

Farmakodynamika a nowe koncepcje podawania leków przeciwhistaminowych w chorobach alergicznych

ocena stosunku ryzyko/korzyść

LAWRENCE M. DuBUSKE

Harvard Medical School, Boston, MA

Aspekty porównawcze terapii przeciwhistaminowej

Prawie 40 milionów Amerykanów ma objawy alergii górnych dróg oddechowych, co powoduje, że leki przeciwhistaminowe są jednymi z najczęściej stosowanych środków farmakologicznych. Chociaż obok histaminy wiele innych mediatorów wpływa na powstawanie objawów alergii, to jednak w leczeniu chorób alergicznych w znacznym stopniu skupiono się na lekach przeciwhistaminowych. Klasyczni antagoniści receptora H_1 nie są jednak w pełni selektywni dla receptora H_1 i mogą wywoływać szereg efektów dopaminergicznych, serotoninergetycznych i cholinergicznych, wywołując tym samym istotne objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy te są efektem zarówno farmakologicznej nieselektywności, jak i zdolności leków do łatwego przenikania przez barierę krew-mózg. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji spowodowały istotny postęp w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, ponieważ nie przenikają one tak łatwo przez barierę krew-mózg oraz zostały zaprojektowane jako leki o większej specyficzności do receptora H_1 . Dzięki temu wywołują one mniej objawów niepożądanych, przy porównywalnej skuteczności z klasycznymi lekami przeciwhistaminowymi używanymi w terapii alergicznego nieżyty nosa.

Wybór jednego spośród leków przeciwhistaminowych nowej generacji do leczenia alergicznego nieżyty nosa opiera się na ocenie jego właściwości farmakokinetycznych i spektrum wywoływanych reakcji niepożądanych. Szczególnie efekty kardiotoksyczne niektórych z leków przeciwhistaminowych wymagają uwagi. W dalszym ciągu badane jest działanie przeciwalergiczne i przeciwastmatyczne niektórych z tych leków. Podjęcie terapeutycznej decyzji o wyborze leku przeciw-

histaminowego wymaga od klinicysty podstawowej wiedzy na temat ich złożonych efektów działania.

W przeciągu pięćdziesięciu lat, od czasu kiedy klinicznie efektywni antagoniści receptora H_1 zostali wprowadzeni do medycyny, leki te stały się jednymi z najszerzej stosowanych grup leków na świecie [68]. Korzyści ze stosowania tych substancji stały się widoczne w kontrolowaniu objawów alergicznego nieżyty nosa – choroby dotykającej prawie 22% wszystkich Amerykanów [77] – jak również w kontrolowaniu objawów przewlekłej pokrzywki, atopowego zapalenia skóry i innych chorób alergicznych. Te wartościowe leki blokują aktywację receptorów H_1 , która może stymulować nerwy czuciowe, zwiększać przepuszczalność naczyń i produkcję śluzu. Blokowanie receptorów H_1 zapobiega udziałowi histaminy w wywoływaniu objawów alergicznego nieżyty nosa: świądu, kichania i kataru.

Leki przeciwhistaminowe chociaż mają podobne efekty działania, to jednak różnią się właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. W skład tej grupy leków wchodzi szereg chemicznie różniących się substancji posiadających tę samą farmakologiczną właściwość kompetytywnego antagonizowania działania histaminy poprzez jej receptory. Mają one podobną strukturę etylaminową, ale różnią się łańcuchami bocznymi, które właśnie determinują ich zróżnicowane właściwości farmakokinetyczne (wchłanianie, dystrybucję, eliminację). Większość antagonistów receptora H_1 wchłania się szybko i powoduje ustępowanie objawów w przeciągu 30 minut. Dawkowanie raz dziennie (lub maksymalnie dwa razy dziennie) jest możliwe dzięki utrzymywaniu się aktywności biologicznej tych leków jeszcze dłużej po wyeliminowaniu leku z surowicy.

Rodzaje leków przeciwhistaminowych

Przydatne klinicznie leki przeciwhistaminowe zostały opracowane w późnych latach 30. i 40. Ponieważ klasycyści antagoniści receptora H_1 nie są lekami selektywnymi dla miejsca wiązania receptora H_1 , wywołują szereg reakcji dopaminergicznych, serotonergicznych i cholinergicznych. Pierwsza generacja leków przeciwhistaminowych ma w swojej budowie pierścienie aromatyczne i podstawniki alkilowe, co powoduje, że mają one właściwości lipofilne, co z kolei wyjaśnia ich możliwości łatwego przenikania przez barierę krew – mózg [46]. W mózgu, leki przeciwhistaminowe hamują N-metylotransferazę histaminową lub blokują centralne receptory histaminergiczne. Leki te wywołują istotne objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, spowodowane brakiem selektywności do receptorów H_1 oraz właściwością łatwego przenikania bariery krew – mózg. Efektem stosowania nieselektywnych leków przeciwhistaminowych mogą być cztery rodzaje działań niepożądanych ze strony OUN: pobudzające, neuro-psychotyczne, obwodowe lub depresyjne [46].

W latach 80. zsyntetyzowano niesedatywne leki przeciwhistaminowe, głównie dzięki wytworzeniu substancji ze spolaryzowanym łańcuchem bocznym, powodującym mniejszą rozpuszczalność w tłuszczach. To odkrycie pozwoliło na blokowanie receptorów histaminowych bez znaczących objawów ubocznych ze strony OUN. Dla niektórych z tych substancji zwiększono również specyficzność wiązania z receptorem H_1 . Pierwszym niesedatywnym lekiem przeciwhistaminowym zaaprobowanym przez *Food and Drug Administration* była terfenadyna, a następnie astemizol, loratadyna i fexofenadyna. Nowsze antyhistaminiki, takie jak cetyryzyna i azelastyna, pomimo selektywności do receptora H_1 , mogą powodować efekt sedatywny.

Nowsze leki wywołują mniej objawów ubocznych w porównaniu do starszych, sedatywnych leków. Jakkolwiek, w większości badań okazały się one tak samo skuteczne w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, jak leki pierwszej generacji.

Następnie odkryto, że niektóre trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, w szczególności doxepin, posiadające silne właściwości blokujące receptory H_1 , są przydatne w leczeniu chorób związanych z aktywacją receptorów H_1 , takich jak przewlekła pokrzywka. Efekt działania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych utrzymywał się długo, a odpowiedź receptorów H_1 w skórze była zahamowana jeszcze do dwóch tygodni po zaprzestaniu leczenia tymi lekami. Okazało się, że doxepin jest silnym antagonistą receptora H_1 . Warto podkreślić, że

terfenadyna została oryginalnie zsyntetyzowana w trakcie poszukiwania nowych leków przeciwpsychotycznych [43].

Trzy podtypy receptorów histaminowych

Osiemdziesiąt pięć lat temu sir Henry Dale wykazał, że histamina jest istotnym mediatorem odpowiedzi alergicznej i od tego czasu nasza wiedza na temat złożoności odpowiedzi alergicznej i kaskady związanej z nią mediatorów znacznie się poszerzyła.

Histamina jest znajdowana we wszystkich tkankach ciała, chociaż największe jej stężenia stwierdzono w płucach, komórkach tucznych i bazofilach. Ekspozycja uczulonego gospodarza na uczulający antygen prowadzi do mostkowania przynajmniej dwóch cząsteczek IgE obecnych na tych komórkach, wywołując uwolnienie z nich histaminy i innych mediatorów zapalnych. Histamina wywołuje, poprzez receptory histaminowe H_1 znajdujące się na zakończeniach nerwów, mięśniach gładkich i komórkach gruczołowych, szereg reakcji, takich jak: bąbel i zaczerwienienie w skórze, skurcz i wydzielanie śluzu w oskrzelach, obrzęk i podrażnienie śluzówki w nosie oraz obrzęk i spadek ciśnienia w trakcie uogólnionej reakcji anafilaktycznej.

Oprócz receptora H_1 zidentyfikowano jeszcze dwa inne podtypy receptorów histaminowych. Pod koniec lat 70. poznanie żołądkowo-jelitowego działania receptorów H_2 pozwoliło na zsyntetyzowanie antagonistów tych receptorów i wprowadzenie ich do leczenia wrzodów dwunastnicy i refluksowego zapalenia przełyku oraz chorób związanych z nadreaktywnością żołądka. Efekt działania antagonistów receptora H_2 w odpowiedzi alergicznej jest mniej poznany, chociaż pojedyncze badania sugerują, że mogą być one skuteczne w leczeniu przewlekłej pokrzywki, reakcji anafilaktycznej oraz mogą wpływać na rozkurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu i podwyższyć poziom cAMP [82].

Najpóźniej poznany podtypem receptorów histaminowych jest receptor H_3 . Receptory H_3 mogą być istotnymi modulatorami syntezy i uwalniania histaminy w neuronach mózgowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Mogą one również zmniejszać uwalnianie histaminy z komórek tucznych oraz uwalnianie z bezzmielinowych włókien C w drogach oddechowych prozapalnych tachykinin. Tym samym mogą mieć istotne znaczenie w leczeniu chorób zapalnych dróg oddechowych [2]. Sugeruje się również, że receptor H_3 może działać jako autoreceptor w przekazywaniu nerwowym cholinergicznym na poziomie zwojów autonomicznych w drogach oddechowych [33].

Porównanie reakcji niepożądanych

Klasy czni antagoniści receptora H_1 . Ponieważ większość antagonistów receptora H_1 ma relatywnie porównywalną siłę wiązania z receptorem histaminowym, ich kliniczna przydatność jest często oceniana na podstawie profilu działań niepożądanych. Do grupy antyhistaminików pierwszej generacji należą: triploidyna, diphenhydramina, chlorpheniramina i hydroxyzyna. Ponieważ klasyczne leki przeciwhistaminowe nie są selektywne tylko dla receptorów H_1 oraz przenikają barierę krew – mózg, wywołują one szereg reakcji dopaminergicznych, serotonergicznymi i cholinergicznymi [47].

Znane są 4 typy reakcji niepożądanych:

- Działanie pobudzające, obejmujące zwiększenie apetytu, kurcz mięśni, napady padaczki, bezsenność wywołana działaniem antycholinergicznymi, nerwowość, podrażnienie, drżenia i tachykardię.
- Działanie neuropsychotyczne obejmujące niepokój, splątanie, depresję oraz rzadko halucynacje i psychozy.
- Neurologiczne działanie obwodowe spowodowane blokadą cholinergiczną, takie jak: rozszerzenie źrenic, niewyraźne widzenie, suchość w ustach, zatrzymanie moczu, zaparcia i impotencja. Rzadko mogą występować parestezje i porażenie.
- Działanie depresyjne składające się z: uspokojenia, senności, obniżenia czujności i zdolności poznawczych. Ważną konsekwencją takiego działania jest upośledzenie zdolności do prowadzenia pojazdów. Nasenne właściwości diphenhydraminy są tak silnie zaznaczone, że lek ten wykorzystywany jest jako wydawany bez recepty lek ułatwiający zasypianie.

Przedawkowanie tych leków wiązano ze śpiączką, działaniem pobudzającym OUN (napady padaczki, dyskinezje, dystonie) lub z działaniem neuropsychiatrycznym obejmujące halucynacje i psychozy [47, 68]. Rzadko stwierdzano objawy ataksji, delirium i narkolepsji.

Większość starszych osób stosujących klasyczne antyhistaminiki należy do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Klinicyści oceniający zmianę stanu psychicznego u starszych pacjentów powinni pytać o stosowanie antyhistaminików, ponieważ objawy te mogą być wynikiem działań niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem. Pacjenci stosujący przewlekłe te leki mogą nie być świadomi występowania takich działań niepożądanych, jak upośledzenie oceny sytuacji i względne upośledzenie umysłowe.

Przewlekła terapia lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji jak np. chlorpheniraminą wydaje się być mniej skuteczna z klinicznego punktu

widzenia wraz z upływem kolejnych tygodni. Obserwacja ta doprowadziła do postawienia pytania o występowanie u pacjentów oporności na stosowane przez szereg tygodni leki z tej grupy. W badaniach pacjentów stosujących chlorpheniraminę przez trzy tygodnie, poziom zahamowania testów skórnych z histaminą korelował z poziomem leku w surowicy ocenianym po 3 dniach i 3 tygodniach leczenia [5]. W obu analizowanych punktach czasowych, poziom chlorpheniraminy w surowicy hamował wywoływaną histaminą reakcję skórną w postaci bąbla, sugerując tym samym brak zmniejszenia skuteczności leku. Natomiast obserwowany klinicznie spadek skuteczności leczenia u pacjentów leczonych chlorpheniraminą przez trzy dni w porównaniu do okresu trzytygodniowego, był w rzeczywistości związany ze stopniowym obniżaniem się poziomu współpracy pacjentów. Ten brak współpracy związany był z występowaniem objawów niepożądanych po stosowaniu chlorpheniraminy takich jak senność, lekkie bóle głowy, objawów cholinergicznego działania jak suchość w ustach i zatrzymanie moczu. Tak więc, to objawy niepożądane związane ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji mogą ograniczać tolerowanie przez pacjenta przez dłuższy okres czasu stosowanego leku.

Przydatność kliniczna tych leków budzi coraz więcej wątpliwości, ze względu na dostępność leków przeciwhistaminowych drugiej generacji. Niektórzy lekarze zalecają stosowanie pojedynczej dawki leku antyhistaminowego pierwszej generacji przed snem w celu obniżenia kosztów terapii, ponieważ działanie sedatywne leku będzie występowało podczas snu, natomiast efekt zahamowania receptorów H_1 będzie utrzymywał się dłużej niż działanie sedatywne. Niektóre badania pokazują, że objawy niepożądane ze strony OUN znikają w przeciągu około 8 godzin od zażycia [1], inne badania jednak wskazują, że senność może się utrzymywać jeszcze następnego dnia rano [26], jak również są dane sugerujące, że leki te mogą być przyczyną ciężkich wypadków drogowych [13].

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji. Leki drugiej generacji stanowią istotny terapeutyczny postęp, ze względu na ich korzystny stosunek ryzyko/korzyść. Chociaż prezentują one podobne właściwości wiązania receptora H_1 , różnią się od klasycznych antyhistaminików brakiem działania cholinergicznego i serotonergicznego. Pomimo przynależności tych leków do tej samej grupy, różnią się one między sobą swoimi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi.

Leki te różnią się nasileniem działania sedatywnego. W obiektywnych badaniach, placebo jak i antagoniści receptora H_1 drugiej generacji

wywoływały porównywalny stopień działania nasennego i upośledzenia funkcji OUN. Terfenadyna, astemizol, loratadyna i fexofenadyna pozbawione są działania sedatywnego. Cetyryzyna i azelastyna mogą wywoływać działanie sedatywne przy stosowaniu zalecanych dawek. Ponieważ leki przeciwhistaminowe drugiej generacji mają małe powinowactwo lub całkowity brak powinowactwa do receptorów cholinergicznym muskarynowych, nie powodują one suchości w ustach i innych objawów działania antycholinergicznego, jak objawy niepożądane żołądkowo-jelitowe. Większość leków nie wykazuje działania antyserotonergicznego i tym samym nie wywołuje pobudzenia apetytu lub nieadekwatnego przyrostu masy ciała. Jakkolwiek, efekt taki był opisywany po stosowaniu astemizolu i ketotifenu [29, 39].

Nie stwierdzono dotychczas efektu powstawania oporności przy dłuższym stosowaniu tych leków. Skuteczność blokowania przez te leki receptorów H₁ w skórze [83, 67, 8] i skuteczność w leczeniu alergicznego nieżyty nosa nie ulegała istotnemu zmniejszeniu podczas badań trwających od 4 do 12 tygodni.

Godzina podawania leku może wpływać na efektywność działania substancji. Terfenadyna podawana o godz. 19 jest bardziej efektywna niż podawana o godz. 7 rano w zahamowaniu bąblowej reakcji w skórze i zahamowaniu reakcji rumieniowej [72]. Jeżeli mamy możliwość wyboru, to pojedyncza dawka leku powinna być raczej podawana wieczorem, a nie rano.

Również poziom ekspozycji na alergen może wpływać na skuteczność tych leków. Na przykład, w szczycie sezonu pylenia, efektywność terfenadyny najczęściej radykalnie się zmniejsza, również astemizol prezentuje zmniejszenie skuteczności działania.

Istnieją dane sugerujące, że poza zahamowaniem działania histaminy, niektóre z nowszych leków modulują również uwalnianie mediatorów z aktywowanych immunologicznie komórek, zwiększając tym samym ich kliniczną skuteczność. Dwa z objawów odpowiedzi alergicznej – kichanie i katar – są również efektywnie kontrolowane przez leki przeciwhistaminowe pierwszej i drugiej generacji. Kontrolowanie innego z objawów odpowiedzi alergicznej, obrzęku błony śluzowej nosa, wymaga jednak zastosowania leków zmniejszających obrzęk, takich jak np. pseudoephedryna.

Farmakokinetyka

Terfenadyna. Terfenadyna była pierwszym z nie działających sedatywnie leków przeciwhistaminowych wprowadzonych na rynek i jest często

lekiem referencyjnym przy ocenie innych niesedatywnych antyhistaminików. Terfenadyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez cytochrom P450 CYP3A4, złożony układ oksydacyjny wątroby, przez C-oksydację do aktywnego kwasowego metabolitu (karboksy-terfenadyny lub metabolitu I terfenadyny) oraz przez N-dealkilację do nieaktywnego metabolitu. Podczas pierwszego przejścia przez wątrobę 99% terfenadyny ulega metabolizmowi. Aktywny karboksylowany metabolit, metabolit I terfenadyny, ma czas dystrybucji 2-4 godz., ulega eliminacji w ciągu 17 godz., oraz prezentuje około 30% antyhistaminowej aktywności terfenadyny. Uważa się, że aktywny metabolit może być wykorzystywany terapeutycznie, ponieważ nie wykazuje on niepożądanego działania kardiotoxycznego jak terfenadyna.

Terfenadyna szybko zdobyła dużą popularność po wprowadzeniu na rynek. Jednakże ostatnie badania pokazujące jej niepożądane interakcje lekowe mogące wywoływać niebezpieczne arytmie zwracają uwagę na potencjalne problemy związane z jej szerokim stosowaniem.

Fexofenadyna. Fexofenadyna jest metabolitem terfenadyny. Nie posiada właściwości powodujących arytmie serca. Eliminowana jest ze stolcem, poprzez wydzielanie jelitowe, w małym stopniu ulega metabolizmowi w wątrobie.

Astemizol. Cechą charakterystyczną astemizolu jest jego wydłużony czas działania. Wymaga podawania przez około 4 tygodnie w celu osiągnięcia stałego poziomu (8-10 ng/ml). W badaniach reakcji bąblowej i rumieniowej, wymaga nawet do 8 tygodni oczekiwania, żeby reakcja bąblowa powróciła do normy. A przypadku reakcji rumieniowej w 8 tygodniu powraca ona tylko do poziomu 30-40 % wartości normalnych. Lek ten jest także o wiele bardziej selektywny dla receptorów histaminowych obwodowych niż centralnych. Terfenadyna, loratadyna i cetyryzyna mają początek działania bardzo szybki, w przeciągu godzin, podczas gdy astemizol rozpoczyna swoje działanie w ciągu dwóch dni, osiągając szczyt działania po 4 dniach. U niektórych pacjentów stosujących astemizol obserwowano zwiększony apetyt. Astemizol ma porównywalny profil interakcji lekowych jak terfenadyna, ale dodatkowo należy zwrócić uwagę na możliwość kumulacji leku oraz przypadkowe przedawkowanie spowodowane jego długim okresem półtrwania.

Astemizol jest w znacznym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę; jego głównym metabolitem jest desmetylo-astemizol. Bardzo silnie (około 97%) wiąże się z białkami osocza [39]. Niewydolność wątroby powoduje

podwyższenie stężenia astemizolu, a zwiększony poziom leku (nawet tak niski jak 20-30 mg/d) może stanowić ryzyko wystąpienia arytmii serca.

Loratadyna. Loratadyna, strukturalnie podobna do azatadyny, jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H_1 . Jest co najmniej tak skuteczna jak wcześniejsze antyhistaminiki i terfenadyna. Stwierdzono, że jest ona 10 razy słabsza w działaniu w stosunku do centralnych receptorów H_1 niż obwodowych.

W terapii alergicznego sezonowego nieżytu nosa zalecaną dawką jest 10 mg. Loratadyna podlega w znacznym stopniu metabolizmowi do deskarboksytoksylokratadyny podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Fakt ten czyni ją podatną na interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez ten sam układ cytochromu P 450. Ponieważ loratadyna jest także metabolizowana przez dwa inne enzymy cytochromu P 450, CYP3A4 i CYP2D6, jej metabolizm stwarza mniejsze ryzyko.

Nie stwierdzano wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych, nawet przy stosowaniu wysokich dawek leku (40 g) oraz, gdy podawano loratadynę jednocześnie z makrolidami lub lekami przeciwwgrzybiczymi. Czas półtrwania wynosi 7-11 godzin, czas półtrwania metabolitu loratadyny to 17-24 godziny. Oba te czasy ulegają wydłużeniu u osób starszych.

Cetyryzyna. Cetyryzyna jest karboksylowym metabolitem hydroxyzyny. Trzy główne cechy charakteryzują ten antyhistaminik: wysokie powinowactwo do receptora H_1 , niski poziom metabolizmu oraz obecność nie związanego z receptorami H_1 działania na komórki biorące udział w patogenezie alergii. Selektywność cetyryzyny w stosunku do receptorów H_1 została potwierdzona. Lek w znacznie mniejszym stopniu wiąże się z receptorami serotoninowymi, dopaminowymi i alfa adrenergicznymi niż niektóre inne leki przeciwhistaminowe, włączając hydroxyzynę [51].

Chociaż wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji cetyryzyny, jej farmakokinetyka jest istotnie upośledzona u pacjentów z dysfunkcją wątroby. Podczas terapii cetyryzyną opisywane były czasami samoistnie ustępujące zaburzenia testów badających funkcje wątroby [73].

Działania niepożądane sercowo-naczyniowe

Jednoczesne zastosowanie antagonisty receptora H_1 i leków powodujących zahamowanie biotransformacji antagonisty przez złożony układ funkcji oksydacyjnych cytochromu P 450 enzymu CYP3A4 w wątrobie może powodować szereg interakcji lekowych. Ten układ enzymatyczny jest

głównym mechanizmem detoksyfikacji i usuwania leków z organizmu; niektóre leki muszą być aktywowane przez te enzymy zanim będą prezentować swoją biologiczną aktywność. W wyniku genetycznego zróżnicowania, występuje różna ilość izoenzymów P 450, a tym samym pewne leki metabolizowane są w sposób zróżnicowany. Zniszczenie komórek wątrobowych, ich dysfunkcja oraz niektóre leki mogą hamować aktywność enzymatyczną cytochromu P 450; może to powodować wydłużenie okresów półtrwania leków, wydłużenie czasu ich działania i powodować objawy niepożądane. Enzymy te mogą być również hamowane przez naturalnie występujące flawonoidy obecne w soku z grapefruitów [30].

Cetyryzyna i fexofenadyna w minimalnym stopniu są metabolizowane przez wątrobę. Interakcje lekowe związane z aktywowaniem lub zahamowaniem działania układu enzymów metabolizujących nie były stwierdzane i opisywane w badaniach dawka - odpowiedź z cetyryzyną [59]. W badaniach dawka - odpowiedź z cetyryzyną w dawkach 20 i 60 mg (2 i 6-krotnie większych od zalecanych) nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT [60].

Do leków hamujących enzymy P 450 i wydłużających okres półtrwania niezmiennych leków: terfenadyny, astemizolu i loratadyny, i tym samym uniemożliwiających lub spowalniających ich działanie, należą:

- ketoconazol, itraconazol, i prawdopodobnie inne imidazolowe leki przeciwwgrzybicze
- erytromycyna, klarytromycyna, troleandomycyna, i prawdopodobnie inne antybiotyki makrolidowe.

Ponieważ istnieje zależność między stężeniem terfenadyny i obserwowanym wydłużeniem odstępu QT, można zauważyć występowanie kardiotoxycznych stężeń terfenadyny przy jednoczesnym stosowaniu ketokonazolu [37] i erytromycyny [35]. W obu przypadkach stwierdza się znamienne podwyższenie średniej powierzchni pod krzywą dla karboksylowanej terfenadyny. Istnieją pewne sugestie, że występowanie wielopostaciowego częstoskurczu komorowego lub napadu *torsade de pointes* (TDP) można wiązać także ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji (diphenhydraminy) [71].

Do leków przeciwinfekcyjnych, nie powodujących znaczącego wzrostu stężenia w osoczu leków przeciwhistaminowych i ich metabolitów należą azytromycyna i flukonazol [37]. Arytmie mogą być również powodowane zbyt dużymi dawkami leków, hypokalemią (indukowaną diuretykami) oraz zespołem wrodzonego wydłużenia odstępu QT. Pacjenci zażywający leki wydłużające odstęp QT (np. chinidyna) są także w grupie zwiększonego ryzyka.

Niektóre cechy różniące pacjentów mogą odgrywać istotną rolę w pojawianiu się niepożądanych reakcji sercowo-naczyniowych przy stosowaniu drugiej generacji leków przeciwhistaminowych. Wewnątrz-pochodnie zwiększone ryzyko występuje u pacjentów z wydłużonym odstępem QT (wrodzonym lub wtórnym do niedokrwiennej choroby serca lub nadczynności tarczycy) oraz u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby (którzy mają zwiększone ryzyko zarówno wydłużenia QT i ryzyko nagłej śmierci sercowej oraz mają zmniejszoną zdolność do metabolizowania antagonistów receptora H₁) [18]. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci zażywający więcej niż jeden antyhistaminik, pacjenci z nadciśnieniem, wymagający diuretyków, pacjenci z hypokalemią lub hypomagnezemią oraz pacjenci stosujący leki antyarytmiczne. Pacjenci na płynnej diecie białkowej oraz pacjenci z anorexią mogą prezentować zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe, które również zwiększają ryzyko TDP [71].

Oczywiście, szczególną uwagę należy zachować przy przepisywaniu leku z zagrażającymi życiu komplikacjami w celu terapii choroby nie stanowiącej zagrożenia życia. Jednakże, jeżeli weźmiemy pod uwagę fakt, że miliony pacjentów stosują leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, to jednak reakcje niepożądane zagrażające życiu zdarzają się bardzo rzadko. W badaniu 596 000 pacjentów Medicaid, eksponowanych 1,1 miliona razy na terfenadynę, stwierdzono tylko 1,6 sytuacji zagrażającej życiu arytmii komorowej na 10 000 ekspozycji na lek [54]. Dodatkowo, badania farmakoepidemiologiczne z terfenadyną wykazały, że wydłużenie odstępu QT > 440 ms było związane ze stosowaniem erythromycyny lub współwystępowaniem choroby sercowo-naczyniowej. Jakkolwiek trzeba zauważyć, że w badaniach tych stwierdzono przy stosowaniu terfenadyny jeden przypadek nagłej śmierci, 27 epizodów omdleń i 33 przypadki arytmii komorowych.

Z 250 przypadków komplikacji sercowo-naczyniowych po zażyciu terfenadyny zgłoszonych do roku 1993, większość była spowodowana zbyt dużą dawką leku, interakcją lekową z ketoconazolem lub itrakonazolem, marskością wątroby lub innymi licznymi czynnikami ryzyka [68]. Jednak, jednoczesne stosowanie terfenadyny z ketoconazolem lub innymi podobnie działającymi lekami nie zmniejszyło się w istotnym stopniu od 1990 roku kiedy to ostrzeżono lekarzy o tych interakcjach w listach „Dear Doctor” [37].

Stwierdzono około 50 przypadków TDP po podaniu astemizolu, zwykle związanych z wysokimi dawkami przy przedawkowaniu leku, występującymi wcześniej problemami z sercem, niewydolnością

wątroby (włączając marskość) lub zaburzeniami metabolicznymi [68]. Nie stwierdzono przypadków TDP przy stosowaniu loratadyny lub cetyryzyny [68]. Długi okres półtrwania astemizolu (104 godz.) i jego powolna eliminacja mogą zwiększać ryzyko potencjalnych reakcji niepożądanych [71].

Badania dawka – odpowiedź z terfenadyną pokazują, że wysokie dawki leku (180 –300 mg) były związane ze znamionym wydłużeniem odstępu QT, ale efekt ten nie był obserwowany przy stosowaniu dawki 60 mg [62]. W badaniu 245 pacjentów zauważono, że u 75 % osób zażywających jednocześnie terfenadynę i erythromycynę nie wystąpiły napady TDP i objawy innych zaburzeń kardiologicznych [53]. Fakt ten można tłumaczyć występowaniem indywidualnych różnic w elektrofizjologii komórek serca lub występowaniem izoenzymów cytochromu P 450 metabolizujących terfenadynę [37]. Z punktu widzenia klinicysty leczącego pacjentów, niemożliwym jest przewidzenie u kogo wystąpią, a u kogo nie, komplikacje kardiotoksyczne.

Objawami klinicznymi TDP są zawroty głowy, bóle głowy, omdlenie/zapaść, nieregularne bicie serca lub kołatanie serca. Nagła śmierć jest również możliwa. W celu rozpoznania tej arytmii niezbędne jest wykonanie badania EKG [71].

Elementem przepowiadającym i diagnostycznym dla tej jednostki jest wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie, który poprzedza wystąpienie TDP u większości pacjentów [4]. Trzeba jednak pamiętać, że TDP może rozwinąć się bez wcześniejszego wydłużenia QT oraz że nie u wszystkich osób z wydłużonym QT pojawi się TDP, co poddaje w wątpliwość relacje przyczynowo-skutkowe wydłużonego QT i TDP [50].

Podobnie do innych niesedatywnych leków, metabolizm loratadyny hamowany jest przez erythromycynę i leki przeciwgrybicze. Jednakże, wydłużenie odstępu QT nie było związane ze zwiększeniem pola powierzchni pod krzywą dla tego leku. Powodem tego może być fakt, że loratadyna w odróżnieniu od terfenadyny, nie blokuje kanałów potasowych późnej repolaryzacji nawet przy dużo wyższych stężeniach niż spotykanych w klinice [28]. Fexofenadyna nie wiąże się w istotnym stopniu z repolaryzacyjnymi kanałami potasowymi i inaczej niż terfenadyna, nie jest związana z wydłużeniem odstępu QT lub arytmiami komorowymi.

Loratadyna, cetyryzyna lub fexofenadyna mogą być bezpiecznymi lekami alternatywnymi przy kontynuacji leczenia w miejsce terfenadyny lub astemizolu u pacjentów z ryzykiem pojawienia się TDP.

Piśmiennictwo

- Alford C., Rombaut N., Jones J., Foley S., Idzikowski C. et al.: Acute effects of hydroxyzine on nocturnal sleep and sleep tendency the following day: a C-EEG study. *Human Psychopharmacology*. 1992; 7: 25-35.
- Arrang J.M.: Pharmacological properties of histamine receptor subtypes. *Cell Molecular Biol*. 1994; 40: 273-279.
- Arrang J.M., Garbarg M., Lancelot J.C., Lecomte J.M. et al.: Highly potent and selective ligands for histamine H₃ receptors. *Nature*. 1987; 327: 117-123.
- Ben-David J., Zipes D.P.: Torsades de pointes and proarrhythmia. *Lancet* 1993; 341: 1578-1582.
- Bantz. *Annals of Allergy* 1987; 59: 341-346.
- Barnes C.L., McKensie C.A., Webster K.D., Poinsett-Holmes K.: Cetirizine: a new non-sedating antihistamine. *Ann. Pharmacotherapy* 1993; 17: 464-470.
- Billardon M., Feroldi E., Fondarai J.A.: Interet de Zyrtec dans les rhinites saisonnieres. In French. *La Revue du Practicien-Medecine Generale* 1992; 6: 293-296.
- Bousquet J., Chanal I., Skass-Brociek W., Lemonier C., Michel F.B.: Lack of subsensitivity to loratadine during long-term dosing during 12 weeks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 248-253.
- Buttman G., Pedrali P., Arendt C., and Rihoux J.P.: *Ann Allergy* 1990; 64: 224-228.
- Campoli-Richards D.M., Buckley M.M.T., Fitton A.: Cetirizine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria. *Drugs* 1990; 40: 762-781.
- Charlesworth E.N., Kagey-Sobotka A., Norman P.S. et al.: Effect of cetirizine on mast cell mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 83: 905-912.
- Charpin D., Birnbaum J., Pirson F., Vervloet D.: Comparative, double-blind study of cetirizine and astemizole in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 243. Abstract 397.
- Cimbura G., Lucas D.M., Bennett R.C., Warren R.A., Simpson H.M.: Incidence and toxicological aspects of drugs detected in 484 fatally-injured drivers and pedestrians in Ontario. *J. Forensic Sci.* 1982; 27: 855-867.
- Cistero et al.: *Ann Allergy* 1992; 69: 124.
- Clee Br. J.: *Diseases Chest* 1984; 78: 180-183.
- Coyle A.J., Lefort J., Vargaftig B.B.: *Br. J. Pharmacol. Year*: 103: 1520-1524.
- Cuss F., Gulbenkian A., Egan R., Danzig M., Kreutner W.: *Clin. Exp. Allergy* 1990; 20: 57.
- Day C.P., James O.F.W., Butler T.J., Campbell R.W.F.: QT Prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423-1428.
- De Vos C., Maleux M.R., Baltes E., Golbert J.: Inhibition of histamine and allergen skin wheal by cetirizine in four animal species. *Ann. Allergy* 1987; 59: 278-282.
- Dorsch W., Ring J., Strasster T.B., Auch-Dorsch E.: *Health Sci. Rev.* 1988; 3/1: 18-20.
- Drazen J.M., Hirschman C., Macklem P.T., Paquwels R., Permutt S., Persson C.: The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. *ST Holgate ed. Oxford, Blackwell* 1989; 108-150.
- Emery D.L., Siegel M.I., Cuss F.M., Danzig M.R., Fish J.E., Peters S.P.: *Clin. Exp. Allergy* 1990; 20: 40.
- Estelle F. et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 21(5): 372.
- Fadel R., David B., Herpein-Richard N. et al.: Effects of cetirizine on human eosinophil and neutrophil activation in vitro. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1991; 95: 158-62.
- Falliers C.J., Brandon M.J., Bachman R. et al.: Double-blind comparison of cetirizine and placebo in the treatment of seasonal rhinitis. *Ann. Allergy* 1991; 66(3): 257-302.
- Goetz D.W., Jacobson J.M., Apaliski S.J., Repperger D.W., Martin M.E.: Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine. *Ann. Allergy* 1991; 67: 448-454.
- Goetz D.W., Jacobson J.M., Murnane J.E. et al.: Prolongation of simple and choice reaction time in a double-blind comparison of twice-daily hydroxyzine versus terfenadine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 316-22.
- Good A.P., Rockwood R., Schad P.: Loratadine and ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 207-209.
- Gran S.M., Goa K.L., Fitton A., Sorking E.M.: Ketotif en: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990; 40: 412-448.
- Guenberich F.P., Kim D.H.: In vitro inhibition of dihydropteridine oxidations and aflatoxin B₁ activation in human liver microsomes by naringenin and other flavonoids. *Carcinogen* 1992; 11: 2275-2279.
- Harcup J.W., Hawkes G., Saul P.A.: The efficacy and sedative profile of astemizole and cetirizine in the treatment of grass pollen hay fever in general practice. *Brit. J. Clin. Practice* 1993; 47: 131-135.
- Holgate S.T., Abraham W.M., Barnes P.S., Lee T.B.: The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. *ST Holgate, ed. Oxford, Blackwell* 1989: 179-221.
- Holgate S.T.: Antihistamines in the treatment of asthma. *Clin. Review Allergy* 1994; 12: 65-78.
- Honig P.K., Wortham D.C., Zamani K., Mullin J.C., Conner D.P. et al.: The effect of fluconazole on the steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 53: 630-636.
- Honig P.K., Woosleu R.L., Zamani K., Conrier D.P., Cantilena Jr L.R.: Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 231-238.
- Honig P.K., Wortham D.C., Zamani K., Cantilena L.R.: Comparison of the effect of the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin and azithromycin on terfenadine steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic parameters. *Drug Investigation* 1994; 7: 148-156.
- Honig P.K., Wortham D.C., Zamani K., Conner D.P., Mullin J.C., Cantilena L.R.: Terfenadine-ketoconazole interaction. *JAMA* 1993; 12: 1513-1518.
- Howarth P.H., Emanuel M.B., Holgate S.T.: Astemizole, a potent histamine H₁-receptor antagonist: effect in allergic rhinoconjunctivitis, on antigen and histamine induced skin wheal responses and relationship to serum levels. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18: 1-8.
- Janssens M.M.L.: Astemizole. A non-sedating antihistamine with fast and sustained activity. *Clin. Rev. Allergy* 1993; 11: 35-63.
- Kaiser H.B.: Cetirizine in allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1993; 4: 44-46.
- Kopferschmitt-Kubler. *Ann. Allergy* 1990; 65: 501-503.

42. Kyan-Aung U., Hallsworth M., Haskard D., DeVos C., Lee T.: The effects of cetirizine on the adhesion of human eosinophils and neutrophils to cultured human eosinophil and neutrophil activation in vitro. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1992; 90: 270-272.
43. Masheter B.C.: Terfenadine: the first non-sedating antihistamine. *Clin. Rev. Allergy* 1993; 11: 5-34.
44. Mansmann Jr B.C., Altman R.A., Berman B.A., Buchman E., Dockhorn R.J. et al.: Efficacy and safety of cetirizine therapy in perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 1992; 68: 348-353.
45. McMenamin P.: Costs of hay fever in the United States in 1990. *Ann. Allergy* 1994; 73: 35-39.
46. Meltzer E.O.: An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 1097-1110.
47. Meltzer E.O.: Comparative safety of H₁-receptor antihistamines. *Ann. Allergy* 1991; 67: 625-633.
48. Michel L., DeVos C., Dubertiet L.: Cetirizine effects on the cutaneous allergic reaction in humans. *Ann. Allergy* 1990; 65: 512-516.
49. Michel L., DeVos C., Rihoux J.P., Burtin C., Benveniste J.I., Dubertret L.: Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acethar release and eosinophil recruitment in human skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 101-109.
50. Morganroth J.: Relations of QTc prolongation on the electrocardiogram to torsades de pointes; definitions and mechanisms. *Am J Cardiol* 1993; 72: 10B-3B.
51. Naclerio R.M.: The effect of antihistamines on the immediate allergic response. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 1993; 108: 723-730.
52. Panayotopoulos.: *Ann. Allergy* 1990; 65: 146-148.
53. Piepho R.W.: Current status of second-generation antihistamines. *Intern. Med. Alert.* 1993; 15/16: 126-7.
54. Pratt C.M., Hertz R.P., Ellis B.E., Shaw M., Crowell S.P.: What is the risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia on terfenadine (Seldane)? Interpretation and limitations of an observational cohort study. *Am. J. Cardiol.* in press, 1994.
55. Rafferty P., Jackson L., Smith R., Holgate S.T.: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 268A.
56. Redier H., Chanez P., DeVos C. et al.: Inhibitory effect of cetirizine on the bronchial eosinophil recruitment induced by allergen inhalation challenge in allergic patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 215-224.
57. Rihoux J.P., Mariz S.: Cetirizine: a review of its pharmacologic properties and therapeutic efficacy. *Clin. Rev. Allergy* 1993; 11: 65-88.
58. Roman I.J., Danzig M.R.: Loratadine: a review of recent findings in pharmacology, pharmacokinetics, efficacy and safety, with a look at its use in combination with pseudoephedrine. *Clin. Rev. Allergy* 1993; 11: 89-110.
59. Sale M.E., Woosley R.L., Barby J.T. et al.: Lack of electrocardiographic effects of cetirizine in healthy humans (Abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 258.
60. Sale M.E., Woosley R.L., Barby J.T., Yeh J., Chung M.: Lack of electrocardiographic effects of cetirizine in healthy humans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 258.
61. Sanders R.L., Dockhorn R.J., Alderman J.L., McSorley P.A., Wenger T.L. et al.: Cardiac effects of acrivastine compared to terfenadine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 183.
62. Schuller JACZ 1984; 74: 49-60.
63. Simons F.E.R.: Evolution of H₁-receptor antagonist treatment. *Ann. Allergy* 1993; 71: 282-7.
64. Simons F.E.R., McMillan J.L., Simons K.J.: A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 540-547.
65. Simons F.E.R., Simons K.J.: Pharmacokinetic optimization of histamine H₁-receptor antagonist therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 21: 372-393.
66. Simons F.E.R., Watson W.T.A., Simons K.J.: Lack of subsensitivity to terfenadine during long-term terfenadine treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 1068-1075.
67. Simons F.E.R.: H₁-receptor antagonists: comparative tolerability and safety. *Drug Safety* 1994; 10: 350-380.
68. Simons F.E.R.: H₁-receptor antagonists: Does a dose-response relationship exist. *Ann. Allergy* 1993; 71: 592-597.
69. Simons E.R., Simons K.K.J.: The pharmacology and use of H₁-receptor antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330(23): 1663-1669.
70. Smith S.J.: Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 1994; 111: 348-54.
71. Sorkin B.M., Heel R.C.: *Drugs* 1985; 29: 34.
72. Spencer C.M., Faulds D., Peters D.H.: Cetirizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993; 46: 1055-1080.
73. Storms W., Middleton E., Dvorin D., Kemp J., Spector S.L., Newton J., Perhach J.I.A.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 75: 167. Abstract.
74. Togias. *Annals of Allergy* 1989; 63: 465-489.
75. Tucker A., Weir E.K., Reeves J.T., Grover R.F.: *Am. J. Physiol.* 1975; 229: 1008-1013.
76. Turkeltaub P.C., Gergen P.J.: Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976 to 1980. *NHANES II. Ann. Allergy* 1991; 67: 147-54.
77. Volkerts E.R., Van Willigenberg A.P.P., Van Laar M.W., Maes R.A.A.: Does cetirizine belong to the new generation of antihistamines? An investigation into its acute and subchronic effects on highway driving, psychometric test performance and daytime sleepiness. *Human Psychopharm. Clin. Exper.* 1992; 7: 227-238.
78. Walsh G.M., Moqbel R., Hartnell A. et al.: Effects of cetirizine on human eosinophil and neutrophil activation in vitro. *Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1991; 95: 158-62.
79. Walsh G.M.: The anti-inflammatory effects of cetirizine. *Clin. Exper. Allergy* 1994; 24: 81-65.
80. Walsh J.K., Muehlbach M.J., Schweitzer P.K.: Stimulated assembly line performance following ingestion of cetirizine or hydroxyzine. *Ann. Allergy* 1992; 69: 195-200.
81. Wasserman.: *Ann. Allergy* 1987; 59: 1-3.
82. Watson W.T.A., Simons K.J., Chen X.Y., Simons F.E.R.: Cetirizine: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in children with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 457-464.
83. Wyngaarden J.B., Seever M.B.: The toxic effects of antihistaminic drugs. *JAMA* 1951; 145: 277-282.