



การบูรณาการความรู้ทางเคมีของยากับงานบริหารทางเภสัชกรรม:
กรณีศึกษา diphenhydramine-induced excitation

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิงนฤมล โพธิ์ศรีทอง¹

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกร นพดล จงเจ็ดศักดิ์¹

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-002-07-2567

วันที่รับรอง: 30 กรกฎาคม 2567

วันที่หมดอายุ: 29 กรกฎาคม 2568

จำนวนหน่วยกิต: 2.5

บทคัดย่อ

ความรู้ทางเคมีของยายังคงมีบทบาทสำคัญในการวิจัยและพัฒนาฯ รวมทั้งการบูรณาการเข้ากับศาสตร์ในสาขาต่างๆเพื่อใช้ในการสร้างองค์ความรู้และข้อมูลจำนวนมากเช่น ใช้ทำนายคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยา โดยตรวจสอบโครงสร้างทางเคมี อธิบายคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และปรับปรุงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพเพื่อการออกฤทธิ์และการเตรียมเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบต่างๆ เป็นต้น ความเข้าใจพื้นฐานทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาช่วยให้เภสัชกรสามารถตอบคำถามที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาอย่างมีเหตุผลว่าเพราะเหตุใดเหตุการณ์เหล่านั้นจึงเกิดขึ้น และเกิดขึ้นได้อย่างไร องค์ความรู้ทางเคมีของยามีบทบาทสำคัญในการคิดวิเคราะห์และแก้ปัญหาสำหรับเภสัชกรเพื่อการเลือกใช้ยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสมที่สุด บทความนี้นำเสนอการบูรณาการความรู้ทางเคมีของยากับงานบริหารทางเภสัชกรรม โดยผ่านรูปแบบกรณีศึกษา (Case based learning: CBL) ซึ่งมีความสำคัญในการพัฒนาทักษะการตัดสินใจทางคลินิก การคิดวิจารณ์ญาณ การแก้ปัญหาและการทำงานเป็นทีม เพื่อการพัฒนาการคิดขั้นสูง การเรียนรู้โดยใช้กรณีศึกษา จึงสามารถส่งเสริมให้เกิดการแก้ปัญหาได้อย่างมีเหตุผลและสามารถนำไปใช้กับสถานการณ์จริง

วัตถุประสงค์

เพื่อแสดงการนำความรู้พื้นฐานทางเคมีของยามาใช้ในการแก้ปัญหาผู้ป่วยในงานบริหารทางเภสัชกรรม โดยวิธี case base learning

คำสำคัญ: การบูรณาการความรู้, เคมีของยา, งานบริหารทางเภสัชกรรม, diphenhydramine, excitation, integration, case-based learning

บทนำ

เคมีของยามีความสำคัญในการสร้างความรู้เฉพาะทางของเภสัชกรให้แตกต่างจากบุคลากรทางแพทยอื่นๆ เภสัชกรต้องใช้แนวคิดทางเคมีของยาเป็นหนึ่งในปัจจัยกำหนดการตัดสินใจด้านเภสัชบำบัด โดยเฉพาะเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างยากับการออกฤทธิ์ (Structure Activity Relationship: SAR) ของยาที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของงานการบริหารทางเภสัชกรรม ปัจจุบันบทความหลายฉบับที่ตีพิมพ์ในวารสารเพื่อบูรณาการความรู้ทางเคมีของยาในงานบริหารทางเภสัชกรรม เช่นบทความวิจัยของ Khan et al¹, Alsharif et al² และ Beleh et al³ ซึ่งได้เน้นย้ำถึงความสำคัญของความรู้ด้านเคมีของยาสำหรับนักศึกษาเภสัชศาสตร์ ยิ่งไปกว่านั้น การเปลี่ยนแปลงนี้ยังสามารถสังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลงในตำราเรียนเคมีของยาเช่นหนังสือของ Lemke et al⁴ และ Currie et al⁵ เป็นต้น ดังนั้นบทความนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อแสดงตัวอย่างการบูรณาการเนื้อหาเคมีของยากับงานบริหารทางเภสัชกรรมผ่านการทบทวนรายงานผู้ป่วยเพื่อประยุกต์ใช้แนวคิดทางเคมีของยามาอธิบายรายละเอียดการตัดสินใจแก้ปัญหาทางคลินิก ในบทความนี้จึงยกตัวอย่างกรณีศึกษาเพื่อให้เห็นแนวทางในการบูรณาการองค์ความรู้โดยนำเสนอเรื่อง Diphenhydramine-induced excitation

ยาในกลุ่มต้านฮิสตามีน (Antihistamines) มีการใช้รักษาอาการในกลุ่มโรคที่หลากหลาย โดยฮิสตามีน (histamine) เป็นสารประกอบไนโตรเจน (nitrogenous compound) สังเคราะห์จากกรดอะมิโนฮิสติดีนโดยปฏิกิริยา decarboxylation ซึ่งมีเอนไซม์ decarboxylase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ฮิสตามีนเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน สารนี้มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อการอักเสบและการแพ้ รวมทั้งยังมีบทบาทในการควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาท เมื่อฮิสตามีนถูกหลั่งออกมาแล้วจับกับตัวรับ (receptor) จะส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว หลอดเลือดขยายตัว ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมหดตัว กระตุ้นการหลั่งน้ำลาย น้ำมูก และน้ำย่อยในกระเพาะอาหารให้มากขึ้น การตอบสนองของร่างกายต่อฮิสตามีนจะมากหรือน้อยขึ้นกับสภาพร่างกายของแต่ละคน อาการที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย ได้แก่ ผื่นคัน บวมแดง แต่ถ้าอาการตอบสนองต่อฮิสตามีนเกิดขึ้นมากอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้⁴

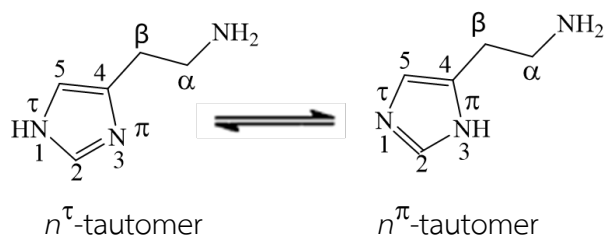
ฮิสตามีน^{4,6} เป็นอนุพันธ์ของ β -imidazolylethylamine โดยโครงสร้างประกอบด้วยวงแหวน imidazole และมีเอทิลเอมีน (ethylamine) เกาะตรงตำแหน่งที่ 4 ของวงแหวน โดยในโครงสร้างมีไนโตรเจนทั้งหมด 3 อะตอม ชื่อที่ใช้เรียกไนโตรเจนแต่ละตำแหน่งเป็นดังนี้คือ

- ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 เรียกว่า tele (τ)-tautomer
- ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 3 เรียกว่า pros (π)-tautomer
- ไนโตรเจนที่โซ่ข้างวง เรียกว่า $N\alpha$

เนื่องจาก N^T -H tautomer มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ โดยถ้าการเกิด tele isomer มากกว่า pros isomer มากๆ สารจะมีฤทธิ์เพิ่มมากขึ้นเช่นการแทนที่ที่ตำแหน่งที่ 4 ด้วย electron donating group หรือการมี electron withdrawing group ที่ side chain จะเหนี่ยวนำให้โมเลกุลชอบที่จะอยู่ในรูปของ tele isomer

ฮิสตามีนเป็นโมเลกุลที่มีขั้ว ชอบน้ำ เกิดพันธะไฮโดรเจนและเกิดทอโทเมอร์ (tautomerization) ได้ การดัดแปลงสูตรโครงสร้างของฮิสตามีนอาจมีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพจากรูปที่ 1 ซึ่งแสดงโครงสร้างของ

ฮิสตามีนที่ประกอบด้วย 2 ทอโทเมอร์ คือ N^{τ} -H และ N^{π} -H โดยโครงสร้างหลักจะอยู่ในรูป N^{τ} -H ฮิสตามีนมีคุณสมบัติเป็นด่างที่ physiological pH (pH 7.4) โดยที่ side chain amino group ($N\alpha$) มี pKa เป็น 9.4 และ imidazole amino group มี pKa 5.8 เมื่อถูก protonated อย่างสมบูรณ์จะอยู่ในรูปของ dication และ ที่ physiological pH จะอยู่ในรูป monocation ประมาณ 96.6%



รูปที่ 1 โครงสร้างทอโทเมอร์ของฮิสตามีน

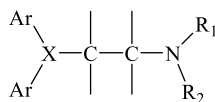
ยาด้านฮิสตามีน (antihistamine) เป็นกลุ่มยาที่แย่งจับกับ histamine receptor ทำให้อาการที่เกิดจากการกระตุ้นของ histamine ลดลง มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น histamine1 inverse agonist นอกจากยาจะปิดกั้นไม่ให้ฮิสตามีนจับกับตัวรับแล้ว คุณสมบัติของ inverse agonist คือยาทำให้สัดส่วนของตัวรับอยู่ในภาวะ inactive มากขึ้นจึงลด basal activity ของตัวรับนั้น⁷ยาในกลุ่ม H₁ receptor ได้แก่ยาแก้แพ้ ยาลดน้ำมูก และยายังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammation) ด้วย ผลที่เกิดจากการออกฤทธิ์ของ antihistamine คือ

1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ ช่วยลดโอกาสของการเกิดหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ลดการขยายตัวของหลอดเลือดจาก histamine ทำให้ไม่เกิดการคั่งของเลือดจึงลดการบวม แดง ร้อน
2. ลด permeability ของหลอดเลือดฝอยและออกฤทธิ์ที่ปลายประสาทจึงลดอาการคันที่เกิดจาก histamine เข้าในผิวหนัง
3. antihistamine บางชนิดที่มีฤทธิ์ anticholinergic แรง จะช่วยบรรเทาอาการเวียนศีรษะ แก้ อาเจียนจากการเมาเรือ (motion sickness) ได้ดี เช่น dimenhydrinate, diphenhydramine หากเกิดอาการอยู่แล้วจะได้ผลน้อย

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาด้านฮิสตามีนที่มีผลต่อ H₁ receptor และแบ่งรุ่นของยาตามฤทธิ์ ทำให้วัง ในที่นี้จึงแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 หรือกลุ่มที่ทำให้วัง (first-generation หรือ sedating antihistamines) และยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 หรือกลุ่มที่ไม่ทำให้วัง (second-generation หรือ non-sedating antihistamines) โดยยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้วังมีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีทำให้ผ่านเข้าสู่สมองได้มาก จึงเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทเช่น ทำให้วังนอน มึนงง และการประสานงานของกล้ามเนื้อผิดปกติ นอกจากนี้การได้รับยาด้านฮิสตามีนกลุ่มนี้เกินขนาดจะทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาท เกิดภาวะกระวนกระวาย ประสาทหลอน ชักและโคม่าได้ ส่วนยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้วังมีการพัฒนาโมเลกุลให้มีคุณสมบัติชอบไขมันลดลงจึงไม่ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองจึงมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทร้อยลงหรือไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าว⁸

โครงสร้างของยาด้านฮิสตามีน^{3,6}

โครงสร้างพื้นฐานของยาต้านฮิสตามีนเป็นชนิด diarylalkylamine การเปลี่ยนแปลงหรือการแทนที่ด้วยไอโซสเตียร์แบบต่างๆ ทำให้ได้สารประกอบเกิดขึ้นหลายชนิด ซึ่งนำไปสู่ยาต้านฮิสตามีนที่ไม่ทำให้ง่วงในเวลาต่อมา ซึ่งยาในกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงจะมีโครงสร้างคล้ายกันแต่มีความเฉพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์มากขึ้น



รูปที่ 2. สูตรโครงสร้างทั่วไปของยาต้านฮิสตามีน

สูตรโครงสร้างทั่วไปของยาต้านฮิสตามีนประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังนี้

1) Ar คือ หมู่ aryl ซึ่งรวมทั้งวงเฟนิล (phenyl ring) และวง heterocyclic aromatic โครงสร้างที่มีการแทนที่ของหมู่ aryl 2 พบทั้งในยาต้านฮิสตามีนทั้งรุ่น 1 และรุ่น 2 และเป็นส่วนสำคัญของยารุ่นที่ 1 โดยโมเลกุลควรอยู่ในลักษณะที่หมู่ aryl ทั้งสองไม่อยู่ในแนวระนาบเดียวกัน และหมู่ aryl ทั้งสองอาจเชื่อมต่อกันแบบ tricyclic ก็ได้ เช่นวง phenothiazines ทั้งนี้ยาต้านฮิสตามีนที่ตัวรับชนิด H₁ ส่วนใหญ่ ควรมีการแทนที่ที่หมู่ aryl วงใดวงหนึ่งด้วย

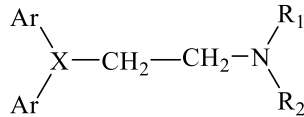
2) ส่วนที่เป็นด่าง พยวดยาต้านฮิสตามีนทั้งรุ่น 1 และ 2 มี N อยู่ในโครงสร้าง โดยในยารุ่นที่ 1 ส่วนใหญ่ N อยู่ในรูป -N(CH₃)₂ อย่างไรก็ตาม N อาจเป็นส่วนของวงเฮเทอโรไซคลิกก็ได้ ซึ่งหมู่ N เป็นส่วนที่แสดงคุณสมบัติเป็นด่างมีค่า pKa อยู่ระหว่าง 8.5-10 และเชื่อว่าอยู่ในรูปประจุบวกเมื่อจับกับตัวรับ โดยตัวยาต้านฮิสตามีนกลุ่ม H₁ ทั้งสองรุ่นมีคุณสมบัติการละลายในไขมันได้ดีกว่าฮิสตามีน เนื่องจากการมีวง aryl ทั้งสองและหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจน

3) ส่วนเชื่อม X จะมีอะตอมของ O, C หรือ N อยู่ในนี้ กรณีที่เป็น C ที่อะตอมนี้มักจะเป็นไครัลคาร์บอน (chiral carbon) เฉพาะโครงสร้างทางสเตอริโอเคมีที่จำเพาะจึงจะจับกับตัวรับได้ดี

4) ส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอนหรือหมู่เมทิลีน (-CH₂) ในยาต้านฮิสตามีนที่ตัวรับชนิด H₁ จะมีจำนวนคาร์บอน 2-3 อะตอม ซึ่งให้อยู่ในคอนฟอร์เมชันที่อะตอมเชื่อมหมู่เอริลและ N ห่างกันในระยะที่พอเหมาะ ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1^{4,6}

ยาต้านฮิสตามีนที่ตัวรับชนิด H₁ รุ่นที่ 1 ส่วนใหญ่มีวงอะโรเมติก 1 หรือ 2 วง ต่อกับ X ซึ่งอาจจะเป็น N, C หรือ O ซึ่งเชื่อมกับส่วนที่เป็น ethylamine โดย N เป็นชนิด tertiary amine จะมีหมู่แทนที่ 2 หมู่ (R₁, R₂) หรือ N อาจเป็นส่วนหนึ่งของวง เช่น วง piperazine หรือ piperidine ก็ได้ หมู่เอริลหรือวงเฮเทอโรไซคลิกที่มีอยู่หลายวงในยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 มีผลต่อความเป็น lipophilicity ของยา การละลายในไขมัน นอกจากนี้ น้ำหนักโมเลกุลหรือการแตกตัวของยาก็มีผลต่อการผ่านเข้าสู่สมอง ทำให้ง่วงและมีผลอื่นๆ กับระบบประสาทส่วนกลางได้ ชนิดของอะตอม X ทำให้จำแนกยาต้านฮิสตามีนในรุ่นที่ 1 ตามโครงสร้างได้ ดังนี้

1) ยาต้านฮิสตามีนกลุ่ม ethylenediamines (เมื่อ X = N) สารกลุ่มนี้เป็นยาต้านฮิสตามีนกลุ่มแรกๆ มีโครงสร้างเป็น diarylethylenediamines ซึ่งมี N และไฮโดรคาร์บอน 2 อะตอมเชื่อมระหว่างหมู่เอริลทั้งสองกับ N ดังแสดงในรูปที่ 3

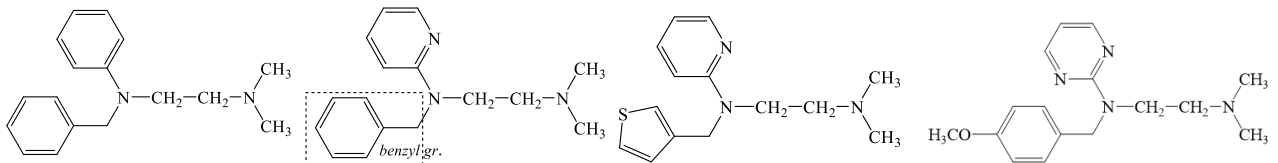


รูปที่ 3. สูตรโครงสร้างทั่วไปของ ethylenediamines

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ phenbenzamine ซึ่งจัดเป็นยาชนิดแรกๆ และเป็นสารต้นแบบในการดัดแปลงสูตรโครงสร้างเพื่อให้ได้อนุพันธ์ที่มีคุณสมบัติดีขึ้น เช่น

- การแทนที่หมู่ฟีนิลด้วย 2-pyridyl (ได้ tripelennamine) และการแทนที่ที่ตำแหน่งพาราในหมู่ benzyl ด้วยหมู่ CH_2O -, Cl หรือ Br

- ในโครงสร้างของ tripelennamine การแทนที่หมู่ benzyl ด้วย 2-thienylmethyl หรือแทนที่หมู่ pyridyl ด้วยวง pyrimidine โดยที่มีคงมีหมู่ CH_3O - ที่ตำแหน่งพาราของ benzyl จะได้ยาด้านฮิสตามีนที่ออกฤทธิ์แรงเช่น methapyrilene และ thonzylamine



Phenbenzamine

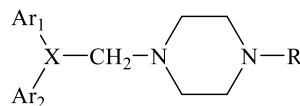
tripelennamine

methapyrilene

thonzylamine

รูปที่ 4. ตัวอย่างโครงสร้างยาในกลุ่ม ethylenediamines

2) ยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม piperazines (เมื่อ $\text{X} = \text{N}$) สารกลุ่มนี้จัดเป็นอนุพันธ์ของ ethylenediamine หรือ cyclic ethylenediamines (cyclizines) เนื่องจากมีส่วนของไฮโดรคาร์บอน และ X อยู่ในวงแหวน ตัวอย่างเช่น cyclizine และ chlorcyclizine

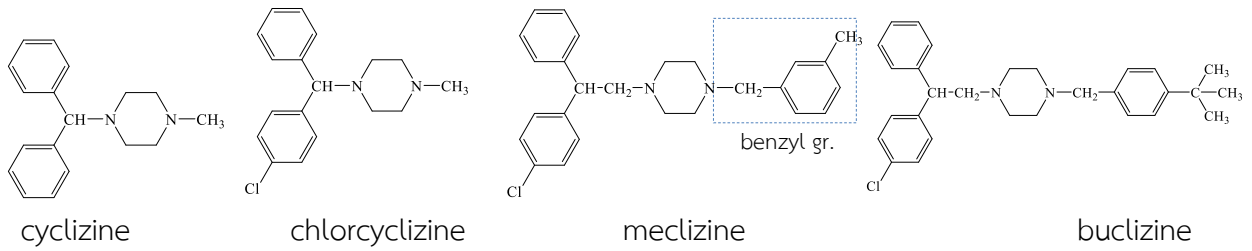


รูปที่ 5. สูตรโครงสร้างทั่วไปของยาในกลุ่ม ethylenediamines

ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์

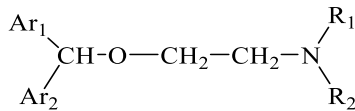
- Cl ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง เช่น chlorcyclizine มีฤทธิ์น้อยกว่า cyclizine อย่างไรก็ตามเนื่องจาก chlorcyclizine มี piperazine ring ในโครงสร้าง เมื่อถูก metabolite จะได้เป็น norchlorcyclizine ที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เกิด malformation ในสัตว์ทดลอง ซึ่งต้องระมัดระวังในหญิงตั้งครรภ์ที่อาจทำให้เกิดการผิดปกติ (teratogenic effect) กับทารกในครรภ์ได้

- เมื่อหมู่ R เป็นหมู่ benzyl ทำให้การละลายในไขมันจะเพิ่มขึ้นเช่น meclizine และ buclizine โดยยาทั้งสองชนิดนี้ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากการเมาเรือ



รูปที่ 6. สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม piperazines

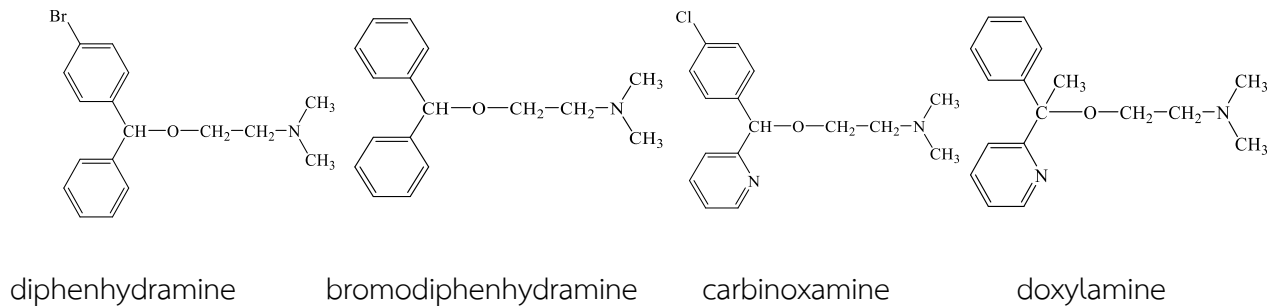
3) ยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม aminoalkyl ethers (เมื่อ X = O) สารกลุ่มนี้มีหมู่ CH-O เป็นส่วนที่เชื่อมระหว่างหมู่เอริลกับหมู่เมทิลีน จัดเป็นอนุพันธ์ของ ethanolamine ยาในกลุ่มนี้มักมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือทำให้แห้งและมีฤทธิ์ anticholinergic effect โดยโครงสร้างที่มี N-terminal เป็น tertiary amine ทำให้แห้งนอน และเนื่องจากโครงสร้างของโมเลกุลคล้ายกับ aminoalcohol ether ซึ่งเป็น cholinergic blocking agent จึงทำให้ยามีฤทธิ์ anticholinergic effect เพราะฉะนั้นการแทนที่ tertiary amine ด้วย heterocyclic ring ขนาดเล็ก และการเติมหมู่แทนที่ เช่น CH₃, OCH₃, Cl และ Br ที่ตำแหน่ง para ของ phenyl ring จะทำให้สารนี้มี anticholinergic effect ลดลง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ diphenhydramine ในกรณีที่คาร์บอนที่ CH-O ไม่สมมาตร (chiral carbon) จะเป็นสารประกอบ optically active ได้โครงสร้างที่เป็นอแนนทิโอเมอร์ และเป็นอแนนทิโอเมอร์แต่ละแบบจะออกฤทธิ์ไม่เท่ากัน และส่วนใหญ่แบบ s มักจะออกฤทธิ์ดีกว่า



รูปที่ 7. สูตรโครงสร้างทั่วไปของ aminoalkyl ethers

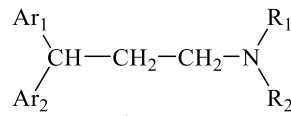
ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์

- การแทนที่ด้วยหมู่อะตอม -CH₃, -CH₂O, -Cl หรือ -Br ที่ตำแหน่ง *para* ของหมู่ phenyl วงใดวงหนึ่ง ทำให้ยามีผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นและอาการข้างเคียงลดลง
- การแทนที่หมู่ phenyl วงใดวงหนึ่งด้วยวง heterocyclic aromatic เช่น หมู่ pyridyl ทำให้การออกฤทธิ์ดีขึ้นเช่น carbinoxamine, doxylamine



รูปที่ 8. สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม aminoalkyl ethers

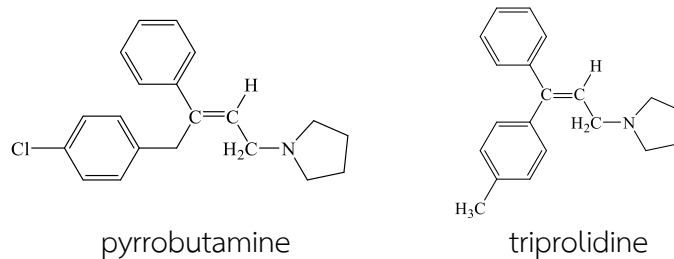
4) ยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม propylamines (เมื่อ X = C) ซึ่ง C อาจเป็น sp^3 หรือ sp^2 ก็ได้ ส่วนนี้เป็นตัวเชื่อมหมู่ aryl ทั้งสองเข้ากับ tertiary amine ดังนี้



รูปที่ 9. สูตรโครงสร้างทั่วไปของ propylamines

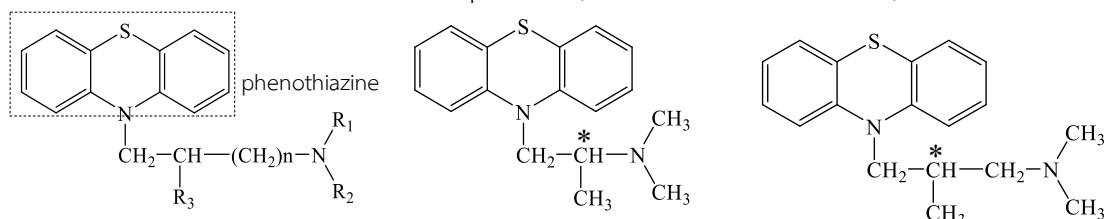
ยาในกลุ่มนี้จัดเป็นยาด้านฮิสตามีนที่ตัวรับยาชนิด H_1 ที่ออกฤทธิ์แรงได้แก่ pheniramines ซึ่งมีหมู่เฟนิล และวง pyridyl ในส่วนที่เป็นเอริลและมีหมู่ tertiary amine เป็น $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ โครงสร้างของยาในกลุ่มนี้จะต่างกันที่การแทนด้วยหมู่แฮโลเจนที่ตำแหน่งพาราของหมู่เฟนิล

สำหรับโครงสร้างที่มีคาร์บอนชนิด sp^2 ทำให้เกิดพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน 2 อะตอม ทำให้เลกุล rigid มากขึ้น ระยะห่างระหว่างส่วนของหมู่เอริลกับ tertiary amine คงที่ได้ โครงสร้างที่มีจีโอเมตริกไอโซเมอร์ชนิด E และ Z ซึ่งจีโอเมตริกไอโซเมอร์แบบ E จะมีความสามารถในการออกฤทธิ์ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ pyrrolbutamine และ tripolidine



รูปที่ 10. โครงสร้างของ pyrrobutamine และ tripolidine

5) ยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม phenothiazines (X = N) โดยไนโตรเจนจะอยู่ในวง phenothiazines ยาในกลุ่มนี้ไม่เพียงแต่มีฤทธิ์ต้านฤทธิ์ของฮิสตามีนเท่านั้น แต่ยังมีฤทธิ์อย่างอื่นด้วย ซึ่งการพบยาในกลุ่มนี้เป็นจุดเริ่มของการพบยาที่ใช้ในทางจิตเวชโดยอนุพันธ์ฟีโนโรเซซินที่ใช้ในทางจิตเวชจะมีโซ่คาร์บอน 3 อะตอมที่ไม่มีแขนง ในขณะที่ยาที่มีฤทธิ์ต้านฮิสตามีนจะมีคาร์บอน 2 หรือ 3 อะตอม มีแขนงเชื่อมระหว่างวงแหวนกับไนโตรเจน และไม่มีการแทนที่ที่วงของฟีโนโรเซซินยาในกลุ่มนี้ได้แก่ promethazine และ trimeprazine

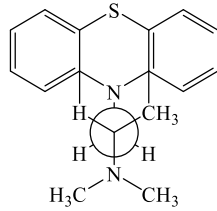


โครงสร้างทั่วไปของ phenothiazines promethazine trimeprazine

รูปที่ 11. โครงสร้างของยาในกลุ่ม phenothiazines

promethazine แสดงฤทธิ์ต้านฮิสตามีนได้ดีที่สุดเมื่ออยู่ในโครงแบบ staggered และอีแนนทิโอเมอร์ของสารนี้ออกฤทธิ์ได้พอๆกัน ซึ่งต่างจาก pheniramines และ carbinoxamine ที่แบบใดแบบหนึ่งจะ

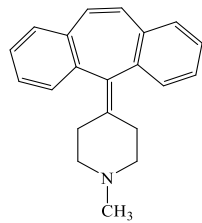
ออกฤทธิ์ดีกว่า เพราะไครัลคาร์บอนอยู่ใกล้กับหมู่เอริลในโมเลกุลมากกว่า แต่ถ้าไครัลคาร์บอนอยู่ใกล้กับประจุบวกของไนโตรเจนที่โซ่ข้าง ความสำคัญของไครัลคาร์บอนจะส่งผลน้อยลง



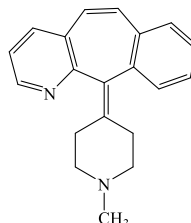
promethazine

รูปที่ 12. โครงสร้างของ promethazine เมื่ออยู่ในโครงรูปแบบ staggered

6) ยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม dibenzocycloheptenes หรือ heptanes ยากลุ่มนี้อาจจัดอยู่ในสารที่คล้ายกลุ่มพีโนโรอะซีน โดยอะตอม S ถูกแทนด้วยไอโซสเตียร์คือหมู่ไวนิล (-CH=CH-) หรือ คาร์บอนที่อิ่มตัว (-CH₂-CH₂-) และอะตอมของ N ด้านล่างแทนด้วย sp² carbon ตัวอย่างเช่น cyproheptadine และ azatadine



cyproheptadine



azatadine

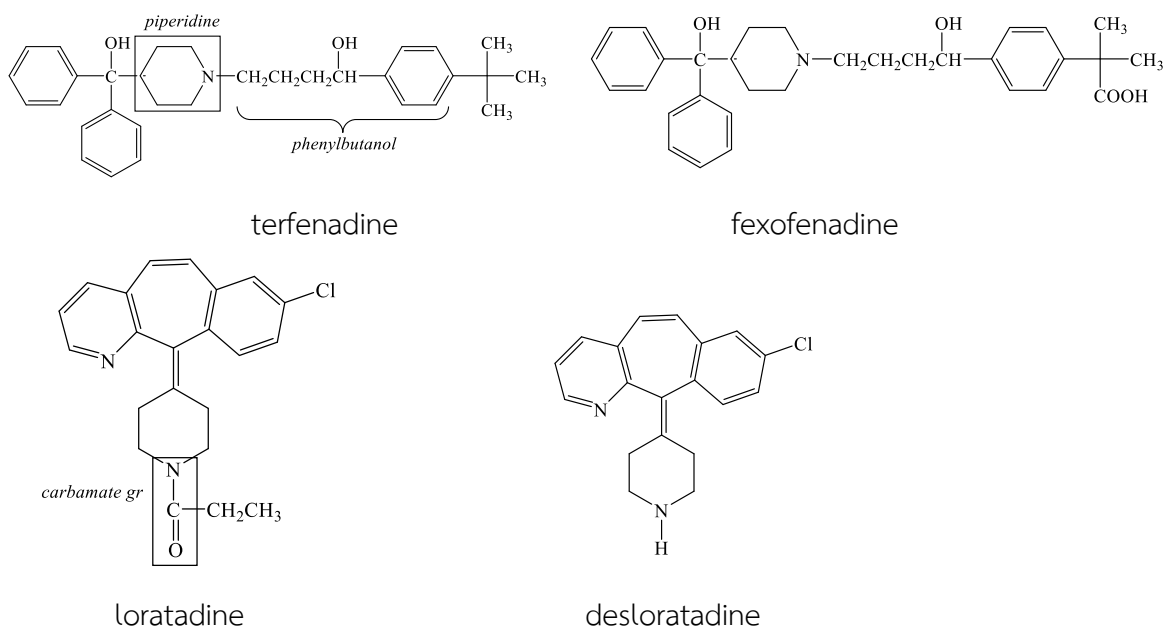
รูปที่ 13. โครงสร้างยาในกลุ่ม dibenzocycloheptenes

ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2

ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 (non-sedative antihistamines) เช่น cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, loratadine และ desloratadine มีความเฉพาะเจาะจงสูงต่อตัวรับฮิสตามีนชนิด H₁ ผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อยมาก เนื่องจากไม่ชอบไขมัน น้ำหนักโมเลกุลค่อนข้างสูง ผ่านเข้าสมองได้ยากจึงไม่ทำให้ง่วง โครงสร้างของยาในกลุ่มนี้คล้ายยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 คือ มีวง piperazine, piperidine หรือ pyrrolidine ซึ่งมีหมู่เอริล 2 หมู่ ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์นานเพราะหลุดจากตัวรับฮิสตามีนได้ช้ากว่า และเมแทบอลิต์ที่ได้มักจับกับตัวรับฮิสตามีนในลักษณะเดียวกัน โดยทั่วไปหมู่ aralkyl ขนาดใหญ่หรือหมู่แทนที่ชนิดมีขั้วที่ N ของวงมักทำให้การจับกับตัวรับชนิดมัสคารีน (muscarinic receptor) และชนิดอะดรีเนอร์จิก (adrenergic receptor) ในระบบประสาทอัตโนมัติลดลง อาการข้างเคียงที่เกิดเพราะการต้านฤทธิ์ที่ตัวรับเหล่านี้จึงน้อยลงด้วย ยาในรุ่นที่ 2 แบ่งตามโครงสร้างได้ดังนี้

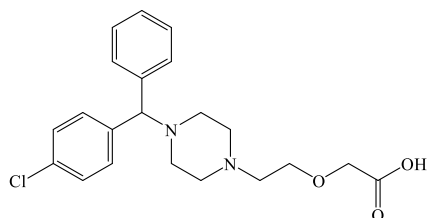
1) ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง piperidine ได้แก่ terfenadine, fexofenadine, loratadine และ desloratadine ในโครงสร้างของ terfenadine และ fexofenadine มีส่วนที่เป็น diphenylmethylpiperidine ซึ่งคล้ายกับยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม piperazine เชื่อว่าการจับกับตัวรับฮิสตามีนขึ้นกับโครงสร้างในส่วนนี้ และการที่ยาจับกับตัวรับชนิดมัสคารีนหรืออะดรีเนอร์จิกยากขึ้นคาดว่าเป็นเพราะหมู่ phenylbutanol ซึ่งอยู่ที่ N ด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากโครงสร้างของ terfenadine มีส่วนของ lipophilic phenyl alkane ซึ่งอาจเกิด torsade de pointes ได้ เมื่อใช้ร่วมกับ erythromycin ซึ่งเป็น enzyme inhibitor จึงทำให้ถูกถอนออกจากตลาด

loratadine และ desloratadine มีโครงสร้างใกล้เคียงกับ cyproheptadine แต่ไม่ทำให้ง่วง โดย loratadine มีหมู่คาร์บาเมตที่ N และมี Cl แทนที่หมู่ฟีนิล คาดว่าการเปลี่ยนสภาพความเป็นต่างของ N ในวงให้ เป็นกลางจะคงความสามารถในการต้านฮิสตามีนไว้และทำให้มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางลดลง สำหรับ desloratadine ไม่มีหมู่คาร์บาเมตในโครงสร้าง มีผลการออกฤทธิ์สูงกว่า loratadine และเป็น active metabolite หลักของ loratadine ด้วย โครงสร้างของยาในกลุ่มแสดงในรูปที่ 14



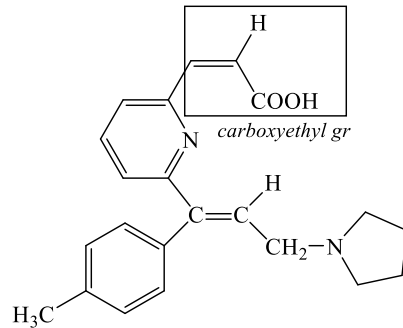
รูปที่ 14. โครงสร้างของยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง piperidine

2) ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง piperazine เช่น cetirizine โดยยานี้อยู่ในรูปของ zwitterion และเป็นสารที่ค่อนข้างมีขั้วจึงไม่ผ่าน blood brain barrier จึงเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ยาก ถึงแม้ cetirizine จะมีรายงานว่ามียาอาการข้างเคียงต่ำแต่ในโครงสร้างมีส่วนของ piperazine ring ซึ่งอาจทำให้เกิด teratogenic effect กับทารกในครรภ์ได้



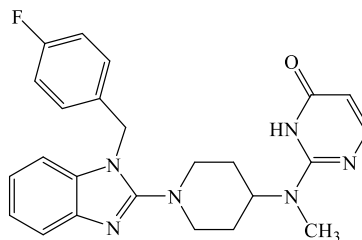
รูปที่ 15. โครงสร้างของ cetirizine

3) ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง pyrrolidine เช่น acrivastine ยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างคล้าย triprolidine ความแรงการออกฤทธิ์และช่วงการออกฤทธิ์ก็ใกล้เคียงเช่นกัน แต่ต่างกันที่ไม่มีอาการข้างเคียงที่เกิดเพราะการต้านฤทธิ์ที่ตัวรับมัสคารีนในระบบประสาทอัตโนมัติ และสภาพขั้วของโมเลกุลที่เกิดจากหมู่ carboxyethyl ทำให้ผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางได้ยากขึ้นจึงขั้วน้อยกว่า triprolidine



รูปที่ 16. โครงสร้างของ acrivastine

4. ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง piperidine เช่น mizolastine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ benzimidazole และ piperidine มีโครงสร้างคล้ายกับ astemizole ที่ถูกถอนทะเบียนออกไปเนื่องจากมีปัญหาคือต่อระบบหัวใจ



รูปที่ 17. โครงสร้างของ mizolastine

สำหรับกรณีศึกษาที่นำมาใช้จะมีการปรับโดยมุ่งเน้นไปที่ประเด็นหลักของการศึกษาแต่ยังคงเก็บข้อมูลที่สำคัญทางคลินิกไว้ กรณีศึกษาต้องมีประเด็นที่จะความรู้ทางเคมีของยามาใช้ในการแก้ปัญหาทางคลินิก และสอดคล้องกับความรู้ทางคลินิกอื่นๆ ของเภสัชกรในการป้องกันหรือการจัดการปัญหาที่เกิดขึ้น ในบทความนี้จึงยกตัวอย่างกรณีศึกษาเพื่อให้เห็นแนวทางในการบูรณาการองค์ความรู้โดยนำเสนอเรื่อง diphenhydramine-induced excitation

กรณีศึกษา ดัดแปลงจาก Cheng และ Fernandes ^{9,10}

“ผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี เข้ารับการรักษาเมเร็งเต้านมที่เต้านมด้านซ้ายซึ่งกลับมาเป็นซ้ำและตอนนี้เริ่มแพร่กระจายไปที่ปอด ที่แผนกผู้ป่วยนอกโดยเริ่มได้รับ first cycle ของยา paclitaxel และได้รับยาก่อนให้เคโมเธอราปี (premedication) ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเรียงตามลำดับต่อไปนี้ ranitidine, diphenhydramine, dexamethasone และ ondansetron หลังจากได้รับยา diphenhydramine ประมาณ 5-10 นาที พยาบาลสังเกตเห็นว่าผู้ป่วยเริ่มกระสับกระส่าย (agitation) ไม่มีอาการสั่น (tremor) หรือมีอาการสับสน (confusion) อาการดังกล่าวไม่รบกวนการบริหารยาที่เหลือ ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพปกติ จากการ

สอบถามผู้ป่วยหลังจบการให้ยา ผู้ป่วยแจ้งว่ามีอาการเป็นปกติก่อนเริ่มยาทางหลอดเลือดดำ แต่หลังจากได้รับยาโดเฟนไฮดรามีน มีความรู้สึกที่ไม่สามารถนั่งอยู่กับที่ได้ และรู้สึกดีขึ้นเมื่อลุกขึ้นยืนและเดินไปรอบๆ ห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ในระหว่างที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยมีอาการสั่น (tremor) หรืออาการหลอนประสาท (delirium) อาการกระสับกระส่ายค่อยๆ ลดลงหลังจบการให้ยาเคมีบำบัดในวันนั้น เมื่อกลับมาถึงบ้าน ผู้ป่วยแจ้งว่าผล็อยหลับไปและตื่นขึ้นมาโดยไม่มีความรู้สึกกระสับกระส่ายหลงเหลืออยู่ ผู้ป่วยกลับมาให้ยา Paclitaxel รอบที่สองในเดือนถัดไป แพทย์ได้เปลี่ยนมาใช้ยา hydroxyzine แทน diphenhydramine แต่ยังคงให้ยาอื่นๆ เช่นเดิม ในครั้งนี้ผู้ป่วยไม่มีอาการ agitation อย่างไรก็ตามหลังจากให้ยาในรอบที่ 2 แพทย์ได้ยุติการ Follow-up เนื่องจากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา paclitaxel ไม่ดี ผู้ป่วยไม่ประวัติครอบครัวเป็นโรคทางจิตเวช และไม่เคยได้รับ intravenous diphenhydramine มาก่อน ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยาในกลุ่ม antihistamine ก่อนมารักษา และไม่เคยมีอาการ agitation แบบนี้มาก่อนผู้ป่วยเคยใช้ยาสูตรผสมของ pseudoephedrine, dextromethorphan และ acetaminophen และยา doxylamine แต่ไม่พบปัญหาจากการใช้ยาดังกล่าว ยกเว้นอาการนอนไม่หลับจากการใช้ doxylamine

ประวัติการรักษาเมื่เริ่มเต้านมครั้งก่อน: ผู้ป่วยเคยได้รับ premedication ได้แก่ dexamethasone ทั้งการรับประทานและทางหลอดเลือดดำ ยา ondansetron ทางหลอดเลือดดำ ยาเคมีบำบัดที่เคยใช้คือ doxorubicin และ cyclophosphamide และไม่มีอาการ agitation”

ขั้นตอนที่ 1 ระบุปัญหา จากกรณีศึกษาพบว่าอาการกระสับกระส่าย ไม่สามารถนั่งอยู่กับที่ต้องลุกเดินตลอดเวลาของผู้ป่วยรายนี้ ต้องแยกให้ชัดเจนก่อนว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นเป็นอาการประเภทใดและเกิดจากสาเหตุใดได้บ้าง เกิดจากยาที่ได้รับหรือไม่ ซึ่งจากข้อมูลในกรณีศึกษานี้ มีโอกาสเกิดจากอาการข้างเคียงจากยามากที่สุดโดยผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่าย (agitation) หลังจากได้รับยา diphenhydramine แม้ว่าจะได้รับยา ranitidine ทางเส้นเลือดดำมาก่อนแต่ไม่พบรายงานว่า ranitidine ทำให้เกิด agitation แต่การให้ยาในรอบที่ 2 มีการเปลี่ยนยา diphenhydramine ออก และใช้ hydroxyzine ซึ่งเป็นยาต้านฮิสตามีนอีกชนิด และยังคงการได้รับยาอื่นๆ ไว้ พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการ agitation จึงเป็นไปได้ว่าอาการดังกล่าวเกิดจากการได้รับยา diphenhydramine ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นประเด็นที่น่าสนใจและสามารถสืบค้นต่อไปได้ เนื่องจากเมื่อแพทย์เปลี่ยนไปให้ hydroxyzine ในรอบถัดไปและผู้ป่วยไม่มีอาการ agitation เกิดขึ้น

diphenhydramine เป็นยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 โครงสร้างหลักของยาจัดเป็นอนุพันธ์ในกลุ่ม diphenylmethane มีคุณสมบัติชอบไขมันจึงสามารถผ่าน blood Brain Barrier (BBB) ได้ และทำให้เกิดผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยาในกลุ่มนี้จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆ เช่น ปากแห้ง ปัสสาวะไม่ออก ง่วงนอนและความสามารถในการรับรู้ลดลง³

hydroxyzine เป็นยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 จัดอยู่ในกลุ่ม diphenylmethane และ piperazine มีคุณสมบัติลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อร่างกายมีการหลั่งสารฮิสตามีนจากการสัมผัสหรือได้รับสารที่แพ้ จะก่อให้เกิดอาการคัน และผื่นลมพิษที่ผิวหนัง โดยยาตัวนี้จะช่วยบรรเทาอาการดังกล่าวได้ นอกจากนี้ยานีดยังนำมาใช้เป็นยาระงับประสาท เพื่อช่วยลดความวิตกกังวล และความเครียด มักใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ ที่ให้ในระหว่างการผ่าตัด หรือหลังจากให้ยาสลบอีกด้วย ยา

hydroxyzine ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ active metabolite คือ cetirizine ซึ่งเป็นยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่ 2 อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าการใช้ hydroxyzine เป็นเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติโดยทำให้ช่วงควิทียาวขึ้น (QT-prolongation) ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบรุนแรงตามมาได้³

ไดเฟนไฮดรามีนทำให้เกิด agitation ได้อย่างไร ?

แม้ว่าความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่าง diphenhydramine และอาการกระสับกระส่ายของผู้ป่วยจะไม่ค่อยมีน้ำหนักเนื่องจากการที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาหลายชนิดในเวลาใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามอาการกระสับกระส่ายผุดลุกผุดนั่งของผู้ป่วยเกิดขึ้นก่อนที่จะได้รับยา dexamethasone, ondansetron และ paclitaxel จากประวัติการรักษาก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยสามารถทนต่อยา dexamethasone ทั้งรูปแบบรับประทานและการให้ทางหลอดเลือดทั้งยา ondansetron ทางหลอดเลือดดำในรอบการรักษาด้วย doxorubicin และ cyclophosphamide นอกจากนี้ยังไม่มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างยา paclitaxel และการเกิด agitation

การรักษาครั้งนี้ ก่อนที่ผู้ป่วยจะรู้สึกกระสับกระส่ายผู้ป่วยได้รับการให้ยา ranitidine ทางหลอดเลือดดำนานกว่า 10 นาที จากนั้นจึงให้ยา diphenhydramine ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ของ ranitidine ระบุว่า ยา ranitidine ไม่ค่อยทำให้เกิดความกังวลใจหรือกระสับกระส่ายในผู้ป่วยที่ป่วยหนักและสูงอายุ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา ranitidine ในการรักษามะเร็งรอบที่ 2 เป็น premedication ก่อนได้รับ paclitaxel โดยไม่มีอาการกระสับกระส่ายเช่นกัน

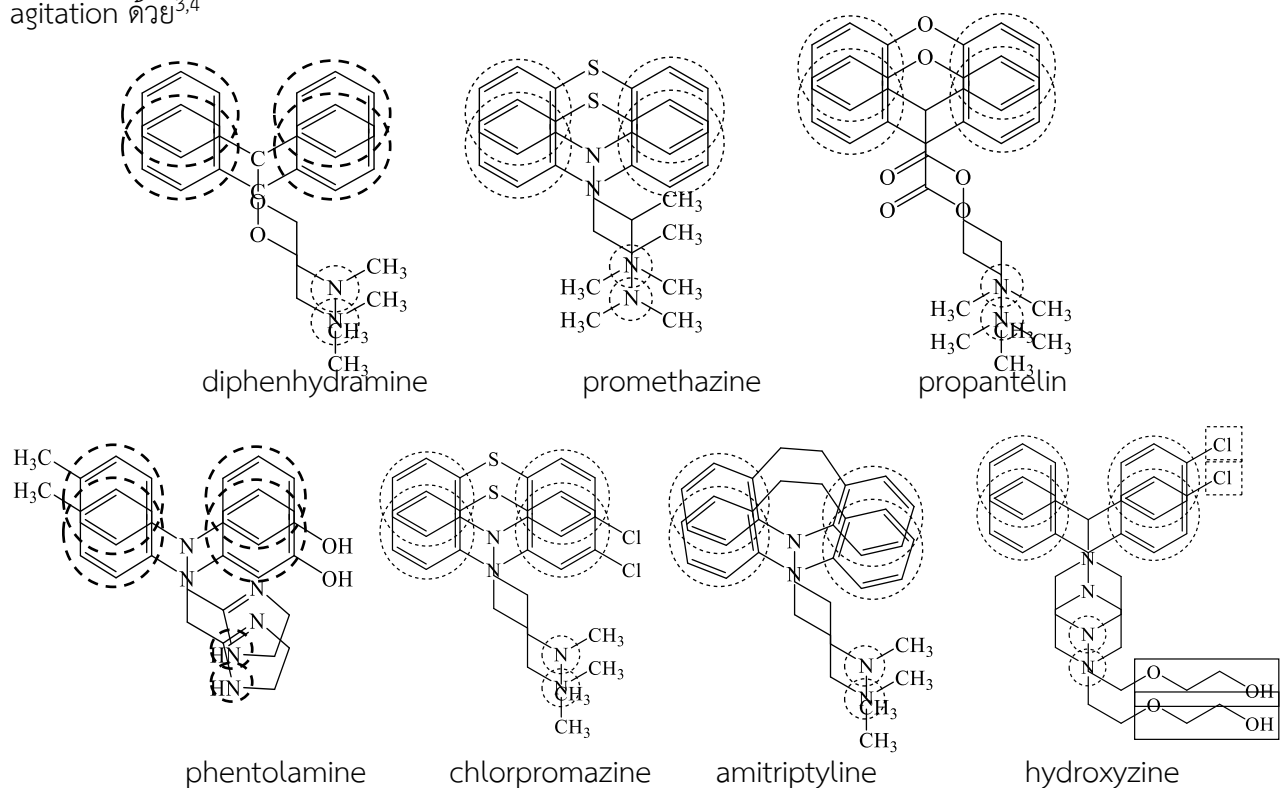
การที่ผู้ป่วยเคยใช้ยาสุตรผสมของ pseudoephedrine, dextromethorphan และ acetaminophen ผู้ป่วยยังเคยได้รับ doxylamine ซึ่งเป็นยาต้านฮีสตามีนในกลุ่ม ethanolamine เช่นเดียวกับ diphenhydramine มาก่อน จากปฏิกิริยาของผู้ป่วยต่อยา diphenhydramine ในครั้งนี้และประวัติการนอนไม่หลับที่อาจเกิดจากยา doxylamine อาจทำให้ผู้ป่วยมีความไวต่อการเกิด CNS side effect ของยาต้านฮีสตามีนมากขึ้น อย่างไรก็ตามไม่สามารถทำการพิสูจน์ที่แน่ชัดเกี่ยวกับเรื่องนี้ได้เนื่องจากไม่มีการ rechallenge กับผู้ป่วยรายนี้ แต่ถ้ายึดตามสมมุติฐานนี้ก็ไม่สามารถอธิบายได้ว่าเพราะเหตุใดผู้ป่วยจึงรู้สึกกระสับกระส่ายขณะได้รับ diphenhydramine แต่ไม่เกิดอาการดังกล่าวเมื่อได้รับ hydroxyzine ทั้งนี้เนื่องจากยาทั้งสองชนิดเป็นยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่ 1 เช่นเดียวกันโดย hydroxyzine เป็นอนุพันธ์ของ piperazine ในขณะที่ diphenhydramine มีโครงสร้างเป็น ethanolamine ดังนั้นจึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าความไวของระบบประสาทส่วนกลางที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยนั้นมีความเฉพาะเจาะจงกับกลุ่มยาต้านฮีสตามีนในกลุ่ม ethanolamine หรือไม่

เพื่อที่จะอธิบายการเกิด agitation ของผู้ป่วยรายนี้ จึงใช้ความรู้ทางเคมีของยามาอธิบายความเป็นไปได้ในการเกิด agitation จากยา diphenhydramine ดังนี้

ยาต้านฮีสตามีนรุ่นแรก หรือกลุ่ม nonselective H1-receptor antagonists สามารถผ่าน blood brain barrier ได้เนื่องจากยาที่มีความสามารถในการละลายในไขมัน (lipophilicity) ได้ดี จึงไปกระตุ้นตัวรับจำนวนมากในสมอง เช่น ตัวรับมัสคารินิกโคลิเนอร์จิก (muscarinic cholinergic) ตัวรับเซโรโทนเนอร์จิก (serotonergic receptor) ตัวรับอัลฟา-อะดรีเนอร์จิก (α -adrenergic receptor) และตัวรับโดปามีน

(dopaminergic receptor) ด้วยคุณสมบัติ lipophilic ของยาในกลุ่มนี้ ทำให้ยากระตุ้นให้เกิด CNS side effect ได้หลากหลาย โดยแบ่งออกเป็น 4 ประเภทได้แก่ peripheral neurologic effects เนื่องจากการเกิด cholinergic blockade, depressive reactions, stimulatory reactions, และ neuropsychiatric reactions พบว่าอาการ peripheral neurologic effect และ depressive reactions เป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาต้านฮีสตามีนรุ่นแรก รวมถึงปัญหาอื่นๆ เช่น ปากแห้ง ปัสสาวะคั่ง ง่วงนอน รวมทั้งความตื่นตัวและความสามารถทางปัญญาลดลง สำหรับปัญหา stimulant and neuropsychiatric reactions และ adverse reactions ที่เกี่ยวข้องกับ paradoxical reactions คาดว่าเกิดขึ้นไม่บ่อยนักเมื่อใช้ยาในขนาดยาปกติ เช่น กล้ามเนื้อกระตุก ชัก นอนไม่หลับ กระสับกระส่าย สั่น หัวใจเต้นเร็ว วิดกกังวล ซึมเศร้า เห็นภาพหลอน และมีอาการผิดปกติทางจิตได้

เมื่อพิจารณาว่ายาต้านฮีสตามีนที่จับกับตัวรับได้หลายชนิดเช่นเดียวกับ diphenhydramine เช่น promethazine หรือยาที่โครงสร้างทางเคมีคล้ายกับยา diphenhydramine เช่นยา propanthelin ซึ่งเป็น antimuscarinic ยา phentolamine ซึ่งเป็น α -adrenergic blocker ยา chlorpromazine ซึ่งเป็น dopaminergic blocker และ amitriptyline ซึ่งเป็น antidepressant ซึ่งแสดงโครงสร้างทางเคมีในรูปที่ 18 พบว่าโครงสร้างของยาเหล่านี้มีวงแหวนอะโรมาติกสองวงเชื่อมต่อกันและมี space group เชื่อมต่อไปยังไปยังอะตอมของไนโตรเจน (ไนโตรเจนแสดงความเป็นเบสหรือมีประจุบวกในรูปของ ammonium salt) ดังนั้น diphenhydramine จึงมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่างร่วมกันกับยาเหล่านี้ รวมทั้งการเกิด agitation ด้วย^{3,4}



รูปที่ 18. โครงสร้างที่คล้ายกันของยาไดเฟนไฮดรามีนและยาอื่น

การได้รับยา hydroxyzine ของผู้ป่วยในการให้ paclitaxel รอบที่ 2 และไม่เกิด agitation อาจเป็นเพราะ hydroxyzine มีโครงสร้างต่างจาก diphenhydramine จึงสูญเสีย affinity ต่อ muscarinic receptor โดยโครงสร้างของยา hydroxyzine มีอะตอมของออกซิเจนจึงทำให้ยามีโครงสร้างต่างจากอะซีดีลโคลีนซึ่งเป็น substrate ของ muscarinic receptor นอกจากนี้การแทนที่ด้วยอะตอมของคลอรีนของ hydroxyzine เพื่อเพิ่ม selectivity ต่อ H-1 receptor การเติมหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) เพื่อเพิ่ม hydrophilicity ลดการผ่าน blood brain barrier ของ hydroxyzine ทำให้ยาจับกับ muscarinic receptor ได้น้อยลง จึงทำให้เกิด agitation ลดลงด้วย ดังนั้นปัญหาการเกิด agitation ของผู้ป่วยซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ antidopaminergic หรือ anticholinergic ของ diphenhydramine จึงมีความเป็นไปได้เช่นกัน^{11,12}

สร้างทางเลือกของแผนการรักษา จากแนวทางการบริหารยาเคมีบำบัดต้องฉีดยา Pre-medication ตามแผนการรักษา ก่อนการบริหารยาเคมีบำบัด 30 นาที จากกรณีศึกษาพบว่าแพทย์ได้ให้ยา Pre-medication ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเรียงตามลำดับต่อไปนี้ ranitidine, diphenhydramine, dexamethasone และ ondansetron อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมีอาการ agitation หลังได้รับยาไฮดรอกซิซีน ซึ่งปัญหานี้ได้รับการแก้ไขแล้วโดยการเปลี่ยนยาต้านฮีสตามีนเป็นยาไฮดรอกซิซีน และพบว่าผู้ป่วยไม่เกิด agitation

บททบทวนวรรณกรรม ทั้งนี้ทุกสิ่งที่พิจารณานั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยในการใช้ยา โดยในกรณีศึกษาที่ป้องกันเกิด agitation จากการได้รับยาต้านฮีสตามีน และต้องไม่ได้รับผลข้างเคียงอื่น ๆ จากแผนการรักษา (intervention) ที่ให้ ดังนั้นแม้จะทำการสร้างสมมติฐานจากข้อมูลทางเคมีของยาแล้ว ผู้ให้การบริบาลมีความจำเป็นต้องนำข้อมูลนี้ไปทบทวนต่อว่ายาต้านฮีสตามีนชนิดใดที่สามารถใช้ในแผนการรักษานี้ และเปรียบเทียบกับแผนการรักษาอื่น ๆ ที่มี ทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อตอบสมมติฐานในการดูแลรักษาครั้งนี้ พบว่ามีรายงานการใช้ยา hydroxyzine เพื่อรักษาอาการ agitation ในผู้ป่วยแล้วไม่พบรายงานการเกิด agitation จากการใช้ยา hydroxyzine อย่างไรก็ตามกลับพบรายงานว่า การได้รับยา diphenhydramine เกินขนาดอาจทำให้เกิดความเป็นพิษอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่การเกิด agitation ไปจนถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และ rhabdomyolysis ได้

สรุป

จากกรณีศึกษาที่ยกตัวอย่างเป็นการนำเสนอการบูรณาการความรู้ทางเคมีของยากับงานบริบาลทางเภสัชกรรมโดยใช้แนวคิดการประเมินการรักษาตามโครงสร้างด้วยการนำข้อมูลด้าน SAR ของยามาอธิบายผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นทางคลินิก เพื่ออธิบายสาเหตุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากโครงสร้างยา รวมถึงการสร้างทางเลือกของแผนการรักษา อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะทำการสร้างสมมติฐานจากข้อมูลทางเคมีแล้ว ผู้ให้การบริบาลมีความจำเป็นต้องนำข้อมูลนี้ไปทบทวนต่อว่ายา ที่เลือกนั้นสามารถใช้ในการป้องกันหรือรักษาโรคได้ดีหรือไม่เมื่อเปรียบเทียบกับแผนการรักษาอื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากกว่า ซึ่งเภสัชกรจะต้องพิจารณาทางเลือกที่ดีที่สุดที่ผสมผสานกับคนไข้ และเมื่อทำการสรุปความเห็นของเภสัชกรแล้ว ควรมีการสื่อสารและให้ข้อมูลกับทีมดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary care teams) เพื่อตัดสินใจร่วมกันกับผู้ป่วยถึงทางเลือกนี้และดำเนินการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Khan, M.O.F., Deimling, M.J., Philip, A. (2011). Medicinal chemistry and the pharmacy curriculum. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75 (8): 161. <https://doi:10.5688/ajpe758161>
2. Alsharif, N.Z., Galt, K.A., Mehanna, A., Chapman, R., Ogunbadeniya, A.M. (2006). Instructional model to teach clinically relevant medicinal chemistry. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(4): 91. <https://doi:10.5688/aj700491>.
3. Lemke, T.L, Williams, D.A., Roche, V.F., Zito, S.W. (2012). Eds^{7th}. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Beleh, M., Engels, M., Garcia, G. (2015). Integrating a new medicinal chemistry and pharmacology course sequence into the PharmD curriculum. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 79(1): 13. [http// doi:10.5688/ajpe79113](http://doi:10.5688/ajpe79113).
5. Currie, B.L., Roche, V.F., Zito, S.W. (1996). *Medicinal Chemistry Case Study Workbook*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. เคมีเภสัช (Pharmaceutical Chemistry). (1กรกฎาคม 2566) ฮีสตามีนและยาต้านฮีสตามีน. [http://old-book.ru.ac.th/e-book/c/CM473\(48\)/CM473-12.pdf](http://old-book.ru.ac.th/e-book/c/CM473(48)/CM473-12.pdf)
7. Simon, F.E.R., Simons, K.J. (2008). H1 Antihistamines: Current Status and Future Directions. *World Allergy Organ J*, 1(9), 145–155. [http// doi:10.1186/1939-4551-1-9-145](http://doi:10.1186/1939-4551-1-9-145)
8. รัชณี รอดศิริ.(2563). คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาด้านฮีสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้หึ่งวง. https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=864.
9. Cheng, K.L, Dwyer, P.N., Amsden, G.W. (1997). Paradoxical Excitation with Diphenhydramine in an Adult. *PHARMACOTHERAPY*, 17(6), 1311-4. สืบค้นจาก <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9399617/>
10. Fernandes, J.P.S., (2018). The Importance of Medicinal Chemistry Knowledge in the Clinical Pharmacist's Education. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 82 (2), 6083. [http// DOI:10.5688/ajpe6083](http://DOI:10.5688/ajpe6083)
11. Burns, M.J., Linden, C.H., Graudins, A., Brown, R.M., Fletcher, K.E. (2000). A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning.

Annals of Emergency Medicine,35(4), 374-381. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(00\)70057-6](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(00)70057-6)

12. Kubo, N., Shirakawa, O., Kuno, T., Tanaka, C. (1987). Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. Japanese Journal of Pharmacology , 43(3), 277-282. [https://doi.org/10.1016/S0021-5198\(19\)43508-7](https://doi.org/10.1016/S0021-5198(19)43508-7)