

新一代抗組織胺藥物

■ 李佳蓉

Histamine H₁-receptor antagonist 為可逆、競爭性抑制 histamine 的 receptor，為過敏反應的重要媒介。Histamine 是由 histidine 的 decarboxylation 而成，儲存於 mast cells, basophilic granulocytes、血小板中，而由 non-immunological 或 immunological 刺激而釋放，Histamine 被媒介經 H₁，H₂，H₃ receptors。

Histamine 的生物活性對於 H₁-receptor：

- 胃部肌肉收縮
- 增加 basophils 內的 histidine uptake
- eosinophils 加強接受體
- 在 CNS 扮演調節角色
- 皮膚傳入神經和咳嗽接受體的刺激，以及週邊神經系統的 flare response

Histamine 活性物包含 H₂-receptors 主要牽涉到胃腸道和 H₃-receptor 在 CNS 作用。

臨床上 Histamine 於 H₁-receptor 的相關作用：

- 過敏性鼻結合膜炎

- 蕁麻疹
- 氣喘的支氣管收縮
- 昆蟲咬的皮膚反應
- 接觸性皮膚炎(cosmetics，有機溶媒、化學物質、植物等。)

Antihistamine，根據其化學結構曾被分類為六等級，但是這種分類已經限制我們去預測特殊試劑的有效性及副作用。

1942 到 1982 間，超過 40 種化合物被稱為第一代 antihistamine，但是缺乏特異性 (specificity)，因為它為親脂性，通過 BBB，具有 sedation 作用，且和 Alcohol 有交互作用，具 CNS 抑制，anticholinergic 作用。

更多親水性或親脂性的合成分子，合併未定義的結構和物理化學特徵，創造一個新里程。1982，terfenadine 是第一個產生的第二代 antihistamine，無 sedation 作用，120 mg 為常用 dose，有廣效的活性，可惜的是，terfenadine 沒有預期的改進，甚至嚴重副作用。1983，astemizole，第二個產生的第二

代 antihistamine，強效無 CNS effects，且低的副作用。

化學結構分類沒有很大的幫助，來決定有效性和副作用。因為 terfenadine 和 astemizole 具相同 piperidine structure(與一些較早期 sedation 藥物相同)。因此以 sedating 與否來區分第一、二代甚於以化學結構來區分。以下就第二代抗組織胺 (H₁-receptor antagonists) 製劑加以介紹。

Pharmacokinetics 和 Pharmacodynamics

第二代 H₁-antihistamin 的吸收從較不好到良好皆有活性代謝物達到最大血漿濃度 (C_{max}) 之時間 (T_{max}) 約 0.5-3hrs，一個大範圍的排除半衰期 1.8hr-20 天，一般臨床上，once daily dosage 是常見的。高肝臟首渡效應，protein binding 通常高達 90% 以上，以及活性代謝物較低 (60-70%)。Absolute bioavailability 則以已知的 azelastine, levocabastine 和 mizolastine 是 81.9%，100%，65% 代表之。

Acrivastine

具有很短 t_{1/2} (約 2hrs)，口服投與約 20 分可偵測其活性代謝物，15-17% 主要由腎排除，尿液內 unchanged form 量為 59% 於 48 小時產生。老年人由於 creatine clearance 減少，所以 t_{1/2} 上升。onset 快，若要維持一天 24 小時的抑制，則一天需服 2-3 次，可快速緩解鼻道阻塞。

Astemizole

投與 astemizole 10 mg astemizole 和 demethyl-astemizole 的 T_{max} 是 0.5-1 小時代表之。正常人的 t_{1/2} 是 18-20 天，且此藥不因透析或腎功能不全而受影響，活性代謝物濃度不易測得，所以投與較大 dose，而所測得 t_{1/2} 為 10-12 天。Astemizole 90% 經由肝臟首渡效應，且 50% 由 Astemizole → demethyl a

stemia。on set 由 unchanged astemizole 的反應來決定，由肝臟代謝，此藥會抑制 cytochrome p-450，若與其它藥併用，會有較高 Cp。

Azelastine

半衰期很長，當重覆投與之後，t_{1/2} 可增加到 1.5 天，老年人 t_{1/2} 更長，主要活性代謝物 N-demethyl-azelastine 的濃度為母藥的 10-20%，未改變的 azelastine 可由唾液中發現。F=81.9, side effects 為金屬苦味、嗜睡。對於肝、腎功能不全者，不須減少其 dose。當投與 4mg 發現可增加 25% 在 forced expiratory volume 於一秒內，且發現提高 dose 不會改善此情形。intranasal spray 非常方便有用，且對於 rhinitis 具有良好耐受性。

Cetirizine

為第一代 H₁-antagonist hydroxyzine 的活性代謝物，具 sedation 作用，年紀愈小，t_{1/2} 愈短，約 80% 未代謝的排除在 urine 中和糞便中於 5 天內，所以為腎和非腎排除。dosage 5mg/day 被建議，慢性肝疾病會導致 t_{1/2} 40% 的減少。具有抗發炎活性，所以可抑制最後一期的反應，由 skin chamber 測得可減少 eosinophil infiltratic by 75%。Cetirizine-induced sedation，會對藥物交互作用有影響，因為它和 hepatic enzyme 系統有關。

Ebastine

為首渡效應下活性 carboxylic acid t 衍生物，carebastine 的 t_{1/2} 在成年人和小孩是相同。在 0.5-28 小時可減少 histamine-induced wheal 和 flare areas 對於氣喘病人，可有效解除支氣管收縮的作用，EEG recording 具有 sedation 作用。

Levocabastine

長效、作用強、具有選擇性的 H₁-

receptor antagonist，已被發展作為鼻和口的投與，口服的 $F=100$ ，但局部的 F 值則非，若是 nasalspray 為 60%-80%，eye drops 為 30-60%，此藥主要由 urine 排除，所以腎功能不全者會影響其 $t_{1/2}$ 。無 CNS 作用、無 drug 交互作用、長效作為局部 H_1 -receptor antagonist。

Loratadine

$t_{1/2}$ 不受老年人、腎功能不全或肝疾病的影響。小孩的 $t_{1/2}$ 比 adult 短。wheal and flare 抑制和其 dose 有關(正比)，服用 loratadine 40 mg/day for 90 days，ECG 參數 (PR, QRS, QTC interval) 無明顯變化，代謝受 ketoconazole 影響。

Mizolastine

不具 sedation 的 H_1 -antihistamine，投與 table 的 $F=65\%$ ，capsule 的 $F=70\%$ ，無活性代謝物，肝功能不全者， $t_{1/2}$ 會增加，慢性腎功能不全者， $t_{1/2}$ 會增加 50%。10 mg 可抑制皮膚的 histamine test 反應，且可持續 24 小時，當高達 30 mg ECG 參數沒有變化。

Noberastine

為選擇性強效的 H_1 -receptor antagonist，Noberastine 在投與後的 2-3 小時，可控制 70% 的肺中 H_1 -receptor，和大腦 10% receptor，由肝代謝， $t_{1/2}$ 為 15 小時，所以可以 once daily，不具活性代謝物。給予 7 天 10 mg daily，wheal 和 flare 反應是維持 72 小時。

Terfenadine

經由 biotransformation 產生二種代謝物：1、carboxylic acid 衍生物(活性代謝物 I) 2、an amino 衍生物(不活性代謝物 II)。若抑制 wheal 和 flare 持續 24 小時，所投與 dose 須為 120 mg，具有心臟毒性，當 overdose 時會改變心臟再極化，具有 intrinsic

quinidine-like 作用。與 ketoconazole 抑制 CYP3A4 活性，而 terfenadine 與它有交互作用，它 prevent terfenadine 生物轉換。

Fexofenadine

是 terfenadine 活性代謝物，投與 60 mg twice daily 其 C_{max} : 286 mg/L， T_p : 4.3h， AVC : 1521 mg/L.h， $Clearance$: 3.42-3.49L/h， $t_{1/2}$: 14.4h。

已被證實具相似特質如其他第二代 antihistamines，例如 loratadine 和 cetirizine，選擇性結合在週邊 H_1 -receptor 以及沒有 muscarinic receptors 和沒有 sedative 和 anticholinergic effects。但是仍有 extensive hepatic metabolism。重要的是，fexofenadine 沒有與 cardiac potassium channels 交互作用，因此沒有像 terfenadine 般增加 cardiac QT interval，導致 serious arrhythmias，因此 fexofenadine 出現和 loratadine 和 cetirizine 的相似有效性和 tolerability。較少的 sedating 於這兩種藥物。所以 fexofenadine 具有其競爭性於現今可利用的藥物治療上。

交互作用：

對於第一代 antihistamine 的藥物其所誘發的鎮靜作用及辨識上的危險 (cognitive impairment) 是一個相當重要的考慮因素，而從一些枯草熱病患所投與第一代 antihistamine 後，有 1/3 病人在他們治療的期間會有昏昏欲睡的現象。而第二代 antihistamine 的藥物在臨床上的研究報告指出，使用 terfenadine 及 loratadine 比服用安慰劑不會產生鎮靜作用，或者 psychomotor 和 cognitive 功能的危害及潛在 CNS 的影響。然而它會造成嚴重的心血管疾病，只是這種情形是很少發生的。例如：astemizole 及

terfenadine 它們可能會造成 QT interval 的延長，或者心律不整，甚至會因心臟病而死亡，而此種副作用的發生，在 overdosage 及標準情況下 dosage 皆有可能發生，且也有可能是因為第二代 antihistamine 藥物的代謝產生(metabolites)所導致，伴隨著 astemizole 或 terfenadine 與 ketoconazole itraconazole 或者 macrolide antibiotics 的投與將會導致心臟 QT interval 的延長而導致危險，所以以上幾者藥物應該避免合併使用。

第二代抗組織胺藥物，如 loratadine 及 terfenadine 在療效的劑量中已被證明不會影響 psychomotor 及 cognitive 且不會有鎮靜作用，然而 cetirizine 的研究報告中則是有矛盾的，其在一些報告中對於鎮靜作用、psychomotor, cognitive 是有影響的，但在另一些研究報告中則沒有影響，所以開車或在操作機械，使用 CNS 抑制劑、酒精，須避免使用 cetirizine。

terfenadine 與 terbinafine (Limisil[®])同時給予，由於並不會影響 terfenadine 的藥物動力學及代謝物質，亦不會有心律不整的影響，所以它們應該是可併用的。

terfenadine 與 fluconazole(Diflucan[®])是會導致藥物動力學上的交互作用，及會造成 terfenadine 代謝物在血清濃度的增加，然而並不會造成心電圖上的改變，因而並沒有心臟方面的副作用報告。

terfenadine 與 H₂-antagonist cimetidine 給予在研究報告上呈現的是安全的，其在臨床上的顯示並沒有明顯的 QT 間期或者 terfenadine 的蓄積。

terfenadine 與 serotonin reuptake 抑制劑(SSRIs)同時使用，則有一些心臟毒性的報告，其會造成 QT interval 不對稱性的延長。

loratadine 與 erythromycin 其會增加

loratadine 原藥及代謝物在血清內的濃度，但它們是安全的，並沒有明顯臨床上相關的副作用產生。

fexofenadine 與 erythromycin 或 ketoconazole 併用在血清的濃度會增加到 82%及 135%，然而並不會增加副作用、心臟血管病變以及 QT interval 延長。

cetirizine(zyrtec[®])與 azithromycin 使用 5 天的標準劑型合併使用並沒有造成 QT interval 延長。cetirizine 與 erythromycin 500mg 一天 3 次的投與，並沒有 cetirizine 的藥物動力學改變或 QT interval 延長，所以合併使用是安全的。

所以 astemizole 與 terfenadine 是否會引起心律不整方面的副作用，在使用這種藥物應該要加以注意。

References :

1. Anthony Markham and Antona J. Waystaff
Adis international Limited, Auckland,
Fexofenadine New Zealand. Drugs 1998
Fb:55(2)
2. Jean-pierre Desager and Yves Horsmans
Laboratoire de pharmacotherapie,
Universite catholique de Louvain, Brussels,
Belgium clin. pharmacokinet 28(5) 1995.
3. Paul W. AMENT, pharm. D. and ALEX
PATERSON, M.D, Latrobe Area Hospital,
Latrobe Pennsylvania. Drug interaction with
the nonsedating Antihistamine July 1997.
clinical pharmacology.
4. Bernard R. Adelsberg, MD sedation and
performance issues in the treatment of
allergic conditions. Arch intern med/vol
157, Mar 10,1997.