

„Dobre i złe” leki antyhistaminowe

Prof. dr hab. n med.

Edward Zawisza¹

Mgr

Karolina Zawisza²

¹ Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych Górnych Dróg Oddechowych
Szpital Bielański Warszawa
SZPAS Wydział Nauki o Zdrowiu

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii
UM w Warszawie

Kierownik:
Prof. nadzw. UM dr hab. n. med.
Bolesław Samoliński

² Studentka I Wydziału Lekarskiego WUM

T E R A P I A

"Good and bad" antihistamines.

S U M M A R Y

The use antihistamines by taxi-bus drivers and airpilots has been extensively debated for several years. Several examined data on sedation and impairment levels with class I and II antihistamines has been presented. Experimental and clinical data indicated that feksofenadine can be safely recommended for use in individuals involved in skilled activities such as pilots, bus and taxidrivens.

U kierowców taksówek, autobusów oraz pilotów stosowanie leków antyhistaminowych jest szczególnie ryzykowne. Wszystkie leki antyhistaminowe pierwszej generacji jak i niektóre drugiej generacji nie są wskazane w leczeniu chorób alergicznych w/w grup. Wieloletnie doświadczenie wskazuje, że feksofenadyna jest najbezpieczniejszym antyhistaminikiem polecanym pacjentom z grup dużego ryzyka.

Zawisza E.: „Dobre i złe” leki antyhistaminowe. Alergia, 2009, 3: 25-27

Okresowy i stały, alergiczny nieżyt nosa jest często jednostką chorobową atakującą około 20% populacji. Częstość jej występowania wzrasta. Genetyczne i środowiskowe czynniki są odpowiedzialne za ten wzrost. Leki antyhistaminowe pierwszej generacji zostały wprowadzone w latach 50 –tych ubiegłego wieku. Skutecznie blokują objawy histaminoergiczne na błonach śluzowych i skórze.(4, 5)

Niestety ich stosowanie związane jest z objawami ubocznymi. Do najczęstszych należy senność, zaparcia i zaburzenia widzenia. Późniejsze wprowadzenie leków II generacji znacznie zmniejszyło stosowanie leków I generacji. Leki II generacji mogą być stosowane w większych niż zalecane dawkach bez wywołania objawów ubocznych. Jednak niektóre z nich (cetyryzyna) stosowane w zalecanych lub wyższych dawkach mogą wykazywać znaczne działanie nasenne i uspakajające. Leki takie jak feksofenadyna i loratadyna w zalecanych dawkach szybko tłumią objawy alergiczne okresowych jak i całorocznych

nieżytych górnych dróg oddechowych. W badaniach klinicznych feksofenadyna w dawkach do 690 mg na dobę nie wykazuje żadnych objawów ubocznych ze strony centralnego układu nerwowego. (1, 2, 3, 4)

Feksofenadyna w wielu krajach w tym w Anglii i Stanach Zjednoczonych jest polecana przez stowarzyszenia lotnicze jako lek antyalergiczny do stosowania przez pilotów i innych pracowników obsługi lotnisk. (15, 16, 17)

Należy pamiętać, że uspokojenie i senność mogą być wynikiem samej choroby alergicznej lub objawów ubocznych jednego z licznych leków

antyhistaminowych stosowanych u pacjenta. Często występuje u pacjenta tolerancja na objawy senności i nie zdaje on sobie sprawy z tego, że jednocześnie występują zaburzenia w czasie wykonywania precyzyjnych czynności. (1, 2)

Należy pamiętać, że pojęcie senność zawiera dwa aspekty.

- W pierwszym klasycznym, występuje senność w ciągu dnia, krótkie okresy ubytku przytomności oraz dezorientacja.
- Drugi aspekt często pomijany przez pacjenta i lekarza to upośledzenie funkcji poznawczych, zaburzenia w tzw. pamięci krótkotrwałej uwagi, koordynacji i funkcji psychomotorycznych.
- Wiele badań przeprowadzono w celu oceny działań ubocznych takich leków jak: loratadyna, cetyryzyna, feksofenadyna i akrywastyna. (5, 6, 7, 8)
- W jednym z ostatnich badań obejmujących 43000 osób cierpiących na choroby alergiczne ustalono, że senność występowała po zażyciu cetyryzyny 3,5 razy częściej niż po loratadynie. Podobnie też po akrywastynie senność występowała 2,8 razy częściej niż po loratadynie. Nie było statystycznie znamienych różnic pomiędzy feksofenadyną a loratadyną. (9, 10, 11, 12)

Powikłania w przebiegu leczenia lekami antyhistaminowymi

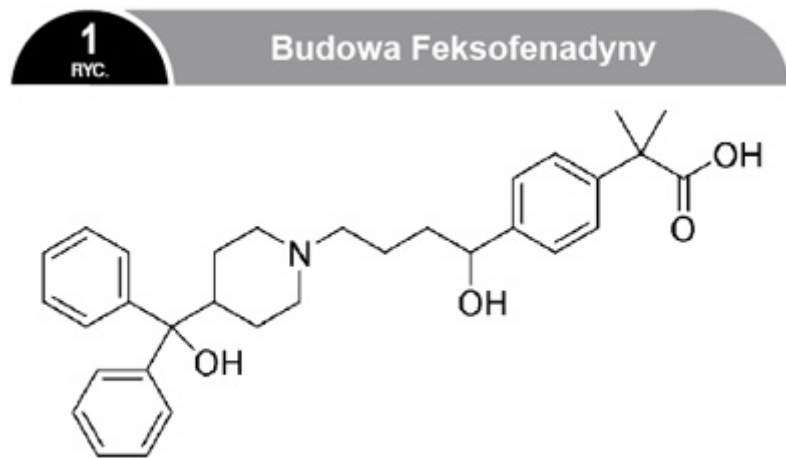
Powikłania w przebiegu leczenia lekami antyhistaminowymi występują znacznie częściej po antyhistaminikach I generacji niż II. Dotyczą one zarówno przewlekłego stosowania wysokich dawek, jak i jednorazowego przyjęcia wielokrotnionej dawki leku, np. w celach samobójczych. Wszyscy antagoniści receptorów H1 są odwracalnymi, kompetycyjnymi inhibitorami receptorów histaminowych. Niektóre leki pierwszej generacji takie jak difenhydramina, klemastyna i prometazyna są także silnymi inhibitorami receptorów muskarynowych. Dlatego też wywołują one tzw. zespół antycholinergiczny (przyspieszenie akcji serca, suchość skóry i błon śluzowych, rozszerzenie źrenic, zatrzymanie moczu, agitację). Blokady H1 mogą zaburzać korową neurotransmisję i blokować szybkie kanały sodowe.

Działania te mogą nasilać sedacje. Ale także wywoływać stany pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego (aktywacja napadów padaczkowych).

Blokada kanałów sodowych w komórkach serca prowadzi do poszerzenia odcinka Q-T i dysrytmii.

Ekspozycja na antyhistaminik (doksylamina) może prowadzić do rhabdomyolizy.

Mechanizm tego toksycznego działania jest nieznany. Uważa się, że doksylamina ma



bezpośredni toksyczny wpływ na mięśnie. Prawdopodobnie poprzez uszkodzenie sarkolemy. Cyproheptadyna blokuje receptory serotoninowe. Ostatnio odkryto jej podwójne działanie. Blokuje ona nie tylko receptory H1 ale także H3. Wykazuje także charakterystyczne dla leków antydepresyjnych działanie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny. Fenotiazynowe leki antyhistaminowe, do których zaliczamy prometazynę mają blokujące działanie na receptory α -adrenergiczne. Efekt ten jest odpowiedzialny za hypotensję. Receptory H1 znajdujące się także na sebcocytach. Istnieją też naukowe przesłanki do stosowania leków antyhistaminowych w leczeniu trądziku.

Istnieje 6 strukturalnych klas antyhistaminików:

- alkiloaminy: bromfeniramina, chlorfeniramina, dekschlorfeniramina, feniramina, triprolidina
- etanoloaminy: karbinoksamina, klemastyna, dimenhydramina, difenhydramina, doksyłamina
- etylenodiaminy: perylamina, tripelenamina,
- piperidiny; cyproheptadyna, feksofenadyna, loratadyna
- fenotiazyny: prometazyna, trimeprazyna
- piperazyny: cetirizyna, cyklizina, hydroksyzyna, levocetirizyna, meclizina

Feksofenadyna, loratadyna, dezloratadyna, cetyryzyna i levocetirizyna są obwodowo, selektywnie działającymi blokerami receptorów H1. Feksofenadyna jest z nich najsilniejsza.(17, 18, 19, 20)

Grupa ta zwana antyhistaminikami II generacji ma tą przewagę nad pozostałymi lekami antyhistaminowymi, że działa selektywnie, obwodowo oraz ma bardzo niski współczynnik łączenia się z α -adrenergicznymi i cholinergicznymi receptorami. Poprawność tych leków wynika z tego, że są one dobrze tolerowane. Leki te są powszechnie stosowane w leczeniu pyłkownic i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

Nowa klasa blokerów H1 (pochodne norpiperidiny i imidazoazopiny) jest podawana obecnie badaniom klinicznym.

Częstość występowania objawów toksycznych

Amerykańskie Towarzystwo do Oceny Objawów Ubocznych Leków NPDS (American Association of Poison Control Centers National Poison Data System) stwierdziło, że leki antyhistaminowe wywołują objawy słabo i średnio nasilone u 3,6% pobierających je pacjentów z czego u 0,090% objawy toksyczne zakończyły się śmiercią pacjenta.(17) Większość zgonów występowała po ekspozycji na difenhydraminę. Niebezpieczeństwo difenhydraminy polega na tym, że może ona wywołać pobudzenie i drgawki. Po zażyciu dawek większych może wystąpić rabdomiolisis i acidosis.

Od 1990 do 2005 roku Amerykański Instytut Medycyny Lotniczej, podał że leki antyhistaminowe były współodpowiedzialne w 338 przypadkach za różnego typu wypadki lotnicze. Niebezpieczny jest też trend wzrostowy, w którym w roku 1990 podejrzewano, że leki antyhistaminowe były współodpowiedzialne za wypadki lotnicze w 4%, a w 2005 roku wskaźnik ten wzrósł aż do 11%.

Wpływ wieku pacjenta

Dane z NPDS wykazują, że najwięcej objawów toksycznych po zażyciu leków antyhistaminowych występuje u dzieci młodszych niż 6 lat.

Szczególnie dotyczy to objawów pobudzenia i skłonności do napadów padaczkowych.

Dzieci ze względu na liczne reakcje alergiczne na alergen wziewny i pokarmowy często zażywają różne leki antyhistaminowe. Czasami są to kuracje wieloletnie.

Klinicyści zwracają uwagę na nieuzasadnione stosowanie leków antyhistaminowych w zapaleniach ucha środkowego u dzieci. (13, 14, 15)

Charakterystyczne cechy z wywiadu

Należy podejrzewać wpływ toksyczny klasycznych leków antyhistaminowych u każdego pacjenta, u którego występują majaczenie (delirium), senność, drgawki oraz inne objawy antycholinergiczne. Szczególnie dotyczy to pacjentów zażywających bardzo silne leki antyhistaminowe z grupy alkiloamin. W objawach ubocznych dominuje tu pobudzenie. Objawy senności występują tu dużo rzadziej. Chlorfeniramina działa supresyjnie na widzenie przestrzenne oraz na koordynację wzrokowo-mięśniową.

U pochodnych ethanolaminy występuje silne działanie atropinowe. Często też występują tu objawy senności, drgawki oraz wydłużenie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Doksylamina może wywołać rabdomiolizę i uszkodzenie nerek.

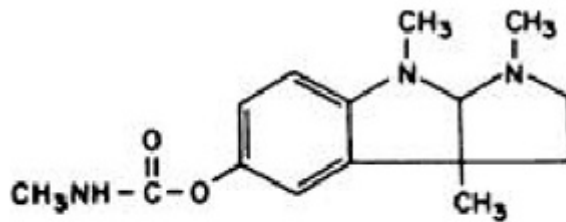
Pochodne fenotiazyny wywołują znaczący wpływ antycholinergiczny przy równoczesnym niewielkim wpływie na układ pokarmowy.

Pochodne piperidiny charakteryzują się długim okresem działania oraz nieznaczącym wpływem antycholinergicznym. Leki z grupy piperazyny charakteryzują się silnym działaniem blokującym receptory H1 i wywołują w różnym stopniu objawy senności (3, 10, 11).

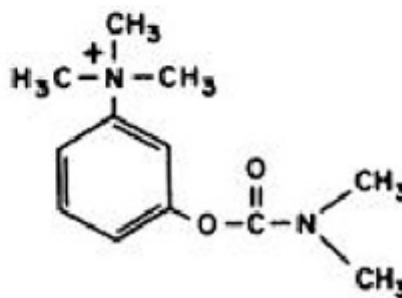
Farmakokinetyka

Wszystkie antyhistaminiki są dobrze wchłaniane po podaniu doustnym. Stężenie szczytowe w surowicy krwi osiągają po 3 godzinach. Jednak wpływ tłumiący reakcję alergiczne występuje już po 30 minutach do 2 godzin. Czas trwania ich działania

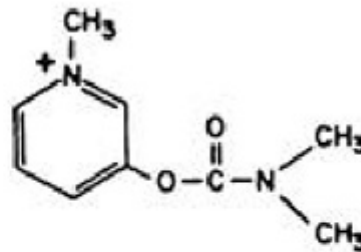
2 RYC. Budowa chemiczna leków stosowanych w zatruciu lekami antyhistaminowymi i innymi wywołującymi efekt antycholinergiczny



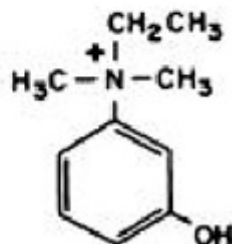
Physostigmine
(Antilirium)



Neostigmine
(Prostigmine)



Pyridostigmine
(Mestinon)



Edrophonium
(Tensilon)

występuje od 3 do 24 godzin. Droga metabolizmu wątrobowego jest najczęstszą drogą eliminacji tych leków z ustroju. Cyklosporyna A i rifampicina zmniejszają wychwyty wątrobowy feksofenadyny.

Objawy fizykalne

Dla zapamiętania objawów fizykalnych po zatruciu lekami antyhistaminowymi dobry jest następujący zwrot mnemotechniczny. Pacjent jest „suchy jak kość, czerwony jak burak, rozpalony (gorący) jak płomień, szalony jak chory psychicznie i ślepy jak nietoperz”. Jest to obraz chorobowy spotykany po zatruciu atropiną.

W zespole antycholinergicznym występuje sucha błona śluzowa jamy ustnej i przełyku. Skóra jest sucha, czerwona, rozogniona. Dochodzi do zahamowania wydzieliny z gruczołów śluzowych błony śluzowej oskrzelików oraz gruczołów potowych. Następuje rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych skóry na twarzy, szyji i tułowiu. Skóra pacjenta jest rozpalona. Pacjent jest „suchy”. Mimo, że jest pobudzony nie pracują u niego gruczoły potowe.

Żrenice są znacząco rozszerzone. Występują zaburzenia widzenia oraz brak akomodacji. Ważny jest występujący w przebiegu terapii niektórymi lekami antyhistaminowymi centralny zespół antycholinergiczny. Może on wystąpić razem z objawami obwodowymi lub też może wystąpić samodzielnie. W zespole występuje dezorientacja, agitacja, upośledzenie pamięci krótkiej, zaburzenia mowy. A także bezcelowe ruchy motoryczne. Mogą występować halucynacje wzrokowe. Centralny zespół antycholinergiczny należy różnicować z prawdziwą psychozą, w której dominują halucynacje słuchowe i paranoiczne.

Objawy ze strony układu krążenia

Tachykardia zatokowa, przedsionkowa oraz tzw. „taniec komór” są typowymi objawami występującymi przy zatruciu lekami antyhistaminowymi szczególnie I generacji.

Antyhistaminiki ze znaczącym efektem antycholinergicznym oraz obdarzone potencjalnym efektem blokowania kanałów sodowych, zmniejszają przepływ sodu do komórek serca wywołując upośledzenie pracy serca.

Fenotiazyny, difenhydramina i piperydyna są związane z wydłużeniem odcinka Q-T.

Taniec komór (Torsades de pointes) głównie występuje po stosowaniu antyhistaminików piperydowych takich jak astemizol i terfenadyna.

Opisano dysocjacje przedsionkowo-komorową oraz rozległy blok przewodzeniowy u 3 letniej dziewczynki po zażyciu 100 mg astemizolu.

Postępowanie terapeutyczne

Przed szpitalne

Należy uzyskać stały dostęp do układu żylnego pacjenta. Wprowadzić monitoring pracy serca. Można zastosować benzodwiazepiny dla opanowania pobudzenia i drgawek.

Postępowanie szpitalne

Podanie w wlewie kroplowym glukozy, 0,9% sodium chloratum lub płynu Ringera jest pierwszym i zasadniczym postępowaniem w tym zatruciu.

Dla odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego można użyć dopaminy lub innych pressorów sercowych (cardiac pressors).

Jeżeli występują znaczne objawy depresji ośrodka oddechowego oraz zaburzenia świadomości pacjenta należy pacjenta intubować. Podanie węgla aktywowanego jest

uzależnione od stanu pacjenta.

Płukanie żołądka nie jest wskazane, jeżeli zażycie leków nastąpiło w kilka godzin przed przyjęciem do szpitala.

U pacjentów pobudzonych konieczne jest podanie benzodwiazepin lub physostigminy.

Physostigmina należy do grupy leków nazywanych antycholinesterazami.

Physostigmina jest odwróconą antycholinesterazą. W grupie tej znajdują się także neostygmina i pyridostygmina. Jednak ze względu na to, że physostigmina jest aminą trzeciorzędną (inne są czwartorzędne) łatwo przechodzi ona przez barierę naczyniowo-oponową i wywołuje blokadę efektów cholinergicznym wywołanych przez leki antyhistaminowe.

Centralny efekt antycholinergiczny występuje po stosowaniu wielu leków. Jednak ze względu na powszechne stosowanie najczęściej występuje po lekach antyhistaminowych i antydepresyjnych. □

Piśmiennictwo: 1. Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clinical & Experimental Allergy*, Volume 29, Supplement 3, July 1999, pp. 133-142(10). 2. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol*. 2000 Oct;15(S1):S3-S30. 3. Mann R, Pearce G, Dunn N, Shakir S.: Sedation with "non sedating" antychistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000; 320: 1184. 4. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55:116-34. 5. Bronsky E A; Falliers C J; Kaiser H B; Ahlbrandt R; Mason J M. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H1-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies. *Allergy Asthma Proc* 1998;19(3):135-41. 6. Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA i wsp. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:443-8. 7. Bédard P-M, Del Carpio J, Drouin MA, et al. Onset of action of loratadine and placebo and other efficacy variables in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1992;14(2):268-75. 8. Russell T, Stolz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple dose fexofenadine hcl in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(6):612-21. 9. Hindmarch I; Shamsi Z; Stanley N; Fairweather D B. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:200-06. 10. Bower E, Moore J, Moss M, et al. Effects of single-dose fexofenadine 180 mg diphenhydramine 50mg, and placebo on cognitive and psychomotor performance in naval flight personnel in a double-blind, crossover, randomized study. *Aviat Space Environ Med* 2001;72(3):289. 11. Gengo FM, Manning C. A review of the effects of antihistamines on mental processes related to automobile driving. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 1034-9. 12. Vuurman EF, Uiterwijk MM, Rosenzweig P, O'Hanlon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47(3) :253-9. 13. Akersledt T, Folkard S. The Three-Process Model of Alertness and Its Extension to Performance, Sleep Latency, and Sleep Length. *Chronobiology International*, Volume 14, Issue 2 March 1997, pages 115 – 123. 14. O'Donnell R. The NovaScan Test Paradigm: Theoretical Basis and Evaluation. Report. Nova Technology, Inc. 15. Ortiz G. Effectiveness of PC-based flight simulation. *Int J Aviat Psychol* 1994;1(3):285-91. 16. Nicholson An, Turner C. Central effects of the H1 antihistamine, cetirizine. *Aviat Space Environ Med* 1998;69(2):166-71. 17. Nicholson A, Stone BM, Turner C, Mills SL. Antihistamines and aircrew: usefulness of fexofenadine. *Aviat Space Environ. Med* 2000;71(1):1-6. 18. Report of the Human Factors and Medicine Panel Working Group 26. Medication for military aircrew: current use, issues, and strategies for expanded options. RTO Technical Report 14 (AC/323 (HFM-014)TP/14). RTO/Nato 2001. 19. Warren R, Simpson H, Hilchie J, et al. Drugs detected in fatally injured drivers in the province of Ontario. [in:] Goldberg L (ed) *Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, Volume 1. Stockholm: Almquist and Wiksell 1981:203-17. 20. Levocetirizine: Summary of Product Characteristics. 21. Shamsi Z, Hindmarch I. Fexofenadine: absence of effects on central nervous system function [Abstract P-595]. *ACI. International* 2000 (Suppl 2);164.

Zamknij

Drukuj