

# Hogyan válasszunk antihisztamint?

Dr. Rónai Zoltán, Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

## A hisztamin és az antihisztaminok

A hisztamin felfedezése óta több mint száz év telt el. Először 1910-ben Dale és Laidlaw írta le, de a sokrétű feladatot ellátó molekula kutatása mind a mai napig intenzíven folyik. A hisztamin számos fontos fiziológiás és patológias folyamatban vesz részt. Ennek oka lehet, hogy a molekula a nem kovalens kölcsönhatásaiban különféle konformációs alakzatokat és ionizációs formát képes felvenni, és így többféle receptortípushoz kötődhet.

1933-ban a svájci születésű olasz gyógyszerkutató, *Daniel Bovet* a párizsi Pasteur Intézet gyógyszerészeti kémia részlegén felismerte, hogy egyes fenol-éterek kioltják a hisztamin hatását, és szintetizálta az első antihisztamint, a timoxi-dietil-amint. 1937-ben *Anne Marie Staub* segítségével *Bovet* igazolta, hogy ezzel a vegyülettel kivédhető az anafilaxia tünetei. A következő fontos lépést *Bernard Halpern* tette, aki kimutatta, hogy ez az új molekula a hörgőkben és a belek simaizmaiban antagonizálja a hisztamin hatását. Az 1942-ben megjelent első gyógyszerkészítmény, az Antergan® túlságosan toxikus volt, de rövidesen, 1944-ben *Bovet* eljutott a Neo-Antergan®-hoz (pirilamin-maleát), amit már jól toleráltak a betegek.

Az első generációs antihisztaminok receptor-szelektivitása gyenge, gyakran kölcsönhatásba lépnek más, biológiailag aktív aminok receptoraival, és mellékhatásokat okoznak. Emellett könnyen átjutnak a vér–agy gáton, és a neurotransmisszióra hatva szedációt okoznak. Emiatt adagolhatóságuk és ennek következtében a hatékonyságuk is erősen korlátozott.

Az újabb antihisztaminoknak ezzel szemben sokkal jobb a H<sub>1</sub>-receptor szelektivitásuk és nincsenek antikolinerg, antiszerotoninerg és anti- $\alpha$ -adrenerg hatásaik. Nem jutnak át jelentős mértékben a vér–agy gáton, vagy ha átjutnak, akkor az efflux szpporterfehérjék szubstrátjaként onnan kikerülnek, és mindennek eredményeképpen többnyire nem szedálnak. E tulajdonságaiknak köszönhetően az új generációs antihisztaminok hatékonyság/biztonságosság aránya sokkal kedvezőbb, mint a klasszikus antihisztaminoké. Az újabb terápiás ajánlások mindegyikében az allergiás kórképek elsőként választandó gyógyszereiként szerepelnek.

## Antihisztaminok vény nélkül?

Néhány évvel ezelőtt antihisztamint még kizárólag szakorvosi javaslatra lehetett felírni, ma már többségük házi orvosi receptre, illetve vény nélkül is kiadható. Itt azonban számos probléma vetődik fel. Egyrészt rendkívül nehéz eligazodni a számtalan új, agyonreklámozott készítmény között, másrészt pedig ha vény nélküli gyógyszert kér a beteg, akkor tudnia kell, hogy **a legkorszerűbb, leghatásosabb és legkevesebb mellékhatással bíró gyógyszerek kimaradnak a választási lehetőségeiből.**

## Ami kerüendő

Még mindig forgalomban vannak antiallergiás indikációval rendelkező **első generációs antihisztaminok** (dimentinden, chloropyramin), melyekről kiderült, hogy használatuk sokkal több kockázatot rejt, mint azt korábban gondolták. *Sen és munkatársai* az 1990–2005 között légibalesetben meghalt pilóták vérmintáinak első generációs antihisztamin tartalmát vizsgálták. A balesetek 4%-ában (13 esetben a 338 légibalesetből) az antihisztamin szedése egyértelmű okként volt azonosítható, míg 15%-ban (50 eset a 338 légibalesetből) jelentős tényezőként. A légibalesetben meghalt pilóták véréből a leggyakrabban diphenhydramint lehetett kimutatni<sup>1</sup>.

A *Martin Church* és *Torsten Zuberbier* professzorok által vezetett Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN) munkacsoport megvizsgálta az allergiás kórképek és a viszketéssel járó bőrbetegségek kezelése során az első generációs antihisztaminok alkalmazásának haszon/kockázat arányát. A gyenge receptor-specifitásból adódóan a kívánt antihisztamin hatással egyidejűleg nemkívánt antikolinerg, antiszerotoninerg és anti- $\alpha$ -adrenerg hatások is felléptek. A vér–agy gáton átjutó gyógyszer az agyi H<sub>1</sub>-receptorokra hatva gátolta az alvás REM fázisát, ami alapvető fontosságú lenne a jó alvásminőséghez. Mindez nappali aluszékonyasághoz vezet, ami károsan hat a közlekedésbiztonságra (autóvezetés, repülés), továbbá rontja a tanulás és a munkavégzés hatékonyságát.

A GA<sup>2</sup>LEN 2010-ben megjelent állásfoglalásában hangsúlyozzák, hogy csecsemő- és kisgyermekkorban az első generációs antihisztaminok túladagolása akár halálos is

lehet. Az állásfoglalásban egyértelműen arra a következtetésre jutnak, hogy **a klasszikus, első generációs antihisztaminok ideje lejárt**, ma már semmilyen szerepük nem lehet az allergiás kórképek kezelésében<sup>4</sup>.

## Ami megfontolandó

A beteg mindennapi élethelyzetéhez leginkább illeszkedő antihisztamin kiválasztásakor érdemes az alábbi szempontokat kiemelten figyelembe vennünk.

### Valóban teljes a szedáció hiánya?

A CONGA (Consensus Group on New Generation Antihistamines) ajánlása szerint egy antihisztaminnak számos kritériumnak kell megfelelnie ahhoz, hogy nem-szedáló antihisztaminnak minősítsék, és a szedáció tekintetében célszerű újraosztályozni az antihisztaminokat<sup>2</sup>.

A kilencvenes években vált ismertté, hogy a második generációs antihisztaminok csökkent központi idegrendszeri jelenlétének fő oka egy aktív transzportfehérje rendszer, melynek meghatározó eleme a P-glikoprotein pumpa, egy ATP-dependens efflux-pumpa mechanizmus, amely a központi idegrendszeren kívülre szállítja a bejutott molekulákat. Az antihisztaminok okozta szedáció mértéke leginkább attól függ, hogy mennyire jó szubsztrátjai a P-glikoprotein rendszernek (pl. a bilasztin és a fexofenadin különösen jó affinitással kötődik a P-glikoproteinhez). A P-glikoproteinhez való kötődés mellett természetesen még a permeabilitás mértéke és az agyi szövetekhez való kötődés erőssége is fontos tényezők.

A szedáció mértékének meghatározására három módszer áll rendelkezésre.

1) Mélni lehet az aluszékonyság **szubjektív** érzését. Ezt nagy beteganyagban, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatokban kell meghatározni validált eszközökkel (ilyen pl. a Stanford Sleepiness Scale). Optimális esetben nem lehet eltérés a vizsgált antihisztamin és a placebo esetén tapasztalt aluszékonyság között<sup>4</sup>.

2) **Objektív** vizsgálómódszerekkel meg lehet határozni a kognitív és a pszichomotoros funkciók romlását (ennek indikátora az ún. Proportional Impairment Ratio)<sup>4</sup>.

3) **Pozitron emissziós tomográfiával** mélni lehet a központi idegrendszeri H<sub>1</sub>-receptorkötődést<sup>5</sup>. Szoros korreláció van a receptorkötődés és a szedáció között<sup>6</sup>. Ha ez 20% alatti, akkor a vizsgált antihisztamin nem-szedatívnek minősíthető, 20–50% között kevéssé szedatívnek, míg 50% feletti érték esetén szedatív antihisztaminnal van dolgunk, amikor az aluszékonyság és a kognitív funkciók romlása gyakori. A bilasztin 20 mg és 40 mg (utóbbi az ajánlott napi dózis duplája) adagjai esetén a központi idegrendszeri H<sub>1</sub>-receptorkötődés nulla közeli érték, így a bilasztin

valóban nem-szedatív antihisztamin<sup>7</sup>. Miután a hatóanyagcsoport egyik legbiztonságosabb tagja, a nagy figyelmet igénylő munkát végző betegeknek (pilóták, légiirányítók, hivatásos sofőrök) is biztonsággal adható. Nem véletlen, hogy a pilóták és a légiirányítók részére nem engedélyezett sem az első generációs antihisztaminok, sem pedig az újabb, de bizonyos mértékben még álmosító hatású antihisztaminok (cetirizin, levocetirizin) használata<sup>8</sup>. Kizárólag az újabb, nem-szedáló antihisztaminokat (bilasztin, fexofenadin, dezloratadin) használhatják.

### Van-e kölcsönhatás az alkohollal?

Az allergiás légúti betegségek legtöbbször a nyári időszakban zajlik, amikor számos élethelyzetben probléma lehet az antihisztaminok és az alkohol együttes fogyasztása.

A bilasztin és az alkohol kölcsönhatását randomizált, kettős vak, placebo- és pozitív-kontrollos keresztezett vizsgálatban elemezték<sup>9</sup>. 24 egészséges önkéntes ivott 0,8 gramm/testsúlykilogramm alkoholt tartalmazó italt, majd kapta a következő gyógyszerek (bilasztin 20 mg, bilasztin 80 mg, cetirizin 10 mg, hydroxyzin 25 mg) valamelyikét vagy placebót. A placebo hatását egy alkalommal alkoholmentes ital esetén is lemérték. Az egyes kezelések között legalább 7 napos kimosási időszakot hagytak. A központi idegrendszerre kifejtett hatást objektív és szubjektív pszichomotoros teljesítménytesztekkel mérték.

A placebóval összehasonlítva az alkohol önmagában és az aktív hatóanyagokkal együtt adva egyértelműen rontotta az objektív és a szubjektív pszichomotoros teljesítményt. Az objektív tesztekben az alkohol és az alkohol + bilasztin 20 mg hatása között nem volt szignifikáns különbség. Azonban alkohol + bilasztin 80 mg, alkohol + cetirizin 10 mg és alkohol + hydroxyzin 25 mg esetén az objektív tesztekben nyújtott teljesítmény szignifikánsan rosszabb volt, mint a csak alkohol esetén mért. Az alkohol + bilasztin 80 mg és alkohol + cetirizin 10 mg hatása között nem volt szignifikáns különbség.

A szubjektív tesztekben nem volt szignifikáns különbség az alkohol és az alkohol + bilasztin 20 mg, az alkohol + bilasztin 80 mg és az alkohol + cetirizin 10 mg hatása között, míg az alkohol + hydroxyzin 25 mg esetén lényegesen romlott a teljesítmény. Az egyes kezelési módok hatásai között nem volt látványos eltérés, viszont a cetirizinnel és a hydroxyzinnel kombinált alkoholos ital fogyasztás esetén inkább tartották magukat figyelmen kívül és álmosnak a vizsgálati alanyok.

A vizsgálat alapján kijelenthető, hogy a terápiás dózisban (20 mg) adott bilasztin – szemben a cetirizinnel és a hydroxyzinnel – nem potenciózza az alkohol központi idegrendszeri hatását<sup>9</sup>.

### Romlik-e az autóvezetési képesség?

A bilasztin 20 mg és 40 mg adagjának autóvezetési képességre kifejtett akut és szubkrónikus hatásait hydroxyzin 50 mg adagjával hasonlították össze placebo-kontrollált, kettős vak, randomizált, keresztezett vizsgálatban 22 egészséges önkéntesen. A kezelés 1. és 8. napján a résztvevőkkel egy teszttúvonalon mentek végig, és mérték az út szélétől való eltérést (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP). A bilasztin nem befolyásolta az SDLP-t egyik napon sem, míg hydroxyzin adása mellett ez mindkét napon nőtt. A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a bilasztin még a szokásos terápiás dózis kétszerese (40 mg) esetén sem rontja az autóvezetési képességet<sup>3,5</sup>.

### Van-e kölcsönhatás az étkezéssel?

Két vizsgálatban, egészséges önkéntesek részvételével figyelték meg a táplálékbevitel hatását a bilasztin 20 mg dózisének felszívódására. Magas zsírtartalmú ételek fogyasztása esetén 30%-kal, alacsony zsírtartalmú ételek fogyasztása esetén pedig 25%-kal csökkent a bilasztin felszívódása az éhgyomorra történt gyógyszerbevitelkor mért értékekhez képest. Ez elkerülhető, ha – előírás szerint – étkezés előtt egy órával vagy étkezés után két órával veszik be a gyógyszert.

A grapefruitlé fogyasztása 30%-kal csökkentette a biohasznosulást. Ez más gyümölcslevek esetén is megtörténhet, gyümölcs és gyártó függvényében más-más mértékben. A jelenség hátterében az élelmiszereknek a membrántranszport polipeptidekre kifejtett hatása áll<sup>4</sup>.

### Ami választandó

Az antihisztaminok fejlesztése során nagy előrelépést jelentett a második generációs antihisztaminok megjelenése, melyek csak minimális mértékben vagy egyáltalán nem szedálnak. Az új szerek egy része azonban bizonyos mennyiségben bejut a központi idegrendszerbe, és ott aluszékonyságot okozhat, különösen, ha nagyobb dózis bevitelére van szükség, mint pl. krónikus urticaria esetén.

Az ARIA ajánlás 2010. évi revíziója szerint minden új antihisztaminnak meg kell felelnie az alábbi kritériumoknak<sup>4</sup>:

1) **Hatékonyan enyhítse az allergiás kórképek tüneteit.** Klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy a bilasztin hasonlóan jó hatékonyságú, mint a többi második generációs antihisztamin.

2) **Ne okozzon szedációt.** A bilasztin a P-glikoprotein egyik legjobb szubsztrátja, és ennek köszönhetően a központi idegrendszeri receptorkötődése nulla közeli érték. Még az ajánlott 20 mg adag kétszeresét adva sem okoz szedációt, nem rontja az autóvezetési képességet és nem fokozza az alkohol központi idegrendszeri hatásait.

3) **Ne lépjen kölcsönhatásba a citokróm P450 rendszerrel.** A bilasztin nem metabolizálódik, nem lép kölcsönhatásba a citokróm P450 rendszerrel, és nem vesz részt gyógyszerkölcsönhatásokban.

4) **Ne legyen kardiotoxikus.** A bilasztin, hasonlóan a ma forgalomban lévő többi antihisztaminhoz, nem kardiotoxikus.

5) **Gyorsan lépjen fel a hatása.** A bilasztin gyorsan felszívódik, és a hatáskezdeté hasonló a cetirizin és a fexofenadin hatáskezdetéhez.

6) **Legyen tartós hatása.** Provokációs kamrában végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a bilasztin hatástartama hasonló a cetirizinéhez, és hosszabb, mint a fexofenadiné.

A bilasztint előnyös farmakológiai és klinikai jellemzői az allergiás rhinoconjunctivitis kezelésében a többi korszerű antihisztamin egyenrangú partnerévé teszik. Kiemelkedően jó biztonságossági profilja speciális élethelyzetekben (pl. alkoholfogyasztás) és nagyobb dózisok igénye esetén (pl. krónikus urticaria) biztosítja számára az elsőként választandó szer pozícióját<sup>10</sup>. ■

### Irodalom

1. Sen A, Akin A, Craft KJ, et al. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990-2005. *Aviat Space Environ Med* 2007; 78(5): 514-22.
2. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER, et al. Consensus group on new generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305-24.
3. Montoro J, Mullol J, Dávila I, et al. Bilastine and the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (Suppl. 3): 9-15.
4. Church M. Safety and efficacy of bilastine. *Expert Opin Drug Safety* 2011; 10(5): 779-93.
5. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23 (Suppl. 1): 27-34.
6. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission tomography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2011; 26(2): 133-39.
7. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: Occupation of brain histamine H1 receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014; May 15. doi: 10.1111/bcp.12421. [Epub ahead of print]
8. Therapeutic drug guidelines for air traffic control specialists. Revision #12. (2008. június 2.) <http://nso.natca.org>
9. Garcia-Gea C, Martinez J, Ballester MR, et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine and cetirizine in combination with alcohol. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2014; doi: 10.1002/hup
10. Jáuregui I, Ferrer M, Bartra J, et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(11): 1537-44.