

Non-sedating Antihistamines

วิจารณ์ อัครวิเชียร

ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Non-sedating Antihistamines

Wiwat Arkaravichien M.Sc.

*Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science,
Khon Kaen University*

One of unwanted side effects of older antihistamines is their sedative action. Some groups of antihistamines have anticholinergic activity and antiserotonin activity in addition to sedation. Synthesis of newer antihistamines have been undertaken in order to diminish these unwanted side effects. Terfenadine and Astemizole were both synthesized in order to have a greater specific activity on peripheral H_1 -histaminergic receptors than central H_1 -histaminergic receptors. Therefore, Terfenadine and Astemizole do not cause as much sedation and other CNS side effects as the older antihistamines. However, Mequitazine, one of the new antihistamines can cause CNS side effects at a dose of twice the therapeutic dose. For this reason it is no more popular than the older antihistamines.

ยาต้านฮิสตามีน เป็นยาที่ใช้กันมากกว่าครึ่งศตวรรษแล้ว กล่าวคือมีการพบสารที่มีฤทธิ์ต่อต้านฤทธิ์ของฮิสตามีนมาตั้งแต่ 1937 แล้ว และก็มี การสังเคราะห์และพัฒนาเป็น แอนตี้ฮิสตามีนที่ใช้กันทางคลินิกตั้งแต่ทศวรรษของ 1940⁽¹⁾ จนปัจจุบันนี้เรามียาในกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนใช้กันมากมาย แต่แอนตี้ฮิสตามีนที่เราใช้กันอยู่ทุกวันนี้มีผลข้างเคียงที่พบบ่อยมากอย่างหนึ่ง คือ ยาจะทำให้ง่วงนอน มึนซึม แม้ว่าผลข้างเคียงดังกล่าวจะไม่เป็นอันตรายร้ายแรงนัก แต่มันก็รบกวนการทำงานตามปกติของคนเราไม่น้อย โดยเฉพาะถ้าคนไข้ที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลางตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย หรือ

คนไข้ที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ซึ่งอาจเพิ่มอุบัติการณ์ของอุบัติเหตุได้ นอกจากนี้แอนตี้ฮิสตามีนหลาย ๆ ตัวจะมีฤทธิ์ต้านฤทธิ์โคลีเนอร์จิกด้วย (anticholinergic effect) จึงจะทำให้มีอาการตาพร่า ปากแห้ง คอแห้ง ปัสสาวะลำบาก โดยเฉพาะยาในกลุ่ม Ethanolamine เช่น Diphenhydramine, กลุ่ม Phenthiazine เช่น Promethazine แต่บางกลุ่มก็มีแอนตี้โคลีเนอร์จิกน้อย เช่น กลุ่ม Alkylamine เช่น Chlorpheniramine, Brompheniramine⁽¹⁾ ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะสังเคราะห์ยาในกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนขึ้นมา เพื่อลดผลข้างเคียงที่ทำให้ง่วงและลดฤทธิ์แอนตี้โคลีเนอร์จิกลงไป-X-

แอนตี้ฮิสตามีนกับการทำให้วัง

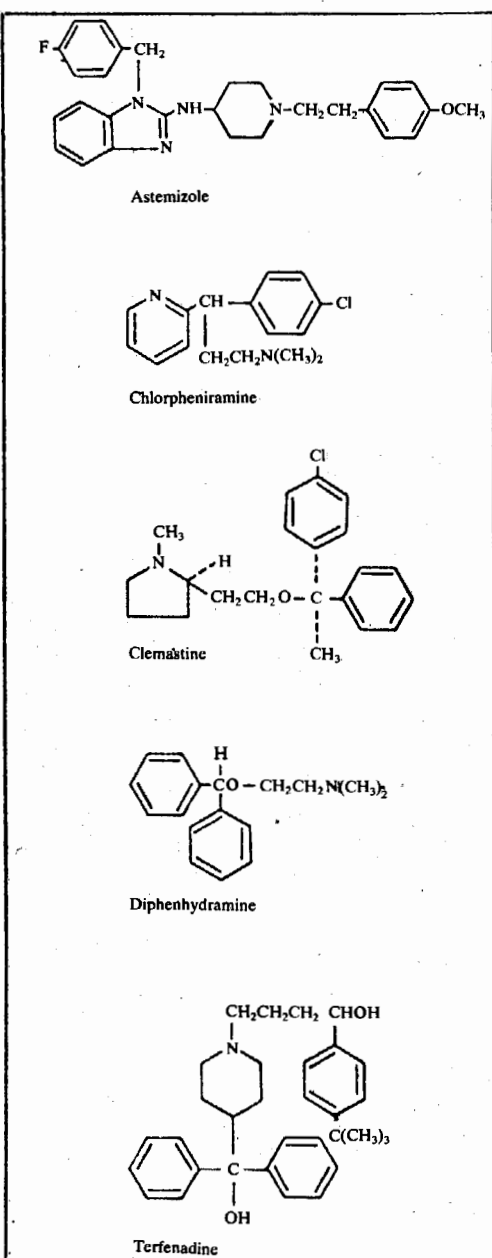
มีการทดลองมากมายที่แสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ในการทำให้วังของแอนตี้ฮิสตามีนนั้น เนื่องจากยานั้นเข้าไปยับยั้งที่ Central H_1 -histaminergic receptor^(2,3) ซึ่งยาพวกนี้จะต้องเป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี แล้วผ่าน blood brain barrier เข้าไปถึงสมองและจับ receptor ได้^(4,5) ปัจจุบันที่เราสังเคราะห์แอนตี้ฮิสตามีนขึ้นมาใหม่และไม่มีผลข้างเคียงในเรื่องการวังนอน ก็เพราะว่ายาใหม่เหล่านี้จับกับ Central H_1 -histaminergic receptor ได้ไม่ดี⁽⁶⁾ กล่าวคือถ้ายาไปจับกับ peripheral H_1 -histaminergic receptor ได้ดีกว่า Central H_1 -histaminergic receptor ก็จะพบว่ายานั้นไม่มีผลข้างเคียงในเรื่องการวังนอน⁽⁷⁾

แอนตี้ฮิสตามีนที่ไม่ทำให้วัง

ด้วยเหตุที่ฤทธิ์ในการทำให้วังของแอนตี้ฮิสตามีนเป็นสิ่งไม่พึงปรารถนา จึงได้มีความพยายามในการสังเคราะห์ยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าวได้หลายตัว เช่น Terfenadine, Astemizole, Mequitazine และก็มีอีกหลายตัวซึ่งยังใช้ชื่อเป็น code อยู่ เช่น BW 825 C, UCB-PO71, SKF 93944 แอนตี้ฮิสตามีนเหล่านี้มีสูตรโครงสร้างทางเคมีต่างกัน มี metabolic pathway แตกต่างกัน แต่มีสิ่งหนึ่งซึ่งเหมือนกัน คือ ในขนาดรับประทาน ยาเหล่านี้จะไม่ผ่าน blood brain barrier หรือผ่านได้น้อยมาก⁽⁶⁾ ทั้งนี้ก็เพราะว่ายาเหล่านี้มีความสามารถในการละลายในชั้นของไขมันได้น้อย แอนตี้ฮิสตามีนในอุดมคตินั้น นอกจากไม่ทำให้วังแล้ว ควรจะไม่มีฤทธิ์ anticholinergic, antiserotonergic และไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง α adrenoceptor อีกด้วย

Terfenadine

เป็นยาที่ได้จากการพยายามสังเคราะห์ยา



Structural formula of H_1 histamine receptor antagonists..

ในกลุ่ม antianxiety and antidepressant แต่กลับปรากฏว่าไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว แต่มีฤทธิ์แอนตี้ฮิสตามีนแทน Terfenadine ในขนาดรับประทาน จะมีฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อ H_1 receptor โดยไม่มีฤทธิ์ antiserotonin, anticholinergic หรือ antiadre-

nergic^(4,8) การจับกับ H₁ receptor ของ Terfenadine นั้น สามารถจับทั้ง Central และ Peripheral H₁ receptor แต่ทว่า Terfenadine ผ่าน blood brain barrier น้อยมาก จึงไม่ทำให้ง่วง⁽⁴⁾ มีการทดลองวัดคลื่นสมองไฟฟ้า (EEG) หลังจากให้กิน Terfenadine ถึง 200 มก. ปรากฏว่า Terfenadine ไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง แต่ Diphenhydramine ทำให้มีคลื่นสมองเปลี่ยนไปในลักษณะที่แสดงถึงการกดประสาทส่วนกลาง และมีฤทธิ์ anticholinergic ในขณะที่ Terfenadine ไม่มีฤทธิ์ anticholinergic⁽⁹⁾ ยังมีการทดลองที่แสดงให้เห็นอีกด้วยว่า การใช้ Terfenadine ร่วมกับแอลกอฮอล์ หรือร่วมกับ Diazepam ก็ไม่ได้ทำให้มีการกดสมองมากกว่าการใช้แอลกอฮอล์ หรือ Diazepam เดี่ยว ๆ เลย^(9,10)

เภสัชจลนศาสตร์ เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน ยาจะถูกดูดซึมโดยเร็ว และระดับยาในเลือดจะถึง peak ภายใน 1-2 ชั่วโมง และมีการสลายตัว 16-23 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่ายานี้จะให้ active metabolite คือ Carboxylic acid analogue อีกด้วย^(8,9) ดังนั้นการกินยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ก็เพียงพอสำหรับการรักษา ยานี้จะถูกขับถ่ายโดย 2 ทางใหญ่คือ ทางอุจจาระ และทางปัสสาวะ ประมาณ 60% และ 40% ตามลำดับ⁽⁸⁾

ผลในการรักษา หลายการทดลองที่ใช้ Terfenadine ขนาด 20 มก. - 60 มก. วันละ 2-3 ครั้ง สำหรับ Allergic rhinitis ทั้ง Seasonal rhinitis และ Perennial rhinitis สรุปได้ว่า Terfenadine ให้ผลดีกว่า Placebo แต่มีผลพอ ๆ กับแอนตี้ฮิสตามีนตัวเก่า ๆ เช่น Chlorpheniramine 12-16 มก./วัน, Dexchlorpheniramine 2 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ Clemastine

1 มก. วันละ 2 ครั้ง⁽⁸⁾ สำหรับการลดอาการคัน และพื้นที่เนื่องมาจากมีการหลั่ง peripheral histamine เช่น Urticaria นั้น Terfenadine 60 มก. วันละ 2 ครั้ง ก็ให้ผลดีกว่า Placebo เช่นกัน⁽⁸⁾

ขนาดรับประทาน ขนาดสำหรับผู้ใหญ่คือ 60 มก. วันละ 2 ครั้ง เด็กอายุ 6-12 ปี ใช้ขนาด 30-60 มก. วันละ 2 ครั้ง ส่วนเด็กอายุ 3-5 ปี ให้ใช้ขนาดลดลงไปอีกคือ 15 มก. วันละ 2 ครั้ง

ผลอันไม่พึงประสงค์ เนื่องจากยานี้เป็นยาค่อนข้างใหม่ จึงมีรายงานผลอันไม่พึงประสงค์ไม่มาก เท่าที่มีผู้รวบรวมผลไม่พึงประสงค์ของยาเทียบกับ Placebo จะพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸⁾

Astemizole เป็นแอนตี้ฮิสตามีนอีกตัวหนึ่ง ซึ่งในขนาดต่ำ จะไม่มีผลต่อ cholinergic receptor และ serotonergic receptor แต่ขนาดสูงก็จะพบฤทธิ์ antiserotonin ได้ แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ในคน จะไม่ค่อยพบปัญหานี้ เนื่องจากไม่ได้ใช้ขนาดสูงมาก ขนาดถึงจะก่อให้เกิดฤทธิ์ antiserotonin และยาผ่าน blood brain barrier ได้น้อย⁽⁴⁾ ได้มีการทดลองให้แอนตี้ฮิสตามีน 5 ตัวคือ Chlorpheniramine, Diphenhydramine, Ketotifen, Mepyramine และ Astemizole แก่สุนัข แล้วทำการบันทึกคลื่นสมองไฟฟ้า ปรากฏว่ามี Astemizole เพียงตัวเดียวเท่านั้นที่ไม่รบกวน Sleep-Wakefulness Pattern ของคลื่นสมองไฟฟ้า⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ ยังมีการทดลองที่สรุปผลได้ว่า Astemizole ขนาด 10-30 มก. วันละครั้งหรือวันละ 2 ครั้ง นานถึง 2 สัปดาห์ จะไม่มีผลต่อคะแนนที่บันทึกถึงความตื่นตัว, การมีสมาธิ อารมณ์และการทำงานที่ต้องใช้สมาธิของคนใช้⁽¹¹⁾ การใช้ Astemizole ร่วมกับเครื่องดื่ม

ที่มีแอลกอฮอล์ หรือ Diazepam ก็ไม่ได้กดสมองมากกว่า การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หรือ Diazepam เดี่ยว ๆ

เภสัชจลนศาสตร์ เมื่อให้ยาโดยการรับประทานยาจะถูกดูดซึมแล้วให้ peak ภายใน 1-4 ชั่วโมง ยานี้จะมี First-pass-effect สูง กล่าวคือ เมื่อผ่านตับจะถูก metabolise มาก และได้ active metabolite ที่สำคัญ 2 ตัว คือ desmethyl astemizole และ hydroxylated astemizole⁽¹¹⁾

Astemizole เป็นยาที่มีครึ่งอายุขยาหรือตัว parent drug เองมีครึ่งอายุ ประมาณ 5 วัน และ desmethyl metabolite มีครึ่งอายุขยาถึงประมาณ 12 วัน ดังนั้นการขับถ่ายจึงต้องใช้เวลานานมาก ซึ่งการขับถ่ายส่วนใหญ่ของยาและ metabolite ของมันเกิดทางอุจจาระ ส่วนน้อยเกิดทางปัสสาวะ⁽¹¹⁾

Astemizole จะจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึง 96.7% สามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี โดยเฉพาะเนื้อเยื่อของปอด ถัดลงมาก็เป็นเนื้อเยื่อของตับ, สมอง, ไต, ม้าม, และกล้ามเนื้อ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังสามารถกระจายตัวผ่านรกเข้าไปยังลูกหนูทดลอง และผ่านไปถึงน้ำนมในสุนัขทดลองอีกด้วย⁽¹¹⁾ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในสตรีที่กำลังตั้งครรภ์และกำลังให้นมบุตร

ผลการรักษา การทดลองหลายคณะสรุปผลได้ว่า การใช้ Astemizole สำหรับรักษาอาการของ Allergic rhinitis จะได้ผลดีกว่า Placebo แต่ได้ผลพอ ๆ กับแอนตี้ฮิสตามีนตัวเก่า ๆ ที่เรารู้จักกันอยู่^(11,12) สำหรับอาการคันในคนไข้ Chronic Urticaria และอาการคันชนิดต่าง ๆ ที่เนื่องจากมีการหลั่ง histamine ยา Astemizole จะรักษาอาการคันได้ผลดี แต่จะไม่ได้ผลกับ

อาการคันจาก Atopic eczema^(11,12)

ขนาดรับประทาน ยานี้ให้รับประทานเพียงวันละครั้งเดียว เพราะยามีครึ่งอายุขยาสำหรับผู้ใหญ่ให้ขนาด 10 มก. เด็ก 6-12 ปี ให้ขนาด 5 มก. ส่วนเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี ให้ใช้ 0.2 มก./กก./วัน

ผลอันไม่พึงประสงค์ Astemizole ก็เป็นยาใหม่เช่นกัน ดังนั้นรายงานผลอันไม่พึงประสงค์จึงยังมีไม่มาก เท่าที่มีผู้รวบรวมเทียบกับ placebo ก็ปรากฏผลอันไม่พึงประสงค์ ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹¹⁾

Mequitazine เป็นแอนตี้ฮิสตามีนอีกตัวที่มีความสามารถในการจับกับ peripheral H₁-receptor ได้ดีกว่า Central H₁-receptor^(4,7,13) จึงไม่ทำให้เกิดอาการง่วงนอนในขนาดรับประทาน 5 มก. แต่ทว่ายานี้ยังมีฤทธิ์ anticholinergic อยู่ นอกจากนี้ถ้าใช้ขนาดสูงขึ้นอีกเพียงเล็กน้อย คือ การใช้ขนาด 10 มก. ก็จะมีผลต่อประสาทส่วนกลางได้ ซึ่งขนาดรับประทาน 5 มก. และขนาด 10 มก. ที่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์นี้ใกล้เคียงกัน จึงทำให้ยานี้ไม่ได้รับความนิยมในการเป็นแอนตี้ฮิสตามีน^(4,5)

สรุปวิจารณ์

การสังเคราะห์แอนตี้ฮิสตามีนตัวใหม่ ๆ ขึ้นมานั้น ก็เพื่อพยายามไม่ให้มีผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน และไม่ให้มีฤทธิ์ anticholinergic และ antiserotonin เป็นสำคัญ ดังนั้น Mequitazine ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นมาได้ แม้จะไม่ทำให้ง่วงแต่ก็มี anticholinergic activity อยู่ และการเพิ่มขนาดให้สูงกว่าขนาดรักษาเพียงเล็กน้อย ก็ก่อให้เกิดผลต่อระบบประสาทส่วนกลางแล้ว จึงทำให้ยานี้ไม่มีข้อดีกว่ายาตัวเก่าที่เราเคยใช้กัน

อยู่แต่อย่างไร สำหรับ Terfenadine แม้จะมีผลในการรักษาดีเท่า ๆ กับแอนตี้ฮิสตามีนตัวเก่าที่เราเคยใช้กันอยู่ แต่ก็มีข้อดีที่ไม่ทำให้ง่วงนอน และไม่มี anticholinergic effect ดังนั้นจึงมีข้อดีที่จะใช้ได้กับคนไข้ที่จำเป็นต้องทำงานชนิดที่ต้องใช้สมาธิมาก ๆ และสำหรับคนไข้ที่ไม่สามารถรับประทานยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ได้เช่น คนไข้ต่อมลูกหมากโต คนไข้ต้อหิน เป็นต้น ส่วน Astemizole นอกจากจะไม่มีผลข้างเคียงในการทำให้ง่วง ไม่มีฤทธิ์ anticholinergic แล้ว ยังมีข้อดีอีกอย่างก็คือ ครึ่งอายุยาว จึงสะดวกในการใช้คือ ใช้เพียงวันละครั้งเดียว แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยที่เราจะต้องนำมาคำนึงถึงเวลาจ่ายยาแก่คนไข้อีกประการหนึ่งก็คือ ราคา เพราะยาใหม่ที่ถูกกล่าวถึงนี้ราคาสูงกว่าแอนตี้ฮิสตามีนเก่า ๆ ที่เราใช้กันอยู่มาก

เอกสารอ้างอิง

1. Douglas W W. Histamine and 5-Hydroxytryptamine and Their Antagonists. a chapter in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th ed. Mac Millan Publ. 1985: 605-38.
2. Weiner M. Sedation and antihistaminics. *Arzneim Forsch* 1982; 32: 1193-5.
3. Hagermark O, Levander S, Stahle M. A comparison of antihistaminic and sedative effects of some H₁-receptor antagonists. *Acta Derm Venereol* 1985; 114 (suppl): 155-6.
4. Nicholson A N. Antihistamines and sedation. *Lancet* 1983; 2: 211-2.
5. Brandon M L. Newer non-sedating antihistamines: Will they replace older agents. *Med Progress* 1986; (Jan): 7-12.
6. Rose C, Quach T T, Liovens C, et al. Relationship between occupation of cerebral H₁-receptors and sedative properties of antihistamines. *Arzneim Forsch* 1982; 32: 1171-3.
7. Le Fur G, Malgouris C, Uzan A. Effect of mequitazine, a non sedative antihistamine on brain H₁-receptors. *Life Sciences* 1981; 29: 547-52.
8. Sorkin E M, Heel R C. Terfenadine: A review of its pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29: 34-56.
9. Woodward J K, Munro N L. Terfenadine: The first non-sedating antihistamine. *Arzneim Forsch* 1982; 32: 1154-6.
10. Nicholson A N. Antihistaminic activity and central effects of terfenadine: A review of european studies. *Arzneim Forsch* 1982; 32: 1191-3.
11. Richards D M, Brogden R N, Heel R C, et al. Astemizole: A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 28: 38-61.
12. Non-Sedative Antihistamines: Terfenadine and Astemizole Drug and Therapeutics Bulletin 1984; 22: 21-23.
13. Nicholson A N. Central effects of H₁ and H₂ antihistamines. *Aviat space Environ Med* 1985; 56: 293-8.