The use of New Generation H1 Receptor Blockers and Advantages in Terms of Reliability

Güvenirlik ve Kullanım Açısından Yeni Nesil H1 Reseptör Blokerleri

Yeni Nesil H1 Antihistaminlerin Avantjları / Advantages of New Generation H1 Antihistamines

Muhammed Yayla[1], Ümmü Zeynep Avşar[2], Zeliha Cansever[2]
[1]Farmakoloji Ana Bilim Dalı, [2]Tıp Eğitimi Ana Bilim Dalı, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erzurum, Türkiye

Özet

H1 reseptör blokerleri, toplumun genelinde yaygın görülen ve kişilerin yaşam kalitesini azaltan allerjik hastalıkların tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlardır. 1940'ların başından beri kullanılmaya başlanan klasik H1 reseptör blokerleri kimyasal ve farmakolojik özelliklerinden dolayı sedasyon gibi istenmeyen bazı yan etkilere neden olmaktadırlar. Bu yüzden H1 reseptör blokerlerinin yan etkileri azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu derlemenin amacı yeni üretilen H1 reseptör blokerlerinin klasiklere göre avantajlarını ortaya koymak ve onların klinik kullanımdaki yararlarını göstermektir. 1980'lerden sonra üretilmeye başlanan yeni nesil H1 reseptör blokerlerin lipofilik özellikleri azaltılmış ve klasik H1 reseptör blokerlerine göre sedatif özellikleri minimuma indirilmiştir. Ayrıca yeni nesil reseptör blokerlerinin H1 reseptörlere olan spesifitesi, afinitesi ve antihistaminerjik özellikleri klasik reseptör blokerlere göre oldukça yüksektir. Yeni nesil H1 reseptör blokerleri klasiklere göre daha iyi tolere edilmesine rağmen bazıları potansiyel kardiyotoksisiteye neden olmaktadır. Sonuç olarak yeni nesil reseptör blokerleri güvenli ve etkili oldukları için allerjik hastalıkların tedavisinde kolaylık sağlamakta ve bireylerde ilaçlara karşı herhangi bir fobi gelişmesini de önlemektedir.

Anahtar Kelimeler

Histamin; H1 Reseptör Blokerleri; Allerjik Rinit

Abstract

H1 receptor blockers are one of the most commonly prescribed medications in the treatment of allergic disorders. These disease have reduced life quality of people and prevalent in the world. H1 receptor blockers has been used since 1940 and lead to some adverse effects such as sedation because of their chemical and pharmacological properties. Therefore new generations have been studied for reduced their adverse effect. The aims of this review are to exhibit advantages of new produced H1 receptor blockers compared to classical antihistamines and demonstrate efficacies of clinical uses of new produced H1 antihistamines. New generation H1 receptor blockers which have been developed after 1980s has less lipophilic properties and their sedative effects are minimized compared to classical antihistamines. Also, their specificity, affinity for H1 receptors and antihistaminergic effects are higher than classical H1 receptor blockers. Although new generation H1 receptor blockers are better tolerated than classical H1 receptor blockers, some of them lead to potential cardio toxicity. Consequently new generation H1 receptor blockers are reliable and efficient drugs, they provide convenience in the treatment of allergic disorders and prevent development of phobia against drugs.

Keywords

Histamine; H1 Receptor Blockers; Allergic Rhinitis

DOI: 10.4328/JCAM.1501 Received: 26.12.2012 Accepted: 26.01.2013 Printed: 01.05.2014 J Clin Anal Med 2014;5(3): 260-268
Corresponding Author: Ümmü Zeynep Avşar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye.
T.: +90 4422312766 F.: +90 4422360968 E-mail: dravsar@gmail.com

Giriş

Allerjik hastalıkların patofizyolojisinde pekçok mediatör rol almaktadır. Bunlar arasında en dikkat çekici olanı histamindir. Histamin (2-[4-imidazol]etilenamin) Dale ve Laidlaw tarafından 1910'da keşfedilmiş olup; 1932'de anaflaktik reaksiyonlarda bir mediatör olarak tanımlanmıştır [1]. Vücudumuzda bazofil ve mast hücrelerinin sitoplazmik granüller içerisinde üretilip depo edilen histaminler, allerjik reaksiyonlar sırasında serbest bırakılmaktadır [2]. Histamin özellikle saman nezlesi, ürtiker gibi hastalıkların başlamasında temel rol oynamaktadır [3].

Histamin çeşitli dokulardaki hedef hücrelerde 4 farklı reseptöre bağlanarak etkisini göstermektedir [4]. Bunlar H1, H2, H3 ve H4 reseptörü olarak adlandırılmaktadır. Histamin reseptörleri G proteinine bağlı reseptör ailesindendir [5]. Konumuz ile ilgili olarak H1 reseptörlerine değinecek olursak; H1 reseptörleri beyinde, bronş düz kaslarında, damar endotelinde, bezlerde, sinir hücrelerinde, hepatositlerde ve bağırsak düz kaslarında yaygın olarak bulunmaktadır [6]. Allerjik reaksiyonlarda, histamin ve diğer maddeler mast hücrelerinden, bazofillerden ve diğer tip hücrelerden salınmaktadır [7]. Aktif olan histamin spesifik reseptörlere bağlandıktan sonra düz kasların kasılmasına, vazodilatasyona, endoteliyal permeabiliteye ve sensör nöronlarda stimülasyona neden olmaktadır [7]. Histaminin bu etkileri, karakteristik allerjik belirtiler ve semptomlar olan; hapşırma, nezle, burun kanaması, eritem, kaşıntı ve ürtiker gibi klinik durumları göstermektedir [8]. Histaminin beyinde H1 reseptörleri üzerindeki etkisi uyanıklığı artırmaktadır, iştahı ise azaltmaktadır [6]. Ayrıca H1 reseptörlerinin beyinde nörotransmitter görevi olabileceğine dair çalışmalar da yapılmaktadır [6].

Histamin aynı zamanda kronik hastalıkların patofizyolojisinde pek çok olayı stimule etmektedir. Bunlar; enflamatuar hücrelerin (mast hücreleri, bazofil ve eozinofillerin) aktivasyonu, proenflamatuar mediatörlerin (lökotrienler ve sitokinler) salınımı, vasküler endoteliyal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması gibi sıralanmaktadır [9, 10]. Histaminin vücuttaki göstermiş olduğu etkiler, reseptörlerinin bloke edilmesiyle önlenmektedir. Histamin reseptörlerini bloke eden ilaçlara H1 reseptör blokerleri denir [3]. Histamin allerjik reaksiyonlardaki etkisini H1 reseptörleri üzerinden gösterdiği için bu hastalıkların tedavisinde en sık H1 reseptör blokerleri reçete edilmektedir. Brezilya ve Amerika gibi pek çok ülkede tezgah üstü satılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu ilaçların sık reçete edilmeleri onların güvenilir olmalarını zorunlu kılmaktadır. Bu yüzden bilim dünyasında H1 reseptör blokerleri üzerine pek çok klinik ve deneysel çalışma yürütülmektedir. Bu sayede H1 reseptör blokerlerinin yeni formları üretilip piyasaya sürülmektedir.

Bu derlemenin amacı; toplumda çocuk, genç, yaşlı ve hamileler gibi tüm bireyler üzerinde bir sorun haline gelen ve yaşam kalitemizi zorlaştıran allerjik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan H1 reseptör blokerlerinden piyasaya çıkarılan yeni nesil H1 reseptör blokerlerinin klasik H1 reseptör blokerlerine göre kullanım avantajlarını ve yararlarını ortaya koymaktır.

H1 Reseptör Blokerleri

1953 yılında Arunlakshana and Schild, antihistaminiklerin mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ettiğini göstermiş ve bu çalışmalar ışığında pek çok invivo ve invitro deneylerle histaminin etkilerini inhibe eden başka özelliğe sahip ilaçların belirlenmesine yönelik çalışmalar yürütülmüştür [11]. Histaminler allerjik reaksiyonlardaki etkilerini H-1 reseptörleri ile etkileşerek ortaya çıkardığı için allerjik reaksiyonları önlemek için en sık H1 reseptör blokerleri kullanılmaktadır [3].

H1 Reseptör Blokerlerinin Sınıflandırılması

H1 reseptör blokerleri farmakokinetik etkilerine, yapısal özelliklerine ve yan etkilerine bağlı olarak; 1.nesil (klasik), 2.nesil ve 3.nesil olmak üzere çeşitli sınıflara ayrılmıştır [3]. Ancak bu sınıflandırma bilim dünyasında tartışmalıdır [12]. Klasik H1 reseptör blokerlerinden bazıları aşağıda verilmiştir.

Bromopheniramin, Carbinoxamin, Antazolin, Promethazin, Buclizin, Azatadin, Chlorpheniramin, Clemastin, Pyrilamin, Mequitazin, Cyclizin, Cyproheptadin, Dexchlorpheniramin, Dimenhydrinat, Tripelenamin, Trimepazin, Meclizin, Ketotifen, Pheniramin, Diphenhydramin, Oxatomide, Dimethinden, Doxylamin, Hydroxyzin, Triprolidin, Phenyltoxamin, Acrivastin.

H1 Reseptör Blokerlerinin Etkileri

Farmakokinetik Özellikleri

H1 reseptör blokerlerinin allerjik hastalıkların tedavisinde kullanımı sırasında göstermiş oldukları etkiler birbirlerinden farklıdır. Bu durum H1 reseptör blokerlerinin kimyasal yapılarının, farmakolojik etkilerinin ve toksisite potansiyellerinin birbirlerinden farklı olmasından kaynaklanmaktadır [13]. Bu yüzden bu ilaçların özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve hamilelerde kullanılabilmesi için farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

H1 reseptör blokerlerin çoğu oral kullanıldıkları zaman bağırsaktan iyi absorbe edilmektedir ve etkin plazma konsantrasyonuna 3 saat içinde ulaşmaktadır [14]. Lipofilik yapıda oldukları için hücre membranlarını kolayca geçebilmektedirler bu da onların biyoyararlanımını artırmaktadır. Yemekten hemen sonra alınması etkin plazma konsantrasyonunu değiştirmektedir. Absorbe olan H1 Reseptör blokerlerin çoğu karaciğerdeki sitokrom p450 enzim ailesinden bir grup enzim tarafından metabolize veya detoksifiye edilmektedir. Metabolize olan H1 reseptör blokerlerin çoğu böbreklerden ıtrah edilmektedir.

H1 reseptör blokerleri CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla (örn: benzodiyazepinler) kullanıldıkları zaman plazma konsantrasyonları azalmaktadır [15]. Bunun aksine makrolidler, antifungaller ve kalsiyum kanal blokerleri gibi CYP enzimlerini yarışmalı olarak inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldıkları zaman H1 reseptör blokerlerin plazma konsantrasyonları artmaktadır. Ayrıca H1 reseptör blokerlerin plazma konsantrasyonu hücre membranlarındaki aktif transport mekanizmalarına da bağlıdır. Bunlar arasında en iyi bilinen p-glikoproteinidir [16]. Ketakonazol, siklosporin, verapamil veya itrakonazol gibi P-glikoprotein inhibitörleri H1 reseptör blokerlerin plazma konsantrasyonunu değiştirmektedir. H1 reseptör blokerleri aynı zamanda greyfurt gibi CYP inhibisyonu yapan besinlerle alınırsa plazma konsantrasyonları artmaktadır.

Antiallerjik ve Antiinflamatuar Özellikleri

H1 reseptör blokerleri uygun dozlarda hem mast hücreleri tarafından histaminin salınmasını hem de mast hücrelerinin kendi aktivasyonunu da inhibe etmektdir [17]. Bilindiği gibi bu hücreler bazı sitokinlerin, kemokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve inflamatuar mediatörlerin ifade edilmesini ve/veya salınmasını düzenlemektedir [9, 18]. Bu yüzden H1 reseptör blokerlerin antiallerjik özellikleri genellikle mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivitelerini etkilemelerine, histamin triptaz, lökotrien gibi mediatörlerinin önformlarının salınmasını inhibe etmelerine bağlıdır [18]. H1 reseptör blokerlerin antiallerjik özelliklerinin ortaya koyulması allerjik hastalıkların kontrol altına alınmasında klinik olarak yararlı olacağını göstermektedir. Buna paralel olarak H1 reseptör blokerlerin antiinflamatuar etkinliklerinin olabileceği

kabul edilmektedir [19]. Yapılan çalışmalarda farklı H1 reseptör blokerlerin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenledikleri, PAF (Platelet-activating factor) üretimini azalttıkları, lökotrien sentezini inhibe ettikleri gösterilmiştir [19, 20]. Ayrıca bazı reseptör blokerlerin NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) sentezini de inhibe ettikleri yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [21].

H1 Reseptör Blokerlerin Kullanım Alanları

Rinit

Rinit, burun mukozasının inflamasyonudur [22]. Burun akıntısı, hapşırma ve kanlanma gibi semptomlarla kendini göstermektedir [7]. Rinit, kalıcı veya kalıcı olmayan şekilde olabilir [7]. Kalıcı olmayan (Allerjik) rinit (AR), mevsimsel (MAR) veya perennial (PAR) olabilir. Allerjik olmayan rinit de yaygındır ve tedavisinde topikal nazal steroidler oral reseptör blokerlerinden daha iyi cevap vermektedir [7]

MAR aynı zamanda saman nezlesi olarak da bilinmektedir ve belirtileri ilk olarak bitkilerin tozlaşma süreci boyunca etkilenen hassas kişilerde, ilkbahar, yaz ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır [22]. Kişi allerjen ile maruz kaldığı zaman vücut İmmünoglobülün E antikorunu üretmeye başlar ve bu antikorlar histamin içeren mast hücrelerine ve bazofil hücrelerine bağlanarak histamin gibi enflamatuar mediatörlerin serbest kalmasına yol açarlar. Burun mukoza membranında şişme, tıkanma, reflex hapşırma, hipersekresyon, gözde kaşıntı, gözyaşı, konjonktival ödem ve kızarıklık gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [7]. PAR'lı kişilerin semptomları yıl boyu görülmektedir ve (bazen mevsimsel değişimlerin olmasına rağmen) semptomların ortaya çıkma sebebi genellikle kapalı mekanlardaki allerjenlerle (toz akarları, küf sporları ve hayvan tüyleri vs.) ilişkilendirilmektedir [23].

AR dünya çapında çok yaygın bir durumdur ve küresel yaygınlığı %10-25 arasında olduğu tahmin edilmektedir [24], epidemiyolojik çalışmalar ise AR'nin yaygınlığının arttığını belirtmektedir [25]. Amerika Birleşik Devletlerin (ABD)'de yaklaşık olarak 40 milyon insan yılın bir bölümünde veya tamamında önemli derecede AR'nin semptomlarını yaşamaktadır [26]. AR, ABD'de 35 milyon insanı etkileyen en yaygın 6 hastalık arasındadır [27]. Hatta AR genç popülasyonlarda daha çok yaygındır; AR'nin çocuklar ve ergenlerin % 40'ını etkilediği düşünülmektedir [22].

AR'nin tedavi edilmesinin amacı semptomlarını dindirmek ve diğer patolojik değişimleri ve komplikasyonları azaltmaktır [7]. Bu kronik bir durum olduğu için tedavi güvenilir, tolere edilebilir ve uzun süre etkili olmalıdır [7]. Tedavide ilk olarak allerjenlerden kurtulmak ve çevreyi kontrol altına almak gerekmektedir; ancak bu müdahalelerin etkinliğini göstermek sınırlı kalmaktadır [28]. AR'nin medikal tedavisinde ise dünyada en çok reçete edilen ilaç H1 reseptör blokerleridir.

Ürtiker

Ürtiker, ilk olarak mast hücrelerinden salınan histaminin neden olduğu geçici kaşıntılı kabarcıklarla karakterize bir durumdur [7]. Genel popülasyonun en az % 50'sinin bir kez ya da başka bir şekilde ürtiker geçirdiği tahmin edilmektedir [8]. Kronik ürtiker (KÜ) genellikle ürtiker episodlarının 6 hafta veya daha uzun süreli tekrarlanması olarak tanımlanmaktadır [8].

KÜ'in etiyolojisi fiziksel uyarım veya idiyopatik olabilir [7]. H1 reseptör blokerleri KÜ'nin semptomatik tedavisi için gösterilen ilk ilaç hattıdır [29].

Akut ürtiker (AÜ), hem yetişkinlerde hem de çocuklarda açıklanan vakaların %70'ine göre KÜ'den çok fazla yaygındır [30]. AÜ vakalarının % 50'sinden daha fazlası idiyopatiktir [7].

Çeşitli ilaçlar KÜ'e sebep olduğu kadar AÜ 'ya da sebep olur. Bunlar arasında en yaygın olarak antimikrobiyal ajanlar, antiinflamtuar ilaçlar, analjezikler, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve kan ürünleri bulunmaktadır [30].

Diğerleri

Allerjik Konjuktivit (göz allerjisi) göz çevresini etkileyen ve immün sisteme bağlı (İgE) inflamasyon ile ilişkilendirilen yaygın olarak görülen bir hastalıktır [13]. Göz allerjisinin epidemiyolojisi ile ilgili pek çok data mevcuttur. Allergolojistler tarafından yapılan çalışmaların %55'i göz allerjisinin allerjik rinit ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu yüzden allerjik rinit ile ilişkili göz allerjisine allerjik rinokonjuktivit de denmektedir. H1 reseptör blokerleri allerjik rinokonjuktivit tedavisinde tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır.

Atopik dermatitis (AD) çok sık kaşıntı ile kendini gösteren ve çok az tolere edilebilen bir hastalıktır [31]. Histamin, AD'de kaşıntıya sebep olan mediyatörler arasında yer almaktadır. H1 reseptör blokerlerin AD üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir [32]. Bu tarz hastalarda semptomların azaltılması veya kontrol altına alınması onların hayat kalitelerinin önemli derecede düzeltilmesine yardımcı olmaktadır [32].

Taşıt tutması (Hareket hastalığı) ve Meniere hastalığında, H1 Reseptör blokerleri taşıt tutmasını önlemek amacıyla, taşıta binmeden en az yarım saat önce alınmalı ve gezi boyunca da verilmelidir [33]. Meniere hastalığı, iç kulakta bulunan ve dengeden sorumlu sıvılardaki basınç artışının neden olduğu ve en önemli bulgusunun ataklar halinde baş dönmesi olduğu bir hastalıktır. H1 reseptör blokerleri meniere hastalığının tedavisinde etkileri denenmektedir [33].

Bir virüs infeksiyonu olan soğuk algınlığı (nezle)'nda da reseptör blokerleri, dekonjestan ve analjezik ilaç içeren kombine müstahzarlar içinde kullanılmaktadır [33]. Reseptör blokerleri, parasempatolitik etkileri ile burun ve solunum yolunun diğer kısımlarının salgısını azaltarak sadece buna bağlı belirtileri palyatif olarak düzeltebilmektedirler [33]. Sedatif etkisi fazla olan bazı H1 reseptör blokerleri ise premedikasyon ilaçlar ile birlikte kullanılmaktadır [33]. Ayrıca lokal anaflaksiye bağlı ürtiker ve anjioödeme karşı H1 reseptör blokerlerin etkili olduğuna ilişkin çalışmalar yapılmıştır [34].

Klasik H1 Reseptör Blokerlerin Dezavantajları

H1 Reseptör Blokerlerin Yan Etkileri

Santral sinir sistemi (SSS)

Bir bileşiğin SSS'de yan etki meydana getirmesinin önemli bir belirleyicisi kan beyin bariyerine (KBB) geçme kapasitesinin daha az veya daha fazla oluşuna bağlıdır [3]. KBB'ye geçiş temelde H1 reseptör blokerleri için bir aktif transport mekanizmasının varlığına, lipofilite ve moleküler ağırlığı gibi belli kimyasal özelliklerinin olmasına bağlıdır. Bu bağlamda H1 reseptör blokerleri sebep oldukları sedasyon ile SSS'de H1 reseptörlere affinite dereceleri arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır [9]. H1 reseptörlerinin SSS boyunca çok geniş bir şekilde yayıldıkları gösterilmiş fakat bu bölgelerdeki fizyolojik rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. H1 reseptör blokerlerin SSS içinde bilinen etkileri şu şekilde sıralanabilir:

a) hafif uykudan derin uykuya kadar değişen sedasyon,

b) halsizlik, baş dönmesi, koordinasyon bozukluğu ve konsantrasyon eksikliği gibi semptomlar tarafından tanımlanan depresyon ve

c) ajitasyondur [9].

Klasik H1 reseptör blokerleri yağda oldukça iyi çözünürler, molekül ağırlıkları çok düşüktür ve serebral H1 reseptörlere affiniteleri oldukça yüksektir ki bu da terapötik dozlarda bile sık sık sedasyon meydana geleceği anlamına gelmektedir [3].

Kardiyak etkileri

Klasik H1 reseptör blokerlerin antikolinerjik ve alfa adrenerjik etkilere sebep olması onların klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca H1 reseptör blokerleri kullanılırken tedbir alınması gereken önemli bir konu da potansiyel kardiyotoksisitedir. Kardiyotoksik etkiler doza bağımlı olarak veya sitokom P450 enzim yoluyla metabolize olan başka ilaçlar ile H1 reseptör blokerlerin aynı zamanda uygulanması onların etkin plazma konsantrasyonunu arttırmasına bağlı olarak artmaktadır [9].

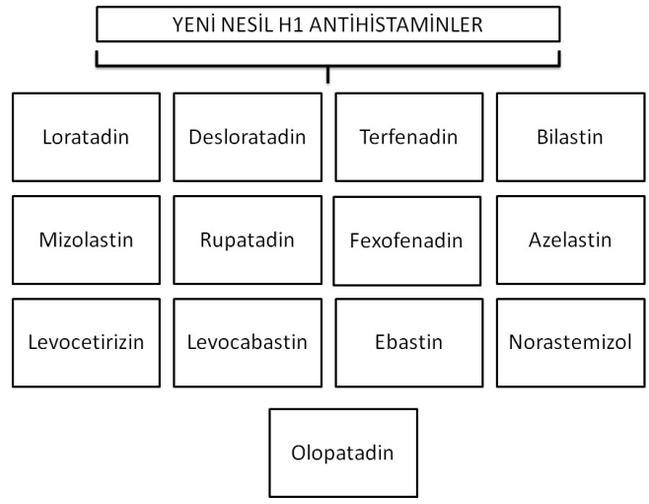
Diğerleri

H1 reseptör blokerlerin hepsi değilse de ilk jenerasyonların çoğunun gösterdikleri farmakolojik etkiler H1 reseptörlere bağlanmaları dışında etkiledikleri diğer fizyolojik olaylar ile ilişkilidir [3]. Bunlardan başta gelen muskarinik reseptörlere bağlanma kapasitelerine bağlı olarak gelişen kolinerjik etkilerdir ve ağız kuruluğu, taşikardi ve üriner retansiyona sebep olmaktadır [9].

Yeni nesil H1 reseptör blokerleri;

Yukarıda bahsettiğimiz gibi klasik H1 reseptör blokerleri allerjik hastalıkların tedavisinde ilk sırada yer almaktadır. Allerjik hastalıkların toplumun tüm bireyleri üzerinde etkili olmaları kullanılan bu ilaçların göstermiş oldukları istenmeyen etkilerden dolayı sürekli olarak yan etki ve toksisite potansiyeli daha az olan yeni ilaçların piyasaya çıkmasına neden olmaktadır. Yeni nesil H1 reseptör blokerleri Şekil 1'de [13] gösterilmektedir.

Yeni nesil H1 reseptör blokerleri 1980'lerin başında ortaya çıkmıştır ve H1 reseptörlere afinitelerinin çok yüksek olduğu, nonhistaminik reseptörlere ise daha düşük affineteye sahip oldukları ve lipofobik özellikte oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [3]. Tablo 1'de bazı yeni nesil H1 reseptör blokerlerinin farmakokinetik özellikleri gösterilmiştir. Yeni nesil H1 reseptör blokerleri daha büyük molekül ağırlığına sahip oldukları ve yağda çözünürlükleri az olduğu için serebral H1 reseptörlere afinitleri azdır [3]. Bu yüzden bu nesildeki ilaçların çoğu terapotik dozlarda açık bir şekilde SSS'de ki önemli yan etkilerden yoksundur [9, 35]. Ayrıca klasik reseptör blokerlerin muskarinik reseptörlere bağlanma kapasitelerine bağlı olarak gelişen kolinerjik etkiler, ağız kuruluğu, taşikardi ve üriner retansiyon gibi yan etkiler yeni nesil H1 reseptör blokerlerinde rapor edilmemiştir [9]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda terfenadin ve astemizolün aynı yoldan metabolize olan ilaçlarla (ketakonazol, eritromisin gibi) birlikte kullanılması ile yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere sebep



Şekil 1. Yeni nesil H1 antihitaminlerin sınıflandırılması

olduğunun gösterilmesi sonucunda Brazilya da dahil olmak üzere çoğu ülkede marketlerden geri çekilmiştir [9].

Yeni jenerasyon reseptör blokerleriin antiallerjik özelliklerinin klasiklerden daha iyi olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [9]. İkinci jenerasyon H1 reseptör blokerleri (özellikle setirizine) allerjiye duyarlı kişilerde eozinofillerin alerjen bölgeye doluşmasını inhibe etme yeteneğindedir [9, 18]. Yapılan çalışmaların bazılarında H1 reseptör blokerleri eozinofillerde ve epitelyumda adhezyon moleküllerinin ifade edilmesini değiştirdiği ve in vitro şartlarda eozinofillerin idamesini azalttığı gösterilmiştir [3]. İn vivo ve in vitroda yapılan çalışmaların bazılarında, ikinci jenerasyon H1 reseptör blokerlerin inflamatuar sitokinlerin (örn: TNF-α, IL-1ß ve IL-6) üretilmesini durdurduğu ve Th1/Th2 sitokinlerin regülasyon dengesini değiştirdiği gösterilmiştir (örn: IL-4 ve IL-13) [9].

Yeni nesil H1 reseptör blokerlerinin tedavide kullanımlarına ilişkin bazı hastalılar ve karşılaştırmaları Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Desloratadin

Desloratadin H1 reseptörlere yüksek affinitesi olan Loratadinin aktif bir metabolitidir. Yeni nesil H1 H1 reseptör blokerlerin muskarinik reseptörler ile belirgin bir etkileşmesinin olmamasına rağmen desloratadin muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi ile etkileşime girmektedir. Ayrıca aynı jenerasyondaki diğer ilaçlara göre H1 reseptörlere daha az selektivite göstermektedir [36]. Desloratadin (oral tablet) oral alındıktan sonra hızlıca absorbe edilir ve sitokrom p450 enzim yoluyla karaciğerde metabolize edilmektedir. Aynı yolla metabolize olan başka ilaçlarla (örn: eritromisin, ketakonazol) birlikte kullanıldığı zaman etkileşime

Tablo 1. Bazı Yeni Nesil H1 Reseptör Blokerlerinin Farmakokinetik Özellikleri

İLAÇLAR	Tmax (saat)	Etki süresi** (saat)	Yarılanma Ömrü (saat)	Plazma Proteinlerine Bağlanma (%)	Eliminasyon yolu	Normal yetişkin Dozu	İlaç etkilşemeleri	Doz Ayarlaması
Fexofenadin	2.6	2	14.4	60-70	safra	120-180 mg/24 saat	evet (P glycoprotein)	Böbrek yetmezliği
Levocetirizin	0.8 ±0.5	1	7± 1.5	>95	böbrek	5 mg /24 saat	yok	Karaciğer ve Böbrek yetmezliği
Desloratadin	1-3	2	27	82-87	böbrek	5 mg /24 saat	yok	Karaciğer ve Böbrek yetmezliği
Rupatadin	0.75	2	5.9	>95	safra	10 mg /24 saat	yok	Karaciğer ve Böbrek yetmezliği

Tmax: Oral uygulamadan sonra plazma konsantrastonunun maximuma ulaştığı süre.
**Eritem ve kızarıklık temel alındı.
Referans 13'den modifiye edilmiştir.

Tablo 2. AR Tedavisinde Yeni Nesil H1 Reseptör Blokerleri

Tedaviler	Sayı	Çalışma Planı	Sonuçlar	Yazar
Desloratidin/Plasebo	16	Çift körlü, paralel, 12 hafta	Desloratidin > Plasebo	Lee, 2004
Desloratidin 5	1,179	Çift körlü, paralel, 4 hafta	Etkili	Ciprandi, 2004 Maltzer, 2006 Kim, 2006
Desloratadin 1.25 (2-5 yaş)/plasebo	111	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Desloratidin > Plasebo	Bloom, 2004
Desloratadin 2.5 (6-11 yaş)/plasebo	120	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Desloratidin > Plasebo	Bloom, 2004
Desloratadin 5 + Pseudoefedrin 120/ Desloratadin 5	595	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Desloratadin +Pseudoefenrin > Desloratadin	Grubbe, 2009
Desloratidin 5/ Desloratidin 5 + Montelukast 10	20	Çift körlü, paralel, 32 hafta	Desloratidin + Montelukast= Desloratidin	M Ciebiada, 2008
Fexofenadin 120, 180/plasebo	422	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Fexofenadin > Plasebo	Van Cauvenberg, 2000 Berger, 2006
Levosetirizen 5 /Plasebo	40	Çift körlü, paralel, 4 hafta	Levosetirizen 5> Plasebo	Ciprandi, 2004,2005
Rupatadin 10 / Plasebo	249	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Rupatadin 10>Plasebo	Martinez-Cocera, 2005
Olopatadin/ Rupatadin	70	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Olopatadin > Rupatadin	Maiti, 2011
Olopatadin %6'lık nasal sprey/plasebo	1.046	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Olopatadin >Plasebo	Meltzer, 2011

Tablo 3. CU Tedavisnde Yeni Nesil H1 Reseptör Blokerleri

Tedaviler	Sayı	Çalışma Planı	Sonuçlar	Yazar
Levocetirizen 5/ levocetirizen 5 + Montelukast 10	20	Çift körlü, paralel, 32 hafta.	Levocetirizine + Montelukast= Levocetirizine	M Ciebiada, 2008
Levocetirizin 5 /Plasebo	166-106	Çift körlü, paralel, 4,6 hafta	Levocetirizin > plasebo	Kapp, 2006 Nettis, 2006
Desloratidin 5/ Desloratidin 5 + Montelukast 10	20	Çift körlü, paralel, 32 hafta.	Desloratidin + Montelukast= Desloratidin	M Ciebiada, 2008
Desloratidin 2.5 + Pseudoefedrin 120 / Desloratidin 5	598	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Desloratidin + Pseudoefedrin > Desloratidin	Re Grubbe, 2009
Levocetirizine / Loratidin	551	Meta analizi	Levocetirizine > Loratidin	Ralph Mösges, 2011
Desloratadin 5 mg/plasebo	121	Çift körlü, paralel, 6 hafta	Desloratadin > plasebo	Lachapelle 2006 Monreo, 2003
Desloratadin 2 ve 5 mg/ Plasebo	111(2-5 yaş) 120(6-11 yaş)	Çift körlü, paralel, 2 hafta	Desloratadin > plasebo	Bloom, 2004
Fexofenadin 120-180 mg /plasebo	163	Çift körlü, paralel, 4 hafta	Fexofenadin > plasebo	Kaplan, 2005
Rupatidin/plasebo	277	Çift körlü, paralel, 4 hafta	Rupatidin > plasebo	Dubertret, 2007
Olopatadin/Levocetirizin	120	Çift körlü, paralel, 9 hafta	Olopatadin > Levocetirizin	Sil, 2012
Olopatadin 5/ plasebo	97	Çift körlü, paralel, 6 hafta	Olopatadin > plasebo	Makino,2012

girme potansiyelindedir [37]. Ayrıca yemek veya greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bakımından desloratadinin etkileri uzun sürmektedir. Bu yüzden günde 1 kez alındığı zaman yeterli etki göstermektedir. Avrupa'da desloratadin; yetişkinlerde, adölesanlarda ve 2-11 yaş arası çocuklarda AR ve KÜ'nun tedavisinde kullanılmaktadır. Desloratadin'in önerilen günlük dozu yetişkin ve adölesanlarda 5 mg; 6-11 yaş arası çocuklarda 2,5 mg; 2-5 yaş arası çocuklarada 1,25 mg'dır [38]. Cilt üzerinde desloratadin ile yapılan çalışmalarda histaminin indüklediği kızarıklık ve alevlenmeyi baskılama potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir [39]. AR'li hastalarda desloratadin, plasebo ile kıyaslandığı zaman burun akıntısı ve semptomlarında önemli derecede azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir [40, 41]. Antiallerjik ve antiinflamatuar özellikleri in vivo ve in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir [42]. Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri çocuklarda yapılan çalışmalarda 5 mg desloratadin'in günlük dozda MAR [40, 43] ve PAR, [44] da etkilerini ortaya koyduğu da gösterilmiştir. Desloratadin 5 mg/gün kullanımında kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)'li hastaların semptomlarını önemli derecede azaltmaktadır ve kullanan kişilerinin sağlık kalitelerini artırmaktadır [45, 46]. DL 1.25 mg ve 2.5 mg dozları sırası ile 2 ve 5 yaş arası ve 6 ve 11 yaş arası çocuklarda AR ve KİÜ tedavisinde kullanımının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir [47]. Bu durum plasebo ile kıyasla yan etkilerin minimal insidansını desloratadin'in iyi tolere edilebilmesine bağlanmıştır [43, 44].

Yapılan başka bir çalışmada ise desloratadin'in (5 mg/d) montelukast (10 mg/d) ile kombinasyonunun kalıcı AR'li hastalarda semptomları ve hayat şartlarını düzelttiği gösterilmiştir [48]. Bir başka çalışmada desloratadin (5 mg)'nin psödoefedrin (120 mg) ile kombinasyonunun ve bireysel uygulamalarının MAR semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir [49]. Özellikle de desloratadin ve pseudoefedrin kombinasyonunun etkisinin desloratadin ve pseudoefedrinin yalnız kullanıldığı zaman gösterdiği etkiden daha yararlı olduğu kaydedilmiştir. Desloratadin ve psedoefedrinin kombinasyonunun güvenli ve iyi tolere edildiğini ayrıca ciddi bir beklenmeyen etkinin de gözlenmediği kaydedilmiştir. AR tedavisi için desloratadin ve loratadin kullanan hastalara, kullandıkları ilaç ile ilgili memnuniyet anketi yapılmış. Anket sonuçlarına göre loratadini kullanan hastaların memnun olmadıklarını ve desloratadin'in ise daha yararlı olduğu kaydedilmiştir [50]. Desloratadin'in muskarinik reseptörler ile etkileşmesi sonucu önemli olmayan antikolinerjik etkileri rapor edilmiştir [51]. Desloratadin emziren kadınlarda kullanıldığı zaman bir miktarı süt ile atıldığı için (süte geçtiği için) dikkat edilmelidir. Plasebo ile kıyaslandığı zaman desloratadin'in önemli derecede sedasyona sebep olmadığı gösterilmiştir [52].

Fexofenadin

Terfenadinin aktif metaboliti olan fexofenadin H1 reseptörlere yüksek afinite göstermektedir. Kan beyin bariyerine (KBB) geçmeyen fexofenadin, minimal olarak metabolize olmaktadır. Farmakokinetik özelliklerinden dolayı günde tek doz kullanımı yeterlidir [9, 53]. Avrupa'da fexofenadin, AR ve KÜ'in tedavisinde oral tablet formu ve süspansiyon (6 mg/ml) şekli kullanılmaktadır [54]. Fexofenadin'in önerilen günlük dozu yetişkin ve adölesanlarda 5 mg, 6-11 yaş arası çocuklarda ise günde 2 kez 30 mg'dır. Fexofenadin'in yemekten önce alınması tavsiye edilmektedir ve meyve suları ile birlikte alınması biyoyararlanımını azaltmaktadır. Fexofenadin histaminin aşırı indüklediği kızarıklık ve kabartıları potansiyel şekilde baskılamaktadır [55]. Aynı zamanda Antialerjik ve antiinflamatuar özellikleri de gösterilmiştir [56]. Yetişkinlerde çift körlü plasebo kontrollü yapılan klinik çalışmalar fexofenadin'in, 120 ile 180 mg/gün dozlarında MAR ve PAR'in tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Burun tıkanıklığı da-

hil nasal semptomları gidermektedir [57, 58]. 6 ve 11 yaş arası çocuklarda aynı yarara sahip etkilerin olduğu da gösterilmiştir (60 mg/gün) [59, 60]. Plasebo ile kıyaslandığı zaman fexofenadin (120 veya 180 mg/gün) hayat şartlarını daha iyi düzeltmektedir ve günlük yaşantımızda karşımıza çıkan histaminerjik engelleri kaldırmaktadır [61]. Çok merkezli randomize çift körlü plesebo kontrollü çalışmalarda fexofenadin in 120-180 mg/gün dozlarında KİÜ'lı hastalarda semptomları önemli derecede iyileştirme yeteneğinin olduğu [62, 63] ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir [62]. AR'in tedavisinde fexofenadin ile loratadinin etkisini kıyaslamaya yönelik yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonucuna göre; fexofenadinin AR'in tedavisinde loratadine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir [64].

fexofenadin'in kullanımı güvenilirdir ve iyi tolere edilmektedir [58, 59, 63]. Antikolinerjik etkilerden de yoksunudur [65]. fexofenadin'in diğer H1 reseptör blokerlerinden daha fazla potansiyel kardiyotoksik etkileri çalışılmıştır. Farklı dozajlarda, diğer kardiyotoksik ilaçlarla birlikte veya ayrı olarak farklı aralıklarda kullanımı sonucu kardiyovasküler güvenirliği ikna edici şekilde gösterilmiştir [66]. Plasebo ile kıyaslandığı zaman SSS'ye etkileri ile ilişkili sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda psikomotor fonksiyonlarda veya bilişsel durumlarda herhangi önemli bir yan etki bulunmamıştır [35, 67]. Benzer bir şekilde sedasyona neden olmadığı da gösterilmiştir [53].

Levocetirizin

Levocetirizine, setirizenin aktif R-enantiomeridir. H1 reseptörlere affinitesi ve selektivitesi oldukça yüksektir. Setirizinenin affinitesinden yaklaşık iki kat daha fazladır. Oral kullanıldığı zaman absorbsiyonu hızlı ve aşırı şekilde olan levocetirizine minimal düzeyde metabolize olmaktadır. Farmakolojik özellikleri bakımından uzun sürelidir ve günde 1 kez alınması yeterlidir [68]. Avrupa'da levocetirizine, AR ve KÜ'in semptomatik tedavisi için 2 yaş üzeri çocuklarda oral damla (günde 2 kez 1,25 mg) şeklinde, 6 yaş üzeri çocuklarda ise oral tablet (günde 1 kez 5 mg) formu kullanılmaktadır [69].

Levocetirizine histaminin indüklemiş olduğu kızarıklık ve alevlenmeye karşı baskılayıcı potansiyele sahiptir [39]. Antiallerjik ve antiinflamtuar etkileri in vitro ve in vivo çalışmalar ile gösterilmiştir [40]. Çift körlü ve plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre levocetirizine'in (5 mg/day) mevsimsel ve kalıcı AR'nin tedavisinde yetişkinlerde ve 6-12 yaş arası çocuklarda etkili olduğu ve aynı zamanda tüm nasal semptomları ve tıkanıklığı düzelttiği belirtilmiştir [40, 70]. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada ise levocetirizine'in (5 mg/d) montelukast (10 mg/d) ile kombinasyonunun kalıcı AR'lı hastalarda semptomları ve hayat şartlarını düzelttiği gösterilmiştir [48].

levocetirizine'in KİÜ'lı hastalarda özellikle yetişkinlerde etkili olduğu da gösterilmiştir [71, 72]. Böcek ısırmasından şiddetli etkilenen hastalardaki semptomları da hızlı bir şekilde önlediği gösterilmiştir [73]. PAR'lı ve KİÜ olan hastalarda ise levocetirizine'in yaşam kalitesini artırdığı ve aynı zamanda da bu durumlardan kaynaklanan uzun süren tedavi maliyetlerini de azalttığı gösterilmiştir [74]. Levocetirizine herhangi bir muskarinik reseptörle ve onların alt tipleri ile önemli derecede etkileşime girmez dolayısı ile dikkate değer kolinerjik etkilerden yoksundur. Bu durum levocetirizine'in güvenli olmasını ve iyi tolere edilebildiğini göstermektedir [71, 75]. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda , plasebo ile kıyaslandığı zaman levocetirizine sedasyona veya herhangi bilişsel veya psikomotor zararlı etkilere sebep olmadığı gösterilmiştir [76].

Rupatadin

Rupatadine hem H1 reseptörler ile hem de platelet activating factör (PAF) reseptörleri ile etkileşime girdiği için hem antihistamninerjik hem de anti PAF etkileri vardır. Etkisi çok hızlıdır ve uzun sürelidir, günde 1 kez kullanılmaktadır [77]. Rupatadine'un H1 reseptörlere affinitesi fexofenadine ve levosetirizin'den daha yüksektir [78]. Rupatadine'in kütanöz kullanımı ile yapılan bir çalışmada periferdeki H1 reseptörleri üzerine etkili olduğu dolayısı ile kızarıklık ve alevlenmeye iyi geldiği gösterilmiştir. Ancak bu etkisi doza bağımlı olarak değişmektedir [79]. Aynı zamanda antiallerjik ve antiinflamtuar etkileri hem in vivo hem de invitro çalışmalar ile gösterilmiştir [80]. Randomize ve kontrollü çalışmalar sonucunda rupatadine'in 10mg/gün dozunda 12 yaşındaki çocuklarda AR'nin tedavisinde etkili olduğu aynı zamanda da nasal ve nasal olmayan semptoları da düzelttiği gösterilmiştir. RUP'un bu etkisinin plasebo ve diğer etkili tedavilerle kıyaslandığı zaman daha iyi olduğu gösterilmiştir [81].

Randomize, çift körlü plasebo ile yapılan bir çalışmada rupatadine (5, 10, 20 mg 4 hafta boyunca günde tek doz)'un KİÜ'lı hastaların (12-65 yaş arası) semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir [82]. Özellikle 10 ve 20 mg dozlarında kullanılan rupatadine'in pruritisi doza bağlı olarak azalttığı kaydedilmiştir. Bu etkileri plasebo ile kıyaslandığında % 46 daha iyi olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde kızarıklığı da doza ve zamana bağlı olarak azalttığı da kaydedilmiştir. Bu çalışmada rupatadine'in uygulanan dozları arasında somnolans ve baş ağrısı üzerine önemli bir etkisi olmadığı da kaydedilmiştir. Sağlıklı gönüllü hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise tavsiye edilen dozlarda (10mg/gün) plasebo ile kıyaslandığı zaman bilişsel ve psikomotor bozukluklara sebep olan herhangi bir yan etkiye de sebep olmadığı gösterilmiştir [79]. Rupatadine'in terapötik ve supraterapötik dozlarda herhangi bir kardiyak yan etkiye neden olmadığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [83].

Benzer şekilde rupatadine kullanıldığı zaman sedasyon görülme sıklığı da aynıdır [84]. Son olarak yaşlılarda yapılan çalışmalarda eritromisin ve ketakonazol kullanımının Corrected QT Interval (QTc) aralığında önemli artışa neden olmadığı da gösterilmiştir [77]. Klinik olarak önemli kayıtların bulunmamasına rağmen rupatadine ile birlikte kullanılan ilaçların aynı metabolik yoldan metabolize olmamasına da dikkat edilmesi gerekmektedir. (örn: P450 enzim ile metabolize olan eritromisin ve ketakonazol) [77].

Olopatadin

Olopatadin hidroklorid hem H1 antihistaminerjik hem de antikolinerjik ve mast stabilizatör etikiler göstermektedir. 2008 yılında FDA tarafından onay alan olopatadin allerjik conjuktivitin neden olduğu kaşıntıyı önlemek için kullanılmaktadır . Olopatadin göz damlası, nazal sprey gibi daha çok lokal olarak kullanılmaktadır. Damla formu 6-8 saat ara ile günde 2 kez uygulanmaktadır. Oral tablet formu günde 2 kez 5 mg dozunda tavsiye edilmektedir. Oral kullanıldığı zaman çok hızlı absorbe olan olopatadin plazma pik konsantrasyonuna 0.5-2 saat içinde ulaşmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 7-9 saat arasında değişmektedir. Olopatadin'in renal klerensi düşüktür ve ilacın çoğu idrar ve feçesle değişmeden atılmaktadır. Olopatadin'in antiinflamatuar ve antiallerjik özellikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [85-90]. Randomize çift körlü plasebo ile yapılan bir çalışmada prometazin, fexofenadin ve Olopatadin'nun pisikomotor fonksiyonlar üzerine ve histamin ile indüklenen kızarıklık üzerine etkileri karşılaştırılmış ve prometazinin pisikomotor fonksiyonları önemli derecede bozduğu kaydedilmiştir [91]. Fexofenadin ve olopatadin'in ise pisikomotor fonksiyonlar üzerinde herhangi bir olumsuz et-

kisinin olmadığı kaydedilmiştir. Ayrıca olopatadin'in antihistaminerjik aktivitesinin prometazinden daha iyi olduğu yine bu çalışmada gösterilmiştir. MAR'lı hastalarda yapılan çalışmada olopatadin ile terfenadinin etkileri karşılaştırılmış ve olopatadin'in histamin ve allerjenler ile indüklenen cilt kızarıklığını terfenadine göre daha iyi düzelttiği kaydedilmiştir [92]. Randomize yapılan bir çalışmada olopatadin ile levocetirizenin KÜ üzerine klinik etkileri karşılaştırılmış ve olopatadin'in kısa süreli KÜ tedavisinde Levocetirizine göre daha etkili ve daha güvenli olduğu gösterilmiştir [93]. Japonyada allerjik konjuktivitli hastalarda yapılan bir çalışmada olopatadin'in %2'lik solusyonu günde 2 damla kullanıldığı zaman tedavide etkili olduğu gösterilmiş ve aynı zamanda ilacın kulanımının güvenli olduğu ve iyi tolere edilebildiği de yapılan çalışma ile gösterilmiştir [94]. MAR'lı hastaların tedavisinde olopatadin ve rupatadin'in etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya göre olopatadin'in MAR'in tedavisinde rupatadine göre daha etkili olduğu ve istenemeyen etkileri ise rupatadine göre daha az gösterdiği kaydedilmiştir [95]. Yapılan bir çalışmada 6-11 yaş arası çocukların MAR tedavisi için olopatadin %6'lık nasal sprey kullanılmış ve olopatadin'in MAR'in semptomlarını önemli derecede düzelttiği ve hem ailelerin hem de çocukların hayat kalitelerini düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada olopatadin'in özellikle kötü tat alma ve burun kanamasına neden olduğu en sık rapor edilen yan etkiler arasında gösterilmiştir [96]. Olopatadin'in 5 mg oral tablet formunun KÜ'li hastalarda kaşıntıyı ve semptomları önlediği gösterilmiştir [97]. Yapılan başka bir çalışmada ise olopatadin'in oral tablet formunun MAR'li hastalarda semptomları önlediği gösterilmiştir [98]. Olopatadin'in yapılan çalışmalarda baş ağrısı, bulanık görme, gözde yanma ve batma, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı gibi yan etkilerine sebep olabileceği kaydedilmiştir.

Sonuç

Günümüzde sık reçete edilen reseptör blokerlerin yan etkileri azaltılmaya çalışılmaktadır. Çünkü toplumun büyük bir bölümü üzerinde etkili olan ve yaşam kalitemizi düşüren allerjik rinit, ürtiker, cilt kızarıklığı gibi hastalıkların tedavisinde H1 reseptör blokerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni nesil reseptör blokerlerin klasik reseptör blokerlerine göre avantajları;

1. H1 reseptörlere afineteleri ve selektiviteleri daha yüksektir.
2. KBB'ye genelde geçmezler.
3. Dolayısı ile sedasyon etkileri çok az görülür.
4. H1 reseptör dışındaki reseptörlere (muskarinik vs.) etkileri çok az olduğundan kolinerjik etkileri çok azdır.
5. Emilimleri hızlıdır, iyi tolere edilebililer.
6. Etki süreleri uzun olduğu için günde 1 kez kullanılmaları yeterlidir.
7. Klasik nesillerin yapmış olduğu pek çok yan etkiyi (örn: SSS ye ve kardiyovasküler sisteme) göstermez veya dikkate alınmayacak değerde gösterirler.
8. 6 yaş üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde rahatlıkla kullanılabilir.

Yeni sentezlenen H1 reseptör blokerlerin hem göstermiş oldukları etkilerinin daha iyi olması hem de yan etkilerinin daha az olması nedeniyle klinik kullanım olarak onların güvenirliğini artırmaktadır. Ayrıca yeni nesil reseptör blokerlerin kullanımı tedavi süresince ve sonrasında hastada, ilaçlara karşı herhangi bir fobi gelişmesini de önlemektedir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007;85(5):1185-96.
2. Simons FE. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. J Allergy Clin Immunol 2003;112(4):42-52.
3. Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. J Pediatr (Rio J) 2006;82(5):173-80.
4. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in chronic allergic responses. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15(1):1-8.
5. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy 2002;32(4):489-98.
6. Brunton LL, editor. Tedavinin farmakolojik temeli: Goodman & Gilman. İstanbul: Nobel Tıp; 2008. p. 629.
7. Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report. Portland (OR)2006.
8. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. Drugs 2005;65(3):341-84.
9. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5):147-334.
10. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. Clin Exp Allergy 2003;33(9):1305-24.
11. Perzanowska M, Malhotra D, Skinner SP, Rihoux JP, Bewley AP, Petersen LJ, et al. The effect of cetirizine and loratadine on codeine-induced histamine release in human skin in vivo assessed by cutaneous microdialysis. Inflamm Res 1996;45(9):486-90.
12. Montoro J, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Davila I, Jauregui I, et al. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16(1): 124-8.
13. del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Davila I, Jauregui I, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16(1):12-3.
14. Ciprandi G, Catrullo A, Cerqueti P, Tosca M, Fiorino N, Canonica GW. Loratadine reduces the expression of ICAM-1. Allergy 1998;53(5):545-6.
15. Hoen PA, Bijsterbosch MK, van Berkel TJ, Vermeulen NP, Commandeur JN. Midazolam is a phenobarbital-like cytochrome p450 inducer in rats. The J of pharm exper therap 2001;299(3):921-7.
16. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. The New Eng j med 2004;351(21):2203-17.
17. Cuss FM. Beyond the histamine receptor: effect of antihistamines on mast cells. Clin Exp Allergy 1999;29 Suppl 354-59.
18. Marshall GD. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. J Allergy Clin Immunol 2000;106(5):303-9.
19. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. Allergy 2000;55(1):6417-27.
20. Ciprandi G, Tosca MA, Cosentino C, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. J Allergy Clin Immunol 2003;112(4):78-82.
21. Wu RL, Anthes JC, Kreutner W, Harris AG, West RE. Desloratadine inhibits constitutive and histamine-stimulated nuclear factor-kappaB activity consistent with inverse agonism at the histamine H1 Receptor. Int Arch Allergy Immunol 2004;135(4):313-8.
22. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. Clin Ther 2004;26(11):1876-89.
23. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000;55(2):116-34.
24. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet 1998;351(9111):1225-32.
25. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. J Allergy Clin Immunol 2001;108(1):2-8.
26. Segura T, Casale TB. Allergic rhinitis: basic pathophysiology and therapeutic strategies. Can J Allergy Clin Immunol 1999;58(4):318-30.
27. McCrory DC, Williams JW, Dolor RJ, Gray RN, Kolimaga JT, Reed S, et al. Management of allergic rhinitis in the working-age population. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2003;36(67):1-4.
28. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. Drug Safety 2004;27(12):883-98.
29. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. Arch Dermatol 1999;135(12):1522-5.
30. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. Drugs 2004;64(22):2515-36.
31. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado FC. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. An Bras Dermatol 2010;85(2):195-210.
32. de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmeet needs. Allergy 2008;63(10):1395-404.
33. Kayaalp SO, editor. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1998. p. 1471.
34. Kayaalp SO, editor. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1998. p. 1470.
35. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. Br J Clin Pharmacol 1999;48(2):200-6.
36. Gillard M, Christophe B, Wels B, Peck M, Massingham R, Chatelain P. H1 antagonists: ceptor affinity versus selectivity. Inflamm Res 2003;52(1):49-50.

37. Banfield C, Herron J, Keung A, Padhi D, Affrime M. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. Clin Pharmacokinet 2002;41(1):137-44.
38. Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. Drugs 2003;63(19):2051-77.
39. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Massacane P, Rogkakou A, Zanella C, et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. Int Arch Allergy Immunol 2004;135(2):143-7.
40. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. Clin Exp Allergy 2004;34(6):958-64.
41. Lee DK, Gardiner M, Haggart K, Fujihara S, Lipworth BJ. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2004;34(4):650-3.
42. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. Clin Exp Allergy 2006;36(1):52-8.
43. Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, Iezzoni D, Harris AG. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(2):363-8.
44. Kim K, Sussman G, Hebert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(3):460-5.
45. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2003;48(4):535-41.
46. Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, Roquet-Gravy PP, De Swerdt A, Boonen H, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(3):288-92.
47. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. Curr Med Res Opin 2004;20(12):1959-65.
48. Ciebiada M, Ciebiada MG, Kmiecik T, DuBuske LM, Gorski P. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18(5):343-9.
49. Grubbe RE, Lumry WR, Anolik R. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combination vs its components in seasonal allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(2):117-24.
50. Glass DJ, Harper AS. Assessing satisfaction with desloratadine and fexofenadine in allergy patients who report dissatisfaction with loratadine. BMC family practice 2003;4(1):10.
51. Howell G, West L, Jenkins C, Lineberry B, Yokum D, Rockhold R. In vivo antimuscarinic actions of the third generation antihistaminergic agent, desloratadine. BMC Pharmacol 2005;5(1):13.
52. Nicholson AN, Handford AD, Turner C, Stone BM. Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. Aviat Space Environ Med 2003;74(8):809-15.
53. Meeves SG, Appajosyula S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. J Allergy Clin Immunol 2003;112(4):69-77.
54. Simpson K, Jarvis B. Fexofenadine: a review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. Drugs 2000;59(2):301-21.
55. Boyle J, Ridout F, Meadows R, Johnsen S, Hindmarch I. Suppression of the histamine-induced wheal and flare response by fexofenadine HCl 60 mg twice daily, loratadine 10 mg once daily and placebo in healthy Japanese volunteers. Curr Med Res Opin 2005;21(9):1495-503.
56. Asano K, Kanai KI, Suzaki H. Suppressive activity of fexofenadine hydrochloride on metalloproteinase production from nasal fibroblasts in vitro. Clin Exp Allergy 2004;34(12):1890-8.
57. Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2000;30(6):891-9.
58. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2006;27(3):214-23.
59. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis--a pooled analysis of three studies. Pediatr Allergy Immunol 2004;15(3):253-60.
60. Ngamphaiboon J, Direkwattanachai C, Visitsunthorn N, Vangveeravong M, Tiensuwan M. The efficacy and safety of 30 mg fexofenadine HCl bid in pediatric patients with allergic rhinitis. Asian Pac J Allergy Immunol 2005;23(4):169-74.
61. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Okuda M, Crawford B. Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. Int Arch Allergy Immunol 2005;136(2):148-54.
62. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84(5):517-22.
63. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(6):662-9.
64. Mosges R, Konig V, Koberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis--a meta-analysis. offi j Japan Soc Allergol 2011;60(4):541-6.
65. Liu H, Zheng Q, Farley JM. Antimuscarinic actions of antihistamines on the heart. J Biomed Sci 2006;13(3):395-401.
66. Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T, Reynolds R, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. Clin Exp Allergy 1999;29(1):3212-6.
67. Hindmarch I, Shamsi Z, Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. Clin Exp Allergy 2002;32(1):133-9.
68. Tillement JP, Testa B, Bree F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. Biochem Pharmacol 2003;66(7):1123-6.
69. Hair PI, Scott LJ. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. Drugs 2006;66(7):973-96.
70. Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2005;37(1):25-9.
71. Kapp A, Pichler WJ. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. Int J Dermatol 2006;45(4):469-74.
72. Nettis E, Colanardi MC, Barra L, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol 2006;154(3):533-8.
73. Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Petman L, Kautiainen H, Herve JP, Reunala T. Levocetirizine for treatment of immediate and delayed mosquito bite reactions. Acta Derm Venereol 2006;86(4):329-31.
74. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2004;114(4):838-44.
75. Potter PC. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95(2):175-80.
76. Gandon JM, Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2002;54(1):51-8.
77. Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. Drugs Today (Barc) 2003;39(6):451-68.
78. Barrón S RI, Garcia-Rafanell J, Merios M. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2005;27(1):161-2.
79. Barbanoj MJ, Garcia-Gea C, Morte A, Izquierdo I, Perez I, Jane F. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiol 2004;50(4):311-21.
80. Queralt M, Brazis P, Merlos M, de Mora F, Puigdemont A. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. Inflamm Res 2000;49(7):355-60.
81. Martinez-Cocera C, De Molina M, Marti-Guadano E, Pola J, Conde J, Borja J, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15(1):22-9.
82. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Euro j of derma: EJD 2007;17(3):223-8.
83. Ester Donado II, Iñaki Pérez, Olga García,, Rosa Ma Antonijoan IG, Anna Solans, Juana Peña,, Barbanoj JMMJ. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. Brit J Clin Pharm 2010;69(4):1362-2125.
84. Stuebner P, Horak F, Zieglmayer R, Arnaiz E, Leuratti C, Perez I, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(1):37-44.
85. Nakano K, Takamatsu S. [Histamine produced by macrophage and T lymphocyte: a new type of signal transducer]. Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica 2001;118(1):15-22.
86. Shiraishi M, Hirasawa N, Oikawa S, Kobayashi Y, Ohuchi K. Analysis of histamine-producing cells at the late phase of allergic inflammation in rats. Immunol 2000;99(4):600-6.
87. Ikemura T, Manabe H, Sasaki Y, Ishii H, Onuma K, Miki I, et al. KW-4679, an antiallergic drug, inhibits the production of inflammatory lipids in human polymorphonuclear leukocytes and guinea pig eosinophils. Int Arch Allergy Immunol 1996;110(1):57-63. 88. Nonaka H. Effect of KW-4679, a novel antiallergic agent, on histamine H1 receptor. Jpn J Pharmacol 1993;61(1):87.
89. Sasaki Y IY, Ikemura T, Okamura K, Miyake K, Ishii H, et al. Effect of KW-4679, an novel antiallergic drug, on histamine and leukotriene release from rat perito-

neal
exudates cells. Clin Pharmacol Ther 1995;5(1):1837-49.
90. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): ligand binding and functional studies on a novel, long acting H1-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis. J Ocul Pharmacol Ther 1996;12(4):401-7.
91. Hiroyuki Kamei Al, Yukihiro N, Kazuhiro KS, Kiyofumi , Kazumitsu SYT, Toshitaka N. Effects of single therapeutic doses of promethazine, fexofenadine and olopatadine on psychomotor function and histamine-induced wheal- and flare-responses: a randomized double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. Arch Dermatol Res 2012;304(1):263-72.
92. Hamilton SA, Duddle J, Herdman MJ, Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of a new antihistaminic and antiallergic compound KW 4679 with terfenadine and placebo on skin and nasal provocation in atopic individuals. Clin Exp Allergy 1994;24(10):955-9.
93. Sil A, Tripathi SK, Chaudhuri A, Das NK, Hazra A, Bagchi C, et al. Olopatadine versus levocetirizine in chronic urticaria: an observer-blind, randomized, controlled trial of effectiveness and safety. The J dermatol treat 2012;24(6):466-72.
94. Ohno S, Ando M. [A 10-week safety and efficacy evaluation of olopatadine, 0.2% instilled twice-daily in patients with allergic conjunctivitis in Japan]. Nippon Ganka Gakkai zasshi 2012;116(9):869-79.
95. Maiti R, Jaida J, Rahman J, Gaddam R, Palani A. Olopatadine hydrochloride and rupatadine fumarate in seasonal allergic rhinitis: A comparative study of efficacy and safety. J pharm&pharmacother 2011;2(4):270-6.
96. Meltzer EO, Blaiss M, Fairchild CJ. Comprehensive report of olopatadine 0.6% nasal spray as treatment for children with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2011;32(3):213-20.
97. Makino T, Takegami Y, Rehman MU, Yoshihisa Y, Ishida W, Toyomoto T, et al. Maintenance of remission with low-dose olopatadine hydrochloride for itch in well-controlled chronic urticaria. Clin, cosme invest derm 2012;5(1):141-6.
98. Yamamoto H, Yamada T, Kubo S, Osawa Y, Kimura Y, Oh M, et al. Efficacy of oral olopatadine hydrochloride for the treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Allergy Asthma Proc 2010;31(4):296-303.