

Az első generációs antihisztaminok és a görcsrohamok kockázata

DR. BUDAI MARIANNA PhD

A hisztamin-1-receptoron antagonistaként ható első generációs H₁-antihisztaminok alkalmazása csecsemőknél és kisgyermekeknél kiemelt odafigyelést igényel, ugyanis ezek a hatóanyagok megzavarhatják az antikonvulzív centrális hisztaminerg rendszert.

BEVEZETÉS

A hisztamin-1-receptoron antagonistaként ható H₁-antihisztaminok története a múlt század 40-es éveitől nyúlik vissza; a napjainkban is alkalmazott difenhidramint 1943-ban szintetizálták. Az ezt követően eltelt pár évben az antihisztaminok terápiás alkalmazása egyre inkább elterjedt, vált, amivel párhuzamosan fokozatosan mutatkoztak meg az antihisztaminokhoz köthető mellékhatások, és egyre több jelentés érkezett az antihisztaminok toxicitásáról is. Az atropinmérgezéshez hasonló mellékhatásokat az elsők között regisztrálták. Hatástani ismeretek alapján az említett toxikus hatást megmagyarázza, hogy az antihisztaminok első képviselői a hisztamin-1-receptorokon kívül egyéb receptorokhoz is kötődnek, például antikolinerg hatás kifejtésére is képesek.¹

Időközben újabb H₁-antihisztamin hatóanyagokat szintetizáltak, amelyek vér-agy gáton való átjutása elhanyagolható mértékűvé vált, miközben a H₁-receptorok iránti affinitásuk kifejezettebb lett – megszületett az antihisztaminok második és harmadik generációja; mindez a mellékhatásspektrum javulását ígérte.²⁻⁵ A neurológiai mellékhatásoktól azonban nem sikerült megszabadulni. Egyre inkább ismertté vált, hogy az antihisztaminok,

különösen az első generációs hatóanyagok, neurológiai szimptomák kiváltására is képesek, és az alkalmazásukat követő két órán belül álomosság, hallucinációk jelentkezhetnek, továbbá a gyermekeknel ataxia, ingerlékenység alakulhat ki. Beszámoltak olyan esetekről is, amikor az antihisztamin alkalmazása görcsrohamot váltott ki felnőttél vagy gyermeknél.^{1,6-8} Míg egyes szakemberek elsősorban az első generációs, H₁-antihisztaminokhoz kötik a görcsrohamot provokáló hatást, addig a különböző vizsgálati eredmények alapján az antihisztaminok újabb generációi sem mentesek ettől a mellékhatástól.^{6,7}

A H₁-ANTIHISZTAMINOK GENERÁCIÓI

A szakirodalom a H₁-antihisztaminok első és második generációját különíti el az alapján, hogy a hatóanyagok képesek-e a vér-agy gát átlépésére, azaz bejutnak-e a központi idegrendszerbe. Újdonság, hogy már a harmadik generációt is megalkották, ebben az esetben a második és harmadik generációs hatóanyagokat együtt újabb generációs H₁-antihisztaminoknak nevezik.²⁻⁴

A legrégebbi H₁-antihisztaminok az ún. első generációs hatóanyagok. Ezek kellő lipofilitásuknak köszönhetően átjutnak a vér-agy gáton, bejutnak a központi

idegrendszerbe is; így mind a centrális, mind a perifériás H₁-receptorokhoz kapcsolódnak, hatás- és mellékhatásprofiljuk is ennek megfelelő. Központi idegrendszeri hatásukkal magyarázható az alkalmazásuk következtében – mellékhatásként – fellépő fáradtság, csökkent koncentrációs képesség, csökkent fokú éberség, illetve tanulási és memorizálási nehézségek jelentkezése. A H₁-antihisztaminok korábbi képviselői a H₁-receptorokon kívül egyéb hisztaminreceptorokkal, így a H₂-, H₃- és H₄-receptorokkal is kölcsönhatásba léphetnek, illetve a hisztaminreceptorokon kívül gátolhatják a muszkarinerg, adrenerg és dopaminerg receptorokat. Ez kardiovaszkuláris, húgyúti és gasztrointesztinális mellékhatásokban nyilvánulhat meg. Adagolásukkor – többek között – szájszárazság, vizeelési nehézség vagy látászavar léphet fel mellékhatásként.²⁻⁴

Az újabb generációs H₁-antihisztaminok (második, illetve harmadik generációsok) gyakorlatilag nem jutnak át a vér-agy gáton, így hatásukat döntően a perifériás H₁-receptorokon fejtik ki (1. táblázat). A centrális H₁-receptorokkal való kölcsönhatás hiánya miatt a második generációs antihisztaminok nem fokozzák az étvágyat, nem hízlalnak aminek kiemelt jelentősége van például a cukorbeteg

vagy a hiperkoleszterinemiások kezelé-
sében. Az újabb generációs H₁-antihisz-
taminoknál elhanyagolhatók a kolinerg,
muszkarinerg receptorokhoz való kötődés
és az ezekkel összefüggő mellékhatások.
Mindez nem jelenti azt, hogy az újabb H₁-
antihisztamin vegyületekkel kifejezettebb
allergiaellenes hatás érhető el, mint a ko-
rábbiakkal, de egyértelműen előnyös, hogy
az újabb generációs antihisztaminokkal
jelentősen csökkenthető az egyéb re-
ceptorokkal kialakuló kölcsönhatásokra
visszavezethető mellékhatások előfordu-
lásának a rizikója. Amint a klinikai vizsgá-
latokból is kiderül, a második generációs
antihisztaminok némelyikénél igen ked-
vező, a placebokezeléssel összemérhető
a mellékhatás-gyakoriság.²⁻⁴

Az antihisztaminok harmadik gene-
rációjához korábbi H₁-antihisztamin ve-
gyületek metabolitjai vagy enantiomerjei
tartoznak. Ide sorolják a dezloratadint,
a fexofenadint, illetve a levocetirizint,
amelyek a hatásosság és/vagy a biztonsá-
gosság fokozását kínálják az „elődeikkel”
szemben (1. táblázat).³

VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK

**Antihisztaminok mint az újonnan fel-
lépő görcsrohamok gyakori kiváltói:**
egy obszervációs vizsgálatba 363 olyan
páciens-t vontak be, akiknél újonnan fel-
lépő görcsrohamot diagnosztizáltak. Az
esetek jelentős részében (n=43) gyógy-
szerszedéssel összefüggésben léptek fel
a görcsök. A gyógyszer indukálta görcsök
60%-ában antihisztamin volt a kiváltó
hatóanyag, melyet gyakoriságban a sti-
mulánsok, antibiotikumok, illetve egyéb
hatástani csoportba tartozó hatóanyagok
alkalmazása követett. Hangsúlyozandó,
hogy a vizsgálatban szereplő betegek
mindegyike terápiás dózisban alkalmaz-
ta az antihisztamint, és a betegek normál
vesefunkcióval rendelkeztek.⁵

**Antihisztaminok mint a lázgörcs sú-
lyosságát fokozó hatóanyagok:** Zolaly

01. TÁBLÁZAT

A H₁-antihisztaminok generációi, példahatóanyagokkal^{3,5}

TÍPUS	PÉLDAHATÓANYAG
▶ Első generációs H ₁ -antihisztaminok	difenhidramin, dimenhidrinát, dimetindén, doxilamin, klórpiramin, prometazin
▶ Második generációs H ₁ -antihisztaminok	azelasztin, bilasztin, cetirizin, loratadin, rupatadin
▶ Harmadik generációs H ₁ -antihisztaminok	dezloratadin, fexofenadin, levocetirizin

leíró vizsgálatába 250 olyan csecsemőt
és gyermeket vontak be, akik 2009 áp-
rilisa és 2011 februárja között jelentkez-
tek a Madinah Maternity and Childrens’
Hospitalban lázgörcsrel. A lázgörcsöt
megelőzően 84 betegnél alkalmaznak
antihisztamint, míg 166 betegnél nem.
A láz észlelése és a görcsroham között
eltelt idő szignifikánsan rövidebb volt
azoknál a csecsemőknél és gyermekek-
nél, akik antihisztamint kaptak, mint akik
nem (2,99±0,39 óra versus 4,27±1,36
óra). A görcsroham hosszabban tartó,
elhúzódóbb volt a görcsrohamot meg-
előzően antihisztaminkezelésben része-
sülő gyermekeknél (9,0±6,1 perc versus
4,5±4,3 perc). Ugyanakkor nem mutat-
kozott különbség az alkalmazott első ge-
nerációs (a vizsgálatban klórfeniramin,
dimetindén) és második generációs (a
vizsgálatban cetirizin, loratadin, ketotifen)
antihisztaminok között abban a tekintet-
ben, hogy mennyi idő telt el a láz észlelése
és a görcsroham között, illetve mennyi ide-
ig tartott a görcsroham (p>0,05).⁷

**Az első generációs antihisztaminok
alkalmazása csecsemőknél és gyerme-
keknél 22%-kal emeli a görcsrohamok
kockázatát; a rizikónövekedés 6–24
hónapos korban a legnagyobb:** A kore-
ai nemzeti egészségbiztosító adatbázisa
alapján azokat a 2002. január 1. és 2005.
december 31. között született gyerekeket

vonták be a vizsgálatba, akik 2019. dec-
ember 31-ig sürgősségi ellátásra szorultak
görcsroham miatt. A görcsroham miatt
ellátott 11 729 gyermek közül 3178-nak
írt fel az orvos a görcsrohamot megelőző
időszakban első generációs antihisztamint
tartalmazó gyógyszert. Az találták, hogy
az antihisztamin felírása és a görcsroha-
mok kockázata között összefüggés van,
amely annál kifejezettebb, minél fiatalabb
a gyermek, csecsemő. Míg 6–24 hónapos
korban az antihisztamin alkalmazásához
köthető görcsrohamokra vonatkozó korri-
gált esélyhányados 1,49 (95% CI 1,31–1,70),
addig 25 hónapos és 6 éves kor között 1,11
(95% CI 1,00–1,24), 7 éves korban vagy an-
nál idősebb gyermekeknél pedig 1,10 (95%
CI 0,94–1,28).⁸

AZ ANTIHISZTAMINOK INDUKÁLTA GÖRCSSROHAMOK MECHANIZMUSA

Az antihisztamin indukálta görcsrohamok
mechanizmusa nagyrészt ismeretlen. Ál-
latkísérletek alapján a H₁-receptor-antago-
nista vegyületek fokozzák a görcsrohamok
súlyosságát és fokozott neuronkárosodást
eredményeznek. Vizsgálatok alapján a hu-
mán szervezet hisztaminszintje és a görcs-
készség között kapcsolat van. Az emelkedett
hisztaminszintek növelik a görcsküszöböt
és mérséklék a görcsrohamok súlyosságát,
csökkentik azok időtartamát. A csökkent

hisztaminszintek ezzel ellenkező hatást fejtenek ki.⁷

A centrális hisztaminerg neuronok nemcsak az antikonvulzív folyamatokat szabályozzák, de a termoregulációt is, így lázas betegeknél az antihisztamin alkalmazása a neuronok excitabilitását és a görcsküszöb csökkenését eredményezheti.⁷ Előbbiekkel esnek egybe Kiviranta mérési eredményei, aki lázas és lázgörcsös gyermekek cerebrospinális folyadékában mérte meg a hisztaminszintet, és azt találta, hogy a lázas, de görcsrohamot nem produkáló gyermekeknél a hisztamin koncentráció szignifikánsan magasabb, mint a lázgörcsös társaiknál.⁷

A H₁-antihisztaminok a hisztaminrendszer befolyásolásán túl direkt gátlást fejthetnek ki az idegsejtek különféle csatornáira is, illetve a glutamin-szintetáz gátlása révén megváltoztathatják a glutamát és a gamma-amino-vajsav (GABA) metabolizmusát.

Megállapították azt is, hogy az antihisztaminok az idegsejtek aktivitásának és konnektivitásának serkentése révén emelhetik a görcskésztséget.⁸ Mindez elektroencephalográfias (EEG) vizsgálatokon is érzékelhető. Leírták, hogy az antihisztamin indukálta görcsroham olyan sajátos markerekkel rendelkezik a regisztrált EEG-felvételeken, amelyek alapján elkülöníthető, hogy antihisztamin alkalmazására vagy egyéb okra vezethető vissza a görcsroham.⁹

MÉGSEM SZÁMÍT AZ ANTIHISZTAMIN GENERÁCIÓJA?

Mint az Zolaly és Kim közleményeiből is kiderült, nem csak az első generációs antihisztaminok hozhatók kapcsolatba a görcsrohamokkal; így a szakirodalom beszámol például első generációs hatóanyagok (klórfeniramin, difenhidramin, feniramin, piribenzamin), illetve újabb

generációs antihisztaminok (asztemizol, cetirizin, fexofenadin, loratadin, terfenadin) alkalmazásával összefüggésben fellépő görcsrohamokról is.^{6,7}

AZ ANTIHISZTAMIN- ALKALMAZÁS ODAFIGYELÉST IGÉNYEL

Az antihisztaminokat széles körben alkalmazzák az allergiás rhinitis, allergiás eredetű dermatitiszek, urticaria és a nátha kezelésében, illetve a viszketés csillapításában.^{5,7,8} Az antihisztamin készítmények jelentős része akár vény nélkül is megvásárolható.⁵

Az antihisztaminok centrális hatásai közül a szedáció jól ismert. Emellett több vizsgálati eredmény utal arra, hogy a H₁-antihisztaminok terápiás dózisa képesek a görcsök, görcsrohamok klinikai aktivitásának módosítására, így ennek a régóta ismert és alkalmazott hatóanyagcsoportnak az alkalmazása odafigyelést igényel.⁷ Az antihisztaminok rendelése és alkalmazása előtt a várható hatás és kockázat elemzése szükséges.⁸

Külön figyelmet érdemelnek a H₁-antihisztaminok első generációjának képviselői, amelyek átjutnak a vér-agy gáton, és azon túl, hogy fáradtságot és aluszékony-ságot okoznak, jelentős hatással vannak az agy EEG-aktivására is.⁹

Az antihisztamin alkalmazása által kiváltott görcsrohamokkal szemben a gyermekek, különösen a 6–24 hónapos korúak tűnnek a leginkább fogékonyak. Ez az időszak kritikus az agy fejlődése szempontjából, a vér-agy gát még éretlen és az átteresztőképessége magasabb, mint a későbbi életkorban. A vér-agy gát fokozott permeabilitása lehetővé teheti, hogy az antihisztaminok magasabb koncentrációban megjelenjenek a központi idegrendszerben. Ezenkívül ebben az életkorban a metabolikus és exkréciós utak sem érik el fejlettségükben a felnőttekre jellemző

szintet, továbbá a szintén ebben az életkorban jellemző inkomplett agyi myelinizáció is hozzájárulhat a görcsrohamokkal szembeni fogékonyág fokozódásához.⁸

Nyilatkozat. A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és nem került beküldésre. Anyagi támogatás: A szerző a cikk megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesült. A szerzőnek sincs semmilyen érdekeltsége a közlemény megjelentetésével kapcsolatban. A dolgozat nem sérti a Helsinki deklaráció előírásait.



Levellezési cím:

budaimarianna@gmail.com

A szerzők munkahelye:

Dr. Budai Marianna PhD: szakgyógyász



Irodalom:

1. Borowy CS, Mukherji P. Antihistamine Toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482318/>
2. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/>
3. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:61
4. Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM, et al. The role and choice criteria of antihistamine in allergy management – expert opinion. *Adv Dermatol Allergol* 2016;33:397-410
5. www.ogyei.gov.hu; gyógyszerinformációk
6. Kim H, Kim SH, Kim JB. Antihistamines as a common cause of new-onset seizures: a single-center observational study. *Neurol Sci* 2021;42(6):2505-2508
7. Zolaly MA. Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures. *Int J Gen Med* 2012;5:277-281
8. Kim JH, Ha EK, Han B, et al. First-Generation Antihistamines and Seizures in Young Children. *JAMA Netw Open* 2024;7(8):e2429654
9. Kim H, Wang IN, Park JS, et al. Inherent seizure susceptibility in patients with antihistamine-induced acute symptomatic seizure: a resting-state EEG analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):9146