

اثرات بالقوه سمیت قلبی و CNS

آنتی هیستامین های نسل اول

ترجمه و تخلص: دکتر عباس کبریایی زاده، دکتر حمیدرضا اینانلو

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آریتمی قلبی و حملات تشنجی اعمال شود.

سمیت قلبی آنتی هیستامین های نسل دوم

از ویژگیهای درمان فارماکولوژیک بیماری های آلرژیک با آنتی هیستامین های نسل دوم، انتخابی بودن برای گیرنده H_1 ، فقدان خواب آلودگی و احتمالاً اثرات آنتی آلرژیک افزون تر و با روشی متفاوت از فعالیت آنتی هیستامینی می باشد. یکی از نکات مهم هنگام درمان با این دسته داروها، اثرات سمیت بر قلب می باشد. از آنجایی که آنتی هیستامین های نسل دوم نظیر ترفنادین و استمیزول می توانند باعث بروز آریتمی Torsade de pointes (Tdps) گردند، در چندین کشور از لیست فروش حذف شده اند. Tdps یک آریتمی بطنی پلی مورفیک بالقوه کشنده است که به دنبال طولانی شدن قطعه QT، در بیمارانی که دوز بیش از حد مجاز دریافت نموده یا افراد دارای فاکتورهای مستعد کننده رخ می دهد (جدول ۱). یکی از این فاکتورها کاهش ظرفیت آنزیم سیتوکروم P450 نوع CYP3A4 در متابولیزه کردن داروها می باشد. این آنزیم مسؤول متابولیزه کردن استمیزول و ترفنادین می باشد. به علاوه به نظر می رسد دو محصول متابولیک استمیزول به نامهای دز متیل استمیزول و

کشف اخیر در مورد عوارض خطرناک قلبی آنتی هیستامین های نسل دوم نظیر ترفنادین و استمیزول موجب ترویج آزمایشاتی گردید که اثرات جانبی احتمالی ترکیبات قدیمی تر نیز بررسی شود. چندین مطالعه بالینی نشان داده است که ترکیبات نسل اول خصوصیات فارماکودینامیک مشابه با داروهای جدیدتر این دسته را از نظر اثرات سمیت قلبی از خود نشان می دهند. هیدروکسی زین و دیفن هیدرامین از آنتی هیستامین های نسل اول همانند استمیزول و ترفنادین می توانند به عنوان مسددهای کانالهای K^+ عمل نمایند. لازم به توضیح است که این کانالها به وسیله ژن مربوط به *enher_a_go_go* انسانی (موسوم به HERG) کدگذاری می شوند و به اختصار $KV(r)$ نامیده می شوند و از عوامل تعیین کننده در مسیر ریپولاریزاسیون قلبی $I_{K(V)}$ بوده و در کنترل تحریک پذیری عصبی نیز دخیل می باشند. آزمایشات انجام یافته با مشتقات دیفن هیدرامین نظیر داروی ضد پارکینسون اورفنادین نشان می دهد که انسداد کانالهای $KV(r)$ توسط این ترکیبات مستقل از توانایی آنها در آنتاگونیسم نمودن گیرنده های H_1 است. بنابراین، هنگام تجویز آنتی هیستامین های نسل اول باید احتیاط لازم در بیماران دارای سابقه

نوراستمیزول دارای اثر سمیت قلبی باشند، در حالی که fexofenadin (متابولیت اصلی ترفنادین) عاری از این اثر می‌باشد، با این حال مورد اخیر نیز محل تردید قرار گرفته است (جدول ۱). پیشرفت عمده در جهت درک مکانیسم‌های ملکولی مربوط به اثرات آنتی هیستامین‌های نسل دوم در طولانی شدن قطعه QT نشان می‌دهد که عوارض خطرناک این داروها ناشی از طولانی شدن مشخص قطعه QT و به دنبال آن سنکوپ یا ایست قلبی در نتیجه آریتمی بطنی (Tdps) می‌باشد. این بیماری که از طریق ژنتیک قابل انتقال است، با موتاسیون پنج ژن کدگذار زیر واحدهای اصلی کانال یونی مرتبط می‌باشد. به نظر می‌رسد یکی از عوامل مهمی که فعالیت پروآریتمی آنتی هیستامین‌های نسل دوم و سایر داروها را واسطه‌گری می‌نمایند کانالهای $Kv(r)$ باشند. اگر چه ترفنادین و استمیزول کانالهای یونی دیگری را هم که مسؤول اثرات سمیت قلبی می‌باشند، مهار می‌نمایند. به هر حال انسداد این کانالها $[Kv(r)]$ رپلاریزاسیون سلولهای بطنی را به تأخیر انداخته و می‌تواند باعث بروز آریتمی بطنی گردد.

اثرات جانبی قلبی - عروقی آنتی هیستامین‌های نسل اول قدیمی

آنتی هیستامین‌های نسل اول قدیمی در بسیاری از کشورها به صورت تجویز یا نسخه یا OTC ارابه شده و بنابراین مسمومیت عمدی یا اتفاقی با آنها رایج است، به همین جهت موضوع اثر بالقوه سمیت قلبی آنتی هیستامین‌های قدیمی در مطالعات اخیر مطرح گردیده است. khalifa و همکارانش گزارش نموده‌اند که دیفن‌هیدرامین رپلاریزاسیون $Ik(v_p)$ را در میوسیت‌های بطنی خوکیه هندی مهار

نموده است که در مورد سایر ترکیبات قدیمی مسدود H_1 نظیر کلرفنیرآمین و پیریلامین هم صادق است. این داروها رپلاریزاسیون قلبی را در گربه نیز به تأخیر می‌اندازند. هم‌چنین دوزهای درمانی دیفن‌هیدرامین در طولانی شدن زمان رپلاریزاسیون قلبی داوطلبان و بیماران آنژیوپلاستی شده دخیل بوده است. مطابقت مطالعه‌ای دیگر که توسط واحد نظارت بر دارو آمریکا انجام یافته، مشخص گردیده که میزان بروز عوارض آریتمی بطنی و ایست‌های قلبی در بیماران دریافت کننده آنتی هیستامین‌های OTC (به‌طور عمده دیفن‌هیدرامین) بالاتر از بیماران دریافت کننده ترفنادین یا یک داروی رفرانس فاقد اثر سمیت قلبی و آنتی هیستامینی بوده است (نظیر ایبوپروفن).

جدول ۱ مروری بر اثرات بالینی و عوارض جانبی ناشی از مصرف آنتی هیستامین‌ها را نشان می‌دهد. محدودیت گزارشات در مورد ترکیبات نسل اول می‌تواند به جهت کم اطلاعی پزشکان از اثرات جانبی نادر آنها و عدم درک خصوصیات فارماکولوژیک این داروها باشد. به علاوه اکثر این داروها (که مدت مصرف آنها بیش از ۴۰ سال می‌باشد) برخی از ارزیابی‌های پیش بالینی را طی نکرده‌اند در حالی که این دوره‌ها برای داروهای جدیدتر اجباری می‌باشد. لازم به ذکر است که دیفن‌هیدرامین و هیدروکسی‌زین با دوزهای بالاتر از مقادیر درمانی، موجب القاء رپلاریزاسیون غیرطبیعی بطنی، طولانی شدن قطعه QT و تغییرات دامنه و مورفولوژی امواج T می‌گردند. از طرفی ویژگی ایجاد آریتمی در شرایط *in vivo* با داروهای پرومتازین، فنیرآمین و کلرفنیرآمین اثبات گردیده است (جدول ۱).

جدول ۱- عوارض جانبی قلبی-عروقی و CNS آنتی هیستامین‌های نسل اول و دوم و مشتقات آنها

عوارض جانبی		گروه	
CNS	قلبی-عروقی	شیمیایی	
صرع ژنرالیزه	ریلاریزاسیون غیرطبیعی بطنی؛ افزایش خطر دیس ریتمی و مرگ ناگهانی تاکیکاردی سینوسی	پپرازین	نسل اول هیدروکسی زین
تشنج‌های متعدد و گسترده Motor تشنج استاتوس اپی لپتیکوس یک صرع ژنرالیزه به مدت دو دقیقه صرع	انقباضات بطنی زودرس و چند کانونی در ECG. در طی ۵ ساعت ریتم قلب اطفال به ریتم سینوسی بازگشته، ولیکن تغییرات موج T ادامه می‌یابد. تغییرات در هدایت قلبی و تغییرات همودینامیکی آریتمی قلبی تاکیکاردی وسیع و کمپلکس طولانی شدن قطعه QT؛ کاهش دامنه موج T؛ کاهش dispersion قطعه QT؛ بدون تاکیکاردی بطنی Tdps	اتانولامین	دیفن‌هیدرامین
دو تشنج ژنرالیزه	تاکیکاردی بطنی مداوم همراه با کمپلکس‌های گسترده QRS عوارض قلبی - عروقی، به ویژه آریتمی‌های خطرناک	اتانولامین	اورفنادرین
	حملات سنکوپ همراه با تاکیکاردی متعدد بطنی و Tdps	فنوتیازین	پرومتازین
	آریتمی بطنی و فوق بطنی	آلکیلامین	فنیرامین
	آریتمی کشنده بطنی	آلکیلامین	کلرفنیرامین
	طولانی شدن QT، ایجاد موج U بزرگ طولانی شدن قطعه QT، یک مورد اپیزودهای خفیف تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون طولانی شدن قطعه QT همراه با آریتمی بطنی و Tdps	پیریدین	نسل دوم آستمیزول
	طولانی شدن QT و آریتمی Tdps	پیریدین	نژمتیل‌استمیزول
۲ مورد تشنج ژنرالیزه	طولانی شدن قطعه QT؛ چندین آریتمی Tdps و حملات نزدیک به سنکوپ ۱۰ ساعت پس از مصرف دارو طولانی شدن قطعه QT، موجهای T معکوس و دندان‌دار	پیریدین	ترفنادین
	افزایش فاصله QT و آریتمی‌های چند شکلی خطرناک که به سمت فیبریلاسیون بطنی پیشرفت می‌نماید.	پیریدین	فکسوفنادین

Torsade de pointes (Tdps)

VT- تاکیکاردی بطنی

ECG- الکتروکاردیوگرام

اختصارات:

سمیت قلبی آنتی هیستامین‌های قدیمی اغلب به فعالیت آنتاگونیستی آنها برگرفته‌های موسکارینی نسبت داده می‌شود، با این حال علایم کلاسیک محیطی مربوط به سمیت ناشی از انسداد گیرنده‌های موسکارینی غالباً هنگام مسمومیت شدید با دیفن هیدرامین و هیدروکسی‌زین وجود ندارد.

اثر دیفن هیدرامین و هیدروکسی‌زین بر کانالهای Kv(r)

انسداد *In vitro* کانالهای Kv(r) با هیدروکسی‌زین و دیفن هیدرامین در اووسیت‌های *Xenopus* سلول‌های نوروبلاستوما‌ی انسانی تحت مطالعه قرار گرفته است. این ترکیبات کانالهای Kv(r) در غلظت‌های مشابه با انسداد *Ik(v)* میوسیت‌های بطنی کوچک هندی مهار نمودند. IC50 مربوط به انسداد کانال Kv(r) در اووسیت‌های *Xenopus* برای هیدروکسی‌زین و دیفن هیدرامین به ترتیب $10/7\mu\text{M}$ و $21/5\mu\text{M}$ بوده است. اگرچه اتصال پروتئینی (Protein Binding) اغلب ارتباط غلظت پلاسمایی با IC50 را پیچیده‌تر می‌سازد، با این حال مقادیر IC50 در محدوده غلظت پلاسمایی حیوانات مسموم به دست آمده‌اند ($15-300\mu\text{M}$). به علاوه مقادیر IC50 اندازه‌گیری شده در اووسیت‌های *Xenopus* بیشتر از بافت‌های اصلی یا سلول‌های پستانداران بوده است.

با استفاده از کلیه نتایج حاصل از اطلاعات پایه، بالینی و فارماکوپایدیمولوژیکی مشخص می‌گردد که آنتاگونیست‌های قدیمی‌تر گیرنده H_1 که اثرات مسدود کننده Kv(r) را نیز دارند می‌توانند تحت شرایط بالینی خاص، تظاهرات سمیت قلبی از خود برجای گذارند. با این حال شناسایی عوامل مستعد کننده برای این نوع

عوارض جانبی به دلیل اطلاعات نسبتاً کم در مورد متابولیسم این داروها پیچیده می‌باشد. این دارو فرم CYP2D6 سیتوکروم P450 در متابولیسم دیفن‌هیدرامین و هیدروکسی‌زین دخیل بوده و پلی‌مورفیسم ژنتیکی این ایزوآنزیم گزارش شده است و زمینه بروز این نوع عوارض جانبی در افرادی که سیستم متابولیسم ضعیف داشته یا همزمان یک داروی مهارکننده CYP2D6 مصرف می‌نمایند بیشتر است. به علاوه آنتاگونیست‌های قدیمی گیرنده H_1 می‌توانند متابولیسم خود را مهار نمایند که این مسأله در مقادیر IC50 و هنگام مسمومیت اتفاقی یا عمدی با ایجاد غلظت‌های بالاتر اهمیت می‌یابد.

دخالتهای احتمالی کانالهای Kv(r) در اثرات جانبی آنتی‌هیستامین‌های نسل اول قدیمی

گزارشات بالینی در خصوص مسمومیت با آنتاگونیست‌های قدیمی گیرنده H_1 غالباً با وقوع علایم تشنج همراه با علایم قلبی توصیف می‌گردد (جدول ۱). دیفن‌هیدرامین مسئول ۷ درصد تمام تشنج‌های گزارش شده ناشی از دارو به مرکز کنترل مسمومیت سانفرانسیسکو در سال‌های ۹۹-۹۸ بوده است. به علاوه صرع ژنرالیزه در یک کودک بیمار پس از خوردن اتفاقی هیدروکسی‌زین گزارش شده است. یکی از نکات جالب این‌که، ترفنادین که یک آنتی‌هیستامین نسل دوم بوده و تصور می‌شود از سد خونی-مغزی عبور نمی‌نماید، مطابق گزارشات، موجب دو حمله تشنجی ژنرالیزه شده است. اگر چه آنتی‌هیستامین‌ها با مکانیسم‌های مختلف می‌توانند موجب حملات صرعی شوند، توانایی آنها در مهار کانالهای Kv(r) در CNS می‌تواند این پدیده را توجیه نماید. در حقیقت با

وجود این که نقش فیزیولوژیک کانالهای $Kv(r)$ در سیستم عصبی نامشخص می باشد، لیکن این کانالها در کنترل تحریک پذیری عصبی موثر می باشند. جالب توجه این که، موتاسیون در کانالهای پتاسیمی کدگذاری شده توسط همولوگ *Drosophila* مربوط به HERG می تواند باعث ایجاد رفتارهای صرعی به صورت فلج و پرکاری (Hyperactivity) مسیر Flight motor گردد. به علاوه اخیراً احتمال ارتباط بین موتاسیون ژنهای کدگذار کانالهای پتاسیمی و علایم تشنج در انسان اثبات شده است.

نقش عوامل ساختمان - فعالیت آنالوگهای دیفن هیدرامین در انسداد کانالهای $Kv(r)$ و گیرنده های H_1

جفت استرئوایزومر مشتق ۴-متیل دیفن هیدرامین تحت مطالعه قرار گرفته و اثر آنتاگونیستی ایزومر (+) برگیرنده H_1 ، ۱۰۰ برابر قویتر از ایزومر (-) بوده است. هر دو ایزومر به یک اندازه کانالهای $Kv(r)$ را در اووسیت های *Xenopus* مهار می نمایند. IC_{50} آنها مشابه با دیفن هیدرامین بوده و به ترتیب $28/9 \mu M$ و $32/2 \mu M$ برای ایزومر (+) و (-) می باشد. هم چنین آنتی هیستامین بسیار ضعیف تر از ۴ و ۴ دی متیل دیفن هیدرامین با IC_{50} معادل $18/5 \mu M$ اثر مهار بر کانال $Kv(r)$ از خود نشان می دهد.

جالب توجه این که اورفنادرین (مشتق دیگری از دیفن هیدرامین) با اثر مسدود کنندگی گیرنده H_1 که به میزان گسترده جهت رفع علایم اکستراپیرامیدال استفاده می شود، کانالهای $Kv(r)$ در اووسیت های *Xenopus* را با IC_{50} معادل $12/1 \mu M$ مسدود می نماید.

اثر سمیت قلبی اورفنادرین در جدول ۱ آمده و تشنجهای ژنرالیزه در ارتباط با مسمومیت اورفنادرین نیز گزارش شده است که به نظر می رسد این خصوصیات ارتباطی با اثر آنتاگونیستی دارو برگیرنده های موسکارینی نداشته باشد. جالب توجه این که غلظت پلاسمایی لازم از اورفنادرین جهت انسداد کانالهای $Kv(r)$ در افرادی که با این دارو مسموم شده اند، یافت شده است. این نتایج نشان می دهد که خصوصیات ساختمانی دیفن هیدرامین برای انسداد کانالهای $Kv(r)$ متمایز از شرایط ساختمانی لازم جهت آنتاگونیزه نمودن گیرنده های H_1 می باشد. نتایج مشابهی نیز در خصوص آنتی هیستامین های نسل دوم به دست آمده است.

نتایج

مطالعات و آزمایشات الکتروفیزیولوژی سلولی و ژنتیک ملکولی، اثرات بالقوه آنتی هیستامین ها در ایجاد سمیت قلبی روشن ساخته است. به علاوه به دلیل نقش فیزیولوژیک کانالهای $Kv(r)$ در کنترل تحریک پذیری عصبی، باید توجه داشت که احتمال بروز تظاهرات تشنجی در بیماران جوانی که دوزهای بالایی از داروهای OTC آنتاگونیست H_1 نسل اول را دریافت داشته اند، وجود دارد. در نهایت اطلاعات موجود تایید می نماید که این عوارض جانبی حاصل از مسمومیت، ارتباطی با اثر آنتی هیستامینی این ترکیبات ندارد.

منبع:

Tips; Feb. 2000; 21: 52 - 56.