

# Acrivastin ve Cetirizin'in Kardiyotoksik ve Hepatotoksik Etkileri

Y. Doç. Dr. İpek TÜRKTAŞ\*, Uz. Dr. Deniz OĞUZ\*\*, Prof. Dr. Rana OLGUNTÜRK\*\*,  
Doç. Dr. Sadık DEMİRSOY\*, Doç. Dr. Sedef TUNAOĞLU\*\*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji\* ve Pediatrik Kardiyoloji\*\* Bilim Dalları, Ankara

## ÖZET

Otuz allerjik rinokonjonktivitli hastada acrivastin ve cetirizinin hepatotoksik ve kardiyotoksik etkilerini araştırdık. Onbeş hastaya (11 kadın, 4 erkek; ort. yaş 28.6 yıl) plasebo ya da acrivastin (32 mg/gün, iki dozda), ikinci gruptaki 15 hastaya da (9 kadın, 6 erkek; ort. yaş 30.2 yıl) plasebo ya da cetirizin (20 mg/gün, iki dozda) 4 hafta süreyle hastalar rastgele seçilerek, kros-over, tek-kör yöntemle verilmiştir. Tedavi öncesinde, aktif ilaç ve plasebo başlandıktan 3 ve 30 gün sonra tüm hastalara Holter monitorizasyonu uygulanmıştır. Karaciğer enzimleri tedavi öncesi ve sonrası alınmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, her iki ilaçla da istenmeyen kardiyotoksik etkiler gözlenmemiştir. Karaciğer enzimlerinde tedaviden sonra değişme olmamıştır. Buna rağmen kısa süreli çalışmamızdan aldığımız bu sonuçlar, acrivastin ve cetirizin'in hiçbir zaman kardiyotoksik etki yapmayacağı anlamını taşımamaktadır. Çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az olmasından başka, 2 kere uygulanan Holter monitorizasyonu önemli değişiklikler saptamak için yeterli olmayabilir. Sonuç olarak hekimlerin tüm ikinci jenerasyon antihistaminiklerin muhtemel yan etkileri konusunda dikkatli olmaları gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Acrivastin, cetirizin, hepatotoksisite, kardiyotoksisite

Antihistaminikler etkiledikleri reseptör tiplerine göre çeşitli hastalıklarda kullanılırlar. Histamin Tip I (H1) reseptörlerini etkileyenlerden birinci kuşak, klasik antihistaminikler bu reseptörlerin hem periferde hem de santral sinir sisteminde (SSS) bulunması nedeniyle sedasyon, halsizlik, uyku hali, iştah artması ve ağız kuruluğu gibi yan etkilere neden olurlar<sup>(1)</sup>. Son yıllarda santral ve periferik antihistaminik etkilerin ayrıldığı birçok yeni je-

nerasyon preparat ikinci kuşak antihistaminikler olarak kullanıma sunulmuştur. Bunlardan bir kısmının SSS'deki H1 reseptörlere afinitesi azdır, bir kısmı da kan-beyin bariyerini iyi geçemediği için klasik antihistaminiklerdeki istenmeyen etkilere neden olmazlar<sup>(1,2)</sup>.

Allerjik hastalıklarda da uzun yıllardan beri güvenle kullanılan ikinci kuşak antihistaminiklerden terfenadin ve astemizol ile son yıllarda giderek artan sıklıkta istenmeyen kardiyotoksik etkiler görüldüğü bildirilmektedir<sup>(3,4,5)</sup>. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bu ilaçlar ülkemizde de reçetesiz satın alınabilmektedir. Çoğu zaman basit bir allerjik yakınmanın düzeltilmesi için kullanılan bir ilacın kardiyak aritmi ve bazen ölüme bile neden olması, bizi klinikte sıklıkla kullandığımız antihistaminiklerden acrivastin ve cetirizin'in, kardiyotoksik ve hepatotoksik etkilerini araştırmaya yöneltmiştir.

## MATERYEL ve METOD

### Hastalar

Kliniğimize yeni başvurmuş herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, allerjik rinit ve rinokonjonktivitli 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Onbeş vakaya acrivastin ya da plasebo, 15 hastaya da cetirizin ya da plasebo 4 hafta süreyle verilmiştir. Çalışma öncesi tüm hastaların karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile kan elektrolit ve kalsiyum düzeylerinin normal olmasına, ayrıca başka bir ilaç kullanmamalarına dikkat edilmiştir.

### Metod

Acrivastin ve cetirizin'in hepatotoksik etkileri KCFT'leri ile (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz) araştırılmıştır. Aynı ilaçların kardiyotoksik etkilerini saptamak için 24 saatlik Holter monitorizasyonu hem tedavi öncesi hem de aktif ilaç ve plasebo dönemlerinde (3. ve 30 günlerde) her hastada toplam 5 kez ola-

Bu çalışma VI. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Ahndığı tarih: 8 Eylül, revizyon 2 Aralık 1994

Yazışma adresi: Dr. İpek Türктаş, Bülten Sok. 42/5 Kavaklıdere, 06700-Ankara

çak şekilde uygulanıp kalp hızı, PR, QT, düzeltilmiş QT (QTc), supra ventriküler erken atım (SVPA) ve ventriküler ekstrasistoller (VES) saptanmaya çalışılmıştır.

Hastaların KCFT'leri otoanalizler (Technicon RA 1000) da çalışılmıştır. Bütün Holter takipleri Hewlett Packard 43420 B (USA) makinasında New Wave 3.0 programı kullanılarak çalışma boyunca aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiş, değerlendirmeler de aynı kişi tarafından kör yöntemle yapılmıştır.

### Çalışma protokolü

Çalışma hastaların aktif ilaç ya da plasebo aldıkları her biri 4 hafta olan 2 dönem ile, bu dönemler arasında verilen 2 haftalık bir aradan oluşan toplam 10 haftayı kapsamaktadır. Hastalara aktif ilaç ya da plasebo randomize ve tek kör olarak verilmiştir. Acrivastin (Semprex kapsül, 8 mg) 32 mg/gün, cetirizin (Zyrtec tablet, 10 mg) 20 mg/gün, 2 dozda önerilmiş, plasebo olarak aktif ilaçlarla aynı görünümde olan ve laktöz içeren preparatlar kullanılmıştır. Plasebolar aktif ilaç imalatçılarından temin edilmiştir. Başlangıçta bakılan KCFT'i aktif ilaç ve plasebo dönemleri sonunda (30. günde) tekrarlanmıştır. Hastalara çalışmanın başlangıcında, 3. ve 30. günde Holter takılmış, daha sonra 2 hafta ara verilmiş ve bu aradan sonra kros-over yapılarak ilaç alanlara plasebo, plasebo alanlara da aktif ilaç aynı şekilde verilmiştir. Dört hafta sonra hastalar tekrar klinikte görülerek aynı parametreler tekrarlanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak "iki eş arası farkın önemlilik testi" ile karşılaştırılmıştır.

Tablo I. Aktif ilaç ve plasebonun kardiyak etkileri (ort.±SD)

Holter monitorizasyonu	Tedavi (n:15)	ÇALIŞMA GÜNLERİ		
		Tedavi öncesi	72. saat *	30. gün *
Kalp hızı	Acrivastin	80.28±5.87	78.85±6.67	79.92±5.52
	Plasebo	80.62±4.36	79.20±5.50	80.72±5.40
	Cetirizin	79.14±7.9	79.7±7.8	80.07±8.20
	Plasebo	80.20±9.1	79.50±8.6	79.02±8.40
PR	Acrivastin	0.14±0.02	0.13±0.02	0.14±0.02
	Plasebo	0.14±0.01	0.14±0.02	0.13±0.03
	Cetirizin	0.15±0.03	0.14±0.03	0.15±0.03
	Plasebo	0.14±0.03	0.15±0.03	0.15±0.01
QT	Acrivastin	0.36±0.01	0.35±0.01	0.36±0.01
	Plasebo	0.35±0.02	0.35±0.02	0.36±0.01
	Cetirizin	0.36±0.03	0.36±0.03	0.35±0.03
	Plasebo	0.36±0.02	0.35±0.03	0.35±0.03
QTc <sup>^</sup>	Acrivastin	0.40±0.02	0.41±0.02	0.41±0.03
	Plasebo	0.41±0.01	0.40±0.02	0.40±0.02
	Cetirizin	0.41±0.03	0.41±0.03	0.40±0.03
	Plasebo	0.41±0.02	0.40±0.02	0.40±0.03
SVPA**	Acrivastin	6.46±8.08	7.46±13.48	8.39±13.79
	Plasebo	5.10±4.02	5.50±11.66	8.52±10.61
	Cetirizin	5.64±5.43	3.93±3.31	3.93±3.8
	Plasebo	5.01±4.30	2.20±2.10	4.21±2.6
VES***	Acrivastin	3.21±7.16	1.50±3.03	2.71±4.66
	Plasebo	2.40±5.20	1.20±2.02	1.40±3.24
	Cetirizin	1.50±3.44	2.36±3.45	1.64±1.59
	Plasebo	1.16±2.18	2.01±2.50	1.50±1.10

<sup>^</sup>düzeltilmiş QT, \* p>0.05, \*\* supraventriküler prematür atım, \*\*\* ventriküler ekstrasistol.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınıp acrivastin verilen hastaların 11'i kadın, 4'ü erkek olup, yaşları 19.6-38.2 yıl (ort. 28.6±3.4) arasında değişmektedir. Cetirizin alan 9 kadın, 6 erkek hastanın yaşları 16.8-40.1 yıl (ort. 30.2±2.8) arasında bulunmuştur. Öykü, fizik inceleme ve epidermal prik testler sonucunda 18 hastaya allerjik rinit, 12 vakaya da allerjik rinokonjonktivit tanısı konulmuştur.

Hastaların başlangıçta bakılan KCFT'leri acrivastin, cetirizin ve plaseboya başladıktan 4 hafta sonra tekrarlanmış, her iki ilacın bu enzimlere etkisi hem başlangıçta saptanan değerlerden, hem de plasebodan farklı bulunmamıştır (p>0.05). Çalışma boyunca aktif ilaç ve plasebo dönemlerinde tüm hastalara 3. ve 30 günde 24 saat süreyle uygulanan Holter monitorizasyonu ile saptanan ortalama kalp hızı, PR, QT, QTc değerlerinde, her iki grupta da başlangıçta ve plaseboya göre önemli bir değişiklik görülmemiştir (p>0.05). Aynı şekilde aktif ilaç ve plasebo dönemlerinde ortaya çıkan SVPA ve VES sayılarında önemli bir fark bulunmamış (p>0.05), hastaların

Tablo 2. Aktif ilaç ve plasebonun karaciğer fonksiyon testlerine etkileri (U/l, ort.±SD)

(n:15)	Tedaviden önce			Tedaviden sonra		
	AST	ALT	AF	AST	ALT	AF
Acrivastin	28±8	19±8	66±3	25±4	22±3	70±4
Plasebo	30±2	16±3	68±8	23±6	24±2	72±1
Cetirizin	32±4	20±5	70±3	30±3	24±5	73±2
Plasebo	36±5	19±4	74±2	33±2	28±2	67±8

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, AF: alkalin fosfataz.

hiçbirinde "torsade de pointes" gözlenmemiştir. Çalışma başlangıcındaki değerler ile, aktif ilaç ve plasebo alırken saptanan değerler Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Sedasyona yol açmayan antihistaminikler tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlardan terfenadin ve astemizol ile bugüne kadar birçok senkop, arrest, kalpte repolarizasyon gecikmesi (QT uzaması) ve "torsade de pointes" olarak da tanımlanan malign ventriküler aritmi gibi kardiyotoksik etkiler bildirilmiştir (3-5). Yapılan araştırmalarda birlikte bulunan karaciğer hastalığı, başka bir ilaçla birlikte antihistaminik kullanımı ya da ilaçların yüksek dozda alınması gibi risk faktörleri nedeniyle bu yan etkilerin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (6). Ancak bu risk faktörleri olmadan da, özellikle ventriküler aritmilerin az sayıda fakat giderek artan sıklıkta bildirimi devam etmektedir (7).

"Torsade de pointes" QT aralığının uzamasından sonra polimorfik ventriküler taşikardinin oluştuğu bir klinik sendromdur. Familyal, metabolik, nörolojik nedenlerle ortaya çıkabildiği gibi, koroner arter hastalığı, hipotiroidi ya da özellikle hipomagnezemi ve hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarında da sıklıkla görülür (6,8). Lignocaine, flecainide, sotalol ve amiodarone gibi ilaçlara bağlı olarak da "torsade de pointes" bildirilmiştir (9).

Konjenital uzun QT sendromu risk faktörü olarak gösterilmiştir (8). Ayrıca ileri yaş ve karaciğer hastalığı olanlarda, ilaçların iyi metabolize edilemeyip birikimi söz konusu olacağından kardiyotoksik etkiler beklenebilir (1). Antihistaminiklerin metabolizmasından sorumlu enzimlerin aktivitesi kişiden

kişiye fark gösterebilmektedir. Düşük enzim aktivitesine sahip kişilerde ilaç iyi metabolize edilemeyecek ve QT uzama riski doğacaktır. Bilinen risk faktörleri olmayıp kardiyotoksik etki gözlenen sağlıklı kişilerde, bu enzim aktivitesinin düşük olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Terfenadinin kardiyotoksik etkisinin patogenezi in vitro kardiyak elektrofizyolojik çalışmalarla araştırılmış ve ilacın metabolitlerinin değil, metabolize olmamış ilacın kendisinin kinidine benzer bir etkiyle potasyum kanal blokajı yaparak bu tip toksisiteye neden olduğu anlaşılmıştır (6). Antihistaminikler karaciğerden ilk geçiş sırasında sitokrom P-450 enzimi olan CYP 3 A4 ile oksidatif olarak metabolize edilirler (1). Bu enzim aynı anda kullanılarak ketakonazol, eritromisin gibi ilaçlarla inhibe edildiğinde, ya da herhangi bir karaciğer hastalığı sırasında alındığında terfenadinin metabolizmasının bozulduğu, metabolize olmamış terfenadinin biriktiği ve buna bağlı olarak toksik etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (10). Bugün artık terfenadin kullanan kişilerde ilacın metabolizmasını etkileyen faktörlerin titizlikle araştırılması gerektiği çok iyi bilinmektedir.

Astemizol ile ortaya çıkan ve QT uzamasına yolaçan repolarizasyon değişiklikleri ile "torsade de pointes" in mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Literatüre bildirilen vakalardan birinde tek seferde 20 tablet (total doz 200 mg) astemizol aldıktan sonra (11), başka bir hastada da normal günlük tedavi dozu olan 10 mg astemizol 10 hafta süreyle hergün kullanıldıktan sonra "torsade de pointes" gözlenmiştir (5). Kalp boşlukları ve koronerlerde histamin (H1 ve H2) reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir, ancak bu reseptörlerinin stimülasyonu adenil siklaz ve fosforilazı aktive ederek siklik-AMP'yi artırır, buna bağlı olarak kalpte artmış inotropik ve kronotropik

etki ortaya çıkar <sup>(12)</sup>. Yüksek doz astemizolün bazı vakalarda kardiyak H1 reseptör aktivasyonu ile toksik etki ortaya çıkarttığı düşünülmekteyse de, bugüne kadar kardiyak histamin reseptör stimülasyonu ile "torsades de pointes" ortaya çıktığı henüz kanıtlanmamıştır.

Herhangi bir ciddi olumsuz etki görülmeden yüksek doz terfenadin ve astemizol alıp çok iyi tolere eden hastalar olduğu bilinmektedir. Buna rağmen terfenadin ve astemizol dışındaki diğer H1 ve H2 antihistaminiklerle bugüne kadar bu tür bir yan etki rapor edilmemiştir. Acrivastin <sup>(13)</sup> ve loratadin <sup>(14)</sup> ile yapılan az sayıdaki plasebo kontrollü prospektif çalışmalarda da kalpte repolarizasyon değişikliği ve maling ventriküler aritmilere rastlanmamış, terfena ve astemizolde görülen bu kardiyotoksik etkilerin, bütün ikinci jenerasyon antihistaminiklerin ortak özelliği olmadığına dikkat çekilmiştir. Bu grubun en yeni üyesi olan cetirizin ile de herhangi bir kardiyotoksik etki literatürde henüz bildirilmemiştir.

Antihistaminikler oral alımı takiben gastrointestinal sistemden hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve daha sonra idrarla atılırlar. Bu şekilde, antihistaminiklerin biyotransformasyona uğrayıp reaktif metabolitlerine dönüştüğü yer karaciğerdir. Bu nedenle ilaçlarla ilgili özellikle immünolojik olaylarda karaciğer target organ sayılmaktadır <sup>(15)</sup>. Uzun süre ya da yüksek dozda antihistaminik kullanıma bağlı gelişebilecek karaciğer hastalığı geniş bir spektruma sahiptir. Serum KCFT'lerinde asemptomatik yükselme tek belirti olabileceği gibi, çok nadiren akut hepatit de ortaya çıkabilir <sup>(1,15)</sup>. Hastalarımızın hiç birinde her iki ilaca bağlı hepatotoksisite gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda hem acrivastine hem de cetirizine ile 4 haftalık yüksek doz tedavi sonucunda KCFT bozulmadığı gibi, hastaların kalp ritimlerinde de değişiklik olmadığı görülmüştür. Vakaların hiçbirinde "torsade de pointes" ortaya çıkmamıştır. Ancak çalışma kapsamına rinit ya da rinokonjunktivit dışında tamamen sağlıklı olan, karaciğerde antihistaminik metabolizasyonunu bozacak başka bir ilaç kullanmayan ve ileri yaşta olmayan az sayıda hasta alınmıştır.

Ayrıca kardiyotoksik etkiler tedavi başladıktan 3 ve 30 gün sonra toplam 2 kere değerlendirilmiştir. Bu, "torsade de pointes" in diğer günlerde semptom yaratmaksızın gelip geçici olarak oluşmadığı anlamını taşımayabilir. Bu nedenle, acrivastin ve cetirizin başlanacak hastalarda da, özellikle uzun süreli ilaç kullanımı gerekiyorsa, yaşamı tehdit edebilen yan etkiler için risk faktörleri araştırılması gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. **Simons FER:** H1 receptor antagonists: Clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:845
2. **Woodward JK:** Pharmacology of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:606
3. **Davies AJ, Harindra V, McEwan A, et al:** Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ* 1989; 298:325
4. **Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al:** Torsade de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264:2788
5. **Simons FER, Kesselman MS, Giddins NG, et al:** Astemizole, induced torsade de pointes. *Lancet* 1988; 2:624
6. **Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, et al:** Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269:1532
7. **Mac Connel TJ, Stanners AJ:** Torsades de pointes complicating treatment with terfenadine. *BMJ* 1991; 302:1469
8. **Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al:** The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31:115
9. **Zehender M, Hohnloser SH, Just H:** Interval prolonging drugs: mechanisms and clinical relevance of their arrhythmogenic hazards. *Cardiovasc Drug Ther* 1991; 5:515
10. **Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al:** Terfenadine-ketoconazole interaction. *JAMA* 1993; 269:1513
11. **Craft TM:** Torsade de pointes after astemizole overdose. *BMJ* 1986; 292:660
12. **Kounis NG, Zavras GM:** Histamine induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991; 45:121
13. **Sanders RL, Dockhorn RJ, Alderman JL, et al:** Semprex capsules in contrast to terfenadine do not cause delays in cardiac repolarization. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1992; 12:111
14. **Brannan M, Reidenberg P, Radwanski E, et al:** Evaluation of pharmacokinetic and electrocardiographic parameters following 10 days of concomitant administration of loratadine with erythromycin. *Allergy Clin Immunol News* 2 (Suppl):1994; 516
15. **Wilson RA:** The liver: Its role in drug biotransformation and as a target of immunologic injury. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11:555