

Manfaat penggunaan antihistamin generasi ketiga

Fajar Arifin Gunawijaya

Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

ABSTRACT

The first antihistamines with clinically useful anti-allergic activity were introduced in the early 1940. This first generation antihistamines are among the most widely used drugs in the world and provide symptomatic relief for allergies and the common cold to millions of patients, especially in over the counter combination preparations. Their full potential is limited by the sedation caused by their effects on histamine receptors in the brain. Thirty years later the effects of histamine was separated into group of actions mediated by two distinct receptors AH_1 and AH_2 . Second generation antihistamines (terfenadine, astemizole, loratadine and cetirizine), which block peripheral H_1 receptors without penetrating the blood brain barrier were introduced from 1981 onwards. Although largely successful in this goal, terfenadine and astemizole were found to cause potentially serious ventricular arrhythmias. The third generation of antihistamines consist of fexofenadine, norastemizole and descarboethoxy loratadine are natural metabolites of the second generation drugs and possess the clinical efficacy without side-effects on cardiac electrophysiology.

Key words : allergy, third-generation of antihistamines, cardiac electrophysiology, quality of life

ABSTRAK

Antihistamin yang pertama kali digunakan pada awal tahun 1940, secara klinik berguna sebagai anti-alergi. Antihistamin generasi pertama merupakan obat yang paling banyak digunakan di dunia dan bermanfaat untuk meringankan gejala-gejala alergi dan influenza pada banyak penderita, dapat diperoleh di toko obat dalam bentuk kombinasi. Kegunaannya terbatas sebab menimbulkan rasa kantuk karena antihistamin berikatan dengan reseptor histamin di otak. Tiga puluh tahun kemudian efek kerja histamin dibagi dalam 2 kelompok yaitu reseptor AH_1 dan reseptor AH_2 . Sejak tahun 1981 ditemukan antihistamin generasi ke-2 (terfenadin, astemizol, loratadin dan cetirizin), bekerja menghambat reseptor H_1 di perifer tanpa menembus sawar darah otak. Meskipun secara keseluruhan hasilnya baik, ternyata terfenadin dan astemizol dapat menimbulkan aritmia ventrikel yang membahayakan kehidupan. Antihistamin generasi ke-3 terdiri atas fexofenadin, norastemizol dan descarboethoxy loratadin merupakan metabolit alami obat generasi ke-2 dan secara klinis berguna dan tidak berpengaruh terhadap elektrofisiologi jantung.

Kata kunci : alergi, antihistamin generasi ke-3, elektrofisiologi jantung, kualitas hidup

PENDAHULUAN

Antihistamin dalam dosis terapi, efektif untuk mengobati edema, eritem dan pruritus, tetapi tidak dapat melawan efek hipersekresi asam lambung akibat histamin. Antihistamin tersebut digolongkan dalam antihistamin penghambat reseptor H_1 (AH_1). Setelah tahun 1972 ditemukan kelompok antihistamin baru yang dapat menghambat sekresi asam lambung akibat histamin. Antihistamin ini

digolongkan sebagai antihistamin penghambat reseptor H_2 (AH_2). Kedua jenis antihistamin ini bekerja secara kompetitif yaitu dengan menghambat interaksi histamin dan reseptor histamin H_1 atau H_2 .^(1,2) Setelah itu, terdapat banyak usaha untuk menemukan obat baru yang mampu menghambat kedua reseptor dengan berbagai kekuatan dan spesifitasnya.

Histamin menyebabkan kontraksi otot polos antara lain pada bronkus dan usus, tetapi menyebabkan relaksasi kuat pada otot polos pembuluh darah kecil, sehingga permeabilitasnya meningkat dan timbul pruritus.⁽³⁾ Selain itu, histamin merupakan perangsang kuat sekresi asam lambung dan kelenjar eksokrin lainnya misalnya kelenjar mukosa saluran nafas. Akibat vasodilatasi pada pembuluh darah kecil maka timbul kemerahan dan rasa panas di daerah wajah, resistensi perifer menurun sehingga tekanan darah menurun (hipotensi). Permeabilitas kapilar meningkat sehingga protein dan cairan plasma keluar ke ruangan ekstraselular dan menimbulkan edema. Efek bronkokonstriksi dan kontraksi usus karena histamin dapat dihambat oleh AH₁. Efek histamin terhadap sekresi asam lambung dapat dihambat oleh AH₂, misalnya simetidin dan ranitidin. AH₁ berguna untuk pengobatan simptomatik berbagai penyakit alergi dan mencegah atau mengobati mabuk perjalanan. Secara klinis alergi terdapat pada penyakit rinitis alergika, urtikaria dan angioedema.

Cara kerja obat antihistamin

Histamin sudah lama dikenal karena merupakan mediator utama timbulnya peradangan dan gejala alergi. Mekanisme kerja obat antihistamin dalam menghilangkan gejala-gejala alergi berlangsung melalui kompetisi dengan menghambat histamin berikatan dengan reseptor H₁ atau H₂ di organ sasaran. Histamin yang kadarnya tinggi akan memunculkan lebih banyak reseptor H₁. Reseptor yang baru tersebut akan diisi oleh antihistamin. Peristiwa molekular ini akan mencegah untuk sementara timbulnya reaksi alergi.

Reseptor H₁ diketahui terdapat di otak, retina, medula adrenal, hati, sel endotel, pembuluh darah otak, limfosit, otot polos saluran nafas, saluran cerna, saluran genitourinarius dan jaringan vaskular. Reseptor H₂ terdapat di saluran cerna dan dalam jantung. Sedangkan reseptor H₃ terdapat di korteks serebri dan otot polos bronkus.⁽⁴⁾ Di kulit juga terdapat reseptor H₃ yang merupakan autoreseptor, mengatur pelepasan dan sintesis histamin. Namun, peranan dalam menimbulkan gatal dan inflamasi masih belum jelas.⁽⁵⁾

Macam-macam obat antihistamin

Sejak histamin ditemukan sebagai suatu zat kimia yang mempengaruhi banyak proses faali dan patologik dalam tubuh, maka dicari obat yang dapat melawan khasiat histamin. Epinefrin merupakan antagonis faali yang pertama kali digunakan, efeknya lebih cepat dan lebih efektif daripada AH₁.

Antihistamin generasi pertama

Sejak tahun 1937-1972, ditemukan beratus-ratus antihistamin dan digunakan dalam terapi, namun khasiatnya tidak banyak berbeda. AH₁ ini dalam dosis terapi efektif untuk menghilangkan bersin, rinore, gatal pada mata, hidung dan tenggorokan pada seasonal hay fever, tetapi tidak dapat melawan efek hipersekresi asam lambung akibat histamin. AH₁ efektif untuk mengatasi urtikaria akut, sedangkan pada urtikaria kronik hasilnya kurang baik. Mekanisme kerja antihistamin dalam menghilangkan gejala-gejala alergi berlangsung melalui kompetisi dalam berikatan dengan reseptor H₁ di organ sasaran. Histamin yang kadarnya tinggi akan memunculkan lebih banyak reseptor H₁. Antihistamin tersebut digolongkan dalam antihistamin generasi pertama.⁽²⁾ Untuk pedoman terapi, penggolongan AH₁ dengan lama kerja, bentuk sediaan dan dosis dapat di lihat pada Tabel 1.

Antihistamin generasi pertama ini mudah didapat, baik sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat dekongestan, misalnya untuk pengobatan influenza. Kelas ini mencakup klorfeniramine, difenhidramine, prometazin, hidroksisin dan lain-lain. Pada umumnya obat antihistamin generasi pertama ini mempunyai efektifitas yang serupa bila digunakan menurut dosis yang dianjurkan dan dapat dibedakan satu sama lain menurut gambaran efek sampingnya. Namun, efek yang tidak diinginkan obat ini adalah menimbulkan rasa mengantuk sehingga mengganggu aktifitas dalam pekerjaan, harus berhati-hati waktu mengendarai kendaraan, mengemudikan pesawat terbang dan mengoperasikan mesin-mesin berat. Efek sedatif ini diakibatkan oleh karena antihistamin generasi

pertama ini memiliki sifat lipofilik yang dapat menembus sawar darah otak sehingga dapat menempel pada reseptor H_1 di sel-sel otak. Dengan tiadanya histamin yang menempel pada reseptor H_1 sel otak, kewaspadaan menurun dan timbul rasa mengantuk. ^(1,6) Selain itu, efek sedatif diperberat pada pemakaian alkohol dan obat antidepresan misalnya minor tranquillisers. Karena itu, pengguna obat ini harus berhati-hati. Di samping itu, beberapa antihistamin mempunyai efek samping antikolinergik seperti mulut menjadi kering, dilatasi pupil, penglihatan berkabut, retensi urin, konstipasi dan impotensia. ⁽⁶⁾

Antihistamin generasi kedua

Setelah tahun 1972, ditemukan kelompok antihistamin baru yang dapat menghambat sekresi asam lambung akibat histamin yaitu burinamid, metilamid dan simetidin. ⁽²⁾ Ternyata antihistamin generasi kedua ini memberi harapan untuk pengobatan ulkus peptikum, gastritis atau duodenitis. Antihistamin generasi kedua mempunyai efektifitas antialergi seperti generasi pertama, memiliki sifat lipofilik yang lebih rendah sulit menembus sawar darah otak. Reseptor H_1 sel otak tetap diisi histamin, sehingga efek samping yang ditimbulkan agak kurang tanpa efek mengantuk. Obat ini ditoleransi sangat baik, dapat diberikan dengan dosis yang tinggi untuk meringankan gejala alergi sepanjang hari, terutama untuk penderita alergi yang tergantung pada musim. Obat ini juga dapat dipakai untuk pengobatan jangka panjang pada penyakit kronis seperti urtikaria dan asma bronkial. Peranan histamin pada asma masih belum sepenuhnya diketahui. Pada dosis yang dapat mencegah bronkokonstriksi karena histamin, antihistamin dapat meredakan gejala ringan asma kronik dan gejala-gejala akibat menghirup alergen pada penderita dengan hiperreaktif bronkus. Namun, pada umumnya mempunyai efek terbatas dan terutama untuk reaksi cepat dibanding dengan reaksi lambat, sehingga antihistamin generasi kedua diragukan untuk terapi asma kronik. Yang

digolongkan dalam antihistamin generasi kedua yaitu terfenadin, astemizol, loratadin dan cetirizin.

Terfenadin diperkenalkan di Eropa pada tahun 1981 dan merupakan antihistamin pertama yang tidak mempunyai efek sedasi dan diijinkan beredar di Amerika Serikat pada tahun 1985. ⁽⁷⁾ Namun, pada tahun 1986 pada keadaan tertentu dilaporkan terjadinya aritmia ventrikel, gangguan ritme jantung yang berbahaya, dapat menyebabkan pingsan dan kematian mendadak. ⁽⁸⁾ Beberapa faktor seperti hipokalemia, hipomagnesemia, bradikardia, sirosis atau kelainan hati lainnya atau pemberian bersamaan dengan juice anggur, antibiotika makrolid (misalnya eritromisin), obat anti jamur (misalnya itraconazole atau ketoconazole) berbahaya karena dapat memperpanjang interval QT. ^(8,9) Pada tahun 1997 FDA menarik terfenadin dari pasaran karena telah ditemukannya obat sejenis dan lebih aman.

Astemizol (Hismanal ®) merupakan antihistamin kedua yang tidak menyebabkan sedasi diperbolehkan beredar di Amerika Serikat (Desember 1988). Obat ini secara cepat dan sempurna diabsorpsi setelah pemberian secara oral, tetapi astemizol dan metabolitnya sangat banyak distribusinya dan mengalami metabolisme sangat lambat. Namun, karena kasus aritmia jantung dan kematian mendadak telah diamati setelah penggunaan astemizol pada keadaan yang serupa dengan terfenadin, maka pada astemizole diberikan tanda peringatan dalam kotak hitam. ⁽⁷⁾

Loratadin (Claritin ®) mempunyai farmakokinetik serupa dengan terfenadin, dalam hal mulai bekerjanya dan lamanya. Seperti halnya terfenadin dan astemizol, obat ini mula-mula mengalami metabolisme menjadi metabolit aktif deskarboetoksi loratadin (DCL) dan selanjutnya mengalami metabolisme lebih lanjut. Loratadin ditoleransi dengan baik, tanpa efek sedasi, serta tidak mempunyai efek terhadap susunan saraf pusat dan tidak pernah dilaporkan terjadinya kematian mendadak sejak obat ini diperbolehkan beredar pada tahun 1993. ^(7,10)

Tabel 1. Penggolongan antihistamin (AH₁), dengan masa kerja, bentuk sediaan dan dosisnya.⁽²⁾

Golongan obat dan contohnya	masa kerja (jam)	Bentuk sediaan	Dosis tunggal dewasa
ETANOLAMIN			
Difenhidramin HCl	4-6	Kapsul 25 mg & 50 mg. Elik sir 5 mg – 10 mg/ 5 ml, larutan suntikan 10 mg/ ml	50 mg
Dimenhidrinat	4-6	Tablet 50 mg Larutan suntikan 50 mg/ ml	50 mg 50 mg
Karbinoksamin maleat	3-4	Tablet 4 mg, Elik sir 5 mg/5 ml	4 mg
ETILENDIAMIN			
Tripelennamin HCl	4-6	Tablet 25 mg & 50 mg Krem 2% & salep 2%	50 mg
Tripelennamin sitrat	4-6	Elik sir 37,5 mg/ 5 ml	75 mg
Pirilamin maleat	4-6	Kapsul 75 mg, tablet 25 mg & 50 mg	25-50 mg
ALKILAMIN			
Bromfeniramin maleat	4-6	Tablet 4 mg, elik sir 2mg/5 ml	4 mg
Klorfeniramin maleat	4-6	Tablet 4 mg, sirop 2,5 mg/5 ml	2-4 mg
Deksbromfeniramin maleat	4-6	Tablet 4mg	2-4 mg
PIPERAZIN			
Klorsiklizin HCl	8-12	Tablet 25 mg & 50 mg	50 mg
Siklizin HCl	4-6	Tablet 50 mg Supositoria 50 mg & 100 mg	50 mg 50-100 mg (rektal)
Siklizin laktat	4-6	Larutan suntikan 50 mg/ml	50 mg
Meklizin HCl	12-24	Tablet 25 mg	25-50 mg
Hidroksizin HCl	6-24	Tablet 10 & 25 mg Sirop 10 mg/5 ml	25 mg
FENOTIAZIN			
Prometazin HCl	4-6	Tablet 12,5 mg, 25 mg & 50 mg. Larutan suntikan 25 mg & 50 mg/ 5 ml Supositoria 25 mg & 50 mg	25-50 mg 25-50 mg 25-50 mg
Metdilazin HCl	4-6	Tablet 4 mg. Sirop 4 mg/ 5 ml	4-8 mg
LAIN-LAIN			
Azatadin	12	Tablet 1 mg. Sirop 0,5 mg/ 5 ml	1 mg
Siproheptadin	6	Tablet 4 mg. Sirop 2 mg/ 5 ml	4 mg
Mebhidrolin napadisilat	4	Tablet 50 mg	50-100 mg

Cetirizin (Ryzen ®) adalah metabolit karboksilat dari antihistamin generasi pertama hidoksizin, diperkenalkan sebagai antihistamin yang tidak mempunyai efek sedasi. (dipasarkan pada Desember 1995). Obat ini tidak mengalami metabolisme, mulai kerjanya lebih cepat dari pada obat yang sejenis dan lebih efektif dalam pengobatan urtikaria kronik.⁽¹¹⁾ Efeknya antara lain menghambat fungsi eosinofil, menghambat pelepasan histamin dan prostaglandin D₂. Cetirizin tidak menyebabkan aritmia jantung, namun mempunyai sedikit efek sedasi sehingga bila dibandingkan dengan terfenadin, astemizol dan loratadin obat ini lebih rendah.

Antihistamin generasi ketiga

Yang termasuk antihistamin generasi ketiga yaitu feksofenadin, norastemizole dan deskarboetoksi loratadin (DCL), ketiganya adalah merupakan metabolit antihistamin generasi kedua. Tujuan mengembangkan antihistamin generasi ketiga adalah untuk menyederhanakan farmakokinetik dan metabolismenya, serta menghindari efek samping yang berkaitan dengan obat sebelumnya⁽⁷⁾.

Feksofenadin (Telfast ®) merupakan metabolit karboksilat dari antihistamin generasi kedua terfenadin dan diijinkan untuk dipasarkan oleh FDA pada Juli 1996. Setelah diketahui bahwa feksofenadin tidak berpengaruh buruk terhadap elektrofisiologi jantung dan mempunyai efektivitas sama seperti terfenadin maka feksofenadin menggantikan terfenadin dan telah dipasarkan di Indonesia dengan nama dagang Telfast (di Amerika : Allegra ®).⁽⁷⁾

Sifat-sifat kimia feksofenadin adalah : secara oral cepat diabsorpsi, hanya sekitar 5% mengalami metabolisme, sisanya diekskresi dalam urin dan feses tanpa mengalami perubahan. Hasil ini tidak dipengaruhi oleh adanya gangguan pada fungsi hati atau ginjal. Pada penderita usia lanjut atau penderita dengan gangguan fungsi ginjal, kadar feksofenadin dalam plasma darah dapat meningkat 2 kali dari pada normal. Namun hal ini tidak perlu dikhawatirkan, karena indeks terapi obat ini relatif tinggi. Feksofenadin tidak

berpengaruh pada interval QT pada percobaan binatang atau pada manusia yang diberi 10 kali lipat dosis standar 60 mg 2 kali sehari. Feksofenadin tidak menembus sawar darah otak sehingga tidak mempunyai efek samping terhadap susunan saraf pusat.^(9,12)

Penelitian yang dilakukan oleh Meltzer dkk. pada 826 penderita rinitis allergika kronik karena musim, dari usia 12 hingga 65 tahun dengan pemberian feksofenadin 60 mg ternyata dapat meningkatkan kualitas hidup, tidak mengganggu aktifitas dan produksi kerja.⁽¹³⁾ Penggunaan antihistamin untuk penderita lanjut usia harus mempertimbangkan berbagai kemungkinan interaksi obat serta kondisi organ tubuh yang biasanya telah mengalami penurunan. Feksofenadin merupakan antihistamin non-sedatif, yang sama dengan terfenadin tetapi tidak bersifat kardiotoxik. Pada penderita penyakit hati tidak diperlukan penyesuaian dosis, demikian juga untuk penderita gangguan fungsi ginjal dosis yang dianjurkan adalah dosis tunggal 60 mg/ hari.⁽¹⁴⁾

Norastemizole mempunyai beberapa kelebihan dibanding dengan astemizole, dan menurut McCullogh dkk norastemizole menghambat reseptor H₁ 13 sampai 16 kali lebih kuat.⁽¹²⁾

Pada percobaan dengan binatang, konstriksi bronkus akibat histamin juga dihambat 20 sampai 40 kali lebih kuat dibanding astemizole.⁽¹⁵⁾ Mulai kerja norastemizole lebih cepat dibanding astemizole. Norastemizole tidak mengalami metabolisme, diekskresi dalam urin dalam bentuk tidak berubah, waktu paruh plasma sekitar satu minggu, jadi setengah dari pada waktu paruh astemizole. Dalam percobaan pada tikus, obat ini tidak menaikkan berat badan. Terhadap jantung, pengaruhnya relatif lebih aman meskipun dalam kombinasi dengan obat lainnya, tidak meningkatkan interval QT setelah pemberian per os dengan dosis tunggal 100 mg.⁽¹⁵⁾ Obat ini belum dipasarkan di Indonesia.

DCL (diproduksi oleh Schering Plough) lebih kuat dari pada loratadin terhadap reseptor H₁. Juga diketahui bahwa obat ini menghambat

reseptor muskarinik M_1 dan M_3 sehingga meningkatkan efek dalam pengobatan asma bronkiale. ⁽¹⁶⁾ DCL mula kerjanya sedikit lebih lambat dan mempunyai waktu paruh dalam plasma lebih panjang dibandingkan dengan loratadine ⁽⁷⁾. Dalam percobaan binatang dengan dosis yang tinggi ternyata tidak berpengaruh terhadap interval QT dan denyut jantung meskipun dengan dosis sampai 100 mg/kg BB. ⁽¹²⁾ Pada kombinasi dengan eritromisin, kadar DCL dalam plasma sedikit menurun. ⁽¹⁰⁾

Efek samping obat antihistamin

Antihistamin yang dibagi dalam antihistamin generasi pertama dan antihistamin generasi kedua, pada dasarnya mempunyai daya penyembuh yang sama terhadap gejala-gejala alergi. Yang berbeda adalah antihistamin klasik mempunyai efek samping sedatif. Efek sedatif ini diakibatkan oleh karena antihistamin klasik dapat menembus sawar darah otak (blood brain barrier) sehingga dapat menempel pada reseptor H_1 di sel-sel otak. Dengan tiadanya histamin yang menempel di reseptor H_1 sel otak, kewaspadaan menurun sehingga timbul rasa mengantuk. Sebaliknya, antihistamin generasi kedua sulit menembus sawar darah otak sehingga reseptor H_1 sel otak tetap diisi histamin, sehingga efek sedatif tidak terjadi. Oleh karena itulah antihistamin generasi kedua disebut juga antihistamin non-sedatif. Badan yang mengawasi peredaran obat di Amerika (FDA) pada tahun 1997 mencabut peredaran terfenadine karena timbulnya aritmia, takikardia ventrikular, pemanjangan interval QT. Aritmia ini dapat menimbulkan pingsan dan kematian mendadak karena gangguan jantung. Pemilihan obat antihistamin yang ideal harus memenuhi kriteria sebagai berikut yaitu keamanan, kualitas hidup, pemberian mudah dengan absorpsi cepat, kerja cepat tanpa efek samping dan mempunyai aktifitas antialergi.

KESIMPULAN

Penggunaan antihistamin generasi ketiga akhir-akhir ini menunjukkan bahwa obat ini sangat baik untuk pengobatan rinitis alergika.

Feksofenadin tidak berpengaruh terhadap jantung. DCL mempunyai efek yang relatif lebih baik dibanding loratadin sehingga memberi pilihan antihistamin yang lain. Norastemizole tampak mempunyai kekuatan yang lebih baik dan lebih aman dengan aktifitas yang lebih cepat. DCL dan Norastemizole belum dipasarkan di Indonesia. Kadar antihistamin generasi ketiga ini dalam plasma mempunyai batas keamanan yang lebih baik, sehingga dapat digunakan secara luas seperti pada rinitis alergika, urtikaria dan kemungkinan untuk asma.

Daftar Pustaka.

1. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H_2 receptors. *Nature* 1972; 236: 385-90.
2. Ganiswara SG. *Farmakologi dan Terapi* edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI; 1995.
3. White M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S378-81.
4. Kaliner MA. Clinical use of H_1 antihistamines in elderly patients; considerations in a polypharmaceutical patient population. *Clinical Geriatric* 1997; 5: 75-90.
5. Nathan R. Urticaria and Angioedema. *Medical Progress* 2000; 27: 24-8.
6. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H_1 -receptor - antagonist drugs. *New Engl J Med* 1994; 330: 1663-70.
7. Handley DA, Magnetti A, Higgins A.J. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Exp Opin Invest Drugs* 1998; 7: 1045-54.
8. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1996; 36: 233-52.
9. Hey JA, Del Prado M, Cuss FM. Antihistamine activity, central nervous system and cardiovascular profiles of histamine H_1 antagonists; comparative studies with oratadine, terfenadine and sedating antihistamines in guinea pigs. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 974-84.
10. Brannan MD, Reidenberg P, Radwanaski E. Loratadine administered concomitantly with erythromycin. *Pharmacokinetic and*

- electrocardiographic evaluations. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 269-78.
11. Andri L, Senna GE, Betteli C. A comparison of the efficacy of cetirizine and terfenadine. A double blind controlled study of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1993; 48: 358-65.
 12. McCullough JR, Butler HT, Fang KQ and Handley DA. Receptor binding properties of astemizole and its metabolite norastemizole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 144.
 13. Meltzer EO, Casale TB, Nathan RA, Thompson AK Once daily fexofenadine HCl improves quality of life and reduces work and activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 311-7.
 14. Rao N, Weilert D, Grave M, Eller M, Weir S. Pharmacokinetics of terfenadine acid metabolite, MDL 16,455 in healthy geriatric subjects. *Pharm Res* 1995; 12: 386.
 15. Handley DA, McCullough JR, Fang KQ, Wright SE, Smith ER. Comparative antihistamine effects of astemizole and a metabolite, norastemizole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 144.
 16. Casale T, Clancy J, Dockhorn RJ. Norastemizole does not affect ECG parameters. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S245.
 17. Handley DA, McCullough JR, Fang Y, Wright SE and Smith ER. Descarboethoxyloratadine, a metabolite of loratadine, is a superior antihistamine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 143.