

# Dual Mechanism of Action ของ Rupatadine ในการรักษาโรคลมพิษ

เรียบเรียงโดย



**ศ.พญ.กนกวลัย กุลกนันทน์**

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
มหาวิทยาลัยมหิดล

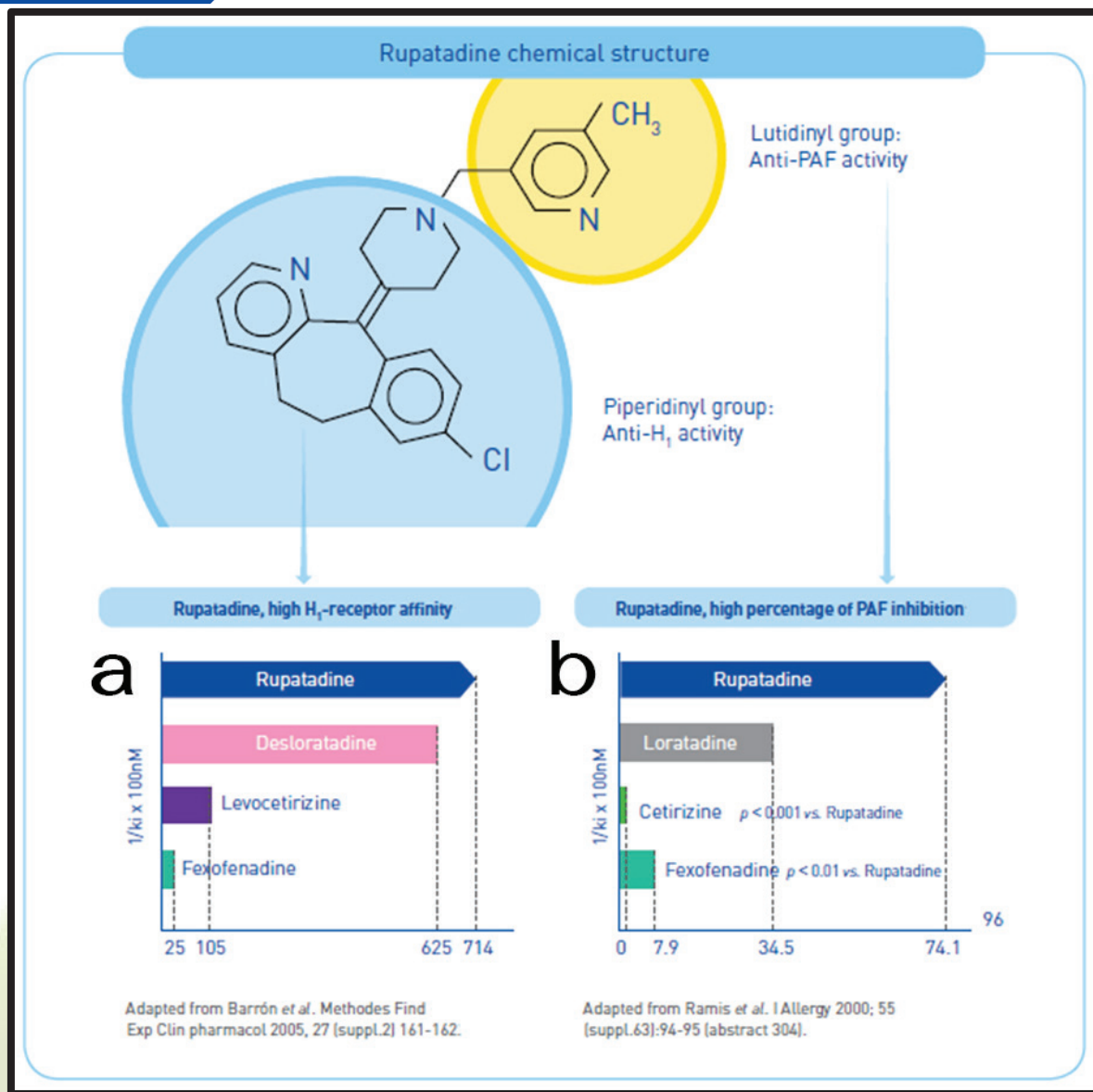


โรคลมพิษ (urticaria) เป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย ข้อมูลจาก “White Book on Allergy” ของ World Allergy Organization (WAO) ปี ค.ศ.2013 ประมาณว่าอย่างน้อย 1 ใน 5 คนของประชากรทั่วไป จะมีผื่นลมพิษอย่างน้อยครั้งหนึ่งในช่วงชีวิต<sup>1</sup> อาการแสดงหลักของผื่นลมพิษ ได้แก่ ผื่นนูนแดง คัน แต่ผื่นจะเป็นอยู่ไม่เกิน 24 ชั่วโมง ก็จะยุบลงเป็นผิวหนังปกติ แต่ขณะเดียวกันก็จะมีผื่นใหม่เกิดขึ้นที่อื่น อาการมักเป็น ๆ หาย ๆ โรคลมพิษส่วนใหญ่จะเป็นชนิดลมพิษเฉียบพลัน คือเป็นไม่เกิน 6 สัปดาห์ ถ้าเป็นนานเกิน 6 สัปดาห์จะเรียกว่าโรคลมพิษเรื้อรัง ซึ่งโรคลมพิษเรื้อรังส่วนใหญ่จะเป็นชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน (Chronic idiopathic urticaria หรือ Chronic spontaneous urticaria: CSU) ลักษณะรอยโรคลมพิษจะเป็นผื่นนูนบวมแดง (wheals) มีอาการคัน โรคลมพิษมีสาเหตุของโรคที่หลากหลายและกระบวนการทางพยาธิกำเนิดของโรคก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันอย่างสมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า mast cells มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคลมพิษ<sup>2</sup> โดยเมื่อร่างกายสัมผัสกับสิ่งกระตุ้น จะเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการแตกตัวของแกรนูโล (degranulation) ที่อยู่ใน mast cells ที่ผิวหนัง ส่งผลให้เกิดการหลั่งสารเคมีสื่อกลาง (chemical mediators) เช่น histamine, Platelet-activating factor (PAF) และ proinflammatory mediators อื่น ๆ ออกมา ซึ่งสารเคมีสื่อกลางเหล่านี้จะนำไปสู่การขยายตัวของหลอดเลือด เพิ่มการซึมของสารน้ำต่าง ๆ ผ่านผนังหลอดเลือด กระตุ้น

ปลายประสาทรับความรู้สึก ส่งผลให้เกิดผื่นบวมแดงและคันตามมา

ยาต้านฮิสตามีน (antihistamines) เป็นยาหลักในการรักษาโรคลมพิษ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 (first-generation antihistamines) ซึ่งค่อนข้างจะไม่มีความสามารถในการจับกับ  $H_1$ -receptors อย่างจำเพาะเจาะจง และสามารถผ่าน blood-brain barrier ได้มาก จึงมักทำให้เกิดผลข้างเคียงในเรื่องการง่วงนอน ขณะที่ยาต้านฮิสตามีนรุ่นใหม่ หรือรุ่นที่ 2 (second-generation antihistamines) มีคุณสมบัติในการจับกับ  $H_1$ -receptors ได้อย่างจำเพาะเจาะจงมากกว่า และมีผลข้างเคียงในเรื่องง่วงนอนน้อย ซึ่งปัจจุบันยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับรักษาโรคภูมิแพ้ต่าง ๆ และโรคลมพิษ

Rupatadine เป็นยาต้านฮิสตามีนตัวใหม่ในรุ่นที่ 2 ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลัก 2 อย่าง คือจับและยับยั้งการทำงานของ  $H_1$ -receptors และยับยั้ง PAF ควบคู่กันไป นั่นก็คือออกฤทธิ์เป็นทั้ง  $H_1$ -receptor และ PAF antagonists ในขณะเดียวกัน rupertadine เป็นยาต้านฮิสตามีนที่ไม่มีผลข้างเคียงในเรื่องง่วงนอน มีองค์ประกอบโครงสร้างทางเคมีที่โดดเด่นเฉพาะตัว ประกอบด้วยโมเลกุลที่เป็น piperidinyl และ lutidinyl moieties ซึ่ง piperidinyl structure เป็นตัวยับยั้งการทำงานของ  $H_1$ -receptors ในขณะที่ lutidinyl structure ทำหน้าที่ยับยั้ง PAF จึงทำให้ rupertadine มี 2 กลไกหลักในการออกฤทธิ์ควบคู่กันไป



a. Adapted from Barrón S. et al. *Methodes Find Exp Clin pharmacol* 2005; 27 (suppl.2) 161-162. b. Adapted from Ramis I. et al. *Allergy* 2000;55 (suppl.63): 94-95 (abstract 304).

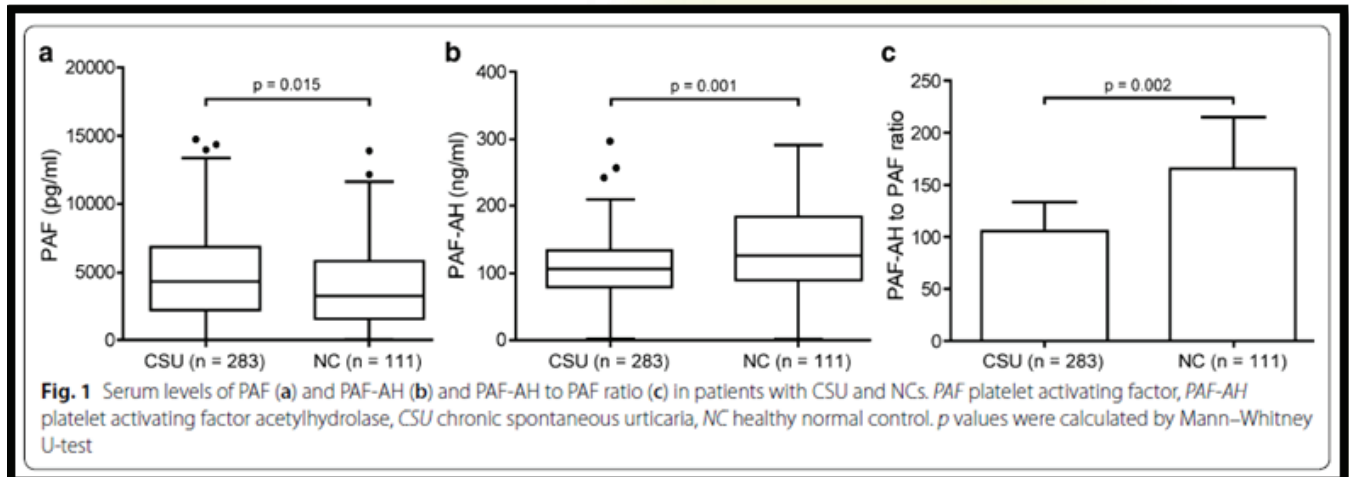
PAF ซึ่งเป็นกรดไขมันที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคหรือความผิดปกติต่าง ๆ ด้านระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ<sup>3</sup> PAF ถูกสร้างขึ้นโดย immune cells ส่วนใหญ่ ไม่ว่าจะเป็น basophils, eosinophils, mast cells, lymphocytes หรือ macrophages รวมถึง platelets และ endothelial cells ก็สามารถสร้าง PAF ได้เช่นกัน<sup>3</sup> PAF จะจับกับตัวรับที่จำเพาะที่เรียกว่า PAFR ซึ่งเป็น G protein-coupled receptor ที่อยู่บน immune cells ทั้งหมด ซึ่งรวมถึง mast cells และ basophils<sup>4</sup> กระบวนการ metabolism ของ PAF จะถูกควบคุมโดยเอนไซม์ที่ชื่อว่า PAF-acetylhydrolase (PAF-AH) ซึ่งทำหน้าที่เพื่อย่อยให้เกิดการแตกตัวของ PAF พบว่า PAF มีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดของโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคสะเก็ดเงิน ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด อาการแพ้อย่างรุนแรงและโรคภูมิแพ้<sup>5-7</sup> มีงานวิจัยบ่งชี้ว่า PAF อาจมีบทบาทสำคัญในการเกิด anaphylactic reactions โดยสัมพันธ์กับระดับความรุนแรง

ของ anaphylactic reactions<sup>3, 8</sup> และมีรายงานว่าระดับ PAF ในการแพ้ที่รุนแรงมาก ๆ มีความสัมพันธ์ในทางตรงกันข้ามกับระดับ PAF-AH<sup>9</sup>

ไม่นานมานี้ มีการศึกษาแบบ observational study ที่น่าสนใจของ Bastsetseg Ulambayar และคณะ ที่ตีพิมพ์ใน *Clinical and Translational Allergy*<sup>10</sup> ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง clinical parameters ต่าง ๆ โดยเฉพาะ urticaria severity และ treatment responsiveness กับระดับของ PAF and PAF-AH ในคนไข้ CSU จำนวน 283 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (healthy normal controls or NCs) จำนวน 11 ราย ที่มีเพศและอายุสัมพันธ์กับกลุ่มแรก วัดระดับ serum PAF และ PAF-AH ด้วย enzyme-linked immunosorbent assay และประเมินความรุนแรงของลมพิษด้วย urticaria activity score เป็นเวลา 7 วัน (UAS7) ภายใน 3 เดือนหลังจากวัดระดับ PAF คนไข้ที่อาการลมพิษที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วย

ยาต้านฮีสตามีน จะถูกจัดว่าเป็น histamine receptor 1 antagonist (H1RA) non-responders ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มคนไข้ CSU มีระดับ serum PAF สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่ม NCs (เฉลี่ย 4,368.9 เทียบกับ 3,256.4 pg/mL ตามลำดับ,  $p = 0.015$ ) และมีระดับ serum PAF-AH ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่ม NCs (105.6 เทียบกับ 125.7 ng/mL ตามลำดับ,  $p = 0.001$ ) กลุ่มคนไข้ CSU ที่จัดเป็น H1RA non-responders

มีระดับ PAF สูงกว่าระดับ PAF ของกลุ่มคนไข้ CSU ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย H1RA และจากการวิเคราะห์ด้วย generalized linear model พบว่าการมี UAS7 score ที่สูง (odds ratio 1.023,  $p = 0.024$ ) และระดับ PAF ตั้งแต่ 5,000 pg/mL ขึ้นไป (odds ratio 1.409,  $p < 0.001$ ) สามารถใช้เป็นตัวทำนายการตอบสนองที่แน่ต่อการรักษาด้วย H1RA ในคนไข้ CSU

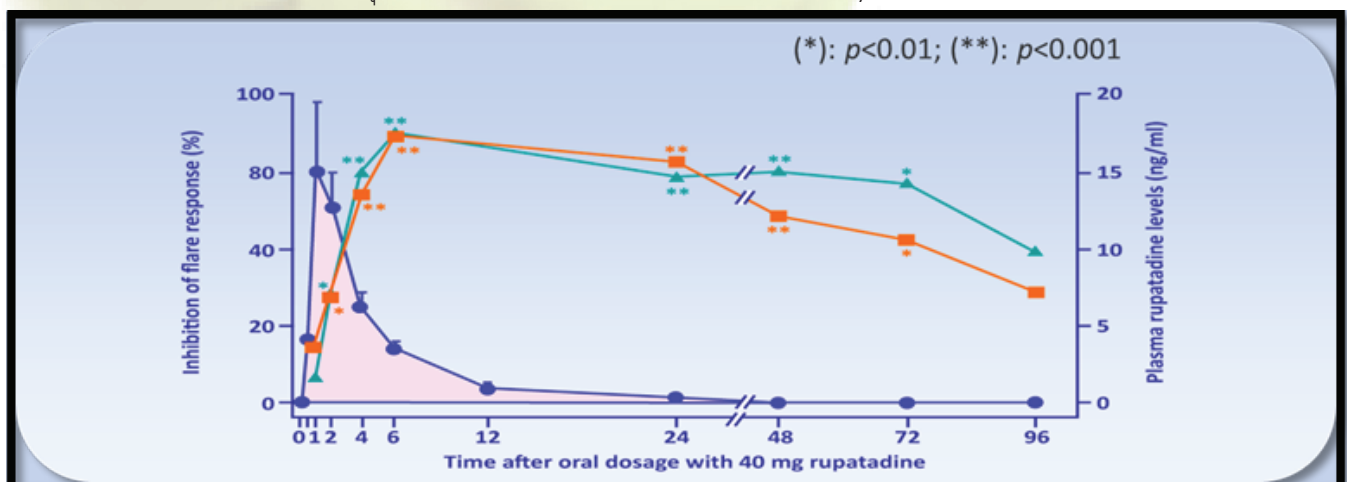


Ulabayar B, et al. Clin Transl Allergy. 2019;9:33.

การศึกษานี้สรุปว่าคนไข้ CSU โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่ต้องการรักษาด้วยยา H1RA มีระดับ serum PAF สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และมีระดับ serum PAF-AH ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับคนปกติที่มีสุขภาพแข็งแรง ดังนั้น การรักษาใด ๆ ก็ตามที่สามารถปรับเปลี่ยนระดับ PAF และ PAF-AH ไปในทางที่ดี จะเป็นการรักษาที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพสำหรับคนไข้ CSU ที่ต้องการรักษาด้วยยา H1RA

มีการศึกษาของ Martin K. Church ตีพิมพ์ใน British Journal of Dermatology<sup>11</sup> เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ rupatadine ขนาดสูง คือ 40 mg แบบ single dose ในการรักษาโรคลมพิษ ในอาสาสมัครชายที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 6 ราย

โดยใช้ histamine และ PAF กระตุ้นให้เกิดผื่นลมพิษขึ้น ขณะเดียวกันการศึกษานี้ก็ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันว่า rupatadine มีคุณสมบัติในการยับยั้ง PAF ได้จริงหรือไม่ด้วย โดยเป็น ex vivo study นำตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครชายสุขภาพแข็งแรง 4 ราย ที่ได้รับ rupatadine 40 mg (single dose) ไป incubate เป็นเวลา 5 นาที กับ PAF ผลการศึกษาพบว่า rupatadine 40 mg (single dose) ซึ่งเป็นขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำถึง 4 เท่า (rupatadine มี recommended dose อยู่ที่ 10 mg) มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการลดขนาดผื่นลมพิษที่กระตุ้นด้วย histamine และ PAF ได้ถึง 88% ในช่วงเวลาที่ใช้นานถึง 96 ชั่วโมง และพบว่า rupatadine มี PAF-receptor antagonism อย่างชัดเจนใน ex vivo study

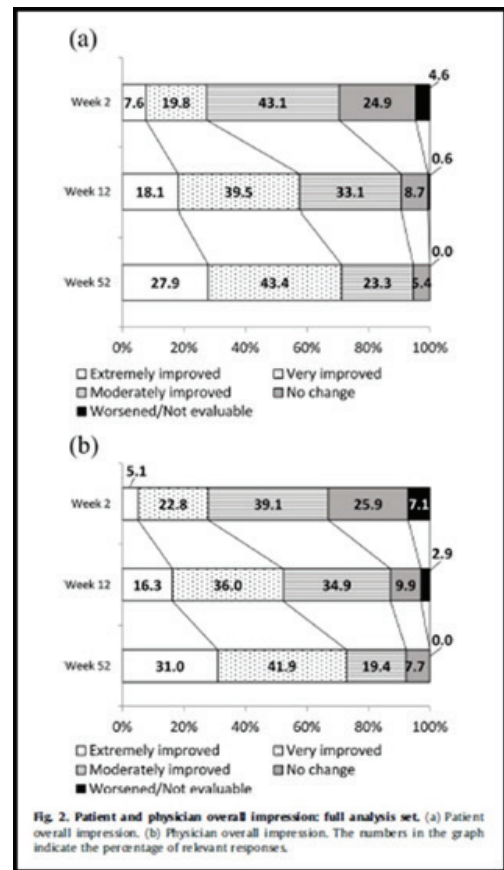


Church MK. Br J Dermatol. 2010;163(6):1330-2.

นอกจากนี้ เมื่อเร็ว ๆ นี้ ยังมีอีกการศึกษาหนึ่งที่น่าสนใจของ rupatadine โดย Michihiro Hide และคณะ ที่ตีพิมพ์ใน Journal of Dermatological Science<sup>12</sup> ที่เป็นการศึกษาแบบ multicenter, open-label clinical trial เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ rupatadine ในระยะยาวเป็นเวลาถึง 1 ปี และในขนาดที่ปรับขึ้นไปถึง 20 mg/day จากขนาดที่แนะนำ 10 mg/day เพื่อรักษาอาการคันจากสาเหตุต่าง ๆ รวมทั้งจากผื่นผิวหนังอักเสบ และจากโรคลมพิษเรื้อรังชนิดไม่ทราบสาเหตุ ในคนไข้ชาวญี่ปุ่นที่เป็นผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป จำนวน 206 ราย primary efficacy endpoint คือการเปลี่ยนแปลงของ total pruritus score จากเมื่อเริ่มต้นการศึกษาไปจนถึงสัปดาห์ที่ 2 ของการศึกษา ซึ่งเป็นช่วงที่คนไข้ได้รับการรักษาด้วย rupatadine ขนาด 10 mg เพียงวันละครั้ง และการเปลี่ยนแปลงของ total pruritus score จากสัปดาห์ที่ 3 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ซึ่งเป็นช่วงที่อนุญาตให้คนไข้ได้รับ rupatadine ด้วยขนาดที่ปรับขึ้นไปถึง 20 mg เพียงวันละครั้ง

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ย (95% CI) ของการเปลี่ยนแปลงจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษาไปจนถึงสัปดาห์ที่ 2 ของ total pruritus score อยู่ที่ -1.241 (-1.450, -1.033) (paired t-test,  $P < 0.001$ ) และผลในการลดอาการคันของ rupatadine ยังคงอยู่ต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ของการศึกษา (paired t-test,  $P < 0.001$ ) โดยมีรายงานของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions หรือ ADRs) ด้วยอุบัติการณ์โดยรวมอยู่ที่ 18.0% (45 events in 37 patients) แต่ไม่มีรายงานของ ADRs ที่มีความรุนแรง หรือที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่ง ADR ที่มีรายงานพบได้บ่อยก็คือง่วงนอนในเวลากลางวัน การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของ rupatadine ในการรักษาคนไข้ CSU, dermatitis และ pruritus โดย rupatadine ขนาด 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคันในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป และสามารถใช้ rupatadine ได้อย่างปลอดภัยในระยะยาว

กล่าวโดยสรุป rupatadine เป็นยาต้านฮีสตามีนตัวใหม่ในรุ่นที่ 2 ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลัก 2 อย่าง คือจับและยับยั้งการทำงานของ  $H_1$ -receptor และ PAF ควบคู่กันไป ซึ่งพบว่าการลดระดับ PAF เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาสำหรับคนไข้ CSU โดย rupatadine มีข้อมูลที่สามารถใช้ได้ทั้ง single dose และ up-dose



Hide M, et al. J Dermatol Sci. 2019;94(3):339-345.

## References

- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. Update 2013. Milwaukee (WI): World Allergy Organization;2013.
- Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. Dermatol Res Pract 2014;12:59e74.
- Gill P, Jindal NL, Jagdis A, et al. Platelets in the immune response: revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1424-32.
- Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. J Biochem. 2002;131:773-9.
- Izaki S, Yamamoto T, Goto Y, et al. Platelet-activating factor and arachidonic acid metabolites in psoriatic inflammation. Br J Dermatol. 1996;134:1060-4.
- Tjoelker LW, Stafforini DM. Platelet-activating factor acetylhydrolases in health and disease. Biochim Biophys Acta. 2000;1488:102-23.
- Chandrasekar L, Rajappa M, Sundar I, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. Platelets. 2014;25:162-5.
- Shibamoto T, Liu W, Cui S, et al. PAF, rather than histamine, participates in mouse anaphylactic hypotension. Pharmacology. 2008;82:114-20.
- Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. N Engl J Med. 2008;358:28-35.
- Ulabayar B, Yang BM, Cha HY, et al. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticarial predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study. Clin Transl Allergy. 2019;9:33.
- Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. Br J Dermatol. 2010;163:1330-2.
- Hide M, Suzuki T, Tanaka A, et al. Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with itching due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: A 12-month, multicenter, open-label clinical trial. J Dermatol Sci. 2019;94:339-45.