

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania feksofenadyny w chorobach alergicznych

Efficacy and safety of a new H₁ receptor blocker – fexofenadine in the treatment of allergic diseases

MARIA WRZYSZCZ, ANDRZEJ M. FAL, RADOSŁAW HORA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

W pracy przedstawiono przegląd aktualnego piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania feksofenadyny, nowego leku przeciwhistaminowego, w leczeniu niektórych chorób alergicznych. Przeprowadzona analiza badań klinicznych wskazuje, że preparat ten cechuje duża skuteczność działania przy wyraźnym braku działań niepożądanych w porównaniu do swojego prekursora – terfenadyny.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(4), 191-193

Słowa kluczowe: sezonowy alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, przewlekła pokrzywka idiopatyczna, feksofenadyna, aktywny metabolit terfenadyny

A review of current literature on efficacy and safety of fexofenadine, a new antihistaminic drug, in the treatment of selected allergic diseases is presented. Analysis of several clinical trials suggests that the new drug has a high action potency with relatively few side effects when compared to its precursor – terfenadine.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(4), 191-193

Key words: seasonal allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, chronic idiopathic urticaria, fexofenadine

Nowa generacja leków przeciwhistaminowych powstała w wyniku krytyki działania starych leków blokujących receptory histaminowe H₁.

Do leków przeciwhistaminowych nowej generacji zaliczamy: terfenadynę, astemizol, cetyryzynę, loratadynę, ebastynę, mizolastynę, feksofenadynę oraz działające miejscowo – lewokabastynę i azelastynę.

Ze względu na przewlekły charakter chorób alergicznych leki przeciwhistaminowe, blokujące selektywnie receptor H₁, stosowane są przez szereg miesięcy, a niekiedy nawet lat. Dlatego też zainteresowanie badaczy skupia się nie tylko na ocenie ich skuteczności klinicznej, ale także bezpieczeństwie stosowania.

Wielu autorów oceniało wpływ wybiórczych antagonistów receptorów H₁ na ośrodkowy układ nerwowy i stwierdziło, że w porównaniu z lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji posiadają one znacznie mniejsze działanie nasenne. Związane to jest głównie z dużą cząsteczką tych leków i niską ich rozpuszczalnością w tłuszczach, dzięki czemu z trudem przenikają przez barierę krew-mózg [1].

Zaledwie w kilka lat po wprowadzeniu do leczenia terfenadyny i astemizolu zaczęły pojawiać się doniesienia o ich arytmogennym działaniu. Odnosiło się to do osób, które zażywały duże, wielokrotnie przekraczające standardowe dawki leków lub podawano je łącznie z antybiotykami makrolidowymi (erytromycyną, klarytromycyną)

oraz imidazolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (ketokonazolem i intrakonazolem). Doprowadzało to niekiedy do niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca, aż do „baletu” komór (*torsade de pointes*), jak również do zatrzymania czynności serca. Na podstawie badań *in vitro* wykazano, że to kardiotoksyczne działanie związane jest z blokowaniem czynności kanałów potasowych, a tym samym ujemnym wpływem tych leków na repolaryzację mięśnia sercowego. Powoduje to wydłużenie odstępu QT i liczne zaburzenia rytmu serca. Również badania na zwierzętach wykazały, że dożylnie podana terfenadyna, astemizol i ebastyna wywierają działanie arytmogenne. Natomiast cetyryzyna i loratadyna, w dawkach wielokrotnie przekraczających zalecane, działania takiego nie wykazują [2].

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, a głównie terfenadyna, astemizol, ebastyna i mizolastyna metabolizowane są w wątrobie przez enzym cytochromu P450 (CIP3A4). Loratadyna jest również metabolizowana w wątrobie przez ten sam system enzymatyczny cytochromu P450, ale w obecności pojawienia się inhibitorów może być metabolizowana przez inny izoenzym tego cytochromu (CYP2D2). Natomiast metabolizm cetyryzyny w wątrobie jest znikomy, gdyż 70% leku wydalana jest przez nerki [3].

Wobec powyższego rozpoczęto badania nad nowymi lekami przeciwhistaminowymi, blokującymi selektywnie receptor H₁, które byłyby pozbawione powyższych działań ubocznych. Do tej pory tego typu uznanymi lekami są

cetyryzyna i loratadyna oraz obecnie wprowadzona do terapii feksofenadyna.

Feksofenadyna jest aktywnym metabolitem terfenadyny, o dwukrotnie większym powinowactwie wobec receptora histaminowego H_1 i jest pozbawiona wszelkich działań ubocznych swojego prekursora. Jest cząsteczką dwubiegunową, zawierającą zarówno podstawową grupę aminową, jak i karboksylową. Produkowana jest przez firmę Aventis pod nazwą Telfast lub Allegra w postaci tabletek powlekanych i każda zawiera w przeliczeniu odpowiednio 112 lub 168 mg substancji czynnej (odpowiednio 120 lub 180 mg chlorowodoru feksofenadyny). Preparat ten został zsyntetyzowany tak, aby dostarczyć skuteczny, selektywny i wygodny w stosowaniu lek doustny, bez poprzedzającej metabolizacji w wątrobie.

Feksofenadyna podana doustnie dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego osiągając szczytowe stężenie we krwi pomiędzy 0,83 a 1,33 godziny. Biodostępność leku wynosi około 33%. W około 80% wiąże się z białkami krwi i cechuje ją mała objętość dystrybucji oraz minimalny metabolizm w wątrobie, a czas półtrwania wynosi od 11-15 godzin. Ustępowanie objawów chorobowych uzyskiwano po upływie 60 minut po podaniu leku. Badania nad metabolizmem feksofenadyny u ludzi są podobne z osiągniętymi w trakcie badań u zwierząt. Około 80% leku w formie niezmienionej wydalane jest z kałem, a 12% – z moczem [4].

Najwyższe dawki feksofenadyny, w ilości 800 mg na dobę, były dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. U osób z niewydolnością nerek nie stwierdzano prostej zależności pomiędzy stopniem upośledzenia czynności nerek a stężeniem tkankowym leku. Zmniejszenie nerkowego klirensu feksofenadyny w niewydolności nerek było kompensowane zwiększonym wydzielaniem leku z żółcią, która stanowi główną drogę jej eliminacji u tych chorych. Również upośledzenie funkcji wątroby nie wpływało znacząco na zmiany parametrów farmakodynamicznych [5].

U zdrowych ochotników łączne stosowanie erytromycyny w dawce 500 mg co 8 godzin i feksofenadyny w dawce 120 mg co 12 godzin przez 6 dni nie powodowały działań niepożądanych. Również stosowanie ketokenazolu 400 mg 1 raz dziennie i feksofenadyny 120 mg co 12 godzin przez ten sam okres czasu nie powodowało żadnych działań ubocznych ze strony serca [6].

W kolejnych badaniach wielośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą kontrolowaną *placebo* śledzono wpływ feksofenadyny na układ przewodzący w sercu. W tym celu u 1160 chorych na alergiczny sezonowy nieżyt nosa stosowano lek w dawce 60 mg 2 x dziennie i 800 mg 1 x dziennie przez 28 dni. Leczenie to nie spowodowało wydłużenia odstępu QT, ani też innych zaburzeń rytmu serca. Następnie długoterminowe stosowanie tego preparatu u 6000 zdrowych ochotników w dawkach: 80 mg 2 x dziennie przez 3 miesiące, 60 mg 2 x dziennie przez 6 miesięcy i 240 mg 1 raz dziennie przez okres 1 roku również nie miało żadnego wpływu na wydłużanie odcinka QT [7].

W celu określenia początku działania przeciwhistaminowego feksofenadyny 99 osób na sezonowy alergiczny nieżyt nosa, uczulonych na pyłek ambrozji, poddano kontrolowanej ekspozycji na alergen w stężeniu zbliżonym do środowiskowego, poza sezonem pylenia aż do wystąpienia pełnych objawów alergicznego nieżyty nosa i spojówek oczu. Następnie, po podzieleniu chorych na 3 równe grupy, stosowano lek w dawkach 60 lub 120 mg albo *placebo* i ustalano początek działania po przyjęciu pojedynczej dawki leku. Uzyskano ponad 80% redukcję objawów chorobowych dla obu grup leczonych feksofenadyną po upływie 60 minut od podania leku i 40% redukcję objawów po 100 minutach w grupie otrzymujących *placebo*. Grupy leczone feksofenadyną miały więc redukcję objawów, ocenianą na podstawie całkowitej punktacji w skali od 1-5, dwukrotnie większą niż przy *placebo* [8].

Przedmiotem innych badań było określenie najwyższej tolerowanej dawki leku i jego szczytowego stężenia w surowicy krwi. W tym celu przeprowadzono badania randomizowane z protokołem podwójnie ślepej, kontrolowanej *placebo* próby u zdrowych mężczyzn, którzy otrzymywali feksofenadynę w dawkach od 10 do 800 mg przez 28 dni. Klirens nerkowy i skumulowany odsetek były podobne po zastosowaniu pojedynczej i wielokrotnej dawki leku i były generalnie stałe w badanych rozpiętościach dawek. Szczytowe stężenie leku w surowicy i w moczu oznaczane w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej stwierdzano w czasie 0,83-1,33 godziny po podaniu leku [4].

Aktywność przeciwhistaminową feksofenadyny oceniano na podstawie blokowania bąbla i rumienia po śródskórnym lub metodą nakłucia naskórka (*prick-test*) podaniu histaminy. Zarówno pojedyncza dawka 40 mg, jak i wielokrotna, powodowały 79% redukcję bąbla i rumienia. Feksofenadyna była dobrze tolerowana w dawkach doustnych sięgających 11-krotności zalecanej dawki terapeutycznej i stosowanie leku okazało się tak bezpieczne, jak przy stosowaniu *placebo*. Natomiast w porównaniu z loratadyną działanie blokujące feksofenadyny na bąbel i rumień pohistaminowy występowało znacznie szybciej [4,9].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania feksofenadyny oceniano na podstawie badań wielośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych *placebo*. U 507 chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa i spojówek oczu, uczulonych na pyłek ambrozji, podawano lek w dawkach 60, 120 i 240 mg 2 razy dziennie przez 14 dni. Miarą skuteczności leczenia była ocena przez pacjentów redukcji objawów chorobowych w skali od 1-5, nanoszona na odpowiednie arkusze. Z podsumowania wynikało, że feksofenadyna stosowana w każdej dawce, powodowała znaczącą poprawę w całkowitej punktacji objawów ($p = 0,003$) i przy każdym pojedynczym objawie nosowym w porównaniu z *placebo*. Ponadto nie zaobserwowano żadnych efektów sedatywnych ani też

wydłużenia odcinka QT w zapisie EKG lub innych zaburzeń rytmu serca, nawet przy stosowaniu tego leku w dawce 240 mg 2 razy dziennie przez 14 dni. Nie zaobserwowano większej skuteczności przy stosowaniu dawek większych niż 120 mg dziennie. Wobec tego dawka ta wydaje się być optymalną terapeutycznie w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa [10]. Inne badania u 861 chorych na alergiczny nieżyt nosa również potwierdziły, że feksofenadyna stosowana w dawkach 120 lub 180 mg 1 raz dziennie jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu tego schorzenia [11]. Porównywano również skuteczność i bezpieczeństwo stosowania feksofenadyny z cetyryzyną i loratadyną na dużych liczebnie grupach chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa (821 i 688 osób). Uzyskane wyniki wykazały, że feksofenadyna jest tak skuteczna i bezpieczna jak cetyryzyna i loratadyna w oparowaniu objawów chorobowych ocenianych w skali 5-punktowej i wyraźnie poprawia jakość życia [12,13].

Udokumentowano także działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne feksofenadyny. Lek ten skutecznie blokował skurcz oskrzeli u uczulonych świnek morskich indukowany swoistym antygenem, jak również uwalnianie histaminy z mastocytów otrzewnowych szczura. Jedną z cech zapalenia alergicznego jest wzmożona ekspresja cząstek adhezyjnych na komórkach śródbłonkowych i nabłonkowych, co sprzyja migracji leukocytów do tkanki objętej alergicznym zapaleniem. W badaniach *in vitro* feksofenadyna znacząco zmniejszała ekspresję cząstek adhezyjnych ICAM-1 na komórkach nabłonkowych spojówek oczu u ludzi i blokowała spontaniczne uwalnianie IL-6 z fibroblastów. Ponadto, znacząco zmniejszała

uwalnianie IL-8, GM-CSF, sICAM-1, TNF α i RANTES z komórek nabłonkowych nosa u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa [14].

Potwierdzono również zasadność stosowania feksofenadyny w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej. U 224 osób z powyższym schorzeniem lek stosowany w dawkach 180 i 240 mg 1 x dziennie przez 14 dni znacząco redukował całkowitą punktację objawów chorobowych podawanych przez pacjentów, średnio o 79% w porównaniu z *placebo*. Uzyskano znaczne zmniejszenie świądu i poprawę jakości życia [15].

W innym badaniu, obejmującym 439 chorych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, po 4-tygodniowym leczeniu wzrastającymi dawkami feksofenadyny dawka 180 mg 1 raz dziennie okazała się najbardziej skuteczna [16].

Reasumując, na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa można przedstawić następujące wnioski:

1. Feksofenadyna jest aktywnym metabolitem terfenadyny, pozbawiona jest działań ubocznych swojego prekursora, wysoce selektywnie blokuje receptor histaminowy H₁;
2. Nie podlega metabolizmowi w wątrobie i nie wykazuje interakcji z lekami makrolidowymi, przeciwgrzybiczymi oraz nie powoduje działań arytmogennego;
3. Wykazuje działanie przeciwhistaminowe, przeciwalergiczne i przeciwzapalne;
4. Jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu alergicznego sezonowego nieżyty nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Piśmiennictwo

1. Timmerman H. Why are non-sedating antihistamine non-sedating? Clin and Exp Allergy 1999; 29: 13-18.
2. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36: 233-252.
3. Hey JA, Prado M, Kreutner W, Egan RW. Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. Arzneim-Forsch. Drug Res 1996; 46: 3-7.
4. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 612-621.
5. Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine: New drug profile. Drugs 1998; 55: 269-274.
6. Pratt C, Brown AM, Rampe D i wsp. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. Clin Allergy 1999; 29: 212-216.
7. Pratt CM, Mason J, Russell T i wsp. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. Am J Cardiol 1999; 83: 1451-1454.
8. Day JH, Briscoe MP, Welsh A i wsp. Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 533-540.
9. Simons FER, Simons KJ. Peripheral H₁-blockade effects of fexofenadine. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 530-532.
10. 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.
11. Casale TB, Andrade C, Qu R. Safety and efficacy of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of autumn seasonal allergic rhinitis. Allergy and Asthma Proc 1999; 20: 193-198.
12. Howarth PH, Stern MA, Roi L i wsp. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 927-933.
13. Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Exper Allergy 2000; 30: 891-899.
14. Abdelaziz MM, Devalia JL, Khair A i wsp. Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 410-420.
15. Stern M, Berth-Jones J. Efficacy, tolerability and optimal dose of fexofenadine in chronic idiopathic urticaria (Abstract). Clin Exp Allergy 1997; 27: 1364.
16. Fin AF, Kaplan AP, Tretwell R i wsp. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 1071-1078.