

Προτάσεις για την Έγκριση της Κυκλοφορίας της Τερφεναδίνης του Οίκου *Sanofi-Winthrop* σε Ασθενείς με Εποχιακή Αλλεργική Ρινίτιδα, Μόνιμη Ρινίτιδα και με Δερματικές Αλλεργικές Παθήσεις

Σταύρος Τ. Πλέσσας
Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τερφεναδίνη, α-[4-(1,1-διμεθυλαιθυλ)-φαινυλ-](υδροξυδιφαινυλμεθυλ)-1-πιπεριδινουβουτανόλη (σχήμα 1), είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής περιφερικών υποδοχέων H_1 -ισταμίνης. Κύριο χαρακτηριστικό της θεωρείται η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ, όπως καταστολή και μειωμένη ψυχοκινητική λειτουργία κατά τη χορήγησή της σε εθελοντές, γιατί δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Όπως και οι άλλοι ανταγωνιστές H_1 -υποδοχέων, η τερφεναδίνη ανταγωνίζεται διάφορες φυσιολογικές και φυσιοπαθολογικές ενέργειες της ισταμίνης, στις οποίες περιλαμβάνονται η αυξημένη διάταση και διαπερατότητα των τριχοειδών, ο σχηματισμός οιδήματος, η αναστολή του κνησμού και της συστολής των λείων μυϊκών ινών στο έντερο και εν μέρει του βρογχόσπασμου και της πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Η χορήγησή της ενδείκνυται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της οξείας ρινίτιδας με επιπεφυκίτιδα (hay fever, πυρετός από χόρτο), της αλλεργικής ρινίτιδας και δερματικών αλλεργικών παθήσεων.

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ ΤΕΡΦΕΝΑΔΙΝΗΣ

Χαρακτηριστικά σύνδεσης με υποδοχέα

Μελέτες *in vitro* σε πειραματόζωα με τη χρήση υποδοχέων έδειξαν ότι η τερφεναδίνη εκδηλώνει ειδική και εκλεκτική H_1 -αντιισταμινική ενέργεια (1,2), η οποία είναι βραδεία κατά την έναρξη (3): αυτή συνδέεται με τους H_1 -υποδοχείς, σχηματίζοντας σταθερό σύμπλοκο, το οποίο ακολουθώς διασπάται (2). Η συγκέντρωση της τερφεναδίνης, που αναστέλλει κατά 50% τη 3C -μεπυραμίνη, είναι 0,2 και 0,3 $\mu\text{mol/L}$ για σύνδεση με υποδοχείς στον ειλέο και στον εγκέφαλο, αντίστοιχα (2). Εξ άλλου, η τερφεναδίνη δεν εκδηλώνει σημαντική συγγένεια σύνδεσης *in vitro* με α_1 -, α_2 -, β -αδρενεργικούς, μουσκαρινικούς ή H_2 -ισταμινικούς υποδοχείς (1,2).

In vivo μελέτες έδειξαν ότι η τερφεναδίνη συνδέεται κατά προτίμηση με περιφερικούς παρά με κεντρικούς H_1 -υποδοχείς ισταμίνης, σε αντίθεση με τα συνήθη αντιισταμινικά που προκαλούν καταστολή και εμφανίζουν μεγαλύτερη συγγένεια για τους κεντρικούς H_1 -υποδοχείς ισταμίνης (2). Από τις μελέτες αυτές διεπιστώθη ότι η τερφεναδίνη δεν μεταβάλλει τις κινητικές ιδιότητες των H_1 -υποδοχέων του εγκεφάλου. Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η τερφεναδίνη δεν συνδέεται με α -υποδοχείς, δείχνουν ότι η αυτή δεν διαπερνά τόσο εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (για αποτελεσματικές αντιισταμινικές δόσεις), όπως συμβαίνει με τα

άλλα αντιισταμινικά· σε αυτό αποδίδεται και η φαινομενική απουσία ενεργειών από το ΚΝΣ.

Αντιισταμινική ενέργεια

Μελέτες σε πειραματόζωα.- Η τερφεναδίνη εδείχθη ενεργή σε φαρμακοδυναμικές δοκιμασίες σε πειραματόζωα, που περιελάμβαναν βρογχόσπασμο και θνησιμότητα από ισταμίνη και δερματικούς πομφούς. Σε ινδικά χοιρίδια, η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση ED₅₀ από το στόμα για εκδήλωση αντιισταμινικής ενεργείας έναντι βρογχόσπασμου και θνησιμότητας κυμαίνεται μεταξύ 0,1 και 0,34 mg/kg (1). Σε δοκιμασίες θνησιμότητας με επίμυς, η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ED₅₀ είναι 0,39 mg/kg για χορήγηση ενδοπεριτοναϊκά και 2,69 mg/kg για χορήγηση από το στόμα (4).

Μελέτες στον άνθρωπο.- Στον άνθρωπο εδείχθη ότι δόση 60 mg τερφεναδίνης καταστέλλει σχεδόν 100% την εκδήλωση δερματικών ερυθρημάτων και πομφών προκληθέντων από ενδοδερμική έγχυση ισταμίνης. Η ενέργεια αυτή εκδηλώνεται 1-2 ώρες από τη χορήγηση, φθάνει στη μέγιστη δράση της εντός 3-4 ωρών και διαρκεί τουλάχιστον για 12 ώρες από τη χορήγηση δόσεων 60 και 120 mg/kg του φαρμάκου (5,6).

Άλλες ενέργειες της τερφεναδίνης

Σε επίμυς, η τερφεναδίνη, σε δοκιμασίες με μεσκαλίνη και τρυπταμίνη, εκδηλώνει ελάχιστη *αντισεροτονεργική ενέργεια* (4). Χορηγούμενη από το στόμα σε δόσεις 3,2 και 32 mg/kg δεν εκδηλώνει ανταγωνιστική ενέργεια έναντι δερματικών πομφών προκαλούμενων από σεροτονίνη (1,3).

Σε επίμυς, η *αντιχολινεργική ενέργεια* της τερφεναδίνης εδείχθη ότι είναι ασθενής σε σχέση με την αντιισταμινική (1,3). Στον άνθρωπο, χορήγηση 60 mg 2 φορές την ημέρα για 3 ημέρες δεν μεταβάλλει τον όγκο του σιέλου ούτε το μέγεθος της κόρης του οφθαλμού (7,8).

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η τερφεναδίνη δεν παρουσιάζει ιδιότητες *ανταγωνιστού α- ή β-αδρενεργικών υποδοχέων* (1,3).

Μελέτες ψυχοκινητικής λειτουργίας, αντιδραστικότητας και καταστολής

Δοκιμασίες ελέγχου της ψυχοκινητικής και της οπτικής λειτουργίας, που επραγματοποιήθηκαν σε διάφορες κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, έδειξαν ότι η τερφεναδίνη, όπως και τα άλλα μη κατασταλτικά αντιισταμινικά αστεμιζόλη και η μεκουιταζίνη, δεν μειώνει την ψυχοκινητική λειτουργία και δεν επηρεάζει δυσμενώς τα υποκειμενικά συναισθήματα, σε αντίθεση με τα συνήθη αντιισταμινικά τα οποία είναι ενεργά έναντι των δοκιμασιών αυτών. Χορήγηση υψηλών δόσεων τερφεναδίνης (200 mg 3 φορές την ημέρα για 3-4 ημέρες ή 60 mg 2 φορές την ημέρα για 26 εβδομάδες) έδειξαν ότι η αντιισταμινική δράση του φαρμάκου δεν συνοδεύεται (ή συνοδεύεται ελάχιστα) με ενέργειες από το ΚΝΣ (9,10). Η χορήγηση 60 mg τερφεναδίνης 2 φορές την ημέρα σε γυναίκες δεν εμείωσε την επίδοσή τους στην οδήγηση (11).

Η τερφεναδίνη για δόσεις της 50-200 mg, σε αντίθεση με τα άλλα κατασταλτικά αντισταμινικά, δεν επηρεάζει το ηλεκτροκαρδιογράφημα (12). Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση τερφεναδίνης 300 mg 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες προεκάλεσε ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές στη μορφολογία του κύματος T και ανάπτυξη κυμάτων T σε μερικούς ασθενείς, ενώ η μέση τιμή του διορθωμένου διαστήματος QT ηυξήθη 48 msec, χωρίς εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων ή αρρυθμίας.

Η τερφεναδίνη σε δόσεις 60, 120 και 240 mg δεν αλληλεπιδρά με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα με κατασταλτική ενέργεια στο ΚΝΣ, όπως η αλκοόλη και οι βενζοδιαζεπίνες, αυξάνοντας τις καταθλιπτικές τους ενέργειες (13).

Τοξικολογικές μελέτες

Τοξικολογικές μελέτες στα ζώα έδειξαν ότι η τερφεναδίνη έχει χαμηλό τοξικολογικό δυναμικό (14). Μελέτες οξείας τοξικότητας σε επίμους, λευκόμυς και ινδικά χοιρίδια έδειξαν ότι δόσεις από το στόμα 2000 mg/kg είναι ανεκτές και δεν εκδηλώνουν εμφανώς ανεπιθύμητες ενέργειες ή τοξικότητα (14-16). Σε επίμους και σκύλους δόσεις 100 mg/kg/ημέρα είναι καλώς ανεκτές, εκτός από εμφάνιση περιπτώσιακά εμέτων. Στους επίμους δόση 150 mg/kg/ημέρα εμείωσε την κατανάλωση τροφής και το σωματικό βάρος, αλλά και την αύξηση βάρους και την επιβίωση των απογόνων από μητέρες οι οποίες διετηρήθησαν στο δοσολογικό αυτό σχήμα μέχρι τον απογαλακτισμό. Σε επίμους, δόσεις 250 mg/kg/ημέρα για 1 μήνα ήσαν καλώς ανεκτές, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (15), όπως επίσης σε σκύλους δόσεις 30 mg/kg/ημέρα για 2 χρόνια (16). Στους επίμους δόσεις 500 mg/kg/ημέρα για 1 μήνα προεκάλεσαν περιπτώσιακώς αποτρίχωση, επίσταξη και διάρροιες. Εξ άλλου, σε σκύλους δόσεις 80 mg/kg/ημέρα συνοδεύθησαν με κάποια απώλεια βάρους, έμεση και επενέργειες από το ΚΝΣ (15,16).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιγόνα ή καρκινογόνα δράση της τερφεναδίνης, ούτε ότι αυτή προκαλεί ιστοπαθολογικές ή κλινικές παθολογοανατομικές μεταβολές (14-16).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΤΕΡΦΕΝΑΔΙΝΗΣ

Μέχρι τώρα έχουν δημοσιευθεί ολίγες φαρμακοκινητιές μελέτες της τερφεναδίνης σε υγιείς, ενήλικες εθελοντές, μετά εφ άπαξ χορήγησή της. Στις μελέτες αυτές το φάρμακο προσδιορίζεται στο πλάσμα ραδιοανοσολογικώς ή με μέτρηση της ραδιενεργείας στην ιδιαίτερη περίπτωση χορήγησης μορίου επισημασμένου με ¹⁴C.

Απορρόφηση

Μετά εφ άπαξ χορήγηση από το στόμα δόσεων 60 και 180 mg τερφεναδίνης υπό μορφή εναιωρήματος, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήτο 1,5 και 4,5 μg/L, αντιστοίχως και εμετρήθη 1-2 ώρες (T_{max}) από τη χορήγηση (17). Μεταξύ εμβადού κάτω από την καμπύλη (AUC) και μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα διεπιστώθη γραμμική συσχέτιση για δόσεις 60-180 mg (17). Εξ άλλου, δεν παρατηρήθησαν διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα δισκίων και εναιωρήματος τερφεναδίνης, όσον αφορά τις τιμές των C_{max} , T_{max} και AUC (14,18).

Διανομή

Στους σκύλους, 72 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα εφ άπαξ δόσης 10 mg/kg ¹⁴C-τερφεναδίνης, η ραδιενέργεια εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ, τους πνεύμονες και στη χοληδόχο κύστη (14). Στους επίμους, 2 ώρες μετά χορήγηση της ίδιας δόσης παρατηρείται γενικευμένη διανομή της ραδιενεργείας, με κύρια εντόπιση στο ήπαρ και στον πνεύμονα (14). Χαμηλές συγκεντρώσεις ραδιενεργείας ευρέθησαν στο αίμα και στον εγκέφαλο (19).

Σε επίμους, μετά ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 10 mg/kg επισημασμένης τερφεναδίνης, η ραδιενέργεια εντοπίζεται κυρίως στον πνεύμονα και στο ήπαρ και δευτερευόντως, αλλά σημαντικά, στους νεφρούς, επινεφρίδια, σιελογόνους αδένες και στο σπλήνα (14).

Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Ανάλυση καμπυλών μεταβολής της συγκέντρωσης στο πλάσμα της τερφεναδίνης συναρτήσεως του χρόνου έδωσε τιμές ημιπεριόδου διανομής και απομάκρυνσης 3,4-3,5 ώρες και 16,1-22,7 ώρες αντίστοιχα (14). Με τα ούρα και τα κόπρανα απεμακρύνθηκαν, αντίστοιχα, τα 40% και 60% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης (14,17).

Η τερφεναδίνη υφίσταται στον άνθρωπο ταχεία και έντονη (99,5%) βιομετατροπή προς δυο κύριους μεταβολίτες, ένα καρβοξυλικό οξύ (μεταβολίτης I) και η α,α-διφαινυλο-4-πιπεριδινυλο-μεθανόλη (μεταβολίτης II) (20). Οι μεταβολίτες αυτοί απεκκρίνονται ταχέως με τα ούρα, με μέγιστες συγκεντρώσεις τους στα ούρα 2-4 ώρες από τη χορήγηση (14,20).

Ο μεταβολίτης I εδείχθη ότι κατέχει αντιισταμινική ενέργεια και μπορεί να συμβάλει στην ενέργεια της τερφεναδίνης *in vivo*.

Μελέτη βιοδιαθεσιμότητας/βιοϊσοδυναμίας δισκίων τερφεναδίνης της Sanofi-Winthrop

Σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιηθείσα σε 9 εθελοντές (21, Report No 93/DC/32), χορηγήθη δόση 60 mg με τη μορφή (α) δισκίων προερχόμενων από τη Sanofi-Winthrop που περιείχαν μόνο τερφεναδίνη, χωρίς διπτανθρακικά, (β) δισκίων της ίδιας εταιρίας που περιείχαν και διπτανθρακικά, ή (γ) δισκίων Triludan του παραγωγού οίκου Marion Merrell-Dow Ltd. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι για τις 3 φαρμακευτικές μορφές (πίνακας 1):

- η απορροφημένη ποσότητα ή ποσοστό απορρόφησης, όπως καθορίζεται από την τιμή του εμβαδού κάτω από την καμπύλη για χρόνους 0 μέχρι άπειρον ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$), είχε παρόμοιες τιμές,

- η ταχύτητα απορρόφησης, καθοριζόμενη από την τιμή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και T_{max} , ήταν παρόμοια για τα δισκία της Sanofi-Winthrop με διπτανθρακικά και τα δισκία Triludan, ενώ ήτο ελαφρώς μεγαλύτερη για τα δισκία της Sanofi-Winthrop χωρίς διπτανθρακικά.

Πίνακας 1

Σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δυο φαρμακευτικών παρασκευασμάτων της Sanofi-Winthrop με δισκία Triludan

	Δισκία SW ελεύθερα διττανθρακικών	Δισκία SW περιέχοντα διττανθρακικά	Δισκία Triludan
C _{max} (ng/ml) [min-max]	385 ± 118 [212-571]	304 ± 87,3 [163-416]	310 ± 61,8 [215-427]
T _{max} (h) [min-max]	2,44 ± 0,66 [1,5-3,0]	3,33 ± 1,18 [2,0-5,0]	2,72 ± 0,73 [1,5-4,0]
AUC _{0-t_n} (ng/ml.h) [min-max]	1874 ± 690 [948-3449]	1924 ± 727 [850-3355]	1735 ± 472 [1189-2706]
AUC _{0-∞} (ng/ml.h) [min-max]	1975 ± 675 [1041-3498]	2082 ± 717 [1190-3496]	1915 ± 507 [1375-2908]
T _{1/2} (h) [min-max]	2,45 [1,37-4,41]	2,90 [2,22-5,87]	3,00 [1,96-6,19]

Πίνακας 2

Σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δυο φαρμακευτικών παρασκευασμάτων της Sanofi-Winthrop με δισκία Triludan

	Δισκία SW (κόκκοι μικροποισημένοι)	Δισκία SW (κόκκοι μη μικροποισημένοι)	Δισκία Triludan
C _{max} (ng/ml) [min-max]	281 ± 103 [108-472]	290 ± 134 [94-519]	266 ± 94 [125-551]
T _{max} (h) [min-max]	3,32 ± 1,22 [1,5-5,0]	2,62 ± 1,09 [1,25-4,0]	2,75 ± 1,42 [1,0-5,0]
AUC _{0-∞} (ng/ml.h) [min-max]	1637 ± 560 [832-2604]	1594 ± 731 [562-2720]	1518 ± 504 [635-2428]
Ke (h ⁻¹) [min-max]	0,226 ± 0,046 [0,139-0,314]	0,240 ± 0,044 [0,163-0,351]	0,227 ± 0,034 [0,173-0,289]

Από τα δεδομένα αυτά μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι οι τρεις μορφές είναι βιοϊσοδύναμες, δηλαδή έχουν την ίδια βιοδιαθεσιμότητα.

Σε μια άλλη μελέτη πραγματοποιηθείσα σε 19 εθελοντές (22, Report No 94/DC/24), συνεκρίθη η βιοδιαθεσιμότητα 2 φαρμακευτικών μορφών προερχόμενων από τη Sanofi-Winthrop, στις οποίες η τερφεναδίνη ήτο με τη μορφή μικροκόκκων ή μη, με τη βιοδιαθεσιμότητα δισκίων Triludan. Από τις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (AUC_{0-∞}), C_{max}, T_{max} και Ke (πίνακας 2) προκύ-

ππει ότι οι μορφές της Sanofi-Winthrop είναι βιοϊσοδύναμες με το Triludan. Τα δισκία που περιέχουν τη δραστική ουσία σε μορφή μικροκόκκων παρουσιάζουν ελαφρώς μεγαλύτερη ταχύτητα απορρόφησης.

Γενικό συμπέρασμα των δυο αυτών μελετών βιοϊσοδυναμίας είναι ότι οι φαρμακευτικές μορφές της Sanofi-Winthrop είναι βιοϊσοδύναμες με τα δισκία Triludan.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της τερφεναδίνης στην αλλεργική ρινίτιδα, κυρίως της εποχιακής, εμελετήθη σε κλινικές δοκιμασίες ελεγχόμενες με *placebo* και συγκριτικά με άλλους ανταγωνιστές των H₁-υποδοχέων ισταμίνης. Επίσης, σε κλινικές δοκιμασίες εμελετήθη η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στη θεραπεία αλλεργικών δερματολογικών παθήσεων στις οποίες μεσολαβεί η ισταμίνη.

Κλινικές δοκιμασίες σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα

Η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να εμφανισθεί σε κάθε ηλικία και κατατάσσεται σε εποχιακή ή σε διαρκή. Συνήθη συμπτώματα είναι ο αμφίπλευρος ρινικός κατάρρους, το υδαρές απέκκριμα, ο ππαρμός και ο κνησμός οφθαλμών και ρινός, ενώ μπορεί να συμβεί και επίσταξη. Το επίχρισμα ρινικής βλέννης, στην τυπική του μορφή, περιέχει ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα σε ποσοστό μεγαλύτερο από 20%. Χαρακτηριστικός τύπος αλλεργικής ρινίτιδας είναι η αλλεργία από γύρη, της οποίας οι κλινικές εκδηλώσεις προκαλούνται από την απελευθέρωση φαρμακολογικώς ενεργών ουσιών και κυρίως της ισταμίνης.

Η μελέτη της αποτελεσματικότητας των αντιισταμινικών στη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας προσκρούει σε ορισμένες δυσκολίες. Πρώτον, τα κλινικά συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή και στον ίδιο ασθενή από ημέρα σε ημέρα, συναρτήσει του χρόνου, της ασχολίας του ασθενή και του βαθμού μόλυνσης της ατμοσφαιράς. Δεύτερον, δεν υπάρχουν δοκιμασμένες μέθοδοι μέτρησης της βαρύτητας της αλλεργικής ρινίτιδας, με αποτέλεσμα η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας να βασίζεται σε υποκειμενικά κριτήρια. Τρίτον, λόγω δυσκολιών στην προτυποποίηση των αποτελεσμάτων, οι κλινικές δοκιμασίες πρέπει να πραγματοποιούνται σε μεγάλο αριθμό ατόμων και να είναι διπλές τυφλές ελεγχόμενες με φάρμακο αναφοράς.

Εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα

Στις κλινικές δοκιμές με ασθενείς πάσχοντες από εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, συνήθως ακολουθείται θεραπευτικό σχήμα με χορήγηση τερφεναδίνης 60 mg 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες. Σε ορισμένες μελέτες χορηγούνται δόσεις από 20 mg 3 φορές την ημέρα, μέχρι 200 mg 3 φορές την ημέρα, για διάστημα 2-30 ημέρες, αλλά και για 6 μήνες. Οι ασθενείς ανφέρουν ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας, επιβεβαιούμενο με την εκτέλεση 1 ή περισσότερων δοκιμασιών αλλεργικής αντιδραστικότητας, όπως έλεγχος για ηωσινοφιλία και πρόκληση διέγερσης του ρινικού βλεννογόνου.

Ανοικτές κλινικές μελέτες.- Οι Gastpar και Dieterich εχορήγησαν προφυλακτικώς σε 25 ασθενείς, οι οποίοι τα τελευταία 2 χρόνια πριν από την είσοδό τους στη μελέτη

είχαν τουλάχιστον 1 προσβολή εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας, τερφεναδίνη 60 mg 2 φορές την ημέρα. Κατά τους 6 μήνες της μελέτης (μέσα Φεβρουαρίου με μέσα Αυγούστου) ουδείς ασθενείς είχε επεισόδιο αλλεργικής ρινίτιδας (23). Καλή ή πολύ καλή ανακούφιση από τα συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας παρατηρήθηκαν στα 80% των ασθενών (περισσότεροι από 200) που συμμετείχαν σε δυο άλλες ανοικτές μελέτες (24,25).

Τερφεναδίνη έναντι placebo (πίνακας 3).- Τρεις τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με placebo συμπεριέλαβαν 300 ασθενείς με εποχιακή ρινίτιδα. Στους ενήλικες ασθενείς χορηγήθηκε δόση 60 mg τερφεναδίνης 2 φορές την ημέρα και στα παιδιά ηλικίας 3-12 χρόνων δόση 15-30 mg 2 φορές την ημέρα. Στην ομάδα τερφεναδίνης καλή ή πλήρης ανακούφιση από τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας εσημειώθη σε ποσοστό 60-82%, έναντι ποσοστού 29-69% της ομάδας placebo (26-28). Σε μια από τις μελέτες αυτές (27) τερφεναδίνη και placebo συγκρίθηκαν με προηγούμενη αντιισταμινική θεραπεία: η τερφεναδίνη και το placebo είχαν καλύτερα αποτελέσματα από την άλλη αντιισταμινική θεραπεία σε ποσοστό 57 έναντι 25% ($p < 0,01$), το ίδιο 17 έναντι 31% ή χειρότερο 24 έναντι 44% ($p < 0,005$).

Πίνακας 3

Τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες συγκρίνουσες την αποτελεσματικότητα της τερφεναδίνης (T) έναντι placebo (P)

bid: 2 φορές την ημέρα, 1: ενήλικες, 2: ασθενείς 7-12 χρόνων, 3: ασθενείς 3-6 χρόνων, 4: ασθενείς 3-12 χρόνων, 5: η τερφεναδίνη ήτο σημαντικά αποτελεσματικότερη του placebo στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της ρινικής απόφραξης και τον ερεθισμό των οφθαλμών και την έκκριση δακρύων και εξ ίσου αποτελεσματική για τα συμπτώματα του πταρμού και της ρινόρροιας

Αναφορά	Αριθμός ασθενών	Δόση τερφεναδίνης (mg)	Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)	% ασθενείς με καλή ή πλήρη ανακούφιση: (α) εκτίμηση των ασθενών (β) εκτίμηση ερευνητή - T/P
26	110	60 bid ¹	7	(α) 60 προς 33 ($p < 0,01$)
27	114	30 ² και 15 ³ bid	7	(α) 67/31 ($p < 0,01$) ⁵ , (β) 62/29 ($p < 0,01$) ⁵
28	76	15-30 bid ⁴	9	(α) 69/57, (β) 82/68

Τερφεναδίνη έναντι άλλων αντιισταμινικών.- Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τερφεναδίνης στη θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας έχει συγκριθεί με εκείνη άλλων αντιισταμινικών, όπως της χλωροφενιραμίνης, της λεβοκαμπαστίνης, της λοραταδίνης και της σετιριζίνης (πίνακας 4).

- *Τερφεναδίνη έναντι χλωροφενιραμίνης:* Σε περιορισμένο αριθμό κλινικών μελετών συνεκρίθη η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τερφεναδίνης έναντι της χλωροφενιραμίνης για δόσεις τους μεταξύ 20 και 200 mg 2 φορές την ημέρα και 12 και 16 mg την ημέρα, αντιστοίχως, για διάστημα 2-9 ημερών, σε ασθενείς με

αλλεργική ρινίτιδα (9,29,30). Το ποσοστό των ασθενών που επαρουσίασαν εξαιρετική προς καλή βελτίωση των συμπτωμάτων αλλεργικής ρινίτιδας μετά τη χορήγηση των δυο φαρμάκων δεν διέφερε στατιστικώς, ενώ ήτο ανώτερο του *placebo*. Παρόμοια αποτελέσματα ανεφέρθησαν για διάρκεια χορήγησης 30 ημερών (14).

- *Τερφенаδίνη έναντι λοραταδίνης*: Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική μελέτη σε 40 ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινοφαρυγγίτιδα εχορηγήθη κάθε πρωί για 7 ημέρες δόση 120 mg τερφенаδίνης ή 10 mg λοραταδίνης. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπως ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, πταρμός, ρινοφαρυγγικός κνησμός, υγροί και ερυθροί οφθαλμοί, εξετιμήθη πριν και μετά το τέλος της αγωγής. Και οι δυο ομάδες επαρουσίασαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων ($p < 0,01$), χωρίς όμως σημαντικές διαφορές μεταξύ τους: βελτίωση βαρύτητας συμπτωμάτων 69% για την ομάδα της τερφенаδίνης και 55% για την ομάδα της λοραταδίνης. Στους ασθενείς της ομάδας της τερφенаδίνης δεν ανεφέρθησαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ σε 3 ασθενείς της ομάδας της λοραταδίνης ανεφέρθη κόπωση και πονοκέφαλοι και σε ένα ασθενή καταστολή του ΚΝΣ. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ότι δόση 120 mg τερφенаδίνης 1 φορά την ημέρα είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα (31).

Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε παιδιά ηλικίας 3-6 χρόνων με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα εχορηγήθη για 14 ημέρες σε 47 από αυτά δόση τερφенаδίνης 15 mg 2 φορές την ημέρα και σε 49 παιδιά δόση 5 ή 10 mg λοραταδίνης άπαξ της ημέρας. Το μέσο ολικό αποτέλεσμα για ρινικά και μη ρινικά συμπτώματα ήτο μια σημαντική μείωσή τους στις 3, 7 και 14 ημέρες θεραπείας. Στο τέλος της αγωγής ανεφέρθη βελτίωση 73% για κάθε ομάδα, χωρίς στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα ήτο καλή ή εξαιρετική στα 82% των παιδιών της ομάδας της λοραταδίνης, έναντι 60% στην ομάδα της τερφенаδίνης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ανεφέρθησαν ελάχιστες περιπτώσεις ήπιων ή μέτριας έντασης ανεπιθύμητων ενεργειών, που δεν διέφεραν στις δυο ομάδες, ενώ δεν εσημειώθη καταστολή ή ξηροστομία στα παιδιά των 2 ομάδων. Συμπέρασμα των ερευνητών είναι ότι τα δυο φάρμακα είναι εξ ίσου αποτελεσματικά και ασφαλή χορηγούμενα σε παιδιά με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα (32).

- *Τερφенаδίνη έναντι λεβοκαμπαστίνης*: Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή συνεκρίθη, για διάστημα 8 εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τερφенаδίνης (±ορήγηση από το στόμα) και της λεβοκαμπαστίνης (οφθαλμικές σταγόνες και ρινικός ψεκασμός) σε 27 ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα. Οι ασθενείς κάθε ομάδας σε ποσοστό 75% ήσαν ικανοποιημένοι από την ενέργεια των δυο φαρμάκων όσον αφορά την ανακούφιση από τα ρινικά συμπτώματα (33).

Πίνακας 4

Ορισμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συγκρίνουν την τερφенаδίνη (T) με άλλους ανταγωνιστές (C) H_1 -υποδοχέων ισταμίνης, χλωροφενιραμίνη (x), λοραταδίνη (Λ), σετιριζίνη (Σ) ή *placebo* (P)

*: μη στατιστική διαφορά της T έναντι της C, **: στατιστικώς σημαντική διαφορά (μη εκτιμηθείσα τιμή) p, ***: παιδιά ηλικίας 3-6 χρόνων

Αναφορά	Αριθμός ασθενών	Δοσολογία (mgxῶϊῆΥὸ/ἡμέρα) T/C	Διάρκεια θεραπείας (ἡμέρες)	Αποτελέσματα εξάίρετα/καλά (%) T/C/P
T/x 29	132	T/x: 60x2/8x2	7	T/x/P: 72,7%/69,7/26,6
30,9	120	T/x: 30x4/4x4	3-4	T/x/P: 52*/67/40
	122	T/X: 100x4/4x4	2	T/X/P: 50*/61/54
	137	T/X: 20x3(T ₁)/4x3 T ₂ : 200x3	3-9	T ₁ /X/P: 77*/71/50** T ₂ : 67*
35	215	T/x: 60x2/4x3	7	T/X/P: 70/73/48
36	345	T/X: 60x2/4x3	7	T/X/P: 60/60/30
14	97	T/X: 100x4/4x4	1-8	T/X/P: 43,3/57,6/35,3
	28	T/X: 60x2/4x3	7	T/X/P: 80/83/25
T/Λ 31	40	T/Λ: 120x1/10x1	7	T/Λ: 69/55
32***	T:47, Λ: 49	T/Λ: 15x2/5x1 ή 10x1	14	T/Λ: 60/82
T/Σ 34	T: 70, Σ: 72	T/Σ: 120x1/10x1	7	T/Σ: (46-69)/(40-55)

- *Τερφεναδίνη έναντι σετιριζίνης*: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τερφεναδίνης έναντι της σετιριζίνης στη θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας εμελετήθη σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή πραγματοποιηθείσα την άνοιξη του 1990. Στη δοκιμή αυτή για διάστημα 7 ημερών οι 70 ασθενείς έλαβαν 120 mg τερφεναδίνης και άλλοι 72 ασθενείς 10 mg σετιριζίνης μια φορά την ημέρα. Η βαρύτητα και τα κύρια συμπτώματα εξετιμήθησαν πριν, κατά και μετά τη θεραπεία. Τόσο η τερφεναδίνη όσο και η σετιριζίνη προέκάλεσαν σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα, με μια μείωση της βαρύτητας κυμαινόμενη μεταξύ 46 και 69% στην ομάδα της τερφεναδίνης και μεταξύ 40 και 55% στην ομάδα της σετιριζίνης. Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς και των δυο ομάδων ήσαν κυρίως υπνηλία. Τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώνουν προηγουμένα, σύμφωνα με τα οποία η τερφεναδίνη χορηγούμενη σε δόση 120 mg μια φορά την ημέρα πρέπει να θεωρείται αποτελεσματική στη θεραπευτική αντιμετώπιση της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας (34).

Μόνιμη ρινίτιδα

Ασθενείς με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε δόση τερφεναδίνης 60 mg 2 φορές την ημέρα για διάστημα 14 ημερών, παρουσίασαν πολύ καλά ή εξάίρετα αποτελέσματα σε ποσοστό 80% (40/50) (37,38).

Τερφεναδίνη έναντι placebo.- Σε 35 ασθενείς με διάγνωση μόνιμης αλλεργικής ρινίτιδας χορηγήθηκε δόση 60 mg τερφεναδίνης 2 φορές την ημέρα ή *placebo*. Πλήρης ανακούφιση από τα συμπτώματα παρατηρήθηκε στο 36,4% των ασθενών της ομάδας τερφεναδίνης έναντι 23,1% της ομάδας *placebo*, το 60% κάθε ομάδας παρουσίασε μέτρια προς πλήρη ανακούφιση από τα συμπτώματα, ενώ ποσοστό 13,6% της ομάδας της τερφεναδίνης δεν παρουσίασε καμία βελτίωση, έναντι 23,1% της ομάδας *placebo*. Τα αποτελέσματα αυτά θεωρούνται απλώς ενδεικτικά, λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών (39).

Τερφenaδίνη έναντι κλεμαστίνης και placebo.- Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική μελέτη, 144 ασθενείς με μόνιμη ρινίτιδα έλαβαν 60 mg τερφenaδίνης ή 1 mg κλεμαστίνη ή placebo 2 φορές την ημέρα για διάστημα 30 ημερών. Στο τέλος της αγωγής η τερφenaδίνη και η κλεμαστίνη εδείχθησαν εξ ίσου σημαντικώς αποτελεσματικότερες του placebo ($p < 0,001$) όσον αφορά την ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της ρινίτιδας: το ποσοστό των αποτελεσμάτων καλά/εξαιρετικά ήτο τερφenaδίνη/κλεμαστίνη/placebo 64/60/12% (14).

Τερφenaδίνη έναντι χλωροφαιριραμίνης και placebo.- Σε μια διαρκείας 14 ημερών τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε σε 64 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρά συμπτώματα μόνιμης ρινίτιδας, χορηγήθηκε δόση 60 mg τερφenaδίνης 2 φορές την ημέρα ή 8 mg χλωροφαιριραμίνης 2 φορές την ημέρα ή placebo. Κριτήρια που είχαν τεθεί περιελάμβαναν: ρινόρροια, ρινική συμφόρηση, πταρμό, ρινικό ερεθισμό, οπίσθια ρινική έκκριση, ερεθισμό λαιμού, δακρύρροια και ερυθρούς ή ερεθισμένους οφθαλμούς. Στο τέλος της αγωγής παρατηρήθηκε μέτρια βελτίωση στην ομάδα της τερφenaδίνης, όμως οι διαφορές δεν ήσαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 θεραπευτικών σχημάτων (40).

Τερφenaδίνη έναντι σετιριζίνης.- Διάφορες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μόνιμη αλλεργική ρινίτιδα, ενήλικες και παιδιά, η σετιριζίνη εδείχθη εξ ίσου αποτελεσματική με την τερφenaδίνη στην ανακούφιση από τα συμπτώματα (41).

Κλινικές δοκιμασίες σε ασθενείς με αλλεργικές δερματικές παθήσεις

Ασθενείς με κνησμό ή ξέση ατοπικών εκζεμάτων

Χορήγηση τερφenaδίνης (60 mg 2 φορές την ημέρα) ή αστεμιζόλης (10 mg την ημέρα) δεν επηρέασε τον κνησμό ή την ξέση ατοπικών εκζεμάτων (42). Σε ασθενείς στους οποίους ο κνησμός οφείλεται σε περιφερική απελευθέρωση ισταμίνης, η χορήγηση τερφenaδίνης εμείωσε τον υποκειμενικό κνησμό, καθώς και μείωση των πομφών (42).

Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση

Τερφenaδίνη έναντι placebo.- Σε μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo κλινική δοκιμή σε 12 ασθενείς με ιδιοπαθή κνίδωση, η τερφenaδίνη εδείχθη σημαντικώς αποτελεσματικότερη του placebo ($p < 0,01$), όσον αφορά την ελάττωση του κνησμού και των πομφών (43). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα παρόμοιας κλινικής δοκιμής σε 24 ασθενείς: η τερφenaδίνη εδείχθη σημαντικώς αποτελεσματικότερη του placebo ($p < 0,01$), μειώνοντας τη βαρύτητα και τον αριθμό και μέγεθος των πομφών (44).

Πίνακας 5

*Συγκεντρωτικά αποτελέσματα ορισμένων διπλών τυφλών κλινικών μελετών που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τερφenaδίνης και άλλων αντιισταμινικών φαρμάκων στη θεραπεία αλλεργικών δερματικών παθήσεων σχετιζόμενων με την απελευθέρωση ισταμίνης. T: τερφenaδίνη, K: κλεμαστίνη, Δ: δεξχλωροφαιριραμίνη, Λ: λορατιδίνη, Π: placebo, * σημαντική διαφορά από placebo*

Αναφορά	Αριθμός ασθενών	Δόση mg	Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)	Μέτρια/πλήρη ή καλά/εξαιρετα αποτελέσματα (εκτίμηση ερευνητή, % ασθενών)
47	T: 119 Λ: 113	T: 30x2 Λ: 5 ή 10x1	14	Βελτίωση κνησμού T/Λ: 58%/54% Πλήρης-σημαντική ανακούφιση T/Λ: 46/45
45	T: 47 K: 47 Π: 42	T: 60x2 K: 1x2 Π	14	T: 62* K: 49 Π: 38
46	T: 9 Δ: 9	T: 10x2 Δ: 1x2	14	T: 89 Δ: 89
14	T: 7 K: 8	T 60x2 K: 1x2	μέχρι 14	T: 71 K: 75
14	T: 9 K: 9	T: 60x2 K: 1x2	μέχρι 14	T: 89 K: 100
14	T: 7 K: 4	T: 60x2 K: 1x2	μέχρι 14	T: 86 K: 75
14	T: 9 K: 7 Π: 8	T: 60x2 K: 1x2 Π	μέχρι 14	T: 56 K: 71 Π: 63
14	T: 6 Δ: 4	T: 60x2 Δ: 2x3	μέχρι 14	T: 50 Δ: 75
14	T: 4 Δ: 6	T: 60x2 Δ: 2x3	μέχρι 14	T: 75 Δ: 83

Τερφεναδίνη έναντι άλλων αντιισταμινικών.- Η τερφεναδίνη (60 mg, 2 φορές την ημέρα για διάστημα 2 εβδομάδων) εδείχθη εξ ίσου αποτελεσματική με άλλα αντιισταμινικά (κλεμαστίνη, δεξχλωροφαιριραμίνη) ή ανώτερη του placebo στην ανακούφιση των συμπτωμάτων δερματικών παθήσεων οφειλόμενων σε απελευθέρωση ισταμίνης, συμπεριλαμβανομένων της πρωτοπαθούς κνίδωσης και του εκζέματος (πίνακας 5) (14,45,46).

Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, τυφλή, κλινική δοκιμή διάρκειας 14 ημερών, συνεκρίθη η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λορατιδίνης (5 ή 10 mg άπαξ την ημέρα) και της τερφεναδίνης (30 mg 2 φορές την ημέρα) σε 235 παιδιά ηλικίας 6-12 χρόνων με χρόνιες αλλεργικές παθήσεις, με κύρια την ατροφική δερματίτιδα (88%). Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής εβασίσθη στην προσωπική εντύπωση ερευνητών και ασθενών όσον αφορά τα συμπτώματα, την όλη κατάσταση της νόσου και στην απάντηση στη θεραπεία. Μετά 7 και 14 ημέρες θεραπείας η αποτελεσματικότητα των δυο φαρμάκων δεν διέφερε σημαντικά ($p > 0,05$). Ο κνησμός εβελτιώθη κατά 58% στην ομάδα της τερφεναδίνης έναντι 54% για την ομάδα της λορατιδίνης. Στο τέλος της θεραπείας η πλήρης ή η σημαντική ανακούφιση των συμπτωμάτων ήτο 46% στην ομάδα της τερφεναδίνης και 45% στην ομάδα της λορατιδίνης. Ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 6% (7/113) στην ομάδα της λορατιδίνης και σε ποσοστό 9% (11/119) στην ομάδα της τερφεναδίνης (47). Το κεντρικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η τερφεναδίνη χορηγούμενη σε παιδιά με χρόνιες αλλεργικές δερματικές παθήσεις (30 mg 2 φορές την ημέρα) είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των συμπτωμάτων, καλώς ανεκτή και ασφαλής (47).

Κλινικές δοκιμασίες σε ασθματικούς ασθενείς

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή ελεγχόμενη με *placebo* κλινική δοκιμασία σε 10 ασθενείς, με εξωγενές και επαγόμενο με άσκηση άσθμα χορηγήθηκαν δόσεις τερφenaδίνης 60, 120 και 180 mg ή *placebo*. Δόσεις τερφenaδίνης 120 και 180 mg προσέφεραν σημαντική προφύλαξη ($p < 0,02$), έναντι του *placebo*, σε ασθενείς με άσθμα επαγόμενο από άσκηση, όχι όμως και δόση 60 mg (48).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στις αρχικές κλινικές μελέτες, δημοσιευθείσες ή μη μέχρι το 1985 (14), σε περισσότερους από 2000 ασθενείς που είχαν λάβει τερφenaδίνη, η συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήτο η καταστολή του ΚΝΣ (νωθρότητα, υπνηλία, κόπωση, αδυναμία, έλλειψη συγκέντρωσης, ζάλη και κάθε άλλη παρόμοια έκφραση καταστολής) που παρατηρήθη στο 14% των ασθενών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών καταστολής του ΚΝΣ είναι παρόμοια με εκείνη που ανεφέρθη σε ασθενείς υπό *placebo*. Εξ άλλου, η συχνότητα καταστολής που προκαλείται από τα αντιισταμινικά χλωροφενιραμίνη, δεξ-χλωροφενιραμίνη και κλεμαστίνη είναι περίπου διπλάσια εκείνης της τερφenaδίνης ή του *placebo* (14,49).

Κατά την ίδια χρονική περίοδο, σε 12 δημοσιευθείσες συγκριτικές μελέτες, στις οποίες είχε χορηγηθεί τερφenaδίνη σε περισσότερους από 500 ασθενείς το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν καταστολή οφειλόμενη στην τερφenaδίνη ήτο τερφenaδίνη/*placebo*/άλλα αντιισταμινικά (2,2-20%)/(4,4-20%)/(18-60%) (10,14,23,26-30,40). Χορήγηση τερφenaδίνης 60 mg 2 φορές την ημέρα για διάστημα 12 και 26 εβδομάδων δεν προέκλεσε νωθρότητα σε 40 ασθενείς (10,23). Ο πίνακας 6 αναφέρει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στην τερφenaδίνη.

Μετά την είσοδο της τερφenaδίνης στη θεραπευτική έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς να έχει αποδειχθεί η σχέση τους με την τερφenaδίνη, όπως αναφυλαξία, αγγειακό ίβάζι, αρρυθμίες, βρογχόσπασμος, συγκιτική έαδύοδός, κατάθλιψη, γαλακτόροια, τριχόπτωση, αρτηριακή υπόταση, αϋπνία, ηπατική δυσλειτουργία, εμμηνορυσιακές διαταραχές, εφιάλτες, αίσθημα παλμών, παραισθήσεις, φωτοευαισθησία, παράταση του διαστήματος QT, επιληπτικές κρίσεις, εφίδρωση, συγκοπή, ταχυκαρδία, τρόμος, συχνουρία και διαταραχές της όρασης.

Πίνακας 6

Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τερφenaδίνη ή *placebo* (14)

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Τερφenaδίνη (2125 ασθενείς)	Placebo (1393 ασθενείς)

Ενέργειες από το ΚΝΣ		
- νωθρότητα	9,0%	8,4%
- κόπωση	4,8%	2,9%
- λοιπά	10,9%	9,5%
Αυτόνομες ενέργειες	5,8%	3,7%
Γαστρεντερικές ενοχλήσεις	6,5%	5,2%
Αλλεργική συμπτωματολογία	9,1%	7,5%
Δερματικές εκδηλώσεις	1,2%	1,7%
Μυοσκελετικές ενοχλήσεις	1,3%	1,0%
Ουροποιογεννητικές εκδηλώσεις	1,3%	0,9%
Καρδιοαγγειακά συμπτώματα	1,3%	0,5%
Λοιπές	1,1%	4,2%

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΕΡΦΕΝΑΔΙΝΗΣ

Η ασφάλεια από τη χορήγηση τερφεναδίνης έχει διαπιστωθεί στο σχετικά μεγάλο αριθμό δημοσιευμένων ή μη κλινικών μελετών, γεγονός που συμφωνεί και με τη διαπίστωση ότι η συχνότητα των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύουν τη λήψη του φαρμάκου είναι παρόμοια με εκείνη του *placebo*.

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με *placebo* κλινική δοκιμή, εμελετήθη η επίδραση της τερφεναδίνης στην ούρηση. Το φάρμακο (60 mg τερφεναδίνης, 2 φορές την ημέρα) ή *placebo* χορηγήθηκε σε 8 φυσιολογικούς άνδρες και σε 11 ασθενείς με καλοήγη υπερτροφία του προστάτη για μια εβδομάδα. Στους υγιείς εθελοντές η μέγιστη ροή ούρων μειώθηκε κατά 10,4% σε λήψη τερφεναδίνης και κατά 9,7% σε λήψη του *placebo*, ενώ στους ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη παρατηρήθηκε μείωση κατά 0,1% σε λήψη τερφεναδίνης και αύξηση κατά 18,7% σε λήψη *placebo*. Οι διαφορές αυτές δεν ήσαν στατιστικώς σημαντικές (50). Από τη μελέτη αυτή συμπεραίνεται ότι η χορήγηση δόσης 60 mg 2 φορές την ημέρα δεν μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά της ούρησης σε υγιείς και σε ασθενείς με καλοήγη υπερτροφία του προστάτη.

Η τερφεναδίνη, λόγω δυσκολίας της να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, εδείχθη ότι δεν προκαλεί νωθρότητα και μείωση της φυσικής δραστηριότητας χορηγούμενη σε δόσεις 60 mg, 2 φορές την ημέρα (51).

Προσφάτως πολυκεντρική κλινική μελέτη διερεύνησε τον κίνδυνο ανάπτυξης επικίνδυνης κοιλιακής αρρυθμίας (κοιλιακή ταχυαρρυθμία, μαρμαρυγή και αιφνίδιος θάνατος) από τη χορήγηση για διάστημα 30 ημερών τερφεναδίνης (n=181.672), άλλων αντιισταμινικών (n=150.689), ιμπουπροφαίνης (n=181.672) και κλεμαστίνης (n=83.159). Ανεφέρθησαν 317 επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες και 244 καρδιακές διακοπές. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών ήτο μεγαλύτερη σε λήψη άλλων αντιισταμινικών (σχετικός κίνδυνος 0,3) από ό,τι σε λήψη τερφεναδίνης, εύρημα που παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες. Στην ομάδα της τερφεναδίνης δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σε σχέση με την ιμπουπροφαίνη (σχετικός κίνδυνος 0,62) και σε μερικές αναλύσεις η ομάδα της ιμπουπροφαίνης επηρέασε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμικών (52).

Πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερος ότι η εμπειρία από τη μακροχρόνια χορήγηση τερφεναδίνης, σε δόσεις 60 mg 2 φορές την ημέρα, είναι θετική. Εξ άλλου, το δοσολογικό αυτό σχήμα εδείχθη σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών ότι παρέχει αυξημένη ασφάλεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η τερφεναδίνη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής H₁-ισταμινικών υποδοχέων. Αυτή (α) δεν εκδηλώνει ενέργειες από το ΚΝΣ (λόγω δυσκολίας της να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό), (β) δεν μειώνει την ψυχοκινητική απόδοση, (γ) δεν επηρεάζει την υποκειμενική κατάσταση των ασθενών και (δ) δεν ενισχύει τις κατασταλτικές ενέργειες της αλκοόλης ή των βενζοδιαζεπινών σε συγχορήγησή τους.
2. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες εδείχθη ότι η συχνότητα εκδήλωσης καταστολής λόγω λήψης τερφεναδίνης είναι παρόμοια με εκείνη από τη λήψη *placebo* και σημαντικώς μικρότερη σε σχέση με τα άλλα συμβατικά αντιισταμινικά.
3. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της τερφεναδίνης στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων αντιισταμινικών και ανώτερη του *placebo*.
4. Από τον περιορισμένο αριθμό κλινικών μελετών, προκύπτουν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της τερφεναδίνης στη θεραπεία της μόνιμης ρινίτιδας και δερματικών παθήσεων επαγόμενων από την ισταμίνη.
5. Η τερφεναδίνη παρουσιάζει βελτιωμένη εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με άλλα συμβατικά αντιισταμινικά.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

1. Η αποτελεσματικότητα της τερφεναδίνης στην αντιμετώπιση της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας έχει δειχθεί σαφώς, ενώ υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με μόνιμη ρινίτιδα και με δερματικές διαταραχές επαγόμενες από την ισταμίνη. Η τερφεναδίνη παρουσιάζει σημαντικό πλεονέκτημα έναντι άλλων συμβατικών αντιισταμινικών ως προς τη μη εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ, ιδιαίτερος την καταστολή, και δεν φαίνεται να έχει σημαντικές αντιχολινεργικές ενέργειες. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς στους οποίους αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ενοχλητικές ή επιβλαβείς (αποφυγή μείωσης της απόδοσης λόγω καταστολής, ασθενείς με γλαύκωμα ή διαταραχές του προστάτη) και για παιδιά στα οποία η χορήγηση άλλων συμβατικών αντιισταμινικών φαρμάκων συχνά πρέπει να αποφεύγεται, λόγω της καταστολής που προκαλούν αυτά κατά τη διάρκεια της ημέρας. Παράλληλα, κλινικές μελέτες και στοιχεία διαθέσιμα από εθνικούς και διεθνείς Οργανισμούς Φαρμάκων επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση ημερήσιων δόσεων τερφεναδίνης 120 mg παρέχει αυξημένη ασφάλεια.

Η αποτελεσματικότητα της τερφεναδίνης και η ασφάλεια που συνοδεύει τη χορήγησή της, την καθιστούν φάρμακο επιλογής για πολλούς ασθενείς για τους οποίους

ους υπάρχουν ενδείξεις χορήγησης ανταγωνιστών των H_1 -υποδοχέων της ισταμίνης.

2. Δεδομένης της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας της δραστικής ουσίας *τ ε ρ φ ε ν α δ ί ν η*, πρέπει να ερευνηθεί αν το ιδιοσκεύασμα *τερφεναδίνης της Sanofi-Winthrop* είναι βιοϊσοδύναμο, και κατά συνέπεια εναλλάξιμο, με το πρωτότυπο προϊόν *Triludan[®]* της *Merrell Dow Pharmaceuticals*, το οποίο κυκλοφορεί στη Χώρα μας με την εμπορική ονομασία *Syneptine[®]*.

Είναι διεθνώς παραδεκτόν ότι κριτήρια βιοϊσοδυναμίας δυο φαρμακευτικών παρασκευασμάτων της ίδιας δραστικής ουσίας αποτελούν οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (α) μέγιστη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα (C_{max}), (β) χρόνος εμφάνισης της συγκέντρωσης αυτής (T_{max}), (γ) εμβαδό κάτω από την καμπύλη ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$), και (δ) ταχύτητα απομάκρυνσης από όλο το σώμα (K_e) ή βιολογική ημιπερίοδος απομάκρυνσης.

Σε δυο καλά σχεδιασμένες πραγματοποιηθείσες και αναλυθείσες μελέτες βιοϊσοδυναμίας εδείχθη ότι οι τιμές των ανωτέρω φαρμακοκινητικών παραμέτρων (πίνακες 1 και 2) είναι οι ίδιες για το ιδιοσκεύασμα *τερφεναδίνης της Sanofi-Winthrop* και το πρωτότυπο *Triludan[®]*. Συνεπώς τα δυο ιδιοσκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα.

3. Προτείνεται η έγκριση της κυκλοφορίας της *Τερφεναδίνης του οίκου Sanofi-Winthrop* για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, μόνιμη ρινίτιδα και με δερματικές αλλεργικές παθήσεις.

Αθήνα 15 Νοεμβρίου 1995

Σταύρος Τ. Πλέσσας

Καθηγητής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

Επιστημονικός Διευθυντής των Περιοδικών:

Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής, Ελληνική Έκδοση
Epiitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes, International Edition

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Cheng H.C., Woodward J.K.: Antihistaminic effect of terfenadine: A new piperidine-type antihistamine. *Drug Devel. Res.* 2: 181-196 (1982)
2. Wiech N.L., Martin J.S.: Absence of an effect of terfenadine on guinea pig brain histamine H_1 -receptors *in vivo* determined by receptor binding techniques. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1167-1170 (1982)
3. Cheng H.C., Woodward J.K.: A kinetic study of the antihistaminic effect of terfenadine. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1160-1166 (1982)
4. Niemegeers C.J.E., Awouters F.H.L., Janssen P.A.J.: The *in vivo* pharmacological profile of histamine (H_1) antagonists in the rat. *Drug Devel. Res.* 2: 559-566 (1982)

5. Burke J.T.: Clinical pharmacology (dose/response, duration of action, tolerance). Terfenadine one year later. Comparison of European experience. *Gaz. Med. France* 90 (Suppl.): 10-11 (1983)
6. Huther K.J., Renftle G., Barraud N., Burke J.T., Koch-Weser J.: Inhibitory activity of terfenadine on histamine-induced skin wheals in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 12: 195-199 (1977)
7. Kulshrestha V.K., Gupta P.P., Turner P., Wadsworth J.: Some clinical pharmacological studies with terfenadine, a new antihistamine drug. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 6: 25-29 (1978)
8. Nicholson A.N., Smith P.A., Spencer M.B.: Antihistamines and visual function: Studies on dynamic acuity and the papillary response to light. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 683-690 (1982)
9. Brandon M.L., Weiner M.: Clinical studies of terfenadine in seasonal allergic rhinitis. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1204-1205 (1982)
10. Gastpar H., Dieterich H.A.: Comparative study of the efficacy and tolerance of terfenadine and clemastine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1211-1213 (1982)
11. Betts T., Markaman D., Debenham S., Mortiboy D., McKeivitt T.: Effects of two antihistamine drugs on actual driving performance. *Br. Med. J.* 288: 281-282 (1984)
12. Fink M., Irwin P.: Critical flicker-fusion frequency, EEG, and psychoactive drugs. *Psychopharmacol. Bull.* 17: 103 (1981)
13. Moser L., Huther K.J., Koch-Weser J., Lundt P.V.: Effects of terfenadine and diphenhydramine alone or in combination with diazepam or alcohol on psychomotor performance and subjective feelings. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: 314-316 (1983)
14. Sorkin E.M., Heel R.C.: Terfenadine. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 29: 34-56 (1985)
15. Tanaka T., Yamazaki N., Shimura T., Tsuchiya S., et al.: Subacute toxicity and recovery tests on terfenadine in rats. *Kanagawa Shigaku* 15: 281-322 (1980)
16. Gibson J.P., Huffmann K.W., Newberne J.W.: Preclinical safety studies with terfenadine. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1179-1184 (1982)
17. Okerholm R.A., Weiner D.L., Hook R.H., Walker B.J., et al.: Bioavailability of terfenadine in man. *Biopharm. Drug Disp.* 2: 185-190 (1981)
18. Van Landeghem V.H., Burke J.T., Thebault J.: The use of a human bioassay in determining the bioequivalence of two formulations of the antihistamine terfenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 290-291 (1980)
19. Leeson G.A., Chan K.Y., Knapp W.C., Biederbach S.A., Wright G.J., Okerholm R.A.: Metabolic disposition of terfenadine in laboratory animals. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1173-1178 (1982)
20. Garteiz D.A., Hook R.H., Walker B.G., Okerholm R.A.: Pharmacokinetics and biotransformation studies of terfenadine in man. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1185-1190 (1982)
21. Sanofi-Winthrop: Report No 93/DC/32
22. Sanofi-Winthrop: Report No 94/DC/24
23. Gastpar H., Dieterich H.A.: Prophylaxis of seasonal allergic rhinitis with a new antihistaminic drug. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1209-1211 (1982)

24. Fuentes Gonzalez V.M., Andrade Carcia J.L., Perez Martin J., Ortega H.G.: Terfenadine in allergic rhinitis in children - preliminary report. *Allergia* 28: 13-22 (1981)
25. Meyer R.L., Garten J.: Experiences with an expanded test during outpatient therapy with Teldane in Switzerland. *Swiss Med.* 4: 52-54 (1982)
26. Kagan G., Dabrowski E., Huddlestone L., Kapur T.R., Wolstencroft P.: A double-blind trial of terfenadine and placebo in hay fever using a substitution technique for non-responders. *J. Intern. Med. Res.* 8: 404-407 (1980)
27. Lockhart J.D.F., Maneksha S.: Children with allergies. Terfenadine suspension plus placebo. *Practitioner* 227: 1313-1315 (1983)
28. Martin J.P., Huerta J.G.: A study of the tolerance and effectiveness of terfenadine suspension in children with acute allergic conditions. Mexico Congress of Allergy and Immunology, Tijuana (36th Congress), pp. 32-33, November, 1981
29. Backhouse C.I., Brewster B.S., Lockhart J.D.F., Maneksha S., Purvis C.R., Valle-Jones J.: Terfenadine in allergic rhinitis. A comparative trial of a new antihistamine versus chlorpheniramine and placebo. *Practitioner* 226: 347-351 (1982)
30. Brandon M.L., Weiner M.: Clinical investigation of terfenadine, a non-sedating antihistamine. *Ann. Allergy* 44: 71-75 (1980)
31. Ciprandi G., Iudice A., Tosca M.A., Ruffoni S., Buscaglia S., Canonica G.W.: Comparative effects of terfenadine and loratadine in the treatment of hay fever. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. (Spain)* 1: 368-372 (1991)
32. Lutsky B.N., Klose P., Melon J., Menardo J.L., Molkhou P., Ronchetti R., Suonpaa J., Wahn U., Wessel F.: A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 6-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 15: 855-865 (1993)
33. Bahmer F.A., Ruprecht K.W.: Safety and efficacy of topical levocabastine compared with oral terfenadine. *Ann. Allergy* 72: 429-434 (1994)
34. Caiaffa M.F., Iudice A., Macchia L., Tursi A., Vergallo G., Sacerdoti G., Venuti A., Della Torre F., Musarra A.: Multicenter double-blind comparative study of terfenadine and cetirizine in hay fever. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2: 162-166 (1992)
35. Failliers C., Buchman E., Buckley C., Segal A., Tinkelman D., Wray B.: Terfenadine: a non-sedating antihistamine in the treatment of pollenotic rhinitis during the late summer/fall pollen season. Ann. Meet. Eur. Acad. Allergol. Clin. Immunol., Brussels, 16-19 May, 1984 (Abstract)
36. Kemp J.P., Buchman E., Buckley C.E., Chretien J., Foster T., Gershwin M.E., Gordon W.: Terfenadine: new antihistamine for seasonal allergic rhinitis. Ann. Meet. Eur. Acad. Allergol. Clin. Immunol., Brussels, 16-19 May, 1984 (Abstract)
37. Menon A.D., Stamm A.C.: Clinical evaluation of a new selective H₁ receptor antagonist: Terfenadine. *Riv. Brasil. Clin. Terap.* 12: 317-322 (1983)
38. Mocellin L., Mocellin M.: An effective treatment of allergic rhinitis with a selective peripheral H₁-receptor antagonist (terfenadine). *Riv. Brasil. Clin. Terap.* 12: 314-316 (1983)
39. Agbayani B.F., de Guzman F., Roxas J.: A comparative study of the safety and efficacy of terfenadine in perennial allergic rhinitis. *Acta Med. Philipp.* 17: 143-151 (1981)

40. Brostoff J., Lockhart J.D.F.: Controlled trial of terfenadine and chlorpheniramine maleate in perennial rhinitis. *Postgrad. Med. J.* 58: 422-423 (1982)
41. Spencer C.M., Faulds D., Peters D.H.: Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 46: 1055-1080 (1993)
42. Krause L., Shuster S.: Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br. Med. J.* 287: 1199-1200 (1983)
43. Ferguson J., Macdonald K.J.S., Keniger K.J.A.: Comparison of terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Eur. Soc. Dermatol. Res.*, Cambridge, January, 1984
44. Cerio R., Lessof M.H.: Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine. *Clin. Allergy* 14: 139-141 (1984)
45. Bazex J., Sans B., Rostin M.: Comparative study of terfenadine in allergic skin of patients in France. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1196-1198 (1982)
46. Ruiz E.M., Suarez de la Torre R.S., Bernat J.F.: Comparative double-blind study of the efficacy and safety of oral terfenadine as against oral dextrochlorpheniramine in the treatment of allergic dermatosis. *Invest. Med. Int.* 7: 341-348 (1980)
47. Lutsky B.N., Schuller J.L., Cerio R., Chieira M.L., Giannetti A., Goncalves H.M., deGroot L.J., Varelzides A., Guillot B., Lynde C.W., et al.: Comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of chronic allergic skin diseases in a pediatric population. *Arzneim.-Forsch.* 43: 1196-1199 (1993)
48. Patel K.R.: Terfenadine in exercise induced asthma. *Br. Med. J.* 288: 1496-1497 (1984)
49. Barlow J.L.R., Beitman R.E., Tsai T.H.: Terfenadine, safety and tolerance in controlled clinical trials. *Arzneim.-Forsch.* 32: 1215-1217 (1982)
50. Spaulding H.S., Jr; Sutherland R.S., Sklarew P.R., Punja M.K., Thrasher J.B., Vaughan T.R., Donatucci C.F.: Effect of terfenadine on urination. *Ann Allergy* 72: 441-445 (1994)
51. Tharion W.J., McMenemy D.J., Rauch T.M.: Antihistamine effects on the central nervous system, cognitive performance and subjective states. *Neuropsychobiology* 1994 29: 97-104 (1994)
52. Pratt C.M., Hertz R.P., Ellis B.E., Crowell S.P., Louv W., Moyer L.: Risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia associated with terfenadine in comparison with over-the-counter antihistamines, ibuprofen and clemastine. *Am. J. Cardiol.* 73: 346-352 (1994)