเพราะมันสามารถจับกับ Ig E binding site บนผิวของเซลล์แทนที่ Ig E ได้ เมื่อนำมาทดลองใช้กับผู้ป่วยก็พบว่าได้ผลดีและปลอดภัยทั้งโดยวิธีฉีดและหยอด ในจมูกและหยอดตาในผู้ป่วยที่เป็น allergic conjunctivitis ต่อมาได้มีพยายามสร้าง peptide ที่มีโครงสร้างเหมือนกับส่วนอื่นของ Ig E ขึ้นมาอีกหลายชนิด รวมทั้ง 76 AA

peptide ซึ่งสร้างขึ้นโดย *E. coli* ข้อควรระวังในการใช้สารที่สามารถยับยั้ง Ig E ไม่ให้จับกับ receptors ในผู้ป่วยคือสารนั้นอาจรวมตัวกันเป็น polymerize form หรือรวมกับโปรตีนขนาดใหญ่แล้วไป cross link กับ Ig E receptor บนผิวของ mast cell & basophil ทำให้มีการหลั่งของ mediator อย่างมากจนเกิด systemic anaphylaxis

ปัจจุบันนอกจากการใช้ synthetic peptide ดังกล่าว ยังได้มีความพยายามที่จะกีดการสร้าง Ig E โดยอาศัยความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดของมัน เช่นใช้ cytokines บางชนิดที่สามารถกีดการสร้าง Ig E ได้เช่น Interferon gamma หรือพยายามหาสารบางอย่างมา block IL - 4 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นให้มีการสร้าง Ig E เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. พีรพันธ์ เจริญชาติศรี, ฉวีวรรณ บุณนาค. Pathophysiology of allergic rhinitis. ใน Rhinology update, ฉวีวรรณ บุณนาค. ศิริราช, กรุงเทพมหานคร, 2533 : 1-58.
2. ฉวีวรรณ บุณนาค. ยาที่ใช้รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้. ใน Rhinology update, ฉวีวรรณ บุณนาค. ศิริราช, กรุงเทพมหานคร, 2533 : 59-78.
3. Meltzer EO. Evaluating rhinitis : clinical, rhinomanometric, and cytologic assessment. J Allergy Clin Immunol 1988; 82 : 900-8.
4. Naclerio RM, Togias AG. The nasal allergic reaction : observation on the role of histamine. Clin Exp Allergy 1990; 21 (Suppl 2) : 15-21.
5. Okuda M. Mechanism in nasal allergy. ORL Digest 1977; 39 : 26-34.