

## ยาแก้หวัด แก้ไอเด็ก : Uses and abuses

จามรี ธีรตกุลพิศาล พบ.

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Cold and Cough Medications in Children : Uses and Abuses

Jamaree Teeratakulpisarn, MD.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

### บทนำ

ยาเกือบทุกชนิดในประเทศไทยสามารถหาซื้อได้ง่ายจากร้านขายยา ทำให้คนไทยทุกคนสามารถบริโภคยาได้ด้วยตัวเอง โดยไม่จำเป็นต้องพบแพทย์ ยาบางชนิดมีอันตรายหากบริโภคเกินจำเป็นหรือเกินขนาด หรือเกิดผลข้างเคียงจากฤทธิ์ของยา ยาแก้หวัด แก้ไอก็เป็นยากลุ่มหนึ่งที่ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะซื้อยารับประทานเองก่อนจะพบแพทย์ แม้ในประเทศที่พัฒนาแล้วก็เช่นเดียวกัน เนื่องจากเป็นยาที่ไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์<sup>(1,2)</sup> โรคหวัดและอาการไอเป็นกลุ่มอาการที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่ตึกผู้ป่วยนอกบ่อยที่สุดถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด<sup>(3)</sup> ดังนั้นยาแก้หวัด แก้ไอจึงเป็นยาที่แพทย์นิยมสั่งให้ผู้ป่วยอยู่ในอันดับต้นๆ โดยเฉพาะในเด็ก<sup>(4)</sup>

ยาแก้หวัด แก้ไอ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีมากมายเป็นพันตำรับ ส่วนใหญ่เป็นยาสูตรผสม จากข้อมูลข่าวสาร ARI กระทรวงสาธารณสุข<sup>(5)</sup> พบว่าในจำนวนยาแก้หวัด แก้ไอ 1,976 ตำรับ พบเป็นยาเดี่ยวเพียงร้อยละ 22.05 เป็นยาสูตรผสมถึงร้อยละ 77.95 ในจำนวนนี้ เป็นยาสูตรผสม 2 ชนิดร้อยละ 18.83 สูตรผสมสามชนิดร้อยละ 30.42 และมากกว่า 3 ชนิดขึ้นไปร้อยละ 28.69 และจากข้อมูลของ WHO ก็พบว่าประเทศกำลังพัฒนา 12 ประเทศ ก็มียาแก้หวัดสูตรผสมเป็นส่วนใหญ่ เช่นเดียวกัน โดยจากจำนวน 2,198 สูตร พบว่าร้อยละ 18 มีส่วนผสมอันตรายร้อยละ 83 มีส่วนผสมของยาที่ไม่เกิดประโยชน์ และร้อยละ 37 มีส่วนผสมของยา 3 ชนิดขึ้นไป

ปัญหาของการใช้ยาแก้หวัด แก้ไอในเด็กนั้น นอกจากปัญหาในเรื่องความจำเป็นของการได้รับยาในกลุ่มนี้เพื่อการรักษาโรคหวัด หรืออาการไอว่ามีความจำเป็นมากน้อยเพียงใดแล้ว ยังพบว่าในบางครั้ง ยาที่ได้รับมักจะเป็นยาสูตรผสม และเป็นยาสูตรผสมที่มีตัวยาค้ำยกัน หลายขนานพร้อมกัน สยมพร ศิรินาวัน และคณะ<sup>(6)</sup> ได้ทำการสำรวจข้อมูลจากร้าน

ขายยา 90 แห่งที่จัดจำหน่ายยาแก้เด็กอายุ 1 เดือน ถึง 4 ปี ที่มีอาการหวัดและไอ พบว่า ยาที่ได้รับจะเป็นยาสูตรผสม โดยมีแอนติฮิสตามีน (antihistamine) เป็นตัวหลักผสมกับยาลดไข้ หรือผสมยาแก้คัดจมูก (decongestant) หรือผสมยาขับเสมหะ (expectorant) หรือยากดการไอ (cough suppressant) หรือหลายๆ ตัวรวมกัน

จากปัญหาดังกล่าว ผู้เขียนจึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยาในกลุ่มนี้ที่มีในประเทศไทย รวมทั้งข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในกลุ่มนี้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหาหวัดและไอ

### ยาแก้หวัด

โดยทั่วไป เมื่อพูดถึงยาแก้หวัด มักจะคิดถึงยา 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. แอนติฮิสตามีน (antihistamine)
2. ยาแก้คัดจมูก (decongestant)

### ยาแก้ไอ

มักจะหมายถึง

1. ยากดการไอ (cough suppressant)
2. ยาขับเสมหะ (expectorant)
3. ยาละลายเสมหะ (mucoregulator หรือ mucolytic)

### แอนติฮิสตามีน (antihistamines)

แอนติฮิสตามีน ในที่นี้หมายถึง H1 receptor แอนติฮิสตามีน ในปัจจุบันมี 2 กลุ่มใหญ่ ดังตารางที่ 1<sup>(6)</sup>

โดยทั่วไป จากปฏิกิริยาภูมิแพ้สารฮิสตามีน จะถูกปล่อยออกมาจาก mast cell และ basophil เมื่อถูกกระตุ้นโดยแอนติเจน (antigen) ฮิสตามีนตลอดจนสารก่อภูมิแพ้อื่น เช่น

ตารางที่ 1 ชนิดและคุณสมบัติของแอนติฮิสตามีน

|                                         | H1<br>Blockade | Sedative<br>Effects | Anticholinergic<br>Effects | GI<br>Effects |
|-----------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------------|---------------|
| <b>First-generation antihistamines</b>  |                |                     |                            |               |
| Ethylenediamines                        | +++            | ++                  | ++                         | ++            |
| Tripeleminamine                         |                |                     |                            |               |
| Ethanolamines                           | +++            | +++                 | +++                        | +             |
| Diphenhydramine                         |                |                     |                            |               |
| Carbinoxamine                           |                |                     |                            |               |
| Clemastine                              |                |                     |                            |               |
| Alkylamines                             | +++            | +                   | ++                         | +             |
| Brompheniramine                         |                |                     |                            |               |
| Chlorpheniramine                        |                |                     |                            |               |
| Triprolidine                            |                |                     |                            |               |
| Phenothiazines                          | +++            | ++++                | ++++                       | +             |
| Promethazine                            |                |                     |                            |               |
| Methdilazine                            |                |                     |                            |               |
| Trimeprazine                            |                |                     |                            |               |
| Piperazines                             | +++            | ++                  | ++                         | +             |
| Hydroxyzine                             |                |                     |                            |               |
| Piperidines                             | +++            | ++                  | ++                         | +             |
| Azatadines                              |                |                     |                            |               |
| Cyproheptadine                          |                |                     |                            |               |
| <b>Second-generation antihistamines</b> |                |                     |                            |               |
| Terfenadine                             | +++            | —                   | —                          | —             |
| Astemizole                              | ++++           | —                   | —                          | —             |
| Loratidine                              | +++            | —                   | —                          | —             |
| Cetirizine                              | +++            | +                   | —                          | —             |

Adapted from Dankner, 1992.<sup>(6)</sup>

—Negative effect, ++++ strongly positive effect.

leukotriene, prostaglandin ก็จะไปออกฤทธิ์ยัง target organs ต่างๆ เช่น ที่กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจทำให้เกิดการหดตัว ไปที่ vascular bed ของเยื่อทางเดินหายใจทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว เพิ่ม permeability ทำให้มีการรั่วซึมของสารน้ำออกมายังบริเวณนั้นๆ

แอนติฮิสตามีน มีกลไกในการออกฤทธิ์<sup>(7,8)</sup> ดังนี้

1. competitive antagonist แอนติฮิสตามีนทั้ง first และ second-generation จะไปแย่งจับ H1 receptor ในทุก target-organs ทำให้ฮิสตามีนไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ หากผู้ป่วยได้รับยาแอนติฮิสตามีนก่อนที่จะถูกแอนติเจนกระตุ้น

จะได้ผลดียิ่งขึ้น ดังนั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยทราบก่อนว่าตนเองแพ้สิ่งใด การให้ยาก่อน expose ต่อตัวกระตุ้นนั้นๆ ก็จะช่วยป้องกันอาการได้

2. suppression of mediator release แอนติฮิสตามีนกลุ่ม second-generation จะลดการหลั่งของสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediators) จาก Ig-E sensitized mast cell ได้ โดยทั่วไปปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดขึ้น เมื่อมีแอนติเจนเข้าไปกระตุ้น จะเกิดทั้ง immediate (allergic) และ late (inflammatory) reaction ซึ่งใช้เวลา 4-6 ชั่วโมงหลังจากถูกกระตุ้น ดังนั้นแอนติฮิสตามีนชนิด second-generation ซึ่งมี half-life ยาว

4-8 ชั่วโมงก็จะป้องกันภาวะ late reaction นี้ได้

3. inhibition of eosinophil chemotaxis แอนติฮิสตามีนในกลุ่ม second-generation เช่น cetirizine สามารถยับยั้งไม่ให้โอสิโนฟิล (eosinophil) มาชุมนุมในตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ซึ่งจะทำให้ปฏิกิริยาภูมิแพ้ลดลง

#### First-generation antihistamines

ยาที่นิยมมากในกลุ่มนี้ คือกลุ่ม alkylamines ที่รู้จักกันดีคือ คลอเฟนิรามีน (chlorpheniramine), บรอมเฟนิรามีน (brompheniramine) และไตรโพรลิดีน (triprolidine) ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ H1 receptor antagonist ดีมาก แต่ก็พบว่ามีอาการข้างเคียง (side effect) ค่อนข้างมากเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 2) ได้แก่

1. อาการง่วงซึม (sedative effect) การใช้ยาในกลุ่มนี้แม้ในขนาดปกติ ก็จะมีอาการง่วงซึมค่อนข้างมาก ถ้าใช้ในเด็กวัยเรียน อาจจะทำให้ผลทำให้การเรียนตกต่ำลง ดังนั้นอาจจะต้องเลี่ยงการใช้ยาในเวลากลางวัน

2. anticholinergic effect ยาในกลุ่มนี้ เมื่อใช้แล้วอาจจะทำให้คอแห้ง ระคายคอ ในผู้ใหญ่โดยเฉพาะคนชรา จะต้องระวังภาวะ urinary retention รวมทั้งความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้

ปัญหาที่พบในยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะยาน้ำของเด็ก มักจะเป็นยาสูตรผสม (ตารางที่ 3) ทำให้มีปัญหาในการปรับขนาดของยาในผู้ป่วยแต่ละราย และหากใช้ยาในกลุ่มนี้ไปนานๆ อาจจะทำให้เกิดภาวะดื้อยา (tolerance) เกิดขึ้นได้ซึ่งมีผู้แนะนำให้ว่า หากใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งไปแล้วระยะหนึ่ง แล้วไม่

ได้ผลหรือเกิดอาการข้างเคียง การเปลี่ยนยาตัวอื่นจะได้ผลดีขึ้น<sup>(9)</sup>

#### second-generation antihistamines

ในปัจจุบัน ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มี 4 ชนิด คือ terfenadine, astemizole, loratidine และ cetirizine ยาทั้งหมดมีฤทธิ์ H1 receptor antagonist ได้ดีเท่ากับ first-generation แต่มีข้อดีกว่า ก็คือยาไม่ผ่าน blood brain barrier ทำให้มีฤทธิ์ง่วงซึมน้อยมาก และไม่พบอาการข้างเคียงด้าน anticholinergic จึงใช้ได้ปลอดภัยกว่าแต่ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือราคาแพงมาก ยาในกลุ่มนี้ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี ในประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(9)</sup>

แต่อย่างไรก็ตาม ก็มีรายงานเกี่ยวกับอาการข้างเคียงของ astemizole พบว่าทำให้มีน้ำหนักร่างกายเพิ่มขึ้นมาก ทั้ง terfenadine และ astemizole ก็พบว่าทำให้เกิด ventricular arrhythmia และ torsade de pointes<sup>(7,9)</sup> ซึ่งอาการข้างเคียงเกี่ยวกับ arrhythmia นี้มักเกิดจากการใช้ยาเกินขนาดหรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม ketoconazole, itraconazole หรือ macrolide antibiotics เช่น erythromycin, clarithromycin เป็นต้น บริษัทผู้ผลิตยา terfenadine ได้งดการจำหน่ายยาตัวนี้แล้วในประเทศสหรัฐอเมริกา

#### ยาแก้คัดจมูก (decongestants)

ยาในกลุ่มนี้มีทั้งชนิดรับประทานและใช้ภายนอก (topical) (ตารางที่ 4)

กลไกการออกฤทธิ์<sup>(9,10)</sup> กลไกหลักก็คือ sympathomimetic ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือด (vasoconstriction) ของเยื่อบุจมูก ลดเลือดที่ไปยังบริเวณนั้น ทำให้หายใจโล่ง ลดอาการคัดจมูก (nasal block) และยังช่วยให้มีการระบายของน้ำคัดหลั่ง (secretion) จากโพรงไซนัสต่างๆ ออกมาทางรูเปิดได้ดีขึ้น

ยาชนิดรับประทานที่นิยมใช้มี 3 ชนิด คือ pseudoephedrine, phenylephrine และ phenylpropanolamine ใช้ทดแทนกันได้ ซึ่งจะลดอาการจามและคัดจมูกได้ค่อนข้างดี สำหรับ topical nasal decongestant แม้ว่าจะใช้ได้ผลดีแต่ก็ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก เนื่องจากมักจะเกิด rebound effect (rhinitis medicamentosa) หากใช้ติดต่อกันนานเกิน 3-5 วัน

ยาในกลุ่มนี้มักจะใช้ในผู้ป่วยที่เป็น allergic rhinitis โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับแอนติฮิสตามีน จะได้ผลดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว<sup>(7,9,10)</sup>

อาการข้างเคียงมักจะพบเป็นผลจากการกระตุ้น sympathetic activity มีอาการใจสั่น วิงเวียน (dizziness) และความดันโลหิตสูง Roth RP และคณะ<sup>(11)</sup> พบอาการข้างเคียงของ

ตารางที่ 2 อาการข้างเคียงของ first และ second-generation antihistamines

| First Generation           | Second Generation           |
|----------------------------|-----------------------------|
| .Sedation                  | .Sedation = placebo         |
| .Impaired cognition        | .Less cognitive disturbance |
| .Decreases alertness       | .Appetite stimulation       |
| .Slowed reaction time      |                             |
| .Confusion                 |                             |
| .Dizziness                 |                             |
| .Anticholinergic effects   |                             |
| .Dystonia                  |                             |
| .Gastrointestinal symptoms |                             |
| .Appetite stimulation      |                             |
| .Cardiac arrhythmias       |                             |

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาสูตรผสมต่างๆ ที่มีใช้ในประเทศไทย

| antihistamine    | decongestant                                    | expectorant or<br>antitussive or<br>antipyretic | tradename                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diphenhydramine  | -                                               | ammon chloride<br>and/or sodium citrate         | Antust syrup <sup>R</sup> , Berlin Tussis <sup>R</sup> , Benadryl cough syrup <sup>R</sup> ,<br>Cheriprex <sup>R</sup> , Cofsed expectorant <sup>R</sup> , Contussin <sup>R</sup> ,<br>Coughnadryl exp <sup>R</sup> , Dastusin <sup>R</sup> , Dimophen DC <sup>R</sup> , Ewadryl <sup>R</sup> ,<br>Histodryl <sup>R</sup> , Med-Tussin <sup>R</sup> , Tenadrin <sup>R</sup>                                                                 |
| Diphenhydramine  | pseudoephedrine                                 | -                                               | Benadryl decongestant <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Diphenhydramine  | pseudoephedrine                                 | dextromethorphan                                | Kona <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Diphenhydramine  | pseudoephedrine                                 | guaiaacolate, paracetamol                       | Juventus <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Diphenhydramine  | phenylpropanolamine                             | guaifenesin                                     | Allerin <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Chlorpheniramine | -                                               | paracetamol                                     | Parahist <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Chlorpheniramine | -                                               | guaiaacolate/guaifenesin                        | Baby cough W <sup>R</sup> , Chloreate expectorant <sup>R</sup> ,<br>Cohistan expectorant <sup>R</sup> , Ophan <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Chlorpheniramine | -                                               | ammon chloride                                  | Piriton expectorant <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Chlorpheniramine | phenylephrine                                   | -                                               | Chlorgest drops <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Chlorpheniramine | pseudoephedrine                                 | dextromethorphan                                | Rocof <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Chlorpheniramine | phenylephrine                                   | paracetamol                                     | Chlorhistan <sup>R</sup> , Fecol <sup>R</sup> , Paracin <sup>R</sup> , Pyrecol <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chlorpheniramine | phenylpropanolamine                             | paracetamol                                     | Chlortab-S <sup>R</sup> , Coldosian <sup>R</sup> , Coldy <sup>R</sup> , Decolgen <sup>R</sup><br>Hiscolgen F <sup>R</sup> , Medamol Co <sup>R</sup> , Pedia-Col <sup>R</sup> , Sinuzin-D <sup>R</sup> ,<br>Sycold <sup>R</sup> , Tiffy <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                         |
| Chlorpheniramine | phenylephrine and/or<br>phenylpropanolamine     | paracetamol +<br>dextromethorphan               | Colatus <sup>R</sup> , Milagin <sup>R</sup> , Pedia-Col <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Triprolidine     | pseudoephedrine                                 | -                                               | Actifed <sup>R</sup> , Actil <sup>R</sup> , Cofed <sup>R</sup> , Consudine <sup>R</sup> , Hiscifed <sup>R</sup> ,<br>Polyfed <sup>R</sup> , Med-Actigen <sup>R</sup> , Nanafed <sup>R</sup> , Prophedine <sup>R</sup> ,<br>Sinusaid <sup>R</sup> , Sulidine <sup>R</sup> , Trifed <sup>R</sup> , Triofed <sup>R</sup> , Tripo <sup>R</sup> ,<br>Triprodine <sup>R</sup>                                                                     |
| Triprolidine     | pseudoephedrine                                 | codeine                                         | Actifed compound <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Triprolidine     | pseudoephedrine                                 | dextromethorphan                                | Actifed DM. <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| -                | pseudoephedrine                                 | guaifenesin                                     | Robtuissin PE <sup>R</sup> , Sudafed expectorant <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Brompheniramine  | phenylephrine +<br><br>phenylpropanolamine      | -                                               | A-A cold <sup>R</sup> , Aorinyl-B <sup>R</sup> , Asiatapp elixir <sup>R</sup> ,<br>Asiatapp infant drop <sup>R</sup> , Bromavon <sup>R</sup> , Bromesep <sup>R</sup> ,<br>Bromped <sup>R</sup> , Bromtussin <sup>R</sup> , Centapp <sup>R</sup> , Dimetapp elixir <sup>R</sup> ,<br>Dimetapp infant drop <sup>R</sup> , Meditapp elixir <sup>R</sup> ,<br>Medimegen elixir <sup>R</sup> , Nasosil <sup>R</sup> , Postap elixir <sup>R</sup> |
| Brompheniramine  | phenylephrine and/or<br><br>phenylpropanolamine | guaifenesin<br><br>or guaiaacolate              | Bepeno G <sup>R</sup> , Dimetane expectorant <sup>R</sup> ,<br>Meditapp expectorant <sup>R</sup> , PML Junior <sup>R</sup> ,<br>Postap expectorant <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                             |

ตารางที่ 3 (ต่อ) ตัวอย่างยาสูตรผสมต่างๆ ที่มีใช้ในประเทศไทย

| antihistamine   | decongestant        | expectorant or antitussive or antipyretic | tradename                                                                                                           |
|-----------------|---------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brompheniramine | pseudoephedrine     | guaifacolate                              | Bromtussia <sup>R</sup>                                                                                             |
| Brompheniramine | phenylpropanolamine | dextromethorphan                          | Polydine <sup>R</sup>                                                                                               |
| Brompheniramine | phenylpropanolamine | paracetamol + dextromethorphan            | Coldate <sup>R</sup>                                                                                                |
| Brompheniramine | -                   | guaifacolate + bromhexine                 | Bronchoprex expectorant <sup>R</sup>                                                                                |
| Carbinoxamine   | phenylpropanolamine | -                                         | Nasalgen <sup>R</sup>                                                                                               |
| Carbinoxamine   | phenylephrine       | -                                         | Rhinopront <sup>R</sup>                                                                                             |
| Carbinoxamine   | phenylpropanolamine | dextromethorphan                          | Rhinotussal <sup>R</sup>                                                                                            |
| Carbinoxamine   | phenylephrine       | dextromethorphan                          | Rhondec DMR                                                                                                         |
| Promethazine    | -                   | codeine                                   | Nordyl <sup>R</sup> , Nortuss <sup>R</sup> , Phensedyl <sup>R</sup> , Phencodin <sup>R</sup> , Teradyl <sup>R</sup> |

ตารางที่ 4 ยาแก้คัดจมูก (decongestants)

|                                |
|--------------------------------|
| Systemic (oral)                |
| .pseudoephedrine               |
| .phenylephrine                 |
| .phenylpropanolamine           |
| Topical nasal sprays and drops |
| .phenylephrine                 |
| .oxymetazoline                 |
| .xylometazoline                |
| .naphazoline                   |

pseudoephedrine ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ โรคหัวใจ เบาหวาน ต้อหิน หรือไม่ใช้ร่วมกับ tricyclic antidepressant, B-blocker หรือ monoamine oxidase inhibitors

### ยากดการไอ (cough suppressant)

ยาในกลุ่มนี้ จะออกฤทธิ์กดการไอโดยตรงที่ medullary cough center แบ่งเป็น

1. opioid ได้แก่ codeine และ hydrocodone barbiturates
2. nonopioid ได้แก่ dextromethorphan และ diphenhydramine hydrochloride

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง<sup>(12)</sup> และในคนโดยกระตุ้นให้เกิดอาการไอ<sup>(13)</sup> พบว่า ยาในกลุ่มนี้ไม่ได้ช่วยลดอาการไออย่างแน่ชัด ผลการศึกษาของ dextromethorphan ในการลดอาการไอในโรคหัด ก็พบว่าไม่แตกต่างไปจาก placebo<sup>(9)</sup>

ยาอีกชนิดที่ประชาชนทั่วไปมักนิยมซื้อมารับประทานเอง คือ ยามอมในกลุ่ม menthol ซึ่งจะมีผลทำให้ชุ่มคอ ลดการระคายเคือง แต่หากใช้นานๆ หรือบ่อยๆ อาจจะมีผลทำให้ cilia ทำงานผิดปกติได้<sup>(9)</sup>

ดังนั้น ยาแก้ไอในกลุ่มนี้จึงไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กเลย หากพบว่าเด็กมีอาการไอมาก จนรบกวนกิจวัตรประจำวัน หรือการนอน อาจจะให้ยาในกลุ่มนี้ได้เป็นครั้งคราว เฉพาะในเด็กโตที่อาการไอเป็นชนิดไอแห้งๆ การให้ยาในกลุ่ม opioid ไปนานๆ ก็จะมีปัญหาการเสพติดได้

### ยาขับเสมหะ (expectorants)

ยาที่ใช้บ่อยๆ ในกลุ่มนี้ คือ guaifenesin และ guaifacolate ซึ่งเป็นยาที่ให้เพื่อหวังผลในการช่วยทำให้เสมหะใสไม่ข้น ขับออกได้ง่ายขึ้นโดยการไอ แต่จากการศึกษาพบว่า ยาจะออกฤทธิ์ดังกล่าวได้ดีจะต้องให้ยาในขนาดสูง หากให้ยาในขนาดที่แนะนำโดยทั่วไปพบว่า ไม่ได้ช่วยทำให้เสมหะใสขึ้นเลย<sup>(9)</sup> และโดยทั่วไปยาในกลุ่มนี้ มักจะเป็นยาสูตรผสม โดยผสมกับแอนติฮิสตามีน หรือผสมกับยากดการไอ (ตารางที่ 5) จะเห็นว่ายาที่ผสมกัน ออกฤทธิ์ตรงกันข้าม ยาขับเสมหะต้องการให้ผู้ป่วยไอเอาเสมหะออกง่ายขึ้น แต่ผสมกับยากดการไอ ซึ่งต้านฤทธิ์กัน ดังนั้นผู้ใช้จึงควรพิจารณาถึง

ตารางที่ 5 ตัวอย่างยาสูตรผสมที่มีส่วนผสมของยาขับเสมหะหรือยาละลายเสมหะและยากดการไอ

| antihistamine    | decongestant                            | expectorant/mucolytic            | antitussive                    | tradename                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diphenhydramine  | -                                       | ammon chloride                   | codeine                        | Benadryl CD <sup>®</sup>                                                                                                                                                                                        |
| Diphenhydramine  | -                                       | ammon chloride                   | dextromethorphan               | Bronchoprex <sup>®</sup> , Contuss <sup>®</sup>                                                                                                                                                                 |
| Diphenhydramine  | pseudoephedrine                         | ammon chloride                   | dextromethorphan               | Benadryl DMP <sup>®</sup>                                                                                                                                                                                       |
| Chlorpheniramine | -                                       | guaiaacolate/guaifenesin         | dextromethorphan               | Coriju <sup>®</sup> , Metussan <sup>®</sup> ,<br>Nutacough <sup>®</sup> , Tuscolgen <sup>®</sup>                                                                                                                |
| Chlorpheniramine | pseudoephedrine                         | guaifenesin                      | dextromethorphan               | Coughy <sup>®</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Chlorpheniramine | pseudoephedrine                         | ammon chloride                   | dextromethorphan               | Comfy <sup>®</sup>                                                                                                                                                                                              |
| Chlorpheniramine | phenylpropanolamine                     | guaifenesin                      | dextromethorphan               | Cosyr <sup>®</sup> , Pharo-tus <sup>®</sup> , lyafin <sup>®</sup>                                                                                                                                               |
| Brompheniramine  | phenylephrine or<br>phenylpropanolamine | guaiaacolate or<br>gnaifenesin   | codeine or<br>dextromethorphan | Bensyl <sup>®</sup> , Dimetane exp DC <sup>®</sup> ,<br>Bromtussia DC <sup>®</sup> ,<br>Codepect <sup>®</sup> , Antussia <sup>®</sup> ,<br>Polydine <sup>®</sup>                                                |
| -                | -                                       | guaiaacolate/guaifenesin         | codeine                        | Codesia <sup>®</sup> , Mila-Cono <sup>®</sup> ,<br>Jerco-C <sup>®</sup>                                                                                                                                         |
| -                | -                                       | guaifenesin or<br>ammon chloride | dextromethorphan               | Gentussin <sup>®</sup> , Med-guaiphan <sup>®</sup> ,<br>Tussicon <sup>®</sup> , Robitussin DM <sup>®</sup> ,<br>Romilar <sup>®</sup> , Terco-D <sup>®</sup> ,<br>Tussicon DG <sup>®</sup> , Chinta <sup>®</sup> |

สูตรผสมของยาด้วย ว่าต้องการผลอันใด ในการรักษาผู้ป่วย จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาสูตรผสมระหว่างยาขับเสมหะกับยากดการไอ

ส่วนยาอื่นที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกัน เช่น ยาในกลุ่มละลายเสมหะ (mucoregulator, mucolytic) ได้แก่ bromhexine, ambroxol ก็เช่นเดียวกัน ซึ่งปัจจุบันมีการใช้อย่างแพร่หลาย แต่จากการศึกษาถึงฤทธิ์ของยา พบว่าไม่มีประโยชน์ในโรคหวัดเลย<sup>(10)</sup>

### ประโยชน์ของยาแก้หวัด แก้ไอ (clinical benefit)

#### โรคหวัด (common cold)

โรคนี้เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อของจมูกและทางเดินหายใจส่วนบน เป็นโรคที่หายได้เองภายในเวลา 7 วัน ส่วนใหญ่ไม่เกิน 2 สัปดาห์ อาการที่สำคัญ คือ น้ำมูกไหล ไอ จาม ซึ่งอาการดังกล่าวเกิดจากการมีการอักเสบของเยื่อทางเดินหายใจจึงทำให้มีการหลั่งสารน้ำออกมา ไม่ได้เกิดจากการกระตุ้นการหลั่งสารฮิสตามีนเหมือนใน allergic rhinitis

อาการในโรคหวัดซึ่งจากการติดเชื้อนั้น น้ำมูกมักจะ

ไหลอยู่ตลอดเวลาหรือตลอดวัน การตรวจเยื่อจมูก ก็จะไม่พบว่ามีเยื่อจมูกอักเสบ มีลักษณะการอักเสบ คือ บวมและแดง

เด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี มักจะเป็นหวัดบ่อยๆ โดยเฉลี่ยจะเป็นหวัดประมาณ 6-8 ครั้ง/ปี หรือเด็กบางคนโดยเฉพาะที่ถูกเลี้ยงร่วมกันในสถานรับเลี้ยงเด็กจะเป็นหวัดเกือบทุกเดือน

เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่หายได้เองตามที่ทราบกันดีอยู่แล้ว การรักษาที่สำคัญก็คือการรักษาตามอาการ แต่อาการที่สำคัญของโรคนี้คือ น้ำมูกไหล ไอและจามจึงทำให้มีการใช้ยาแก้หวัด แก้ไอรักษากันเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งในอดีตยังมีข้อถกเถียงกันถึงผลดีของการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาโรคหวัด<sup>(14-16)</sup> แต่ในปัจจุบันจากการศึกษาทั้งในต่างประเทศ<sup>(17-21)</sup>

และประเทศไทย<sup>(22)</sup> ได้ข้อสรุปว่ายาในกลุ่มแอนติฮิสตามีนทั้งยาเดี่ยวและยาสูตรผสมอื่นๆ ไม่มีผลดีในการลดอาการของโรคหวัดเมื่อเทียบกับ placebo ทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่ ดังนั้นใน National guideline for the diagnosis and treatment of young children with ARI ของกระทรวงสาธารณสุข<sup>(23)</sup> จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาแก้หวัด แก้ไอ ในการรักษาโรคหวัด โดยเฉพาะในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ตลอดจนไม่ได้ผลในการรักษาภาวะ

แทรกซ้อนที่เกิดตามหลังโรคหวัดซึ่งได้แก่ ไซนัสอักเสบ (sinusitis) และหูชั้นกลางอักเสบ (otitis media) เช่นเดียวกัน

หากผู้ป่วยที่เป็นหวัดเรื้อรัง หรือมีน้ำมูกติดต่อกันมากกว่า 2 สัปดาห์ คงต้องวินิจฉัยแยกโรค ระหว่างการที่เป็นโรคหวัด และมีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนเป็นไซนัสอักเสบหรือหูชั้นกลางอักเสบตามมาหรือไม่ หรือเป็น allergic rhinitis ซึ่งการรักษาอาจจะแตกต่างกันไป หากเป็นไซนัสอักเสบหรือหูชั้นกลางอักเสบ การรักษาที่สำคัญ คือ ยาปฏิชีวนะ

### Allergic rhinitis

โรคนี้อาการของผู้ป่วยจะคล้ายกับโรคหวัดคือมีน้ำมูกไหล ไอและจาม แต่สาเหตุเกิดจากการแพ้ ซึ่งกลไกการเกิดโรคเกิดจากมีสารกระตุ้น ไปกระตุ้น mast cell และ basophil ให้มีการหลั่งฮิสตามีน และสารก่อภูมิแพ้อื่นออกมาทำให้เกิดอาการโดยตรง ดังกล่าวแล้วเบื้องต้น

อาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มักเป็นตามฤดูกาลหรือเป็นครั้งคราว (seasonal หรือ episodic) แต่ก็มีส่วนน้อยที่มีอาการตลอดปี

เนื่องจากอาการที่คล้ายกับโรคหวัด จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากกัน โดยอาศัย

1. ประวัติเกี่ยวกับภูมิแพ้ หากมีประวัติเกี่ยวกับภูมิแพ้อื่นๆ เช่น atopic dermatitis, ผื่นลมพิษหรือหอบหืดก็จะช่วยในการวินิจฉัย allergic rhinitis

2. อาการที่เกิดขึ้น ใน allergic rhinitis อาการที่เกิดขึ้นมักจะเกิดเป็นเวลา เช่น ในตอนเช้าๆ หรือกลางคืน หรือเมื่อไปถูกสารกระตุ้น เช่น ฝุ่นละออง บุหรี่ คandles ไฟ หรือการออกกำลังกาย โดยเฉพาะในเด็กบางราย อาจจะได้ประวัติว่ามีอาการคัดจมูก หายใจลำบาก ร่วมกับไอตอนกลางคืน บางรายไอจนอาเจียน นอนไม่ได้ แต่ อาการต่างๆ จะหายไปในตอนกลางวัน

3. อาการคันโดยเฉพาะคันจมูก คันตา รวมทั้งอาการจามบ่อยๆ ก็จะช่วยบ่งบอกเรื่องภูมิแพ้มากกว่าโรคหวัด (common cold)

4. การตรวจร่างกายโดยเฉพาะโพรงจมูก ในโรคหวัดจะพบว่าเยื่อจมูกของผู้ป่วยจะบวมแดง แต่ใน allergic rhinitis มักจะพบบวมแต่สีซีด หรือออกคล้ำมากกว่า (pale or bluish)

ในผู้ป่วยที่มีน้ำมูกเรื้อรัง นอกจากภาวะดังกล่าวข้างต้นจะต้องวินิจฉัยแยกโรค อีก 2 ภาวะ ได้แก่ perennial nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) และ vasomotor rhinitis ทั้ง 2 ภาวะนี้พบได้น้อยในเด็ก

### การรักษา

1. ที่สำคัญ คือ การหลีกเลี่ยงจากสิ่งกระตุ้นเท่าที่ทำได้  
2. ยาที่ช่วยลดอาการน้ำมูกไหล จาม คัดจมูกที่ได้ผลดีก็คือแอนติฮิสตามีน โดยเฉพาะ หากใช้ร่วมกับยาแก้คัดจมูก

จะให้ผลดีกว่าให้แอนติฮิสตามีนอย่างเดียว<sup>(7,9)</sup> แต่ก็ต้องระวังผลข้างเคียงของยา โดยเฉพาะเกี่ยวกับการง่วงซึม ซึ่งจะมีผลต่อการเรียนหรือการทำงาน แอนติฮิสตามีน ชนิด second-generation จะให้ผลดีกว่าแอนติฮิสตามีนชนิด first-generation ในแง่ผลข้างเคียงของยาค่อนข้างน้อยและยังมีฤทธิ์ต้านภูมิแพ้ (antiallergy) ดังนั้นจึงสามารถใช้เป็น ยาป้องกัน (prophylaxis) ได้ด้วย แต่ผลเสียคือ ราคาแพง

3. หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่มแอนติฮิสตามีน ยาที่ใช้ได้ผลต่อมาเป็น mast cell stabilizer คือ cromolyn sodium ยาในกลุ่มนี้จะมีเฉพาะยาใช้ภายนอก คือเป็นยาพ่นจมูก (nasal spray) สามารถใช้เป็นยาป้องกันได้และต้องใช้เวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ จึงจะเห็นผล ข้อเสียของยากลุ่มนี้คือราคาแพง

4. Topical corticosteroids ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ beclomethasone, budesonide, fluticasone มักจะเลือกใช้ในกรณีไม่ได้ผลจากการให้แอนติฮิสตามีนหรือ cromolyn sodium แล้ว ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะให้ผลดีทั้ง allergic rhinitis, nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) และ vasomotor rhinitis

ปัญหาที่พบในเวชปฏิบัติทั่วไปก็คือโรคหวัด และ allergic rhinitis มักจะแยกกันยากโดยเฉพาะในเด็กเล็ก และอาการที่เกิดขึ้นมักเป็นฤดูกาลเดียวกัน ความสำคัญจึงอยู่ที่การวินิจฉัยแยกโรค เนื่องจากการรักษาจะตอบสนองต่อแอนติฮิสตามีนต่างกัน อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ไม่จำเป็นจะต้องให้แอนติฮิสตามีน ก็ควรระวังในเด็กเล็ก ควรเลือกยาที่มีอาการข้างเคียงน้อยที่สุด และขนาดยาต่ำสุด การให้ขนาดยาที่สูงไม่ได้ช่วยให้อาการดีขึ้นตามขนาดที่เพิ่มขึ้นแต่กลับจะพบอาการข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น<sup>(22)</sup>

### Cough

อาการไอ เป็นกลไกธรรมชาติของร่างกายในการขับสิ่งที่ระคายเคืองที่มากกระตุ้นที่ cough receptor ซึ่งจะอยู่บริเวณเยื่อจมูกลงไปจนกระทั่งถึงหลอดลมฝอยส่วนปลาย (terminal bronchiole)

สาเหตุการไอในเด็ก (ตารางที่ 6) โดยส่วนใหญ่มักจะเกิดจาก

1. หวัด โดยมีน้ำมูกไหลลงคอ ทำให้เกิดการระคายเคืองที่เรียกว่า post nasal drip

2. การระคายเคือง (local irritation) จากการอักเสบที่บริเวณคอหรือหลอดลมโดยตรง หรือจากสิ่งแปลกปลอมลงไปหลอดลม

3. กล้ามเนื้อหลอดลมฝอยหดตัว (bronchospasm) มีการตีบแคบของหลอดลมฝอย โดยเฉพาะในโรคหอบหืด

ส่วนสาเหตุอื่นๆ เช่นมีการกดเบียดหลอดลม จากก้อนเนื้ออก (mass), ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ เนื้องอกที่ผิดปกติ

## ตารางที่ 6 สาเหตุของการไอในเด็ก

### Infectious

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Common cold                                                                               |
| Purulent rhinorrhea                                                                       |
| Sinusitis                                                                                 |
| Pharyngitis                                                                               |
| Laryngitis (croup syndromes)                                                              |
| Bronchiolitis                                                                             |
| Pertussis and pertussis-like illness                                                      |
| Influenza and influenza-like illness                                                      |
| Pneumonia (bacteria, tuberculosis, mycoplasma, chlamydiae, viruses, fungi, and parasites) |

### Noninfectious

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| Allergic rhinitis                                                      |
| Asthma (cough-variant asthma)                                          |
| Bronchitis (cigarette smoking)                                         |
| Gastroesophageal reflux                                                |
| Aspiration                                                             |
| Cystic fibrosis                                                        |
| Immune deficiency                                                      |
| Pulmonary infiltrates with eosinophilia (Löffler syndrome)             |
| Ciliary dyskinesia (immotile cilia)                                    |
| Bronchiectasis                                                         |
| Tumor                                                                  |
| Inhaled foreign body                                                   |
| Tracheomalacia/bronchomalacia                                          |
| Vascular ring                                                          |
| Tracheoesophageal fistula                                              |
| Sequestive heart failure                                               |
| Congestive heart failure                                               |
| Hypersensitivity pneumonitis                                           |
| Passive smoking, irritants, and air pollutants                         |
| Atelectasis                                                            |
| Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers (in adults) |
| Dry air                                                                |
| Foreign body in the ear canal                                          |
| Tourette syndrome                                                      |
| Psychogenic or nervous habit                                           |

(vascular ring) ซึ่งพบได้เป็นส่วนน้อย

### การรักษา

การรักษาอาการไอ จึงมักจะรักษาที่สาเหตุ เช่น หากเกิดจาก post nasal drip ก็ช่วยโดยการดูดน้ำมูกออก หรือให้แอนติฮิสตามีนในกรณีที่เกิดจาก allergy ดังได้กล่าวแล้ว

หากมีอาการไอ โดยเฉพาะไอลงกลางคืน เวลาอากาศเปลี่ยนแปลง ไปถูกฝุ่นละอองต่างๆ หรือแม้กระทั่งการออกกำลังกายแล้วเกิดอาการ ซึ่งพบได้ในโรคหอบหืดซึ่งบางครั้งผู้ป่วยจะมีอาการเพียงไอลงกลางคืน โดยที่ไม่หอบ ไม่มี wheezing ชัดเจน ที่เรียกว่า cough-variant asthma<sup>(3)</sup> เด็กบางรายอาจจะได้ประวัติว่าไอจนอาเจียนตอนกลางคืนแต่กลางวันสบายดี ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะตอบสนองดีต่อการให้ยาขยายหลอดลม ไม่ควรใช้ยากดการไอในเด็กเลย รวมทั้งยาขับเสมหะ หรือยาละลายเสมหะต่างๆ ซึ่งจะกระตุ้นทำให้เด็กไอมากขึ้นอีก

## สรุป

1. ยาแก้หวัด แก้ไอ ไม่ได้ผลในโรคที่เกิดจากการติดเชื้อทางเดินหายใจ ไม่ว่าจะเป็น โรคหวัด ไซนัสอักเสบหรือหูชั้นกลางอักเสบ จึงไม่ควรใช้ โดยเฉพาะในเด็ก
2. แอนติฮิสตามีน จะใช้ได้ผลลดอาการน้ำมูก คัดจมูก จาม ได้ดีใน allergic rhinitis โดยเฉพาะหากใช้ร่วมกับยาแก้คัดจมูก
3. การชักประวัติเกี่ยวกับภูมิแพ้ และการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะโพรงจมูก อาจจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคหวัด และ allergic rhinitis
4. ยาแก้หวัด แก้ไอ ที่มีใช้ในประเทศไทย มักจะเป็นยาสูตรผสมไม่ควรเลือกยาที่ด้านฤทธิ์กันผสมกัน เช่น ยาขับเสมหะผสมกับยากดการไอ หรือระมัดระวังการจ่ายยาหลายขนานที่มีตัวยากลุ่มเดียวกันผสมอยู่
5. ยากดการไอ ไม่ควรใช้ในเด็ก เนื่องจากการไอเป็นกลไกของร่างกายในการขับเสมหะหรือสิ่งระคายเคือง ควรแก้ที่สาเหตุ เช่น ดูดน้ำมูกออกในกรณีมี post nasal drip หรือขยายหลอดลมในกรณีเกิดจากหลอดลมฝอยหดตัว (bronchospasm).

### เอกสารอ้างอิง

1. Lowenstein SR, Parrino TA. Management of the common cold. Adv Intern Med 1987; 32: 207-34.
2. Taylor JG. The common cold. In : Krogh CM, Carruthers-Cezyzewski, Travill L, eds. Self-medication : Reference for health professionals. 4th ed. Ottawa, Ontario : Canadian Pharmaceutical Association. 1992:191-212.

3. Tippayadarapanich W, Meensuk S, Tuchinda M. Common diseases in children. *Siriraj Hosp Gaz* 1982; 34: 770-85.
4. Cypress BK. Drug utilization in office visits to primary care physicians : National ambulatory medical care survey, 1980. *NCHS Advance data*. 1982; 86: 1-15.
5. พูลลาภ จันทวิจิตรวงศ์. การใช้ยาแก้หวัดแก้ไอในเด็ก. *ข่าวสาร ARI. กระทรวงสาธารณสุข*. 2540; 4: 3-5.
6. Dankner RE. Antihistamines. In : Korenblat PE, Wedner HJ, eds. *Allergy. Theory and practice*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992; 295-312.
7. Busse WW. Role of antihistamines in allergic disease. *Ann Allergy*, 1994; 72: 371-5.
8. Simons FER. Antihistamines. in : Kaplan AP. ed. *Allergy*. Philadelphia : WB Saunders Co, 1997: 679-92.
9. Katcher ML. Cold, cough and allergy medications : uses and abuses. *Pediatr in Review* 1996;17(1):12-7.
10. Smith MBH, Feldman W. Over - the - counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993; 269: 2258-63.
11. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 235-42.
12. Strapkova A, Nosalova G, Koppas J. Effects of antitussive drugs under normal and pathological conditions. *Acta Physiol Hung* 1987; 70: 207-13.
13. Diwan J, Dhand R, Jindal SK, et al. A comparative randomized double-blind clinical trial of isoaminile citrate and chlorphedianol hydrochloride as antitussive agents. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981; 19: 396-9.
14. Hoagland RH, Dietz EN, Myers PW, Cosand HC. Antihistamine drugs for colds. *JAMA* 1950; 143: 57.
15. Brewster JM. Benedryl as therapeutic agent in treatment of common cold. *US Naval Med Bull* 1974; 47: 810.
16. Fabricant N. Critical evaluation of antihistaminic drugs in the common cold. *Arch Otolaryngol* 1950; 52: 888-99.
17. West S, Brandon B, Stolley P, Rumrill R. A review of antihistamine and the common cold. *Pediatr* 1975; 56: 100-10.
18. Gaffey MJ, Kaiser DL, Hayden FG. Ineffectiveness of oral terfenadine in natural colds : evidence against histamine as a mediator of common cold symptoms. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 223-8.
19. Doyle WJ, McBride TP, Skoner DP, Maddern BR, Gwaltney JM Jr, Uhrin M. A doubleblind, placebo-controlled clinical trial of the effect of chlorpheniramine on the response of the nasal airway, middle ear and eustachian tube to provocative rhinovirus challenge. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 229-38.
20. Hutton N, Wilson MH, Mellits ED, Baumgarden R, Wissow LS, Bonucecli C, et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold : a randomized, controlled clinical trial. *J Pediatr* 1991; 118: 125-30.
21. Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR, Quinn HC, Mehta A, Naylor GS. Is an antihistaminedecongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? *J Pediatr* 1997; 130: 463-6
22. Sakchainanont B, Ruangkanchanasetr S, Chantarojanasiri T, Tapasart C, Suwanjutha S. Effectiveness of antihistamines in common cold. *J Med Assoc Thai* 1990; 73(2): 96-101.
23. National guideline for the diagnosis and treatment of public young children with acute respiratory infections. Division of tuberculosis. The Ministry of public Health. 1996.
24. Bluestone CD, Connel JT, Doyle WJ, Hayden FG, Nacleri RM. eds. *Symposium : Questioning the efficacy and safety of antihistamines in treatment of upper respiratory infection*. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 239-42.

