

Allergológia

Gépjárművezetés antihisztamin terápia mellett?

Az allergiás rinitisz rosszabb alvásminőséggel, nappali fáradékonysággal, romló kognitív funkcióval jár együtt, mindez a járművezetési képesség romlásában is jelentkezhethet.

Expert Opin Drug Saf. 2016, 15: 89–98.

Egy friss klinikai vizsgálatban a nem kezelt, tünetes allergiás betegek járművezetési képességét hátrányosan befolyásolta a fennálló betegség. A H₁ receptor antagonisták az allergiás betegségek bázisterápiái. Allergiás rinitiszben szenved a népesség 30%-a. Emiatt az antihisztaminok az 1940-es évektől a világszerte leggyakrabban használt gyógyszerek közé tartoznak. Számos első és második generációs antihisztamin vény nélkül is kapható a gyógyszertárakban. Habár a perifériás H₁ receptor a terápiás célpont, az első generációs antihisztaminok átjutnak a vér-agy gáton és a cerebrális H₁ receptorokhoz is kötődnek, emiatt csökkentik az éberséget, álmodást, aluszékonyságot okoznak. A receptorszelektivitás hiánya miatt az első generációs antihisztaminok központi idegrendszeri (CNS) mellékhatást okoznak, antikolinerg és antiszerotonin hatásuk van. A CNS mellékhatások, az aluszékonyság, álmodás és a szedáció hátrányosan befolyásolhatják a kognitív és a pszichomotoros funkciókat, és ezek problémák, sőt veszélyesek lehetnek. E mellékhatások mellett

megszaporodhatnak a munkával kapcsolatos sérülések, és nőhet a közúti balesetek száma.⁴

A szedációt okozó mellékhatások miatt az első generációs készítmények helyett a második generációs antihisztaminokat javasolja az allergiás rinitisz kezelésében a Global Allergy and Asthma European Network. A második generációs antihisztaminok az 1980-as évektől jelentek meg. Kevésbé lipofilok, mint az első generációs antihisztaminok, és minimális mértékben jutnak át a vér-agy gáton, ezért szinte nincs szedációt okozó mellékhatásuk. A P glikoprotein transzporterhez való affinitásuk szintén hozzájárul a CNS mellékhatások csökkentéséhez. A második generációs, nem szedáló antihisztaminok az allergiás rinitisz és az urtikária ajánlott gyógyszerei. Az antihisztaminok széles palettáján fontos a készítmény biztonságossága. A második generációs antihisztaminok hatásossága és biztonságossági profilja különböző.

A második generációs, nem szedatív antihisztamin, a bilasztin számos európai, amerikai és afrikai országban regisztrálták

a perenniális és szezonális allergiás rinitisz és az urtikária kezelésére 12 évesnél idősebb betegek számára. Az orális bilasztin (törzskönyvezett dózis: 20 mg) gyorsan felszívódik, a legmagasabb plazmakoncentrációját már 1–1,5 óra alatt eléri, eliminációs félféletideje közel 10 óra. A klinikai vizsgálatokban allergiás rinitiszben és urtikáriában legalább olyan hatásos volt, mint a cetirizin, a levocetirizin vagy a desloratadin. Életminőség szempontjából felülmúlta a cetirizint, kardiális és antikolinerg mellékhatása nincs, és nincs pszichomotoros CNS mellékhatása sem.

Amikor antihisztaminot választunk, alapvető feltétel, hogy a szer ne befolyásolja a járművezetési képességet, hatásos legyen, a lehető legkevesebb szedatív és egyéb CNS mellékhatással kelljen számolni, és elhanyagolhatók legyenek a metabolikus interakciók. Az itt ismertetett összefoglaló közlemény a megjelent irányelvek alapján fogalmazza meg az ideális antihisztaminnal szemben támasztott elvárásokat, és a járművezetési biztonságra fókuszálva értékeli a bilasztin biztonságosságát.

MILYEN A JÁRMŰVEZETŐK SZÁMÁRA IDEÁLIS ANTIHISZTAMIN?

Az alkoholhoz hasonlóan számos gyógyszer fogyasztása is rontja a járművezetés képességét. Az International Council on Alcohol, Drug, and Traffic Safety (ICADTS) munkacsoport által megfogalmazott irányelv szerint három kategóriába sorolják a gyógyszereket a járművezetési képességre gyakorolt hatásuk szempontjából.

Jelentős az alkohollal vagy gyógyszerrel összefüggésbe hozható közúti balesetek száma. Spanyolországban 2013-ban a közúti balesetek 43%-át és a gyalogosok baleseteinek 23%-át okozta alkohol vagy gyógyszer használata, köztük az CADTS III csoportba sorolt első generációs antihisztaminoké. A legtöbb első generációs antihisztamin a CADTS II (pheniramin, chlorpheniramin, mizolastin, meclozin, mequitazin) vagy a CADTS III csoportba tartozik (diphenhydramin, promethazin). Sokat még ma is széles körben használnak ezek közül, mert széles a kínálat, és olcsóbbak, mint a többi antihisztamin. A második generációs antihisztaminokat is CADTS kategóriákba sorolják, mindegyiknek egyedi hatása van a vezetési képességre (a megismerő, a pszichomotoros és az észlelő funkciókra). Számos H_1 antihisztaminnak van központi idegrendszeri mellékhatása, mint az álmoság, aluszékonyság, szédülés, a koordináció hiánya és a reakcióidő megnyúlása, amelyek hatással vannak a vezetési képességre. Ezenkívül a H_1 antihisztaminok okozhatnak másodlagos perifériás antikolinerg hatást. Ezek a hatások – pupillatágulat, szájszárazság, homályos látás – szintén hatással lehetnek a vezetési képességre.

Egy finnországi vizsgálatban a második generációs nem szedatív antihisztaminok előnyös hatása igazolódott a járművezetők között a halálos balesetek előfordulása tekintetében. A kognitív tesztek és a vezetési képesség vizsgálata azt igazolták, hogy az első generációs antihisztaminok autóvezetőknek nem javasolhatók. A második generációs antihisztaminok egy részének

(cetirizin, loratadin, ebastin) is van a vezetési képességet befolyásoló hatása, ez a dózistól, a nemtől, valamint a bevétel és a vezetés között eltelt időtől is függ. Általában az antihisztaminokra vonatkozó tolerancia 4-5 nap alatt alakul ki, bár nem mindig panaszmentes a szedésük. Egyéb második generációs antihisztaminok, így a levocetirizin, a fexofenadin és a desloratadin napi egyszeri vagy kétszeri szedése mellett nem károsodik a vezetési képesség. Nagyon kevés vizsgálatban tanulmányozták a vezetési képességet második generációs antihisztaminok szedése mellett.

Igazolt tény, hogy a második generációs antihisztaminok specifikusabbak a H_1 receptorokra, kevesebb szedációt, álmoságot okoznak mellékhatásként, és jobb a hatás-mellékhatás profiljuk, mint az első generációs készítményeknek. De tény az is, hogy a második generációs antihisztaminok között nagy a különbség a H_1 receptorhoz való affinitás tekintetében – klinikai hatásosságuk közel azonos, de pl. az álmoságot, aluszékonyságot, kognitív és pszichomotoros funkciókárosodást kiváltó hatásuk különböző, ami hatással lehet az éberségre és a vezetési képességre. A második generációs antihisztaminok heterogén csoportot képeznek, eltérő farmakológiai tulajdonságokkal és biztonságossági profillal (álmoság, hízákonyság, gyógyszer-interakciók, kardiális mellékhatás). Néhány második generációs antihisztamin (ebastin, ketotifen, loratadin, mizolastin, rupectadin) részben vagy teljes mértékben a májban metabolizálódik, és interakcióba lép más gyógyszerekkel és az alkohollal.

Az antihisztaminok továbbfejlesztése az új generációs antihisztaminok felé halad. A második generációs antihisztaminoktól elvárjuk, hogy kiemelkedően hatásosak és biztonságosak legyenek, ne legyenek kardiotoxikusak, ne a citokróm P450 rendszeren keresztül metabolizálódjanak, ne legyen központi idegrendszeri mellékhatásuk, PET segítségével a központi idegrendszeri H_1 receptorokon ne legyenek kimutathatók.

A BILASZTIN ELŐNYÖS TULAJDONSÁGAI

A klinikai vizsgálatba Franciaországban 1080 allergiás rinitisz betegeket vontak be, akik második generációs antihisztamint kaptak a tüneteikre allergológus szakorvostól, aki 85%-ban a jobb terápiás hatás, 5,4%-ban a jobb tolerálhatóság, 4%-ban a szedatív mellékhatás hiánya és 2,6%-ban a gyors hatás miatt választott ilyen gyógyszert a beteg számára.

H_1 receptor szelektivitás. A H_1 receptor szelektivitás ebben a gyógyszercsoportban kulcsfontosságú. Allergiás rinitiszben a perifériás H_1 receptorok a terápiás célpontok, a más receptorokhoz való kapcsolódás a nem kívánt mellékhatásokat növeli, a járművezetési képességet rontja. A bilasztin a H_1 receptor erősen szelektív inverz agonistája, más receptorokhoz való affinitása minimális vagy nem kimutatható. *In vitro* igazolták a H_2 , H_3 és H_4 mellett 30 egyéb receptor (köztük pl. szerotonin- és bradikininreceptorok) iránti affinitás hiányát. A bilasztin H_1 receptorok iránti affinitása jobb, mint a cetiriziné vagy a fexofenadiné.

Interakció a citokróm P450 rendszerrel. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatokban igazolták, hogy a bilasztin nem metabolizálódik a májban, a citokróm P450-en, nem gátolja a citokróm P450 izoenzim aktivitását. Egészségeseken vizsgálták a bilasztin lebomlását. A 20 mg radioaktív bilasztin 67%-a változatlan állapotban a széklettel, 33%-a a vizelettel ürült.

Antikolinerg hatás. Az antihisztaminok antikolinerg hatása nem várt mellékhatásokat okozhat, így szem-, száj- és orrszárazságot, szapora pulzust, homályos látást, amelyek szintén ronthatják a gépjárművezetési teljesítményt. *In vitro* vizsgálatban nyolc antihisztamint vizsgáltak (azelastin, bilasztin, cetirizin, desloratadin, epinastin, fexofenadin, ketotifen és olopatadin) antikolinerg mellékhatás szempontjából öt muszkarinreceptoron (M_1 – M_5).

Minimális antikolinerg mellékhatást igazoltak a legmagasabb koncentrációnál a bilasztin, a cetirizin, az epinastin és a fexofenadin esetében. A legkifejezettebb antikolinerg mellékhatást a desloratadin fejtette ki.

Az agyi hisztamin H₁ receptorok telítettsége. Az antihisztaminok központi idegrendszeri mellékhatásának oka, hogy az antihisztamin átjut a vér-agy gáton és kötődik a központi idegrendszeri H₁ receptorokhoz, ezáltal aluszékonyságot, álmoságot okoz és hátrányosan befolyásolja a kognitív/pszichomotoros funkciókat. Pozitronemissziós tomográfiával (PET) lehet egyértelműen igazolni az agyi H₁ receptorok telítettségét. A bilasztin a glikoprotein P szubsztrátja, ez megakadályozza, hogy átjusson a vér-agy gáton. A bilasztin CNS hatásait 12 egészséges emberen vizsgálták. A PET-CT alapján a H₁ receptorok telítettsége egyforma volt 20 mg bilasztin és placebo adása után. A frontális, okcipitális, parietális, a temporális lebenyt és az insulát külön vizsgálták. A 20% alatti receptortelítettség azt jelzi, hogy nem szedatív antihisztaminról van szó. A PET-CT alapján a bilasztin ebbe a csoportba tartozik.

Pszichomotoros funkció. Húsz egészséges önkéntessel végeztek vizsgálatot a bilasztin normál dóziséval (20 mg) és emelt dóziséval (40 mg). Egyik sem befolyásolta a pszichomotoros funkciókat az elvégzett tesztek alapján, napi 80 mg bilasztin azonban már igen. (A bilasztin napi terápiás dózisa 20 mg.)

Kölcsönhatás alkohollal és lorazepammal. Maga az alkohol szedációt és egyéb központi idegrendszeri mellékhatá-

sokat kiváltva gyakran okoz közúti balesetet. A gyógyszerek közötti és a gyógyszer-alkohol interakció gyakori probléma. Antihisztamin és az alkohol együttes használata nem kizárt, sokan használják együtt mindkettőt. A benzodiazepinek (diazepam és lorazepam) használata önmagában is ronthatja a járművezetési képességet. Azok a jól tolerálható antihisztaminok a járművezetés szempontjából, amelyek nem lépnek kölcsönhatásba sem az alkohollal, sem a benzodiazepinekkel.

Randomizált klinikai vizsgálatban 24 egészséges önkéntesen vizsgálták az alkohol mellett a bilasztin (20 mg) hatását, és nem befolyásolta a pszichomotoros funkciókat a hozzáadott bilasztin, ahogy egy másik vizsgálatban a lorazepam (3 mg) hatását sem potenciórozta.

Álmoság és aluszékonyság. Több mint 2000 beteget bevonva, II. és III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták a bilasztin (20 mg) és egyéb antihisztaminok e mellékhatását a placeboéhoz viszonyítva, és nem találtak különbséget közöttük.

A bilasztin és a járművezetés. A placebohoz képest sem a 20 mg-os, sem a 40 mg-os bilasztinnak nem volt szignifikáns hatása a gépjárművezetési képességre. (A bilasztin napi terápiás dózisa 20 mg.)

ÖSSZEGZÉS

A bilasztin második generációs, nem szedatív antihisztamin a piacon. Hatása gyorsan jelentkezik, nincs májmetabolizmusa, nem lép interakcióba a citokróm P450 rendszerrel, ezért más gyógyszerekkel is legfeljebb

minimális mértékben, és a P glikoprotein szubsztrátjaként alig jut át a vér-agy gáton. PET-vizsgálattal igazolták, hogy a második generációs antihisztaminok közül a bilasztin az agyi hisztamin H₁ receptorok legkisebb telítettségével jellemezhető szerek egyike, ezért a nem szedatív antihisztaminok közé tartozik. A terápiás dóziséval, 24 órás hatékonyságú 20 mg-os bilasztint klinikai vizsgálatokban összehasonlították egyéb második generációs antihisztaminokkal. Az allergiás rinokonjunktivitisz kezelésében ugyanolyan hatásosnak találták, mint a cetirizint, a desloratadint és a fexofenadint, és az urtikária kezelésében megegyezett a hatása a levocetirizinnel. A cetirizinnél gyorsabban alakul ki a hatása a csalánkiütés és bőrpír csökkentésében. A klinikai vizsgálatokban a bilasztin nem szedáló antihisztaminnak bizonyult, nem potenciózza sem az alkoholt, sem a lorazepam hatását, és nem befolyásolja a gépjárművezetési képességet. Hatásossága és a placeboéhoz hasonló mellékhatásprofilja miatt ez az egyik legjobb biztonságossági profillal rendelkező antihisztamin, gépjárművezetők is bátran használhatják.

Dr. Gálffy Gabriella

PhD, egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:

Jauregui I, Ramackers JG, Yanai K, Farré M, Redondo E, Labeaga RVL. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to risk ratio for safety during driving. Expert Opin Drug Saf. 2016, 15: 89–98.