

Wpływ leków przeciwhistaminowych na układ krążenia

The influence of antihistamines on the cardiovascular system

JERZY SZEWCZYK ^{1/}, JERZY KRUSZEWSKI ^{2/}

^{1/} Zespół Przychodni Centralnego Szpitala Kolejowego, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa

^{2/} Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Centralnego Szpitala Klinicznego WAM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

W pracy przedstawiono ważny, z praktycznego punktu widzenia, problem działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych wynikający z ich wpływu na układ krążenia. Podkreślono, że dotyczy on tylko niektórych preparatów drugiej generacji i wynika z ich zdolności do blokowania kanałów potasowych IKr i IK1 włókien mięśnia sercowego oraz interakcji z innymi lekami na etapie metabolizacji przez izoenzym CYP4A cytochromu P450. Działania takie mogą manifestować się groźnymi dla życia zaburzeniami rytmu serca („torsade des pointes”) i stały się przyczyną wycofywania z rynku terfenadyny i astemizolu.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 135-141

Słowa kluczowe: leki przeciwhistaminowe, działania niepożądane, kanały potasowe

The present study describes clinically significant problem of the adverse reactions to antihistamines, resulting from their influence on the circulatory system. It has been emphasized that the problem concerns the second generation antihistamines only and derives from their ability to block potassium channels IKr and IK1 of myocytes as well as from the interaction with other drugs on the metabolic pathways of CYP4A isoenzyme of cytochrome P450. These effects may occur as life-threatening arrhythmias („torsade de pointes”) and they prompted the withdrawal of terfenadine and astemizol from the market.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 135-141

Key words: antihistamines, adverse reactions, potassium channels

Histamina i receptory dla histaminy a serce

Współczesne praktycznie użyteczne leki przeciwhistaminowe (LP) są konkurencyjnymi antagonistami histaminy w jej działaniu na receptor histaminowy (rH). Inne możliwości działania przeciwhistaminowego, np. poprzez hamowanie jej wytwarzania, aczkolwiek możliwe (trytokwalina – Hypostamine firmy Promedica, Inhibostamina firmy Novartis), w praktyce wykorzystywane są rzadko lub są w sferze projektów (białka wiążące histaminę obecne w ślinie niektórych kleszczy). Obecnie znane są 3 główne typy rH: H1, H2 i H3.

Receptory H1 (rH1) występują w ośrodkowym układzie nerwowym, oddechowym, pokarmowym i moczowo-płciowym. Ich pobudzenie prowadzi do wzrostu cGMP, skurczu mięśni gładkich oskrzeli i jelit, pobudzenia zakończeń nerwu błędnego, wzrostu przepuszczalności i rozszerzenia naczyń obwodowych, a w zakresie serca – skurczu naczyń wieńcowych i działania chronotropowo dodatniego.

Receptory H2 (rH2) występują w ośrodkowym układzie nerwowym, w komórkach okładzinowych i gruczołowych błony śluzowej żołądka, w mięśniu sercowym, bazofilach i neutrofilach. Pobudzenie tych receptorów powoduje wzrost cAMP, rozkurcz mięśni gładkich, wzrost

wydzielania soku żołądkowego, zmniejszenie reakcji alergicznej i zapalnej, ale nasilenie chemotaksji granulocytów oraz ekspresji cząstek adhezyjnych, rozszerzenie naczyń, a w zakresie serca – dodatni efekt inotropowy i chronotropowy.

Receptory H3 (rH3) występują w ośrodkowym układzie nerwowym, na komórkach mięśni gładkich i, jako receptory presynaptyczne, w zakończeniach histaminergicznych. Pobudzenie rH3 polega przede wszystkim na hamowaniu wydzielania histaminy we włóknach histaminergicznych, modyfikacji aktywności układu serotoniner-gicznego, dopaminergicznego, cholinergicznego i noradrenergicznego w OUN, rozkurczu mięśni przewodu pokarmowego i oskrzeli, rozszerzeniu naczyń, a w zakresie serca – ujemnym efekcie chronotropowym.

Dodatkowo należy pamiętać, że histamina może również wpływać hamująco na receptory β_1 -adrenergiczne, występujące w dużej liczbie w mięśniu sercowym.

Przynajmniej z teoretycznego punktu widzenia blokada rH i, co za tym idzie, zniesienie fizjologicznego wpływu histaminy na serce, może wyrażać się osłabieniem niektórych efektów naczyniowo-sercowych histaminy o różnych, jednak w praktyce raczej mało istotnych, konsekwencjach klinicznych.

Leki przeciwhistaminowe a serce

Odkrycie histaminy, a potem 3 typów swoistych rH oraz poznanie reakcji wywoływanych pobudzeniem poszczególnych receptorów spowodowało poszukiwania związków, które mogłyby je blokować. Wyróżniamy: najwcześniej wprowadzone blokery rH1 – stosowane w leczeniu chorób alergicznych, blokery rH2 – stosowane głównie w leczeniu chorób układu pokarmowego oraz blokery rH3 – których zastosowanie kliniczne jest obecnie w fazie badań. Blokery rH1 wprowadzono do leczenia w latach 40. dwudziestego wieku. Obecnie są dostępne na rynku dwie generacje tych leków.

Pierwsza z nich, oprócz klasycznego działania na rH1, może wywierać także wpływ na receptory adrenergiczne, cholinergiczne, serotonergiczne, dopaminergiczne itp. Mała selektywność tej generacji leków w dużej mierze jest odpowiedzialna za działania uboczne, które w większości można uznać za niepożądane z punktu widzenia celów terapeutycznych. Wśród tych działań za szczególnie niepożądane uznano przede wszystkim sedację (senność), niekiedy znacznego stopnia oraz zaburzenia koordynacji ruchów, suchość w jamie ustnej, zaparcia. Ze strony serca stwierdzano wydłużenie czasu repolaryzacji komór, zmiany załamka T, wydłużenie odstępu QT (hydroksyzyna), hamowanie kanałów potasowych (difenhydramina), jednak w dawkach leczniczych leki te rzadko były przyczyną objawów ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Stosunkowo najczęściej obserwowano je po trimeprazynie, która może powodować bradykardię, spadek ciśnienia i prowadzić do zasłabnięć [1]. Takie działania LP starej generacji, jak wydłużenie skorygowanej wartości czasu QT (QTc) w badaniu Ekg, zaburzenia rytmu, tachykardia występowały bardzo rzadko, tylko w sytuacji leczenia dawkami wielokrotnie przekraczającymi stężenia terapeutyczne [2,3,4].

Nowa generacja LP wprowadzona do leczenia na początku lat 80., charakteryzuje się dużą selektywnością w stosunku do rH1, małą lipofilnością, niewielkim przenikaniem przez barierę krew-mózg oraz długim czasem działania. Jest więc grupą leków praktycznie pozbawioną działań ubocznych typowych dla I generacji. Chemicznie leki te są pochodnymi piperadyny (terfenadyna, astemizol, loratadyna, ebastyna), piperazyny (cetyryzyna), ftalazynonu (azelastyna) lub innych związków (lewokabastyna). Cetyryzyna jest w 70% wydalana z moczem w niezmięnionej formie. Wszystkie pozostałe są w całości metabolizowane w wątrobie przez kompleks enzymatyczny cytochromu P450, a konkretnie izoenzym CYP3A4 (wyjątek stanowią loratadyna, w której metabolizmie biorą także udział izoenzymy CYP2D6, CYP2C19 oraz mizolastyna). Terfenadyna, astemizol, loratadyna, azelestyna działają także przez czynne metabolity, ebastyna działa tylko przez swój aktywny metabolit – karebastynę (mechanizm proleku), a cetyryzyna sama jest już aktywnym metabolitem hydroksyzyny.

Przekonanie o dużym bezpieczeństwie i znikomej liczbie działań niepożądanych LP zostało zachwiane przez doniesienia mówiące o występowaniu groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu w wyniku przedawkowania terfenadyny i astemizolu [5,6,7,8]. W 1990 r. opisano przypadek 39-letniej kobiety, u której w trakcie leczenia standardowymi dawkami terfenadyny, cekloru, medroksyprogesteronu, w kilka dni po dołączeniu ketokonazolu, pojawił się częstoskurcz komorowy o typie „torsade de pointes”. Objawami poprzedzającymi zaburzenia rytmu były zasłabnięcia i wydłużenie czasu QTc powyżej 655 ms. Monahan skojarzył występowanie podwyższonego stężenia terfenadyny i „torsade de pointes” podawaniem ketokonazolu [5]. Dzięki temu zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia groźnych dla życia działań niepożądanych, pomimo stosowania zaleconych dawek, w przypadku chorób wątroby lub przy jednoczesnym przyjmowaniu substancji działających na układ enzymatyczny CYP3A4 cytochromu P450. Do czerwca 1992 r. na 70 przypadków powikłań sercowych u osób leczonych terfenadyną, aż 10 zakończyło się zgonem w wyniku zaburzeń rytmu serca. Dramatyczne były też doniesienia dotyczące występowania podobnych reakcji niepożądanych po astemizolu. W tym przypadku na 44 zgłoszone przypadki, aż 5 zakończyło się zgonem [9,10]. Te i inne badania stały się powodem inicjatywy FDA wystosowania przez firmy Marion Merrell Dow i Janssen ostrzeżenia do lekarzy o możliwości wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu u osób jednocześnie leczonych terfenadyną lub astemizolem z ketokonazolem lub erytromycyną [9]. Równocześnie rozpoczęto na szeroką skalę badania nad tym problemem. W trakcie badań starano się odpowiedzieć na pytania jaki jest mechanizm wpływu tych leków na serce i powstawania zaburzeń rytmu oraz czy takie działanie jest typowe dla wszystkich leków należących do drugiej generacji LP, czyli czy jest cechą całej grupy (np. w wyniku zablokowania wpływu histaminy na serce), czy tylko poszczególnych preparatów – terfenadyny i astemizolu, a jeżeli tak – to dlaczego?

Metabolizm leków przeciwhistaminowych a ich wpływ na serce

Większość działań ubocznych po astemizolu lub terfenadynie była związana ze wzrostem stężenia tych leków w surowicy, co było wynikiem przedawkowania lub zaburzonego metabolizmu tych leków [5-15]. Ponieważ, jak wspomniano, wszystkie LP z wyjątkiem cetyryzyny, są rozkładane przez układ enzymów cytochromu P450, to wszystkie czynniki, które mają blokujący wpływ na ten układ mogą doprowadzić do wzrostu stężenia tych leków w surowicy [9]. Poniżej zestawiono za Genovese i Spadaro [11] leki metabolizowane lub działające na izoenzym CYP3A4 (tab. 1). W wielu badaniach [5,12,13,14,15] potwierdzono, że jeżeli do zalecanych dawek terfenadyny i astemizolu dołączono któryś z leków blokujących CYP3A, to stężenia

Tabela I. Wpływ leków na izoenzym CYP3A4 cytochromu P₄₅₀ [wg 11]

Leki	Leki hamujące metabolizm	Leki indukujące metabolizm
Erytromycyna	Ketokonazol	Rifampicyna
Terfenadyna	Erytromycyna	Glikokortykosteroidy
Nifedypina	Amiodaron	Fenytoina
Chinidyna	Flukonazol	Barbiturany
Astemizol	Gestageny	Karbamazepina
Diltiazem	Ciprofloxacyna	Fenobarbital
Cyklosporyna	Itrakonazol	
Verapamil	Naringenin (sok z grejfruta)	
Testosteron	Troleandomycyn	

leku w surowicy zwiększały się oraz występowały: wydłużenie QT w obrazie Ekg oraz wielokształtny częstoskurcz komorowy („*torsade de pointes*”). W badaniach Hey’a i wsp. [17] u świnek morskich, którym podawano dożylnie terfenadynę, astemizol i ebastynę stwierdzano wydłużenie odstępu QT, zmiany załamka T oraz występowanie „*torsade de pointes*”. We wszystkich badaniach dawki leków były zdecydowanie większe od koniecznych do zablokowania receptorów H1 i ich wartość wyraźnie korelowała ze stopniem wydłużenia odstępu QT [16-19]. Podobnej prostej korelacji pomiędzy stężeniem leku a wydłużeniem odstępu QT i występowaniem zaburzeń rytmu nie potwierdzono jednak w badaniach klinicznych u ludzi, m.in. nad ebastyną [9,20-24]. W przypadku łącznego podawania ketokonazolu lub erytromycyny z ebastyną, choć obserwowano podwyższenie stężenia ebastyny w surowicy i niewielkie wydłużenie QTc, to wzajemna korelacja tych dwóch parametrów była nieistotna. W wielośrodkowych badaniach wykazano, że ebastyna, podawana w dawce terapeutycznej 10-20 mg, nie powoduje wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu [24-26], podobnie jak cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna i mizolastyna.

Loratadyna, która jest kolejną pochodną piperadyny, była także oceniana pod kątem wpływu na serce. Jak wspomniano, w badaniach klinicznych i eksperymentalnych nie wykazano, aby miała ona istotny wpływ na wydłużenie odstępu QT oraz powstawanie komorowych zaburzeń rytmu serca [2,17,18,27-32]. Ciekawym komentarzem do tych badań są spostrzeżenia Tagliatela i Annunziato (potwierdzone w 2000 r. przez Crumba), którzy w badaniach eksperymentalnych wykazali, że bardzo duże stężenia loratadyny powodują częściowe zablokowanie szybkiego kanału potasowego i wyraźne wydłużenie odstępu QT [33]. Badania te wydają się więc sugerować potencjalną możliwość wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu w przypadku bardzo dużych stężeń loratadyny w surowicy. W dyskusji prezentowanej w podsumowaniu badań autorzy podkreślają jednak, że stężenia takie klinicz-

nie byłyby osiąmane w dawkach wielokrotnie wyższych od zalecanych. Ponieważ loratadyna jest metabolizowana przez co najmniej dwa układy enzymatyczne cytochromu P450 – CYP3A4 i CYP2D6, w badaniach z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby oceniano efekty podania loratadyny i 3 blokerów jej metabolizmu (ketokonazolu, erytromycyny i cymetydyny). We wszystkich badaniach, w których wraz z lekiem podawany był bloker jego metabolizmu obserwowano wzrost stężenia loratadyny w surowicy. Fakt ten nie miał jednak istotnego wpływu na wydłużenie QTc i powstawanie zaburzeń rytmu [17,27-32].

Kolejnym lekiem drugiej generacji dość szczegółowo badanym była cetyryzyna. Lek ten w głównej części jest wydalany w niezmięnionej formie przez nerki i jego wątrobowy metabolizm jest tak minimalny, że nie ma praktycznego znaczenia. Dlatego może być bezpiecznie podawany z blokerami cytochromu P-450. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych, nawet przy bardzo wysokich stężeniach cetyryzyny w surowicy, nie wykazano wydłużenia QTc i komorowych zaburzeń rytmu [2,33-36].

Feksofenadyna, jako aktywny metabolit terfenadyny jest również zaliczana do leków, które nie powinny mieć wpływu na mięsień sercowy. Bezpieczeństwo tego leku było potwierdzane w kilku badaniach, w których dużym dawkom leku nie towarzyszyło wydłużenie QTc i komorowe zaburzenia rytmu [37,38]. Ostatnio pojawił się jednak opis przypadku 67-letniego mężczyzny, u którego w trakcie przyjmowania feksofenadyny doszło do wyraźnego wydłużenia QTc, a potem wielokształtnego częstoskurczu komorowego, który następnie przekształcił się w migotanie komór. Autorzy nie znaleźli żadnego innego, poza feksofenadyną, istotnego powodu wystąpienia tego typu zaburzeń [39], co ciekawe w późniejszych badaniach okazało się, że *in vitro* kanały potasowe miocytów chorego nie ulegają zahamowaniu pod wpływem feksofenadyny, hamuje je natomiast terfenadyna.

Istnieją także wstępne dane (Tagliatela i wsp. 2000), że mizolastyna *in vitro* jest zdolna do blokady kanałów potasowych mięśnia serca, choć nie wykazano wydłużenia QT w trakcie stosowania tego leku (Delauche-Cavallier, 1999).

Leki przeciwhistaminowe a odstęp QT

We wszystkich obserwacjach zwraca uwagę wydłużenie odstępu QT w obrazie Ekg jako elementu poprzedzającego wystąpienie komorowych zaburzeń rytmu. Jest to również charakterystyczna cecha dla wrodzonego lub nabytego zespołu wydłużonego QT. W tym kontekście „*torsade de points*”, występujący po niektórych LP jest przykładem nabytego zespołu wydłużonego QT. Odcinek QT w zapisie Ekg odpowiada czasowi trwania potencjału czynnościowego mięśnia sercowego (a więc depolaryzacji i repolaryzacji komór). Czas jego trwania zależy od płci, wieku i częstości rytmu serca. Dla częstości rytmu

pomiędzy 50 a 120/minutę oblicza się QTc za pomocą wzoru Bazetta:

$$QTc = \frac{QT \text{ rzeczywisty } y(s) \sqrt{1(s)}}{\sqrt{RR(s)}}$$

Prawidłowy czas trwania QTc mieści się w granicach 350-440 ms. Wydłużenie czasu trwania QTc powyżej 440 ms może objawiać się występowaniem komorowych zaburzeń rytmu, często pod postacią „torsade de pointes” czyli wielokształtnego częstoskurczu komorowego. W zapisie Ekg charakteryzuje się on różnym kształtem i zmiennym kierunkiem wychyleń zespołu QRS. Uważa się, że zaburzenie jest charakterystyczne zarówno dla wrodzonych, jak i nabytych zespołów wydłużonego QT. Objawami klinicznymi tego zespołu mogą być mroczki przed oczami, zasłabnięcia, utrata przytomności, czasem zatrzymanie krążenia. W wielu opracowaniach podawane są różne przyczyny nabytego wydłużonego zespołu QT [11,18,40,41], z których warto wymienić:

1. Zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia).
2. Leki:
 - a) Antyarytmiczne (chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol, bepridril),
 - b) Trójcykliczne leki p-depresyjne, zwłaszcza pochodne fenotiazyny,
 - c) LP drugiej generacji – astemizol, terfenadyna, zwłaszcza duże dawki,
 - d) Inne (erytromycyna, chlorochina, amantadyna, pentamidyna, blokery proteaz HIV).
3. Niedotlenienie mięśnia sercowego (choroba wieńcowa).
4. Naczyniopochodne choroby OUN.
5. Dieta złożona z roztworów białkowych.
6. Insektycydy fosfoorganiczne.

Kanały potasowe

Z molekularnego punktu widzenia wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (mające swój wyraz w czasie trwania odstępu QT w obrazie Ekg) związane jest z zablokowaniem repolaryzacji, za którą głównie odpowiedzialne są odkomórkowe prądy potasowe. Okres repolaryzacji odpowiada 1, 2, i 3 fazie potencjału czynnościowego i jest w pierwszym rzędzie wynikiem przesunięć jonów potasowych na zewnątrz komórki. Jony K⁺ przemieszczają się przez struktury glikoproteinowe, które tworzą rodzaj hydrofilnych porów w błonie komórkowej, umownie nazwanych kanałami. Wyróżniamy co najmniej 6 kanałów potasowych: Ito, Iks, IKr, Iped, Isus oraz IK1. Zablokowanie każdego z tych kanałów ma pewien wpływ na kształt krzywej potencjału czynnościowego, ale tylko zablokowanie IKr i IK1 istotnie go wydłuża. To właśnie te dwa kanały wydają się odgrywać kluczową rolę w powstawaniu zespołów wydłużonego QT [2,18,27,44].

IKr – szybki kanał potasowy jest najważniejszym z kanałów odpowiedzialnych za fazę szybkiej repolaryzacji (faza 3). Konfiguracja przestrzenna białek tworzących ten kanał, a więc układ, od którego zależy jego otwieranie i zamykanie (przepływ i przewodność dla jonów K⁺), jest kodowana przez gen HERG (*ether-a-gogo-related gene*) [11,18,44-46]. Hipoteza o mutacji lub zaburzonej ekspresji tego genu jest, według niektórych badaczy, przyczyną wrodzonego zespołu wydłużonego QT [11,18,46].

Drugim z kanałów, mającym istotny wpływ na czas trwania potencjału czynnościowego jest IK1. W odróżnieniu od wspomnianego kanału IKr, działanie tego kanału ma pod względem czasu bardziej stały charakter i jego wynikiem jest odkomórkowy prąd o własnościach „prostowniczych”. Stopień otwarcia IK1 zależy w dużej mierze od wewnątrzkomórkowej siły naporu jonów K⁺ na ten kanał. Ulega on pełnemu otwarciu pod koniec fazy 3 potencjału i razem z IKr jest odpowiedzialny za całkowitą repolaryzację komórki. Jest on także jednym z tzw. prądów tła (obok dkomórkowego prądu Na⁺), płynących w stanie spoczynku przez błonę komórkową (faza 4), których działanie kompensuje pompa sodowo-potasowa. Zablokowanie IK1 istotnie wydłuża QT i zwiększa ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu [2,24,43,44].

Cleemann i Morad opisują badanie wykonane na izolowanych komorowych miocytach świnek morskich wykazujące skalę zablokowania poszczególnych kanałów potasowych przy stężeniu substancji czynnej pomiędzy 0,3-1 μM przez terfenadynę, ebastynę, astemizol, loratadynę i diphenohydraminę [27]. Wyniki przedstawiono poniżej w tab. II.

Tabela II. Wpływ leków przeciwhistaminowych na kanały potasowe [wg 27]

Lek	Kolejność blokowania kanałów	% zablokowania dla dawki 0,3-1 μM
Terfenadyna	Ito<Iks<Ik1<Iped<<IKr	15-100%
Ebastyna	Ito<<Ik1<Iks<Iped<<IKr	15-80%
Astemizol	Iks<Ito<Ik1	15-30%
Diphenhydramina	Ik1=IKr=Iped<Ito<Iks	5-30%
Loratadyna	Ik1<<IKr=Iks<Ito<<Iped	0-10%

Znaczące wydłużenie QT po terfenadynie, ebastynie i astemizolu koreluje z zależną od dawki zdolnością do blokowania kanałów potasowych IKr i/lub IK1 [27]. Stwierdzony przez niektórych autorów brak wpływu astemizolu na kanał IKr wzbudza pewne zdziwienie w kontekście wspomnianej roli przypisywanej temu kanałowi w okresie repolaryzacji i obserwacji klinicznych dotyczących działania tego leku. Jednak w wielu innych badaniach stwierdzono wyraźny wpływ astemizolu na kanał IKr [49]. W sprzeczności z obserwacjami Cleemana i Morada dotyczącymi roli ebastyny w blokowaniu kanałów

potasowych i wydłużania repolaryzacji są badania kliniczne dotyczące wpływu ebastyny na serce. W badaniach tych nie wykazano związku pomiędzy podwyższonym stężeniem ebastyny a wydłużeniem QTc i występowaniem komorowych zaburzeń rytmu [20-26]. Tagliaberta i wsp. [49] badali wpływ terfenadyny, astemizolu, cetyryzyny i loratadyny na kanał IKr wykazując, że w obrębie drugiej generacji LP istnieją różnice w działaniu arytmogennym, które są związane ze zdolnością do blokowania kanału IKr. W porównywalnych dawkach terfenadyna i astemizol w znaczący sposób blokowały IKr i wydłużały QT. Działania tego były pozbawione loratadyna i cetyryzyna. Jednak w ostatnio opublikowanych badaniach Tagliaberta i Annunziato wykazali, że zarówno loratadyna, jak i mizolastyna w bardzo wysokich stężeniach również mogą blokować kanał IKr; efektu takiego nie obserwowano natomiast przy równie wysokich stężeniach cetyryzyny [33]. Podobne stwierdzenia wynikają z badań wpływu astemizolu, terfenadyny i loratadyny na kanał IK1. Loratadyna, w odróżnieniu od terfenadyny i astemizolu, dopiero w stosunkowo dużych stężeniach wykazywała wpływ na kanał IK1 [43,49].

Przedstawione wyniki badań wskazują, że groźne dla życia zaburzenia rytmu nie są cechą charakterystyczną dla całej drugiej generacji LP, ale dotyczą głównie 2 z nich – terfenadyny oraz astemizolu i są proporcjonalne do stopnia blokowania kanałów potasowych IKr i IK1. Podkreśla się też, że jednym z czynników sprzyjających wystąpieniu takich zaburzeń rytmu może być tendencja do występowania bradykardii, m.in. w wyniku hamowania kanałów K⁺ w układzie neuroendokrynnym i w następstwie zahamowania uwalniania amin katecholowych [33]. Stwierdzone u niektórych pacjentów, otrzymujących względnie niskie dawki leków blokujących kanały potasowe, groźne komorowe zaburzenia rytmu mogą być też związane z wcześniej istniejącymi zaburzeniami w przebiegu wrodzonych lub nabytych zespołów wydłużonego QT. W tych przypadkach, na istniejące już nabyte lub genetycznie uwarunkowane upośledzenie repolaryzacji, nakładałby się dodatkowy efekt działania leku. Leki wydłużające QT, np. terfenadyna i astemizol nasilałyby zatem już wcześniej istniejące zaburzenia [43,49].

Podobieństwo w budowie chemicznej pomiędzy terfenadyną, ebastyną a astemizolem stało się podstawą do wysunięcia hipotezy, że blokowanie kanałów potasowych zależne jest od pewnych charakterystycznych cech strukturalnych II generacji LP. Uważano, że pierścień aromatyczny, który jest elementem wspólnym dla tej całej grupy może być odpowiedzialny za interakcje leków z białkami kanałów K⁺. Hipoteza ta nie została potwierdzona w dalszych badaniach [49]. Zauważono jednak, że wpływ na serce może zależeć od wielkości i polarności podstawnika przy trzeciorzędowej grupie aminowej [18,50,51]. W przypadku wszystkich LP, które w badaniach doświadczalnych efektywnie blokowały kanały potasowe (terfe-

nadyna, ebastyna, astemizol) istnieje znaczne podobieństwo w budowie chemicznej tych części cząsteczki leku, które są związane z podstawowym atomem azotu piperydyny. Taka konfiguracja warunkuje także mniejszą polarność wszystkich 3 leków. Warto pamiętać, że loratadyna i mizolastyna w wysokich dawkach *in vitro* również hamują IKr. Zhang uważa natomiast, że o zdolności do wywoływania komorowych zaburzeń rytmu decyduje większa polarność i inny charakter grup przyłączonych do atomu azotu w cząsteczce LP [50]. Potwierdzeniem tej hipotezy mają być obserwacje wykazujące, że cetyryzyna, a także metabolity terfenadyny (feksofenadyna) i astemizolu (norastemizol), nie mają niepożądanego wpływu na serce [2,16,18,32,37,38,51]. Faktem, który dodatkowo ma potwierdzać zasadność tego poglądu jest podobieństwo w budowie chemicznej haloperidolu (neuroleptyku, który może wywoływać „*torsade de pointes*”), do terfenadyny i ebastyny [51].

Trzeba jednak podkreślić, że mimo szczegółowych badań mechanizm powstawania zaburzeń rytmu w zespołach wydłużonego QT nie jest do końca jasny. Obecnie dość powszechnie przyjmowany jest pogląd, że zablokowanie kanałów potasowych tworzy warunki do powstawania następczych wczesnych depolaryzacji (*Early after depolarizations* – EAD), które w mechanizmie tzw. aktywności wyzwanej mogą doprowadzić do powstania „*torsade de pointes*” [11,40,41]. EAD występują w trakcie trwania potencjału czynnościowego i są związane z fazą szybkiej repolaryzacji (koniec fazy 3). Ich powstawanie prowokują czynniki blokujące kanały potasowe, a więc wydłużające repolaryzację i czas trwania potencjału czynnościowego (wydłużenie odstępu QT). Przy zablokowanych kanałach potasowych, a co za tym idzie wydłużonym czasie trwania potencjału, dochodzi do wzrostu przewodności błony komórkowej dla jonów Ca²⁺ lub Na⁺ i w tym mechanizmie do powstania depolaryzacji błony komórkowej. Jeżeli depolaryzacja jest dostatecznie duża dochodzi do powstania potencjału czynnościowego. Elektrofizjologicznie takie pobudzenie określane jest jako „aktywność wyzwana” (*triggered activity*), co ma wskazywać na zależność powstałego pobudzenia od poprzedzającego go potencjału czynnościowego.

W podsumowaniu obecnie dostępnych informacji na temat niepożądanego wpływu LP na serce wydaje się konieczne podkreślenie następujących faktów:

1. Działania niepożądane są związane głównie z terfenadyną i astemizolem, nie są więc typowe dla wszystkich LP.
2. Groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu są związane zablokowaniem kanałów potasowych, wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego i być może mają związek z budową cząsteczki leku.
3. Są trzy grupy przyczyn prowadzących do powstania „*torsade de pointes*” u pacjentów przyjmujących LP:

- a) wysokie stężenie leku, związane z przedawkowaniem, uszkodzeniem wątroby, zablokowaniem lub opóźnieniem metabolizmu leku,
 - b) występowanie wrodzonego lub nabytego zespołu wydłużonego QT lub czynników, które mogą razem z LP prowadzić do powstania takiego zespołu,
 - c) tendencja do występowania bradykardii.
4. U pacjentów przyjmujących LP, a w szczególności terfenadynę i astemizol należy zwrócić uwagę na:
- a) funkcję wątroby,
 - b) możliwość wpływu innych stosowanych leków na metabolizm LP (głównie na układ CYP3A4 cytochromu P450),
 - c) rozważyć wykonanie Ekg w celu wykluczenia wydłużenia odstępu QT, ocenić występowanie czynników mających wpływ na czas trwania potencjału

- czynnościowego mięśnia sercowego (niedokrwienie serca, zaburzenia elektrolitowe, leki itp.),
- d) w przypadku istniejących zaburzeń zmodyfikować dawkę lub odstawić lek.

Należy podkreślić, że z powodu wywoływania niepożądanych działań ze strony serca, dwa leki – astemizol i terfenadyna są wycofane z rynków farmaceutycznych wielu krajów. Wobec stwierdzenia, że ebastyna jest zdolna do hamowania kanałów potasowych, mimo braku danych co do możliwości wydłużania QT, wystąpiły problemy z jej rejestracją w Stanach Zjednoczonych. Warto również pamiętać, że w wysokich dawkach również loratadyna i mizolastyna są zdolne do hamowania kanałów potasowych, choć jak dotąd nie wykazano istotnego wydłużenia QT po ich stosowaniu.

Piśmiennictwo

1. Routledge PA, Lindquist M, Edwards I. Spontaneous reporting of suspected adverse reactions to antihistamines: a national and international perspective. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 240-246.
2. DuBuske LM. Second-Generation Antihistamines: The risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999; 21: 281-295.
3. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 233-252.
4. Hollister LE. Hydroxyzine hydrochloride: Possible adverse cardiac interactions. *Psychopharmacol Commun* 1975; 1: 61-65.
5. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy FS i wsp. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788-2790.
6. Craft TM. Torsade de pointes after astemizol overdose. *Br Med J* 1986; 292: 660.
7. MacConnel TJ, Stanners AJ. Torsades de pointes complicating treatment with Terfenadine. *Br Med J* 1991; 302: 1469.
8. Bishop RO, Gaudry PL. Prolonged QT interval following astemizol overdose. *Arch Emerg Med* 1989; 6: 63-65.
9. Grzelewska-Rzymowska I. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji- wybiórczy antagoniści receptorów histaminowych typu pierwszego. *Biblioteka alergologa – zeszyt 1*, Warszawa 1998.
10. Kemp JP. Antihistamines – is there anything safe to prescribe? *Ann Allergy* 1992; 69: 276-280.
11. Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonist. *Allergy* 1997; 52: 67-78.
12. Pessayre D. Effects of macrolide antibiotics on drug metabolism in rats and in humans. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983; 3: 449-458.
13. Zimmermann M, Duruz H, Guinand O i wsp. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazol. *Eur Heart J* 1992; 13: 1002-1003.
14. Honig PK, Woosley RL, Zamani K. i wsp. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 45: 41.
15. Crane JK, Shih H-T. Syncope and cardiac arrhythmia due to an interaction between itraconazole and terfenadine. *Am J Med* 1993; 95: 445-446.
16. Woosley RL, Ch Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532-1536.
17. Hey JA. Preclinical studies of cardiotoxic potential of second-generation antihistamines. A round table discussion. Cardiovascular safety of H1 antihistamines. Schering-Plough Pharmaceuticals Publication 1996; 32-35.
18. Tagliatela M, Castaldo P, Pannaccione A. Cardiac ion channels and antihistamines: possible mechanisms of cardiotoxicity. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 182-189.
19. Ko CM, Ducic I, Fan J i wsp. Suppression of mammalian K⁺ channel family by ebastine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 233-244.
20. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996; 51: 260-277.
21. Gillen M, Pentikis H, Rhodes G i wsp. Pharmacokinetics and cardiac safety studies of ebastine and loratadine administered with ketoconazol. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 579.
22. Moss AJ, Morganroth J. Cardiac effects of ebastine and other antihistamines in humans. *Drug Saf* 1999; 21 suppl 1: 69-87.
23. Gras J, Lenas J. Effects of H1 antihistamines on animal models of QTc prolongation. *Drug Saf* 1999; 21 suppl 1: 39-44 (dyskusja 81-87).
24. Hurst M, Spencer CM. Ebastine: an update of its use in allergic disorders. *Drugs* 2000; 59: 981-1006.
25. Huang MY, Argenti D, Wilson J i wsp. Pharmacokinetics and electrocardiographic effect of ebastine in young versus elderly healthy subjects. *Am J Ther* 1998; 5: 153-158.
26. Luria X. Comparative clinical studies with ebastine: efficacy and tolerability. *Drug Saf* 1999; 21 suppl 1: 63-7 (dyskusja 81-87).
27. Cleemann L, Morad M. Electrophysiology of adverse cardiovascular effects associated with antihistamines. A round table discussion. Cardiovascular safety of H1 antihistamines. Schering-Plough Pharmaceuticals Publication 1996; 22-31.
28. Affrime MB, Lorber R, Danzig M i wsp. Three month evaluation of electrocardiographic effects of loratadine in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 259.
29. Affrime MB. Loratadine: cardiovascular safety. A round table discussion. Cardiovascular safety of H1 antihistamines. Schering-Plough Pharmaceuticals Publication 1996; 32-35.

30. Bannan M, Reidenberg P, Radwański E i wsp. Evaluation of pharmacokinetics and electrocardiographic parameters following 10 days of concomitant administration of loratadine with erythromycin. *Allergy Clin Immunol News* 1994; 34: 1016.
31. Bannan M, Affrime MB, Reidenberg P i wsp. Evaluation of the pharmacokinetic and electrocardiographic of loratadine with concomitant administration of cimetidine. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 347.
32. Van Peer A, Crabbe R, Woestenborghs R i wsp. Ketoconazol inhibits loratadine metabolism in man. *Allergy* 1993; 48 suppl 16: 34.
33. Tagliatela M, Annunziato L. Evaluation of the cardiac safety of second-generation antihistamines. *Allergy* 2000; 55: 22-30.
34. Tagliatela M, Pannaccione A, Castaldo P i wsp. Molecular basis for the lack of HERG K⁺ channel block-related cardiotoxicity by the H1 receptor blocker cetirizine compared with other second-generation antihistamines. *Mol. Pharmacol* 1998; 54: 113-121.
35. Sale ME, Barbey JT, Woosley RL i wsp. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 295.
36. Sale ME, Woosley RL, Barby JT i wsp. Lack of electrocardiographic effects of cetirizine in healthy humans. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 258.
37. Bronsky EA, Falliers CJ, Kaiser HB i wsp. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new nonsedating H1-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 135-141.
38. 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: 443-448.
39. Pinto YM, Van Gelder IC, Heeringa M i wsp. QT lengthening and life threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999; 353: 980.
40. Akhtar M. Częstoskurcz komorowy. W: Crawford MH i wsp. *Kardiologia- współczesne rozpoznawanie i leczenie*. PZWL Warszawa 1997; 343-357.
41. Beręsewicz A. Komórkowe mechanizmy zaburzeń rytmu serca. w: Dłużniewski M i wsp. *Zaburzenia rytmu serca*. PZWL Warszawa 1997; 91-119.
42. Carmeliet E. Mechanisms and control of repolarizations. *Eur Heart J* 1993; 14: 3-13.
43. Ducic I, Ko CM, Shuba Y i wsp. Comparative effects of loratadine and terfenadine on cardiac K⁺ channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 42-54.
44. Berul CL, Morad M. Regulation of K⁺ channels by nonsedating antihistamines. *Circulation* 1995; 91: 2220-2225.
45. McDonald TV, Yu Z, Ming Z i wsp. A mink-Herg complex regulates the cardiac potassium current I_{Kr}. *Nature* 1997; 388: 289-282.
46. Curran M.E, Spiawski I, Timothy K.W i wsp. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
47. Sakemi H, Van Natta B. Torsade de pointes induced by astemizole in a patient with prolongation of the QT interval. *Am Heart J* 1993; 125: 1436-1438.
48. Broadhurst P, Nathan AW. Cardiac arrest in a young woman with the long QT syndrome and concomitant astemizole ingestion. *Br Heart J* 1993; 70: 469-467.
49. Tagliatela M, Pannaccione A, Castaldo P i wsp. Molecular basis for the lack on HERG K⁺ channel block-related cardiotoxicity by the H1 receptor blocker cetirizine compared with other second-generation antihistamines. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 113-121.
50. Zhang MQ. Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Curr Med Chem* 1997; 4: 187-200.
51. Piwiński JJ. Proposed molecular basis of cardiotoxic effect of some antihistamines. A round table discussion. *Cardiovascular Safety of H1 antihistamines*. Schering-Plough Pharmaceuticals Publication 1996; 36-38.