

การใช้ยาหดหลอดเลือดชนิดพ่นจมูก ร่วมกับยาสเตียรอยด์พ่นจมูก ในการรักษา โรคจมูกและไซนัส



ปารยะ อาศนะเสน พ.บ.

รองศาสตราจารย์

สาขาวิชาโรคจมูกและโรคภูมิแพ้
ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ขอขอบคุณภาพจาก
www.003rt.ru

โรคจมูกและไซนัสที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ได้แก่ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis: AR), โรคจมูกอักเสบชนิดไม่แพ้ (non-allergic rhinitis), โรคไซนัสอักเสบที่มีหรือไม่มีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย (rhinosinusitis with or without nasal polyp) ซึ่งโรคต่าง ๆ ดังกล่าวนั้น เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของเยื่อจมูก และ/หรือไซนัส. การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับโรคจมูกและไซนัสดังกล่าวคือ ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก (intranasal steroids: INS) ซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบที่ดีที่สุด.

ยาสเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน เมื่อพ่น INS เข้าไปในโพรงจมูก. ยาสเตียรอยด์จะผ่าน cell membrane เข้าไปใน cytoplasm ของเซลล์ แล้วไปจับกับ glucocorticoid receptor เป็น steroid-receptor complex แล้วเคลื่อนเข้าสู่ nucleus แล้วไปจับ glucocorticoid response element ซึ่งอยู่บน chromatin ของ steroid-responsive gene.¹ การจับของ steroid-receptor complex กับ DNA ดังกล่าว ทำให้เกิดหรือยับยั้งไม่ให้เกิด gene transcription. mRNA transcripts ที่ได้จะถูกนำออกไปใน cytoplasm ของเซลล์ และถูกนำไปสร้างโปรตีนโดย ribosome.^{2,3} โปรตีนดังกล่าวจะทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory cytokines เช่น interleukin (IL)-1, IL-2, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF), colony-stimulating

factors (CSFs) ชนิดต่าง ๆ และยับยั้งการสร้าง proinflammatory enzymes (เช่น collagenase, elastase) และ ยับยั้ง lymphocyte proliferation.

จากการศึกษาทางคลินิก พบว่าการให้ INS นั้น ทำให้อาการต่าง ๆ ของโรคจมูกและไซนัส ดังกล่าวดีขึ้นเพียงร้อยละ 40-50.⁴⁻⁷ การที่ INS ไม่สามารถบรรเทาอาการต่าง ๆ ของโรคจมูกและไซนัสได้ร้อยละ 100 นั้น อาจเกิดจากเยื่อบุจมูกของผู้ป่วยที่บวม ทำให้ INS ไม่สามารถเข้าไปสัมผัสกับเยื่อบุจมูกและ/หรือไซนัสที่อักเสบนั้นได้ดีเพียงพอ ทำให้ผลของการรักษาด้วย INS ไม่ดีมากนัก.

ยาหดหลอดเลือด (decongestant) เป็นยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายชนิดหนึ่ง โดยใช้เพื่อลดอาการคัดจมูกเป็นหลัก แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ ชนิดที่ใช้พ่น หรือหยอดจมูก (topical nasal decongestant: TND) และชนิดที่รับประทาน. TND แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1) Imidazoline derivatives ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ oxymetazoline, xylometazoline, tetrahydrozoline และ naphazoline เป็นต้น.

2) Beta phenylethylamine derivatives ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ephedrine, phenylephrine เป็นต้น.

TND นี้ ออกฤทธิ์โดยทำให้หลอดเลือดในเยื่อบุจมูกหดตัว ทำให้เยื่อบุจมูกยุบบวมลง ทำให้อาการคัดจมูกของผู้ป่วยดีขึ้น. TND ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าชนิดกิน คือออกฤทธิ์ได้ภายใน 5-10 นาทีหลังพ่นหรือหยอดยา. อย่างไรก็ตาม หลังใช้ TND เมื่อฤทธิ์หดหลอดเลือดหมดไป เยื่อบุจมูกอาจกลับบวมใหม่ได้ เนื่องจากมีการขยายตัวของหลอดเลือดกลับมาเหมือนเดิม หรือมากกว่าเดิม (rebound vasodilation) ทำให้มีอาการคัดจมูกขึ้นมาอีก ผู้ป่วยก็จะใช้ TND นี้ซ้ำ ทำให้ผู้ป่วยต้องใช้อย่างนี้บ่อยกว่าเดิมขึ้นเรื่อย ๆ หากผู้ป่วยใช้ TND นี้ต่อเนื่องกันนานกว่า 2 สัปดาห์ อาจทำให้เกิดภาวะเยื่อบุจมูกอักเสบจากยา (rhinitis medicamentosa) ได้ จึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ TND นี้นานเกินไป.

การให้ TND ก่อนพ่น INS จะทำให้เยื่อบุจมูกยุบบวมอย่างรวดเร็ว (ภายใน 5 นาที) และทำให้ INS สามารถเข้าไปสัมผัสกับเยื่อบุจมูกและ/หรือไซนัสที่อักเสบได้ดียิ่งขึ้น ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคจมูกและไซนัสดีขึ้น. นอกจากนี้ TND ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย (anti-inflammatory activity) ด้วย⁸⁻¹¹ ซึ่งอาจจะเสริมฤทธิ์กับ INS ทำให้ประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบของเยื่อบุจมูก และ/หรือไซนัสดีขึ้น.

การศึกษาการใช้ TND ร่วมกับ INS ในการรักษาโรค AR

Baroody และคณะในปี ค.ศ. 2011¹² ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง fluticasone furoate nasal spray (FFNS) + oxymetazoline nasal spray, FFNS เดี่ยว ๆ, oxymetazoline nasal spray เดี่ยว ๆ และยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วย perennial AR เป็นระยะเวลา 28 วัน. Meltzer และคณะในปี ค.ศ. 2013⁵ ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง mometasone furoate nasal spray (MFNS) + oxymetazoline nasal spray, MFNS เดี่ยว ๆ, oxymetazoline nasal spray เดี่ยว ๆ และยาหลอก (placebo) ในการรักษาผู้ป่วย seasonal AR เป็นระยะเวลา 15 วัน พบว่า การรักษาด้วย INS ร่วมกับ oxymetazoline จะทำให้อาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรค AR ดีขึ้น

มากกว่าการใช้ INS เดี่ยว ๆ หรือ TND เดี่ยว ๆ โดยไม่เกิดเยื่อจมูกอักเสบจากยา (rhinitis medicamentosa) หลังจากหยุด TND.

ต่อพงษ์ ทองงาม และคณะในปี ค.ศ. 2016¹³ ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง budesonide nasal spray (BNS) + oxymetazoline nasal spray + cetirizine (10 mg/d) และ BNS + cetirizine (10 mg/d) ในการรักษาผู้ป่วยโรคเยื่อจมูกอักเสบเรื้อรัง (chronic rhinitis) เป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่า การรักษาด้วย INS ร่วมกับ oxymetazoline จะทำให้อาการคัดจมูกของผู้ป่วยโรค chronic rhinitis ดีมากกว่าการใช้ INS เดี่ยว ๆ และเมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อ combination therapy (ใช้ INS ร่วมกับ TND) พบว่า ผู้ป่วยโรค AR จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยโรค non-allergic rhinitis คือ มีอาการคัดจมูกลดลงมากกว่า และการให้ INS ร่วมกับ oxymetazoline ไม่ได้ทำให้เกิด rhinitis medicamentosa.

การศึกษาการใช้ TND ร่วมกับ INS ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่มีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย

วิรัช เกียรติศรีสกุล และคณะในปี ค.ศ. 2016¹⁴ ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง MFNS + oxymetazoline และ MFNS + ยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่มีริดสีดวงจมูก (chronic rhinosinusitis with nasal polyp) เป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่า การรักษาด้วย INS + TND ทำให้อาการต่าง ๆ ของผู้ป่วย (เช่น อาการคัดจมูก, จมูกไม่ได้กลิ่น หรือได้กลิ่นน้อย) และขนาดของริดสีดวงจมูก (polyp size) ลดลง และปริมาตรลมที่ผ่านเข้า-ออกจากจมูก (ซึ่งวัดโดย peak nasal inspiratory flow) และการทำงานของขนกวัดที่เยื่อจมูก (nasal mucociliary clearance time) ดีขึ้นมากกว่าการรักษาด้วย INS เพียงชนิดเดียว. หลังจากให้ INS + TND เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วหยุดให้ TND แต่ยังคงให้ INS ต่อเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ก็ไม่พบอาการของเยื่อจมูกอักเสบจากยา (rhinitis medicamentosa) หรือการกลับมาคัดจมูกมากขึ้น (rebound congestion) หลังจากหยุด TND.

โดยสรุป ประโยชน์ของการให้ TND ร่วมกับ INS ในการรักษาโรคจมูกและ/หรือไซนัส ได้แก่

1. เนื่องจาก TND ออกฤทธิ์เร็ว (ภายใน 3-15 นาที)¹⁵ และอยู่ได้นานถึง 12 ชั่วโมง¹⁶ การรักษาด้วย INS + TND จะทำให้อาการของผู้ป่วยโรคจมูกและ/หรือไซนัสดีขึ้นเร็วกว่าการให้ INS เพียงชนิดเดียว. เนื่องจาก INS ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ จึงใช้เวลาหลายชั่วโมง หรือหลายวันกว่า INS จะออกฤทธิ์.¹⁷
2. TND มีฤทธิ์ต้านการอักเสบร่วมด้วย (anti-inflammatory properties)⁸⁻¹¹ ซึ่งช่วยเสริมฤทธิ์ INS ในการรักษาโรคจมูกและ/หรือไซนัส.
3. INS จะช่วยป้องกันการเกิดเยื่อจมูกอักเสบจากการที่ใช้ TND เป็นระยะเวลานาน (rhinitis medicamentosa).^{5, 12, 18, 19}
4. TND จะทำให้เยื่อจมูกยุบวม ทำให้ INS มีโอกาสเข้าไปสัมผัสกับเยื่อจมูกและ/หรือไซนัสที่อักเสบ หรือริดสีดวงจมูก (ถ้ามี) ได้ดียิ่งขึ้น ทำให้ INS ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ดียิ่งขึ้น.

อย่างไรก็ตาม การใช้ TND อาจเกิดผลข้างเคียงได้ (ซึ่งพบได้น้อยมาก เพราะใช้เป็นยาพ่น

ยาหดหลอดเลือดชนิดพ่นจมูก (Topical Nasal Decongestant)



จมูกเฉพาะที่) เช่น ปวดศีรษะ, ง่วง, ความดันโลหิตสูง, ใจเต้น, หัวใจเต้นเร็ว หรือแม้แต่การกดการหายใจ และยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ TND ร่วมกับ INS ในระยะยาว (> 4 สัปดาห์) ซึ่งการรักษาโรคจมูกและ/หรือไซนัสนั้น ส่วนใหญ่การรักษาด้วยยาเป็นการรักษาที่ปลายเหตุ และแพทย์ไม่ได้ต้องการให้ผู้ป่วยใช้ยาดังกล่าวเป็นระยะเวลาานตลอดชีวิต. การตัดสินใจว่าผู้ป่วยโรคจมูกและ/หรือไซนัสตอบสนองต่อยาหรือไม่ ส่วนใหญ่ใช้เวลาประมาณ 4 สัปดาห์หลังจากให้ยาเต็มที่ หลังจากนั้นอาการผู้ป่วยไม่ว่าจะดีขึ้นหรือยังไม่ดีขึ้น เป็นที่น่าพอใจหรือใช้ยาแล้วอาการดีขึ้น แต่ไม่สามารถลดยาหรือหยุดยาได้ แพทย์จะแนะนำให้ผู้ป่วยลดการใช้ยาดังกล่าวลง และให้ใช้เป็นครั้งคราวเท่านั้น และอาจแนะนำทางเลือกอื่นในการรักษา เช่น การผ่าตัด, การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ สำหรับผู้ป่วยที่อาการยังไม่ดีขึ้นจนเป็นที่น่าสนใจ หรือใช้ยาแล้วดีขึ้น แต่ไม่สามารถลดยาหรือหยุดยาได้ และไม่ประสงค์จะใช้ยาแล้ว.

ดังนั้น การใช้ TND ร่วมกับ INS จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคจมูกและ/หรือไซนัส โดยเฉพาะรายที่ใช้ INS ร่วมกับยาด้านฮิสตามีน และ/หรือยาด้านลิวโคไตรอิน แล้วยังมีอาการคัดจมูก หรืออาการอื่นๆ อยู่ และผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาด้วยการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ หรือการผ่าตัด หรือทางเลือกอื่นๆ.

เอกสารอ้างอิง

1. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;26 (Suppl3):18-22.
2. Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. *Clin Allergy* 1986;16:281-8.
3. Smith CL, Kreutner W. *In vitro* glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 1997;48(9):956-60.
4. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:74-81.

5. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:102-8.
6. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. *Drugs* 2001;61:573-8.
7. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7(17):1-159.
8. Beck-Speier I, Oswald B, Maier KL, Karg E, Ramseger R. Oxymetazoline inhibits and resolves inflammatory reactions in human neutrophils. *J Pharmacol Sci* 2009;110(3):276-84.
9. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, Maier KL, Schumann G, Semmler M, et al. Oxymetazoline inhibits proinflammatory reactions: Effect on arachidonic acid-derived metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:843-51.
10. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J* 2000;16:437-44.
11. Tuettenberg A, Koelsch S, Knop J, Jonuleit H. Oxymetazoline modulates proinflammatory cytokines and the T-cell stimulatory capacity of dendritic cells. *Exp Dermatol* 2007;16:171-8.
12. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:927-34.
13. Thongngarm T, Assanasen P, Pradubpongsa P, Tantilipikorn P. The effectiveness of oxymetazoline plus intranasal steroid in the treatment of chronic rhinitis: A randomised controlled trial. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34(1):30-7.
14. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy* 2016;30(3):195-200.
15. Grigoleit HG. Oxymetazoline in allergic rhinitis: A review of controlled clinical trials. *J Chin Clin Med* 2006;1:411-7.
16. Pritchard S, Glover M, Guthrie G, Brum J, Ramsey D, Kappler G, et al. Effectiveness of 0.05% oxymetazoline (Vicks Sinex Micromist®) nasal spray in the treatment of objective nasal congestion demonstrated to 12 h post-administration by magnetic resonance imaging. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:121-6.
17. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: A comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol* 2007;21:70-9.
18. Ferguson BJ, Paramaesvaran S, Rubinstein E. A study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125: 253-60.
19. Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 19-24.