

抗組織胺藥物使用在兒童的安全性 (Safety of Antihistamines in Children)

廖淑眉 藥師

一、前言

在門診，一位焦慮的父親，訴說他五歲的小孩患有慢性異位性皮膚炎，不斷求醫，每次都會改善，卻無法根治，醫師處方 Fexofenadine (Allegra) 60 mg bid 給他五歲的小孩，他擔心抗組織胺藥物使用在六歲以下兒童的安全性，因此本文將探討抗組織胺藥物使用在兒童的安全性。

二、抗組織胺藥物的分類

抗組織胺藥物根據其引起鎮靜作用的傾向可分為兩代。第一代抗組織胺藥物因其能通過「腦血管障壁」(B.B.B.) 而易引起鎮靜及認知功能的損害，對於兒童的學習及專注力造成負面的影響，使得許多人害怕服用抗組織胺藥物，所以，當患者駕駛或操作重型機器時，使用這些抗組織胺必須非常小心；第二代抗組織胺藥物相較之下則較少鎮靜作用，因此，臨床上常見第一代抗組織胺藥用於睡前，減少白天工作注意力不集中，而第二代抗組織胺藥則可在白天使用。

早期的 Astemizole 及 Terfenadine 因被發現在單獨使用或與 CYP3A4 抑制劑併用時會與 CYP3A4 的抑制劑 (如 Azole antifungals : fluconazole, itraconazole, ketoconazole, micronazole ; Macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, troleandomycin) 產生嚴重的藥物交互作用，使其在體內的劑量過高，導致 QT 延長或造成 torsade de points 的症狀出現，引起嚴重的不規則性心跳而陸續下市，而其他第二代藥物因較少 Cytochrome P450 相關的藥物交互作用及心律不整的危險，因此也有少數人將其歸類為第三代藥物 (表一)。

【表一】抗組織胺藥物之分類

First generation	Second generation	
classical/sedating	nonsedating/cardiotoxic	(Third generation) nonsedating/noncardiotoxic
Brompheniramine Chlorpheniramine Diphenhydramine Promethazine Azatadine Cyproheptadine Hydroxyzine Meclizine Ketotifen Oxatomide	Astemizole Terfenadine (both removed from market)	Azelastine Cetirizine Ebastine Fexofenadine Loratadine Mizolastine Mequitazine

* 紅字藥物為本院使用之藥品

1. 第一代抗組織胺：

第一代藥物除了拮抗 Histamine receptor，亦具有阻斷 Cholinergic 及 5-HT receptor 之作用，因此會引起抗乙醯膽鹼症狀等副作用包括口乾、尿液滯留、便秘及腸胃道不適…等，曾出現因過量使用此類藥物而導致兒童引發抗膽鹼相關毒性反應甚至死亡的案例。此外，此類藥物對於中樞神經（CNS）具有刺激作用，易引起暴躁、神經質、過動、痙攣等症狀。2006 年 FDA 曾發佈 Promethazine 的安全警訊，建議兩歲以下的兒童不可使用此藥，因其具有引發致命性呼吸抑制的危險，即使兩歲以上的兒童使用也需特別小心。而在一項針對兒童使用 Alkylamine 類抗組織胺的毒性研究中，有 18 起死亡案例與 Pheniramine 及 Brompheniramine 有關，個案的平均年齡為 4 個月大。1996 年則有一項有關 Hydroxyzine 及 Diphenhydramine 影響兒童中樞系統的研究，其對象為 6-12 歲兒童，結果顯示 Hydroxyzine 及 Diphenhydramine 皆對認知功能有所損害，且 Hydroxyzine 明顯引起嗜睡現象。另外，也曾發生 Cyproheptadine 使用於 5 歲病患而引起攻擊性行為的 case report，可能與藥物具拮抗 Serotonin 性質有關。

2. 第二代抗組織胺：

第一代抗組織胺藥約在 1940 年代開發出來，多為短效藥品，一天要服用三至四次，第二代抗組織胺一天吃一至二顆即可，改變了慢性過敏性患者的生活品質，第二代抗組織胺藥物對 Cholinergic 及 Serotonin receptor 則較無拮抗作用，因此第二代抗組織胺藥物比第一代抗組織胺藥物明顯的減少鎮靜及抗膽鹼的副作用，第二代抗組織胺因其厭脂性 (lipophobic) 及高蛋白質結合率，使得它通過「腦血管障壁」(B.B.B.) 的機率較低，使這類藥品在中樞神經 (CNS) 的副作用較少，但並非完全"無鎮靜作用"，也並非完全沒有中樞神經 (CNS) 活性。第二代抗組織胺藥物目前使用極為普遍，但仍須注意的是，對於抗組織胺的反應有個人體質的差異性，許多病患需同時使用多種抗組織胺來治療，甚至少數患須加入類固醇或其他藥物方可控制，所以最好還是經由醫師處方較為安全。

以目前來說，第二代抗組織胺的藥物有 acrivastine、astemizole、azelastine、cetirizine、ebastine、fexofenadine、ketotifen、loratadine、mizolastine 及 terfenadine。主要的作用機轉為拮抗 H1 接受器，而這些作用劑可能是作用在過敏反應的媒介物質上，然而此作用在臨床上尚未被證實。大部份的第二代抗組織胺劑是藉由肝代謝成活性代謝物，才具有活性，特殊族群如：小孩、年長者、慢性腎疾病、肝功能不全者、孕婦，使用第二代抗組織胺要特別小心，需依個別的代謝情況調整劑量。

三、抗組織胺藥物使用在六歲以下兒童的安全性

許多抗組織胺藥物在仿單中的適用年齡皆為六歲以上，因此使用這類第二代抗組織胺於六歲以下的孩童，其安全性並未被確立。因兒童的代謝功能是從出生一直到青春期逐漸增加的，不像大人一樣完整，所以若 3~5 歲投與第二代抗組織胺可以給予糖漿製劑，但必須謹慎的監測。六歲以下的兒童使用第二代抗組織胺的起始作用時間比較長；會有比大人較高的血漿濃度；較大人易通過「腦血管障壁」(B.B.B.)；且排除較慢，所以有較可能發生不良作用。

Cetirizine 曾有數起使六歲以下兒童產生動眼危象 (Oculogyric

crisis)或肌肉張力異常，引發不隨意運動(Dystonic movements) 的案例，這可能與 Cetirizine 的 Dopamine 拮抗作用有關。

Fexofenadine 的仿單建議適用年齡為六歲以上，在 2003 年的一項研究指出，以 2-5 歲的病患為試驗對象，給予 Fexofenadine 30 mg bid 的實驗組與給予安慰劑的控制組在安全性試驗的數據上並無有意義的差異，說明了 Fexofenadine 在六歲以下兒童使用的安全性。而目前對於 Fexofenadine 使用在 2-5 歲兒童的最大劑量仍無相關研究，所以建議若此藥物需使用在 2-5 歲的病患，以研究中 30 mg bid 的劑量使用較為適當。臨床上少見因 Fexofenadine 過量而導致嚴重中毒之情形，但若超過安全劑量，仍不能排除有中樞神經 (CNS) 刺激作用之可能，因此針對 Fexofenadine 60 mg bid 的劑量，建議醫師將劑量減半，若確定使用此劑量，則提醒病患若出現中樞方面的症狀，立即停藥並回診，請醫師監測病患中樞或心臟方面功能。

針對 2 歲以下的病患應評估病患臨床狀況，做適當的選擇。若病患為急性全身過敏，應選用第一代藥物，因其 onset 較快，可迅速緩解症狀，且只要在安全劑量以內，便不易產生不良反應，事實上第一代藥物的不良反應常因為過量而引起，曾發生嬰兒使用過量 cyproheptadine 而導致 convulsion 的實際案例，因此院內針對三歲以下兒童常使用藥物：包括抗組織胺藥物超過每日極量時皆有特別警示。另外，Cyproheptadine 除用在過敏、感冒、皮膚炎等治療外，還可用於促進食慾 (off-label use)，因此常用於六歲以下兒童。表二為仿單建議能使用在六歲以下兒童的抗組織胺藥物。

【表二】仿單建議能使用在六歲以下兒童的抗組織胺藥物

First generation 第一代抗組織胺	Second generation 第二代抗組織胺
classical/sedating	nonsedating/noncardiotoxic
Brompheniramine Chlorpheniramine Diphenhydramine Promethazine Cyproheptadine Hydroxyzine Ketotifen	Cetirizine Loratadine Mizolastine Oxatomide Mequitazine

* 紅字藥物為本院使用之藥品

四、結語

雖然第一代抗組織胺通常較第二代容易引起鎮靜的副作用，但實際上此情形因個體差異而非絕對。若病患為慢性疾病需長期使用抗組織胺，則建議使用第二代藥物，以避免長期過多副作用之影響。但即使兒童使用安全性相對較高的抗組織胺藥物時，仍需特別注意使用劑量。

Reference

1. Simons, F E. Fraser, T G. Reggin, J D. Roberts, J R. Simons, K J. Adverse Central Nervous System Effects of Older Antihistamines in Children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996 Feb;7(1):22-7.
2. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf.* 2001;24(2):119-47.
3. William E. Berger. Pediatric Allergic rhinitis: antihistamine selection. *Clin Pediatr.* 2005;44(8):655-64.
4. Yokoyama H, Iinuma K, Yanai K, Watanabe T, Sakurai E, Onodera K. Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H1 antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography. *Methods*

Find Exp Clin Pharmacol. 1993;15(3):183-8.

5. Chae KM, Michael DT. Use and safety of antihistamines in children. *Dermatol Therapy*. 2000;13(4): 374-383.
6. Jumbelic MI, Hanzlick R, Cohle S. Alkylamine Antihistamine Toxicity and Review of Pediatric Toxicology Registry of the National Association of Medical Examiners: Report 4: Alkylamines. *Am J Forensic Med Pathol*. 1997 Mar;18(1):65-9.
7. Lanier R, Hampel FC, Milgrom H, et al. Fexofenadine has a similar safety and tolerability profile to placebo in children aged 2–5 years. *Proceedings of the 22nd EAACI Congress* 2003:238.