

TERFENADİNE

Hakan ATAY (*),

Osman ÖZDEMİR (*)

1937 yılında ilk antihistaminik ilacın geliştirilmesinden sonra histamin'in etkilerini antagonize eden ilaçlara ilgi artmıştır (1). 1966'da Ash ve Schild (2) H_1 reseptörlerinin varlığını gösterdikten sonra 1972'de Black ve ark. (3) H_2 adı verilen ikinci tip histamin reseptörlerinin varlığını ortaya çıkarmışlardır. H_1 reseptörlerinin aktivasyonu histamine bağlı allerjik ve aşırı duyarılılıkla ilgili doku cevaplarına sebep olurken H_2 reseptörlerinin uyarılması histamine bağlı mide asidi salgılanmasına yol açmaktadır (1,4). H_1 reseptör blokerleri kimyasal yapılarına göre alkilamin, etanolamin, etilendiamin, fenotiyazin, piperidin ve piperazin türevleri diye sınıflandırılırlar. Türkiye ilaç piyasasında simetidin ve ranitidin gibi iki H_2 reseptör antagonisti ilaç mevcut iken, birbirinden az farklı veya farksız birçok H_1 reseptör antagonisti ilaç bulunmaktadır (4,5). Yan tesirleri, özellikle de sedasyon yapıcı tesiri olmayan antihistaminiklerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (6). Henüz Türkiye'de preparatı bulunmayan ve diğer antihistaminiklerden farklı kimyasal yapıda olan terfenadine yeni geliştirilmiş H_1 reseptör blokeri bir ilaçtır. Santral sinir sistemini deprese etmemesine bağlı olarak sedasyon meydana getirmemesi, antikolinerjik, antiserotonerjik etkilerinin olmaması, günde iki defa kullanılmasını yeterli kılan uzun etki süresi terfenadine'i diğer klasik antihistaminiklere alternatif bir ilaç yapmaktadır (4,7).

KİMYASAL ve FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Terfenadine'in kimyasal ismi alfa [4-(1,1 dimetiletıl) fenil] -4-(hidroksidifenilmetil) 1 -piperidinbutanol'dur. Kapalı formülü $C_{32}H_{41}NO_2$ ve molekül ağırlığı 471.7 olan beyaz, kristalize tozudur. Terfenadine'in sudaki çözünürlüğü çok azdır. Kloroform ve etanolde ise çözünür (8,9).

ETKİ MEKANİZMASI

İn vitro reseptör bağlama teknikleri kullanılarak yapılan hayvan çalışmaları terfenadine'in spesifik bir H_1 reseptör blokeri olduğunu göstermiştir (10,11). Terfenadine tedavide kullanılan diğer H_1 reseptör bloker-

leri gibi H_1 reseptörlerini kompetitif olarak bloke etmek suretiyle tesirli olmaktadır (12). İn vivo çalışmalar terfenadine'in santral H_1 reseptörlerden ziyade periferik H_1 reseptörlerine bağlandığını göstermektedir. Terapotik dozlarda verilen terfenadine'in klasik antihistaminiklerin aksine santral sinir sistemine penetrasyonunun çok zayıf olması ve beyinde santral histamin reseptörlerini inhibe edecek düzeye ulaşmaması sedatif etki oluşturmamasına neden olarak gösterilmektedir (11,13).

KLİNİKTE KULLANIMI

Birçok ülkede yapılan çiftkör, plasebo kontrollü çalışmalarda terfenadine'in klorfe-

(*) İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul



niramin, dekslorfeniramin veya klemastin gibi referans ilaçlara genelde eşdeğer, ve allerjik bozukluklarla ilgili çeşitli septomlarda plaseboya karşı çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (12).

Allerjik rinit tedavisinde terfenadine'in plasebodan daha etkili ve diğer antihistaminiklerle aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (14-21).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada terfenadine'in parenial rinit ve saman nezlesinde klorfeniramin'den daha etkili olduğu sonucuna varılmış ve terfenadine kullanan 44 hastada % 2.2, plasebo alan 45 hastada % 4.4 ve klorfeniramin alan 44 hastada da % 25 sedasyon görülmüştür (16).

İtalya'da 4 merkezde yürütülen çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada terfenadine ve dekslorfeniramin karşılaştırılmıştır. Çalışmada 119 allerjik rinitli hasta kullanılmış ve hastalar öğlen plasebo olmak üzere sabah akşam 60 mg terfenadine veya günde üç defa 2 mg dekslorfeniramin almışlardır. Sonuçlar aşağıdaki gibidir (21).

Tedavi	İyileşen Hasta oranı %	Uyku hali görülen hasta oranı %
Terfenadine	70	14.6
Deksklorfeniramin	77	55
plasebo	47	10.5

Amerika'da yapılan bir çalışmada terfenadine 3 yıl süre ile polen mevsiminde günde üç defa 20 mg verilmiş ve terfenadine'in günde üç defa 4 mg klorfeniramin maleat kadar etkili olduğu görülmüştür. Her defasında klorfeniramin plasebodan daha fazla sedasyon meydana getirirken günde üç defa 200 mg'a kadar verilen terfenadine dozlarının hiç biri plasebodan belirgin olarak farklı bir sedasyon veya günde üç defa 20 mg terfenadine'den farklı bir etkinlik gösterememiştir (22).

Saman nezlesinde sabah akşam 60 mg terfenadine verilerek Almanya'da yapılan bir çalışmada da başarılı sonuçlar alınmış ve

sedasyon görülmemiştir (17).

Yine Fransa'da yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada terfenadine, dekslorfeniramin ile beraber allerjik rinitli 312 hastaya günde iki defa 60 mg verilmiş ve terfenadine'in etkin bir antihistaminik olduğu sonucuna varılmıştır (18).

Terfenadine saman nezlesi, allerjik konjonktiviti ve atopik dermatiti olan çocuklarda başarıyla kullanılmıştır (7).

Allerjik dermatolojik bozukluklarda terfenadine, dekslorfeniramin ve klemastin'e eşit derecede iyileşme sağlamaktadır (23,24)

Bazex ve ark. terfenadine'in deri allerjilerindeki etkinliğini, toleransını saptamak ve aktivitesini klemastin veya plasebo ile karşılaştırmak için çift kör bir çalışma yapmışlardır. Hastalar sabah ve akşam 60 mg terfenadine (120 mg/gün), günde iki defa 1 mg klemastin (2 mg/gün) veya plasebo almışlardır. Sonuçlar aşağıdaki gibidir (23).

Tedavi	1 hafta sonunda iyileşme oranı %	2 hafta sonunda iyileşme oranı %
Terfenadine	22	42
Klemastin	15	38
plasebo	12	37

FARMAKOKİNETİĞİ

Ağız yolundan alınan terfenadine mide-barsak kanalından iyi emilmekte, karaciğer tarafından geniş oranda biotransformasyona uğraltılmakta, idrar ve feçes yolu ile atılmaktadır (25). Terfenadinin oral uygulanmasını takiben maksimum plazma konsantrasyonları 60 mg alındıktan sonra 1.54 ng/ml, 180 mg alındıktan sonra 4.5 ng/ml'dir. Maksimum plazma konsantrasyonu oral yoldan 60-180 mg kullanımını takiben 1-2 saat içinde meydana gelmektedir (4).

Terfenadine'in dağılım yarılanma ömrü 3.4-3.6 saat, eliminasyon yarılanma ömrü ise 16. 1-27.7 saattir. Serum proteinlerine % 97 oranında bağlanmaktadır. Absorpla-

nan ilacın % 99.5'u biotransformasyona uğramaktadır (7).

Terfenadine'in iki ana metaboliti izole edilmiştir (Metabolit I ve Metabolit II). Metabolit I terfenadine'in oksidasyonu sonucu oluşan karboksilik asit analogudur. Metabolit II alfa, alfa-difenil -4-piperidinil-metanol'dur. Her iki metabolitin antihistaminik aktivitesi kontrol edilmiş ve Metabolit II inaktif bulunurken Metabolit I'in terfenadine'in aktivitesinin 1/3'üne sahip olduğu kobay ileumunda gösterilmiştir (25).

YAN ETKİLERİ

Terfenadine'in en önemli özelliği diğer klasik antihistaminiklerin sahip olduğu yan etkilerin yok denecek kadar az olmasıdır. Terfenadine ile ilgili en sık bildirilen yan etki sedasyon olmasına rağmen klinik çalışmalarda bu sedasyonun plasebodan belirgin derecede fazla olmadığı bulunmuştur(7).

Terfenadine ile tedavi edilen 500'den fazla hasta üzerinde yapılan çalışmalarda terfenadine, plasebo ve diğer antihistaminiklere bağlı sedasyon oranları sırasıyla % 2.2-20 ve % 4.4-20 ve % 18-60'dır(7).

Barlow ve ark. terfenadine verilen hastaların % 2.2'sinde, klorfeniramin, klemastin ve deksklorfeniramin ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 4.5, % 4.6, % 2.7'sinde ağız kuruluğu meydana geldiğini bildirmişlerdir(26).

Terfenadine'in insanlarda psikomotor ve vizuel fonksiyonlara olan etkileri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve terfenadine'in psikomotor performansı ters yönde etkilemediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca 3-4 gün süreyle günde üç defa 200 mg'a kadar verilen dozlarda veya 26 hafta süreyle günde iki defa 60 mg dozlarında kullanımı süresince yapılan çalışmalarda terfenadine, antihistaminik etkisi ile birlikte santral etki göstermemiştir(7)

Betts ve ark. günde iki defa 60 mg terfenadine'in tecrübeli kadın sürücülerin araç kullanma performanslarını etkilemediğini bildirmişlerdir(27).

DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİM

Terfenadine ile ilgili ilaç etkileşim çalışmaları azdır. 100 mg difenhidramin, 10 mg diazepam'ın veya 0.75 g/kg alkolün psikomotor performansı deprese edici etkilerini artırırken, 120 mg terfenadine'in bu etkileri değiştirmede bulunmuştur(28). Bu çalışmada terfenadine'in santral sinir sistemine etkisi olmadığını desteklemektedir.

PREPARATLARI VERİLİŞ YOLU VE DOZU

Terfenadine'in tavsiye edilen yetişkin dozu ağız yolundan günde iki defa 60 mg'dır. 6-12 yaş arası çocuklarda vücut ağırlığına bağlı olarak günde iki defa 30-60 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir. 3-5 yaş arası çocuklarda günde iki defa 15 mg dozda kullanılmalıdır(7).

Terfenadine Amerika Birleşik Devletlerinde Seldane, İngiltere'de Triludan, Fransa'da Teldane adı altında satılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Douglas, W.W: Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists.
2. Douglas, W.W: Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Gilman, A.G., Goodman L.S, Rall T.W, Murad F., eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 605-638, MacMillan, New York (1985).
3. Ash, A.S.F., Schild, H.O: Brit. J. Pharmacol. 27, 427 (1966).
4. Black, J.W., et al: Nature 236, 385 (1972)
5. Charles, A.C., et al: Drug Intell. Clin. Pharm. 19, 812 (1985).
6. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2528-2546, 3. baskı, Ulucan Matbaası, Ankara (1986).
7. Carr, A.A., Meyer, D.R: Arzneim. Forsch./Drug Res. 32 (II), 1157 (1982)
8. Sorkin, E.M., Hell, R.C: Drugs, 28, 34 (1985)



8. Physicians' Desk Reference, 41st Edition
9. Extra Pharmacopocia 28th Edition
10. Cheng, H.C., Woodward, J.K.: *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 32, 1160 (1982)
11. Wiech, N.L., Martin, J.J: *İbid*, 32,1167 (1982)
12. Woodward, J.K., Munro, N.L.: *İbid*, 32(II), 1154 (1982)
13. Rose, C., et al: *İbid*, 32(II), 1171 (1982)
14. Kagan, G., et al: *J. Int. Med. Res*, 8, 404 (1980)
15. Gastpar, H., Dietrich, H.A: *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 32(II), 1211 (1982)
16. Backhouse, C.I., et al: *Practitioner*, 226, 347 (1982)
17. Gastpar, H., Dietrich, H.A: *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 32(II), 1209 (1982)
18. Dugue, P., et al: *İbid*, 32(II), 1206 (1982)
19. Brandon, M.L., Weiner, M.: *Ann. Allergy*, 44, 71 (1980)
20. Kemp, J.P., et al: *İbid*, 54, 502 (1985)
21. Mellilo, G., et al: *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 32(II), 1202 (1982)
22. Brandon, M.C., Weiner, M.: *İbid*, 32(II), 1204
23. Bazex, J., et al: *İbid*, 32(II), 1196 (1982).
24. Ruiz, E.M., et al: *Invest. Medica Inter*, 7341 (1980)
25. Garteiz, D.A., et al: *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 32(II), 1185 (1982)
26. Barlow, J.L.R., et al: *İbid*, 32(II), 1215(1982)
27. Betts, T., et al: *Br. Med. J.* 288, 281 (1984)
28. Moser, L., et al: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14,417 (1978)