



การวิเคราะห์เชิงปริมาณของการใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ในโพรงจมูก สำหรับการอักเสบของโพรงอากาศข้างจมูกชนิดเรื้อรัง

ทุนชัย ธนสัมพันธ์ พ.บ., ว.ว. (โสตศอนาสิกวิทยา)^{1*}

ปารยะ อาศนะเสน พ.บ., ว.ว. (โสตศอนาสิกวิทยา)²

¹ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

² ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: tundrama@hotmail.com

Vajira Med J. 2016; 60 (2): 89-103

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2016.9>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาบทบาทของการใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ในการรักษาโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรัง โดยอ้างอิงจากข้อมูลที่มีล่าสุดในปัจจุบัน

วิธีดำเนินการวิจัย: สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เกี่ยวกับการใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ในโพรงจมูกสำหรับการรักษาโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรัง ตั้งแต่อดีตจนถึงกันยายน 2557 โดยเลือกเฉพาะการศึกษาที่เป็นแบบสุ่มและมีการเปรียบเทียบการใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่และยาหลอก โดยนำข้อมูลทั้งหมดมารวมกันและแยกออกเป็นส่วนใหญ่เพื่อวิเคราะห์เชิงปริมาณ โดยดูจากผลลัพธ์ของการเปลี่ยนแปลงของอาการ การส่องกล้องในโพรงจมูกและภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ ระหว่างก่อนและหลังได้รับยา และคำนวณออกมาทางสถิติ

ผลการวิจัย: พบว่ามีทั้งหมด 6 การศึกษาที่สามารถนำข้อมูลมาประมวลผลโดยวิเคราะห์ทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกหลังได้รับยาด้านเชื้อราและยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.87$) ส่วนการตรวจด้วยการส่องกล้องในโพรงจมูก ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.08$) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาด้านเชื้อราเฉพาะที่และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำเกลือปกติ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์หลังได้รับยาด้านเชื้อราและยาหลอก ($p=0.43$) นอกจากนี้ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ด้วยวิธีล้างจมูก (lavage) และวิธีพ่นจมูก (spray) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่อาการ การตรวจด้วยการส่องกล้องในโพรงจมูก และ ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ ($p=0.46$, 0.69 และ 0.57 ตามลำดับ) การวิเคราะห์เชิงปริมาณไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาจริงและยาหลอกหลังได้รับการรักษา ทั้งในแง่อาการทางคลินิก (standardized mean differences (SMD)=0.43, 95%CI 0.48-1.34, $p=0.35$) การส่องกล้องในโพรงจมูก (SMD=0.18, 95%CI 0.08-0.44, $p=0.18$) และภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (SMD=0.31, 95%CI 0.79-1.42, $p=0.58$)

สรุป: การใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ในการรักษาโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรังเป็นที่ถกเถียงกันมากในปัจจุบัน เนื่องจากผลการศึกษาที่แตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย การวิเคราะห์เชิงปริมาณนี้ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาจริงและยาหลอกหลังได้รับการรักษา ทั้งในแง่อาการทางคลินิก การส่องกล้องในโพรงจมูกและภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ ดังนั้นจึงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้



A Meta-Analysis of Topical Nasal Antifungal Agents for Chronic Rhinosinusitis

Thunchai Thanasumpun MD, FRCOT^{1*}

Paraya Assanasen MD, FRCOT²

¹ Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University. Bangkok, Thailand

² Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University. Bangkok, Thailand

* Corresponding author, email address: tundrama@hotmail.com

Vajira Med J. 2016; 60 (2): 89-103

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2016.9>

Abstract

Objectives: To clarify the possible role of topical antifungal agents in the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS) by using available up-to-date data.

Methods: We searched the existing evidence in electronic database until September 2014 about the use of topical antifungal agents in the treatment of CRS and its subtypes. We selected only randomized, placebo-controlled trials comparing the use of topical nasal antifungals with placebo, pooled all data and categorized them into different subgroups for meta-analysis. The change of central premise (mean or median) after treatment from individual subgroup was calculated and statistically analyzed.

Results: We included 6 published articles combining all data for statistical analysis. The first outcome measured was the mean change of symptom scores after treatment with amphotericin B (AMB) and placebo, no significant differences ($p=0.87$) in outcome was observed. Comparison between two treatment groups (AMB vs control) did not show any significant differences in endoscopic scores ($p=0.08$). There were no significant differences in CT scores between AMB and control group ($p=0.43$). In addition, the subgroup analysis of comparison between two delivery methods (lavage vs spray) showed no significant differences in symptoms, endoscopic scores, and CT scores ($P=0.46$, $p=0.69$, $p=0.57$, respectively). A meta-analysis of post-treatment with complete symptoms data was not different between active and placebo group (standardized mean differences; $SMD=0.43$, 95% CI $-0.48 - 1.34$, $p=0.35$), nasal endoscopic scores data found no different between two patient groups ($SMD=0.18$, 95%CI $-0.08 - 0.44$, $p=0.18$), and complete CT scores data showed no different in both medication groups ($SMD=0.31$, 95%CI $-0.79 - 1.42$, $p=0.58$)

Conclusion: The role of intranasal antifungals agent in the treatment of CRS is still debatable due to the diversion of results in the literatures. This meta-analysis did not show any benefit in regard to symptoms, nasal endoscopic scores or complete CT scores. The future prospective studies are needed to investigate the efficacy of this treatment.

Keywords: Topical antifungals, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, amphotericin B, fungi

บทนำ

โพรงอากาศข้างจมูกอักเสบ (rhinosinusitis) เป็นการอักเสบของเยื่อในโพรงจมูก (rhinitis) รวมถึงโพรงอากาศข้างจมูก (paranasal sinuses) โดยภาวะโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis; CRS) เป็นการอักเสบที่มีระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือนหรือมากกว่า¹ อาการอาจกำเริบขึ้นหรืออาจดีขึ้นได้บางส่วน แต่จะไม่หายขาดซึ่งอาจพบริดสีดวงจมูก (nasal polyp; NP) ร่วมได้ประมาณร้อยละ 20² ถึงแม้ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรค แต่ก็พบว่าเชื้อรา (fungi) มีบทบาทสำคัญในการก่อให้เกิดการอักเสบชนิดเรื้อรังแบบไม่ลุกลาม (non-invasive) ของเยื่อบุจมูกและโพรงอากาศข้างจมูก โดยพบหลักฐานเชิงประจักษ์ ในการศึกษาของ Ponikau และคณะ เก็บตัวอย่างน้ำมูกในผู้ป่วยที่เป็น CRS มาทำการเพาะหาเชื้อรา (fungal culture) พบว่าเพาะเชื้อขึ้น 202 ราย คิดเป็นร้อยละ 96 ของผู้ป่วยทั้งหมด 210 รายที่เป็น CRS³ นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อรามีความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับภูมิแพ้ผ่านกลไกของ Th-2 เช่น การศึกษาของ Wei และคณะพบ eosinophilic mucin (EM) ที่มีเชื้อราาร่วมด้วย ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับภาวะภูมิแพ้เชื้อรา (allergic fungal rhinosinusitis; AFRS) ได้สูงถึงร้อยละ 96 ของผู้ป่วย CRS 101 รายที่ได้รับการผ่าตัด⁴

ในปัจจุบัน ถึงแม้ว่าองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ยังไม่รับรองการใช้ยาต้านเชื้อรารักษาคันไซท์ที่เป็น CRS แต่ในทางทฤษฎี ถ้าเชื้อราที่พบเป็นสาเหตุของการอักเสบจริง การที่ลดปริมาณเชื้อรา (fungal load) ในจมูกหรือโพรงอากาศข้างจมูก โดยใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ ก็อาจทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างชัดเจน ดังนั้นจุดมุ่งหมายของการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) คือ การประเมินหลักฐานจากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยที่เป็น CRS ด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ในโพรงจมูกรูปแบบต่าง ๆ กัน เช่น ชนิดพ่น หรือ ล้างจมูก โดยเลือกเฉพาะที่เป็น การศึกษาแบบสุ่ม และเปรียบเทียบการให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่กับยาหลอก (randomized controlled trial; RCT) เพื่อให้ได้ข้อสรุปถึงบทบาทและแนวทางของการใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ซึ่งยังเป็นข้อถกเถียงในปัจจุบัน

วิธีดำเนินการวิจัย

สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในหัวข้อเรื่องการให้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ในโพรงจมูก สำหรับการรักษามะเร็งโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรัง ตั้งแต่อดีตจนถึงกันยายน 2557 โดยใช้ฐานข้อมูลของ PubMed, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library โดยใช้ MeSH term คือ “Antifungal agents” OR “Amphotericin B” AND “Chronic sinusitis” OR “Chronic rhinosinusitis” OR “Nasal polyps” OR “Nasal polyposis” หลังจากสืบค้นได้บทความแล้วก็จะค้นหาบทความฉบับเต็มเฉพาะที่เป็นภาษาอังกฤษมาศึกษารายละเอียด โดยหัวข้อที่เกี่ยวกับ CRS จะรวมถึงชนิดที่มีและไม่มีริดสีดวงจมูก หลังจากนั้นจะเลือกเฉพาะการศึกษาที่เป็นแบบสุ่ม ที่มีการเปรียบเทียบการให้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่และยาหลอกซึ่งเป็นน้ำเกลือปกติ และมีการติดตามผลหลังการรักษาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ โดยวัดผลออกมาเป็นรูปธรรม (objective outcomes) ขั้นตอนทั้งหมดจะทำโดยผู้ร่วมวิจัย 2 ท่านโดยมีการทำงานเป็นอิสระต่อกัน ในส่วนของข้อมูลที่ไม่ตรงกันก็จะมีการนัดมาถกเถียงกันเพื่อให้ได้ข้อสรุป หลังจากนั้นจะนำข้อมูลทั้งหมดมารวมกันและแยกออกเป็นส่วนใหญ่ย่อยเพื่อคำนวณทางสถิติทั้ง 3 ตัววัดผลคือ

1. อาการทางคลินิก (symptoms) ในแต่ละการศึกษามีการวัดผลรวมของอาการ CRS เป็นคะแนน (symptoms score) และคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถาม (quality of life questionnaire) โดยคำนวณค่าเฉลี่ย (mean) หรือค่ามัธยฐาน (median) ของตัวแปรดังกล่าว ก่อนและหลังให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่และน้ำเกลือปกติ
2. การตรวจด้วยการส่องกล้องในโพรงจมูก (nasal endoscopy) โดยวัดผลเป็นคะแนนของสิ่งที่ตรวจพบ (endoscopic score) ของแต่ละการศึกษา โดยเน้นเฉพาะค่ากึ่งกลางที่เป็นค่าเฉลี่ย (mean) หรือ ค่ามัธยฐาน (median) ที่ระบุไว้ในงานวิจัยนั้น แล้วประเมินค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นหลังได้รับยาต้านเชื้อราเฉพาะที่และยาหลอก
3. ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ของโพรงอากาศข้างจมูก (CT scan) โดยวัดผลเป็นคะแนนของเยื่อบุโพรงอากาศ

ข้างจมูกที่หนาตัวจากภาพถ่ายรังสี (CT score) เป็นค่าเฉลี่ย (mean) หรือ ค่ามัธยฐาน (median) ทั้งก่อนและหลังการรักษา แล้วนำข้อมูลมารวมกันเพื่อประเมินผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของแต่ละงานวิจัย ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อราเฉพาะที่เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้น้ำเกลือปกติซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม

เฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อราเฉพาะที่จะมีการวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยถึงการเปลี่ยนแปลงของตัววัดผลดังกล่าวข้างต้นทั้ง 3 ตัวแปรหลังได้รับการรักษา ด้วยวิธีการบริหารยาทั้ง 2 รูปแบบคือ การล้างจมูก และพ่นจมูก โดยวิเคราะห์ข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาของทั้ง 2 ฟังก์ชันทาง paired หรือ independent T test ซึ่งค่า p value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติของทุกตัวแปร

การวิเคราะห์เชิงปริมาณจะมีการคิดคำนวณค่าของ I^2 แสดงถึง ร้อยละของ ค่าความผันแปรรวม (total variability) ที่เป็นผลกระทบที่จากความหลากหลาย (variation) ของแต่ละงานวิจัย ที่เกี่ยวเนื่องมาจากความแตกต่างของแต่ละการศึกษา (heterogeneity) มากกว่าโอกาสที่เกิดขึ้นเอง (chance) ซึ่งจะมีผลต่อการนำข้อมูลมาใช้ในการสร้าง กราฟ forest plot หาก I^2 มากกว่าร้อยละ 75 ถือว่ามี heterogeneity จะสร้างกราฟโดยใช้ random effect model แต่ถ้า I^2 น้อยกว่าร้อยละ 25 ถือว่ามีความคล้ายคลึงกัน (homogeneity) จะสร้างกราฟโดยใช้ fixed effect model ในแต่ละผลลัพธ์ที่ได้ (outcome) นอกจากนี้จะมีการทดสอบ Q statistic สำหรับ heterogeneity และแสดงผลเป็น P values หลังจากนั้น จะมีการวัดผลออกเป็น standardized mean differences (SMD) และรายงานค่า 95% confidence intervals (CI) ของแต่ละการศึกษา และผลรวมเมื่อเอาทุกการศึกษามารวมกัน นอกจากนี้การประเมินถึง publication bias จะใช้ funnel plot เมื่อจำนวนของการศึกษาที่ใช้วิเคราะห์มีมากกว่า 5 แต่ถ้าเท่ากับ 5 หรือน้อยกว่านี้ จะไม่สามารถประเมินถึง asymmetry ของ funnel plot ที่เกี่ยวข้องกับ bias ได้²⁸ การคำนวณทางสถิติทั้งหมดจะใช้โปรแกรม STATA Version12 (StataCorp., Tx, USA)

ผลการวิจัย

หลังทำการสืบค้นและคัดแยกเฉพาะการศึกษาที่เป็นแบบ RCT พบว่ามี 8 การศึกษาที่อยู่ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง 2554 แบ่งเป็น 6 การศึกษาพบการวัดผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes)⁵⁻¹⁰ ในขณะที่ 2 การศึกษา^{11, 12} จะวัดโดยอิงจากผลทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก กลุ่มควบคุม (control group) ทุกการศึกษาใช้น้ำเกลือปกติล้างจมูก (0.9% normal saline) ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรัง

โรคของผู้ป่วยในแต่ละงานวิจัยแบ่งออกได้เป็น CRS ที่พบร่วมกับ NP (4 การศึกษา คิดเป็นร้อยละ 50), CRS ที่ไม่มี NP ร่วม (1 การศึกษาคิดเป็นร้อยละ 12.5) และ CRS ที่พบและไม่พบ NP ร่วมด้วย (3 การศึกษา คิดเป็นร้อยละ 37.5) สำหรับเรื่องเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) พบว่า 4 การศึกษา (ร้อยละ 50) จะไม่รวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วย AFRS ในขณะที่อีก 4 การศึกษา (ร้อยละ 50) ยินยอมให้ผู้ป่วยที่เป็น AFRS เข้าร่วมการวิจัยได้ ผู้ป่วยในเกือบทุกงานวิจัยสามารถใช้ยาที่เคยใช้ได้ระหว่างที่ทำการรักษา โดยไม่ต้องหยุดยาใด ๆ ซึ่งรวมถึงการใช้สเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูกด้วย ยกเว้นเพียง 1 การศึกษาของ Liang และคณะ⁹ ที่ห้ามใช้ยาใด ๆ ในช่วงที่ทำการวิจัย 4 การศึกษา (ร้อยละ 50) ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการผ่าตัดเปิดโพรงอากาศข้างจมูกมาก่อน (previous sinus surgery) ในขณะที่การศึกษาของ Liang และคณะ⁹ จะไม่ยินยอมให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดจมูกและ/หรือโพรงอากาศข้างจมูกมาก่อน เข้าร่วมงานวิจัย การใช้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ในงานวิจัยมี 2 รูปแบบคือ ล้างจมูก (lavage) 5 การศึกษา (ร้อยละ 62.5) และ พ่นจมูก (spray) 3 การศึกษา (ร้อยละ 37.5) สำหรับรูปแบบล้างจมูกมีค่ามัธยฐานของความเข้มข้นเท่ากับ 100 ไมโครกรัมต่อซีซี (ค่าพิสัย 40-250) ในขณะที่ชนิดพ่นจมูกมีค่ามัธยฐานความเข้มข้นเท่ากับ 3 มิลลิกรัมต่อซีซี (ค่าพิสัย 3-5) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษาและติดตามผลการรักษา คือ 12 สัปดาห์ (ค่าพิสัย 4-24) ดังตารางที่ 1

เมื่อนำข้อมูลทั้งหมดมารวมกัน แล้วแยกวิเคราะห์ตามตัววัดผล โดยดูตัววัดผลลำดับแรกคืออาการทางคลินิก พบว่ามี 5 การศึกษาได้แก่ Weschta และคณะ⁵, Ponikau และคณะ⁶, Ebbens และคณะ⁷, Liang และคณะ⁸ และ Gerlinger

ตารางที่ 1:

สรุป randomized trial design (level of evidence 1b) สำหรับ topical nasal antifungal agent ในภาวะโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบแบบเรื้อรัง

Study	Year	Diagnosis	Number of subjects	Number of complete trial	Comparison group	Concomitant therapy	Previous sinus surgery	Drug delivery	Concentration	Total dose/day	Frequency of dosage	Duration of treatment
Weschta et al. ⁵	2004	CRS with NP	78	60	AMB=28, placebo=32	AMB: nasal or inhaled steroid 61%, placebo: nasal or inhaled steroid 47%, systemic steroid 3%	AMB=61%, placebo=50%	Nasal spray	3 mg/cc	4.8 mg	QID	8 weeks
Ponikau et al. ⁶	2005	CRS	30	24	AMB=10, placebo=14	AMB: topical steroid 53%, antihist 20%, saline irrigation 47%, control: topical steroid 47%, antihist 13%, saline irrigation 27%	AMB=87%, placebo=80%	Nasal lavage (bulb syringe)	250 microgram/cc	20 mg	BID	24 weeks
Weschta et al. ¹¹	2006	CRS with NP	76	60	AMB=26, placebo=34	AMB: nasal or inhaled steroid 58%, placebo: nasal or inhaled steroid 44%, systemic steroid 3%, antihist 3%	AMB=69%, placebo=50%	Nasal spray	3 mg/cc	1.6 mg	QID	8 weeks
Ebbens et al. ⁷	2006	CRS	116	116	AMB=59, placebo=57	AMB: topical steroid 30%, control: topical steroid 67%	AMB=100%, placebo=100%	Nasal lavage (Emucur Nasal douching device)	100 microgram/cc	10 mg	BID	12 weeks
Liang et al. ⁸	2008	CRS without NP	70	64	AMB=32, placebo=32	Not use any topical nasal spray or oral medication	AMB=0%, placebo=0%	Nasal lavage (pulsatile irrigator)	40 microgram/cc	20 mg	OD	4 weeks
Gerlinger et al. ⁹	2009	CRS with NP	33	30	AMB=14, placebo=16	All patients received nasal steroids spray and allowed to use regular medications	AMB=100%, placebo=100%	Nasal spray	5 mg/cc	4 mg	BID	12 weeks
Ebbens et al. ¹²	2009	CRS	99	39	AMB=20, placebo=19	AMB: local steroid 72%, control: local steroid 63%	AMB=100%, placebo=100%	Nasal lavage (Emucur Nasal douching device)	100 microgram/cc	10 mg	BID	12 weeks
Hashemi et al. ¹⁰	2011	NP	50	50	AMB=25, placebo=25	All patients received nasal steroids spray 1 month and oral antibiotics 2 weeks	AMB=100%, placebo=100%	Nasal lavage (device not mentioned)	100 microgram/cc	100 mg	BID	24 weeks

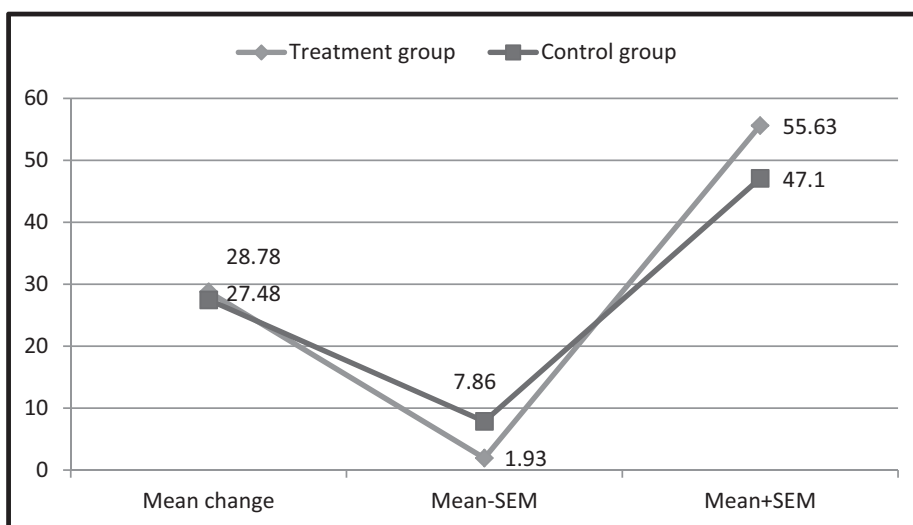
คำย่อ: CRS= chronic rhinosinusitis, NP= nasal polyp, AMB= amphotericin B, OD= once daily, BID= twice daily, antihist= antihistamine

และคณะ⁹ ที่มีการใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต (quality of life questionnaire) เพื่อประเมินอาการออกมาเป็นคะแนน (symptom score) ซึ่งแม้ว่ารูปแบบของแบบสอบถามที่ใช้จะแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์รวมกันในส่วนของการค่าเฉลี่ย (mean) หรือมัธยฐาน (median) ของการเปลี่ยนแปลง symptom score หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่และน้ำเกลือปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.87$) ดังรูปที่ 1 นอกจากนี้ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเปลี่ยนแปลงของ symptom score ระหว่างกลุ่มที่เข้ายาด้านเชื้อราเฉพาะที่ด้วยวิธีล้างจมูกและวิธีพ่นจมูก ($p=0.46$)

ตัววัดผลในลำดับถัดมาคือการเปลี่ยนแปลงของสิ่งที่ตรวจพบจากการส่องกล้องในโพรงจมูก (endoscopic score) พบว่ามีทั้งหมด 5 การศึกษาที่ใช้ตัวชี้วัดดังกล่าวในการวัดผล ได้แก่ Weschta และคณะ⁵, Ponikau และคณะ⁶, Ebbens และคณะ⁷, Liang และคณะ⁸, Gerlinger และคณะ⁹ การศึกษาส่วนใหญ่พบว่ากลุ่มที่ได้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่จะไม่ค่อยมีความแตกต่างของ endoscopic score จากกลุ่มที่ได้น้ำเกลือปกติ แต่การศึกษาของ Ponikau และคณะ⁶ พบว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) มี endoscopic score ที่แย่ง

ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่มีการเปลี่ยนแปลงของ endoscopic score ที่ดีขึ้นชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) แต่เมื่อเอาข้อมูลของการศึกษามาวิเคราะห์รวมกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.08$) ดังรูปที่ 2 ในกลุ่มที่ได้รับยาด้านเชื้อราเฉพาะที่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำเกลือปกติ การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของการบริหารยาด้านเชื้อราด้วยวิธีล้างจมูก (lavage) และวิธีพ่นจมูก (spray) ก็ไม่พบว่ามีมีความแตกต่างกันของผลการรักษาระหว่างการบริหารยา 2 วิธีนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.69$)

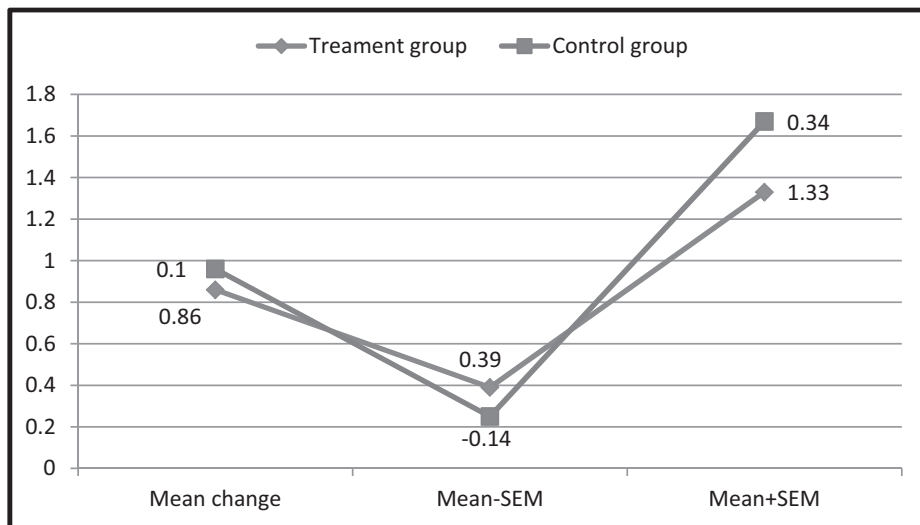
ตัววัดผลลำดับสุดท้ายคือค่าการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงอากาศข้างจมูกที่วัดโดยใช้ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (CT score) ซึ่งมี 4 งานวิจัย ได้แก่ Weschta และคณะ⁵, Ponikau และคณะ⁶, Gerlinger และคณะ⁹, Hashemi และคณะ¹⁰ ที่ศึกษาผลของยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ต่อ CT score ซึ่ง Ponikau และคณะ⁶ พบว่ากลุ่มที่ได้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่มีการเปลี่ยนแปลงของ CT score ไปในทิศทางที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน ในขณะที่กลุ่มที่ได้น้ำเกลือปกติมีการเปลี่ยนแปลง CT score ในทางที่แย่ง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างการรักษาทั้ง 2 ชนิด พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) อีกการศึกษาหนึ่งโดย Gerlinger และ



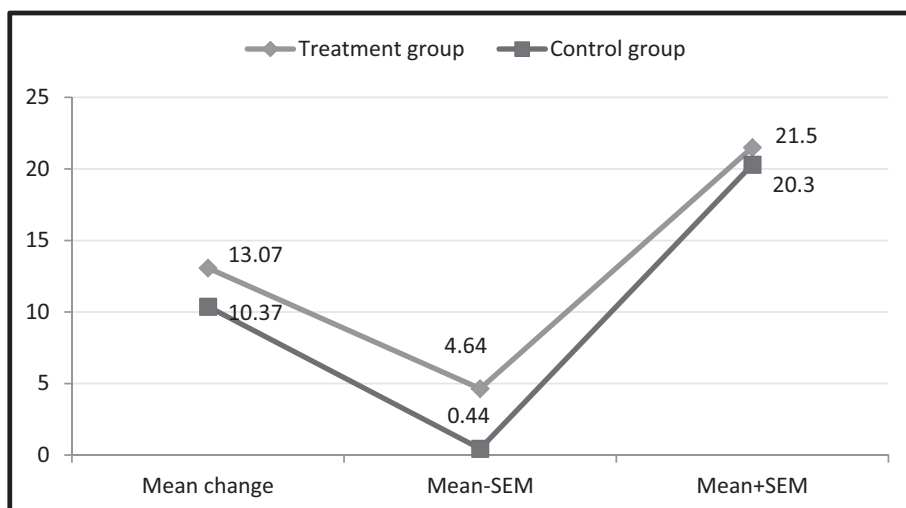
รูปที่ 1: แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ symptom scores ในกลุ่ม amphotericin B (AMB) และยาหลอก ค่า standard error of mean (SEM) = 26.85 ในกลุ่ม AMB และ =19.62 ในกลุ่มยาหลอก. ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p=0.87$; paired T-test)

คณะพบว่า CT score ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่ก็ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ ($p=0.52$) แต่เมื่อนำข้อมูล

ทั้งหมดมาวิเคราะห์ ก็ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลง CT score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาของทั้ง 2 กลุ่ม ($p=0.43$) ดังรูปที่ 3 และถึงแม้ว่าจะนำกลุ่มที่ได้รับ



รูปที่ 2: แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ endoscopic scores ในกลุ่ม amphotericin B (AMB) และยาหลอก ค่า standard error of mean (SEM) =0.47 ในกลุ่ม AMB และ =0.24 ในกลุ่มยาหลอก.ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p=0.08$; paired T-test)



รูปที่ 3: แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ CT scores ในกลุ่ม amphotericin B (AMB) และยาหลอก ค่า standard error of mean (SEM) =8.43 ในกลุ่ม AMB และ =9.93 ในกลุ่มยาหลอก.ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p=0.43$; paired T-test)

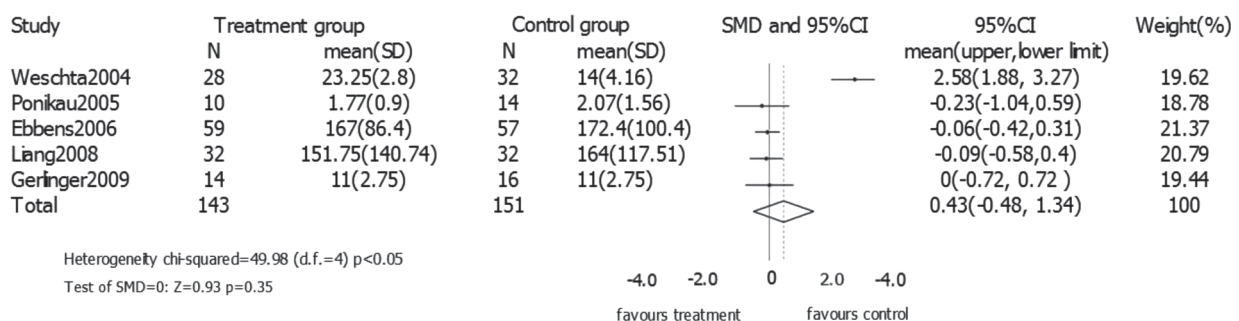
การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่มาแยกวเคราะห์กลุ่มย่อย โดยเปรียบเทียบวิธีล้างจมูกและวิธีพ่นจมูก ก็ไม่พบความแตกต่างกันของ CT score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.57$)

การวิเคราะห์เชิงอภิมานของอาการทางคลินิกจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิต พบว่ามี 5 การศึกษา⁵⁻⁹ที่มีข้อมูลครบที่สามารถนำมาวิเคราะห์ทางสถิติได้ โดยใช้ random effect model เนื่องจากการกระจายของข้อมูลเป็นแบบ heterogeneity (Q statistic=49.98, $I^2=92\%$, $p<0.05$) ผลการทดสอบพบว่า อาการทางคลินิกหลังได้รับการรักษา ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่และยาหลอก (SMD=0.43, 95%CI -0.48 - 1.34, $p=0.35$) ดังรูปที่ 4 สำหรับการส่องกล้องในโพรงจมูก พบว่ามี 4 งานวิจัย^{5, 6, 8, 9}ที่มีข้อมูลครบถ้วนที่นำมาใช้สำหรับการวิเคราะห์ได้โดยใช้ fixed effect model เพราะการกระจายของข้อมูลเป็นแบบ homogeneity (Q statistic=2.01, $I^2<25\%$, $p=0.57$) ผล

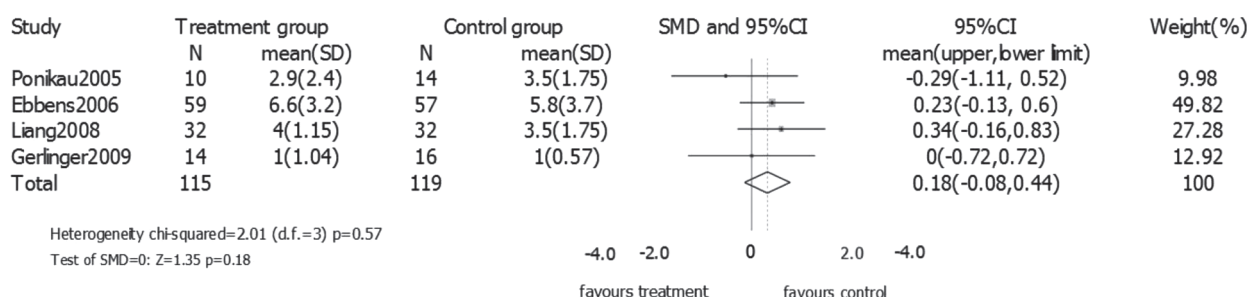
การศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของค่าที่เปลี่ยนแปลงจากการส่องกล้องในโพรงจมูกหลังได้รับการรักษาแล้วระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม (SMD=0.18, 95%CI -0.08 - 0.44, $p=0.18$) ดังรูปที่ 5 ในส่วนของภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ พบ 4 การศึกษา^{5, 6, 9, 10} ที่มีข้อมูลครบและสามารถนำมาวิเคราะห์ทางสถิติได้โดยใช้ random effect model เนื่องจากการกระจายของข้อมูลเป็นแบบ heterogeneity (Q statistic=31.24, $I^2=90.4\%$, $p<0.05$) ผลการทดลองพบว่า ค่าของภาพถ่ายรังสีหลังได้รับการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม (SMD=0.31, 95%CI -0.79 - 1.42, $p=0.58$) ดังรูปที่ 6

วิจารณ์

โพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรังเป็นปัญหาเรื้อรังของทางเดินหายใจส่วนบน โดยนิยามเป็นการอักเสบในโพรงจมูกและโพรงอากาศข้างจมูกที่เกิดขึ้นเป็นเวลานานอย่างน้อย



รูปที่ 4: แสดง Forest plot เปรียบเทียบผลการรักษาของแต่ละการศึกษาต่อ symptom scores. (SMD=standardized mean difference, CI=confidence interval)



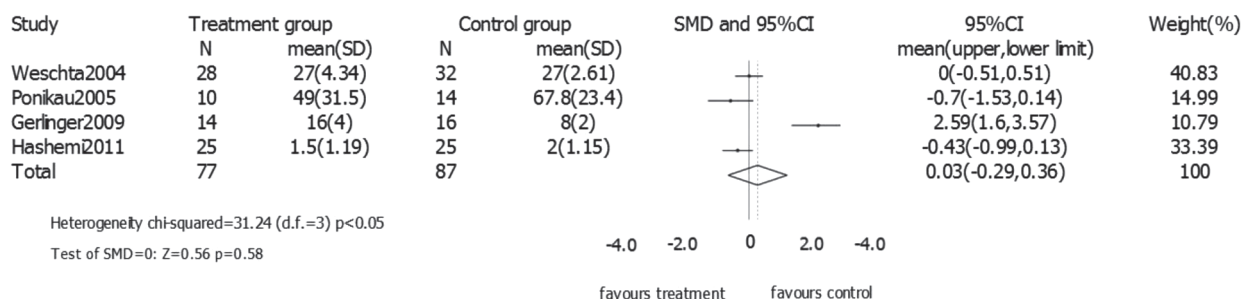
รูปที่ 5: แสดง Forest plot เปรียบเทียบผลการรักษาของแต่ละการศึกษาต่อ endoscopic scores. (SMD=standardized mean difference, CI=confidence interval)

น้อย 3 เดือนโดยไม่มีการหายของโรค¹³ สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรังเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย การติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย รวมถึงการอักเสบของกระดูก (osteitis) ที่เป็นผนังของโพรงอากาศข้างจมูก¹⁴ แต่สาเหตุที่แท้จริงก็ยังไม่ทราบแน่ชัด เมื่อไม่นานมานี้ มีการกล่าวถึงบทบาทของเชื้อรามากขึ้นในผู้ป่วย CRS¹⁵ แม้ว่าจะมีการตรวจพบเชื้อราในคนปกติที่ไม่มีอาการใด ๆ ก็ตาม³ ในทางทฤษฎีพบว่าเชื้อราสามารถก่อโรคได้หลากหลายรูปแบบ ตั้งแต่โรคเล็กน้อยที่ไม่รุนแรง ไปจนถึงโรคที่ลุกลามรุนแรงเป็นอันตรายถึงชีวิต การติดเชื้อราชนิดไม่ลุกลาม (non-invasive form) มักพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ ชนิดที่มักจะเป็นปัญหาในเวชปฏิบัติและรักษายากที่สุดคือ eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis (EMCRS) ซึ่ง allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) เป็น ECRS ชนิดหนึ่งที่มีลักษณะของการแพ้เชื้อราพร้อมด้วย โดยวินิจฉัยจากการทดสอบภูมิแพ้ต่อเชื้อราทางผิวหนัง (skin prick test) หรือการตรวจเลือดหาภาวะภูมิแพ้ต่อเชื้อรา (serum fungal specific IgE) ให้ผลบวก

การรักษา EMCRS ซึ่งรวมถึง AFRS การผ่าตัดเป็นหลัก เพื่อกำจัดของเสียที่สะสม และเอาสารก่อภูมิแพ้ที่กระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบ รวมถึงเอาเยื่อจมูกและ/หรือโพรงอากาศข้างจมูกที่หนาตัวจากการอักเสบออกด้วย ส่วนการให้ยาหลังผ่าตัดเป็นสิ่งจำเป็นที่จะต้องทำทุกราย เพื่อป้องกัน หรือ ลดการกลับเป็นซ้ำ มีรายงานว่า การรักษาโดยการผ่าตัดอย่างเดียวโดยไม่ได้ให้ยาหลังผ่าตัดอย่างเหมาะสม มีโอกาสกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 10 ถึง 100¹⁶ ยาที่ใช้

เป็นยาหลักในการรักษาคือ corticosteroid ชนิดรับประทาน ร่วมกับชนิดพ่นจมูกอย่างน้อย 3 เดือน หรือนานกว่านั้น¹⁷ เพื่อที่จะยับยั้งกลไกของการอักเสบ ป้องกันการสะสมใหม่ของ allergic mucin และทำให้การระบายของเหลวจากโพรงอากาศข้างจมูกเป็นไปได้ตามปกติ

ถึงแม้ว่าเชื้อราที่พบใน EMCRS จะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน แต่เชื้อราที่พบนั้นเป็นชนิดที่ไม่ได้ลุกลามเข้าเนื้อเยื่อ และพบเป็นจำนวนไม่มากในมูกเหนียว (mucin) จึงมีแนวความคิดที่จะพยายามนำยาด้านเชื้อรามาใช้ ตามหลักการของการใช้ยาด้านเชื้อราเฉพาะที่ในโพรงจมูกสามารถลดปริมาณเชื้อราบนเยื่อจมูก ทำให้สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วย EMCRS ให้ลดลงได้ชัดเจน¹⁸ โดยการใช้ยาในด้นเชื้อราเฉพาะที่คาดหวังผลว่าจะสามารถลดการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroid ในระยะยาวได้ หลายการศึกษา¹⁹⁻²¹ เริ่มต้นโดยการใช้ยาด้านเชื้อราชนิดรับประทานในผู้ป่วย CRS ซึ่งยาที่นิยมใช้กันมากที่สุดคือ itraconazole ซึ่งแม้ว่าจะไม่สามารถลด fungal load ในจมูกได้กับผู้ป่วยทุกราย²² แต่ก็มีคุณสมบัติลดการอักเสบ (anti-inflammatory properties) โดยการยับยั้งการสร้าง leukotrienes B₄²³ ข้อเสียของยาชนิดรับประทานคือมีพิษต่อตับและหัวใจ (hepato-cardio toxicity) จึงควรหลีกเลี่ยงในรายที่มีโรคตับและหัวใจมาก่อน ข้อสรุปจากการศึกษาในปัจจุบันแนะนำว่า ยังมีหลักฐานไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาด้านเชื้อราชนิดรับประทานในการรักษา CRS รวมถึงผลข้างเคียงที่อันตรายในการใช้ยาในกลุ่มนี้ระยะยาว จึงแนะนำให้ใช้ยาด้านเชื้อราชนิดรับประทานเป็นทางเลือกสุดท้ายในกรณีที่เกิดการติดเชื้อราหลังผ่าตัดและ



รูปที่ 6: แสดง Forest plot plot เปรียบเทียบผลการรักษาของแต่ละการศึกษาต่อ CT scores. (SMD=standardized mean difference, CI=confidence interval)

รักษาด้วยยาชนิดอื่นเต็มที่แล้ว อาการไม่ดีขึ้นเท่านี้²⁴

การให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่มีข้อดีคือ ยาสามารถเข้าสู่บริเวณเนื้อเยื่อที่เกิดโรคได้โดยตรงและเป็นปริมาณที่มากกว่า และดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้น้อยกว่า ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทาน ปรากฏผลข้างเคียงทั่วร่างกาย (systemic side effects) น้อยกว่า แต่ข้อเสียคือ การใช้ค่อนข้างลำบาก มีผลข้างเคียงเฉพาะที่ ได้แก่ อาการแสบคันในโพรงจมูก เลือดกำเดาไหล อาการคันที่ผิวหนังบริเวณจมูก หรือ อาจมีการกำเริบเฉียบพลันของการอักเสบโพรงอากาศข้างจมูกเกิดขึ้นได้ (acute exacerbation of CRS)²⁵ นอกจากนี้อาจมีการกระจายของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อภายในโพรงอากาศข้างจมูกได้แตกต่างกัน

การให้ยาเฉพาะที่ด้วยวิธีล้างหรือพ่นจมูกในผู้ที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัดจมูกและ/หรือโพรงอากาศข้างจมูกมาก่อน ยาจะเข้าสู่โพรงอากาศข้างจมูกได้น้อยมาก²⁶ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีการอุดของโพรงจมูกและ/หรือโพรงอากาศข้างจมูก (obstructive sinonasal disease) เช่น ริดสีดวงจมูก (nasal polyposis) จึงยากที่ยาจะเข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ผ่าตัดเปิดโพรงอากาศข้างจมูกให้กว้างมากที่สุดเป็นอันดับแรกก่อน หลังจากนั้นจึงเริ่มต้นด้วยการล้างจมูกด้วยน้ำเกลือปกติ ก่อนให้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ซึ่งจะช่วยกำจัดมูกหนองและเชื้อราบางส่วนที่อยู่ภายในออกไปได้ส่วนหนึ่ง เพื่อให้ยาเข้าไปในโพรงอากาศข้างจมูกได้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ ซึ่งจะได้ผลการรักษาที่ดีกว่า²⁷ Ebbens และคณะ⁷ ได้ทำการศึกษแบบ double-blinded RCT โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามากที่สุด เนื่องจากการร่วมมือกันของหลายสถาบัน (multicenter study) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 116 ราย ที่เป็น CRS โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดโพรงอากาศข้างจมูกก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษาและแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ AMB (25 cc of 100 micrograms/cc) ล้างจมูก 2 ข้าง วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้น้ำเกลือธรรมดาล้างจมูก 2 ข้าง วันละ 2 ครั้ง นาน 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของ symptoms และ endoscopic score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังให้การรักษาครบ 3 เดือน ระหว่างกลุ่มที่ได้ AMB และกลุ่มที่ได้น้ำเกลือธรรมดา การศึกษาต่อมาโดย Gerlinger และคณะ⁹ ได้ศึกษาในผู้ป่วย 33 รายที่เป็น CRS

ที่มีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดโพรงอากาศข้างจมูกมาก่อนที่จะถูกคัดเลือกเข้ามา ผู้วิจัยเปรียบเทียบการให้ AMB (ความเข้มข้น 5 mg/cc) พ่นจมูกข้างละ 2 ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เช้า เย็น กับการให้ยาหลอกพบว่า กลุ่มที่ได้ AMB มี symptoms, endoscopic score รวมถึง CT score ที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังให้การรักษาไปครบ 3 เดือนในทั้ง 2 กลุ่ม อีกการศึกษาหนึ่งโดย Hashemi และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 50 รายที่เป็น nasal polyp โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดโพรงอากาศข้างจมูกก่อนเข้าในทำการการศึกษา ผู้วิจัยเปรียบเทียบการให้ AMB (50 mg in 500 cc sterile water) ล้างจมูกวันละ 2 ครั้ง นาน 6 เดือน กับการล้างจมูกด้วยน้ำเกลือปกติว่ามีผลต่อ CT score หรือไม่ พบว่าหลังได้รับการรักษาไปครบ 3 เดือน พบว่า CT score ของทั้ง 2 กลุ่ม มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.16) ระหว่าง 2 กลุ่ม

นอกจากนี้พบการศึกษาในผู้ป่วย CRS ที่สงสัยว่ามีเชื้อรา่วมด้วย (fungal-positive eosinophilic CRS) โดยมีการตรวจหาเชื้อราก่อนและหลังได้รับการรักษา ด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ (ตารางที่ 2) เช่น การศึกษาของ Weschta และคณะ⁵ ได้ศึกษาผู้ป่วย 78 รายที่เป็น CRS ที่มีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย แบบ RCT โดยเปรียบเทียบการให้ AMB พ่นจมูก (200 microgram of 3 mg/cc solution) และ น้ำเกลือพ่นจมูก โดยให้นาน 8 สัปดาห์ ในการศึกษาที่มีการเพาะหาเชื้อรา (fungal culture) ก่อนการรักษา ซึ่งพบเชื้อราใน 38 ตัวอย่าง (AMB 17 ราย, control 21 ราย) หลังการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่สามารถกำจัดเชื้อราได้เพียง 16 ตัวอย่างเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบว่า รายที่พบเชื้อราก่อนการรักษา และสามารถกำจัดเชื้อราได้หลังการรักษา ก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ endoscopy score และ CT score ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ (p value ทั้งหมด >0.02) นอกจากนี้ Weshta และคณะ¹¹ ได้ทำอีกการศึกษาชนิด RCT ในผู้ป่วย 60 รายที่เป็น CRS โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกใช้ AMB ความเข้มข้น 3 mg/cc พ่นเข้าไปในจมูกข้างละ 200 microgram วันละ 4 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ใช้น้ำเกลือ

ตารางที่ 2:

สรุป subjective และ objective parameters ของการศึกษาของ topical sinonasal antifungal

Study	Year	Symptom score	Quality of life questionnaires	Nasal endoscopy score	CT score	Fungal assessment	Inflammatory markers
Weschta et al. ⁵	2004	AMB group, worse symptoms than placebo group (p<.05)	AMB group, unaltered whereas lower in control group (p<.01)	Similar between AMB and control groups and didn't change remarkably after treatment	Score difference before and after treatment was similar in both groups (p>.2)	Only 16 patients with fungal eradication	NA
Ponikau et al. ⁶	2005	NA	No significant differences between AMB and placebo groups (p=0.72)	AMB group improved significantly but no change in placebo group (p=0.038)	AMB group improved significantly, meanwhile placebo group increase score (p=0.03)	No difference in alternaria growth after treatment in both groups	EDN decreased significantly in AMB group (p=0.046), IL-5 & peripheral Eo decreased more in AMB group but no significant differences between both groups (p=0.16)
Weschta et al. ¹¹	2006	NA	NA	NA	NA	Only 17 patients with fungal elimination	No significant differences in median ECP and Tryptase before and after treatment in both groups
Ebbens et al. ⁷	2006	No significant differences between both groups	No significant differences were observed between AMB and placebo groups	Both AMB and placebo groups improved significantly but no significant differences between both groups	NA	NA	NA
Liang et al. ⁸	2008	NA	Score significantly lower in AMB group than placebo but the differences were not statistically significant (p=0.091)	No significant difference was observed between both groups (p=0.94)	NA	No significant differences in fungal culture rate before and after treatment in AMB (p=0.265) or control group (p=0.152)	NA
Gerlinger et al. ⁹	2009	Improved in both groups but no significant differences between both groups (p>.01)	Improvement in both groups but rate of improvement did not differ statistically significant (p>.1)	More endoscopic status was changed in AMB group	Slight improvement was seen in placebo group but no significant differences between both groups (p=0.052)	NA	NA
Ebbens et al. ¹²	2009	NA	NA	NA	NA	NA	No significance differences comparing median change value from baseline in nasal lavage sample between both groups (p>.05)
Hashemi et al. ¹⁰	2011	NA	NA	NA	No significant differences between AMB and control groups (p=0.017)	NA	NA

คำย่อ: NA=not assessed, AMB=amphotericin B, EDN=eosinophil-derived neurotoxin, ECP=eosinophilic cation protein, IL=interleukin, Eo=eosinophil

พ่นจมูก เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ แล้ววัดการเปลี่ยนแปลงของระดับ eosinophil cation protein (ECP) และ tryptase หลังการรักษา กลุ่มที่ได้ AMB และ placebo ถึงแม้ว่า ECP และ tryptase มีแนวโน้มที่ลดลงทั้ง 2 กลุ่ม แต่เมื่อนำการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมาเปรียบเทียบกับระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean ECP difference; $p=0.17$, mean tryptase difference; $p=0.09$) นอกจากนี้หลังได้รับการรักษา 8 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่สามารถกำจัดเชื้อราได้หมดกับกลุ่มที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อราได้หมด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของ inflammatory markers อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean ECP difference; $p=0.42$, mean tryptase difference; $p=0.87$) แสดงให้เห็นว่าการใช้ AMB ชนิดพ่นจมูก หรือ การกำจัดเชื้อราได้หมดหลังการรักษา ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ inflammatory mediators ใน CRS Ponikau และคณะ⁶ ศึกษาผู้ป่วย 30 รายที่เป็น CRS แบบ RCT โดยกลุ่มแรกให้ล้างจมูกด้วย AMB (20 cc of 250 micrograms /cc) วันละ 2 ครั้ง กลุ่มที่สองให้น้ำเกลือปกติล้างจมูก เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยมีการตรวจหาความเข้มข้นของ alternaria protein ใน mucus ก่อนรักษา ถึงแม้ระดับความเข้มข้นของเชื้อราจะไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนหลังการรักษาทั้งในกลุ่มที่ได้ AMB และ placebo แต่ก็มี endoscopy score และ CT score ของกลุ่มที่ได้รับการล้างจมูกด้วย AMB ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$ และ $p=0.03$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo นอกจากนี้ยังมีการวัดสารตั้งต้นในการอักเสบด้วย (proinflammatory markers) โดยเฉพาะ eosinophil-derived neurotoxin (EDN) และ interleukin-5 (IL-5) พบว่า EDN ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.046$) ในกลุ่มที่ได้ AMB เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo แม้ว่า IL-5 จะลดลงในกลุ่มที่ได้ AMB แต่ก็ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.08$) อีกการศึกษาของ Liang และคณะ⁸ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย 70 รายที่เป็น CRS ที่ไม่มีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย โดยเปรียบเทียบการให้ AMB ล้างจมูก (4 cc of 5 mg/cc) วันละครั้ง นาน 4 สัปดาห์กับการใช้น้ำเกลือธรรมดาล้างจมูก โดยมีการเพาะเชื้อราจากน้ำมูกในโพรงจมูกก่อนและหลังการ

รักษาโดย AMB พบว่าจำนวนเชื้อราของกลุ่มที่ได้ AMB ก็ไม่ได้ลดลงชัดเจนมากนัก (ก่อนรักษา ร้อยละ 66 vs หลังรักษา ร้อยละ 55, $p=0.279$) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ล้างด้วยน้ำเกลือปกติ (ก่อนรักษา ร้อยละ 55 vs หลังรักษา ร้อยละ 67, $p=0.205$) นอกจากนี้ symptoms และ endoscopic score ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ทั้งก่อนและหลังการรักษา

ถึงแม้ว่าผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่จะน้อยกว่าชนิดรับประทาน แต่ก็ยังพบได้บ้างซึ่ง Weschta และคณะ⁵ พบว่ากลุ่มที่ได้ยาต้านเชื้อราชนิดพ่นจมูก (spray) พบว่ามีผลข้างเคียงที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหยอด โดยผลข้างเคียงหลักที่พบคือ การระคายเคืองเฉพาะที่ ($p<0.005$) ซึ่งไม่ได้รุนแรงมากจนทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดใช้ยา AMB Ponikau และคณะ⁶ พบว่าผู้ป่วย 2 รายที่ได้ AMB ล้างจมูก มีอาการแสบร้อนในโพรงจมูกทำให้ไม่สามารถใช้ยาต่อไปได้ และออกจากการศึกษาไป ส่วนผู้ป่วยที่เหลือสามารถใช้ยา AMB ล้างจมูกต่อจนจบการศึกษา โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงใด ๆ Ebbens และคณะ⁷ พบว่าผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ของทั้งกลุ่มที่ได้ AMB และยาหยอดคือ อาการปวดศีรษะ ส่วนผลข้างเคียง ๆ อื่น เช่น อาการแสบจมูก แน่นจมูก หรือน้ำมูกไหล ก็ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้ AMB (ร้อยละ 66) และ placebo (ร้อยละ 61) แต่ผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น อาการเจ็บหน้าอก หรือ การกำเริบของหอบหืดที่เกิดจากการใช้ยา พบในกลุ่มที่ได้รับ AMB (ร้อยละ 9) มากกว่า กลุ่มที่ได้รับ placebo (ไม่พบ) อีกการศึกษาหนึ่งโดย Gerlinger และคณะ⁹ พบว่ากลุ่มที่ได้ AMB ชนิดพ่นจมูกมีอาการแสบร้อนในโพรงจมูก 6 ราย ในขณะที่กลุ่มที่ได้น้ำเกลือพ่นจมูกมีเพียงแค่ 1 รายที่มีอาการแสบของเยื่อจมูก จนมีเลือดกำเดาไหลเล็กน้อย แต่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มก็สามารถใช้ยาต่อไปได้จนจบการศึกษา

ผลการวิเคราะห์จากงานวิจัยฉบับนี้แสดงให้เห็นว่า ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ให้ผลในการรักษาผู้ป่วย CRS ไม่แตกต่างจากการใช้น้ำเกลือปกติ ไม่ว่าจะเป็น อาการแสดงทางคลินิก การตรวจด้วยการส่องกล้องในโพรงจมูก และภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ ($p=0.87$, 0.08 และ 0.43 ตามลำดับ) แม้ว่าจะใช้วิธีบริหารยาที่แตกต่างกัน เช่น ล้างจมูก หรือพ่นจมูก ก็ไม่พบว่าได้ผลในการรักษาที่แตกต่างกันทั้ง 3 ตัววัดผลในการ

4. Wei JL, Kita H, Sherris DA. The chemotactic behavior of eosinophils in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113:303-6.
5. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H.. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1122-8.
6. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:125-31.
7. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1149-56.
8. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Tseng HC, Hsin CH, Lin JF, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol*. 2008;22:52-8.
9. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzkó A, Mayer A, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:847-55.
10. Hashemi SM, Mokhtarinejad F, Karim M. Does amphotericin B nasal douching help prevent polyp recurrence following functional endoscopic sinus surgery? *J Res Med Sci*. 2011;16:74-8.
11. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:743-7.
12. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, et al. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope*. 2009;119:401-8.
13. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
14. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;1-136.
15. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:531-7, viii.
16. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope*. 2001;111:1006-19.
17. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:233-8.
18. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12:237-42.
19. Morpeth JF, Rupp NT, Dolen WK. Fungal sinusitis: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:128-39; quiz 39-40.
20. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: our experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:1179-80.
21. Andes D, Proctor R, Bush RK. Report of successful prolonged antifungal therapy for refractory allergic fungal sinusitis. *Clin Infect Dis*. 2000;31:202-4.

22. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:303-6.
23. Steel HC, Tintinger GR, Anderson R. Comparison of the anti-inflammatory activities of imidazole antimycotics in relation to molecular structure. *Chem Biol Drug Des*. 2008;72:225-8.
24. Thanasumpun T, Batra PS. Oral antifungal therapy for chronic rhinosinusitis and its subtypes: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:382-9.
25. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008263.
26. Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? *Am J Rhinol*. 2008;22:483-6.
27. Stankiewicz JA, Musgrave BK, Scianna JM. Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:44-6.
28. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ*. 2000;320:1574-7.

