

Antistaminikler ve Dermatolojide Kullanımı

Dr. Ümmühan KİREMITÇİ (1)

ÖZET

H1 Antistaminikler özellikle kronik ürtikerin semptomatik tedavisinde, daha az etkili olarakta atopik dermatit ve diğer alerjik deri hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynar. Her bir H1 antogonistinin potansiyel yararları potansiyel risklerle, özellikle eski H1 antogonistleri tarafından oluşturulan subklinik MSS yan etkilerle karşılaştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antihistaminikler, dermatolojide kullanımı

SUMMARY

Antihistaminics and use in dermatology.

H1 antagonist play an important role in the symptomatic treatment of chronic urticaria and a considerably less important role in treatment of atopic dermatitis and other allergic skin disorders. The potential benefits of each H1 antagonist should be weighed against the potential risk, particularly the common, often subclinical CNS adverse effects produced by the older H1 antagonists.

Key Words: Antihistaminics, use in dermatology

GİRİŞ

Antihistaminikler (H1 reseptör antagonistleri), antibiyotiklerden sonra dermatolojide en yaygın kullanılan sistemik ilaçlardır. Dünya tıbbında ilk kullanılan antihistaminik mepyramin (neoantegran)dır ve yine dünyada ilk kez antialerjik özellikleri bilimsel olarak gösterilen diphenhydramine hydrochloride ile aynı kökenlidir. Antihistaminikler H1 reseptörlerine rekabet ederek bağalanmakta ve histamin “agonist” etkisini engellemektedir, yani afferent c lifleri üzerindeki H1 reseptörlerine bağlanarak histamin oluşturacağı kaşıntıya, post kapiller venüllerin düz adeleleri üzerindeki H1 reseptörlerine bağlanarak da damar geçirgenliğinin artmasına, eksüdasyon ve ödeme engel olmaktadır(1). Antihistaminiklerin antialerjik ve anti-inflamatuvar etkileri ise H1 reseptör blokajından bağımsız olarak ve H1 reseptör blokajı için gereken dozdan daha yüksek dozlarda gerçekleşmektedir. Ve bu etkilerinin ekstra bir klinik yarar sağladığına dair henüz bir fikir birliği oluşmamıştır (2).

Antihistaminikler oral yoldan uygulandıklarında genelde iyi absorbe edilirler. Eliminasyonları ise iki yolla gerçekleşmektedir;

1. Karaciğer vegastrointestinal kanaldaki sitokrom P 450 sisteminde metabolize olarak. (asetemizol, azelastine, chlorpheniramine, ebastine, hydroxzin, loratadine ve mizolastine bu yolla elimine edilir.)

2. Cetirizine ve fexofenadine ise idrar ve/veya dışkı ile değişmeden atılır, yani metabolize olmazlar. Antistaminiklerin ana moleküllerinin terminal yarılanma ömrü 7 ila 24 saat arasında değişmektedir. Metabolitlerinin yarılanma ömrü ise daha kısadır. (en fazla 9 saat) Antistaminikler oral yolla tek doz alındıktan sonra 1-2 saat içersinde yeterli H 1 reseptör blokajı sağlamaktadır (3).

Antistaminikler kimyasal yapılarına göre beş gruba ayrılmaktadır.

1. **Ethanolaminler:** Diphenhydramine, clemastine.

2. **Alkilaminler:** Chlorpheniramin, tripalidine, acrivastine.

3. **Piperidinler:** Siproheptadine, mizolastine, loratadine, fexofenadine, elbastine, asetemizol.

4. **Phenothiazinler:** Promethazine, methdilazine.

5. **Piperazinler:** Hydroxyzine, cetirizin, cyclizine, meclizine, buclizine, oxatamide.

Antistaminikler üretm-gelişim süreçlerine görede 1 nci, 2 inci, 3 üncü kuşak olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar(4).

BİRİNCİ KUŞAK ANTİSTAMİNİKLER

Lipofilik yapıda olup kan-beyin bariyerini kolayca geçer ve belirgin derecede sedatif ve antikolinerjik yan etki oluştururlar.

İkinci ve üçüncü kuşak antistaminikler ise lipofobik yapıdadırlar. Kan-beyin bariyerini geçemezler. Dolayısıyla birinci kuşak antistaminiklerde görülen yan etkiler bunlarda görülmez yada çok hafif görülür(5).

A- Klasik(Eski) Antistaminikler (Birinci Kuşak)

1. Dimetinden maleat
2. Klorfeniramin maleat
3. Klemastin
4. Klorfenoksamin hidroklorür
5. Siproheptadin hidroklorür
6. Difenhidramin hidroklorür
7. Hidroksizin pamoat/hidroklorür.
8. Feniramin maleat
9. Karbinoksamin maleat
10. Mebhidrolin napodisikat
11. Triprolidin hidroklorür

Türkiye’de bulunmayanlar

1. Alimemazin tartarat
2. Azetadin maleat
3. Brom feniramin maleat
4. Difenil piralin hidroklorür
5. Mequitazin
6. Tripelenamine

B- Nonklasik(Yeni) Antistaminikler (İkinci kuşak)

1. Akrivastin
2. Setirizin
3. Loratadin
4. Fexofenadin

Bu gruptan Tefenadin ve Astemizol’ün FDA onayları iptal edilmiş ve kullanımdan kaldırılmıştır.

Türkiye’de bulunmayanlar

1. Mizolastin
2. Ebastine
3. Azelastine
4. Lfvcabastine

3 ve 4 Türkiye’de göz kulak damlası olarak var.

C- Natürel Metabolitler (Üçüncü Kuşak)

Yeni H1 antagonistlerinin doğal metabolitleridir. Bunların kullanıma girmesiyle ana moleküle aynı klinik etkinliği gösteren fakat ana molekülden ve diğer metabolitlerinden yan etki bakımından daha güvenli

bir H1 antagonist etki sağlanmış olmaktadır.

Bu moleküller:

- Fexofenadin
- Nor astemizol(Türkiye’de yok)
- Levo cetirizine(Türkiye’de yok)
- Des loratatin

Alerji dışı kullanılan antistaminikler:

a- Hipnotikler

1. Doksilamin suksinat
2. Prometazin hidroklorür

b- Antiemetikler

1. Sinarizin
2. Buklizin hidroklorür
3. Dimen hidrinat
4. Meklazın hidroklorür

Türkiye’de bulunmayanlar

1. Cyclizine
2. Prometazin teoklat
3. Doxepin

ANTİSTAMİNİKLERİN DERMATOLOJİDE KULLANIMI

ÜRTİKER TEDAVİSİNDE

H1 antagonistleri afferent C lifleri üzerindeki H1 histamin reseptörlerine kompetitif etki ile bağlanarak histaminin oluşturduğu kaşıntıya, yine post kapiller venüllerin düz adeleleri üzerindeki H1 reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon ve damar permeabilitesi artmasına dolayısıyla eritem ve ödeme engel olmaktadır. Ayrıca mast hücresi ve bazofillerden inflamatuvar mediatörlerin (Histamin, PGD₂, LTC₄, Kinin, Triptaz) salınımını, kemokinlerin (PAF, IL8 VERANTES) salınımını ile LTB₄ ECP salınımını ve ICAM-I ekspresyonunu azaltarak eksudasyona engel olmaktadır(6).

Kronik ürtikerde optimal etkinliği sağlamak için ihtiyaç halinde düzensiz verilmek yerine H1 antagonistlerin belirli peryotlarda düzenli bir şekilde verilmesi gereklidir. H1 antagonistlerin fiziksel ürtikere etkinliği konusunda yeterli çalışmalar mevcut değildir. Antienflamatuvar özellikleri bulunmalarına karşın ürtikeryal vaskülitte etkinlikleri yoktur. Klasik H1 antagonistleri kar/zarar dengesi çok iyi olmamasına ve eliminasyon yarı ömürleri çok uzun olmasına rağmen geleneksel olarak ürtiker tedavisinde halen günde 3-4 kez kullananlar bulunmaktadır(7).

Ürtiker tedavisinde klasik H1 antagonistlerin kombinasyonu veya klasik-yeni kombinasyonları birçok dermatolog tarafından kullanılmakta ve önerilmektedir. Bu rejimler henüz ciddi bir şekilde randomize,

prospektif, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir. Diğer taraftan prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda yeni H1 antagonistlerin klasikler kadar etkili olduğu ancak daha az sedasyon yaptığı gösterilmiştir.

ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİNDE

Bir grup otör klasik H1 antagonistlerin merkezi ve periferik reseptörleri bloke ederek kaşıntıyı rahatlatmış olduğunu iddia etmektedir. Diğer bir grup otör ise kaşıntıyı azaltmış ancak bu etkiyi daha yüksek dozlarda sağladığını ve etkinin ürtikere kıyasla daha az olduğunu ileri sürmektedirler. Bunu yanında atopik dermatitli ve/veya yüksek IgE düzeyli çocuklarda üç yıl süreyle yüksek doz yeni H1 blokerlerinden cetirizine kullanılmasıyla asthma gelişiminin büyük ölçüde engellendiği bildirilmiştir(9).

DIĞER DERİ HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE

H1 antagonistlerinin histaminin oluşturduğu kaşıntıyı rahatlatma etkilerinden dolayı mastositozda etkinliği çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir(1). Liken nitidusta ise kaşıntıyı rahatlatıcı etki sadece kontrolsüz çalışmalarda gösterilmiştir(1). Ayrıca cyproheptadin soğuk ürtikerinde, anti serotonin etkisinden yararlanılarak carsinoid sendrom semptomatik tedavisinde ve anorexia nevroza da iştah açıcı olarak kullanılmaktadır.

TERS ETKİLER

Klasik H1 antagonistlerin çok çeşitli yan etkileri vardır. Örneğin, antikolinergik etki (ağz ve diğer mukoz membranları kuruluğu), işeme zorluğu, impotens, taşikardi, kabızlık gibi. Bunun yanı sıra siproheptadin iştah açıcı özelliği ile aşırı kilo alınmasına sebep olur. Yeni H1 antagonistlerinin antikolinergik etkileri yoktur. Astemizolün iştah açtığı bildirilmiştir. En önemlisi ise yeni H1 antagonistlerin MSS ve kardiyak toksisitesi yoktur.

A. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE ETKİLER

Histamin merkez sinir sisteminde histaminergik nöronlarda depolanmış durumdadır vesinir iletilisinin sağlanmasında yani organizma uyanıklık durumunun devamında temel rol oynamaktadır. Klasik H1 antihistaminiklerin bir çoğu MSS'deki mikro vasküler sistem endotelinden penetre olarak frontal ve temporal korteks, hipokampus ve postaki H1 reseptörlerine kompetitif etki ile bağlanarak histaminin uyandırma etkisini engeller ve böylece uyku hali "Somnolans" oluşur. Bu nedendir ki klasik H1 antagonistlerinin paketlerinde "dikkat uyku verir, aşırı dikkat gerektiren aktivitelerden

kaçınınız" uyarısı bulunmaktadır. Yine bu nedenle askeri ve ticari uçuş yapan pilotların uçuş öncesi ve uçuş sırasında kasık H1 antagonistleri kullanması yasaklanmıştır. Yani klasik H1 antagonistlerin MSS etkisi alkol veya major trankilizan ilaçlarla eşdeğerdedir. Ancak diğer meslekler ve uğraşlar için böyle bir yasaklama bulunmadığından klasik H1 blokerlerinin kaza ve yaralanmalara sebep olduğu sürekli bir şekilde gündemdedir. Alkol ve trankilizanlarla birlikte kullanılması etkilerini kuvvetlendirmekte ve aşırı doz etkisi yaparak fatal olabilmektedir. Bazı hekimler klasik H1 antagonistlerin gece alınmasını önermektedirler. Ancak periferik etki ertesi sabah kaybolmasına rağmen MSS etkilerinin ertesi günde devam edebileceği bildirilmektedir. Yeni H1 antagonistler kan/likör bariyerini klasikler kadar kolay geçemez ve histaminin uyarı iletici ve uyanık tutucu etkisini klasikler kadar belirgin şekilde bloke edemezler, hatta yüksek dozlarda bile klasikler kadar MSS etkisi yapmazlar, alkol ve trankilizanların etkisini kuvvetlendirmezler(1).

B. KARDİYAK ETKİLER

Yeni H1 antagonistlerden terfanedin ve astemizol'ün QTC intervalini uzatarak senkop ve nadirde olsa fatal ve ventriküler aritmilere sebep olduğu bildirilmiş ve bu iki preparatın FDA onayı iptal edilerek kullanımdan çekilmiştir. Bu kardiyotoksik risk klasik H1 antagonistlerinden chlorpheniramine, cyproheptadine, dipenhidramine ve hidrokizine ile yeni H1 antagonistlerden azelastine, cetirizine, fexofenadine, ebastine, loratadine ve mizolastine'de düşüktür. Bu riski arttıran kişisel faktörler: Önceden mevcut kardiyak hastalıklar (Konjenital veya akiz uzamış QT sendromu, Bradikardi) ve metabolik hastalıklardır. (Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi)(4).

GEBELİKTE KULLANIM

Tüm H1 antagonistleri plasentayı geçmektedir ve çoğunluğu FDA tarafından C kategorisine alınmıştır. Yani hem insanda kullanımına dair yeterli bilgi yoktur, hem de hayvanda kullanımı ve teratojenik etkisine dair yeterli bilgi yoktur. Günümüzde H1 antagonistlerinin gebeliğin ilk üç ayında kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalar yapılmaktadır ve bir grup H1 antagonistleri (cetirizine, chlorpheniramine, difenhidramine ve loratadine) daha düşük risk taşıyan grupta (kategori B) gösterilmiştir. Yani her ne kadar insanda yapılmış yeterli çalışma yoksada hayvanlarda yapılan çalışmalarda güvenli olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak preparatın anneye sağlayacağı yarar fetusta oluşturacağı belirsiz riski aşacaksa bu preparatlar gebelikte kullanılabilir.(10)

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tüm klasik H1 antogonistleri MAO(Monoamin oksidaz) inhibitörleri ile ve hipnotiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olan H1 antogonistleri (mizolastine, loratadin) makrolid antibiyotiklerle, imidazol grubu antifungallerle ve cimetidin ile birlikte kullanılmamalıdır. Cetirizin, fexofenadine ve akrivastin karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olmazlar.

KAYNAKLAR

- 1. Simons FER. Antihistamins.**In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy Principles and Practice. Philadelphia: Mosby, Inc., 2003: 834-870.
- 2. Naclerio RM, Baroody FM.** H1-receptor antagonists: antiallergic effects in humans. In : Simons FER, ed. Histamine and H1-receptor Antagonists in Allergic Disease. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996:145-174.
- 3. Simons FER. Mizolastine:** antihistaminic activity from preclinical data to clinical evaluation. Clin Exp Allergy 1999; 29(Supplement):3-8.
- 4. Handley AD, Magnetti A, Higgins AJ.** Therapeutic advantages of third generation antihistamines. Exp. Opin. Invest Drugs 1998; 7: 1045-1054.
- 5. Greaves WM.** Antihistamines. Dermatologic clinics. 2001; (19)1:53-61.
- 6. Kaplan AP.** Urticaria and angioedema. In: Kaplan AP, ed. Allergy. Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1997: 573-592.
- 7. Breneman DL.** Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. Ann Pharmacother 1996; 30:1075-1079.
- 8. Paul E, Berth-Jones J, Ortonne J-P, Stern M.** Fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, paralel-group, dose-ranging study. J Dermatol Treat 1998; 9:143-149.
- 9. Wahn U, for the ETAC study group.** Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Pediatr Allergy Immunol 1998; 9:116-124.
- 10. Schatz M, Petitti D.** Antihistamines and pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:157-159.