



คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วง (Pharmacological Properties of Non-sedating Antihistamines)

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื้อเรื่อง

ผู้เขียนบทความ

2.00 หน่วยกิต

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รัชณี รอดศิริ

ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่ออ่านบทความนี้แล้วเภสัชกรควรสามารถอธิบายความเกี่ยวข้องของทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงชนิดรับประทานกับประสิทธิผลของยาและประโยชน์ทางคลินิก และสามารถอธิบายความเกี่ยวข้องของทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงชนิดรับประทานที่ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และอันตรกิริยาของยา

บทคัดย่อ

ฮิสตามีน (histamine) ที่หลั่งจาก mast cell มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการแพ้แบบ type I hypersensitivity ดังนั้นยาต้านฮิสตามีน (antihistamine) จึงเป็นยาตัวเลือกอันดับหนึ่งสำหรับรักษาผื่นลมพิษ (urticaria) และโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ยาต้านฮิสตามีนมีกลไกการออกฤทธิ์เป็น inverse agonist ของตัวรับฮิสตามีนชนิด H_1 ยาต้านฮิสตามีนแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้ง่วง (sedating antihistamine) และ ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วง (non-sedating antihistamine) ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้ง่วงสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้จึงมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับฮิสตามีนในสมอง นอกจากนี้ยังปิดกั้นตัวรับ muscarinic จึงทำให้ผลข้างเคียงในการใช้ยามากและการได้รับยาเกินขนาดทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีความปลอดภัยมากกว่าเนื่องจากยากลุ่มนี้มีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับฮิสตามีนชนิด H_1 สูงและผ่านเข้าสู่สมองได้น้อยมาก โดยเฉพาะ fexofenadine และ bilastine มีค่า brain H_1 receptor occupancy 0% ซึ่งถือว่าเป็นยาที่ไม่ผ่านเข้าสู่สมอง ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงส่วนใหญ่ (ยกเว้น loratadine และ desloratadine) ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 และถูกขับออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลงดังนั้นจึงไม่มีรายงานอันตรกิริยาที่สำคัญทางคลินิก นอกจากนี้ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงยังมีกลไกการออกฤทธิ์เพิ่มเติมโดยมีฤทธิ์ยับยั้งการปลดปล่อยฮิสตามีนจาก mast cell และมีฤทธิ์ต้านอักเสบ ข้อมูลทางเภสัชวิทยาเหล่านี้ใช้สนับสนุนการเลือกใช้ยาและการให้คำแนะนำในการใช้ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย

คำสำคัญ : ฮิสตามีน ยาต้านฮิสตามีน การผ่านเข้าสู่สมอง การแพ้ ต้านอักเสบ

บทนำ

ฮิสตามีนเป็นสารประกอบไนโตรเจน (nitrogenous compound) ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน สารนี้มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อการอักเสบและการแพ้ รวมทั้งยังมีบทบาทในการควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาท เซลล์ที่สังเคราะห์ฮิสตามีนที่สำคัญคือ mast cell และ basophil ซึ่งเซลล์ทั้งสองนี้จะสังเคราะห์และเก็บฮิสตามีนไว้ใน secretory granule และจะหลั่งฮิสตามีนเมื่อมีการกระตุ้น ส่วนเซลล์ epidermis เซลล์ enterochromaffin ในกระเพาะอาหารและเซลล์ประสาทจะมีการหลั่งฮิสตามีนอย่างต่อเนื่องโดยไม่มีการเก็บฮิสตามีนไว้⁽¹⁾ ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการหลั่งฮิสตามีนจาก mast cell ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการแพ้

การหลั่งฮิสตามีนจาก mast cell ซึ่งถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนเป็นกลไกการแพ้แบบ type I hypersensitivity นั่นคือเมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนครั้งแรกจะกระตุ้น plasma cell ให้ผลิตและหลั่ง IgE จากนั้น IgE จะไปจับกับ Fcε receptor ที่ mast cell เมื่อได้รับแอนติเจนนั้นซ้ำ แอนติเจนจะไปจับกับ IgE บน mast cell และกระตุ้น mast cell ให้หลั่งฮิสตามีน หลังจากนั้นฮิสตามีนจะไปจับกับตัวรับของฮิสตามีน (histamine receptor) ที่เนื้อเยื่อต่าง ๆ⁽²⁾ ยาบางอย่าง เช่น morphine และ tubocurarine สามารถกระตุ้นการหลั่งฮิสตามีนจาก mast cell ได้โดยตรง และไม่ผ่านกระบวนการสร้าง IgE

ฮิสตามีนที่หลั่งออกมาจะจับกับตัวรับของฮิสตามีนที่ระบบอวัยวะต่าง ๆ ทำให้เกิดอาการของการแพ้เกิดขึ้น ตัวรับของฮิสตามีนมี 4 ชนิดได้แก่ histamine H₁, H₂, H₃ และ H₄ receptor ซึ่งทั้ง 4 ตัวรับเป็นตัวรับแบบ G protein-coupled receptor การกระจายของตัวรับที่อวัยวะต่างๆ และผลจากการกระตุ้นตัวรับแสดงดังตารางที่ 1

การจับของฮิสตามีนกับตัวรับชนิด H₁ ทำให้เกิดอาการแพ้โดยที่กระตุ้นแดงจากการขยายตัวของหลอดเลือด อาการบวมจากการที่ของเหลวออกมาจากหลอดเลือด ในภาวะ systemic anaphylaxis จึงเกิดความดันโลหิตต่ำ ซึ่งเกิดจากการลดปริมาณของเลือดเข้าสู่หัวใจ (blood volume and venous return) และเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) ส่วนการจับของฮิสตามีนกับตัวรับชนิดอื่นๆ และผลที่เกิดขึ้นดูรายละเอียดได้ในตารางที่ 1

เภสัชวิทยาของยาด้านฮิสตามีน

ยาด้านฮิสตามีน (antihistamine) มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น histamine H₁ inverse agonist กล่าวคือนอกจากยาจะปิดกั้นไม่ให้ฮิสตามีนจับกับตัวรับแล้ว คุณสมบัติของ inverse agonist คือยาทำให้สัดส่วนของตัวรับอยู่ในภาวะ inactive มากขึ้นจึงลด basal activity ของตัวรับนั้น⁽⁴⁾ การแบ่งกลุ่มของยาด้านฮิสตามีนขึ้นอยู่กับฤทธิ์ทำให้วังงของยา ซึ่งมักแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 หรือกลุ่มที่ทำให้วังง (first-generation or sedating antihistamines) ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น dimenhydrinate, diphenhydramine, hydroxyzine, brompheniramine, chlorpheniramine และ cyproheptadine
2. ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 หรือกลุ่มที่ไม่ทำให้วังง (second-generation or non-sedating antihistamines) ตัวอย่างเช่น cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, ebastine และ bilastine

ตารางที่ 1 ชนิดตัวรับฮิสตามีน บริเวณที่พบในร่างกายและผลที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับนั้น^(1,3)

ชนิดของตัวรับฮิสตามีน	บริเวณที่พบ	ผลจากการกระตุ้นตัวรับ
H ₁	กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและลำไส้	กล้ามเนื้อหดตัว
	เยื่อบุหลอดเลือด	หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่ม permeability ของเยื่อบุหลอดเลือด
	ปลายประสาท	อาการเจ็บและอาการคัน
	สมอง	ภาวะตื่นตัว เพิ่ม cognition และลดความอยากอาหาร
H ₂	เยื่อบุกระเพาะอาหาร	เพิ่มการหลั่งกรด
	กล้ามเนื้อหัวใจ	เพิ่มแรงบีบตัวและเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ (มีผลน้อยกว่า baroreceptor reflex)
	mast cell	ยับยั้งการหลั่งฮิสตามีน (feedback inhibition)
H ₃	presynaptic autoreceptor	ยับยั้งการหลั่งฮิสตามีน
	presynaptic heteroreceptor พบในสมอง, myenteric plexus และเซลล์ประสาทอื่น ๆ	ควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาทอื่น H ₃ agonist ทำให้วังนอน
H ₄	eosinophil, neutrophil, CD4 T cell	กระตุ้นกระบวนการอักเสบ เช่น เหนียวน้ำ chemotaxis และเพิ่มการหลั่ง cytokines

เภสัชจลนศาสตร์

ยาด้านฮิสตามีนทั้ง 2 กลุ่มมีเภสัชจลนศาสตร์^(1,3) ที่สำคัญคือยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดสูงสุดเกิดขึ้นภายใน 1-3 ชั่วโมง ทำให้บรรเทาอาการแพ้เฉียบพลันได้ดี ค่า plasma protein binding ของยาด้านฮิสตามีนอยู่ในช่วง 78-99% ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ของยาด้านฮิสตามีนแตกต่างกันไป เช่น ค่าครึ่งชีวิตของ diphenhydramine, hydroxyzine และ chlorpheniramine เท่ากับ 9, 20 และ 28 ชั่วโมงตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงแสดงในตารางที่ 2 ยาด้านฮิสตามีนทั้ง 2 กลุ่มสะสมในเนื้อเยื่อได้ดีเนื่องจากมีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี (lipophilicity) จึงทำให้คงฤทธิ์รักษาผื่นลมพิษได้แม้ว่าระดับยาในเลือดจะลดลงแล้ว

ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีทำให้ผ่านเข้าสู่สมองได้และทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาท เช่น ทำให้ง่วงนอน มึนงง และการประสานงานของกล้ามเนื้อผิดปกติ นอกจากนี้การได้รับยาด้านฮิสตามีนกลุ่มนี้เกินขนาดจะทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาท เกิดภาวะกระวนกระวาย ประสาทหลอน ชักและโคม่าได้ ส่วนยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีการพัฒนาโมเลกุลให้มีคุณสมบัติชอบไขมันลดลงจึงไม่ผ่านเข้าสู่สมองและทำให้ผลข้างเคียงต่อระบบประสาทรุนแรงหรือไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท

ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้ง่วงถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) เช่น CYP3A4, CYP2D6 ทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาที่เหนี่ยวนำหรือยาที่ยับยั้ง CYP ได้ โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP ทำให้ระดับยาด้านฮิสตามีนสูงขึ้นแล้วผ่านเข้าสู่สมองจึงเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงบางตัว (ได้แก่ loratadine, desloratadine) ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP แต่ส่วนใหญ่ไม่ถูกเมแทบอลิซึมและถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง การที่ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงกระจายเข้าสู่สมองได้น้อยกว่าโอกาสเกิดอันตรกิริยาจนเกิดพิษจึงน้อยกว่า

เภสัชพลศาสตร์

ยาด้านฮิสตามีนมีเภสัชพลศาสตร์^(1,3) ที่เด่นชัดคือ กลุ่มที่ทำให้ง่วงมีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับฮิสตามีนตํานั้นคือยามีความชอบจับตัวรับอื่นด้วยได้แก่ การปิดกั้นตัวรับ muscarinic ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง ตาพร่า เห็นภาพซ้อน ปัสสาวะไม่ออก รวมทั้งการปิดกั้นตัวรับ muscarinic ในสมองทำให้เกิดภาวะหลงลืมและเพ้อ ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับฮิสตามีนชนิด H₁ มากจึงไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อย่างไรก็ตามฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ muscarinic ในสมองของยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้ง่วงมีประโยชน์ในการใช้ทางคลินิก ได้แก่ dimenhydrinate และ diphenhydramine ใช้ป้องกันอาการเมารถ (motion sickness) และ diphenhydramine ใช้ป้องกันและรักษาภาวะ extrapyramidal symptoms (EPS) ซึ่งเป็นความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวจากการใช้ยาด้านโรคจิต

ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วง

ตัวอย่างยาที่สำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่

1) cetirizine และ levocetirizine เป็นยาด้านฮิสตามีนในกลุ่มอนุพันธ์ของ piperazine โดย cetirizine เป็น active metabolite ของ hydroxyzine ซึ่งผ่านเข้าสู่สมองได้น้อยและไม่มีฤทธิ์ anticholinergic แต่ cetirizine ยังมีฤทธิ์ทำให้ง่วงได้เล็กน้อย ส่วน levocetirizine เป็น active enantiomer ของ cetirizine ซึ่งมีความแรงมากกว่า cetirizine สามารถใช้ levocetirizine ในขนาดยาที่น้อยกว่า cetirizine จึงทำให้เกิดอาการง่วงได้น้อยกว่า cetirizine⁽¹⁾

2) loratadine และ desloratadine เป็นยาด้านฮิสตามีนในกลุ่มอนุพันธ์ของ piperidine โดย desloratadine เป็น active metabolite ของ loratadine และมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า loratadine^(1,12) จึงออกฤทธิ์ได้ยาวนานกว่า

3) fexofenadine เป็นยาด้านฮิสตามีนในกลุ่มอนุพันธ์ของ piperidine และเป็น active metabolite ของ terfenadine ซึ่งเป็นยาด้านฮิสตามีนที่ได้ถอนทะเบียนไปแล้วเนื่องจากทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ torsades de pointes แต่ fexofenadine และยาด้านฮิสตามีนอื่นไม่พบผลพิษดังกล่าว⁽¹⁾

4) ebastine เป็นยาด้านฮิสตามีนในกลุ่มอนุพันธ์ของ piperidine และเป็นโมเลกุลที่เป็น prodrug ซึ่งจะถูกเมแทบอลิซึมเป็น active metabolite คือ carebastine⁽⁵⁾

5) bilastine เป็นยาต้านฮิสตามีนโมเลกุลใหม่ในกลุ่มอนุพันธ์ของ piperidine มีความจำเพาะต่อตัวรับฮิสตามีน H₁ สูงและมีความชอบจับตัวรับฮิสตามีน H₁ มากกว่า cetirizine 3 เท่าและมากกว่า fexofenadine 6 เท่า⁽⁶⁾

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงทั้ง 7 ชนิดข้างต้นที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่ใช้ในผู้ป่วย อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติที่เป็นจุดเด่นซึ่งสรุปได้ในหัวข้อถัดไป

คุณสมบัติซึ่งเป็นจุดเด่นของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วง

1. ยับยั้งการปลดปล่อยฮิสตามีนจาก mast cell และฤทธิ์ต้านการอักเสบ

นอกจากกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็น inverse agonist ต่อตัวรับฮิสตามีน H₁ แล้ว ยาในกลุ่มนี้ยังมีคุณสมบัติทำให้ mast cell ปลดปล่อยฮิสตามีนได้ยากขึ้น (mast cell-stabilizing effect) จึงลดการหลั่งฮิสตามีนระหว่างที่เกิดการแพ้ รวมทั้งมีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลดการหลั่ง cytokine ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ลดการแสดงออกของ adhesion molecule และยับยั้งการเคลื่อนที่ของ eosinophil มายังบริเวณอักเสบ ผลเหล่านี้เกี่ยวข้องกับกลไกการเป็น inverse agonist ของยาต้านฮิสตามีนและขึ้นกับความชอบจับของยากับตัวรับฮิสตามีน H₁ จึงทำให้เห็นฤทธิ์ต้านการอักเสบเฉพาะในยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงซึ่งมีความชอบจับต่อตัวรับสูงกว่ายาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้ง่วง^(7,8) ด้วยคุณสมบัติการต้านการอักเสบนี้ทำให้ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงเหมาะในการใช้กับโรคภูมิแพ้จากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ซึ่งเป็นโรคที่มีการแพ้วกับการอักเสบแบบเรื้อรัง

2. การผ่านเข้าสมองและผลทำให้ง่วงนอนน้อยมาก

การแบ่งกลุ่มยาต้านฮิสตามีนตามฤทธิ์ที่ทำให้ง่วงนั้น ใช้การประเมินความรู้สึกง่วงซึมและการใช้แบบทดสอบ เช่น cognitive function test ในอาสาสมัคร นอกจากนี้กลุ่มผู้เชี่ยวชาญ Consensus Group of New Generation of Antihistamine (CONGA) ได้แนะนำให้ใช้การจับของยาต้านฮิสตามีนกับตัวรับฮิสตามีน H₁ ในสมอง (brain H₁ receptor occupancy; H₁RO) เป็นเกณฑ์การวัดการผ่านเข้าสมองของยาต้านฮิสตามีน⁽⁹⁾ โดยที่ค่า H₁RO ได้มาจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพศชาย อายุ 20-30 ปี ให้รับประทานยาต้านฮิสตามีนที่ต้องการศึกษาจากนั้นฉีด [¹¹C]doxepin ทางหลอดเลือดดำที่ t_{max} ของยาต้านฮิสตามีนนั้น วัดการจับของ [¹¹C]doxepin กับตัวรับฮิสตามีน H₁ ในสมองโดยเทคนิค positron emission tomography (PET) ถ้ายาต้านฮิสตามีนนั้นเข้าสมองได้และจับอยู่กับตัวรับฮิสตามีน H₁ จะทำให้ [¹¹C]doxepin ไม่สามารถจับตัวรับได้ สัญญาณที่วัดได้จะมีค่าต่ำ ในทางตรงกันข้ามถ้ายาต้านฮิสตามีนนั้นเข้าสมองได้น้อยหรือไม่เข้าสมอง [¹¹C]doxepin ที่ให้ไปจะจับกับตัวรับฮิสตามีน H₁ ในสมองและสัญญาณที่วัดได้จะมีค่าสูง จากนั้นนำค่าที่วัดได้จาก PET scan มาคำนวณค่า H₁RO ของยาต้านฮิสตามีนแต่ละตัว⁽¹⁰⁾ เกณฑ์นี้จะแบ่งยาต้านฮิสตามีนออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มไม่ทำให้ง่วง (non-sedating) มี H₁RO <20% กลุ่มทำให้ง่วงน้อย (less-sedating) มี H₁RO 20-50% และกลุ่มทำให้ง่วง (sedating) มี H₁RO ≥50%⁽⁹⁾

จากการวิจัยทางคลินิกพบว่ายาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีค่า H₁RO มากกว่า 50% ส่วนยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีค่า H₁RO แตกต่างกันไป โดยยา bilastine (ขนาด 20 มก.) และ fexofenadine (ขนาด 60 และ 120 มก.) ผ่านเข้าสมองได้น้อยที่สุดโดยมี H₁RO น้อยกว่าหรือใกล้เคียง 0% จึงอาจกล่าวได้ว่าเป็นยาต้านฮิสตามีนที่ไม่ผ่านเข้าสมอง ส่วน cetirizine (ขนาด 20 มก.) มีค่า H₁RO เฉลี่ย 26% จึงอธิบายได้ว่า cetirizine มีฤทธิ์ทำให้ง่วง

นอนมากกว่ายาอื่นในกลุ่มยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วง⁽¹⁰⁾ ค่า H_1RO ของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงตัวอื่น แสดงในตารางที่ 2 ปัจจัยที่ทำให้ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงผ่านเข้าสมองได้มากหรือน้อยขึ้นอยู่กับคุณสมบัติละลายในไขมันของโมเลกุลยาและการเป็นสับสเตรทของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็น efflux transporter ทำให้ยาถูกขจัดออกจากสมองได้มากขึ้น⁽¹¹⁾

3. การเมแทบอลิซึมและการขับออกทางไตและตับที่แตกต่างกัน

1) cetirizine ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP450 <40% ส่วน levocetirizine ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP450 <10% ยาทั้งสองส่วนมากถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ โดย cetirizine ถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะร้อยละ 60 ส่วน levocetirizine ถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะร้อยละ 86⁽⁴⁾ ดังนั้นจึงควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง โดยลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งของขนาดยาปกติ⁽¹²⁾

2) loratadine และ desloratadine ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP3A4 และ CYP2D6⁽⁴⁾ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าเมื่อให้ loratadine ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น erythromycin, ketoconazole, clarithromycin และ cimetidine ทำให้ระดับยา loratadine ในพลาสมาสูงขึ้นแต่ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของหัวใจ ส่วนการให้ desloratadine ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น erythromycin และ ketoconazole พบว่าเพิ่มระดับ desloratadine เพียงเล็กน้อย และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ⁽¹³⁾

3) fexofenadine ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP450 <10% ส่วนมากถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางอุจจาระ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีตับและไตบกพร่อง⁽¹²⁾

4) ebastine เป็น prodrug ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงด้วย CYP3A4 ได้เป็น active metabolite คือ carebastine การได้รับ ebastine ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เพิ่มระดับ ebastine ในพลาสมาได้ แต่ผลทางคลินิกยังไม่แน่ชัด⁽¹³⁾

5) bilastine ส่วนมากไม่ถูกเมแทบอลิซึมและไม่เป็นสับสเตรทของ CYP450 ยา bilastine 95% ถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง โดยในจำนวนนี้ถูกขับออกทางปัสสาวะ 33% และขับออกทางอุจจาระ 67% รวมทั้งไม่มีรายงานอันตรกิริยาในทางคลินิก⁽⁶⁾

ประโยชน์ในทางคลินิก

ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ ได้แก่ ผื่นลมพิษเฉียบพลัน ผื่นลมแพ้เรื้อรัง โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ยากลุ่มนี้เหมาะในการใช้ในผู้ป่วยทุกช่วงอายุโดยเฉพาะผู้สูงอายุเนื่องจากยาไม่ทำให้ง่วงนอน ผ่านเข้าสมองได้น้อยและไม่ปิดกั้นตัวรับ muscarinic จึงไม่มีผลทำให้หลงลืม แต่ผู้สูงอายุที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่องอาจต้องระวังในการใช้ยาบางตัว (ตารางที่ 2) ยากลุ่มนี้นอกจากมีประสิทธิภาพที่ดีแล้วในแง่อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การทำให้ระยะคิวทียาว (QT prolongation) คงต้องมีการติดตามและประเมินผลการใช้ยาในระยะยาวต่อไป

ตารางที่ 2 ผลทางเภสัชวิทยาและข้อควรระวังในการใช้ทางคลินิกของยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ทำให้ไม่่วง

คุณสมบัติ	Cetirizine	Levocetirizine	Loratadine	Desloratadine	Fexofenadine	Ebastine	Bilastine
ความจำเพาะต่อ H ₁ ^{(12) a}	+	++	+	++	+	++	+++
เมแทบอลิซึม ^{(12) a}	±	++	+++	+++	±	+++	0
การขจัดออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ/ในอุจจาระ ⁽⁴⁾	60/10	86/13	น้อยมาก	0	12/80	75-95/0 ^c	33/67 ⁽⁶⁾
t _{max} (ชั่วโมง) ⁽¹²⁾	1.0	0.9	1.0-1.5	3.0	1-3	2.6-4.0 ^c	1.3
t _{1/2} (ชั่วโมง) ⁽¹²⁾	10.0	7.9	8.4	27.0	11-15	15-19 ^c	14.5
onset, duration of action (ชั่วโมง) ^{(4) b}	1, 24	1, 24	2, 24	2, 24	2, 24	2, 24	ไม่มีข้อมูล
brain H ₁ receptor occupancy; H ₁ RO (%)	26 (20 mg) ⁽¹⁴⁾	8.1 (5 mg) ⁽¹⁵⁾	13.8 (10 mg) ⁽¹⁶⁾	6.47 (5 mg) ⁽¹⁶⁾	-8.0 (60 mg) ⁽¹⁵⁾ -0.1 (120 mg) ⁽¹⁴⁾	3.2-14.4 ^d (10 mg) ⁽¹⁷⁾	-3.92 (20 mg) ⁽¹⁸⁾
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง ⁽¹²⁾	จำเป็น (moderate to severe)	จำเป็น (moderate to-severe)	จำเป็น	ควรระวังใน severe impairment	ไม่จำเป็น	ควรระวัง	ไม่จำเป็น
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง ⁽¹²⁾	จำเป็น ถ้ามีไตบกพร่องร่วมด้วย	จำเป็น ถ้ามีไตบกพร่องร่วมด้วย	จำเป็น (severe)	ไม่มีข้อมูล	ไม่จำเป็น	ควรระวัง (mild to moderate)	ไม่จำเป็น
ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา ⁽¹²⁾	ไม่มีผล	ไม่มีผล	ไม่มีผล	ไม่มีผล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล	มีผลรับประทานยาตอนท้องว่าง
อันตรกิริยาที่มีผลทางคลินิก ⁽¹²⁾	ไม่เกิด	ไม่มีข้อมูล	CYP3A4 CYP2D6 inhibitor	ไม่เกิด	Antacids	ควรระวัง	ไม่เกิด
ข้อห้ามใช้ ⁽¹²⁾	severe renal impairment	severe renal impairment	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	severe hepatic impairment	ไม่มี
การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร ⁽¹²⁾	ควรระวัง	ควรระวัง	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ	ควรระวัง (มีข้อมูลจำกัด)

^a 0 ไม่มีผล/ไม่พบ; ± มีผล/พบน้อยมาก; + มีผล/พบน้อย; ++ มีผล/พบได้ปานกลาง; +++ มีผล/พบได้มาก

^b onset และ duration เป็นผลจากการทดลองทางคลินิกโดยวัดผลการลดฝุ่นละอองหลังจากให้ยาต้านฮิสตามีน

^c ตรวจวัดในรูปแบบของ active metabolite (carebastine)

^d ขึ้นอยู่กับบริเวณของสมอง

บทสรุป

การใช้ยาต้านฮิสตามีนกลุ่มที่ไม่ทำให้ง่วงมีบทบาทในทางคลินิกมากขึ้น เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง และมีความปลอดภัยหรือผลข้างเคียงน้อย นอกจากนี้ยังฤทธิ์ลดการหลั่งฮิสตามีนและต้านการอักเสบ แต่ยาในกลุ่มนี้ก็มีคุณสมบัติที่ต่างกันในแง่ทำให้ง่วง ผลของอาหารต่อการดูดซึมของยา การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นและการเมแทบอลิซึมและการขจัดยาทางตับและไต ดังนั้นเภสัชกรจึงควรเลือกยาและให้คำแนะนำในการใช้ยาแต่ละตัวตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้การบริหารทางเภสัชกรรมเกิดประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Skidgel RA. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York:McGraw-Hill Education; 2018.
2. Lake DF, Briggs AD. Immunopharmacology. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 14th ed. New York:McGraw-Hill Education; 2018.
3. Katzung BG. Histamine, serotonin, & the ergot alkaloids. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 14th ed. New York:McGraw-Hill Education; 2018.
4. Estelle F, Simon R. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004;351:2203-17.
5. Wiseman L, Faulds D. Ebastine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. Drugs 1999;51(2):260-277.
6. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy 2015;13(1):1.
7. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. World Allergy Organ J 2011;4(2):47-53.
8. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, Church MK, Saluja R. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets. Front Immunol 2018;9:1873.
9. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. Clin Exp Allergy 2003;33:1305-1324.
10. Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. Pharmacol Ther 2017;178:148-156.
11. Obradovic T, Dobson GG, Shingaki T, Kungu T, Hidalgo IJ. Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. Pharm Res 2007;4:318-327.
12. Kawauchi H, Yanai K, Wang D-Y, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. Int J Mol Sci 2019;20(1):213.
13. Bartra J, Valero AL, del Cuavillo A, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, Mullol J, Sastre J. Interactions of the H1 antihistamines. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16 Suppl 1:29-36.
14. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, Funaki Y, Itoh M, Iwata R, Wong DF, Yanai K. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. J Clin Pharmacol 2004;44(8):890-900.
15. Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. Expert Opin Drug Saf 2015;14(2):199-206.

16. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, Matsuzawa T, Ishikawa Y, Funaki Y, Yoshikawa T, Tashiro M, Yanai K, Okamura N. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7(4): e00499.
17. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Iwata R, Fujii T, Komemushi S, Ido T, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(5):501–509.
18. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martín S, Bullich S, Rojas S, Herance J, Trampal C, Labeaga L, Valiente R. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1 -receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(5):970-80.