

ยาแก้แพ้ชนิดไม่่วง...ไม่่วงจริงหรือ?

รองศาสตราจารย์ ดร. เกศักรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

“ยาแก้แพ้” ในบทความนี้หมายถึงยาในกลุ่ม “ยาด้านฮีสตามีนที่ตัวรับชนิดเอช-1 (histamine H1-antagonists หรือ H1 antihistamines) ซึ่งใช้บรรเทาอาการแพ้ทางอากาศ อาการคันและอาการอื่นในโรคภูมิแพ้ชนิดต่าง ๆ ยาในกลุ่มดั้งเดิมที่รู้จักกันมานานคือคลอร์เฟนิรามีน (chlorpheniramine) ยานี้มีผลข้างเคียงทำให้ง่วง จึงรบกวนประสิทธิภาพในการปฏิบัติกิจวัตรต่าง ๆ รวมถึงการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลและการขับรถ ต่อมาเมื่อยากลุ่มใหม่ซึ่งทำให้ง่วงน้อยหรือไม่ทำให้ง่วง จึงเรียกยาในกลุ่มใหม่ว่า “ยาแก้แพ้ชนิดไม่่วง” อย่างไรก็ตามยาบางชนิดในกลุ่มใหม่นี้อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการง่วง โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูงหรือใช้ร่วมกับยาอื่นที่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน ในบทความนี้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการแบ่งกลุ่มยาแก้แพ้ การเปรียบเทียบฤทธิ์สงบประสาท (ซึ่งทำให้ง่วง) ของยาแก้แพ้ประโยชน์ทางการแพทย์ของยาแก้แพ้ชนิดไม่่วง ผลไม่พึงประสงค์ของยาแก้แพ้ชนิดไม่่วง และข้อควรคำนึงในการใช้ยาแก้แพ้ชนิดไม่่วง

การแบ่งกลุ่ม “ยาแก้แพ้”

“ยาแก้แพ้” หรือยาด้านฮีสตามีนที่ตัวรับชนิดเอช-1 แบ่งตามฤทธิ์สงบประสาทซึ่งทำให้ง่วงออกเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มมีชื่อเรียกได้หลายอย่างดังนี้

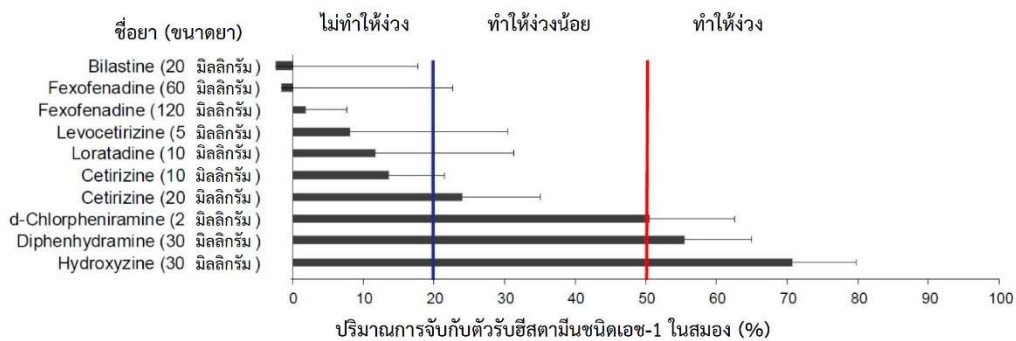
1. ยาด้านฮีสตามีนรุ่นแรก (first-generation antihistamines) หรือยาด้านฮีสตามีนชนิดที่ทำให้ง่วง (sedating antihistamines) หรือยาด้านฮีสตามีนกลุ่มดั้งเดิม (classical antihistamines หรือ conventional antihistamines) เช่น คลอร์เฟนิรามีน (chlorpheniramine), เดกซ์คลอร์เฟนิรามีน (dexchlorpheniramine หรือ d-chlorpheniramine), ไดเฟนไฮโดรามีน (diphenhydramine), ไฮดรอกซีซีน (hydroxyzine)

2. ยาด้านฮีสตามีนรุ่นใหม่กว่ายาดั้งเดิม (newer generation antihistamines) หรือยาด้านฮีสตามีนชนิดไม่่วง (non-sedating antihistamines) หรือยาด้านฮีสตามีนรุ่นที่ 2 (second-generation antihistamines) เช่น ไบลาสทีน (bilastine), เซทิริซีน (cetirizine), ลอราทาดีน (loratadine), เดสลอราทาดีน (desloratadine), เฟกโซเฟนาดีน (fexofenadine), เลโวเซทิริซีน (levocetirizine) สำหรับยา 3 ชนิดหลัง (เดสลอราทาดีน, เฟกโซเฟนาดีน และเลโวเซทิริซีน) อาจจัดเป็นยาด้านฮีสตามีนรุ่นที่ 3 (third-generation antihistamines) เนื่องจากเป็นยาที่พัฒนามาจากยาด้านฮีสตามีนรุ่นที่ 2 ยาเหล่านี้หากจะมีข้อดีเหนือกว่ายารุ่นที่ 2 ก็เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การเปรียบเทียบฤทธิ์สงบประสาท (ซึ่งทำให้ง่วง) ของ “ยาแก้แพ้”

การที่ยาจะแสดงฤทธิ์สงบประสาทและทำให้ง่วงได้นั้น ต้องผ่านเข้าสมองเพื่อจับกับตัวรับฮีสตามีนชนิดเอช-1 (histamine H1 receptor) ในสมอง ได้มีการศึกษาถึงความสามารถของ “ยาแก้แพ้” ชนิดต่าง ๆ ในการจับกับ

ตัวรับดังกล่าวในสมอง (brain H1 receptor occupancy) โดยใช้เทคนิคการถ่ายภาพรังสีจากอนุภาคโพสิตรอน (positron emission tomography หรือ PET) เพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดถึงความเสี่ยงของยาที่จะทำให้เกิดง่วงมากหรือน้อยเพียงใดร่วมกับการทดสอบสมรรถนะ ทำให้มีการแบ่งระดับความเสี่ยงออกเป็น “ไม่ทำให้ง่วง” เมื่อยาจับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมองได้น้อยกว่า 20%, “ทำให้ง่วงน้อย” เมื่อยาจับกับตัวรับนี้ในสมองได้ 20-50% และ “ทำให้ง่วง” เมื่อยาจับกับตัวรับนี้ในสมองได้ตั้งแต่ 50% ขึ้นไป (ดูรูป) ในรูปเป็นข้อมูลจากอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาโดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว ค่าที่ได้มีความแปรปรวนค่อนข้างมากซึ่งแสดงถึงความหลากหลายทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจากค่าเฉลี่ยของการจับระหว่างยานชนิดต่าง ๆ กับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมอง พบว่ามีเพียงไบลาสทีนขนาด 20 มิลลิกรัมและเฟกโซเฟนาดีนขนาด 60 มิลลิกรัมเท่านั้นที่ถือว่าไม่จับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมอง และยาเหล่านี้ในขนาดดังกล่าวไม่ทำให้ง่วง ถ้าได้รับยาในขนาดสูงขึ้น เช่น เฟกโซเฟนาดีนขนาด 120 มิลลิกรัมจะจับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมองเพิ่มขึ้น แต่ยังคงอยู่ในช่วงที่ไม่ทำให้ง่วง ส่วนยาอื่นในการศึกษานี้ที่อาจถือว่าไม่ทำให้ง่วงเช่นเดียวกัน ได้แก่ เลโวเซทิริซีนขนาด 5 มิลลิกรัม, ลอราทาดีนขนาด 10 มิลลิกรัม และเซทิริซีนขนาด 10 มิลลิกรัม หากเพิ่มขนาดเซทิริซีนเป็น 20 มิลลิกรัมจะอยู่ในระดับที่ทำให้ง่วงน้อย อย่างไรก็ตามค่าการจับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมองของยาด้านฮิสตามีนรุ่นใหม่กว่ายาดั้งเดิมนั้นถือว่าน้อย และยังแตกต่างมากเมื่อเทียบกับยาในกลุ่มดั้งเดิมที่ทำให้ง่วง เช่น เดกซ์คลอร์เฟนิรามีนขนาด 2 มิลลิกรัม, ไตเฟนไฮโดรามีนขนาด 30 มิลลิกรัม และไฮโดรอกซีซีนขนาด 30 มิลลิกรัม



ความสามารถของ “ยาแก้แพ้” (ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวรับชนิดเอช-1) ในการจับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมอง และการแบ่งระดับการสงบประสาทออกเป็น “ไม่ทำให้ง่วง” “ทำให้ง่วงน้อย” และ “ทำให้ง่วง” เมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยาเพียงครั้งเดียว ศึกษาโดยใช้วิธีการถ่ายภาพรังสีจากอนุภาคโพสิตรอน ($[^{11}\text{C}]$ doxepin-positron emission tomography หรือ PET) ข้อมูลที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
 หมายเหตุ: ดูคำอ่านชื่อยาเป็นภาษาไทยในบทความ

[ที่มา: ดัดแปลงจาก Kawauchi H, *et al.* Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci* 2019. doi: 10.3390/ijms20010213]

ในรูปไม่มีข้อมูลของเดสลอราทาดีน แต่จากการศึกษาอื่นที่มีการเปรียบเทียบกับลอราทาดีน พบว่าเดสลอราทาดีนขนาด 5 มิลลิกรัมจับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมองน้อยกว่าลอราทาดีนขนาด 10 มิลลิกรัม โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.47% เทียบกับ 13.8% ซึ่งค่าการจับกับตัวรับฮิสตามีนชนิดเอช-1 ในสมองของลอราทาดีนในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับในรูป ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายาด้านฮิสตามีนรุ่นใหม่กว่ายาดั้งเดิม หรือเรียกว่า “ยาแก้แพ้ชนิดไม่

ง่วง” นั้น หากรับประทานในขนาดปกติถือว่ายาไม่ทำให้ง่วง ด้วยเหตุนี้จึงไม่ควรรับประทานเกินขนาดที่แนะนำ (ดูข้อมูลเพิ่มเติมในหัวข้อ **ข้อควรคำนึงในการใช้ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง”**)

ประโยชน์ทางการแพทย์ของ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง”

“ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” นำมาใช้บรรเทาอาการแพ้ทางอากาศ อาการคันและอาการอื่นในโรคภูมิแพ้ชนิดต่าง ๆ ที่มีหรือไม่มีอาการอักเสบร่วมด้วย เช่น โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis), โรคเยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic conjunctivitis), ลมพิษ (urticaria), โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis)

ผลไม่พึงประสงค์ของ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง”

“ยาแก้แพ้” รุ่นแรกหรือกลุ่มดั้งเดิมเข้าสู่สมองได้ดี ทำให้พบอาการง่วงได้มาก นอกจากนี้ยังพบอาการปากแห้ง คอแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะคั่งและหัวใจเต้นเร็ว ซึ่งเกิดจากยาที่มีฤทธิ์ต้านอะเซทิลโคลีน (anticholinergic activity) ส่วนยารุ่นใหม่ขึ้นหรือ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” พบอาการเหล่านี้น้อยหรือไม่พบเลย อย่างไรก็ตามหากใช้ในขนาดสูงกว่าปกติหรือใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการที่กล่าวข้างต้นได้ สำหรับผลไม่พึงประสงค์อื่นที่อาจพบไม่ว่าจะใช้ “ยาแก้แพ้” ชนิดใด เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อ่อนล้า รู้สึกไม่สบายกาย ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ไอ ทางเดินอาหารปั่นป่วน คลื่นไส้ ปวดท้อง โดยทั่วไปอาการเหล่านี้พบได้ไม่มากและเกิดไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามหากใช้ยาในขนาดสูงหรือใช้เป็นเวลานานอาจเกิดอาการเหล่านี้ได้มากขึ้น

ข้อควรคำนึงในการใช้ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง”

แม้ว่า “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” หากใช้ในขนาดปกติจะเข้าสู่สมองและจับกับตัวรับฮีสตามีนชนิดเอช-1 ในสมองได้น้อยจนถือว่าไม่ทำให้ง่วง อย่างไรก็ตามแต่ละคนมีการตอบสนองต่อฤทธิ์ยาแตกต่างกันได้ อีกทั้งสภาพร่างกายตลอดจนการใช้ยาอื่นร่วมด้วยอาจส่งผลเพิ่มระดับยาในเลือดหรือเสริมฤทธิ์กันจนเกิดผลไม่พึงประสงค์มากขึ้น จึงมีข้อควรคำนึงในการใช้ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” ดังนี้

1. ไม่ควรใช้ยาเกินขนาดหรือใช้เป็นเวลานานกว่าที่แนะนำ
2. ผู้ที่เป็นโรคตับหรือโรคไต อาจทำให้ระดับยาบางชนิดในเลือดสูงกว่าปกติ จึงเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาได้มากขึ้น
3. การใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ยาคลายความวิตกกังวล (antianxiety drugs), ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid analgesics), ยาบำบัดโรคจิต (antipsychotics) หรือการดื่มสุรา จะเสริมฤทธิ์กดสมองและทำให้ง่วงมากขึ้น
4. ยาบางชนิดรบกวนเภสัชจลนศาสตร์ของ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” อาจส่งผลเพิ่มระดับยาในเลือด จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ รวมถึงอาการง่วง เช่น ยาต้านเชื้อราไอตราโคนาโซล (itraconazole) ชนิดที่ให้เข้าสู่ร่างกายเพิ่มระดับยาเฟลโซเฟนาดีน, ยาต้านไวรัสริโทนาเวียร์ (ritonavir) เพิ่มระดับยาเซทิริซีน และเฟลโซเฟนาดีน, ยาต้านเชื้อราคีโตโคนาโซล (ketoconazole) ชนิดที่ให้เข้าสู่ร่างกาย ยาต้านจุลชีพอีริโทรไมซิน (erythromycin) และยายับยั้งการหลั่งกรดไซเมทิดีน (cimetidine) เพิ่มระดับยาลอราทาดีน

5. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทั้งหลาย รวมถึง “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” เป็นข้อมูลสำหรับคนส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อฤทธิ์ยาในบางคนอาจต่างกันได้ตามความหลากหลายทางพันธุกรรมของแต่ละคน

6. ด้วยปัจจัยบางประการดังกล่าวข้างต้น อาจทำให้ผู้ใช้ “ยาแก้แพ้ชนิดไม่ง่วง” มีความเสี่ยงที่จะง่วงได้ ดังนั้นควรระมัดระวังเมื่อต้องทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลหรือขับรถเช่นเดียวกับการใช้ยาแก้แพ้กลุ่มดั้งเดิม

เอกสารอ้างอิง

1. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9. Accessed: August 7, 2020.
2. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci* 2019. doi: 10.3390/ijms20010213. Accessed: August 7, 2020.
3. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, Matsuzawa T, Ishikawa Y, Funaki Y, *et al.* Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect* 2019. doi: 10.1002/prp2.499. Accessed: August 7, 2020.
4. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. *Aust Prescr* 2018; 41:41-5.
5. Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, *et al.* The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther* 2017; 178:148-56.
6. Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and antihistamines in the context of allergic responses. *LymphoSign J* 2019; 6:35-51.
7. Shimizu M, Uno T, Sugawara K, Tateishi T. Effects of itraconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61:538-44.
8. Bartra J, Valero AL, del Cuvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, *et al.* Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(suppl 1):29-36.
9. Ieiri I, Tsunemitsu S, Maeda K, Ando Y, Izumi N, Kimura M, *et al.* Mechanisms of pharmacokinetic enhancement between ritonavir and saquinavir; micro/small dosing

tests using midazolam (CYP3A4), fexofenadine (p-glycoprotein), and pravastatin (OATP1B1) as probe drugs. *J Clin Pharmacol* 2013; 53:654-61.

10. Peytavin G, Gautran C, Otoul C, Cremieux AC, Moulaert B, Delatour F, *et al.* Evaluation of pharmacokinetic interaction between cetirizine and ritonavir, an HIV-1 protease inhibitor, in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:267-73.