

ยาแก้ไอ

ปราโมทย์ ชีรพงษ์, เสรี ชีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำนำ

อาการไอ เป็นกลไกป้องกันของร่างกาย เพื่อกำจัดสิ่งขับของทางเดินหายใจ ผื่นผง และสิ่งแปลกปลอมที่พัดหลงเข้าสู่ทางเดินหายใจ อาการไอเกิดได้จากสาเหตุต่างมากมาย (ตารางที่ 1) เช่น การอักเสบซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อหรือไม่ติดเชื้อก็ได้ จากสารเคมี, ภาวะบางอย่าง, อุณหภูมิเย็นหรือร้อน, วัตถุแปลกปลอม, มะเร็ง, โรคทางเดินหายใจ, โรคภูมิแพ้, หัวใจวาย, โรคหรือมีการระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร, และจากความวิตกกังวล ความประหม่า หรือความง่วงใจ เป็นต้น¹

ถึงแม้อาการไอเป็นกลไกที่มีประโยชน์ แต่ในบางครั้งอาการไอมีความรุนแรงมากหรือติดต่อกันจนต้องการความช่วยเหลือ เช่น โอดนอนไม่หลับ หอบเหนื่อย หน้าแดง ปวดศีรษะ เจ็บคอ เจ็บหน้าอก ปวดหลัง ปวดท้อง อ่อนแรง เนื้อปอดฉีกขาด เยื่อหุ้มปอดฉีก กระดูกซี่โครงร้าวหรือหัก แผลผ่าตัดปริแตก ใส่ลิ้น อาเจียน เป็นลม ระบบไหลเวียนเลือดเปลี่ยนแปลง เช่น ความดันเลือดเปลี่ยนแปลง หรือเลือดกลับสู่หัวใจไม่สะดวก หรือในบางครั้งอาการไอไม่สามารถขับเสมหะออกมาได้ เพราะเสมหะเหนียวเหนียวเกินไป หรือเพราะระบบการไอไม่มีประสิทธิภาพ

ดังนั้นการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับอาการไอ จึงต้องใช้ให้ถูกกับสถานการณ์ เช่น ถ้าเป็นอาการไอแห้งรุนแรงไม่มีเสมหะ อาจต้องใช้ยาระงับไอ หรือกดอาการไอ ขณะที่ถ้าเป็นอาการที่มีเสมหะมาก ชื่นเหนียว หรือแห้งเหนียวจนไม่สามารถไอขับออกมาได้ อาจต้องเลือกใช้ยาขับเสมหะ และ / หรือ ยาละลายเสมหะ บทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของยาทั้ง 3 ประเภท

ตารางที่ 1 สาเหตุต่างๆ ของอาการไอ

Ear-nose-throat

External ear canal and tympanic membrane

Sinusitis

Neoplasm eg. laryngeal tumors

Foreign body

Irritation and infections

Aspiration of pharyngeal secretions

Postnasal drip

Chronic mouth breathing

Rhinitis

Thyroid enlargement

Nasal polyps

Elongated uvula

Tonsils (enlarged, infected)

Common cold (upper respiratory infection)

Pharyngitis

Laryngitis

Respiratory

Asthma

Acute and chronic bronchitis (viral, bacterial,
irritant)

Bronchiectasis

Alveolitis

Neoplasm

Foreign body

Diffuse parenchymal disease (fibrosis, sarcoidosis)

Compression or traction of tracheobronchial
structures

Cystic fibrosis

Pneumonia

Tuberculosis

Fungal and other infections

Bronchopleural fistula

Large effusion in pleural space

Subphrenic abscess

Cardiovascular

Aortic aneurysm and enlarged left auricle

Left ventricular heart failure

Mitral stenosis and pulmonary congestion

Pulmonary edema.

Pulmonary embolism with infarction

Pericardial diseases

Mediastinal

Neoplastic, inflammatory, or fibrotic precesses

that compress or distort the tracheobronchial
tree, aneurysms, enlarged lymph nodes

Gastrointestinal

Aspiration (achalasia, incompetent lower
esophageal sphincter, esophageal disease)

ประเภทของยาแก้ไอ

การแบ่งกลุ่มของยาแก้ไอ แบ่งได้หลายวิธี วิธีหนึ่งที่นิยมมากในปัจจุบันคือ
การแบ่งตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เด่นของยา ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ยากดอาการไอหรือยาระงับไอ (Antitussives)
2. ยาขับเสมหะ (Expectorants)
3. ยาละลายเสมหะ (Mucolytics)

ยาในกลุ่มที่ 2 และ 3 นี้ มีชื่อรวมเรียกว่า Mucokinetic agents²
เพราะช่วยกำจัดเสมหะ สิ่งแปลกปลอม และสิ่งระคายเคือง เป็นต้น น้ำและสารลดแรง
ตึงผิว (surfactant) อาจจัดรวมอยู่ด้วย เพราะช่วยเพิ่มความชื้นและลดความหนืดของ
เสมหะ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 สาร Mucokinetic ต่างๆ ที่ช่วยให้เสมหะถูกกำจัดออกง่ายขึ้น

Category	Probable Mechanism of Action
Diluent	
Water	Aerosol: Decreases viscosity of gel layer; systemic: increases of sol layer hydration
Saline solution	Hypotonic aerosol: transfer of water from particles to luminal mucus; hypertonic aerosol: osmotic effect of saline, drawing water from the mucosa
Surface-Active	
Propylene glycol	Altered hydration and hydrogen bonding of mucous glycoproteins
Sodium bicarbonate	Decreased mucous viscosity and adhesion, increased ciliary activity
Expectorant	
Potassium iodide	May include stimulation of glands, vagal reflex, or ciliary activity, as well as a direct mucolytic effect or potentiation of proteases
Glyceryl guaiacolate	Vagal stimulation and direct action on bronchial glands
Ammonium chloride	Vagal stimulation and possible enhanced ciliary activity
Mucolytic	
Acetylcysteine	Destruction of disulfide bonds
Dornase	Direct digestion of DNA and indirect enhancement of mucous proteolysis

1. ยากดอาการไอ (Antitussives หรือ Cough Suppressants)

เป็นยาที่กดอาการไอ ที่ออกฤทธิ์โดยกดศูนย์ไอในสมอง จึงเหมาะสมที่จะใช้กับอาการไอชนิดไอแห้ง และไม่มีเสมหะ ยากดอาการไอแบ่งออกได้เป็น narcotic antitussives ที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ codeine และ hydrocodone และ non-narcotic antitussives ซึ่งได้แก่ dextromethorphan, noscapine และ levopropoxyphene napsylate ส่วนยา benzonatate ออกฤทธิ์ลดการกระตุ้น cough receptor ที่ส่วนปลาย

1.1 Codeine

Codeine เป็น narcotic antitussives ที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดตัวหนึ่ง ยานี้มีฤทธิ์ลดอาการไอได้ดีมาก และเกิดการเสพติดน้อยกว่า morphine ยาออกฤทธิ์กดศูนย์ไอ (cough center) ใน medulla ทำให้อาการไอลดลง ยาสามารถกดศูนย์การหายใจ (respiratory center) และทำให้สงบประสาท (sedation) ด้วย codeine มีฤทธิ์แก้ปวดอ่อนๆ และทำให้เยื่อเมือก (mucosa) ของทางเดินหายใจแห้ง และสารเมือก (mucus) เหนียว³

ผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดหรือโรคถุงลมโป่งพอง (pulmonary

emphysema) ต้องระวังการใช้ยา codeine เพราะยากด reflex ของการไอและทำให้เสมหะเหนียวมากขึ้น ผู้ป่วยที่ใช้ยาคิดต่อกันเป็นเวลานานอาจเกิดการติดยาทางร่างกาย (physical dependence) และ/หรือ ทำให้ทนต่อยามากขึ้น (tolerance) ผู้ป่วยที่ทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร หรือขับยานพาหนะ ควรระวังการใช้ยาด้วย เพราะยามีฤทธิ์สงบประสาท

Codeine ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารหลังจากเริ่มรับประทาน ยามักเห็นผลสูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง ยามีระยะครึ่งชีวิตในพลาสมา 2.5-3 ชั่วโมง มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานประมาณ 4 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในตับโดยวิธี O-demethylation, N-demethylation ยามบางส่วนจับกับ glucuronic acid และถูกขับออกทางปัสสาวะ

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ในขนาดที่ใช้รักษาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก กัน มึนงง ใจสั่น (palpitation) สะลึมสะลือ (drowsiness) เป็นต้น

ขนาดรับประทาน ผู้ใหญ่ครั้งละ 10-20 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 120 มก.) เด็ก 2-6 ปี ใช้ในขนาดครั้งละ 2.5-5 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 30 มก.) เด็ก 6-12 ปี ใช้ในขนาดครั้งละ 5-10 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 60 มก.) หรือถ้ากิดตามน้ำหนักตัวเด็กใช้ในขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งเป็น 4 ครั้ง

1.2 Hydrocodone bitartrate (Dihydrocodeinone bitartrate)

Hydrocodone มีฤทธิ์แก้ไอเหมือน codeine แต่แรงกว่า codeine 2-3 เท่า (คิดตามน้ำหนัก) เป็นยาสงบประสาท และทำให้เสพติดมากกว่าด้วย hydrocodone มีฤทธิ์แก้ปวด และทำให้เยื่อทางเดินหายใจแห้ง และสารเมือกเหนียว เช่นเดียวกับ codeine^{3,4}

Hydrocodone ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีฤทธิ์สูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง ยามีระยะการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง ซึ่งนานกว่า codeine และมีระยะครึ่งชีวิต ประมาณ 4 ชั่วโมง ซึ่งยาวกว่า codeine เช่นกัน

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ (dizziness) ชีพ ท้องผูก คอแห้ง ผื่นขึ้น และคัน เป็นต้น

Hydrocodone มีข้อควรระวังในการใช้ยาเช่นเดียวกับ codeine

ถ้าได้รับยาเกินขนาดจนเป็นพิษสามารถแก้ไขได้โดยให้ naloxone hydrochloride หรือ levallorphan tartrate ซึ่งเป็น opiate antagonists

ขนาดรับประทานคือ ผู้ใหญ่ครั้งละ 5-10 มก. วันละ 4 ครั้ง เด็กคิดตามน้ำหนักตัว ในขนาด 0.6 มก./กก./วัน แบ่งเป็น 3-4 ครั้ง

1.3 Dextromethorphan [(d-3-methoxy-N-methylmorphinan หรือ (+)-3-methoxy-17-methyl-9,13,14-morphinan]

Dextromethorphan เป็น dextrorotatory form ของ methyl ether ของ levorphanol ซึ่งต่างจาก 1-isomer ที่ไม่มีฤทธิ์แก้ปวด ไม่เสพติด และกดระบบประสาทเพียงเล็กน้อยหรือไม่กดเลยนอกจากจะใช้ในขนาดสูงกว่าปกติเท่านั้น ยาไม่กดการหายใจด้วยนอกจากจะใช้ขนาดสูงมาก. Dextromethorphan มีฤทธิ์พอกับ codeine ในการกด reflex การไอ ทำให้ลดอาการไอ ยาไปเพิ่ม threshold ของศูนย์ไอ โดยไม่มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจและขับเสมหะ (expectoration) ยาไม่กดการทำงานของ cilia ไม่รบกวนระบบทางเดินอาหาร และไม่ทำให้วังสละลิมสลือเหมือน codeine ในขนาดที่เป็นพิษ ยาทำให้เกิดอาการง่วงง (stupor) อาการเดินผิดปกติ และอาจทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้มสูง (enphoria) แต่เนื่องจากว่ายามีสูตรโครงสร้างของ morphinan จึงอาจแก้ไขความเป็นพิษของยาด้วย naloxone^{4,5}

Dextromethorphan ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร ยาเริ่มเห็นผลภายใน 15-30 นาที และมีระยะเวลาออกฤทธิ์ประมาณ 3-6 ชั่วโมง ยาในขนาดที่ใช้แก้ไอมีผลข้างเคียงน้อย ที่อาจพบได้แก่ คลื่นไส้ สละลิมสลือ เวียนศีรษะ

Dextromethorphan เป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากตัวหนึ่ง ในการบรรเทาอาการไอที่เกิดจากการระคายเคืองที่ลำคอหรือหลอดลม เช่น ที่เกิดจากหวัดหรือจากการสูดดมเอาสารระคายเคืองเข้าไป⁶ ยาใช้ไม่ได้ผลหรือไม่ควรนำมาใช้กับการไอชนิดเรื้อรัง เช่น ที่เกิดจากโรคหืด, โรคถุงลมโป่งพอง หรือจากการสูบบุหรี่ Dextromethorphan ไม่ควรใช้กับอาการไอที่มีเสมหะมาก ๆ เพราะทำให้เกิดการคั่งของเสมหะเมื่อใช้ยาแล้วแต่ผู้ป่วยยังไอเกินกว่า 1 สัปดาห์ หรือมีไข้ ผื่น หรือปวดศีรษะบ่อยๆ ควรแนะนำให้ปรึกษาแพทย์

Dextromethorphan ไม่ใช้กับผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาจำพวก mono-amine oxidase inhibitors อยู่ ยาผสมเข้าไม่ได้ (incompatible) กับยาพวก penicillins, tetracyclines, salicylates, sodium phenobarbital, hy-

driodic acid และ iodide ของโซเดียมหรือโปแตสเซียมความเข้มข้นสูงๆ

ขนาดที่ใช้ผู้ใหญ่รับประทานครั้งละ 10-20 มก. ทุก 4 ชั่วโมง หรือ ครั้งละ 30 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 120 มก.) เด็กอายุ 2-6 ปี รับประทานครั้งละ 2.5-5 มก. ทุก 4 ชั่วโมง หรือ 7.5 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 30 มก.) เด็กอายุ 6-12 ปี รับประทานครั้งละ 5-10 มก. ทุก 4 ชั่วโมง หรือครั้งละ 15 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 60 มก.) หรือถ้าคิดตามน้ำหนักตัวเด็ก รับประทานในขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งเป็น 3-4 ครั้ง

1.4 Noscapine

เป็นอัลคาลอยด์ benzyloquinoline ของฝิ่นที่มีปริมาณมากเป็นที่สองรองจาก morphine ยามีฤทธิ์กดอาการไอพอกับ codeine แต่ไม่ทำให้เสพติด ไม่ทำให้เคลิบเคลิ้ม และไม่มีฤทธิ์แก้ปวด ยาสามารถทำให้เกิดการหลั่งฮีสตามีน อาจเกิดอาการง่วงซึม สงบประสาท หลอกลมหายใจ ความดันเลือดลดลงชั่วคราว มีผื่นหรือแพ้ได้ ขนาดสูงอาจกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง กระตุ้นการหายใจ และเพิ่มการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ ในสัตว์ทดลองยาในขนาดสูงมาก อาจทำให้ชัก

ในทางคลินิก noscapine ใช้ลดอาการไอชนิดไอแห้งและไม่มีเสมหะ ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ ง่วงซึม คลื่นไส้ เยื่อจมูกอักเสบ เยื่อบุตาอักเสบ และเป็นผื่น เป็นต้น⁶⁻⁸

ขนาดรับประทาน สำหรับผู้ใหญ่ คือ ครั้งละ 15-30 มก. วันละ 4-6 ครั้ง

1.5 Levopropoxyphene napsylate

เป็นยากดอาการไอที่ไม่มีฤทธิ์บรรเทาปวดเหมือน (dextro) propoxyphene แต่ยามีความแรงน้อยกว่า codeine⁸ ยามีผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ง่วงซึม มึนงง เป็นผื่นลมพิษ แสบยอกคอ ห้องเสียง ปวดข้อสวามะ เป็นต้น ขนาดรับประทานสำหรับผู้ใหญ่คือครั้งละ 60-100 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกิน 600 มก./วัน) ภายหลังจากรับประทานยา ต้องระมัดระวังการขับรถ และการทำงานกับเครื่องจักรกล

1.6 Benzonatate[2,5,8,11,14,17,23,26-Nonaoxaooctaxosan-28-yl p-(butylamino) benzoate]

Benzonatate เป็นอนุพันธ์ polyglycol ที่มีสูตรโมเลกุลเป็นเส้นยาว มีสูตรโครงสร้างคล้าย tetracaine และ procaine Benzonatate ถูกค้นพบเมื่อ พ.ศ. 2499 มีฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ ถ้าทาที่เยื่อเมือกบุทางเดินหายใจ จะทำให้ชาในทางเดินหายใจจึงมีประโยชน์ในการทำ bronchoscopy ปัจจุบันได้นำ benzonatate มาใช้เป็นยาลดอาการไออย่างแพร่หลาย เพราะยาขัดขวาง afferent pathway ของ reflex การไอ และมีฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางด้วย กล่าวคือยาออกฤทธิ์ที่ stretch receptors และ cough receptors ของ vagal afferent fibers ที่ถุงลมปอด (alveoli) เยื่อหุ้มปอดและหลอดลม (bronchi) และยาขัดขวางการถ่ายทอดกระแสประสาทที่ระดับ vagal nuclei ของ medulla ยากด polysynaptic reflexes ที่ไซสันหลังอย่างแรงด้วย แต่ในขนาดที่ใช้แก้ไอยาไม่กดการหายใจ ถ้าฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ยาอาจกระตุ้นการหายใจด้วยซ้ำ มีรายงานว่ายาเพิ่มความลึกและความถี่ของการหายใจ, เพิ่ม minute volume และ vital capacity ในคนที่เป็นโรคหอบหืด ทำให้ลดอาการ dyspnea จึงทำให้เชื่อว่ายาามีประโยชน์ในคนไข้โรคหอบหืด ยาถูกนำมาใช้ลดอาการไอในโรคอื่น ทั้งชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรังอย่างกว้างขวางด้วย เช่น ในโรคหวัด, ปอดบวม, หลอดลมอักเสบ, ไอกรน, หอบหืด, วัณโรค, โรคถุงลมปอดโป่งพอง และเนื้องอกในทางเดินหายใจ^{4,8}

ในการทดลองบรรเทาอาการไอในห้องปฏิบัติการ ทั้งในคนและสัตว์พบว่า ยามีฤทธิ์พอกกับ codeine ยามีผลข้างเคียงน้อยแต่อาจพบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องปั่นป่วน ท้องผูก แน่นจมูก ปวดศีรษะ สะลึมสะลือ เวียนศีรษะเล็กน้อย สงบระงับรู้สึกศีรษะหมุน ผื่นคัน มีความรู้สึกเย็นตาร้อนๆ หน้าอกชา หนาวสั่น และอาจเกิดแพ้ยา หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ได้ ถ้าเคี้ยวยาจะทำให้ปาก ล้น และลำคอชา จึงให้รับประทานโดยไม่ต้องเคี้ยว ถ้าได้รับยาเกินขนาด อาจเกิดผลในทางกระตุ้นสมองก่อน, ล้น, กระสับกระส่าย และชักได้ ต่อมาอาจตามด้วยอาการกดสมองอย่างมาก

ขนาดที่ใช้ ผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ให้รับประทานในขนาดครั้งละ 100 มก. เท่ากัน วันละ 3-6 ครั้ง ส่วนเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี ไม่แนะนำให้ใช้นี้ ยาออกฤทธิ์ภายใน 15-20 นาที ภายหลังรับประทาน และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ ประมาณ 3-8 ชั่วโมง

1.7 Diphenhydramine hydrochloride

Diphenhydramine เป็นยาด้านฮีสตามีนกลุ่ม ethanolamine มี

ฤทธิ์ลดอาการไอได้โดยออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง เพราะพบว่าในสัตว์ทดลองที่ทำให้ไอโดยกระตุ้นที่ศูนย์ไอโดยตรง diphenhydramine สามารถยับยั้งอาการไอได้ และเนื่องจากยามีฤทธิ์ anticholinergic ยาจึงใช้ลำพังหรือร่วมกับยาอื่น เช่น benztropine, beperiden, levodopa เป็นต้น เพื่อลดอาการ Parkinsonism หรือ อาการ extra-pyramidal effect จากการใช้อื่น⁴

ยาสามารถลดอาการไอในคนที่ไอเรื้อรัง และในคนที่ทดลองกระตุ้นให้ไอในห้องปฏิบัติการ โดยไม่มีความสัมพันธ์หรือมีความสัมพันธ์แต่เพียงเล็กน้อยกับฤทธิ์สงบประสาทของยา ยาในขนาดรับประทาน 25 มก. สามารถลดอาการไอได้โดยไม่เกิดอาการระคายเคืองเลย ขณะที่ยาในขนาด 50 มก. อาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองและง่วงนอนอย่างมากในคนที่ไวต่อยา จึงอาจใช้เป็นยานอนหลับในขนาด 50 มก. โดยรับประทานก่อนนอนครึ่งชั่วโมงหรือใช้เป็นยาแก้เมาเรือ โดยรับประทานก่อนออกเดินทางครึ่งชั่วโมง

สำหรับการใช้เป็นยาแก้ไอ Diphenhydramine ในขนาด 25 มก. ใช้บรรเทาอาการไอที่เกิดจากการระคายเคืองที่ลำคอหรือหลอดลม อาการไอที่เกิดจากหวัดหรือการแพ้ และอาการไอที่เกิดขึ้นในคอนกลางคืนซึ่งทำให้รบกวนการนอน ขนาดที่สูงกว่านี้อาจทำให้ง่วงและปากแห้งเนื่องจากมีฤทธิ์คล้าย atropine ยาสามารถเสริมฤทธิ์กับผลการกดระบบประสาทของแอลกอฮอล์, tranquilizers, ยาสงบประสาท และยานอนหลับ และเสริมฤทธิ์ยา anticholinergic อื่น

ดังนั้น ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในคนที่ทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล ขัยานพาหนะ เพราะยาอาจทำให้ง่วงและเป็นสาเหตุของอุบัติเหตุได้ ยาไม่ควรนำมาใช้กับคนที่ เป็นโรคต้อหินชนิด narrow-angle และ ต่อมลูกหมากโต

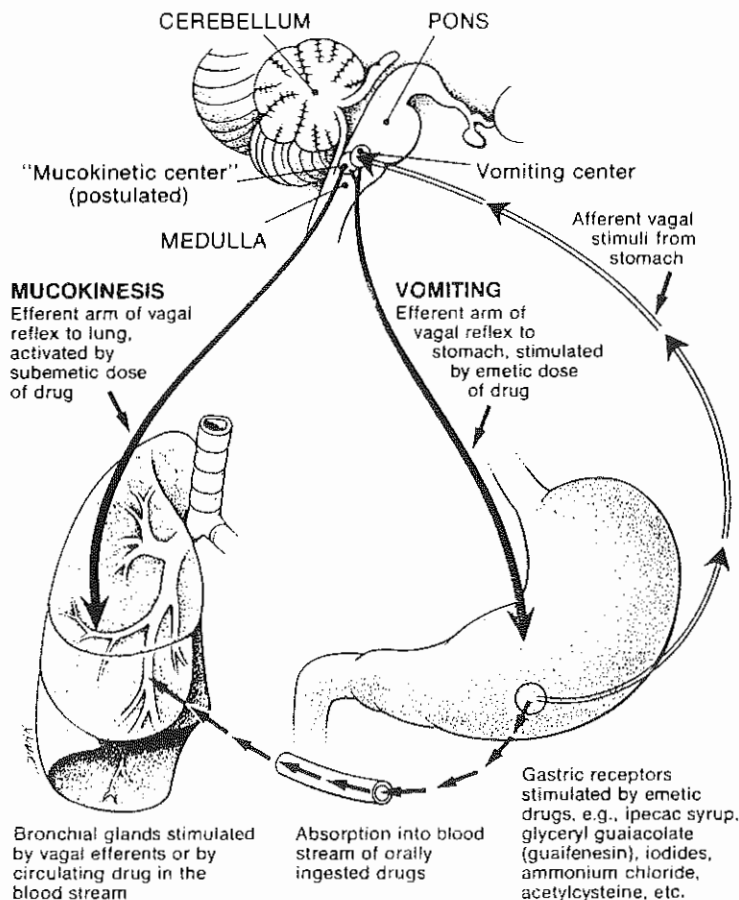
ขนาดที่ใช้แก้ไอ ผู้ใหญ่รับประทานครั้งละ 25 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 150 มก.) เด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานในขนาดเดียวกับผู้ใหญ่ เด็กอายุ 6-12 ปี รับประทานครั้งละ 12.5 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 75 มก.) เด็กอายุ 2-6 ปี (ภายใต้การดูแลของแพทย์) รับประทานครั้งละ 6.25 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 25 มก.) แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้กับเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี

2. ยาขับเสมหะ (Expectorants)

เป็นยาที่ช่วยกระตุ้นให้มีการขับเสมหะ เพิ่มปริมาณของเหลวจากทางเดินหายใจมากขึ้น และทำให้เสมหะเหนียวน้อยลง ยาเพิ่มการพัดโบกของ cilia และการเคลื่อนที่ของของเหลวจากหลอดลม (tracheobroncheal tree) สู่ลำคอ ทำให้พาล้าง

แปลกปลอมและสิ่งที่ทำให้เกิดการระคายเคืองในทางเดินหายใจออกมาด้วย การเพิ่มการขับของเหลวทำให้เยื่อเมือกในทางเดินหายใจชุ่มชื้น และลดการระคายเคือง ยาในกลุ่มนี้มีมาก (ตารางที่ 3) แต่ที่สำคัญคือ guaifenesin, ammonium chloride และ ผลึกมันต์ที่มีไอโอดีน ยาออกฤทธิ์โดยการไปกระตุ้น gastric receptors ทำให้มี gastropulmonary vagal reflex ซึ่งไปทำให้การขับของเหลวมากขึ้น (รูปที่ 1) และยาอาจไปกระตุ้น bronchial glands และ secretory mucosa cells โดยตรงด้วย ทำให้มีการสร้างและขับของเหลวออกมามากขึ้น ความเหนียวหนืด (viscosity) ของเสมหะจึงลดลง ด้วยและขับออกง่ายขึ้น 9, 10

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาขับเสมหะซึ่งออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น gastric receptor ในกระเพาะอาหาร แล้วเกิด vagal reflex ไปเพิ่มสารน้ำกักตุนในทางเดินหายใจ (จาก Ziment²³)



2.1 Guaifenesin (Glyceryl guaiacolate, Guaianesin)

Guaifenesin เป็น glycerol ether ของ guaiacol เตรียมโดยการกลั่น glycerol กับ guaiacol จึงเรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า glyceryl guaiacolate ในสัตว์ทดลอง ยาเพิ่มการขับสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจและเพิ่มการพัดโบกของ cilia แต่ต้องใช้ขนาดสูงกว่าที่บริษัทแนะนำ (100-200 มก.) จึงทำให้ตกเถียงกันว่า ขนาดที่ใช้ทางคลินิกจะให้ผลการรักษาจริงหรือไม่ รายงานการรักษาทงคลินิกก็มีทั้งที่เห็นผลของยาและไม่เห็นผลของยา รายงานส่วนใหญ่พบว่ายาทำให้การขับเสมหะออกง่ายขึ้น แต่ขนาดที่ลดความเหนียวหนืดของเสมหะและทำให้ขับง่ายขึ้นจะอยู่ระหว่าง 300-600 มก. ขนาดรับประทานวันละ 800 มก.ตามที่บริษัทแนะนำไม่พบว่า มีผลคงกล่าว รายงานว่าขนาดครึ่งละ 600 มก.เพิ่มการพัดโบกของ cilia ขนาดสูงขึ้นไปอีกทำให้อาเจียนได้ บางคนเชื่อว่า guaifenesin มีฤทธิ์ขยายหลอดลมอ่อนๆ ด้วย เพราะสาร glycerol ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว

Guaifenesin ได้ถูกนำมาใช้ในอาการไอที่เกิดจากหวัด หลอดลมอักเสบ กล้องเสียงอักเสบ ลำคออักเสบ ไอกรน ใช้หัตถ์ใหญ่ หัก และโพรงจมูกอักเสบเรื้อรัง ยานำมาใช้ผสมกับยาอื่นๆ อย่างแพร่หลาย เช่น ยาขยายหลอดลม, decongestants codeine¹¹

ยามีผลข้างเคียงน้อย แต่ผลข้างเคียงที่อาจพบได้มี กลืนไส้ อาเจียน ยาลดการเกาะของเกร็ดเลือด (platelets) ทำให้เลือดแข็งตัวช้า ขนาดสูงมากทำให้วังงไค อาจทำให้เกิดผลบวกเท็จเมื่อตรวจ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) และ vanillylmandelic acid (VMA) ในปัสสาวะ

ขนาดที่ใช้ ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานครึ่งละ 200-300 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 2.5 กรัม) เด็กอายุ 2-5 ปี รับประทานครึ่งละ 50-100 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 600 มก.) เด็กอายุ 6-11 ปี รับประทานครึ่งละ 100-200 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 1.2 กรัม) เด็กต่ำกว่า 2 ปี ต้องปรับขนาดให้เหมาะสมที่แต่ละบุคคล

2.2 สารประกอบของเกลือ

สารเกลือหลายชนิดที่มีรายงานว่าอาจช่วยขับเสมหะให้ออกง่ายขึ้น ได้แก่ ammonium carbonate, ammonium bicarbonate, ammonium chloride, sodium chloride, sodium iodide, sodium bicarbonate, sodium

citrate, potassium citrate, potassium iodide, potassium acetate, antimony potassium tartrate และ calcium iodide เป็นต้น ในบรรดาเกลือเหล่านี้ potassium iodide และ ammonium chloride เป็นสารที่พบบ่อยในตำรับยาขับเสมหะ

2.2.1 Potassium iodide

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีไอโอดีนหรือไอโอไดค์เป็นองค์ประกอบมีมาก เช่น hydriodic acid (1.4 %), iodinated glycerol (iodopropylideneglycerol), potassium iodide, Lugol's solution, และ sodium chloride เป็นต้น ในบรรดาผลิตภัณฑ์เหล่านี้ potassium iodide เป็นยาที่รู้จักและใช้กันอย่างกว้างขวางมากที่สุด

Potassium iodide ถูกนำมาใช้เป็นยาขับเสมหะและลดความเหนียวของเสมหะในโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง, หลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis), หอบหืด, ถุงลมโป่งพอง และยังใช้ช่วยรักษา cystic fibrosis, ไพรองมูกอักเสบเรื้อรัง และป้องกัน atelectasis ภายหลังผ่าตัด^{11,12}

Iodide ถูกดูดซึมในรูป iodinated amino acid หลังจากนั้น iodide กระจายอยู่ในน้ำนอกเซลล์อย่างกว้างขวาง iodide สะสมมากที่สุดที่ต่อมไทรอยด์และถูกปล่อยออกมาสู่กระแสเลือดในรูปของ thyroid hormone iodide ถูกขับออกมากับน้ำลายและน้ำย่อยกระเพาะอาหาร ในความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นของ iodide ในน้ำนอกเซลล์

Potassium iodide เพิ่มการขับสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจและลดความเหนียวของเสมหะโดย

2.2.1.1 กระตุ้น afferent receptor ที่กระเพาะอาหาร แล้วมี vagal reflex โดยผ่านทาง mucokinetic center ซึ่งอยู่ใกล้กับ vomiting center ที่ medulla oblongata (gastropulmonary mucokinetic vagal reflex) ไปเพิ่มการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ

2.2.1.2 iodide ไปสะสมที่ bronchial gland และกระตุ้นให้หลั่งสารคัดหลั่งโดยตรง และโดยวิธีเดียวกันนี้ยากระตุ้นต่อมน้ำลาย, ต่อมน้ำมูก และต่อมน้ำตา ให้หลั่งน้ำลาย น้ำมูก และน้ำตา

2.2.1.3 iodideกระตุ้นเอ็นไซม์ย่อยโปรตีนให้ย่อยสลาย mucoprotein คืบขึ้น (mucolytic effect)

2.2.1.4 iodideกระตุ้น cilia ให้โบกพัดเพื่อทำความสะอาดมากขึ้น (mucociliary clearance)

2.2.1.5 มีหลักฐานว่า iodide สามารถลดอาการอักเสบได้ ดังนั้นจึงอาจลดอาการอักเสบในโรคหลอดลมอักเสบ, ปอดอักเสบ และหอบหืด

อย่างไรก็ตามยาอาจมีผลข้างเคียงได้เมื่อได้รับยาเป็นเวลานาน และ/หรือ ในขนาดสูงอาจเกิดอาการพิษจาก iodide ซึ่งเรียกว่า iodism ได้แก่ อาการน้ำมูก น้ำตา น้ำลาย ออกมามาก (hypersecretion), ต่อมน้ำลาย parotid และ/หรือ submaxilar บวมอักเสบ, ต่อมน้ำตาบวม, หนังตาบวม, ระคายเคืองนัยน์ตา, ภาวะแพ้อาหาร, ท้องเสีย, เกิดสิว, ปากมีรสไอโอดีน, ปวดเหงือกและฟัน หรือลำคอ ปาก และ/หรือ ลำคามีแผล, คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดศีรษะ, ปวดท้อง, น้ำท่วมปอด, กล้องเสียงและ/หรือต่อมทอนซิลอักเสบ นอกจากนี้ยังอาจมีอาการเซ้า, nervousness, นอนไม่หลับ, Parkinsonism, impotence เป็นต้น ถ้าได้รับยามานาน ยาสามารถกดการทำงานของต่อมไทรอยด์ทำให้เกิด hypothyroidism, ต่อมโตขึ้น, คอพอก myxedema, และแม้แต่เป็นมะเร็งชนิด adenoma ได้ เพราะฉะนั้นจึงควรใช้ potassium iodide เป็นระยะเวลาสั้นๆ เท่านั้น, ยายังไปเพิ่มฤทธิ์ของ anti-thyroid drug และ lithium และทำให้โปแตสเซียมในเลือดสูงเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีโปแตสเซียม หรือยาขับปัสสาวะชนิด potassium sparing

ผู้ป่วยที่ใช้ยาคิดต่อกันเกิน 2-3 เดือน ควรทำการตรวจสอบหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ (ทดสอบ T_4 และ TSH) สตรีตั้งครรภ์ห้ามใช้ยานี้เพราะยาทำให้ต่อมไทรอยด์ของทารกในครรภ์ทำงานผิดปกติ ได้แก่ คอพอกธรรมดา, hypothyroidism, thyrotoxic เป็นต้น

ผู้ป่วยที่แพ้ยาอาจเกิดอาการบวมตามตัวเพราะแพ้ (angio-neurotic edema), กล้องเสียงบวม, เลือดออกที่ผิวหนังหรือที่เยื่อเมือกและอาการ serum sickness เช่น มีไข้, ปวดข้อ, ต่อมม้ามโต และ eosinophilia เป็นต้น ดังนั้นจึงห้ามใช้ยานี้กับบุคคลที่เคยแพ้ยาหรือไวต่อยา, ผู้ป่วย hypothyroidism หรือ hyperthyroidism, เด็กที่เป็นโรค cystic fibrosis, ผู้ป่วยคอพอก, เป็นผื่น, มีโปแตสเซียมในเลือดสูง รวมทั้งผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเฉียบพลันและวัณโรคด้วย

ขนาดที่ใช้รับประทานของ potassium iodide คือครั้งละ 300-600 มก. วันละ 3-4 ครั้ง อนึ่ง iodinated glycerol (Organidin) เป็นสารประกอบไอโอดีนอีกชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ และใช้ในขนาดครั้งละ 60 มก. (ผสมกับน้ำ) วันละ 4 ครั้ง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ขนาดรับประทานของยาขับเสมหะและยาละลายเสมหะ

ยา	ขนาดปกติ
Guaifenesin (glyceryl guaiacolate)	400 มก. วันละ 4-6 ครั้ง
Potassium iodide	300-1,200 มก. หรือ 5-20 หยดของสารละลายย้อมตัว วันละ 3-4 ครั้ง
Iodinated glycerol	60 มก. หรือ 2 มล. ของสารละลาย 5 % วันละ 4 ครั้ง
Calcium iodide	0.3-1.0 กรัม
Sodium iodide	1-3 กรัม/วัน (ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ)
Hydriodic acid	15 มล. ของน้ำเชื่อมที่มียา 65-75 มก./5มล.
Ammonium chloride	0.3 - 1.0 กรัม วันละ 3 ครั้ง
Sodium chloride	0.3 - 1.0 กรัม
Bromhexine	8-16 มก. วันละ 3 ครั้ง
Terpin hydrate	300 มก. วันละ 4 ครั้ง
Syrup of ipecac	0.5 - 2.0 มล. วันละ 3 ครั้ง
Acetylcysteine	200 มก. วันละ 3 ครั้ง
Methylcysteine	200 มก. วันละ 2-3 ครั้ง
S-Carboxymethylcysteine	375-750 มก. วันละ 4 ครั้ง
น้ำ	วันละ 6-8 แก้ว หรือ ตามความต้องการของแต่ละคน

2.2.2 Ammonium chloride

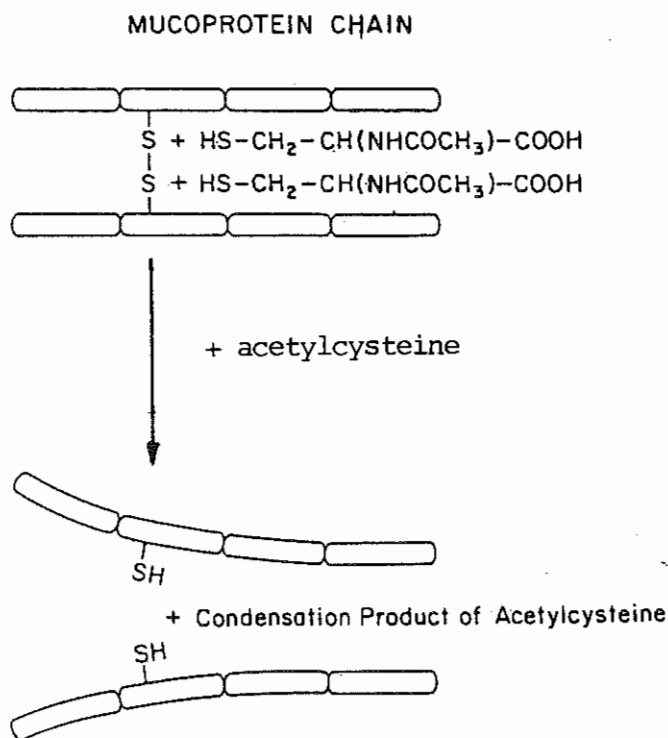
Ammonium chloride เป็นการขับสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจและช่วยขับเสมหะ แต่มีฤทธิ์อ่อนกว่า potassium iodide ตามปกติมักไม่ใช้ ammonium chloride เพื่อการขับเสมหะตามลำพัง เพราะยาอาจมีฤทธิ์อ่อนเกินไปเมื่อเพิ่มขนาดยาขึ้นก็สามารถทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และเกิดภาวะเป็นกรดชนิด (systemic metabolic) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคตับ, ไต และ/หรือปอดที่ไม่สามารถกำจัด ammonium ได้ ดังนั้น ammonium chloride มักใช้ผสมอยู่กับยาขับเสมหะอื่นในตำรับต่างๆ

Ammonium chloride เป็นการขับสารคัดหลั่งทางเดินหายใจ โดยกระตุ้น receptor ที่กระเพาะอาหารแล้วเกิด gastropulmonary mucokinetic vagal reflex ไปเพิ่มการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ ammonium chloride ทำให้ร่างกายเกิดภาวะกรด เพราะเมื่อ ammonium ion ถูกเปลี่ยนเป็น urea ที่ตับจะปล่อย H^+ ออกมาพร้อมกับ Cl^- (ammonium chloride 1 กรัม มี chloride 18.7 mEq) ทำให้ pH ของเลือดและปัสสาวะลดลง ยาจึงถูกนำมาใช้แก้ไขภาวะต่างจาก metabolic ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติด้วย และใช้ทำให้ปัสสาวะเป็นกรดเพื่อเร่งการขับตะกั่วและยาบางอย่าง เช่น amphetamine และ quinidine เป็นต้น หรือเพื่อเพิ่มอำนาจการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินปัสสาวะของยา methenamine (เพราะยาแตกตัวเป็น formaldehyde มากขึ้น) ammonium chloride ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคตับวาย ตับแข็ง, uremia หรือมีภาวะ respiratory acidosis

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ระบายท้อง กระเพาะอาหาร, เกิด systemic hyperchloremic acidosis และถ้าผู้ป่วยเป็นโรคตับหรือขาดเอนไซม์ ornithine transcarbamylase หรือ carbamyl phosphate synthetase ผู้ป่วยเป็นโรคตับอาจเกิดการสะสมของ ammonia จนเป็นพิษซึ่งมีอาการต่างๆ ได้แก่ ปวดศีรษะ ง่วงซึม อาเจียน สับสน pallor เหงื่อออกมาก ระบายน้ำ hyperventilation หรือหายใจไม่เป็นจังหวะ หัวใจเต้นช้าหรือไม่สม่ำเสมอ twitching, asterixis, encephalopathy, tonic convulsion และ hepatic coma สารละลายต่างที่อาจแก้ไขภาวะกรดนี้ได้แก่ sodium bicarbonate, sodium lactate, sodium acetate และ sodium citrate เป็นต้น

ขนาดรับประทานของ ammonium chloride ที่ช่วยขับเสมหะคือ ครั้งละ 300-1,000 มก. วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์แตกสลายสาย mucoprotein
ในเสมหะของยา acetylcysteine



3. ยาละลายเสมหะ (Mucolytics)

ยาละลายเสมหะ เป็นสารที่สามารถทำให้โมเลกุลของ mucopoly saccharides (mucoprotein) ขนาดใหญ่แตกออกเป็นก้อนเล็กลง (รูปที่ 2) เข้าใจว่าโดยวิธี depolymerization ทำให้เสมหะมีความเหนียวหนืดน้อยลงและสามารถละลายน้ำได้มากขึ้น^{11,13} ยาละลายเสมหะที่สำคัญคือ N-acetylcysteine methylcysteine, carbocysteine และ bromhexine ทำให้เสมหะอ่อนตัวและเหลวลงได้โดยการทดลองในหลอดแก้ว

3.1 Acetylcysteine (N-Acetyl-L-cysteine)

Acetylcysteine เป็น N-acetyl derivative ของ L-cysteine และการเตรียมก็เตรียมจาก acetylation ของ L-cysteine โดยตรง ยาจึงมีกลิ่นกรุน้ำส้มอ่อนๆ และมีรสเปรี้ยว ยาที่ใช้บ่อยมักทำเป็นรูปของสารละลายเกลือโซเดียม และปรับ pH ให้เป็น 7 ด้วย sodium hydroxide สารละลายของยามีกลิ่นและรสของ

hydrogen sulfide ซึ่งถูกปลดปล่อยออกมาจากการทำปฏิกิริยากับค่าง ขวดยาที่ยังไม่เปิด ควรเก็บไว้ในที่อุณหภูมิประมาณ $15-30^{\circ}\text{C}$ แต่ถ้าเปิดออกให้ถูกกับอากาศแล้ว เนื่องจากยา เป็นสารพวก reducing agent ควรเก็บไว้ในตู้เย็น $2-8^{\circ}\text{C}$ เพื่อลด oxidation และ ใช้ภายใน 96 ชั่วโมง ระวังไม่ให้ยาถูกกับสารพวก oxidising agents เช่น hydrogen peroxide เพราะจะเกิดปฏิกิริยากัน และควรเก็บยาไว้ในภาชนะที่ยาไม่ทำปฏิกิริยา ด้วย เช่น แก้ว พลาสติก อลูมิเนียม โครเมียม เงินและเหล็กกล้า ไม่ควรให้ยาสัมผัสกับยาง เหล็ก และทองแดง เพราะจะเกิดปฏิกิริยาและปล่อยก๊าซ hydrogen sulfide ออกมา

Acetylcysteine ลดความเหนียวหนืดของเสมหะและทำให้เสมหะ ถูกขับออกมาง่ายขึ้นโดยการไค การลดความเหนียวของเสมหะเกิดจากการที่ยามี sulfhydryl group (-SH) ที่อิสระ ซึ่งสามารถไปแตก disulfide linkages ของ mucopolysaccharide ของเสมหะให้แยกออกจากกันโดยวิธี reduction ได้ ดังนั้นยาจะ คงมีประสิทธิภาพดีต่อเมื่อยังเป็น reducing agent มี sulfhydryl group ที่อิสระอยู่ ถ้ายาถูก oxidise ไปบางส่วนก็จะทำให้ประสิทธิภาพลดลง และถ้าถูก oxidise จนหมดก็ จะไม่มีฤทธิ์ในการแตก disulfide bonds ปฏิกิริยาการแตก disulfide bonds ด้วย acetylcysteine จะเกิดได้ดีที่สุดที่ pH 7-9 และมี hydrogen sulfide, acetate และ cysteine เกิดขึ้นด้วย^{12,14}

การใช้ยาอาจใช้โดยวิธีการสูดดมเข้าไป , โดยพ่นเป็นละอองแล้วสูดดมหรือฉีดเข้าไปในหลอดลมด้วยสารละลาย 10-20% ยาทำให้เสมหะเหลวลงและช่วยขับออกมาด้วย การที่ยาช่วยขับเสมหะอาจเกิดจากองค์ประกอบหลายอย่างด้วยกันคือ

3.1.1 เสมหะมีความเหนียวหนืดน้อยลง ทำให้ขับง่ายขึ้น

3.1.2 acetylcysteine กระตุ้นการพัดโบกของ cilia และ hydrogen sulfide ที่เกิดขึ้นก็ช่วยกระตุ้นให้พัดโบกมากขึ้น

3.1.3 ทางเดินหายใจ ขับสารละลายที่เป็นน้ำและมีความหนืดน้อยออกมา

3.1.4 ยากระตุ้น cough receptor ทำให้ไอออกมาในผู้ป่วยโรคหอบหืด, หลอดลมอักเสบ, atelectasis, cystic fibrosis, ทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง, หลังผ่าตัดหรือบาดเจ็บทรวงอก ยาอาจทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) มากยิ่งขึ้น ดังนั้นจึงมีการใส่ยาขยายหลอดลม เช่น Isoproterenol เข้าไปด้วยหรือให้เข้าไปก่อนเพื่อกระตุ้น B_2 -adrenergic receptors ของทางเดินหายใจ ทำให้หลอดลมขยาย แต่ก็ไม่ได้ผลเสมอไป ถ้าอาการหลอดลมหดเกร็งยังคงมีอยู่ ควรหยุดยา

acetylcysteine เสีย และถ้าผู้ป่วยไม่สามารถไอเอาเสมหะออกมาได้พอเพียง อาจต้องใช้วิธีดูดเอาเสมหะออก Isoproterenol อาจเป็นอันตรายกับผู้ที่ที่เป็นโรคหัวใจ เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) เพราะ isoproterenol สามารถกระตุ้น β_1 -adrenergic receptors ที่หัวใจด้วย อาจทำให้หัวใจหยุดได้ ผลข้างเคียงอื่นๆของ acetylcysteine กับ isoproterenol ที่อาจพบได้ คือ สะลิมสะลือ สั่น ที่ระบะเบาหวี ทางเดินหายใจอุดตันยิ่งขึ้น ซึ่งทำให้เสียชีวิตได้ ควรทำการทดสอบการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยา isoproterenol อย่างเดียว ก่อนที่จะใช้ยาผสม acetylcysteine กับ isoproterenol เพราะผู้ป่วยบางคนกลับตอบสนองต่อ isoproterenol ด้วยอาการหลอดลมหดเกร็ง ผู้ป่วยบางคนตอบสนองด้วยการขยายหลอดลมก็จริง แต่เมื่อใช้ยา isoproterenol ซ้ำๆ บ่อยๆ หรือใช้มากเกินไปกลับเกิดการหดตัวของหลอดลมอย่างรุนแรง มีรายงานว่าทำให้เสียชีวิตได้ ยาผสมนี้ไม่ใช้กับผู้ป่วยที่แพ้ยาไม่ว่าตัวหนึ่งตัวใดในยาผสมนั้น

ถ้าใช้โดยวิธีรับประทาน ยาถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร ยากระตุ้น receptors ในทางเดินหายใจทำให้ vagal reflex ไปทำให้มีการขับสารคัดหลั่งจาก bronchial glands ทำให้สารเมือกในทางเดินหายใจเหลวและอ่อนตัวลง ยายังถูกนำมาใช้ลดความเหนียวของสารเมือกในทางเดินอาหารในโรค cystic fibrosis

ยาไม่ทำให้เกิดการแตก depolymerize ของ DNA, โพรตีน, เซลล์ หรือ fibrin ในเสมหะที่มีหนอง (purulent) ยาทำให้ความเหนียวหนืดลดลงด้วยซึ่งเกิดจากทั้งที่ยาทำให้ mucopolysaccharide แตกออก และเพราะโซเดียมและความเป็นด่างของยาช่วยให้เสมหะลดความเหนียวลง และทำให้ mucopolysaccharide และ DNA สลาย เพราะเอนไซม์ proteases ถูกกระตุ้น

Acetylcysteineไม่ว่าจะถูกดูดซึมจากทางเดินหายใจหรือทางเดินอาหาร จะถูก deacetylate ที่ตับเป็น cysteine และถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปตามขบวนการเปลี่ยนแปลงของ amino acid ตามปกติของร่างกาย ยาจึงมีพิษต่ำ

ในทางคลินิก acetylcysteine นำมาใช้ลดความเหนียวหนืดของเสมหะ อาจใช้ร่วมกับยาหรือการรักษาอย่างอื่น ในโรคของทางเดินหายใจทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น ปอดอักเสบ ปอดบวม หลอดลมอักเสบ วัณโรค โรคหลอดลมพอง หลอดลมอักเสบจากหอบหืดเรื้อรัง, ถุงลมโป่งพอง, primary amyloidosis ของปอด, atelectasis ที่มีเสมหะอุดตันทางเดินหายใจ, cystic fibrosis, ภายหลังการผ่าตัดหรือได้รับบาดเจ็บที่ทรวงอกแล้วมีเสมหะข้นเหนียว, ภายหลังการผ่าตัดระบบหัวใจและหลอดเลือด ยา

ยังถูกนำมาใช้ช่วยในการทำ bronchogram, bronchospirometry, bronchial wedge catheterization และมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ทำ tracheostomy ใส่ endotracheal tube และใช้ช่วยการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคทางเดินหายใจ

ผลข้างเคียงของยาพบน้อย นอกจากจะใช้ในขนาดสูงหรือใช้สารละลายความเข้มข้นสูงหยอดใส่หลอดลมโดยตรงหรือสูดดม เช่น สารละลายของยาความเข้มข้น 20% หยอดใส่หลอดลมหรือสูดดม จะทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็งได้ง่ายกว่าใช้สารละลายของยา ความเข้มข้น 10% อาจทำให้เกิดอาการแสบร้อนที่หลอดลม, พร้อมกับมีกลิ่นหรือรสของกำมะถันหรือ hydrogen sulfide ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และลมหายใจมีกลิ่น ยาอาจกระตุ้นให้ไอและในบางคนยาทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็ง ดังนั้นในผู้ป่วยโรคหอบหืดหรือในโรคหลอดลมอักเสบ ต้องระวังการใช้ยามาก และควรมียาขยายหลอดลมไว้เพื่อแก้ไขและควรหยุดยา acetylcysteine ทันที ในผู้ป่วยบางคนยาอาจทำให้มีการขับสารคัดหลั่งออกจากทางเดินหายใจอย่างมาก (rhinorrhea และ bronchorrhea) จนอาจอุดตัน และถ้าผู้ป่วยไม่สามารถไอเอาออกมาได้หรือ cilia ทำงานได้ไม่ดี เสมหะและสารคัดหลั่งก็จะเคลื่อนลงสู่ปอด ทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซที่ alveoli ลดลง ผู้ป่วยจำพวกนี้ต้องช่วยคุ้ยเอาเสมหะและสารคัดหลั่งออก ดังนั้นการใช้ยา acetylcysteine อย่างปลอดภัยจึงควรมีเครื่องคุ้ยเสมหะไว้ใช้ด้วย การใช้ยาลดอาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อเมือกทำให้เกิดปากอักเสบ (stomatitis), เยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis), กล้องเสียงอักเสบ, หลอดลมอักเสบ, เสียงแหบห้าวมาก, rhinorrhea, อาจพบอาการใช้และหนาวสั่นบางครั้ง การใช้ยาลดอาจยังอาจทำให้เกิด sensitization และผื่นขึ้น ควรใช้ยาคด้วยความระมัดระวังในคนสูงอายุ และผู้ป่วยหนักหรืออ่อนเพลียมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการหายใจ สำหรับการใช้อย่างในสตรีมีครรภ์และสตรีที่อยู่ในระยะให้นมบุตรยังไม่มีการศึกษาดีพอ ในสัตว์ทดลองไม่พบว่ายามีผลต่อ fertility หรือเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ เด็กที่อายุต่ำกว่า 6 ปี หากใช้ยาที่มี isoproterenol ผสมอยู่ ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

Acetylcysteine ผสมเข้าไม่ได้กับยาต่อไปนี้ tetracyclines, erythromycin, ampicillin, amphotericin B, oleandomycin, lipiodol, trypsin, chymotrypsin, iodized oil, hydrogen peroxide สารเหล่านี้สามารถทำปฏิกิริยาเคมี และ/หรือ ฟิสิกส์กับ acetylcysteine ทำให้มีการตกตะกอน มีกลิ่น สีเปลี่ยน และประสิทธิภาพลดลง acetylcysteine อาจใช้ร่วมกับ 2-5% sodium bicarbonate ในขนาดเท่ากัน และอาจใช้ร่วมกับ isoproterenol ด้วย แต่ไม่ควร

นำมาผสมกับสารละลายที่เป็นกรดเพราะเมื่อ pH ลดต่ำกว่า 7 ยาจจะมีประสิทธิภาพลดลง ปกติสารละลายของ acetylcysteine จะอยู่ในรูปเกลือโซเดียม ปรับ pH ให้เป็น 7 ด้วย sodium hydroxide และมี EDTA (0.05 %) ผสมอยู่ เพื่อป้องกันการสลายของ acetylcysteine จากปฏิกิริยา oxidation

Acetylcysteine มีทั้งชนิดที่ใช้พ่น ใช้รับประทานและชนิดฉีด

ชนิดที่ใช้พ่นสูดดม จะเป็นสารละลายความเข้มข้น 10-20% อาจต้องเข้ากับ intermittent positive pressure breathing (IPPB) ยาอาจใช้สูดโดยตรง โดยใช้หน้ากาก (face mask), กระโจม (fore tent), mouth piece, กระโจมศีรษะ (head tent) ไม่ควรใช้เครื่องพ่นละออง (nebulizer) ชนิดมือบีบเพราะให้อุณหภูมิสูง แต่อาจใช้เครื่องพ่นละออง ultrasonic ได้ ถ้าใช้หน้ากาก ควรล้างหน้าล้างปากหลังจากให้ยา เพราะหน้าจะเหนียวและปากมีรสและกลิ่นไม่ดี ไม่ควรใช้เครื่องพ่นละอองที่ใช้ความร้อน เพราะยาอุณหภูมิความร้อนจะสลายตัว

ขนาดที่ใช้สำหรับพ่นโดยใช้หน้ากาก mouth piece หรือ tracheostomy (เช่น ใน cystic fibrosis) คือ 6-10 มล. ของ 10% acetylcysteine solution หรือ 3-5 มล. ของ 20 % acetylcysteine solution วันละ 3-4 ครั้ง ขนาดนี้อาจเปลี่ยนแปลงได้ตั้งแต่ 2-20 มล. ของ 10% หรือ 1-10 มล. ของ 20% acetylcysteine solution ทุก 2-6 ชั่วโมง ถ้าใช้ tent อาจใช้ถึงวันละ 300 มล. ของ 10-20% acetylcysteine solution ถ้าใช้ผสมซึ่งมี acetylcysteine 10% ผสมกับ isoproterenol 0.05% เมื่อใช้กับหน้ากากหรือ mouth piece ใช้ 3-5 มล. ทุก 3-6 ชั่วโมง แต่ไม่ควรเกินวันละ 4 ครั้ง เด็กอายุ 2-6 ปี ใช้ครั้งละ 2-3 มล. วันละ 2 ครั้ง เด็กอายุ 7-14 ปี ใช้ในขนาดครั้งละ 2-3 มล. วันละ 2-3 ครั้ง ระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้งนานประมาณ 15-30 นาที ยาชนิดพ่นนี้เมื่อใช้ไปประมาณ $2\frac{1}{3}$ - $3\frac{1}{4}$ ของในขวด ส่วนที่เหลือจะมีความเข้มข้นมากกว่าปกติควรเติมน้ำกลั่นสำหรับฉีดในปริมาณเท่ากันเข้าไปเพื่อให้เจือจางลง เครื่องมือต่างๆที่นำมาใช้ในการให้โดยวิธีพ่นนี้ต้องล้างให้สะอาดทันทีหลังจากเลิกใช้ มิฉะนั้นจะเกิดการอุดตันหรือเกิดปฏิกิริยากับส่วนที่เป็นโลหะหรือยาง

การให้ยาโดยวิธีพ่นนี้ บางครั้งอาจไม่ดีเท่าการหยดยา เข้าไปที่ทางเดินหายใจโดยตรงซึ่งอาจให้ทาง endotracheal tube, tracheostomy, transtracheal catheter หรือ bronchoscope การให้ยา acetylcysteine ผู้ป่วยมักไอ เพราะเกิดการกระตุ้น cough receptor หรือเกิดการระคายเคืองขึ้น ควรใช้เครื่องดูด

เสมหะช่วยคลุเคลเสมหะออกหลังจากให้ยาไป 2-3 นาที เพราะเสมหะเหล่านี้ถ้าไหลลงสู่หลอดหรืออุดตันจะเป็นอันตราย ผู้ป่วยบางคนไม่สามารถไอออกมาได้ เช่น ผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดหรือได้รับอุบัติเหตุทรวงอก บางทีต้องจัดทำผู้ป่วยให้อยู่ในท่าที่ช่วยให้เสมหะออกมาง่ายขึ้น ด้วย ขนาดที่ใช้โดยวิธีหยอดเข้าทางเค้นหายใจโดยตรงคือครั้งละ 1-2 มล. ของ 10-20% acetylcysteine solution สามารถให้ได้ทุก 1-4 ชั่วโมง

ในต่างประเทศยังมี acetylcysteine ชนิดรับประทานขาย โดยวิธีรับประทานนี้ acetylcysteine อาจกระตุ้นให้มีการขับสารละลายที่เป็นน้ำออกจากทางเค้นหายใจโดย vagal reflex ขนาดที่ใช้รับประทานคือ ครั้งละ 200 มก. หรือวันละ 600 มก. acetylcysteine ชนิดรับประทานสามารถใช้แก้ความเป็นพิษของยา paracetamol (acetaminophen) ได้ด้วย

ในยุโรปได้มีการทดลองให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ในขนาดวันละ 600 มก. การให้ยาโดยวิธีนี้ไม่มีความจำเป็นสำหรับการใช้เพื่อละลายเสมหะถ้าสามารถให้โดยวิธีอื่นได้ และผลของยายังอยู่ในขั้นทดลองเท่านั้น

Acetylcysteine ชนิดฉีดมีประโยชน์มากสำหรับใช้แก้ความเป็นพิษของ paracetamol กล่าวคือยา paracetamol ในขนาดสูงมาก (10-15 กรัมขึ้นไป) จะเป็นพิษต่อตับและทำให้เสียชีวิตได้ อาการพิษจะเกิดภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาในขนาดเป็นพิษเข้าไปจะมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เหงื่อแตกซึด (pallor) ส่วนอาการพิษต่อตับ เช่น ตับโต คีซ่าน หน้าที่ของตับผิดปกติจะปรากฏภายใน 2-5 วัน หลังจากรับประทานยา ถ้าตรวจเลือดจะพบเอ็นไซม์ transaminases และ lactic dehydrogenase ในเลือดสูงขึ้น ที่ตับ paracetamol บางส่วนจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น N-acetyl-p-benzoquinone, N-acetylimidoquinone ซึ่งสามารถจับกับองค์ประกอบของเซลล์โดย covalent bond ทำให้เป็นอันตรายต่อเซลล์และเซลล์ตายได้ ตับอาจวายภายใน 4-7 วัน หลังจากรับประทานยา

สารที่เป็นพิษต่อตับนี้ ถ้ามีน้อยตับสามารถทำลายได้โดยการให้จับกับ glutathione ถ้าสารที่เป็นพิษนี้มีมากเกินไปตับจะมี glutathione ไม่พอที่จะทำลายสารเป็นพิษได้หมด การแก้ไขความเป็นพิษต่อตับทำได้โดยการให้สารที่มี sulfhydryl group เช่น L-methionine, L-cysteine, mercaptamine, cysteamine (เป็นแหล่งของ sulfate สำหรับ conjugation ด้วย แต่มีผลข้างเคียงรุนแรง) และ N-acetylcysteine ซึ่งสามารถผ่านเข้าเซลล์ได้ และสลายไปเป็น L-cysteine มีฤทธิ์แก้พิษเช่นกัน

N-acetylcysteine พบว่าเป็นยาแก้พิษ paracetamol ที่ได้ผลดี

ไม่ว่าจะให้โดยวิธีฉีดหรือกิน ยามีผลข้างเคียงต่ำและคนไข้ทนต่อยาได้ดี ขนาดของยาที่ใช้ถ้าให้โดยวิธีฉีด ให้ยาครั้งแรกในขนาด 150 มก./กก. โดยละลาย acetylcysteine ชนิดฉีด (10-20%) ใน 200 มล. ของ 5% dextrose solution แล้วให้ทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา นานกว่า 15 นาที อีก 4 ชั่วโมงต่อมาให้ยาซ้ำอีกในขนาด 50 มก./กก. โดยผสมกับ 5% dextrose solution 500 มล. หลังจากนั้นให้ครั้งสุดท้ายในชั่วโมงที่ 16 ในขนาด 100 มก./กก. โดยผสมกับ 5% dextrose solution 1,000 มล. รวมยาที่ให้ทั้งหมดคือ 300 มก./กก. ภายใน 20 ชั่วโมง

ส่วนการให้โดยวิธีรับประทาน ถ้าคนไข้ยังรู้สึกตัวควรทำให้อาเจียนก่อน ถ้าไม่รู้สึกตัวอาจต้องใช้วิธีล้างท้องหลังจากนั้นให้รับประทานยาครั้งแรก 140 มก./กก. อาจผสมกับน้ำผลไม้ให้ดื่ม หรือผสมกับน้ำสะอาดจนมีความเข้มข้น 5% แล้วให้ทาง gastric tube หลังจากนั้นทุกๆ 4 ชั่วโมง ให้รับประทานในขนาด 70 มก./กก. เป็นจำนวน 17 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยอาเจียนภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากให้ยาไม่ว่าครั้งใดต้องให้ใหม่ในขนาดเท่ากัน ถ้าอาเจียนหลังดื่มเป็นครั้งแรกต้องให้ใหม่ในขนาด 140 มก./กก. ถ้าผู้ป่วยอยู่ในถิ่นห่างไกลแพทย์อาจใช้ยาละลายเสมหะ acetylcysteine ที่มีขายในท้องตลาดแทน

การให้ยา Acetylcysteine ต้องใช้ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเร็วได้ หลังจากที่รู้ว่าผู้ป่วยได้รับ paracetamol ในขนาดเป็นพิษมา เพราะ acetylcysteine จะใช้ได้ผลดีมากใน 8 ชั่วโมงแรกหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา paracetamol และจะได้ผลน้อยลงถ้าให้หลังจากผู้ป่วยรับประทานยา paracetamol มาเกิน 15 ชั่วโมง

3.2 Methyl cysteine

Methyl cysteine เป็นยาที่เคยใช้ลดอาการไอของโรคทางเดินหายใจ เช่น โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ขนาดรับประทานครั้งละ 200 มก. วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลาประมาณ 1 เดือน พบว่ายาสามารถลดความถี่และความรุนแรงของการไอ ลดความเหนียวของเสมหะ และเพิ่มปริมาตรสิ่งขับในหลอดลมทำให้ผู้ป่วยไอเอาเสมหะออกมาง่ายขึ้น

3.3 Carbocysteine

Carbocysteine (หรือ S-carbosymethyl cysteine) ใช้กับผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจเช่นเดียวกับ methyl cysteine สาร carbocysteine ลดความเหนียวเหนืดของเสมหะ เพิ่มปริมาตรของสิ่งขับและทำให้ขับออกง่ายขึ้น¹⁷ carbocysteine ออกฤทธิ์เร็วกว่า bromhexine ยาสามารถลดความเหนียวของเสมหะได้ภายใน

2-3 วัน จึงเหมาะเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพ เพราะหากใช้ยาต้านจุลชีพเพียงอย่างเดียว เสมหะจะเหนียวขึ้นในวันที่ 2 ของการใช้ยา

ผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรัง มีจำนวน goblet cell ที่เยื่อเมือกเพิ่มมากขึ้น และมีเสมหะเหนียวเพราะสิ่งขับจากทางเดินหายใจมีส่วนประกอบผิดไปจากปกติ คือ มี mucin (glycoprotein) ที่มีสาย amino acid เชื่อมต่อกับสาย polysaccharide ด้วย glycosidic bond ชนิด neutral (มี fucose หรือ galactose) สูง และมี acid sulfomucin (มี sulfate มาก) สูง แต่มี acid sialomucin (มี sialic acid มาก) ต่ำ และการสร้าง sulfhydryl ลดลง (แต่การสร้างโปรตีนที่ปอดเพิ่มขึ้น) carbocysteine ช่วยซ่อมแซมเยื่อเมือกของทางเดินหายใจ ลดจำนวน goblet cell, ลดการสร้างโปรตีนที่ปอด และทำให้ส่วนประกอบสิ่งขับในทางเดินหายใจกลับสู่ปกติ โดยลดปริมาณสิ่งขับประเภท neutral mucin และ acid sulfomucin แต่เพิ่มปริมาณสิ่งขับ acid sialomucin และเพิ่มการสร้าง sulfhydryl ฤทธิ์ในการช่วยซ่อมแซมเยื่อเมือกและขับสิ่งขับปกตินี้เรียกว่า mucoregulatory action

carbocysteine ถูกนำมาใช้บรรเทาอาการไอในผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจที่มีเสมหะมากและเหนียว และยังอาจใช้ในโรคหอบหืดเรื้อรังบางอย่าง (ตารางที่ 5) carbocysteine อาจมีผลข้างเคียงที่พบได้คือ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องเสีย ปวดกระเพาะอาหาร หรืออาจมีเลือดออกในทางเดินอาหาร ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีอาการกรดแผลในกระเพาะอาหารเฉียบพลัน

ขนาดรับประทาน สำหรับผู้ใหญ่คือ ครั้งละ 750 มก. วันละ 3 ครั้ง เด็กอายุ 5-12 ปี รับประทานครั้งละ 250 มก. วันละ 3 ครั้ง และเด็กอายุ 2-5 ปี รับประทานครั้งละ 62.5-125 มก. วันละ 3-4 ครั้ง

3.4 Bromhexine hydrochloride

Bromhexine hydrochloride ซึ่งมีชื่อทางเคมีว่า 2-amino-3, 5 dibromo-N-cyclohexyl-N-methyl-benzylamine hydrochloride เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของสาร vasicine (peganine) ซึ่งได้จากพืชชื่อ Adhatoda vasica ซึ่งใบพืชชนิดนี้ถูกนำมาใช้เป็นยาขับเสมหะ

Bromhexine เป็นยาที่ใช้แพร่หลายในประเทศต่างๆ ทางทวีปยุโรป ยาลดความเหนียวของเสมหะโดยทำให้โครงสร้างของสาย acid mucopolysaccharide แตกออกเป็นชิ้นเล็กๆ ภายในเวลา 5-10 วันหลังจากใช้ยา นอกจากนี้ยายังเพิ่มปริมาณสิ่งขับในหลอดลม ทำให้ขับเสมหะออกง่ายขึ้น

ตารางที่ 5 ข้อบ่งใช้ของ Carbocysteine

Bronchopulmonary disorders

- acute and chronic bronchitis
- bronchorrhea
- asthmatic and emphysematous bronchitis
- hypersecretion in asthma
- tracheobronchitis

Respiratory obstructions, from different causes :

- patients in post-operative care
- respiratory failure
- patients on assisted breathing

Acute and chronic ENT disorders

- rhinopharyngitis
- sinusitis, rhinitis
- tracheolaryngitis
- tubal otopathy

and particularly : glue ear syndrome

ขนาดยารับประทาน สำหรับผู้ใหญ่คือ ครั้งละ 8-16 มก. วันละ 3-4 ครั้ง สำหรับเด็กอายุ 5-10 ปี ครั้งละ 5 มก. วันละ 3-4 ครั้ง และสำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ครั้งละ 4 มก. วันละ 2 ครั้ง

อาจให้โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อเล็ก ๆ หรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำช้า ๆ (infusion) ในขนาดวันละ 8-24 มก.

ยานี้อาจทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ปากแห้ง มึนงง หรือ เวียนศีรษะ และต้องระวังการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีโรคแผลในกระเพาะอาหาร

3.5 เอ็นซัยม์

เอ็นซัยม์บางชนิดนำมาใช้ลดความเหนียวของเสมหะ และสลายคั่งค้าง

ของทางเดินหายใจในโรคบางอย่าง ได้แก่ cystic fibrosis, bronchiectasis, ฝูในปอด, หลอดลมอักเสบ, เป็นหนองเรื้อรัง และการติดเชื้อที่หลอดลมและปอด หรือที่โพรงอากาศ paranasal เป็นต้น เอ็นไซม์เหล่านี้ได้แก่ deoxyribonuclease (pancreatic dornase), trypsin, chymotrypsin, streptokinase และ strepto-dornase เป็นต้น

กลไกที่เอ็นไซม์ไปลดความเหนียวของเสมหะ หรือ สารคัดหลั่ง คือ เอ็นไซม์ ไปย่อยสลายเสมหะให้แตกเป็นชิ้นเล็กลง เช่น deoxyribonuclease ย่อย DNA และเมื่อ DNA หลุดจาก mucoprotein แล้วก็ยังทำให้เอ็นไซม์ protease ย่อยได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตาม เอ็นไซม์เป็นสารที่มีราคาแพง และอาจเกิดผลข้างเคียงได้ เช่น ทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินหายใจ, หลอดลมอักเสบ, หลอดลมอักเสบ ถ้าผู้ป่วยแพ้อาจเกิดอาการบวมเป็นผื่น มีไข้ และ pulmonary infiltrate เป็นต้น

การเลือกยา

ยาที่เกี่ยวข้องกับการไอ นอกจากยากดการไอ ยาขับเสมหะ และยาละลายเสมหะแล้ว ยังมียาด้านอื่นอีก เช่น ยาแก้ปวดลดไข้, ยาชาเฉพาะที่, สารที่ไปเคลือบคลุมทำให้ชุ่มคอ และยาลดการระคาย (demulcent), ยาที่ทำให้เส้นเลือดหดตัว (vasoconstrictor) เป็นต้น⁴ ยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงทั้งในลักษณะมีตัวยาชนิดเดียว และ ในลักษณะมีตัวยาหลายชนิดผสมกัน

ปกติยากดอาการไอที่ออกฤทธิ์กดศูนย์ไอที่ระบบประสาทส่วนกลาง มักถูกนำมาใช้กับอาการไอชนิดไอแห้งๆ และไม่มีเสมหะ เช่น dextromethorphan, noscapine และ caramiphan ใช้กับอาการไอที่ไม่รุนแรง ได้แก่ การไอจากการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจตอนบน และหวัด เป็นต้น ไม่ควรใช้ dextromethorphan กับอาการไอชนิดเรื้อรังถาวร เช่น อาการไอจากการสูบบุหรี่, หอบหืด, ถุงลมปอดโป่งพอง และไม่ควรใช้กับอาการไอที่มีน้ำคั่งหลังของทางเดินหายใจมากๆ codeine สามารถใช้กับอาการไอที่มีลักษณะเช่นเดียวกับ dextromethorphan แต่ codeine มีฤทธิ์กดอาการไออนแรงกว่าประมาณ 2 เท่า และกดการหายใจมากกว่า จึงห้ามใช้กับทารกอายุต่ำกว่า 6 เดือน เพราะทารกยังมีกลไกทำลายยาโดยวิธี glucuronidation ไม่สมบูรณ์ และต้องใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี อย่างไรก็ตาม codeine กดการหายใจน้อยกว่า morphine ประมาณ 4 เท่า (หรือมีฤทธิ์กดการหายใจประมาณ 25 % ของ morphine)

และทำให้เกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้มน้อยกว่า morphine ถึง 20 เท่า (หรือให้ผลประมาณ 5% ของ morphine) pholcodine เป็นยาที่เหมาะสมจะใช้กับเด็กมากที่สุด ถ้าหากใช้ dextromethorphan ไม่ได้ผล normethadone มีฤทธิ์กดอาการไอแรงกว่า codeine 2 เท่า แต่มีผลข้างเคียงและทำให้เสพติดได้พอกับ codeine ยา hydrocodone มีฤทธิ์กดอาการไอแรงกว่า codeine เล็กน้อยและทำให้เกิดการเสพติดมากกว่า codeine ยา hydrocodone ถูกนำมาใช้ลดอาการไอในผู้ป่วยที่ไออย่างแสบๆ ไม่มีเสมหะจากการระคายเคือง และในผู้ป่วยที่ไอและมีโรคหัวใจวายร่วมด้วยอย่างกว้างขวาง ส่วน morphine, hydromorphone, methadone และ heroin มีฤทธิ์กดอาการไออย่างแรง แต่ยาทำให้เกิดการเสพติดได้สูงกว่า กดการหายใจมากกว่า และลดการบีบตัวของหัวใจของทางเดินอาหารมากกว่า ดังนั้นจึงใช้ในกรณีที่เป็นเท่านั้น เช่น ผู้ป่วยมะเร็งที่ไอและมีอาการปวด วิตกกังวลและกระสับกระส่ายมาก ผู้ป่วยไอชนิดไม่มีเสมหะจากสาเหตุของการระคายเคืองในหลอดลม ผู้ป่วยที่ไอและมีอาการปวดจากกระดูกซี่โครงหักหรือมีเนื้อตาย (infarction) ของปอด หรือจากโรคปอดอักเสบแต่มีไข้ต่ำเพียงระยะสั้นเท่านั้น ยากลุ่มนี้ไม่ควรใช้กับอาการไอที่มีการขับของสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจมากเพราะจะทำให้มีการคั่งของเสมหะในทางเดินหายใจ และไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่ระบบประสาทส่วนกลางถูกกด, ผู้ป่วยขาดออกซิเจน, ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, ไอกรน, รวมทั้งต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัด เพราะอาจทำให้เกิดการคั่งของเสมหะ, atelectasis, ทางเดินหายใจอุดตัน และปอดบวม รวมทั้งผู้ป่วยที่ติดยาเสพติด ยาจำพวกมอร์ฟีนและอนุพันธ์ต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหอบหืด เพราะยาปลดปล่อยฮีสตามีน, ซึ่งทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็ง หรือเกิดอาการหอบหืด และเกิดอาการลมพิษได้

ยาด้านฮีสตามีน เช่น diphenhydramine และ promethazine ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ลดอาการไอด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่นอน แต่เข้าใจว่ากดศูนย์ไอด้วย ยา diphenhydramine ยังมีฤทธิ์ anticholinergic ลดการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ หรือทำให้สารคัดหลั่งข้นเหนียว ซึ่งเคยเชื่อว่าเป็นผลดีกับผู้ป่วยโรคหอบหืด แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าอาจไม่เป็นเช่นนั้น

สำหรับอาการไอชนิดไอแห้งไม่มีเสมหะ และไม่รุนแรง เกิดจากมีการระคายเคือง (คือ cough receptor) ยาบางชนิดซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ต่อระบบประสาทส่วนปลาย เช่น ยาชาเฉพาะที่ ยาลดความเจ็บปวดและกดการไอเฉพาะที่ ยารเพิ่มความชุ่มชื้นและปกคลุมสามารถลดการไอได้ เช่น lidocaine และ benzonatate ออกฤทธิ์ลดการระคายเคืองของ receptor ที่บริเวณลำคอ benzonatate ยังยับยั้งการส่งกระแส

ประสาทจาก stretch receptor ในปอดไปตามเส้นประสาท vagus และอาจมีฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางด้วย อาจใช้ลดอาการไอที่มีอาการเจ็บคอหรือมี postnasal drip ยา lidocaine ยังใช้พ่นคอก่อนทำ bronchoscopy ยาชาเฉพาะที่บางตัว เช่น tetracaine ผสมอยู่ในยาอมแก้ไอด้วย menthol เป็นยาที่ลดความระคายเคืองและความเจ็บปวดเฉพาะที่ ยาอมต่างๆที่ทำให้ชุ่มคอก็สามารถลดความระคายเคืองได้ เพราะยาครอบคลุม cough receptor ที่ tracheobronchial tree ทำให้ receptor ถูกกระตุ้นน้อยลง ผู้ป่วยจึงไอน้อยลง

ผู้ป่วยที่มีเสมหะแห้งเหนียวหรือข้นเพราะขาดน้ำ และมีปริมาณน้อย ทำให้ไม่สามารถถูกขับออกมาได้ง่าย เกิดการระคายเคืองและกระตุ้นให้เกิดอาการไอ ควรเลือกใช้ยาขับเสมหะ¹⁹⁻²¹ ซึ่งเพิ่มการหลั่งสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจ ทำให้เสมหะเหลวและปริมาณเสมหะเพิ่มขึ้น ความเหนียวหนืดของเสมหะลดลง เหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งไม่ควรใช้ยากดอาการไอ นอกจากนี้ปริมาณสารคัดหลั่งที่เพิ่มขึ้นยังทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้น การพัดโบกของ mucocilia ดีขึ้น และสารคัดหลั่งยังช่วยปกคลุมเยื่อเมือกต่างๆ ทำให้ลดการระคายเคืองของศูนย์ไอและเยื่อเมือก (soothing effect) ผู้ป่วยจึงไอน้อยลง ยาขับเสมหะที่สำคัญคือ guaifenesin, potassium iodide, ammonium chloride, guaiacolsulfonate และ ipecac syrup ยา guaifenesin มักใช้ขนาดครั้งละ 200-400 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดต่ำกว่านี้อาจใช้ไม่ได้ผล และขนาดสูงกว่านี้อาจทำให้อาเจียน potassium iodide เป็นยามีฤทธิ์แรงที่สุด และถูกนำมาใช้ในโรคหลอดลมอักเสบเป็นเวลานาน แต่ยากการทำงานของต่อมไทรอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน

นอกจากยาขับเสมหะแล้ว น้ำและสารคัดความชื้นได้ถูกนำมาช่วยทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้น เพิ่มการพัดโบกของ cilia และลดความเหนียวหนืดของเสมหะ การทำให้อากาศในห้องมีความชื้น เช่น พ่นละอองน้ำโดยใช้เครื่องพ่นละออง (เช่น Handi-vent) หรือหายใจเอาไอน้ำเข้าไป (วันละ 3-4 ครั้ง) และดื่มน้ำวันละ 6-8 แก้ว เป็นวิธีง่ายๆ ที่ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีเสมหะเหนียวในทางเดินหายใจตอนบนจากการขาดน้ำ แต่การหายใจเอาละอองน้ำหรือไอน้ำเข้าไป ต้องระวังการเกิดหลอดลมอักเสบในผู้ป่วยโรคหอบหืด และหลอดลมอักเสบเรื้อรัง เชื่อกันว่าการดื่มน้ำอุ่นแก้วใหญ่ที่ผสมยาขับเสมหะด้วย (เช่น potassium iodide) มีประสิทธิภาพในการช่วยขับเสมหะดีที่สุด บางครั้งน้ำมันหอมระเหยบางอย่าง เช่น น้ำมัน eucalyptus, anise และ nutmeg, รวมทั้ง camphor, benzoin และสาร balsams ใส่ลงในน้ำร้อน หรืออบกับไอน้ำ เพื่อให้มีกลิ่นหอมชวนสูดดม

แต่ยังไม่ทราบว่าสารเหล่านี้มีคุณสมบัติช่วยให้ชุ่มชื้นและช่วยขับเสมหะมากน้อยเพียงใด

สารละลาย hypotonic (0.4% NaCl) และ isotonic (0.9% NaCl) ที่ปราศจากเชื้อ ได้ถูกนำมาใช้พ่นและสูดดมอย่างกว้างขวางเช่นกัน เมื่อต้องการความชื้นเหนียวของน้ำคืดหลังทางเดินหายใจที่ลึกลงไป การทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วยสูบบุหรี่จัดที่มีเสมหะในทางเดินหายใจตอนล่างชั้นเหนียว ผู้ป่วยเหล่านี้ควรคิมน้ำมากด้วย เคยมีผู้ใช้สารละลายความเข้มข้นสูง (2-7 % NaCl) มากพ่นเช่นกัน ปรากฏว่ามีฤทธิ์เพิ่มปริมาณของเสมหะโดยกระตุ้นทางเดินหายใจให้หลั่งน้ำคืดหลังออกมามากขึ้น และยังอาจมีฤทธิ์โดยตรงทำให้เสมหะมีความเหนียวน้อยลงด้วย อนึ่ง มีข้อควรระวังว่า ทั้งสารละลายเกลือเจือจางและเข้มข้นอาจชักนำให้ผู้ป่วยหอบหืดเกิดอาการหลอดลมหดเกร็งได้

สารเพิ่มความชื้นบางอย่าง เช่น propylene glycol และ glycerine ใช้ตามลำพังหรือเป็นน้ำกระสายยาสำหรับพ่นและสูดดมเพื่อคุดน้ำและทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้น

สารละลายโซเดียมโบคาร์บอเนต (7.5%) ได้นำมาใช้พ่นเป็นละอองสูดดมหรือให้โดยตรงเข้าทางเดินหายใจ เพื่อลดความเหนียวหนืดของเสมหะลง ทั้งโดยลำพังหรือผสมกับสาร tyloxapol ซึ่งเป็นสารจำพวกลดแรงตึงผิว เพื่อให้เสมหะชุ่มและลดความเหนียวลง หรือผสมกับสาร acetylcysteine

อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ.2519 คณะที่ปรึกษาของสำนักงานอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ลงความเห็นว่ามียาขับเสมหะใดเลยที่สามารถจัดอยู่ในกลุ่ม I คือ กลุ่มที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพแท้จริง²² (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยที่มีเสมหะมากและเหนียวหนืด ทำให้ cilia พัดโบกไม่สะดวกและถูกขับออกยาก ยาละลายเสมหะ เช่น acetylcysteine, carbocysteine และ bromhexine ช่วยทำให้ mucoprotein ในเสมหะแตกสลายเล็กลง ความเหนียวหนืดลดลงจึงถูกขับออกง่ายขึ้น บางทีใช้ร่วมกับยาขับเสมหะ เช่น potassium iodide หรือ organic iodide (Organidin) ซึ่งผสมกับน้ำหรือน้ำผลไม้ คิมน้ำละ 3 ครั้ง จะทำให้ง่ายต่อการกลืนน้ำด้วย การจัดทำของร่างกายให้อยู่ในท่า 20° Trendelenburg เป็นเวลา 10-20 นาที จะเพิ่มการกำจัดเสมหะที่เหนียวขึ้นด้วย

สารจำพวกเอ็นไซม์ เคยนำมาใช้ทำให้เสมหะที่เหนียวและอาจมีหนองผสมอยู่ด้วยให้มีความเหนียวลดลงในผู้ป่วย cystic fibrosis, หลอดลมอักเสบเรื้อรัง และมีหนอง และฝีในปอด แต่ในปัจจุบันไม่ค่อยนิยมใช้

ผู้ป่วยที่มีการขับของสารคัดหลั่งจากเยื่อเมือกจมูกหรือโพรงจมูก และคอ (nasopharynx) อาจใช้ยา decongestant ร่วมด้วย เพื่อลดการคัดหลั่ง (ยกเว้นกรณีโพรงจมูกอักเสบ มีหนอง) ซึ่งจะช่วยให้อาการโอดคลงด้วย และอาจต้องให้ยาต้านฮีสตามีนร่วม หากการคัดหลั่งจากเยื่อบุจมูกเกิดจากการแพ้ (เช่น ยา decongestant มีทั้งที่ใช้หยอดหรือพ่นเข้าจมูก วันละ 2-3 ครั้ง เช่น oxymetazoline, xylometazoline, naphazoline, tymazoline และ tetrahydrozoline เป็นต้น ชนิดรับประทาน เช่น pseudoephedrine hydrochloride (ครั้งละ 30 - 60 มก. วันละ 3 - 4 ครั้ง), phenylephrine hydrochloride และ phenylpropanolamine เป็นต้น

นอกจากยาต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วนี้ ยาอื่น ๆ อาจถูกนำมาใช้ เช่น ยาขยายหลอดลม คอร์ติโคสเตอรอยด์ และ ยาต้านฮีสตามีน เป็นต้น ยาขยายหลอดลมใช้ลดอาการไอและการหดเกร็งของหลอดลมในผู้ป่วยโรคหอบหืด เช่น รับประทาน albuterol (salbutamol) ครั้งละ 4 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ terbutaline ครั้งละ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรืออาจใช้วิธีพ่น (spray) albuterol หรือ terbutaline วันละ 3 ครั้ง

ตารางที่ 6 ข้อดี-ข้อเสีย ของคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดต่าง ๆ

Drug	Advantages	Disadvantages
Cortisol (sodium succinate salt)	Standard intravenous therapy effective in status asthmaticus	May cause electrolyte disturbance
Prednisolone	Fairly rapid acting when given by mouth	Slightly more expensive than prednisone
Prednisone	Standard oral preparation; inexpensive, effective	Not as effective in patients with liver disease
Methylprednisolone	Rapid acting; minimal mineralocorticoid side effects; unproven advantages in severe disease	Relatively expensive
Triamcinolone	Potent; minimal mineralocorticoid side effects; not likely to produce weight gain (acetate used as aerosol; see below)	May cause myopathy and mental depression
Dexamethasone	Potent; minimal mineralocorticoid side effects; suitable for topical therapy	May markedly stimulate appetite; value in asthma has been controversial
Beclomethasone†	Potent; minimal mineralocorticoid side effects; dipropionate used as aerosol; not very active by oral route	Aerosol may cause hoarseness and oral candidiasis
Betamethasone†	Similar to, but more potent than, dexamethasone; valerate used as aerosol; less potent than beclomethasone dipropionate	Aerosol may cause hoarseness and oral candidiasis; may cause greater adrenal suppression than beclomethasone
Triamcinolone acetate	Delivers higher percentage of dose to the airways; may have lower incidence of oral candidiasis	Aerosol may cause hoarseness, wheezing, cough

ตารางที่ 7 ผลแทรกซ้อนต่างๆ ของคอร์ติโคสเตอรอยด์

Site or System Affected	Unpleasant Effects	Dangerous Effects
Skin	Acne, hirsutism, striae, flushing, facial erythema, increased perspiration	Loss of subcutaneous tissue, poor wound healing
Vascular	Petechiae, bruising	Thromboemboli, vasculitis, periarteritis nodosa
Appearance	Fat deposition (facial mooning, buffalo hump)	Stunting of growth in children
Central nervous system	Insomnia, restlessness, agitation, nocturia	Altered personality, psychosis (euphoria, mania, depression, confusion), pseudotumor cerebri
Cardiovascular	Edema (caused by sodium retention)	Hypertension, heart failure, arrhythmias
Metabolic	Electrolyte disturbance, calcium loss, alkalosis, negative nitrogen balance, hyperlipidemia	Diabetogenic effect, hyperosmolar nonketotic coma
Musculoskeletal	Weakness (caused by myopathy, hypokalemia, wasting), osteoporosis	Vertebral and other fractures, aseptic bone necrosis of femoral and humeral heads
Endocrine	Menstrual disorders, menopausal symptoms, impotence	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression
Gastrointestinal	Nausea, vomiting, fatty liver, increased appetite, esophagitis	Increased risk of peptic ulceration (in rheumatoid arthritis), large bowel perforation, pancreatitis
Ocular	Exophthalmos, posterior subcapsular cataract, sixth nerve palsies (diplopia)	Papilledema, increased risk of fungal and viral keratitis
Immunologic	Suppression of skin responses to antigenic tests, depression of immunologic responses	Impaired response to infection, susceptibility to dissemination of vaccinations, opportunistic infections
Fetus		Risk of teratogenicity in first trimester, possible adrenal insufficiency in neonate

แทน ยาอื่นที่อาจได้ผลคือรับประทาน theophylline ครั้งละ 300 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ส่วนยา cromolyn sodium (sodium cromoglycate) ใช้ป้องกันโรคหอบหืด และอาจมีประโยชน์ในการลดอาการไอที่เกิดจากโรคหอบหืด หรือ hyper-reactivity ของทางเดินหายใจ, ipratropium bromide เป็นยาขยายหลอดลมชนิด anticholinergic ที่อาจใช้ได้ผลในอาการไอที่เกิดจากการหดตัวของหลอดลม ยาต้านฮีสตามีน เช่น diphenhydramine อาจมีประโยชน์ในอาการไอที่เกิดจากการแพ้ของเยื่อจมูกที่มี postnasal drip คอร์ติโคสเตอรอยด์ เช่น beclomethasone dipropionate, dexamethasone sodium phosphate และ flunisolide เมื่อใช้พ่นจมูกวันละ 2-4 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์หรือมากกว่า อาจลดอาการไอที่เกิดจากการแพ้ของเยื่อจมูกที่มี postnasal drip

และที่เกิดจากหอบหืด หรือ hyper-reactivity ของหลอดลม (ตารางที่ 6) ยายังมีผลต่ออาการไอที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสและการติดเชื้ออื่นของทางเดินหายใจ บางครั้งอาจต้องใช้วิธีรับประทานแทน เช่น prednisolone ครั้งละ 40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 2-3 วัน แล้วลดลงครั้งละ 10 มก. ทุก 2-3 วัน จนกระทั่งเหลือขนาดวันละ 10 มก. และหยุดยาในที่สุด โดยใช้เวลาไม่เกิน 14 วัน ไม่ควรใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์ประจำติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะจะเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และผลแทรกซ้อนตามมามากมาย (ตารางที่ 7) และไม่ควรใช้ยานี้กับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน, ผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารเฉียบพลันหรือที่ควบคุมไม่ได้, ผู้ป่วยโรคจิต, ผู้ป่วยที่ได้รับยาประเภท antimetabolite, ยากดภูมิคุ้มกันหรือยารักษามะเร็ง, ผู้ป่วยที่ติดเชื้อง่ายและผู้ป่วยที่เป็นโรคต้อหินหรือต้อกระจก (cataract) เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Brashear RE. Symptom syndromes in lung disease. In : Stein JH. ed. Internal medicine. Boston, Little, Brown Company 1987; 603 - 10.
2. Hollinger MA. Mucokinetic agents, radionuclides and anticoagulant - thrombolytic agents. In : Respiratory pharmacology and toxicology. Philadelphia : W.B. Saunders Company 1985; 130 - 42.
3. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F eds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Seventh edition. New York, Macmillan Publishing Company 1985; 491-531.
4. American Medical Association Department of Drugs. Decongestant, cough and cold preparations. In : Drug Evaluation. Sixth edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1986; 369 - 91.
5. Hurni JES, Salkeld RM. Dextromethorphan. Second edition. Basle, F Hoffmann - La Roche & Co Limited Company 1978.
6. Bickermann HA. Antitussive drugs. In : Modell W ed. Drug of

- choice 1982 - 3. St Louis, C.V. Mosby 1982; 454 - 70.
7. Reynolds JEF ed. Martindale. The extra pharmacopoeia. 28th edition. London, The Pharmaceutical Press 1982.
 8. Swinyard EA. Respiratory drugs. In : Gennaro AR ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. Seventeenth edition. Easton, Mack Publishing Company 1985; 866 - 75.
 9. Zanzanian MH. Expectorant and antitussive agents. Ann Allergy 1980 ; 44:290 - 5.
 10. Berglund E, et al. Cough and expectoration. Eur J Respir Dis 1980; 61:7.
 11. McEvoy GK ed. Antitussives, expectorants and mucolytic agents. In : Drug information 88. Bethesda, The American Society of Hospital Pharmacists, Inc 1988; 1493 - 508.
 12. Olin BR, et al (eds), Respiratory drugs. In : Drug facts and comparisons. St Louis, Facts and Comparisons Division, JB Lippincott Company 1988; 687 - 835.
 13. Hughes DTD. Cough suppressants, expectorants and mucolytic agents. Br med J 1978; 1:1202 - 3.
 14. Ziment I. Medications for coughs and colds. In : Respiratory pharmacology and therapeutics. Philadelphia, WB Saunders Company 1978; 282 - 339.
 15. Multicenter Study Group. Long term oral acetylcystein in chronic bronchitis. Eur J Resp Dis 1980; 61(Suppl 111):93-108.
 16. Clarke SW, Thomson ML, Pavia D. Effect of mucolytic and expectorant drugs on tracheobronchial clearance in chronic bronchitis. Eur J Resper Dis 1980; 61(suppl 110):179 - 84.
 17. Edwards GF, Steel AE, Scott JK, Jordan JW. S-Carboxymethylcysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction. Chest 1976; 70:506 - 13.
 18. British Thoracic and Tuberculosis Association Research

- Committee. A Controlled trial of the effects of bromhexine on the symptoms of outpatients with chronic bronchitis. *Br j Dis Chest* 1973; 67:49 - 60.
19. Whelan AJ, Rutland J. Drugs which influence cough, mucus and ciliary function. In : Wilson JD ed. *Drug use in respiratory disease*. Sydney, Williams & Wilkins and Associated PTY Limited 1987; 47 - 59.
 20. Ziment I. Drugs used in respiratory therapy. In : Burton GG, Hodgkin JE eds. *Respiratory care : A guide to clinical practice*. Second edition. Philadelphia, JB Lippincott Company 1984; 456 - 92.
 21. Ho ALW. Cough suppressants and expectorants. In : *Non-prescription drugs*. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1982; 267 - 87.
 22. Establishment of monograph for OTC cold, cough, allergy, bronchodilator and antiasthmatic products. *Federal Register* 1976; 41(September 9):38312 - 38424.
 23. Ziment I. *Respiratory pharmacology and therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Company 1978.
-