

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОСОБЫЕ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Лоуренс М. ДюБаске

Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

Ключевые слова: аллергия, фармакотерапия, беременность, гериатрия

Основные цели лекции

1. Выявить и обсудить особенности лечения беременных, больных астмой и аллергическим ринитом.
2. Выявить и обсудить особенности лечения пациентов с ринитом в гериатрической практике.
3. Выявить и обсудить влияние почечной и печеночной недостаточности на фармакодинамику и фармакокинетику антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов.
4. Выявить и обсудить возможные последствия сочетанного действия избранных антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов и компонентов пищи.

Особые предостережения

При лечении аллергических заболеваний различные ситуации могут влиять на выбор терапевтических препаратов. Среди таких особых ситуаций особое место занимает лечение больных аллергией беременных и пациентов в области гериатрии. Другой уникальной ситуацией следует считать лечение аллергии на фоне хронической почечной недостаточности или тяжелой болезни печени. Кроме того, при лечении аллергии необходимо учитывать возможность взаимодействия фармакологических агентов с компонентами пищи.

Адрес для переписки:

Lawrence M. DuBuske
Allergy Training Program
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School Boston,
Massachusetts, USA

Беременность

При беременности может изменяться течение аллергического ринита и астмы.

Течение астмы при беременности подвержено широкой вариабельности, но у одной и той же женщины при повторных беременностях изменения течения астмы повторяются. Прогестерон индуцирует гипервентиляцию, а увеличение объема матки ведет к снижению объема дыхательного обмена, сопутствующее развитие гастроэзофагеального рефлюкса или ринита у беременных также неблагоприятно сказываются на течении астмы у беременных. Начало третьего триместра беременности ассоциируется с пиком частоты обострений астмы, а последние недели беременности и период родов, как правило, не являются периодами ухудшения течения астмы.

Неконтролируемая астма ассоциируется с повышенной перинатальной смертностью и сниженным внутриматочным ростом. Вынужденный ежедневный прием через рот кортикостероидов (преднизон более 10 мг/ день) также ведет к угнетению внутриматочного роста, отставанию созревания плода, повышает частоту преэклампсии. Все эти неблагоприятные воздействия на развитие плода, возможно, сопряжены с гипоксией и другими проявлениями патогенеза плохо контролируемой астмы.

Лечение астмы у беременных включает, прежде всего, настоятельные рекомендации избежания контактов с аллергеном и прекращения курения, что особенно важно для предупреждения обострений астмы при беременности. Хотя подходы к лечению астмы являются общими, но необходимо особое внимание к применяемым фармакологическим агентам для минимизации потенциального риска для плода.

Выделена категория В лекарственных препаратов, для которых в экспериментах на животных до-

казано отсутствие тератогенных эффектов и не описано подобных эффектов у людей. В отличие от этого, к категории С отнесены препараты, которые в экспериментах на животных оказались факторами риска для развития плода, а контролируемых исследований у людей не проводилось. Короткодействующие β_2 -агонисты различаются по принадлежности к упомянутым двум категориям: тербуталин отнесен к категории В, а албутерол – к категории С. Незначительным считается риск токсичности для плода ингалируемых бронходилататоров. Уменьшения общего риска для плода можно добиться систематическим использованием низких доз ингалируемых препаратов вместо применения бета-2 агонистов. Если же требуется системное введение бета-2 агониста, препаратом выбора считается тербуталин, отнесенный к категории В. К категории С отнесен салметерол, который все еще используется при лечении беременных с неконтролируемой астмой, но только при условии его ингаляции, а не парентерального введения.

Хотя теофиллин использовался на протяжении десятилетий для лечения астмы у беременных и считался безопасным препаратом, появились данные о способности этого препарата провоцировать преэклампсию у некоторых беременных.

Ингалируемые кортикостероиды все отнесены к категории С, однако их приходится использовать при лечении хронической астмы беременных точно так же, как при лечении хронической астмы вообще. Среди ингалируемых кортикостероидов препаратом выбора считается беклометазон, который применяется с 1976 года. За это время не было описано неблагоприятных результатов у беременных. С этим препаратом было проведено специальное эпидемиологическое исследование на 395 беременных женщинах и исследование по контролю веса новорожденных, которые не выявили негативных результатов применения беклометазона. Ингалируемый триамцинолон не оказывал негативного влияния на вес новорожденных, в отличие от теофиллина. При исследовании 2014 беременных женщин в Швеции было показано отсутствие негативных эффектов ингалируемого будезонида в отношении плода. По поводу применения у беременных флунизолида, флутиказона и мометазона нет опубликованных данных.

С применением преднизона связывают развитие уродств у плода в первом триместре и опасность преэклампсии, но его приходится использовать в ситуациях, когда только применение системных стероидов может предотвратить риск обострения астмы, ведущего к повышению смертности плода. В случае обострения астмы, которое не контролируется бета-2 агонистами, можно добавить ипратропиум бромид, который был отнесен к категории В на основании экспериментов на животных. При стойкой астме, требующей применения противовоспалительных

агентов, могут быть рекомендованы кромалин натрия или недокромил – в зависимости от того, какой из них показал эффективность до беременности у данной больной. Оба эти препарата отнесены к категории В.

К категории В отнесены также монтелукаст и зафирлукаст, но эти препараты начали использовать недавно и еще не накоплена информация о безопасности их применения у беременных. Эти два антилейкотриеновых агента можно применять при лечении беременных только в случаях их уникальной эффективности. Зилеутон отнесен к категории С и не рекомендуется для лечения беременных, т.к. в экспериментах на животных были выявлены повреждения плодов.

При лечении астмы у беременных необходимо учитывать стадию заболевания. При мягкой астме, при FEV-1 выше 80% от нормы и проявлении симптомов реже трех раз в неделю рекомендуются ингалируемые бета-2 агонисты. При умеренной астме, когда симптомы проявляются три или более раз в неделю, когда нарушен сон, в терапию включают ингалируемый кромалин, а при его неэффективности – ингалируемый беклометазон в дополнение к приему внутрь теофиллина при необходимости. При тяжелой астме с ежедневными проявлениями симптомов и снижением FEV-1 ниже 60% может быть рекомендована ударная доза оральных кортикостероидов с последующим снижением дозы до минимальной.

При лечении обострения астмы в дополнение к метилпреднизолону используют: вдыхание кислорода, внутривенную гидратацию, распыляемые бета-2 агонисты и ипратропиум бромид, тербуталин подкожно.

Риниты могут обостряться при беременности, около одной трети беременных женщин страдают ринитом, что приносит им много беспокойства. При проведении диагностики аллергических ринитов у беременных определение аллерген-специфических IgE является более безопасным методом по сравнению с кожными пробами, с которыми связана опасность системных реакций. Синуситы у беременных могут протекать без типичных симптомов, что вносит дополнительные трудности в их диагностику.

Лечение ринитов у беременных включает местное применение кортикостероидов и кромалина с теми же предосторожностями, как и при лечении астмы у беременных. В ситуациях, где желательна минимизация системных эффектов кортикостероидов, можно рекомендовать интраназально флутиказон (менее 2%) или мометазон (менее 0,1%).

Антигистаминные препараты первого поколения хлорфенирамин и трипеленнамин считаются безопасными для беременных, отнесены в категорию В и защищены многолетним рейтингом применения без выявления негативных эффектов. Среди антигиста-

минных препаратов второго поколения цетиризин и лоратадин отнесены к категории В, а фексофенадин – к категории С. Лоратадин и цетиризин в экспериментах на животных не проявили тератогенности. Аналогичное изучение фексофенадина выявило снижение веса новорожденных крысят под влиянием доз препарата, сопоставимых с лечебными. Сопоставление результатов экспериментального изучения и отсутствия седативного эффекта позволяет считать лоратадин препаратом выбора среди антигистаминных препаратов второго поколения для лечения беременных. Цетиризин был специально изучен на группе из 35 беременных без выявления негативных эффектов, что позволяет рекомендовать и этот препарат. Антигистаминный препарат для местного применения азаластин отнесен к категории С из-за выявленных системных эффектов.

Использование псевдоэфедрина в течение длительного времени считалось безвредным для беременных, однако в двух недавно проведенных контролируемых исследованиях была выявлена связь с применением этого препарата в первом триместре беременности с учащением пороков развития плодов типа гастрошизиса с 1-2 до 6 на 10000 родившихся. Выявление этого риска нельзя не учитывать, и необходимо предупреждать об этом женщин, принимающих этот препарат в первом триместре беременности.

Пациенты гериатрической практики

Сочетание астмы с хронической обструкцией респираторного тракта усложняет диагностику астмы у пациентов старшего возраста. Течение астмы у пожилых людей может ухудшаться лекарственной нагрузкой, которая включает сердечно-сосудистые средства (бета блокаторы), противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные, аспирин). Ингибиторы ангиотензинконвертирующего энзима, которые могут вызывать кашель, имитируют симптомы астмы у пожилых людей. Часто встречающийся у пожилых гастроэзофагеальный рефлюкс может провоцировать обострения астмы.

Лечение астмы у пожилых аналогично лечению астмы у более молодых больных, но с усиленным использованием бета-2 агонистов и ипратропиум бромидом, особенно в ситуациях, где существует выраженная возрастная обструкция респираторного тракта.

У пожилых больных по сравнению с более молодыми могут оказаться более выраженными побочные эффекты кортикостероидов, такие, как гипертензия, гипергликемия, повышенная ломкость сосудов, остеопороз. Ингалируемые кортикостероиды у некоторых пожилых больных ведут к экхимозу кожи

вследствие повышения ломкости сосудов и истончения кожи.

Пожилые больные могут оказаться более чувствительны к побочным эффектам бета-2 агонистов при их системном введении: к индукции тремора и тахикардии.

Теofilлин может индуцировать у пожилых аритмии, понос, бессонницу.

Ингалируемый ипратропиум бромид отличается большей безопасностью для пожилых пациентов, страдающих астмой.

Хотя аллергические риниты не так часты у пожилых, зато часты вазомоторные риниты и так называемые “вкусовые”, “послеобеденные” риниты, являющиеся следствием холинэргической гиперактивации, приводящей к усиленному выделению воды с носовым секретом. Закупорка носа вследствие альфа адренэргической гиперактивации может ассоциироваться у пожилых с использованием системных антигипертензивных агентов. Иногда симптомы “заложенности” носа у стариков сочетаются с сухостью слизистой, соответствующей понятию “атрофический ринит”.

В случаях старческой ринореи, как доминирующего симптома, показано местное применение ипратропиум бромида. Использование этого препарата перед едой купирует симптомы вкусового ринита. При атрофическом рините полезны местные солевые промывания слизистой носа. К сожалению, рекомендация прекратить прием антигипертензивного препарата, вызывающего ринорею, не всегда выполнима.

Для пожилых пациентов больше подходят антигистаминные препараты второго поколения, лишены седативных эффектов и имеющих ослабленную антихолинэргическую эффективность. Антигистаминные препараты первого поколения с выраженным антихолинэргическим действием могут вызывать у пожилых ряд побочных эффектов: запор, задержку мочи, нарушения зрения. Антигистаминные препараты второго поколения, отличающиеся высокой селективностью для H1 рецептора, имеют большие преимущества при лечении пожилых пациентов.

Пероральные деконгестанты, особенно в высоких дозах, могут быть противопоказаны пожилым пациентам с нестабильной стенокардией, неконтролируемой гипертензией, глаукомой, гипертрофией простаты, или с повышенной чувствительностью к стимуляции центральной нервной системы (тремор, беспокойство, бессонница). Известно, что псевдоэфедрин вызывает минимальное повышение кровяного давления, но у пациентов с контролируемой умеренной гипертензией использование этого препарата допустимо.

Риск лечения анафилаксии у пожилых и частота применения бета блокаторов у этой популяции делают использование иммунотерапии проблематичным в гериатрической практике.

Хроническая почечная недостаточность

Наличие хронической почечной недостаточности (ХПН) может отражаться на фармакокинетике препаратов, используемых для системного лечения аллергических ринитов. Особенности фармакокинетики были отмечены при использовании антигистаминных препаратов второго поколения у пациентов с ХПН. Цетиризин в этих условиях имел удлинённый в три раза период полувыведения, и на 70% снижённую активность очищения от него плазмы крови в случае снижения уровня выведения креатинина до 30 мл/мин. В случае умеренной почечной недостаточности дозу цетиризина следует снизить до 5 мг в день. Лоратадин у пациентов с почечной недостаточностью целесообразно использовать в дозе, сниженной до 10 мг через день. Фексофенадин также задерживается в крови у больных с ХПН, и его следует использовать в дозе, пониженной до 60 мг в день.

В отличие от этого, антилейкотриеновый препарат монтелукаст не экскретируется с мочой, поэтому его дозировка не нуждается в коррекции у больных с ХПН. Не отмечено также изменений фармакокинетики зафирлукаста и zileutona у больных с ХПН.

Печеночная недостаточность

Эффекты антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов системного действия могут зависеть от печеночной недостаточности. Среди антигистаминных цетиризин и лоратадин нуждаются в коррекции дозировки у больных с печеночной недостаточностью, а фексофенадин – не нуждается.

Выведение зафирлукаста снижено у больных с алкогольным циррозом, в результате чего на 50-60% повышается его активность и требуется коррекция дозировки. Монтелукаст тоже несколько задерживается в крови больных с недостаточностью печени (на 40%), но дозировку его можно не корректировать.

Зилеутон противопоказан больным с активными заболеваниями печени, т.к. он не только нуждается в экстенсивном печеночном метаболизме, но и может проявлять гепатотоксичность даже в обычных дозах.

Взаимодействие с компонентами пищи

Компоненты пищи могут влиять на фармакокинетику ряда фармакологических препаратов, применяемых для лечения аллергии и астмы. Абсорбция лоратадина, фексофенадина и цетиризина по-разному изменяется при введении одновременно с пищей. У всех антигистаминных препаратов замедляется абсорбция в случае приема одновременно с пищей, но биологическая активность лоратадина и цетири-

зина не снижается, а биологическая активность фексофенадина снижается при одновременном приеме пищи, богатой жирами. В случае приема с пищей максимальная концентрация всех перечисленных препаратов достигается с задержкой на один час. В особенности следует избегать приема одновременно с жирной пищей комбинации фексофенадина с псевдоэфедрином.

Антилейкотриеновые препараты монтелукаст и зафирлукаст по-разному реагируют на сочетание с приемом пищи. Фармакокинетика монтелукаста мало меняется в случае приема с пищей. В отличие от этого, зафирлукаст утрачивает до 40% биоактивности в случаях приема вместе с пищей, богатой белками или жирами. Отсюда рекомендация принимать зафирлукаст за час до еды, или через два часа после еды.

В отличие от этого, zileuton не меняет активности в случае приема с пищей и может вводиться независимо от приема пищи.

Заключение

Для оптимального лечения больных с аллергией необходимо учитывать многие обстоятельства, влияющие на эффективность, фармакодинамику и фармакокинетику используемых препаратов. Эффекты препаратов системного действия, таких, как антигистаминные и антилейкотриеновые, зависят от почечной или печеночной недостаточности, или от сочетания с пищей при приеме через рот в большей степени, чем эффекты ингалируемых препаратов. Оптимизация лечения астмы и ринита возможна в случае дифференцированного подхода к выбору фармакологических препаратов, их доз и способов введения.

Вопросы для проведения пре-тестов и пост-тестов

1. При лечении беременных, больных астмой, к категории В относятся следующие препараты, за исключением:

а) лоратадин; б) цетиризин; в) монтелукаст; г) фексофенадин; д) зафирлукаст. Ответ: фексофенадин.

2. Показано противоположное действие пищевых продуктов на абсорбцию следующих лекарственных препаратов:

а) лоратадин и монтелукаст; б) цетиризин и монтелукаст; в) фексофенадин и зафирлукаст; г) цетиризин и лоратадин; д) цетиризин и монтелукаст.

Ответ: фексофенадин и зафирлукаст.

TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES: SPECIAL CONSIDERATIONS

Lawrence M. DuBuske

Allergy Training Program Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School Boston, Massachusetts

Objectives

Upon completion of this lecture, the participant should be able to:

1. Recognize and discuss the differences in therapeutic options in a pregnant patient with asthma and allergic rhinitis.
2. Recognize and understand the differences in the therapeutic options of the geriatric patient with rhinitis.
3. Recognize and understand the consequences of renal failure and hepatic failure on pharmacodynamics and pharmacokinetics of antihistamines and antileukotriene agents.
4. Recognize and appreciate the consequences of coadministration of selected antihistamines and antileukotriene agents with food.

Special Considerations

In the treatment of allergic disease, a variety of special situations may mitigate changes in therapeutic options. Among those special situations most unique in both diagnostic and therapeutic considerations are the pregnant and the geriatric allergic patients. Other unique situations are chronic renal failure and severe hepatic disease. From the standpoint of optimization of allergic disease therapies, situations where food interactions are likely to occur should also be recognized.

Pregnancy

In pregnancy the course of both allergic rhinitis and asthma may be altered. During pregnancy, the course of asthma, while highly variable, tends to be consistent in a given patient who has several pregnancies. While progesterone-induced hyper-ventilation and uterine expansion-induced reduction in tidal volumes may occur, concomitant development of gastroesophageal reflux or rhinitis of pregnancy may also alter the asthma disease progression in the pregnant patient. The early third trimester of pregnancy is associated with the peak occurrence of asthma exacerbations, with the last weeks of pregnancy and the time of delivery generally being free from worsening of asthma.

Uncontrolled asthma is associated with increased perinatal mortality and decreased intrauterine growth. Furthermore, requirement of daily oral corticosteroid

(prednisone greater than 10 mg/day) has been associated with reduced intrauterine growth, prematurity, and an increased incidence of pre-eclampsia. These adverse effects on developing fetus are likely related to hypoxia and pathogenic events associated with poor asthma control.

Therapy of asthma in pregnancy includes the usual allergic disease recommendations regarding allergen avoidance and smoking cessation, the latter being especially important for protection against asthma exacerbations in pregnancy. Although the overall management of asthma is similar to the non-pregnant patient, particular consideration is required for the pregnancy classification of medications to minimize potential risk to the fetus.

Category B drugs are agents wherein animal studies show no evidence of teratogenicity and no adverse human data are available, whereas Category C drugs are agents having animal studies demonstrating a fetal risk without concomitant controlled human studies available. While short-acting beta-2 agonists vary in their pregnancy categorization, terbutaline, being Category B, where albuterol is Category C, the risk of fetal toxicity from inhaled bronchodilators is considered negligible, essentially mitigating the overall risk consequent to low systemic exposure to inhaled agents in spite of the theoretical differences among these short-acting beta-2 agonist agents based upon pregnancy categorization. Terbutaline, as a Category B agent, is considered the drug of choice if a systemically-administered beta-2 agonist is required. Salmeterol is a Category C agent but is still considered for inadequately controlled pregnant patients already on moderate doses of inhaled corticosteroids, as the systemic exposure to the inhaled Salmeterol is not as significant as would be the case of a systemically-administered agent.

Although theophylline has been used with apparent safety in pregnancy for decades, there is one series of patients suggesting an association of theophylline use with pre-eclampsia.

Inhaled corticosteroids are all class-labeled as Category C, but as systemic exposure is low as contrasted to systemic corticosteroids, they should be used in chronic asthma management in pregnancy in the same manner that they are used in management of the non-pregnant asthmatic.

Beclomethasone is considered the inhaled corticosteroid of choice due to the length of time of use (since 1976) without adverse reports in pregnancy and the presence of a negative epidemiological study (Michigan Medicaid Study) involving 395 pregnant women and a smaller negative study of fetal birth weights comparing beclomethasone use in 14 pregnant women to theophylline in 25 pregnant women. Inhaled triamcinolone was reported to be free of adverse effects on fetal birth weight in the same report contrasting it to theophylline in 15 pregnant patients. A study of 2014 pregnant women in Sweden found inhaled budesonide free of adverse fetal effects. There are no reports of pregnant patients utilizing flunisolide, fluticasone or mometasone.

Prednisone has been associated with first trimester oral clefts and with pre-eclampsia but should still be used in situations where use of systemic steroids outweigh the risk of asthma exaggerations with associated increase in fetal morbidity. In patients not controlled during asthma exacerbation by beta-2 agonist therapy alone, ipratropium bromide may be added. While there is no reported human data utilizing ipratropium bromide in pregnancy, it is a Category B agent without any adverse animal data noted. For stable asthmatics requiring anti-inflammatory agents to control disease progression, if success was noted prior to pregnancy with either cromolyn sodium or nedocromil, these agents may be continued in pregnancy, as both are Category B agents without adverse human data or human data noted.

Although both montelukast and zafirlukast are Category B Agents, they were both only recently introduced and are both systemically bioavailable. There is as of yet no human data regarding their use in pregnancy to give reassurance of no systemic adverse effects during pregnancy. These new antileukotriene agents should only be utilized if uniquely effective in pregnancy. Zileuton is a Category C agent which is not recommended in pregnancy. Animal data indicated adverse effects including reduced body weight and increased skeletal variations in rats given approximately 18 times the systemic exposure achieved at maximal recommended human oral dosages of zileuton. A study of rabbit fetuses given a dosage equivalent to the maximal human dose revealed 2.5% incidence of cleft palates. Based upon this adverse animal data, zileuton is a Category C drug not recommended in pregnancy.

A step-wise approach to asthma in pregnancy has been developed accounting for the published animal toxicity literature and the available human data. For mild asthma, having FEV-1 greater than 80% of normal and symptoms less than three times weekly, inhaled beta-2 agonists as needed are recommended. For moderate asthma having greater than or equal to three symptomatic periods weekly or exacerbations affecting sleep, therapy including inhaled cromolyn, or if unsuccessful, inhaled beclomethasone, in addition to oral theophylline if needed should be considered. For severe asthma

having daily symptoms and limited activity with FEV-1 less than 60% of predicted, bursts of oral corticosteroids, tapered to alternate day or to minimal daily dosages of corticosteroid may be required.

For management of acute asthma exacerbations, inhaled oxygen, intravenous hydration, nebulized beta-2 agonists, and nebulized ipratropium bromide and subcutaneous terbutaline may be required in addition to methylprednisolone for those patients having a poor response to treatment.

Rhinitis may be exacerbated in pregnancy, approximately one-third of pregnant women having significant rhinitis. Nasal congestion can be especially troubling during pregnancy. Diagnosis of allergic rhinitis in pregnancy is most safely done using allergen-specific IgE evaluation rather than skin testing due to the risk of systemic reactions consequent to allergen skin testing procedures. Sinusitis in pregnancy may occur without typical symptoms, requiring a high degree of clinical suspicion for appropriate diagnosis.

Treatment of rhinitis in pregnancy includes topical medication such as topical corticosteroids and topical cromolyn with similar safety considerations as exist for asthma. The low systemic bioavailability of topical intranasal fluticasone (less than 2%) and topical intranasal mometasone (less than 0.1%) may be of special interest in situations where minimization of systemic effects of these topical intranasal corticosteroid agents is desired.

The first generation antihistamines, chlorpheniramine and tripeleminamine, are considered safe in pregnancy based upon pregnancy Category B rating and many years of usage reported in the literature. Among the second generation antihistamines, cetirizine and loratadine are Category B, whereas fexofenadine is Category C.

In animal studies wherein rats and rabbits were exposed to 75 to 150 times the maximal human daily oral dose of loratadine there was no evidence of teratogenicity. Similar animal studies of cetirizine wherein mice, rats and rabbits were exposed to 40, 180, and 220 times respectively of the maximal recommended oral daily dose for humans also demonstrated no evidence of teratogenicity.

Studies of fexofenadine reported in the Allegra-D produce insert as referable to previous Seldane-D studies indicated a dose-related decrease in weight gain and survival in rats given 3 times the normal human bioavailable dosage. Previous studies of terfenadine with pseudoephedrine (Seldane D) in rats have demonstrated reduced fetal weight and decreased ossification of the ribs at a bioavailable concentration equivalent to three times the normal recommended dosage of fexofenadine. In situations where non-sedation and optimal pregnancy categorization are desirable, the most reassuring animal data combined with absence of sedation suggests that loratadine may have the overall best profile among the second generation antihistamines to be considered

in pregnancy. There are, however, no human studies reported involving loratadine in pregnancy. A study of 35 subjects using cetirizine in pregnancy gave no evidence of adverse effects. The topical antihistamine azelastine is a Category C agent, having a potential systemic bioavailability secondary to GI absorption of swallowed drug.

Although the decongestant pseudoephedrine has been long considered safe in pregnancy, two recent case-controlled studies suggest that decongestants such as pseudoephedrine may be associated with an increased incidence of a rare abnormality involving failure of closure of the abdominal wall known as gastroschisis if used in the first trimester, the risk escalating from 1-2 per 10,000 births to up to 6 per 10,000 births. This risk of pseudoephedrine use during pregnancy should be considered when designing a therapeutic regimen, including a discussion of the risk with all women who were given pseudoephedrine during the first trimester of pregnancy. While allergy and immunotherapy should not be instituted during pregnancy, an existing regimen may be safely continued, generally using a non-escalating or reduced-dosage regimen for optimal safety.

Geriatric Patients

The combination of asthma with chronic air flow obstruction complicates diagnosis of asthma in the elderly patient. Medications commonly used in the elderly may precipitate or worsen asthma, including cardiovascular agents such as beta blockers and anti-arthritis agents such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin. Angiotensin converting enzyme inhibitors which can induce cough may cause symptoms which mimic asthma in the elderly. Gastroesophageal reflux, common in the elderly, may also precipitate asthma attacks.

Treatment of asthma in the elderly is similar to therapy of the younger patients with the exception of increased reliance of beta-2 agonists and ipratropium bromide especially in situations where significant chronic air flow obstruction may exist.

Adverse effects of corticosteroids, including hypertension, hyperglycemia, increased vascular fragility and osteoporosis may be even more important in the elderly than in younger individuals. Inhaled corticosteroids, while generally safe in the elderly, can lead to ecchymosis of the skin consequent to increased vascular fragility and dermal thinning, even when employing these agents at modest dosages.

The elderly may also be more sensitive to tremulousness and tachycardia induced by long-acting beta-2 agonists, especially if used systemically.

Theophylline may induce cardiac arrhythmias, nausea, and insomnia perhaps more readily in the elderly, making therapeutic drug level monitoring critical.

Inhaled ipratropium bromide has a favorable safety profile in the elderly, enhancing its position in asthma

care of this population.

Although allergic rhinitis is uncommon in the elderly, vasomotor rhinitis and gustatory postprandial rhinitis are commonly seen consequent to cholinergic hyperactivity resulting in enhanced watery nasal secretions. Nasal congestion due to alpha adrenergic hyporeactivity can be associated with usage of systemic antihypertensive agents in the elderly. Sometimes the symptoms of nasal congestion or blockage in an elderly patient is paradoxically associated with dry, non-secretory nasal mucosa consequent to atrophic rhinitis.

In the elderly patient having rhinorrhea as the dominant symptom, topical ipratropium bromide is the preferred therapy. Utilization of this agent prior to meals may diminish gustatory rhinitis symptoms. For atrophic rhinitis, topical saline washes of the nasal mucosa is very valuable. Discontinuation of anti-hypertensives associated with increased rhinorrhea, while desirable, is not always feasible.

First generation antihistamines may cause significant sedation and impairment in the elderly, making second generations the drug of choice not only due to lack of impairment and sedation but also their general paucity of anticholinergic effects. The elderly are susceptible to anticholinergic effects of first generation antihistamines such as constipation, urinary retention and visual disturbances which may be induced by these non-receptor selective agents which readily gain access across the blood-brain barrier. In this regard, the more H₁ receptor selective second generation antihistamines have a distinct safety advantage in the elderly.

Oral decongestants, especially in high doses, may be contraindicated in certain elderly patients such as those with unstable cardiovascular disease, uncontrolled hypertension, narrow angle glaucoma, prostate hypertrophy, or in situations where there is enhanced sensitivity to central nervous system stimulation resulting in tremulousness, anxiety, and insomnia. Minimal increases in blood pressure generally occur with pseudoephedrine, and in those patients with well-controlled moderate hypertension use of this agent is still permissible.

The risk of treatment of anaphylaxis in the elderly and the frequent utilization of beta blocking agents in this population makes use of immunotherapy problematic in the geriatric population.

Chronic Renal Failure

The presence of chronic renal failure may play a modest role in altering the pharmacokinetics of systemic therapies used as treatment of allergic rhinitis.

Differences in pharmacokinetics of second generation antihistamines are noted when renal failure is present. Cetirizine has a three-fold increase in half-life and a 70% decrease in plasma clearance when creatinine clearance is less than 30 ml/min but no change in elimination kinetics is noted when lesser degrees of re-

nal impairment occur. In situations of moderate renal failure, the dosage of cetirizine should be decreased to 5 mg daily. Loratadine undergoes no change in half-life, even when creatinine clearance is less than 30 ml/min, but both bioavailable drug and maximal concentration of loratadine may increase up to 70% in such situations. When creatinine clearance is less than 30 ml/min, the dosage of loratadine should be reduced to 10 mg every other day. Fexofenadine is subject to increased plasma half-life (59%) and peak plasma levels (87%), even with mild reductions in creatinine clearance (41-80 ml/min) with more marked changes noted with creatinine clearances less than 40 ml/min (maximum concentration increased to 115% and plasma half-life increased 72%). In patients with decreased renal function, the doses of fexofenadine should be reduced to 60 mg daily.

The anti-leukotriene agent montelukast is not excreted in urine, so no dose adjustment is noted with renal failure. There is also no change in the pharmacokinetics of zafirlukast in patients with renal insufficiency. Zileuton has no change in pharmacokinetics in patients with renal insufficiency.

Hepatic Insufficiency

Systemically active antihistamines and anti-leukotriene agents may be affected by hepatic insufficiency. Among the antihistamines, both cetirizine and loratadine may require dosage adjustment in instances of severe hepatic insufficiency, whereas fexofenadine requires no hepatic disease related dose alteration.

The clearance of zafirlukast is reduced in patients with stable alcoholic cirrhosis, resulting in a 50-60% increase in bioavailable drug. Montelukast is a 40% increase in bioavailability in patients having mild-to-moderate hepatic insufficiency, but no dosage adjustment is required.

Zileuton is contraindicated in patients with active liver disease as it not only requires extensive hepatic metabolism but is also capable of inducing hepatotoxicity even at conventional dosages.

Food Interactions

Systemic agents used to treat allergic disease and asthma may be subject to effects of food on overall bioavailability and relative pharmacokinetics. The absorption of loratadine, fexofenadine, and cetirizine are differently affected by co-administration with food. While all of these antihistamines have delayed absorption when taken with meals, the overall bioavailability of loratadine and cetirizine are not reduced by co-administration with food, whereas the bioavailability of fexofenadine may be reduced by concomitant intake of food such as a high fat meal.

When taken with food, the overall bioavailability of cetirizine is unchanged, but the maximum concentra-

tion decreases 23% and absorption is delayed 1.7 hours. Similar studies of loratadine demonstrated that when taken with food its bioavailability increased 40% while maximum concentration was unaffected, although the time to maximum concentration was delayed by one hour. Fexofenadine may have a reduction in bioavailability of up to 42% and of maximum concentration of up to 46% when taken with food and a 50% delay in the time to maximum concentration as evidenced in studies wherein fexofenadine taken in combination with pseudoephedrine was given with a high fat meal. Co-administration of the combination of fexofenadine/pseudoephedrine with food should be avoided.

The anti-leukotriene agents montelukast and zafirlukast are differently impacted by co-administration with food. No significant effect on the bioavailability and maximum concentration of montelukast occurs when 10 mg is administered with a morning meal. For the 5 mg chewable tablet of montelukast given in the fasting state, the mean bioavailability is 73% whereas bioavailability is 63% when taken with a standard morning meal. Zafirlukast has a 40% reduction in bioavailability when taken with either a high protein or high fat meal. Zafirlukast should be taken one hour before or two hours after a meal.

Zileuton has a small increase in maximal concentration (27%) without change in bioavailability when taken with food. Zileuton can be administered without relationship to meals.

Summary

Optimal care of allergic patients requires recognition of special circumstances which can impact the efficacy and pharmacodynamics and pharmacokinetics of agents used as therapy. In general, systemically-administered agents, such as antihistamines and antileukotriene agents, are more subject to effects of renal failure, hepatic failure, or combinations with food than are inhaled agents. Appreciation of the differences between the effects of special circumstances on therapeutic options is essential to optimize rhinitis and asthma treatment.

Questions for use as pro-test or post-test

1. In the care of the pregnant asthmatic patient the following are Category B rated agents except:

- a) loratadine;
- b) cetirizine;
- c) montelukast;
- d) fexofenadine;
- e) zafirlukast.

Answer: fexofenadine.

2. Food has been reported to adversely affect the absorption of the following agents:

- a) loratadine and montelukast;
- b) cetirizine and montelukast;

- c) fexofenadine and zafirlukast;
- d) cetirizine and loratadine;
- e) cetirizine and montelukast.

Answer: fexofenadine and zafirlukast.

References

- McCombs J. Therapeutic considerations in pregnancy and lactation. / In: Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. // 3rd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997, p.1565-1583.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy // J Engl J Med. - 1998 - vol.338, p.1128-1137.
- Schatz M. Special considerations in asthma and allergy management in pregnant and geriatric patients // J Allergy Clin Immunol. - 1998 - vol 101, p.5373-378.
- National Asthma Education Program of the Working Group on Asthma During Pregnancy: management of asthma during pregnancy / September 1993. Bethesda, MD: NIH publication 93-3279A.
- Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy during pregnancy / In: Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW, editors. // 3rd ed. Orlando, FL: WB Saunders, 1996. p. 727-42. By permission.
- National Asthma Education Program Working Group Report: considerations for diagnosing and managing asthma in the elderly / February 1996. Bethesda, MD: NIH publication 96-3662.
- Schatz M, Zeiger RS. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy // Allergy Proc. - 1988 - vol.9, p.545-554.
- Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy in pregnancy // J Allergy Clin Immunol. - 1987 - vol.61, p.268-272.
- Gluck JC, Gluck PA. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study // Ann Allergy 1976 - vol.37, p.164-168.
- Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingor L, Hoffman C, Spelling W. The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies: a prospective analysis // J Allergy Clin Immunol. - 1988 - vol.81, p.509-517.
- Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma // Allergy Proc. - 1988, vol.9, p.539-543.
- Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnancy asthmatic women // Chest - 1990 - vol.98, p.389-392.
- Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth // Science - 1978 - vol.202, p.436-438.
- Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study // Am J Obstet Gynecol. - 1996 - vol.175, p.150-154.
- Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy // Rhinology - 1980 - vol.18, p.83-86.
- Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis // Teratology - 1992 - vol.45, p.361-367.
- Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis // Teratology - 1996 - vol.54, p.84-92.
- Braman SS, Kaemmerien JT, Davis SM. Asthma in the elderly. A comparison between patients with recently acquired and longstanding diseases // Am Rev Respir Dis. - 1991 - vol.143, p.336-340.
- Mygind N, Borum P. Anticholinergic treatment of watery rhinorrhea // Am J Rhinol. - 1990, vol.4, p.1-5.
- Coates ML, Rembold CM, Parr BM. Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension // J Fam Prac. - 1995 - vol.45, p.22-26.
- McCue JD. Safety of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in elderly patients // Arch Fam Med. - 1996 - vol.5, p.464-468.
- Michigan Medicaid Study. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation. - Baltimore, Williams and Wilkins. 1994
- Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy // Ann All Asthma Immunol. - 1997 - vol.78, p.157.
- Schatz M, Zeiger RS. Asthma during pregnancy: what to do // J Resp Dis. - 1998 - vol.19, p.731.
- Schatz M, Zeiger RS. Allergic disease during pregnancy: current treatment options // J Resp Dis. - 1998 - vol.19, p.834.
- Lipkowitz MA, Schatz M, Cook TJ, et al. Patient handout: When allergies and asthma complicate pregnancy // Annals Allergy Asthma Immunol. - 1989 - 81, p.30.
- Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? // Respiration - 1998 - vol.65, p.347-353.
- Wood SG, John BA, Chasseaud LF, et al. The metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C-cetirizine in humans // Ann Allergy - 1987 - vol 59
- Awni WM, Yeh J, Halstenson CE, Opsahl JA, Chung M, Matzke GR Effect of haemodialysis on the pharmacokinetics of cetirizine // Eur J Clin Pharmacol. - 1990 - vol.38, p.67-69.
- Lefebvre RA, Rosseel MT, Bernheim J. Single dose pharmacokinetics of cetirizine in young and elderly volunteers // Int J Clin Pharm Res. - 1988, vol.8, p.463-470.
- Matzke GR, Yeh J, Awni WM, Halstenson CE, Chung M. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency // Ann Allergy - 1987 - vol 59, p.25-30.

Horsmans Y, Desager JP, Hulhoven R, Harventgt C. Single-dose pharmacokinetics of cetirizine in patients with chronic liver disease // *J Clin Pharmacol.* - 1993 - vol.33, p.929-932.

Stoltz M, Arumugham T, Lippert C, Yu D, Bhargava V, Eller M, Weir S. Effect of food on the bioavailability of fexofenadine hydrochloride (MDL 16455A) // *Biopharmaceutics & Drug Disposition* - 1997 - vol.18, p.645-648.

Simons FE, Watson WT, Minuk GY, Simons KJ. Cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics in primary biliary cirrhosis // *J Clin Pharmacol* - 1993 - vol.33, p.949-954.

Simons E. New H1-receptor antagonists: clinical pharmacology // *Clinical and Experimental Allergy* - 1990 - vol 20, Supplement 2, p.19-24.

Ryhal BT, Fletcher MP. The second-generation antihistamines // *Postgraduate Medicine* - 1991 - vol 89, p87-99.

Estelle F, Simons R, Simons KJ. Pharmacokinetic optimization of histamine H1-receptor antagonist therapy // *Clin Pharmacokinet* - 1991 - vol.21, p.372-393.

Maddox DE, Reed CE. Clinical pharmacodynamics of antihistamines // *Ann Allergy* - 1987 - vol.59, p.43-48.

Simons FE. H1-receptor antagonists: Clinical pharmacology and therapeutics // *J Allergy and Clin Immunol.* December - 1989 - vol.84, p.845-861.

Woodward JK. Pharmacology of antihistamines // *J Allergy and Clin Immunol.* - 1990 - vol.4, p.606-612.

Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs // *New England Journal of Medicine* - 1994, vol.330, p.203-210.

Gordon M, Niswinder KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxigenic obstet-

ric conditions VI Bronchial asthma // *Am J Ob Gyne* - 1970 - vol.106, p.421-429.

Greenberger PA, Patterson R: The outcome of pregnancy complicated by severe asthma // *Allergy Proc.* - 1988 - vol.9, p.539.

Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: A prospective study of 198 pregnancies // *Thorax* - 1988 - vol.43, p.12-18.

Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, et al. Severity of asthma and perinatal outcome // *Am J Ob Gyne* - 1992 - vol.167, p.963-967.

National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy // NIH Publication number 93-3279A, Sept. 1993.

Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: A prospective controlled analysis // *Am J Resp Crit Care Med* - 1995 - vol.151, p.1170.

Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow release theophylline in pregnant asthmatics // *Chest* - 1995 - vol.107, p.642-647.

Stenius-Aarniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy // *Thorax* - 1996 - vol.51, p.411-414.

Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study // *Am J Obstet Gynecol.* - 1996 - vol.175, p.150-154.

Schatz M. Asthma and pregnancy // *Immunol All Clin N Amer* - 1996 - vol.16, p.893-916.

Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy // *Clin Perinatol* - 1997 - vol.24, p.407-432.

Schatz M, Zeiger RS, Harden K. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy // *J Allergy Clin Immunol* - 1997 - vol.100, p.301.

поступила в редакцию 15.11.2000

принята к печати 20.01.2001