

### บทที่ 3 ยาต้านฮิสตามีน

#### Histamine และ histamine receptors

##### Histamine <sup>(55, 56)</sup>

Histamine เป็น mediator ชนิดหนึ่งที่หลั่งออกมาจาก mast cells เช่นเดียวกับสารอื่นๆ เช่น prostaglandins, leukotrienes, cytokines, chemokines, chemotactic factor และ oxygen free radicals เป็นต้น histamine สร้างมาจากกระบวนการ decarboxylation ของกรดอะมิโนชนิด histidine โดยเอนไซม์ 1-histidine decarboxylase เนื้อเยื่อที่พบว่ามีความเข้มข้นของ histamine สูงที่สุด ได้แก่ ปอดและเยื่อต่างๆ (mucous membrane) โดยส่วนใหญ่ histamine จะถูกสร้างเก็บ (preformed) อยู่ใน granules ของ mast cells และ basophils เมื่อเซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้น จะมีการหลั่ง histamine และ mediators ต่างๆ ออกมา โดย histamine ที่หลั่งออกมาจะกระจายไปในเนื้อเยื่อและปรากฏในกระแสโลหิตภายในเวลา 2.5 นาที มีระดับสูงสุดภายใน 5 นาที และกลับคืนสู่ระดับปกติภายในเวลา 30 นาที กระบวนการใดก็ตามที่มีการกระตุ้น mast cells ให้หลั่ง histamine และ mediators ต่างๆ ออกมามากเกินความต้องการจะก่อให้เกิดโรคขึ้นได้ เช่น ในกรณีโรคภูมิแพ้ เป็นต้น โดย histamine ที่ออกฤทธิ์ต่อ H1 receptor ในจมูก จะทำให้มีอาการจามและคัน เนื่องจากการกระตุ้นปลายประสาทรับสัมผัส และมีอาการน้ำมูกไหลและคัดจมูกจากหลอดเลือดขยายตัว มีการเพิ่ม vascular permeability, extravasation ของ proteins และ reflex stimulation ของ glandular secretions

##### ตัวจับของ histamine (histamine receptors) <sup>(55, 56)</sup>

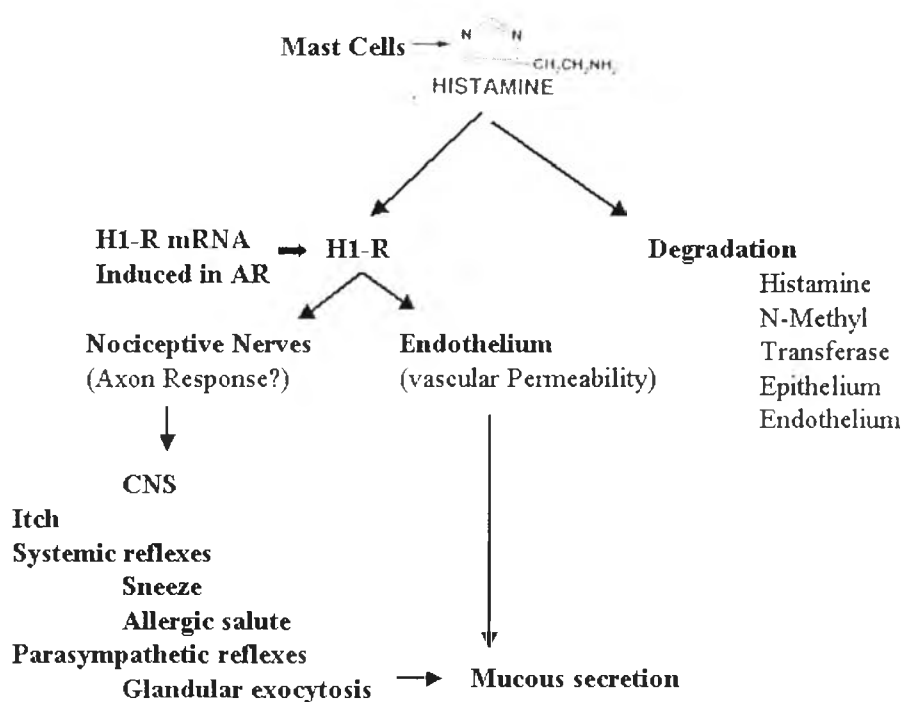
ตัวจับหรือ receptor ของ histamine นั้นมีอยู่ 3 ชนิด ได้แก่

H1 receptor ส่วนใหญ่มีอยู่ที่ smooth muscle และ endothelial cells ของหลอดเลือด ที่ smooth muscle ในระบบทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะสืบพันธุ์ (genitourinary tract) เมื่อ histamine จับเข้ากับ H1 receptor ที่ผิวหนังจะมีการกระตุ้น sensory nerve ทำให้เกิดอาการคัน (itching) ฤทธิ์ต่อหลอดเลือดทั่วๆ ไปทำให้เกิด vasodilatation และ leakage ส่วนฤทธิ์ต่อ smooth muscle ทำให้เกิดอาการหดเกร็ง (muscle contraction)

H2 receptor ส่วนใหญ่ที่ระบบทางเดินอาหาร เมื่อ histamine จับกับ H2 receptor จะออกฤทธิ์ทำให้มีสารคัดหลั่ง (secretion) มากขึ้นและยังพบได้ที่หัวใจ (heart) ที่หลอดเลือดทั่วๆ ไป และในระบบทางเดินหายใจด้วย นอกจากนี้ยังพบได้ที่ มดลูก และ สมอง มีรายงานว่า H2 receptor อยู่บน T-lymphocytes และการออกฤทธิ์ของ histamine จะทำให้ T-helper type 1 (TH1) หลั่ง IFN- $\gamma$  ลดลง

H3 receptor พบที่สมองเป็นส่วนใหญ่ การจับของ histamine กับ H3 receptor จะมีฤทธิ์เกี่ยวกับ cerebral vasodilatation อีกบางส่วนอยู่ที่ smooth muscle ของ airway

ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้พบมีปริมาณของ histamine และ histamine receptor เพิ่มขึ้น, histamine ที่ออกฤทธิ์ต่อ H1 receptor ในจมูก จะทำให้มีอาการจามและคัน เนื่องจากการกระตุ้นปลายประสาทรับสัมผัส และมีอาการน้ำมูกไหลและคัดจมูกจากหลอดเลือดขยายตัว มีการเพิ่ม vascular permeability, extravasation ของ proteins และ reflex stimulation ของ glandular secretions ซึ่งการให้ยา H1 antagonists จะมีผลช่วยยับยั้งขบวนการต่างๆ เหล่านี้ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าอาการต่างๆ ของโรคภูมิแพ้ส่วนใหญ่เป็นผลมาจาก histamine เป็นสำคัญ แต่ยังมี mediators อื่นๆ อีกมากมายเกี่ยวข้องร่วมด้วย ดังนั้นจึงควรตระหนักว่าการรักษาโรคภูมิแพ้ด้วยยา antihistamine เพียงอย่างเดียวอาจจะให้ผลดีเล็กน้อยแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยนั้นๆ มีภาวะ late phase allergic reaction ร่วมด้วยมากน้อยเพียงใด



รูปที่ 3.1 Histamine acts on H1 receptors to induce vascular permeability and activate nociceptive nerves that recruit parasympathetic reflexes modified from<sup>(42)</sup>

#### ยาด้านฮีสตามีน (Antihistamines)

ยาด้านฮีสตามีน เป็นยาที่มีใช้แพร่หลายมาเป็นเวลานานกว่า 50 ปีแล้ว และเป็นยาที่มีการใช้ครองอันดับ 1 ใน 4 ของตลาดยาในประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(56)</sup>

ยาด้านฮีสตามีนชนิดรับประทาน (Oral antihistamines)

ได้ผลดีในการลดอาการคัดจมูก, จาม และน้ำมูกไหล และเป็นกลุ่มยากกลุ่มแรกที่ใช้รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ แต่มีผลน้อยต่ออาการคัดจมูก ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานยังสามารถลดอาการของตาอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic conjunctivitis) ที่มักพบร่วมกันกับอาการทางจมูกได้

ยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นทางจมูก (Intranasal antihistamines)

เหมาะสำหรับใช้เป็น first line treatment สำหรับโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ และมีส่วนช่วยบรรเทาอาการคัดจมูกได้ดีกว่ายาชนิดรับประทาน แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกถึงรสขมและอาจทำให้ง่วงซึมได้เนื่องจากการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้

### การจัดแบ่งประเภทของ H1 antihistamine (Classification of antihistamines)

ยาต้านฮิสตามีนโดยทั่วไปหมายถึง H1 receptor antagonists ซึ่งมีฤทธิ์ในการแย่งกับ histamine ในการจับเข้ากับ H1 receptor ในลักษณะของ reversible competitive inhibitor

ในปัจจุบันมีการแบ่งประเภทของยาต้านฮิสตามีนออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้<sup>(56)</sup>

#### 1. First generation

เป็นยาต้านฮิสตามีนที่มีโครงสร้างประกอบด้วย aromatic rings และ alkyl substitutions ยากลุ่มนี้ได้แก่ chlorpheniramine, hydroxyzine, triprolidine, brompheniramine เป็นต้น โครงสร้างดังกล่าวทำให้ยาในกลุ่ม first generation นี้มีคุณสมบัติเป็น lipophilic ทำให้ผ่าน blood-brain barrier ได้ดี และจับกับ H1 receptor ในสมอง จึงทำให้ยาต้านฮิสตามีนรุ่นแรก (first generation antihistamine) มีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ คือมีฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง จึงอาจทำให้มีนงง ไม่สดชื่น มีอาการง่วงซึม ทำให้รบกวนประสิทธิภาพในการทำงาน ยาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดอุบัติเหตุทางรถยนต์ และมีส่วนทำให้เกิดอุบัติเหตุจากการประกอบอาชีพมากกว่ายาระงับประสาทและยานอนหลับ ทำให้ลดประสิทธิภาพในการทำงานโดยลดความสามารถในการเรียนรู้ของเด็กวัยเรียน การได้รับยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อระบบประสาทอาทิเช่น แอลกอฮอล์, ยานอนหลับ, ยาระงับประสาท และยารักษาอาการซึมเศร้าร่วมด้วยจะยิ่งเสริมฤทธิ์ทางประสาทของยาต้านฮิสตามีน ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 (second generation antihistamine) จะมีผลข้างเคียงเหล่านี้น้อยกว่า และมีความปลอดภัยมากกว่าในอุตสาหกรรมคมนาคม

First generation เป็นยาต้านฮิสตามีนที่มีฤทธิ์ non-selective H1 blocker คือไม่ใช่ pure H1 blocker มีฤทธิ์อื่นด้วย ยาในกลุ่มนี้ถือว่าเป็น non-selective H1-antagonist เพราะยังมีฤทธิ์ยับยั้ง dopaminergic และ cholinergic receptor ก่อให้เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ เช่น คอแห้งปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ทำให้มีอาการของโรค glaucoma เลวลง นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือดได้

อย่างไรก็ตาม การที่ยาในกลุ่ม first generation นี้ไม่ใช่ pure H1-specific antagonists ก็มีประโยชน์ เช่น ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ anticholinergic จึงสามารถใช้ลดอาการน้ำมูกไหลได้ในกรณี

น้ำมูกไหลที่ไม่ได้เกิดจากการหลั่งของ histamine (non-histamine related rhinorrhea) เช่น non-allergic rhinitis และไข้หวัด (common cold) ได้ดี

## 2. Second generation

คุณสมบัติที่สำคัญของ second generation antihistamines มีอยู่ 3 ประการคือ

1. ไม่ทำให้ง่วงซึม (nonsedation) เพราะไม่ผ่าน blood-brain barrier
2. มีฤทธิ์ที่ยาวนานกว่า (long acting)
3. มีความจำเพาะต่อ H1 receptors (highly-H1 selective antagonist)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ terfenadine, astemizole, loratadine, mequitazine, acrivastine, azelastine, mizolastine, ebastine, epinastine

ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 มีข้อแตกต่างที่สำคัญจากกลุ่มแรก คือ มีคุณสมบัติ lipophobic เนื่องจากยาเหล่านี้ละลายในไขมันได้น้อย จึงไม่ผ่าน blood brain barrier ทำให้ไม่สามารถขัดขวาง H1-receptor หรือ cholinergic receptor ในสมอง ทำให้มีฤทธิ์ทำให้ง่วงซึมหรือรบกวน psychomotor performance ไม่มากนัก ขนาดที่ใช้ตามปกติไม่มีฤทธิ์ต้าน cholinergic และไม่ออกฤทธิ์รบกวน psychomotor task performance ทั้งในคนปกติหรือผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ยาเหล่านี้ไม่ออกฤทธิ์กดระบบประสาทกลางเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น หรือใช้ร่วมกับ alcohol ต่างกับยา antihistamines กลุ่มแรก

จากการศึกษาเปรียบเทียบ ผลของยาด้านฮิสตามีนรุ่นแรกและรุ่นที่ 2 ต่อการขับขี่ยานยนต์<sup>(57, 58)</sup> พบว่า ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 มีผลน้อยกว่าต่อ driving errors, มี shorter response times, smoother steering, less lane weaving และมี greater speed and accuracy in covering a driving course อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่า ในกลุ่มของ non sedating antihistamine ถ้าให้ในขนาด 2 เท่าของขนาดที่ใช้ในการรักษาก็มีผลเสียต่อการขับขี่ยานยนต์เช่นเดียวกัน

ยบางตัวในกลุ่มนี้ได้แก่ terfenadine และ astemizole มีลักษณะเป็น prodrug คือต้องผ่านการ metabolism ที่ตับ โดยอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 เพื่อให้ได้เป็น active metabolite เสียก่อน จึงเกิดปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับยาที่ฤทธิ์ยับยั้ง hepatic cytochrome P450 เช่น astemizole เพิ่มสูงขึ้นจนมีฤทธิ์ที่เป็นพิษต่อหัวใจทำให้เกิด QT prolongation และทำให้หัวใจเต้นผิดปกติได้ เช่น Torsades de Points อย่างไรก็ตามหากใช้ยานี้อย่างถูกต้อง ความเสี่ยงต่อเรื่องฤทธิ์ข้างเคียงต่อหัวใจจะไม่แตกต่างไปจากยา antihistamines อื่นๆ

นอกจากนี้ ยบางตัวในกลุ่ม เช่น azelastine, epinastine พบว่ามีฤทธิ์ต้านภูมิแพ้ (anti-allergic activity) ร่วมด้วย loratadine มีรายงานว่าอาจมีฤทธิ์ต้านภาวะอักเสบได้ เพราะสามารถลด adhesion molecule expression ได้

## 3. Third generation

มีคุณสมบัติโดยรวมทั้ง 3 ประการเหมือนกับยาในกลุ่ม second generation แต่เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหา metabolism และการเสี่ยงต่อ potential cardiotoxicity ของ prodrug จึงมีการคิดค้น

ตัวยาคืออยู่ในรูปของ principle active metabolite products ของ parent antihistamines โดยไม่ผ่าน metabolite ที่ดับอีก ในปัจจุบันมีเพียง 2 ชนิด ได้แก่ fexofenadine (active metabolite ของ terfenadine) และ cetirizine (active metabolite ของ hydroxyzine)

จะเห็นได้ว่าการจัดประเภทยาต้านฮิสตามีนออกเป็น 3 generations นั้นไม่ได้จัดแบ่งตามประสิทธิภาพหรือความแรง (potency) ของยาแต่อย่างใด หากแต่เป็นการจัดแบ่งตามฤทธิ์ข้างเคียง (sedating กับ non-sedating) และแบ่งตามรูปแบบของยาว่าใช้ prodrug เป็นตัวยาคือ หรือใช้ active metabolite เป็นตัวยาคือ เนื่องจากถ้าเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านฮิสตามีนในแง่ของฤทธิ์ต้านฮิสตามีน (antihistamine activity) จากการศึกษเปรียบเทียบฤทธิ์ต้านฮิสตามีนระหว่างกลุ่ม หรือเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันเอง พอสรุปได้ว่า ยาต้านฮิสตามีนส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน<sup>(59)</sup> สิ่งที่แตกต่างกันคือผลข้างเคียง ซึ่งยาในกลุ่ม first-generation พบบ่อยกว่ากลุ่มอื่น

### ฤทธิ์ต้านการอักเสบของยาต้านฮิสตามีน (Anti-allergic and anti-inflammatory effects of antihistamines)<sup>(55, 56, 60)</sup>

นอกจากฤทธิ์ antihistamine effect แล้ว มีการพูดถึงว่า ยาต้านฮิสตามีนมีฤทธิ์ anti-allergic effect ได้ เช่น สามารถยับยั้งการหลั่ง mediators จาก mast cells และ basophils โดยยับยั้งการซึมผ่านของ calcium ผ่านผนังเซลล์ เป็นต้น ใน late phase ของปฏิกิริยาภูมิแพ้ ยาเหล่านี้ไปยับยั้งการทำงานของ leukotrienes, prostaglandins และต้าน platelet-activating factor อีกด้วย ยา ยาต้านฮิสตามีนในกลุ่ม second generation หลายตัว เช่น azelastine, terfenadine, astemizole, loratadine และ cetirizine มีฤทธิ์ inhibit basophil histamine release ยา antihistamine ในกลุ่มนี้ บางชนิดจะขัดขวางการหลั่ง kinin ขัดขวาง eosinophil migration ได้ด้วย แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าใน first generation บางตัวก็มีฤทธิ์ anti-allergic ด้วย เช่น hydroxyzine เป็นต้น

ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) เมื่อพิจารณาจากข้อมูลในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่า loratadine, cetirizine, terfenadine และ fexofenadine มีฤทธิ์ anti-inflammatory จริง เช่น cetirizine ลด eosinophil infiltration ส่วน loratadine ลด ICAM-1 expression ได้ ส่วนผลการศึกษาทางคลินิก (in vivo) ที่เป็น double-blinded placebo-controlled study นั้น มีผลแตกต่างกันขึ้นอยู่กับจำนวนของ controlled study ของยานั้นๆ ประโยชน์ที่แท้จริงทางคลินิกยังไม่เป็นที่ยืนยัน เชื่อว่าเนื่องจากการที่จะให้เกิดผลในแง่ฤทธิ์ anti-inflammatory และ/หรือ anti-allergic นั้น ต้องการระดับยาที่สูงกว่าขนาดยาที่หวังผลเพียงฤทธิ์ antihistaminic effect ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้ตามปกติ



### ตารางที่ 3.1 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาด้านฮิสตามีน กลุ่ม second & third generation <sup>(28)</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- ออกฤทธิ์ต้าน H1-receptor</li> <li>- ไม่ออกฤทธิ์ต่อ H1-receptor ในระบบประสาทกลาง</li> <li>- ไม่มีฤทธิ์ต้าน cholinergic effect</li> <li>- ยับยั้งการหลั่ง mediators จาก mast cells และ basophils</li> <li>- ยับยั้งการซึมผ่านของ calcium เข้าผนังเซลล์</li> <li>- ยับยั้งการทำงานของ leukotrienes, prostaglandins</li> <li>- ชัดขวางการหลั่ง kinins</li> <li>- ชัดขวาง migration ของ inflammatory cells</li> </ul>
---

### ผลข้างเคียงของยาด้านฮิสตามีน <sup>(57)</sup>

ผลข้างเคียงของยาด้านฮิสตามีน สามารถแบ่งออกได้เป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้

#### 1. Central side effects

ผลข้างเคียงกลุ่ม central คือกลุ่มผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยาด้านฮิสตามีนรุ่นแรกมีฤทธิ์ละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) และสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ จึงมีผลทั้งอาจยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ยาด้านฮิสตามีนรุ่นแรกสามารถทำให้เกิดอาการง่วงซึม (drowsiness) ได้ 25% ในผู้ใหญ่ โดยผู้หญิงพบว่ามีอาการง่วงซึมมากกว่าผู้ชาย ผู้ป่วยมักไม่รู้สึกรู้ว่าตัวเองมีความรู้สึกง่วงซึมจากยาด้านฮิสตามีน ดังจะเห็นได้จากความสัมพันธ์ระหว่างความรู้สึกรับรู้ความง่วงซึมกับ objective measures of sedation ไม่มีความสอดคล้องมากนัก มีบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยบางราย รายงานผลข้างเคียงของยา แม้ว่าจากการตรวจสอบ psychomotor skills ไม่พบความผิดปกติใดๆ ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายที่มีความผิดปกติจากการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการกลับไม่รู้สึกรู้ว่าตัวเองมีความง่วงซึม จากผลการศึกษาเปรียบเทียบการทดสอบความสามารถในการขับขี่ยานยนต์พบว่า ผลของ triprolidine SR 10 mg bid เทียบเท่ากับระดับแอลกอฮอล์ในเลือด 0.05mg/dl ซึ่งเกิดได้จากการดื่ม cocktail ปริมาณ 2 แก้ว ซึ่งจากการตรวจ driving performance ที่เวลา 1 ชม. และ 3 ชม. ภายหลังได้รับ triprolidine พบว่าผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ถึงอาการง่วงซึมของตัวเอง ณ ที่เวลา 3 ชม. ภายหลังได้รับยา แม้ว่าผลการทดลองการขับขี่ยานยนต์ผิดปกติอยู่ สรุปว่า triprolidine SR มีผลทำให้การตัดสินใจเสียไป ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยา terfenadine หรือ loratadine ซึ่งความสามารถในการขับขี่ยานยนต์ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติดีไม่แตกต่างไปจากยาหลอก ความรู้สึกง่วงซึมจากยาด้านฮิสตามีนจะมากขึ้นถ้าได้รับ alcohol หรือยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทตัวอื่นร่วมด้วย ในทางตรงกันข้ามการได้รับ sympathomimetic decongestant ร่วมกับ mildly sedating second-generation antihistamine อาจช่วย improve driving performance ได้

การกระตุ้นประสาทส่วนกลาง ส่วนใหญ่เกิดจากการได้ยาขนาดสูง (drug overdose) แต่อาจเกิดจากการได้รับยาในขนาดปกติก็ได้ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น อาจเป็นได้ตั้งแต่ กระสับกระส่าย, กังวล (nervous), และนอนไม่หลับ จนถึงมีอาการประสาทหลอน, ตื่นเต้นตกใจ, เตินเซ, การเคลื่อนไหวผิดปกติ (athetosis) และอาการชัก นอกจากนี้ยังอาจทำให้มีอาการมึนงง, มีเสียงในหู (tinnitus), เชื้องซีม, เห็นภาพไม่ชัด หรือเห็นภาพซ้อน, มือสั่น (tremor) หรือ euphoria ได้

ผลของยาด้านฮิสตามีนในเด็กอาจจะต่างไปจากผู้ใหญ่ได้ Vuurman และคณะ<sup>(61)</sup> รายงานการวิจัยพบว่าเด็กที่เป็นโรคภูมิแพ้จากภูมิแพ้ มีความสามารถในการเรียนรู้ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนเด็กที่ได้รับ diphenhydramine จะมีความสามารถในการเรียนรู้ดีขึ้น Simon และคณะ<sup>(62)</sup> ศึกษาผลของยาด้านฮิสตามีนต่อระบบประสาทในเด็กพบว่า P300 evoked potential ในเด็กที่ได้รับ chlorpheniramine มี increase latency เมื่อเทียบกับ placebo และ terfenadine ผู้ป่วยเด็กเป็นกลุ่มที่ไวต่อ central side effects ของยาด้านฮิสตามีนโดยมีรายงานการเกิดพฤติกรรมผิดปกติและประสาทหลอนขึ้นในเด็กที่ได้รับ triprolidine-pseudoephedrine และพบว่าเด็กบางรายที่ได้รับ diphenhydramine เกินขนาด เกิดมีอาการหิวแหว่และประสาทหลอนทางตาได้

มีการให้ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ในตอนกลางวันและให้ยาด้านฮิสตามีนรุ่นแรกในช่วงก่อนนอน โดยหวังว่าจะช่วยลดผลข้างเคียงที่ทำให้วังงซีมของยากลุ่มหลังในช่วงกลางวัน อย่างไรก็ตามพบว่ายาด้านฮิสตามีนรุ่นแรกที่ให้ก่อนนอนครั้งเดียวก็ยังสามารถมีผลทำให้เกิดอาการวังงซีมเวลากลางวันได้ ทั้งนี้ครึ่งชีวิตของยาและ metabolites ในพลาสมาและในอวัยวะเป้าหมายระดับสูงอยู่ได้นานกว่าระดับยา (parent drugs) ในพลาสมา ดังนั้นการให้ยาด้านฮิสตามีนรุ่นแรก (ที่ทำให้วังงซีม) ในตอนก่อนนอนควบคู่ไปกับยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ในตอนกลางวันจึงไม่ช่วยลดอัตราการวังงซีมแต่อย่างใด

## 2. Peripheral side effects<sup>(57)</sup>

ผลข้างเคียงกลุ่ม peripheral คือกลุ่มผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่น ๆ นอกจากผลต่อระบบประสาทที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ เบื่ออาหาร, คลื่นไส้ อาเจียน, จุกแน่นท้อง และท้องผูกหรือท้องเสีย ในผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการกระตุ้นให้อยากอาหารหรือน้ำหนักเพิ่มได้ ซึ่งมีอาการเกิดจากยา cyproheptadine, ketotifen และ astemizole ผลข้างเคียงอย่างอื่นที่เกิดขึ้นได้ ได้แก่ ผล anticholinergic effects ซึ่งพบได้ในผู้ที่ได้รับ first generation antihistamines เช่น ปากแห้ง, คอแห้ง, ทำให้ไอ, ถ่ายปัสสาวะลำบาก หรือปัสสาวะคั่ง ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการคล้ายพิษจาก atropine (atropine poisoning) เช่น รูม่านตาโตและ fixed, หน้าแดง, ซีพจรเต้นเร็ว, ถ่ายปัสสาวะไม่ออก, ปากแห้ง และมีไข้ร่วมด้วย สำหรับ second generation antihistamines ถ้าใช้ยาในขนาดปกติไม่พบฤทธิ์ด้าน cholinergic effect

หลังจากปี 1990 เป็นต้นมา มีรายงาน cardiotoxicity หลังจากได้รับ terfenadine และ astemizole ในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่รักษา โดยทำให้เกิด ventricular tachycardia ชนิด torsade de pointes ซึ่งเกิดเนื่องจากมี delayed ventricular repolarization โดยจะมี prolongation of the

QT interval หรือ prominent U waves โดยเกิดขึ้นเมื่อได้รับ ยาดังกล่าวในขนาดสูงกว่าการรักษา หรือได้ยาที่ยับยั้ง P450 cytochrome oxidase hepatic enzymes อาทิเช่น macrolides (erythromycin และ troleandomycin), ยาด้านเชื้อราในกลุ่ม imidazole (ketoconazole และ itraconazole), ยารักษาเอดส์ในกลุ่ม protease inhibitors เช่น ritonavir (Norvir), รวมถึงการดื่ม น้ำ grapefruit juice เข้มข้นก็มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิด QT prolongation ในผู้ป่วยที่ได้ terfenadine อยู่แล้ว ยาในกลุ่มนี้ที่ไม่พบว่ามียารายงานว่ามีอันตรายต่อหัวใจได้แก่ loratidine, cetirizine และ fexofenadine

### Ideal pharmacotherapy for allergy rhinitis<sup>(63)</sup>

ปัจจุบันนี้เป็นที่แน่ชัดแล้วว่าอาการและอาการแสดงต่างๆของโรคภูมิแพ้ไม่ได้เกิดเนื่องจากฤทธิ์ของสาร histamine แต่เพียงอย่างเดียว ยังมีสารอื่นๆที่หลั่งออกมาจาก mast cells และ basophils ตลอดจนจากเซลล์อื่นๆ อีกมากมายที่มีบทบาทร่วมด้วย ซึ่งมีผลทำให้เกิดอาการทั้ง early-phase reaction (EPR) และ late-phase reaction (LPR) ดังนั้น ยาในอุดมคติสำหรับใช้รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ควรจะมีผลต่อทั้ง EPR และ LPR โดยมีฤทธิ์ต้านฮิสตามีนที่ตำแหน่ง H1-receptor sites ของเซลล์เป้าหมาย (effector cells) โดยมีฤทธิ์ลดอาการหลักๆของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ได้แก่ อาการคันจมูก, จาม, น้ำมูกไหล และคัดจมูก รวมถึงฤทธิ์ยับยั้ง mediators อื่นที่หลั่งมาจากกระบวนการ mast cell degranulation ด้วย ผลโดยรวมของ mediators ต่างๆ เหล่านี้คือ การกระตุ้นให้เซลล์อักเสบ จากหลอดเลือดภายในจมูกมาชุมนุมกันภายในเยื่อจมูกก่อให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้น เซลล์อักเสบชนิดต่างๆ เหล่านี้ยังหลั่ง chemical mediators อื่นๆ นอกเหนือจาก ฮิสตามีนมาก่อให้เกิดอาการ non-H1-mediated symptoms in LPR โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการคัดจมูก ยาดังกล่าวจึงควรมีผลยับยั้งการหลั่ง mediators จาก mast cells เพื่อป้องกันการชุมนุมของเซลล์อักเสบ และลดปฏิกิริยาอักเสบดังกล่าว นอกจากคุณสมบัติดังกล่าวแล้ว เพื่อที่จะรักษาอาการเจ็บพลันของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ยาในอุดมคติควรออกฤทธิ์รวดเร็ว เพื่อความสะดวกในการบริหารยา ควรใช้เพียง 1 หรือ 2 ครั้ง ต่อวัน และเป็นยาที่ไม่มีผลข้างเคียงหรือมีผลข้างเคียงน้อย

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการหลายอย่าง ยาในอุดมคติควรรักษาอาการเหล่านั้นได้ทั้งหมด โดยอาศัยเพียงยาดัวเดียว และเพื่อให้ผลข้างเคียงน้อยที่สุดควรให้ยาในรูปแบบที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อจมูก เพื่อลดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย

ยาด้านฮิสตามีนชนิดรับประทานในปัจจุบันออกฤทธิ์ยับยั้งอาการจาม, น้ำมูกไหล และคันจมูก แต่มีผลน้อยต่ออาการคัดจมูก ประมาณได้ว่าเป็นเพียง 33-50% ของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เท่านั้นที่ไม่มีอาการใดๆ หลังได้ยาด้านฮิสตามีน ซึ่งให้เห็นว่ามี mediators อื่นนอกเหนือจากฮิสตามีนที่ออกฤทธิ์ในผู้ป่วย อาทิเช่น leukotrienes, prostaglandins และ kinins ที่ก่อให้เกิดอาการคัดจมูก ทำให้ตอบสนองต่อยาด้านฮิสตามีนไม่ค่อยดี โดยรวมแล้วยาด้านฮิสตามีนใน



ปัจจุบันจะช่วยควบคุมอาการ H1-mediated symptoms ของ EPR แต่ไม่ค่อยได้ผลในการรักษา LPR โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการคัดจมูก และอาการอันสืบเนื่องมาจากการอักเสบ

### สรุป

ยาที่เหมาะสมในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ควรรักษาได้ทั้งอาการของ EPR และ LPR อาการในช่วง EPR ส่วนใหญ่สามารถรักษาได้ด้วย H1-receptor antagonist ในขณะที่อาการของ LPR ยาที่ใช้การรักษาในปัจจุบันคือ corticosteroids โดยสรุปคือยาในอุดมคติควรไม่ได้มีแต่ฤทธิ์ต้านฮิสตามีนเท่านั้น แต่ควรมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity) ด้วย นอกจากนี้ต้องมีความปลอดภัยสูง มีความสะดวกในการใช้ และออกฤทธิ์เร็ว

### การพัฒนา third generation antihistamine

ผลข้างเคียงเกี่ยวกับ central nervous system และ anticholinergic effect เป็นปัญหาที่สำคัญของ first generation antihistamines จึงมีการคิดค้น antihistamines ตัวใหม่ที่เป็น second generation antihistamines ออกวางตลาดประมาณปี ค.ศ. 1980-1982 แต่ต่อมาในปี ค.ศ. 1988 เริ่มมีการรายงาน cardiotoxicity ไม่ว่าจะเป็น QT prolongation, ventricular arrhythmias และ Torsade de Points ในผู้ป่วยที่ใช้ยา second generation antihistamines ในกลุ่มของ astemizole และ terfenadine จึงมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง สรุปได้ว่าเป็นผลจาก high blood concentration อันเกิดจากสาเหตุต่างๆ ดังนี้

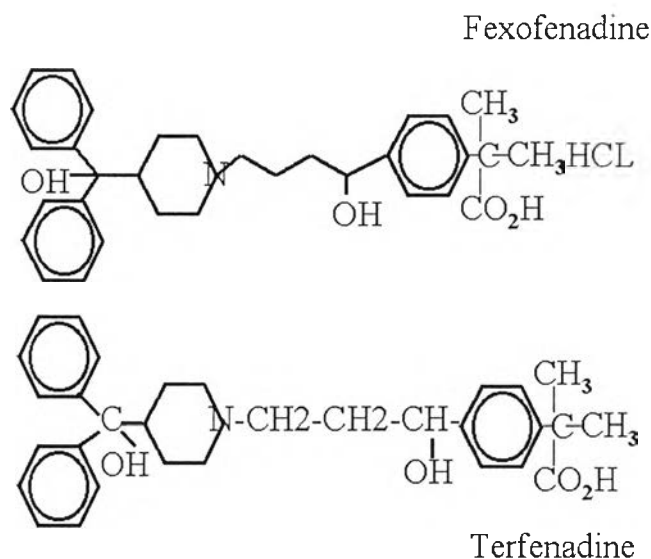
- 1) Intentional over dose จากความเข้าใจผิดของผู้ป่วยหรือแพทย์
- 2) Physiological dysfunction จากการมีโรคตับหรือโรคไต จึงทำให้เกิดการขับถ่าย antihistamines ไม่เป็นไปตามปกติ
- 3) มี Inhibition ของ metabolism โดย antihistamines จะถูก metabolite โดยเอ็นไซม์ cytochrome P450 ซึ่งมี CYP3A4 เป็นตัวประกอบสำคัญ ดังนั้นสารที่ยับยั้ง CYP3A4 หรือ interfere metabolism ของ antihistamines ที่เป็น substrate ของ CYP3A4 จึงทำให้เกิด high blood concentration ได้ ยกตัวอย่างเช่น erythromycin, testosterone, estradiol ซึ่งโดยตัวมันเองยัง block potassium channel ได้ด้วย จึงไม่สมควรให้ร่วมกับ antihistamines, ยาในกลุ่มที่โดยตัวมันเอง inhibit action ของ CYP3A4 ได้แก่ macrolides ทุกชนิด antifungus รวมทั้งยาที่เป็น H2 antagonist ที่น่าสนใจคือ สีที่อยู่ในส้ม ไม่ว่าจะเป็น grapefruit หรือ orange จะมีสารที่ยับยั้งเอ็นไซม์ตัวนี้ ดังนั้นผู้ป่วยที่รับประทานสารเหล่านี้มากจึงมีระดับ antihistamines ในเลือดสูงจนอาจเกิดอันตรายได้

จากการศึกษาพบว่าโดยสูตรของยาด้านฮิสตามีนจะมี 3 จุดที่ทำให้มี cardiac activity จุดแรกที่ตำแหน่งของ diarylalkylamine จุดที่สองอันตรง nitrogen ซึ่งถ้ามี side chain มาเกาะครบทั้งสี่เมื่อใดก็จะ block potassium channel ได้ และอีกจุดคือ lipophilicity ของ side chain ของ antihistamines หากเปลี่ยนแปลงเป็น carboxylate ก็จะไปเปลี่ยนจาก lipophilicity เป็น hydrophilicity ซึ่งจะไม่มีผลต่อ potassium channel

Terfenadine เป็น second generation antihistamines ตัวแรก และใช้ได้ดีในการรักษาโรคภูมิแพ้จากภูมิแพ้ เมื่อมีรายงานว่าผลต่อหัวใจจึงมีคนให้ความสำคัญมากและพยายามศึกษาว่าเพราะเหตุใด จากการศึกษา metabolism ของ terfenadine ในร่างกายพบว่าส่วนหนึ่งต้อง metabolite ผ่าน CYP3A4 กลายเป็น fexofenadine (active metabolite ของ terfenadine carboxylate hydrochloride) ซึ่งเป็นตัวยาที่ออกฤทธิ์และไม่มีผลเสียต่อการทำงานของหัวใจ ถ้าระดับของ terfenadine ในเลือดสูงกว่าขนาดที่รักษาเนื่องจากปัจจัยต่างๆดังกล่าวข้างต้นจะทำให้เกิดอันตรายต่อหัวใจได้ จึงได้มีการผลิตยาในกลุ่มของ third generation antihistamines ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่เป็น active metabolite ของ parent antihistamines คือไม่ผ่าน metabolite ที่ดับอีก หลังเข้าสู่ร่างกายจึงไม่จำเป็นต้องผ่านกระบวนการ metabolism ทำให้ไม่ต้องระวังว่าจะมีปัญหาเมื่อให้ยาดูนี้กับผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไต และจะไม่มีปัญหาเมื่อให้ร่วมกับยาดูอื่นที่กล่าวข้างต้น ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันได้แก่ cetirizine และ fexofenadine

### ฟีโซเฟนาดีน (Fexofenadine)

ยานี้เป็นอนุพันธ์ของ terfenadine โดยปกติแล้ว terfenadine เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น fexofenadine แล้วจึงออกฤทธิ์ ตัวยานี้ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่สมอง จึงไม่ออกฤทธิ์ antihistamine effect ต่อ H1-receptor ในสมอง จึงไม่มีฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ไม่มีฤทธิ์ง่วงซึม ยาดูนี้ไม่อาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 เป็นตัวทำลาย ดังนั้นจึงไม่มีปฏิกิริยากับ macrolides หรือ ketoconazole เหมือน terfenadine



รูปที่ 3.2 Structures of Fexofenadine and Terfenadine

ในต่างประเทศได้ทดลองใช้ยา fexofenadine ขนาดต่างๆ กันในกลุ่มตัวอย่างที่เป็น seasonal allergic rhinitis ประมาณ 100 คน ผลการทดลองพบว่า fexofenadine ไม่มีผลต่อ QT interval โดยใช้ single dose 60 หรือ 120 มิลลิกรัม และ ยาหลอก พบว่าทั้ง fexofenadine กับยาหลอก มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงประมาณร้อยละ 1 ใกล้เคียงกัน จากการศึกษา terfenadine และ fexofenadine ไม่ผ่านสมอง จึงไม่ทำให้ง่วง และจะ specific ต่อ H1 receptor โดยไม่มี anticholinergic effect

การศึกษาของ Benstein ที่ใช้ fexofenadine 60-240 มิลลิกรัม bid pc ผลการศึกษาพบว่า fexofenadine มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกและผลไม่พึงประสงค์ระหว่างยาหลอกและ fexofenadine คิดเป็นร้อยละ 14 เท่ากัน

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง fexofenadine กับ cetirizine ในขนาด 120-180 มิลลิกรัม วันละครั้ง ผลพบว่า efficacy ของ fexofenadine ไม่แตกต่างกับ cetirizine และสูงกว่ายาหลอก ผลไม่พึงประสงค์ของ fexofenadine คิดเป็นร้อยละ 23 ในขณะที่ cetirizine ร้อยละ 25 เช่นเดียวกับ ยาหลอก

จากการวิจัยในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เฉพาะฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis) และโรคลมพิษเรื้อรัง พบว่ายา fexofenadine มีความปลอดภัยสูงโดยมีผลข้างเคียงเท่าเทียมกับยาหลอก โดยไม่พบว่ามีผลเสียต่อความสามารถในการขับชี่ยานยนต์หรือ psychomotor performance และช่วยทำให้เพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เฉพาะฤดูกาล สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไตและผู้สูงอายุ โดยไม่มี drug interaction กับยาอื่น และไม่มีผลเสียต่อหัวใจ อีกทั้งไม่ทำให้ง่วงซึมเช่น loratadine หรือ cetirizine<sup>(64, 65)</sup> แม้จะให้ในขนาดสูงถึง 240มก./วัน<sup>(66, 67)</sup> ขนาดที่ใช้ในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เฉพาะฤดูกาลเท่ากับ 120 มก./วัน ในโรคลมพิษเรื้อรังเท่ากับ 180 มก./วัน<sup>(64)</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบพบว่า fexofenadine ได้ผลเท่าเทียมกับ loratadine และ cetirizine ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เฉพาะฤดูกาลและช่วยลดอาการคัดจมูกได้ดีเมื่อให้ร่วมกับ pseudoephedrine<sup>(65)</sup>

การศึกษาพบว่าการให้ fexofenadine หรือ loratadine วันละครั้งมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เฉพาะฤดูกาล (SAR) โดยพบว่า fexofenadine ช่วยลดอาการทางตาและลดอาการคัดจมูกได้ดีกว่า loratadine และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ดีกว่า loratadine<sup>(66)</sup>

จากการทดสอบความสามารถในการขับชี่ยานยนต์พบว่าผู้ที่ได้รับ fexofenadine 60 มก. ไม่มีผลต่อความสามารถในการขับชี่โดยได้ผลเท่ากับยาหลอกในขณะที่ผู้ที่ได้รับ iphenhydramine 60 มก. และผู้ที่ได้รับ alcohol 0.1 มก.% ทำให้ความสามารถในการขับชี่แยลง โดยผู้ที่ได้รับ diphenhydramine มีความสามารถในการขับชี่แย่ที่สุดและความรู้สึกง่วงซึมไม่สามารถใช้เป็นตัวบ่งบอกถึงความสามารถในการขับชี่ได้<sup>(67)</sup>

การวิจัยทางคลินิกของ fexofenadine ในประเทศไทยเป็น open non-comparative study เป็นความร่วมมือกันระหว่างภาควิชาหู คอ จมูก ของโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่มีอายุระหว่าง

16-65 ปี มีอาการมานานมากกว่า 1 ปี และมี symptom score มากกว่า 6 ต่อวัน โดยให้ยา fexofenadine ขนาด 120 mg วันละครั้งเวลาเช้า ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ ผลการประเมิน total symptom score ที่ base line = 10.18 หลังการรักษา 1 สัปดาห์ คะแนนลดเหลือ = 4.95 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ และหลังการรักษาครบ 2 สัปดาห์ คะแนนลดเหลือ = 4.37 มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน จึงถือได้ว่ายา fexofenadine มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการศึกษาร่วมกันทั้ง 3 โรงพยาบาลครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบเปิดและไม่มี placebo controlled

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่ายา fexofenadine มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti inflammatory effect) โดยสามารถลด adhesion molecule และ cytokine expression ได้ กล่าวคือ สามารถลด ICAM-1 (adhesion molecule) ลด cytokine (IL-8) กับ GM-CSF และลด chemotaxis ของ eosinophil และลดการ adherence กับ endothelial cell ด้วย แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยทางคลินิกที่ยืนยันผลด้านการอักเสบดังกล่าว อย่างไรก็ตาม prodrug ของมันคือ terfenadine มีการศึกษาที่บ่งว่ามีฤทธิ์ anti-inflammatory effect การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบของ fexofenadine ที่มีผลต่อเยื่อในจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้จากไรฝุ่น ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยดูจากความสามารถในการลด ICAM-1 expression จากเซลล์เยื่อในจมูก และความสามารถในการลดปริมาณเซลล์อักเสบ (Inflammatory cells) ที่ได้จากน้ำล้างจมูกของผู้ป่วย