

Działanie sedacyjne leków przeciwhistaminowych

Prof. dr hab. n. med.
Marek Jutel

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Alergologii AM we Wrocławiu

Kierownik kliniki
Prof. dr hab. n. med. Bernard
Panaszek

T E R A P I A

The sedating effects of antihistamines

S U M M A R Y

The majority of patients and physicians does not realize the complexity of the sedating drug effects and pay attention only to drowsiness.. Thus, sedation is also defined by the impairment of higher mental abilities including memory. The procedural memory is associated with operational abilities like driving of the motorized equipment whereas declarative memory reflects education. In the consequence. Not all the patients, who develop sedation experience subjective state of sleepiness or lethargy. On the contrary some patients with sleepiness are able to perform specific tasks. In the consequence many patients do not realize the sedation and resume risky activities. It is also important to realize the sedation is not only an adverse effect during treatment but also can also be attributed to sleep impairment and decreased quality of life caused by allergic rhinoconjunctivits.

Większość lekarzy i pacjentów nie uświadamia sobie złożoności działania sedacyjnego leków, sprowadzając ten problem jedynie do senności. Tymczasem na sedację składają się zarówno zaburzenia ilościowe świadomości, jak właśnie senność, czy zmęczenie, a także zmiany jakościowe, które obejmują m.in. np. zaburzenia pamięci deklaratywnej i proceduralnej, czy też zaburzenia percepcji. Nie wszyscy pacjenci z objawami sedacji odczuwają ilościowe zaburzenia świadomości, czyli senność. Ponadto nie wszyscy pacjenci z objawami senności mają zaburzenia pamięci i percepcji w odniesieniu do określonego zadania. W konsekwencji wielu pacjentów nie uświadamia sobie działania sedacyjnego leków i podejmuje aktywność, która może okazać się niebezpieczna. Należy także pamiętać, że sedacja może być związana nie tylko z działaniem leku, ale także wpływem choroby na jakość życia i sen, który wpływa na funkcjonowanie centralnego układu nerwowego.

Jutel M.: Działanie sedacyjne leków przeciwhistaminowych. Alergia, 2007, 1: 9-11

Co to jest sedacja?

Poniższy artykuł jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy zastosowanie leków o działaniu sedacyjnym wpływa istotnie na procesy fizjologiczne, które decydują o naszych zdolnościach intelektualnych i osobowości. Czy obok łatwej do zaobserwowania przez

pacjentów senności dochodzi do zaburzenia takich procesów jak utrzymanie uwagi i koncentracji, poprawność psychomotoryczna, pamięć, uczenie, podejmowanie decyzji? Czy przewlekłe stosowanie leków przeciwhistaminowych może wpływać na osobowość? Funkcje poznawcze zależą od możliwości koncentracji i utrzymania uwagi w stanie czuwania. Te funkcje ulegają zaburzeniu podczas stosowania leków o działaniu sedacyjnym takich jak narkotyki, leki przeciwdepresyjne, leki psychotropowe, czy też leki przeciwhistaminowe.

Należy zdać sobie sprawę jak złożone są poszczególne procesy poznawcze i wynikające z tego trudności w ich kształtowaniu. Pamięć, czyli reprezentacja doznań, przeżyć i elementów środowiska zewnętrznego i wewnętrznego jest związana z przechowywaniem informacji w formie engramów - śladów pamięciowych. Engram jest to trwała zmiana w układzie nerwowym wywołana przez chwilowe pobudzenie. Uczenie polega na tworzeniu nowych lub przekształcaniu starych engramów. Przypominanie to przywoływanie engramów.

Pamięć kształtuje się w kilku ważnych fazach. Tzw. pamięć bezpośrednia lub natychmiastowa jest niezauważalna, jednak engramy pamięciowe są przechowywane dość długo i mogą zostać przywołane z podświadomości np. podczas hipnozy. Pamięć krótkotrwała, zwana także roboczą pozwala na przechowywanie informacji przez kilka minut lub godzin. Natomiast pamięć długotrwała lub inaczej skonsolidowana utrzymuje się przez wiele lat.

Procesy uczenia są także bardzo złożone. Wystarczy wspomnieć o różnych ich typach. Mamy zatem m.in.

- uczenie związane z pamięcią gatunkową, bardzo ważne dla przetrwania, związane z percepcją,
- uczenie poza świadomością – awersywne,
- czy też zwłaszcza ostatnio bardzo nadużywane wpajanie, czyli „pranie mózgu”.

Rola histaminy w centralnym układzie nerwowym

Zastanawiające jest w jak dużym stopniu złożone funkcje mózgu zależą od działania jednego mediatora, jakim jest histamina.

Histamina jest bardzo ważnym neuromediatorem, który wywiera swoje działanie poprzez aktywację 3 typów receptorów H1, H2, H3. Neurony histaminergiczne są zlokalizowane głównie w tylnej części podwzgórza (1). Te neurony mają połączenia z różnymi częściami mózgu, głównie z podwzgórzem i jądrem migdałowatym (1,2,3). Stwierdzono, że aktywność neuronów histaminergicznych zwiększa się podczas fazy czuwania i zmniejsza podczas snu (4, 5).

Histamina reguluje homeostazę endokrynologiczną organizmu poprzez wpływ na wydzielanie hormonów podwzgórzowych, decyduje o stanie świadomości, cyklach snu, progu bólu, odczuwaniu pragnienia i łaknienia, regulacji ciśnienia krwi, napięciu mięśni, motoryce, a nawet funkcjach seksualnych (6,7).

Z drugiej strony ma też wpływ na przewlekłe procesy zapalne w obrębie układu nerwowego, które decydują o rozwoju takich schorzeń neurologicznych jak choroby neurodegeneracyjne (np. ch. Alzheimera), czy stwardnienie rozsiane (8). Ocena behawioralna zmutowanych mszy pozbawionych receptora histaminowego H1 wykazuje spowolnienie ruchowe i emocjonalne, zanik reakcji obronnych, zmniejszenie agresji i osłabienie zdolności poznawczych (9). Także skłonność do alkoholizmu może mieć związek ze stanami lękowymi występującymi u osób z obniżonym na skutek polimorfizmu N-metyltransferazy histaminowej (HNMT) stężeniem histaminy w mózgu.

Wpływ leków przeciwhistaminowych na CUN

Zdolność do przenikania leków przeciwhistaminowych do CUN przez barierę krew- mózg jest tym większa im wyższa jest ich lipofilność, niższa masa cząsteczkowa i niższe powinowactwo do tzw. pompy zależnej od glikoproteiny-P, która jest umiejscowiona w endotelium w obrębie naczyń centralnego układu nerwowego (11-13). Pozytronowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radioaktywnej doxepiny ¹¹C wykazała, że leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji blokują 50 to 90 procent receptorów histaminowych H1 w obrębie kory czołowej, skroniowej, hypokampa i mostu (14).

Leki przeciwhistaminowe, zwłaszcza pierwszej generacji po przejściu przez barierę krew-mózg blokują nie tylko układ histaminergiczny, ale także neurony serotoninerdyczne, cholinergiczne, adrenergiczne powodując objawy sedacji.

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji bardziej swoiście blokują receptory histaminowe i w znacznie mniejszym stopniu penetrują do CUN (11-13). Jednak zaznaczają się wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami tej grupy.

Stwierdzono, że fexofenadyna nie penetruje do mózgu i zupełnie nie blokuje receptorów histaminowych w jego obrębie. Natomiast cetyryzyna blokuje nawet do 30% receptorów H1 w CUN (15).

Podobnie jak w przypadku innych sedujących leków oraz etanolu, większość ludzi nie zdaje sobie sprawy z działania sedacyjnego leków przeciwhistaminowych. Jest to szczególnie widoczne, kiedy pacjenci są poddani obiektywnym testom oceniającym sedację. W wielu badaniach randomizowanych z podwójnie ślepą próbą wykazano statystycznie znamienne różnice w działaniu sedacyjnym pomiędzy lekami pierwszej i drugiej generacji (15-23).

Z tego względu opracowano wiele testów mających na celu obiektywną ocenę poszczególnych wyższych funkcji poznawczych (18-22).

Bardzo często zdarza się, że brak działania sedacyjnego w jednym teście nie wyklucza stwierdzenia sedacji w innym. Należy pamiętać, że większość testów jest wykonywana u zdrowych osób kontrolnych, a nie u pacjentów z alergicznym nieżytem spojówek i nosa, które też wpływają na funkcje poznawcze i senność. Ponadto mała masa ciała oraz niewydolność wątroby i nerek, stosowanie leków lub spożycie alkoholu mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (16-18).

W wielu badaniach wykazano, że zdolność do prowadzenia pojazdów jest upośledzona w większym stopniu przez zastosowanie leków pierwszej generacji niż alkoholu 106. Należy zwrócić szczególną uwagę na zastosowanie leków przeciwhistaminowych u osób starszych oraz pacjentów z zaburzeniami poznawczymi na innym tle (19).

Wykazano także, że leki przeciwhistaminowe w znacznym stopniu mogą odpowiadać za zmniejszenie wydajności pracy, wypadki przy pracy oraz wypadki komunikacyjne (24-26). Obecnie jedynie, fexofenadyna, desloratadyna i loratadyna są dopuszczone do zastosowania przez pilotów komunikacyjnych i wojskowych. Należy pamiętać, że

Tabela 1 Testy oceniające poprawność psychomotoryczną – pamięć proceduralna

• test jazdy po autostradzie – ocena odchylenia od osi jezdni – (standard deviation of lateral position SDLP)
• jazda za samochodem – ocena zdolności do utrzymania równej odległości od poprzedzającego samochodu
• test utrzymania pozycji – zdolność do utrzymania trójkąta w pozycji pionowej za pomocą joysticka komputerowego

zastosowanie leków pierwszej generacji wieczorem może skutkować objawami zmęczenia i bólami głowy i sedacją przez cały kolejny dzień (27). Stosunkowo rzadko obserwuje się pojawianie się klinicznej tolerancji tych objawów w czasie stosowania leków przeciwhistaminowych (28). Ponadto konieczne są dalsze badania służące ocenie działania sedacyjnego leków przeciwhistaminowych u dzieci, osób w wieku podeszłym, z chorobami przewlekłymi oraz, może przede wszystkim pacjentów z objawami atopii (29,30).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że jakkolwiek prawidłowe leczenie alergicznego nieżytu spojówek i nosa prowadzi do zmniejszenia uczucia zmęczenia poprzez poprawę snu i jakości życia to należy zwrócić uwagę na działanie sedacyjne leków przeciwhistaminowych. Wykazano znamienne różnice w działaniu sedacyjnym nie tylko pomiędzy lekami pierwszej i drugiej generacji, ale także w obrębie leków drugiej generacji. Należy uwzględnić działanie sedacyjne zwłaszcza przy wyższym niż standardowe dawkowaniu. W takich sytuacjach wskazane jest stosowanie leków pozbawionych działania sedacyjnego, nie penetrujących do mózgu.

Tabela 2 Testy poznawcze i psychometryczne- pamięć deklaratywna

• Test zapamiętywania wyrazów
• Test podzielności uwagi
• Test logiczny syntaktyczny
• Ocena mrugającego światła - critical flicker fusion (CFF)

Piśmiennictwo:

1. Panula P, Karlstedt K, Sallmen T et al. The histaminergic system in the brain: structural characteristics and changes in hibernation. *J Chem Neuroanat* 2000; 18:65–74.
2. Steinbusch HW. Distribution of histaminergic neurons and fibers in rat brain. Comparison with noradrenergic and serotonergic innervation of the vestibular system. *Acta Otolaryngol* 1991; 479 (Suppl.):12–23.
3. Onodera K, Yamatodani A, Watanabe T, Wada H. Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Prog Neurobiol* 1994; 42:685–702.
4. Yamatodani A, Inagaki N, Panula P, Itowi N, Watanabe T, Wada H. Structure and functions of the histaminergic neuron system. In: 256 E. L. W Born GVR, ed. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1991; 243–83.
5. Onoe H, Yamatodani A, Watanabe T et al. Prostaglandin E2 and histamine in the posterior hypothalamus. *J Sleep Res* 1992; (Suppl 1), 166-175.
6. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:121-30.
7. Yokoyama H. The role of central histaminergic neuron system as an anticonvulsive mechanism in developing brain. *Brain Dev* 2001;23:542-7.
8. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation. *Int Arch Allergy Clin Immunol*. 2005, 137, 82-92.
9. Yanai K. In vivo behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience* 1998, 87: 479-88.
10. Oroszi G. Alcoholism: The role of the functional Thr105Ile variant of HNMT in the anxiety induction and vulnerability to alcoholism. *Clinical & Experimental Research* 2005, 35:125-37.
11. Timmerman H. Factors involved in the absence of sedative effects by the second generation antihistamines. *Allergy* 2000;55: Suppl 60:5-10.
12. Chishty M, Reichel A, Siva J, Abbott NJ, Begley DJ. Affinity for the P-glycoprotein efflux pump at the blood-brain barrier may explain the lack of CNS side-effects of modern antihistamines. *J Drug Target* 2001;9:223-8.
13. Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS. P-glycoprotein limits the brain penetration of non-sedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos* 2003;31:312-8.
14. Okamura N, Yanai K, Higuchi M, et al. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine. *Br J Pharmacol* 2000;129:115-23.
15. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002;72:409-14.
16. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2000;15:Suppl 1:S3-S30.
17. Welch MJ, Meltzer EO, Simons FER. H1-antihistamines and the central nervous system. In: Simons FER, ed. *Histamine and H1-antihistamines in allergic disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2002:337-88.
18. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance: a randomized, placebo-controlled trial in the Iowa Driving Simulator. *Ann Intern Med* 2000;132:354-63.
19. Simons FER, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:157-60.
20. Nicholson AN, Handford ADF, Turner C, Stone BM. Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74:809-15.
21. Ridout F, Shamsi Z, Meadows R, Johnson S, Hindmarch I. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover investigation of the effects of fexofenadine hydrochloride 180 mg alone and with alcohol, with hydroxyzine hydrochloride 50 mg as a positive internal control, on aspects of cognitive and psychomotor function related to driving a car. *Clin Ther* 2003;25:1518-38.
22. E. L. Theunissen, A. Vermeeren, A. C. M. van Oers, I. van Maris and J. G. Ramaekers. A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:250–258.
23. Cockburn IM, Bailit HL, Berndt ER, Finkelstein SN. Loss of work productivity due to illness and medical treatment. *J Occup Environ Med* 1999;41:948-53.
24. Finkle WD, Adams JL, Greenland S, Melmon KL. Increased risk of serious injury following an initial prescription for diphenhydramine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:244-50.
25. Soper JW, Chaturvedi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorpheniramine in aviation accident pilot fatalities, 1991-1996. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:1206-9.
26. Kay GG, Plotkin KE, Quig MB, Starbuck VN, Yasuda S. Sedating effects of AM/PM antihistamine dosing with evening chlorpheniramine and morning terfenadine. *Am J Managed Care* 1997;3:1843-8.
27. Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med* 1997;157: 2350-6.
28. Vuurman EFPM, van Veggel LMA, Uiterwijk MMC, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
29. McCormick DR, Milgrom H. Children's school performance is not impaired by short-term administration of diphenhydramine or loratadine. *J Pediatr* 2001;138:656-60.

Zamknij

Drukuj