

NEW DRUGS

ZAFIRLUKAST: A CYSTEINYL LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST FOR ASTHMA

Panya Khunawat, Valla Wamanutjinda, Sukit Huabprasert

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok 10700, Thailand.

ABSTRACT

Zafirlukast is a selective cysteinyl leukotriene receptor antagonist for the treatment of asthma. It acts by binding competitively to cysLT₁ receptor against endogenous leukotrienes which cause bronchospasm. Administration should be on an empty stomach because food lowers its oral bioavailability. Elimination is mostly by the liver through CYP2C9 with a half-life of 10 h. The metabolites are excreted through the bile into feces. Zafirlukast relieves leukotriene-induced bronchoconstriction in animals and those induced by allergens, exercise and cold air in humans. Clinical trials show that zafirlukast improves symptoms, peak expiratory flow rate and FEV₁ in chronic asthma. These effects are similar to cromolyn sodium but less than those achieved by fluticasone and salmeterol. Bronchoalveolar lavage findings suggest that it has some anti-inflammatory effects. The most common adverse effects are sorethroat, headache and worsening of asthma symptoms. Normal doses do not increase the levels of hepatic transaminases whereas induction of Churg-Strauss syndrome is controversial. Drug interactions occur with coadministration of aspirin, erythromycin, theophylline and warfarin. Zafirlukast is indicated in older children and adults with chronic asthma with inadequate response to inhaled corticosteroids, prevention of exercise-induced asthma and treatment of aspirin-induced asthma, but should not be used in acute asthmatic attack.

บทนำ

Zafirlukast เป็น leukotriene receptor antagonist ชนิดกินชานแรก ซึ่งได้รับทะเบียนจากองค์การอาหารและยา สหรัฐ ตั้งแต่ 26 กันยายน 2539 ให้ใช้ในการรักษาโรคหืด ต่อมาเมื่อผู้พบว่ายานี้ยังมีผลลดอาการของ allergic rhinitis อีกด้วย

การสังเคราะห์และเมตะบอลิซึมของ leukotriene

Leukotrienes ได้จากกรด arachidonic ซึ่งเป็นผลจากการย่อย phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์โดย phospholipase A₂ กรด arachidonic ที่ได้จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อ 2 แนวทางหลัก คือ ใช้ cyclooxygenase เปลี่ยนเป็น prostaglandins, thromboxanes และ prostacyclin ในแนวทางแรก และถูก 5-lipoxygenase เปลี่ยนไปเป็น leukotrienes C₄, D₄ และ E₄ ในแนวทางที่สอง¹ 5-lipoxygenase ในคนมีเฉพาะใน myeloid cells คือ monocytes, eosinophils, basophils, alveolar macrophages และ mast cells เอนไซม์นี้ต้องอาศัย 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) ซึ่งเป็น integral nuclear membrane protein เป็น cofactor ในการเปลี่ยนกรด arachidonic ให้เป็น 5-hydroperoxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) และ leukotriene A₄ (LTA₄) ตามลำดับ² สารทั้งสองนี้ไม่คงตัว จากนั้น LTA₄ ถูกเปลี่ยนโดยเร็วได้เป็น leukotrienes B₄, C₄, D₄

และ E₄ (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) leukotrienes C₄, D₄ และ E₄ มี cysteine อยู่ในโมเลกุล จึงเรียกรวมว่า cysteinyl leukotrienes โดยมี receptors แยกได้เป็น 2 subtypes คือ cysLT₁ และ cysLT₂ receptors, Cysteinyl leukotrienes ออกฤทธิ์ต่อ cysLT₁ receptor เป็นหลักในการทำให้หลอดลมหดตัว มี chemotaxis และเพิ่มการซึมผ่านของสารน้ำออกจากหลอดเลือด^{1,2}

บทบาทของ leukotrienes ในโรคหืด

Leukotrienes มีฤทธิ์ลด mucociliary clearance เพิ่มการหลั่งมูก ชักนำเม็ดเลือดขาวเข้าสู่หลอดลม และเพิ่มการซึมผ่านของสารน้ำจากหลอดเลือดในปอดออกสู่ภายนอก ทำให้เกิดการบวม^{1,2} LTC₄ และ LTD₄ มีฤทธิ์แรงกว่า histamine 1,000 เท่าในการทำให้หลอดลมคนปกติหดเกร็งหลังการสูดหายใจเข้าไป³ ในผู้ป่วยโรคหืดหลอดลมจะไวต่อ LTD₄ และ LTE₄ มากกว่าหลอดลมคนปกติ 100 ถึง 1,000 เท่า การสูดดม LTC₄ และ LTD₄ จะเพิ่มความไวเกินของหลอดลมต่อสารที่ทำให้หลอดลมหดตัว เช่น methacholine หรือ histamine⁴ แสดงว่า leukotrienes น่าจะมีบทบาทในโรคหืด ระดับ basal LTE₄ ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากการแพ้ aspirin จะสูงกว่าคนทั่วไป และเพิ่มสูงขึ้นไปอีกหลังได้รับ aspirin⁵ นอกจากนั้นระดับ LTE₄ ในปัสสาวะจะสูงขึ้นในขณะที่โรคหืดกำเริบ⁶ การลดฤทธิ์ของ leukotrienes ทำได้ 2 วิธีคือ ยับยั้งการสังเคราะห์ leukotrienes ด้วย 5-lipoxygenase inhibitors ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

zileuton อีกวิธีคือการใช้ competitive antagonists ต่อ receptor ของ cysteinyl leukotrienes ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ zafirlukast, pranlukast และ montelukast

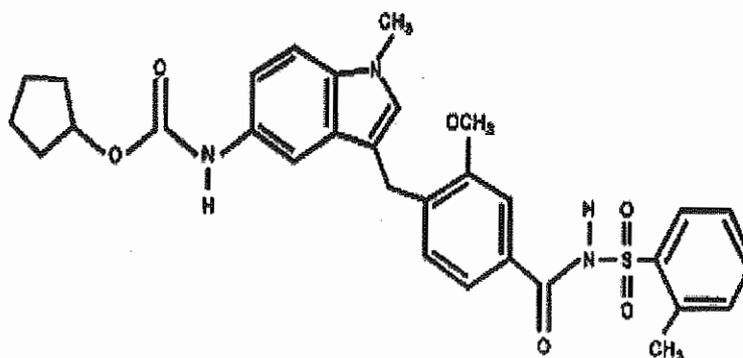
โครงสร้างทางเคมี

Zafirlukast (ICI 2040-,219) เป็นยาในกลุ่ม selective cyteinyl leukotriene receptor antagonists มีชื่อทางเคมีว่า 4-(5-cyclopentylloxy - carbonyl-amino-1- methyl-indol-3-ylmethyl)-

3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamide มีน้ำหนักโมเลกุล 575.7 และมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1

กลไกการออกฤทธิ์

Zafirlukast เป็น competitive antagonist ต่อ LTD₄ และ LTE₄ ที่ cysLT₁ receptor โดยมีความแรงมากกว่า LTD₄ 2 เท่าในการไล่ที่ [³H]LTD₄ ออกจากการจับกับ cysLT₁ receptor ที่อยู่บน guinea pig lung membrane⁷



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ zafirlukast

เภสัชจลนศาสตร์

Zafirlukast ถูกดูดซึมได้เร็ว ให้ระดับสูงสุดในพลาสมา 3 ชั่วโมงหลังกิน⁸ การให้ยาพร้อมกับอาหารจะลด bio-availability ลงได้ถึงร้อยละ 40 จึงไม่ควรกินยาหลังอาหาร แต่ควรให้ยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง ยานี้จับโปรตีนในพลาสมา ร้อยละ 99 ส่วนใหญ่จะเป็นอัลบูมิน (albumin) มีปริมาตรการกระจายที่ steady state 70 ลิตร⁸ ถูกทำลาย

ที่ตับมาก ส่วนใหญ่ถูก cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) เปลี่ยนไปเป็น hydroxylated metabolites⁸ ซึ่งมีฤทธิ์ cysLT₁ receptor antagonism ต่ำกว่า zafirlukast เองถึง 90 เท่า Metabolites เหล่านี้ถูกขับออกทางปัสสาวะเพียงร้อยละ 10 ที่เหลือถูกขับออกทางน้ำดีไปกับอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ และขับออกทางน้ำนมในความเข้มข้นประมาณร้อยละ 20 ของความเข้มข้นในพลาสมา จึงไม่ควรใช้ในมารดาที่ให้นมบุตร ค่าเภสัชจลนศาสตร์ใน

เด็กอายุ 7-11 ปี, 12-17 ปี และในผู้ใหญ่ ที่เป็นหืดไม่แตกต่างไปจากค่าในคนปกติ ค่าเหล่านี้ในหญิงและชายไม่ต่างกันเมื่อปรับค่าตามน้ำหนักตัวแล้ว⁶

ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต 10 ชั่วโมง (พิสัย 8-16 ชั่วโมง) เท่าๆ กันทั้งในคนปกติและในผู้ป่วยโรคหืด โดยมีค่าเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงในช่วงขนาดยา 5-80 มก. ระดับยาในพลาสมาที่ steady state จะขึ้นกับขนาด และทำนายได้จากค่าเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาครั้งเดียว⁶

ในผู้สูงอายุค่า clearance จะลดลงตามวัย ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และค่า area under the concentration-time curve (AUC) จะสูงขึ้นเป็น 2-3 เท่าของคนปกติ และค่าทั้งสองนี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งจะมากกว่าคนปกติร้อยละ 50-60 ส่วนเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตไม่ต่างไปจากคนปกติ

เภสัชพลศาสตร์

1. Animal models

Zafirlukast มีฤทธิ์ป้องกันการหอบจากการฟั่นละออง LTD₄ ให้หนูตะเภา โดยมี ED₅₀ (ขนาดยาที่ยับยั้งการหอบที่เกิดจาก LTD₄ ได้ร้อยละ 50) สำหรับการฟั่นละออง การฉีดเข้าหลอดเลือดดำและการกินเท่ากับ 5.1 μ M, 0.046 μ mole/กก. และ 0.52 μ mole/กก. ตามลำดับ⁷ ในหนูตะเภาที่ได้ passive sensitization ด้วย antiovalbumin antiserum และได้ยาต่อไปนี้

ไว้ก่อน คือ indomethacin, pyrilamine และ propanolol เพื่อ block ผลทาง prostanoid, histamine และ β -adrenoceptor นั้น zafirlukast มีฤทธิ์ทั้งป้องกันและรักษาภาวะหลอดลมหดเกร็งจากการให้ ovalbumin เมื่อให้ยานี้ก่อนและหลังให้ ovalbumin⁷ และมีฤทธิ์ป้องกันภาวะหลอดลมหดเกร็งจาก Ascaris suum antigen ในแกะที่แพ้ antigen จากพยาธิไส้เดือนเหล่านี้⁹

2. Clinical models

2.1 Allergen-induced bronchoconstriction

Zafirlukast มีฤทธิ์ลดภาวะหลอดลมหดเกร็งจาก allergen ทั้งใน early และ late phase ไม่ว่าจะเป็นเกสรหญ้า¹⁰ ไรฝุ่นบ้าน¹⁰ หรือรังแคแมว¹¹ ในการทดสอบด้วยรังแคแมว แล้ววัดขนาด allergen ที่ลด forced expiratory volume (FEV₁) ลงร้อยละ 20 (allergen PD₂₀FEV₁) พบว่า ผู้ป่วย 8 ราย จาก 12 รายสามารถทนขนาด allergen ได้สูงเป็น 3-30 เท่าของขนาดเดิม¹¹

2.2 Exercise-induced bronchoconstriction

Zafirlukast ทำให้ค่าต่ำสุดของ FEV₁ หลังออกกำลังกายในผู้ป่วยที่ลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 36 เมื่อได้ยาหลอก ลดลงโดยเฉลี่ยเพียงร้อยละ 21.6 เมื่อได้ zafirlukast 20 มก. จากการศึกษาในผู้ป่วย 8 ราย แบบ double-blind, crossover trial¹² และในอีกรายงานที่สุ่มให้ผู้ป่วยหืดจากการออกกำลังกาย 24 ราย ให้ได้รับ zafirlukast 20 หรือ 80 มก. หรือยาหลอกวันละ 2 ครั้ง แบบ double-blind, 3-way crossover พบว่ายานี้ป้องกันการหอบจากการออกกำลังกายได้

นานถึง 8 ชั่วโมงหลังกิน โดยวัดจากค่า FEV₁ และ FEV₁-time curve¹³ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 6-14 ปี รวม 39 ราย ที่มีภาวะนี้ และเดิมเคยได้ยา β_2 -agonists ชนิดพ่นเพียงอย่างเดียว แล้วสู่มให้ยาหลอกหรือ zafirlukast ในขนาด 5, 10, 20 และ 40 มก. พบว่า zafirlukast ทุกขนาดที่ให้มียุทธិบรรเทาการที่ค่า FEV₁ ลดต่ำลงหลังออกกำลังกาย และทำให้ค่า FEV₁ เพิ่มขึ้นจนใกล้เคียงค่าเดิมก่อนออกกำลังกาย (คือต่างจากค่าเดิมไม่เกินร้อยละ 5) ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก¹⁴

2.3 Cold air-induced bronchoconstriction

การใช้ zafirlukast ในขนาด 20 และ 40 มก. หรือยาหลอก ใน randomized double-blind, crossover trial (3 ช่วงระยะเวลาการให้ยา) ในผู้ป่วยโรคหืด 24 ราย ที่มีค่า FEV₁ ลดลงร้อยละ 20 เมื่อสูดอากาศเย็น พบว่ายานี้ในขนาดดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 29 และ 32 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยาหลอก¹⁵

3. Clinical trials ใน chronic asthma

3.1 ผลการรักษาในผู้ป่วยหืดที่เป็นน้อยถึงปานกลาง

จากการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled นาน 13 สัปดาห์ ในผู้ป่วยหืดที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง 762 ราย อายุ 12-76 ปี ซึ่งมีค่าอาการหืดสะสม ≥ 8 ใน 7 วันต่อเนื่องกัน (แต่ละวันให้ค่าอาการได้ตั้งแต่ 0 ถึง 3) แล้วสู่มให้ได้รับยา zafirlukast 20 มก. วันละสองครั้งหรือยาหลอก โดยให้ใช้ β_2 -

agonists ได้ตามความจำเป็น วัดประสิทธิผลของยาจากอาการที่เปลี่ยนไป การใช้ β_2 -agonists และการตรวจหน้าที่ปอด ส่วนความปลอดภัยของยาวัดจากผลเสียที่พบ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจร่างกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ พบว่า zafirlukast ลดค่าอาการหืด (ร้อยละ 26.5) การตื่นกลางคืน (ร้อยละ 19.8) การหอบตอนเช้า (ร้อยละ 29.0) และการใช้ β_2 -agonists (ร้อยละ 22.3) และเพิ่ม peak expiratory flow rate (ร้อยละ 6.9) และ FEV₁ (ร้อยละ 6.3) เมื่อเทียบกับยาหลอก การเปลี่ยนแปลงอาการ การใช้ β_2 -agonists และหน้าที่ปอดเกิดขึ้นภายใน 2 วันหลังจากได้รับยา และคงผลตลอดระยะเวลาการทดสอบ ผลเสียที่พบบ่อยที่สุดเท่าๆ กันทั้งกลุ่มที่ได้ยาและยาหลอก คือเจ็บคอและปวดศีรษะ โดยค่าทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจร่างกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ แสดงว่า zafirlukast ได้ผลเร็วและมีผลยาวนานในการรักษาผู้ป่วยหืดที่เป็นน้อยจนถึงปานกลาง¹⁶ จากการศึกษาผู้ป่วย 146 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยในกลุ่มใหญ่ของรายงานที่กล่าวแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ zafirlukast มีจำนวนวันที่ปราศจากอาการ และจำนวนวันที่ไม่ต้องใช้ β_2 -agonists มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 89 มีจำนวนวันที่ไม่หอบมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 98 จำนวนวันที่ต้องหยุดงานหรือหยุดเรียนน้อยกว่าร้อยละ 55 และปริมาณ β_2 -agonists ที่ใช้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 17¹⁷

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด 261 ราย ที่ไม่เคยได้รับ steroids มาก่อน แล้วสู่มแบบ double-blind ให้ได้รับยาหลอก

หรือ zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่า zafirlukast มีผลในการเพิ่ม FEV₁ และ peak expiratory flow ทั้งตอนเช้าและเย็น และลดอาการตอนกลางวัน การตื่นหอบ กลางคืน และการใช้ β_2 -agonists ได้มากกว่า¹⁸ อีกรายงานที่ศึกษาในทำนองเดียวกัน แบบสุ่ม double-blind, placebo control พบว่า zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง (231 ราย) มีผลต่อค่าต่างๆ ดังกล่าวในแบบเดียวกัน เมื่อเทียบกับยาหลอก (223 ราย) และยังเพิ่มคุณภาพชีวิตอีกด้วย¹⁹

ในผู้ป่วยโรคหืดในเวชปฏิบัติตามคลินิก 3,759 ราย zafirlukast ในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้งนาน 4 สัปดาห์ ทำให้หน้าที่ปอดดีขึ้นร้อยละ 71 และอาการดีขึ้นร้อยละ 72 สิ่งที่ดีขึ้นนี้ไม่ได้ขึ้นกับความรุนแรงของโรคหรือยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย²⁰

3.2 ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ cromolyn sodium

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นหืดน้อย 287 ราย พบว่ายาทั้งสองให้ผลดีทัดเทียมกัน และเหนือกว่ายาหลอก ผลการรักษาจะเห็นได้ชัดในผู้ป่วยที่มีค่าความแปรปรวนของ peak expiratory flow ระหว่างกลางวัน กับกลางคืนมากกว่าร้อยละ 10 และผู้ป่วยทนยาทั้ง 2 ชนิดได้ดี²¹

3.3 ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ corticosteroids

ในผู้ป่วย 30 รายที่มีค่า FEV₁ มากกว่าร้อยละ 50 ของค่าที่คาดหวัง fluticasone 100 μ g วันละ 2 ครั้ง ให้ผลเหนือกว่า zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการทนต่อฤทธิ์ที่ทำให้หลอดลมหดเกร็งของ histamine

และให้ค่า peak flow ในตอนเช้ามากกว่า zafirlukast นอกจากนี้การใช้ fluticasone ยังคุ้มค่าง่าด้วย²²

3.4 ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ salmeterol

Salmeterol เป็น long-acting β_2 -agonists ที่มีฤทธิ์อยู่ได้นานถึง 12 ชั่วโมง การสูด salmeterol ในขนาด 42 μ g วันละ 2 ครั้ง ทำให้ควบคุมอาการของโรคหืดในผู้ป่วยที่ต้องใช้ corticosteroids ชนิดพ่นอยู่แล้ว ได้ดีกว่าการกิน zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยให้ค่า peak expiratory flow ในตอนเช้า จำนวนวันที่ปราศจากอาการ และลดจำนวนครั้งที่ต้องใช้ salbutamol พ่นแก้การหอบลงได้มากกว่า²³

3.5 Anti-inflammatory effects

การศึกษาในผู้ป่วยหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ 11 ราย แบบ double-blind, crossover ที่ให้ยาหลอกหรือ zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในช่วงการให้ยาชนิดละ 7 วัน แล้วตรวจดูเซลล์จากการล้างหลอดลม และถุงลม (bronchoalveolar lavage, BAL) ทันที และ 48 ชั่วโมง หลังให้ antigen เข้าที่ปอดส่วนหนึ่ง (segmental antigen challenge) พบว่า zafirlukast ลดปริมาณ lymphocyte และเซลล์ที่น่าจะเป็น basophils ใน BAL ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มที่จะลด alveolar macrophage อีกด้วย²⁴ และปริมาณ superoxide ที่ alveolar macrophage ปล่อยออกมามีน้อยลง สิ่งเหล่านี้อาจเป็นกลไกบางส่วนที่ทำให้ zafirlukast มีผลในการลด late phase response ของโรคหืด

ผลเสีย

จากการติดตามผู้ป่วย 5,188 ราย ที่เป็นโรคหืดซึ่งได้รับยาอย่างน้อย 13 สัปดาห์ ในขนาด 20-40 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยบาง รายได้ยานานกว่า 2 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง อายุ 18-64 ปี เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 2,573 ราย พบว่าผลเสียที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ เจ็บคอ ปวดศีรษะ และทำให้อาการหืด เลวลง โดยอัตราการเกิดผลเสียเหล่านี้ไม่ ต่างกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก²⁵ ส่วนอุบัติการณ์ที่ ค่าเอนไซม์ตับ (alanine aminotransferase-ALT และ aspartate aminotransferase-AST) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยานี้ใน ขนาด 20-40 มก. วันละ 2 ครั้งไม่ต่างกับ กลุ่มที่ได้ยาหลอก

ภายหลังการนำ zafirlukast ออก จำหน่าย มีรายงานการพบ Churg-Strauss syndrome ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้²⁶ กลุ่ม อาการที่พบได้ยากนี้ประกอบด้วยหลอดเลือด ขนาดเล็กอักเสบโดยมี eosinophil แทรกในผนังหลอดเลือด eosinophil ใน กระแสเลือดสูง และมี heart failure ผู้ที่มี กลุ่มอาการนี้มักมีโรคภูมิแพ้ เช่น หืด จมูก อักเสบ และโพรงจมูกอักเสบ โดยมักได้รับ corticosteroid ชนิดกินเพื่อรักษา เกือบทุก รายที่เกิดกลุ่มอาการนี้หลังได้รับ zafirlukast มักได้รับ corticosteroid ชนิดพ่นในขนาดสูง หรือชนิดกินอยู่ก่อน และเกิดกลุ่มอาการนี้ ขึ้นเมื่อลดขนาด corticosteroid ลง²⁷ ดังนั้น จึงไม่อาจจะระบุได้ว่ากลุ่มอาการนี้ เกิดจากผล idiosyncratic ของ zafirlukast หรือเป็น เพราะมีกลุ่มอาการนี้อยู่เดิม แต่ถูก corticosteroid กดไว้ และต่อมาได้กำเริบขึ้น

เพราะ zafirlukast ทำให้อาการหืดดีขึ้นจน ลดขนาด corticosteroid ลงได้

ปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

Zafirlukast เป็นยาที่ให้ร่วมกับยาอื่น ในการรักษาหืดได้โดยไม่มีปฏิกริยาต่อกัน ไม่ว่าจะ เป็น corticosteroids ชนิดพ่น ยา ขยายหลอดลมชนิดพ่นหรือชนิดกิน ยา ปฏิชีวนะ ยาต้านฮีสตามีน และยาคุมกำเนิด ชนิดกิน

ในอาสาสมัครปกติ zafirlukast มี ปฏิกริยากับ aspirin, erythromycin, theophylline⁸ และ warfarin²⁷ คือ การให้ zafirlukast 40 มก./วัน ร่วมกับ aspirin 650 มก. วันละ 4 ครั้ง ทำให้ระดับ zafirlukast ในพลาสมาสูงขึ้นร้อยละ 45 การให้ zafirlukast 40 มก./วัน ครั้งเดียวใน ผู้ป่วยหืด 11 รายที่ได้ erythromycin 500 มก. วันละ 3 ครั้งมาแล้ว 5 วัน (steady state) จะลดระดับ zafirlukast ในพลาสมา ลงร้อยละ 40 เพราะ bioavailability ของ zafirlukast ลดลง การให้ sustained release theophylline ในขนาด 16 มก./กก. ครั้ง เดียว ในเด็กปกติอายุ 6-11 ปีที่ได้ zafirlukast อยู่ก่อนจนถึง steady state แล้ว ทำให้ระดับ zafirlukast ในพลาสมาลดลง ร้อยละ 30 โดยไม่มีผลต่อระดับ theophyl- line การให้ zafirlukast 80 มก./วัน ไป 5 วันจนถึง steady state แล้วให้ warfarin 25 มก. ครั้งเดียว จะเพิ่ม bioavailability และลด systemic clearance ของ S-warfarin²⁷ โดยไม่มีผลต่อ R-warfarin ซึ่ง ทำให้ AUC ของ S-warfarin เพิ่มขึ้นร้อยละ

ละ 63 และ half-life เพิ่มขึ้นร้อยละ 36 และ prothrombin time เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 ดังนั้นการให้ zafirlukast ร่วมกับ warfarin จึงต้องติดตามตรวจ prothrombin time ด้วย เชื่อว่าปฏิกิริยานี้เกิดจากการยับยั้ง CYP-2C9 ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ zafirlukast ร่วมกับยาที่ถูกทำลายโดย CYP2C9 เช่น tolbutamide, phenytoin และ carbamazepine และเนื่องจาก zafirlukast มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ในหลอดทดลอง จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่ถูกทำลายโดย CYP3A4 เช่น dihydropyridine calcium channel blockers และ cyclosporin

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

1. ใช้ป้องกันและรักษาโรคหืดเรื้อรังในผู้ใหญ่และเด็กที่อายุไม่ต่ำกว่า 7 ปี ในผู้ป่วย mild, persistent asthma (step 2) หรือ step ที่เป็นมากกว่า ดังที่ปรากฏใน guidelines ของ National Institute of Health ของสหรัฐฯ²⁸ และมีผู้เสนอว่ายังอาจนำมาใช้ได้ใรราย

1.1 ที่ยังตอบสนองต่อ corticosteroids ชนิดพ่นไม่เต็มที่

1.2 มีผลเสียตามระบบจากการใช้ corticosteroids ชนิดพ่นในขนาดสูง

1.3 ใช้น้ำพ่นไม่ถูกวิธีหรือมีข้อจำกัดทางกายในการพ่นยา และ

1.4 กลุ่มที่ควบคุมอาการได้ยากแม้ให้ corticosteroids ชนิดพ่น และทนยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์นานหรือ theophylline ไม่ได้²⁹

2. ใช้ป้องกัน exercise-induced bronchoconstriction

3. ใช้รักษา aspirin-induced asthma²⁹

ในการเลือกใช้ยาต้านการอักเสบ ควรเลือกใช้ corticosteroids ชนิดพ่นก่อนยาที่มีผลต่อ leukotrienes เสมอ เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่เหนือกว่า จึงไม่ควรใช้ zafirlukast แทนที่ corticosteroids ชนิดพ่น เพราะมีข้อได้เปรียบกว่า corticosteroids เรื่องเดียวคือเป็นยากิน³⁰

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ zafirlukast ในการแก้ภาวะหลอดลมหดเกร็งใน acute asthmatic attack การใช้ zafirlukast ร่วมกับ warfarin ทำให้ prothrombin time เพิ่มขึ้นมาก ควรติดตามตรวจ prothrombin time อย่างใกล้ชิด ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร

ขนาดที่ใช้ในการรักษา

ยานี้มีจำหน่ายในขนาดเม็ดละ 10 และ 20 มก. ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 12 ปี ขึ้นไปให้ในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในเด็กอายุ 7-11 ปี ให้ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปีหรือเป็นโรคตับอาจต้องปรับลดขนาดยาลง แต่ไม่ต้องปรับขนาดในผู้ที่ไตเสื่อม⁵

เอกสารอ้างอิง

1. Samuelson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-6.
2. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Eng J Med* 1990; 323: 645-55.
3. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of leukotriene C₄, leukotriene D₄ and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984; 39: 500-4.
4. O'Hickey SP, Hawksworth RJ, Fong CY, et al. Leukotrienes enhance histamine responsiveness in asthmatic airways. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1053-7.
5. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 1447-51.
6. Hui KP, Taylor IK, Taylor GW, et al. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway response after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax* 1991; 46: 184-9.
7. Krell RD, Aharony D, Buckner CK, et al. The preclinical pharmacology of ICI 204,219: a peptide leukotriene antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 978-87.
8. Professional information brochure: Accolate (zafirlukast) tablets. Zeneca Pharmaceuticals 1999; Rev J 09/99.
9. Abraham WM. The sheep as a model of late asthmatic response. In: Raeburn D, Glembycz MA, editors. *Airway Smooth Muscle: Modeling the Asthmatic Response in Vivo*. Basel: Birkhauser Verlag 1996; 171-89.
10. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, et al. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist, ICI 204,219, on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991; 337: 690-4.
11. Findlay SR, Barden JM, Easley CB, et al. Effects of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1040-5.
12. Finnerty JP, Wood-Baker H, Thomson H, et al. Role of leukotriene in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI 204,219, a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 746-9.
13. Dessanges JF, Prefaut C, Taytard A, et al. The effect of zafirlukast on repetitive exercise-induced bronchoconstriction: the possible role of leukotrienes in exercise-induced refractoriness. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Dec; 104(6):1155-61.
14. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, et al. The leukotriene D₄-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999 Mar; 134(3):273-9.
15. Israel E, Lavins BJ, Miller CJ, et al. Effect of zafirlukast on cold-air induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma (abstract). *Eur Respir J* 1996; 9(Suppl 23): 51S.
16. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, et al. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. *Clin Ther* 1997; 19: 675-90.
17. Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild to moderate asthma: a randomized, double-blind, placebo control trial. *Ann Int Med* 1997; 126: 177-83.
18. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonuccelli CM, Warren MS. Therapeutic effect of zafirlukast as monotherapy in steroid-naive patients with severe persistent asthma. *Chest* 1999; 115:336-42.
19. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:935-42.
20. Kemp JP, Korenblat PE, Scherger JE, et al. Zafirlukast in clinical practice: results of the Accolate Clinical Experience and Pharmacoepidemiology Trial (ACCEPT) in patients with asthma. *J Fam Pract* 1999; 48:425-32.
21. Nathan RA, Minkwitz MC, Bonuccelli CM. Two first-line therapies in the treatment of mild asthma: use of peak flow variability as a predictor of effectiveness. *Ann Allergy Asthma-Immunol* 1999 ;82: 497-503.
22. Westbroek J, Pasma HR. Effects of 2 weeks of treatment with fluticasone propionate 100 mcg b.d. by comparison with zafirlukast 20 mg b.d. on bronchial

- hyper-responsiveness in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med* 2000;94:112-8.
23. Busse W, Nelson H, Wolfe J, et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1075-80.
 24. Calhoun WJ, Lavins BJ, Inkwitz C, et al. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1381-9.
 25. Barnes NC. Clinical tolerability of zafirlukast, a new oral antileukotriene drug. *Eur Resp Rev* 1998; 8: 194-8.
 26. Josefson D. Asthma drug linked with Churg-Strauss syndrome. *Br Med J* 1997; 315: 330.
 27. Suttle AB, Vargo DL, Wilkinson LA, et al. Effect of zafirlukast on the pharmacokinetics of R- and S- warfarin in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 186.
 28. National Institutes of Health. *Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda, D: National Institutes of Health 1997: 65-6.
 29. Horwitz RJ, cGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1363-71.
 30. Wenzel SE. Should antileukotriene therapies be used instead of corticosteroids in asthma? No. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1699-701.