

**DERLEME****ANTİHİSTAMİNİKLER****ANTIHIISTAMINES**

**Dr. Levent Naci ÖZLÜOĞLU (\*), Dr. Levent SAYDAM (\*),  
Dr. Ahmet KIZILAY (\*)**

K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2 ; 71-74

**ÖZET :** Antihistaminikler Kulak Burun Boğaz hastalıklarının tedavisinde sık kullanılan ilaç grubudur. Antihistaminikler, histaminle kompetisyona girerek onun etkilerini inhibe etmekte yada ortadan kaldırmaktadır. Klasik antihistaminiklerin etkileri, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri iyi bilinmektedir. Nonsedatif antihistaminiklerin yaygın kullanıldıkları son yıllarda daha iyi incelenmesi ve sık kullanılan bazı ilaçlarla etkileşimi gündeme gelmiştir. Özellikle terfenadin ve astemizolün yüksek dozda verilmesi ve bazı ilaçlarla etkileşimi sonucu. Önemli kardiyak yan etkiler rapor edilmiştir. Bu ilaçlar farmakolojik etkileri bilinerek kullanıldığı zaman güvenlidir. Halihazırda daha güçlü antihistaminikler ve antihistaminiklerin topikal intranasal kullanımı çalışılmaktadır.

**Anahtar Sözcük :** Antihistaminik

Üst solunum yolu enfeksiyonları ve allerjik rinitte semptomların giderilmesi hastayı oldukça rahatlatmaktadır. Antihistaminikler burun akıntısını, gözde sulanmayı, faringeal kaşıntıyı azalttığı için oldukça sık kullanılmaktadır. Allerjik hastalıklarda antihistaminikler önemli yere sahiptir. Klasik antihistaminiklerin etkileri, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri iyi bilinmekle birlikte; non-sedatif antihistaminikler yaygın olarak kullanıldıkları son yıllarda daha dikkatli incelenmeye başlanmıştır. 1989'dan beri özellikle terfenadin ve astemizolün, önceleri üzerinde durulmamış olan bazı çok kullanılan ilaçlarla etkileşimleri tekrar gündeme gelmiştir.

**1. HİSTAMİN:**

Histamin allerjik hastalıkların oluşmasında çok önemli kimyasal bir medyatördür. Dokularda yaygın olarak bulunur, histidinin dekarboksilasyonu ile oluşur ve özgül bir histaminaz ile etkisi ortadan kaldırılır. Doku ve organların çoğunda mast hücreleri yada kanda bazofil lokositlerde histamin, heparin ve ATP ye bağlanmış olarak granüller içinde depo edilir. Gastrointestinal sistemde (entero kromafin hücrelerde) cilt ve diğer bazı organlarda ekstramastositler şeklinde bulunur. Santral sinir sisteminde noronal histamin şeklinde özellikle hipotalamusta yüksek miktarlarda bulunmaktadır (2,7).

Histaminin ana görevi hümmoral duyarlılıkta aracı rol oynamasıdır. Aynı zamanda beyinde norotransmitter olarak görev yapar. H1 ve H2 olarak tanımlanan histamin reseptörleri üzerinden Öetki gösterir. Histamin kapiller permiabaleteyi artırır, bronş düz kaslarını kasar, kalte pozitif kronotrop ve inotrop etki gösterir, tnlamatuvar ve allerjik reaksiyonlar özellikle H 1 reseptörüne bağlıdır. Histamin, respiratuvar mukoza-

da bu reseptöre bağlanarak, lokalize vasküler permiabaleteyi artırır, mukus salgısını fazlalaştırır ve rinore gelişir, ayrıca düz kas relaksasyonu da meydana getirir. Nörolojik stimulyasyonla da kaşıntı ve hapsirik oluşturur (2, 7, 8).

**2. ANTİHİSTAMİNİKLER :**

Reseptörlerde histaminle kompetisyona girerek onun etkilerini inhibe eden yada ortadan kaldıran ilaçlara antihistaminikler veya histamin reseptör blokerleri adı verilir. H1 reseptör yada H2 reseptör blokerleri olarak iki gruba ayrılır. Bu makalede H1 reseptör blokerleri tartışılacaktır.

H1 reseptör bloken antihistaminikler klasik ve yeni olarak iki grupta incelenmektedir. H1 reseptör blokeri antihistaminikler hedef hücrelerde H1 reseptörlerine kompetitif bağlanarak etki gösterirler.

Yeni tip antihistaminiklerin bir kısmı mast hücre ve bazofillerin hücre membranını stabilize ederek degranulyasyonu engellemekte, bir kısmı da nörolojik stimulyasyonu 'ortadan kaldırmaktadır. Antihistaminiklerin primer etkisi göz, burun ve boğazda kaşıntı hissi, hafif konjesyonu, refleks hapsirmayı, gözyaşı ve burun akıntısını azaltmasıdır. Allerjik yanıtın geç fazında oluşan konjesyonu antihistaminikler önleyememektedir. (6, 11).

H1 reseptör antagonistleri değişik hayvan modellerinde çeşitli invivo farmakolojik tekniklerle değerlendirilirken, insan çalışmaları standart metot; intradermal histamin enjeksiyonuna karşı deri reaksiyonu inhibe etme kapasitesinin saptanmasıdır (13)

**a) Klasik Antihistaminikler :**

İlk olarak 1937 de Avrupa'da kullanılmaya başlandı. Kimyasal yapılarına göre altı grupta değerlendirilmektedir. Klasik antihistaminiklerin etkisi genelde çabuk başlar, 1-2 saatte plazma pik düzeyine ulaşır

(\*). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı  
MALATYA

ve 4-6 saat etkisi devam eder. Yavaş salıveren formüllerle etkisi 12 saate kadar uzayan yeni preparatlar elde edilmiştir. Değişik gruplardan birine tolerans gelişen hastada diğer biri başarı ile uygulanabilmektedir. Klasik antihistaminiklerin genel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir (7, 8).

Tablo 1 : Klasik antihistaminiklerin farmakolojik özellikleri
* İyi absorbe edilirler
* Lipoflittirler
* Santral H1 reseptörlerine afiniteleri yüksektir.
* Etkileri hızlı başlar
* Etki süresi kısadır.
* Çoğunlukla karaciğerde metabolize edilirler.
* Renal veya Gastrointestinal yolla atılırlar.
* Özellikle karaciğerde metabolize edilen birçok ilaçla etkileşime girerler.

\* **Etonalaminler** : Oldukça potent H 1 reseptör antagonisti olmasının yanında güçlü antikolinergik ve sedasyon yapıcı etkileri vardır (difenhidramin, klemastin, bromazin, karbinoksamin, klorfenoksamin, dimenhidrinat, doksilamin) (2)

\* **Etilendiaminler** : En eski H 1 reseptör blokleridir. Antihistaminik etkileri güçlüdür, sedatif etkileri belirgindir ve gastrointestinal yan etki oluştururlar, (tripelenamin, mepiramin, antazolün, klorpramin, histapirodin) (2)

\* **Alkilaminler** : Sedasyon yapıcı etkileri zayıftır. Bu nedenle en sık kullanılan antihistaminik grubudur, (bromfeniramin, deksklorfeniramin, dimetibden, feniramin, triprolidin) (2)

\* **Piperazin türevleri** : Sedasyon yapan etkileri zayıftır. Hidroksizin trankilizan ve antiemetik etkisinden dolayı kronik ürtiker tedavisinde cilt reaktivitesini azalttığı için kullanılır. Buklizin ve meklizin ise hareket hastalığında taşıt tutmasını önlemek için sıklıkla kullanılır (2).

\* **Fentotiazinler** : Güçlü antihistaminik olmalarının yanında oldukça sedatiflerdir. Antikolinergik etkileride vardır. Prometazin zaman zaman preoperatif sedasyon için, trimeprazin tartarat antipruritik olarak kullanılır. Bu türevler ayrıca antiemetik olarak bulantı ve kusmalarda kullanılır (2)

\* **Piperidin türevleri** : Ekzema tedavisinde etkili ve sedatif etkisi belirgin siproceptadin bu grubun bir ilacıdır (2).

#### Yan etkileri :

Klasik antihistaminikler önemli yan etkilere neden olabilirler. Lipoflitt oldukları için kan-beyin bariyerini aşarlar ve santral sinir sisteminde H1 reseptörlerine bağlanarak sedatif veya hipnotik etki oluştururlar. Bu etki santral inhibitör aktiviteden kaynaklanır. Sedasyon geçici olabilir, fakat tanı tanımlanamamıştır. Latent psikomotor değişiklikler dikkat ve motor kabiliyet gerektiren aktiviteleri etkileyebilir (3, 10).

Yine bu ajanlar antikolinergik etkiye sahiptirler, bu etki tüm solunum yolları boyunca mukoza tabaka-

sının kurumasına neden olur. Ek olarak antikolinergik etki ile taşıkardi ve palpasyonla birlikte kardiyak sli-mulasyon oluşması, görmeye bulanıklık. GIS motilitesinde azalma ve üriner retansiyon (özellikle prostat hipertrofisi olanlarda) oluşabilir. Empotans da rapor edilmiştir (8).

**İlaç Etkileşimleri** : Diğer ilaçlarla etkileşimleri özellikle önemlidir. Santral sinir sistemini deprese eden bazı maddelerin etkilerini artırır. Örnek olarak; MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, alkol, antiparkinson ilaçlar, barbitüratlar, trankilizanlar, narkotiklerin etkisini artırır. Genellikle klasik antihistaminiklerin; oral kontraseptifler, progesteron, rezperin ve tiazid grubu diüretiklerle etkileşimi ve antiöğünlanın etkisini inhibe etmesi gözden kaçır (7).

**Yeni Grup Nonsedatif Antihistaminikler** : Yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve antikolinergik etkilerini azaltarak farmakolojik etkilerini korumak ve güçlendirmek amacıyla yeni grup antihistaminikler geliştirilmiştir. Yeni kuşak H 1 antagonistleri. H 1 reseptörleri- le kompetisyonun yanında, mediyatörlerin intrasellü- ler yapımını azaltmakla hücre degranülasyonunu önle- yerek de etki göstermektedir (G). Norsedalif antihis- taminiklerin genel özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir (8). Bu ajanlar büyük ölçüde lipofobik olduğu için kan beyin bariyerinden minimal düzeyde geçerler ve az sedasyon yaparlar. Antikolinergik etkisi yok yada çok az olduğu için glökom ve prostat hipertrofinde güvenli kullanılabilir. İnteraksiyona girdikleri ilaç sayısı daha azdır. Yanlanma süreleri değişmekle birlikte genellikle uzun etkilidirler (6). Terfenadin ve astemizol FDA'dan onay almıştır. Loratadin, cetirizin ve acrivastin onay almayı beklemektedir (8). Birkaç değişik ajan araştır- ma safhasındadır. Nonsedatif antihistaminiklerin je- nerik adları ve dozları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2 : Nonsedatif antihistaminiklerin farmakolojik özellikleri (3)

* İyi absorbe edilirler
* Lipoflittirler
* Santral H1 reseptörlerine afiniteleri azdır.
* Çoğu karaciğerde metabolize edilir.
* Renal veya Gastrointestinal yolla atılırlar.
* Etkileri hızlı başlar (Astemizol hariç)
* Yanlanma süreleri farklıdır. Bir kısmı günde tek doz bir kısmı iki doz verilir.
* Uzun süre kullanımda ilaca tolerans gelişmez.
* Antihistaminik aktiviteleri klasik antihistaminiklerle eş- degerdedir.

Tablo 3 : Yeni nonsedatif antihistaminikler (3)

Sınıflama	Jenerik adı	Doz
Alkilaminler	Acrivastin	8 mg günde 3 kez
Piperazin	Cetirizin	10 mg tek doz
Piperin	Astemizol	10 mg tek doz
	Ketotifen	2 mg günde 2 kez
	Loratadin	10 mg tek doz
	Terfenadin	60 mg günde 2 kez
Diğerleri	Azelastin	Oral veya topikal günde 2 kez
	Levocabastin	Topikal günde 2 kez

**Terfenadin** : Santral sinir sistemine sedatif etkisi çok az, spesifik bir periferik H1 reseptör antagonis-tidir. Ağızdan alındığında gastrointestinal yoldan iyi emilir. 60 mg tek doz verildikten 0.5 saat sonra plaz-mada görülür, 2 saatte maksimum plazma düzeyine ulaşır, dağılım yarı ömrü 3- saat eiminasyon yarı öm-rü 20-25 saattir. Terfenadin kanda %97 oranında se-rum proteinine bağlanır. %60'ı feçs %40'ı ise idrarla atılır.

Antihistaminik aktivitesine göre antikoinerjik aktivitesi çok zayıftır. Minimal derecede antiseratonin aktiviteye sahiptir.

Günde iki kez 60 mg veya bir kez 120 mg dozun-da alınması burun akıntısı ve hapşırma hızla azalt-makta, nazal ve faringeal kaşıntıyı büyük ölçüde ön-lemektedir. Fakat nazal konjesyonu etkilememektedir. Son çalışmalarda terfenadinin hareket hastalığını ön-lemekte oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (4, 9, 13).

1989'dan itibaren terfenadinin bazı sık kullanı-lan ilaçlarla ciddi ilaç etkileşimine girdiği konusunda raporlar yayımlanmıştır. Terfenadin ve astemizolün yüksek dozuyla ilişkili olarak torsades de pointese benzer ventriküler taşıkardi. QT uzamasıyla giden kar-diyak ritim değişiklikleri gösterilmiştir (8, 12). Karaciğer hastalığı veya karaciğer enzim fonksiyonunu bozan ilaçlar terfenadinin metabolizmasını azaltır. Eritromicin, kelakonazol ve simetidin örnek olarak verilebilir (8). Özellikle eritromicin ve diğer makrolid grubu antibiyotikler birlikte sıklıkla verilmektedir. ABD'de FDA, ter-fenadin ve astemizol üreten firmaları, ilaç etkileşimleri konusunda sağlık personelini bilgilendirmeleri için uyarmıştır.

**Astemizol** : Yeni astihistaminiklerin genel özel-liklerini taşır. Farklı olarak etkisi yavaş başlar. Ye-meklerle birlikte alındığında etkinliğinin %60 azaldığı-na inanılıyordu; fakat yeni çalışmalar bu savu doğru-lamamaktadır. Birkaç hafta boyunca vücutta birikir bu nedenle kronik ürtikerde oldukça etkilidir. Kutanöz etkisi kümülatiftir. Astemizolün allerjik rinit olsun olmasın kronik kulka çınlmasında ve vestibüler semptomların giderilmesinde etkin olduğu, antivertigo tedavide medikasyona eklenebileceği bildirilmektedir. Bir grup hasta ilacı aldıkları sürede kilo aldıklarını bil-dirmişlerdir. Vücutta biriktiği için deri testi, ilacı kes-tikten altı hafta sonra uygulanmalıdır (4, 5).

**Loratadin** : Diğer bir antihistaminik ilaç olan azatadinden elde edilmiş, onun etoksi karbonil türevi-dir. Oral yoldan hızla emilir. Karaciğerde konjüge edilir ve böbreklerden atılır. Etkisi çabuk başlar. Genelde et-kisi 15 dakikada başlar, 1-1.5 saatte maksimum plaz-ma düzeyine çıkar ve 18-20 saat boyunca etkisi sürer. Günde 10 mg loratadin mast hücre mediyatör salını-mını oldukça etkili şekilde inhibe eder, çok az sedas-yon yapar (4).

**Cetirizin** : Hidroksizinin sedatif etkisi dışında tüm etkilerini taşıyan bir metabolitidir. Hızlı etki sü-re-sine sahiptir. Karaciğerde minimal metabolize olur, bu nedenle karaciğer fonksiyonu çok önemli değildir. Böbreklerden atılır. Yarılanma ömrünün uzun olması sebebiyle günde tek doz 10 mg alınması yeterlidir. Ce-

tirizin, terfenadinden daha az sedatif etkiye sahiptir ve şimdiye kadar ilaç etkileşimi veya antikolinerjik et-ki rapo delimemiştir (8, 9).

**Akrivastin** : Hızlı etkili yeni grup antihistaminik-tir. Yanlanma ömrü kısa olduğu için günde üç doz ve-rilmesi gerekmektedir. Ürtiker ve allerjik rinit tedavisin-de etkilidir (1).

**3. YENİ GELİŞMELER** : Yeni geliştirilen azalas-tin ve levocabastinin klinik çalışmalar yapılmakta. Le-vocabastin göz ve burunda oldukça potent bir H 1 re-<sup>1</sup>septör antagonisti, selektif ve hızlı etkili. Özellikle anti-histaminiklerin topikal ve intranasal uygulamaları araştırılıyor. Levocabastinin topikal formu çalışılıyor (8).

Güçlü antiallerjik ve H 1 reseptör bloken birkaç antihistaminik önümüzdeki yıllarda piyasaya çıkmaya hazırlanıyor (8).

### SONUÇ:

Hastanın semptomlarını gidermek için tedaviye eklenen antihistaminiklerin seçimi önemlidir. Antihis-taminiklerin farmakolojik etkileri, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri iyi bilinmelidir. Özellikle yeni grup nonse-datif antihistaminiklerden terfenadinin aritromicin gi-bi ilaçlarla etkileşimi gözden uzak tutulmamalıdır. An-tihistaminiklerin seçimi yaş medikal hikaye ve hastan-ın semptomlarına (sekresyon artması, faringeal ka-şıntı vs) göre olmalıdır. Bu ilaçlar farmakolojik özellik-leri bilinerek kullanıldıkları zaman güvenli ve etkilidir. Yeni ve daha güçlü antihistaminikler ve antihistami-niklerin topikal intranasal kullanımı halihazırda çalışılmaktadır.

**Yazışma Adresi :** Dr. Levent Naci ÖZLÜOĞLU  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
KBB Anabilim Dalı  
MALATYA

### KAYNAKLAR

1. BOJKOWSKI CJ. GIBBS TG. : Hellestern KH. Acrivastine in allergic Rhinitis, A Review of Clinical Experience, The Journal of International Medical Reseach 17 (suppl) : 54B-68B, 1989.
2. DÖKMECİ f. Editör, Farmakoloji, İstanbul. Nobel Tıp Kita-beyi, 1992, pp 561-74.
3. GOETZ DW. JACOBSON JM. APALISKI SJ. KEPPEGER DW. MARTIN ME. Objective antihistamines side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine Ann-Allergy 67 (4) : 448-54. 1991.
4. HORAK F. JAGER S. BERGER U. : Onset and duration on effects of three antihistamines in current use. Astemizole, Loratadine and terfenadine forte studied during prolonged controlled allergen challenges in volunteers. J. Int-Med-Res20(5) : 422-34, 1992.
5. JANSSENS MM. CAERS LL. : Onset of Action of Astemizole Int - J - Clin - Pharmacol-Res; U (5) : 219 - 29, 1991.
6. KALINER MA. Nonsedating antihistamines. Pharmacology Clinical efficacy and adverse effects Am-Far-Physician 45 (3) : 1337-42. 1992.

7. KAYAALP O. : Tıbbi Farmakoloji, Ankara, 1986. pp 2260-91.
8. KRAUSE H. : Antihistamines and decongestants Otolaryngology - Head and Neck Surgery 107-6:835-41, 1992.
9. MANN KV. COREVE JP. TIETZE KJ. Nonsedating histamine H1 receptor antagonists clin Pharm S (5) : 331-44, 1989.
10. MELTZER EO. : Antihistamines and decongestant induced performance decrements J Occup Med 32 (4) : 327-34, 1990.
11. MELTZER EO. Comparative Safety of H1 Antihistamines Ann-Allergy 67 (6) : 625-333, 1991.
12. MONAHAN BP. FERGUSON CL. KILLEAVEY ES. et al. Torsades de Pointes occurring in association with terfenadine use JAMA 264 : 2788-90. 1990.
13. SORKIN EM. and Heel RC. Terfenadine A Review of its Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Efficacy. Drugs 29 ; 34-56, 1985.