



ستی ریزین و لوو ستی ریزین: H₁ - بلاکرهای جدید

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ کلیات آنتی هیستامین ها

هیستامین در سال ۱۹۱۰ تعیین هویت شده و در دهه ۱۹۲۰ به عنوان میانجی اصلی پاتوژن برای بیماری‌های آلرژیک شناخته شد. اولین دارویی که بتواند اثر هیستامین را خنثی کند در سال ۱۹۳۳ در ضمن ابداع مدل حیوانی خوکچه هندی برای آنافیلاکسی در انسیتوپاستور (پاریس - فرانسه) توسط Ernest Fourneau و Danie Bovet کشف شده و به همین جهت بووت در سال ۱۹۵۷ جایزه نوبل را دریافت کرد. این دارو پی‌پراوکسان (piperoxan) بود که مورد مصرف بالینی پیدا نکرد ولی به دنبال کشف این دارو، اولین دارو در سال ۱۹۳۷ وارد کلینیک شد و از سال ۱۹۴۲ تا ۱۹۸۱ بیش از ۴۰ داروی H₁ - بلاکر وارد بازار مصرف شدند. این داروها آنتاگونیست‌های رقابتی برگشت‌پذیر

هیستامین روی گیرنده‌های H₁ می‌باشند که اثر هیستامین آندوژن برای ایجاد واکنش‌های آلرژیک را خنثی می‌کنند. باید تاکید کرد که اطلاق نام آنتی هیستامین به یک دارو، به این معنی نیست که دارو، اثر هیستامین را روی همه زیر نوع‌های گیرنده هیستامین یعنی گیرنده‌های H₁, H₂, H₃ و H₄ خنثی می‌کند، بلکه به این معنی است که اثر هیستامین را فقط روی گیرنده‌های H₁ خنثی می‌کند و به این جهت بهتر است برای این داروها به جای استفاده از کلمه «آنتی هیستامین» از کلماتی چون H₁ - بلاکرها، آنتاگونیست‌های H₁، آنتاگونیست‌های گیرنده H₁ و یا H₁ - آنتی هیستامین استفاده شود. با اثر هیستامین به روش‌های دیگر نیز می‌توان مقابله کرد. به عنوان مثال در موقع بروز شوک آنافیلاکتیک، اثرات هیستامین، با تزریق اپی‌نفرین (آدرنالین) خنثی

به اسامی H₁ - بلاکرهای نسل اول، نسل دوم و نسل سوم قرار می‌دهند (جدول ۱).

با توجه به این که H₁ - بلاکرهای نسل اول ایجاد اختلال در عمل کرد CNS و خواب آلودگی و آسیب cognitive function کرده و اثرات آنتی‌موسکارینی ایجاد می‌کنند، داروهایی سنتز شده‌اند (نسل ۲ و ۳) که اثرات جانبی نسل اول را نداشته و امروزه از این داروها در کلینیک برای درمان انواع بیماری‌های آلرژیک مثل رینیت آلرژیک فصلی و مداوم و کهیر استفاده می‌شود. در سال ۱۹۹۷ فروش سالانه این H₁ - بلاکرها برای درمان رینیت آلرژیک که از بیماری‌های با شیوع زیاد در آمریکا است ۳ بلیون دلار بوده است. از بین این داروها لوراتادین و فکسوفنادین پرمصرف‌ترین داروهای نسخه شده برای درمان رینیت آلرژیک بوده است. FDA، فکسوفنادین، لوراتادین و ستی‌ریزین را به‌عنوان داروهای OTC اعلام کرده است.

H₁ - بلاکرها در کلینیک برای خنثی کردن اثرات آلرژیک هیستامین مثل رینیت آلرژیک التهاب ملتحمه چشم، بیماری‌های آلرژیک پوست مثل درماتیت تماسی، آنژیوادم، اسهال، خارش (درماتیت خانوادگی و گزش حشرات)، واکنش‌های آنافیلاکتیک یا آنافیلاکتوئید (به‌عنوان درمان فرعی)، تهوع و استفراغ (H₁ - بلاکرهای نسل اول) و ایجاد سدیشن و خواب (H₁ - بلاکرهای نسل اول) مصرف می‌شوند. H₁ - بلاکرها، با توجه به شدت موارد آلرژیک می‌توانند از راه موضعی (قطره بینی، قطره چشمی) یا از راه سیستمیک مصرف شوند. گزارش شده که برای

می‌شود (آنتاگونیسم فیزیولوژیک) یا با مصرف داروهای تثبیت‌کننده غشاء مست سل‌ها (مثل کرومولین سدیم) می‌توان از آزاد شدن هیستامین جلوگیری نمود، ولی به این داروها، آنتی‌هیستامین H₁ - بلاکر اطلاق نمی‌شود.

در واکنش‌های آلرژیک، یک آلرژن با ایمونوگلوبولین E موجود در سطح مست سل‌ها و بازوفیل‌ها ترکیب شده و نهایتاً باعث دگرانوله شدن این سلول‌ها و آزاد شدن هیستامین و مدياتورهای (میانجی‌های) دیگر از مست سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شوند. وقتی هیستامین آزاد شد می‌تواند با گیرنده‌های هیستامینی H₁ در ناحیه آزاد شده و یا در بافت‌های دور دست ترکیب شده و اثراتی چون خارش، هیپوتانسیون، برافروختگی سردرد، تائیکاردی، انقباض عضلات صاف روده و ریه، افزایش نفوذپذیری عروق و تشدید درد ایجاد کند. H₁ - بلاکرها می‌توانند این اثرات را خنثی کنند. این داروها از علائم رینیت آلرژیک عمدتاً علایمی چون رینوره (ترشح از بینی)، خارش و عطسه را که به مربوط به واکنش مرحله آغازی (early-Phase reaction) هستند تسکین می‌دهند ولی در کنترل احتقان بینی، که مربوط به واکنش مرحله تاخیری (Late-Phase reaction) می‌باشد کارایی کمتری دارند. در بعضی از موارد آلرژی مثل آنافیلاکسی و آنژیوادم، علائم آلرژیک به قدری شدید هستند که می‌توانند زندگی را تهدید کنند و لذا برای خنثی کردن اثرات هیستامین در این موارد، نیاز به مصرف اپی‌نفرین و هیدروکورتیزون نیز می‌باشد.

امروزه H₁ - بلاکرهای مختلف را در سه گروه

جدول ۱ - انواع H₁ - بلاکرهاى نسل اول

توضیحات	نمونه‌ها	گروه
اولین گروه H ₁ - بلاکرها که مصرف بالینی موثر داشتند.	مپیرامین (پیریل آمین) آنتازولین	اتیلن دی آمین‌ها
اثرات آنتی‌موسکارینی و خواب‌آوری قابل توجه دارند. عوارض گوارشی خیلی کم ایجاد می‌کنند.	دی‌فن‌هیدرامین، کاربینه‌کسامین، دوکسیل آمین، کلماستین، دیمن‌هیدرنیات	اتانول آمین‌ها
ایزومریسم (همپاری) عامل قابل توجهی در فعالیت داروهای این گروه است. به‌طوری‌که E-triprolidine، ۱۰۰۰ برابر قوی‌تر از Z-triprolidine است. این تفاوت مربوط به نحوه سوارشدن دارو روی گیرنده H ₁ است. اثر خواب‌آوری این گروه کمتر بوده ولی وقوع اثر پارادوکس (تحریک CNS) این‌ها بیش‌تر است.	فنیرامین، کلرفنیرامین، دکسی کلرفنیرامین، برم‌فنیرامین، تری‌پرولیدین	آلکیل آمین‌ها
داروهای این گروه، اثرات آنتی‌موسکارینی قابل توجه دارند. غالباً برای درمان بیماری مسافرت، سرگیجه، تهوع و استفراغ مصرف می‌شوند.	سایکلیزین، کلر‌سایکلیزین، هیدروکسی‌زین، مکلیزین	بی‌برازین‌ها
	پرومتازین، آلیممازین (تری‌مپرازین)، سیپروهپتادین، آزاتادین، کتوتیفن	سه حلقه‌ای‌ها و چهار حلقه‌ای‌ها

کلاسیک نیز نامیده می‌شوند، نسبتاً ارزان قیمت بوده و براحتی در دسترس می‌باشند. ساختار شیمیایی مشترک آن‌ها، حاوی دو حلقه آروماتیک است که به یک کربن، نیتروژن یا C=O متصل شده است. (شکل ۱).

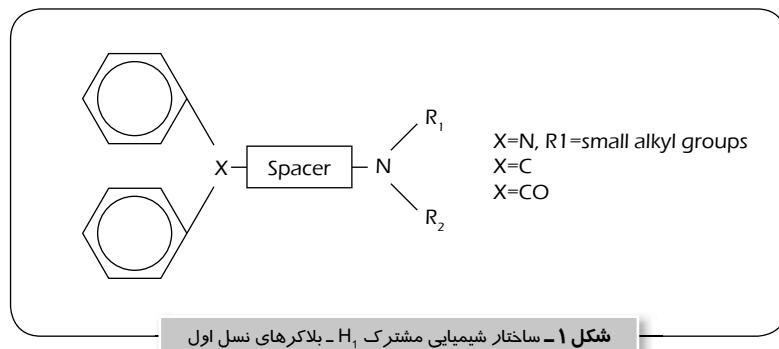
روابط بین X و آمین، معمولاً دو یا سه کربن خطی، حلقه، شاخه‌دار اشباع شده یا اشباع نشده است. روی آمین، استخلاف‌های آلکیل کوچک

درمان سرفه ناشی از سرماخوردگی، فرآورده‌های آنتی‌هیستامین - دکونژسانت حاوی H₁ - بلاکرهاى نسل اول موثرتر از آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم و سوم می‌باشند.

■ H₁ - بلاکرهاى نسل اول

(Sedating antihistamines)

داروهای این گروه که به‌نام آنتی‌هیستامین‌های



دید، ایجاد ناهماهنگی، یبوست، دهان خشک تاکیکاردی، ایجاد حالت متناقض تحریکی (Paradoxical excitement)، بی‌خوابی، افوریا احتباس ادراری، لرزش (تره‌مور) و غیظ شدن ترشحات برونشی می‌باشند. H₁ - بلاکرهای نسل دوم و سوم به‌مراتب اثر انتخابی‌تر روی گیرنده H₁ - محیطی داشته و در مقایسه با داروهای نسل اول قابل تحمل‌تر می‌باشند. عادی‌ترین اثر جانبی برای نسل‌های جدید ایجاد احساس خستگی سردرد، تهوع و خشکی دهان است. اثرات جانبی تنفسی و گوارشی H₁ - بلاکرهای نسل ۲ و ۳ کمتر از نسل اول می‌باشد.

■ H₁ - بلاکرهای نسل دوم

داروهای این گروه به‌علت حلالیت کم در چربی از سدخونی مغز چندان قابل عبور نبوده و لذا دسترسی به گیرنده‌های H₁ در مغز پیدا نمی‌کنند درحالی‌که با اثر روی گیرنده‌های H₁ محیطی، باعث خنثی شدن اثر هیستامین در بافت‌های محیطی می‌شوند. این

مثل متیل وجود دارد. خصلت کایرالی (Chirality) X می‌تواند قدرت و اثر انتخابی دارو بر گیرنده‌های H₁ را افزایش دهد. برای آن که قدرت دارو حداکثر باشد، دو حلقه آروماتیک باید در دو صفحه متفاوت جهت‌گیری داشته باشند. اثرات جانبی ایجاد شده با H₁ - بلاکرهای نسل اول، بیشتر مربوط به توانایی عبور آن‌ها از سدخونی مغزی و نداشتن selectivity برای گیرنده‌های H₁ است. با توجه به این که هیستامین در مغز ایجاد کننده حالت بیداری و هوشیاری است، خنثی کردن اثرات آن در CNS می‌تواند ایجاد خواب‌آلودگی و اختلال در عمل کرد سایکوموتور و شناختی کند. در ۲۰ سال گذشته شرکت‌های داروسازی، اقدام به تولید H₁ - بلاکرهای جدیدی کرده‌اند که حلالیت در چربی کمتری داشته و لذا از سدخونی مغزی کمتر عبور کرده و خواب‌آلودگی کمتری ایجاد کنند (non-sedating antihistamines).

عوارض جانبی دیگر H₁ - بلاکرهای نسل اول شامل سرگیجه، وز وز کردن گوش، تاری

ضدالتهابی و ایمنولوژیکی متفاوت از H_1 - بلاکرهاهای نسل دوم دارد. این اثر مزاد می‌تواند علت اثر برتر این دارو در اصلاح احتقان بینی باشد.

دوز مصرفی ستی‌ریزین 10mg در روز فکسوفنادین 60 میلی‌گرم دوبار در روز، لوراتادین 10 میلی‌گرم در روز و دس‌لوراتادین 5 میلی‌گرم در روز می‌باشد.

■ موارد منع مصرف H_1 - بلاکرها

H_1 - بلاکرهاهای نسل اول در صورت وجود هیپرسنسیتیویته به آن‌ها، گلوکوم با زاویه اولیه تنگ، هیپرتروفی پروستاتیک علامت‌دار، انسداد گردن مثانه، آسم ممنوع است. مصرف این داروها همراه با $MAOI_5$ و در نوزادان و مادران شیرده باید با احتیاط مصرف شود. H_1 - بلاکرهاهای نسل دوم و سوم نیز در افرادی که نسبت به آن‌ها هیپرسنسیتیو باشند ممنوع است. دس‌لوراتادین نیز در بیماران هیپرسنسیتیویته لوراتادین نباید مصرف شود. در افراد هیپرسنسیتیو به هیدروکسی‌زین (H_1 - بلاکرها)، ستی‌ریزین و لووستی‌ریزین نیز نباید مصرف شوند.

■ ستی‌ریزین و لووستی‌ریزین

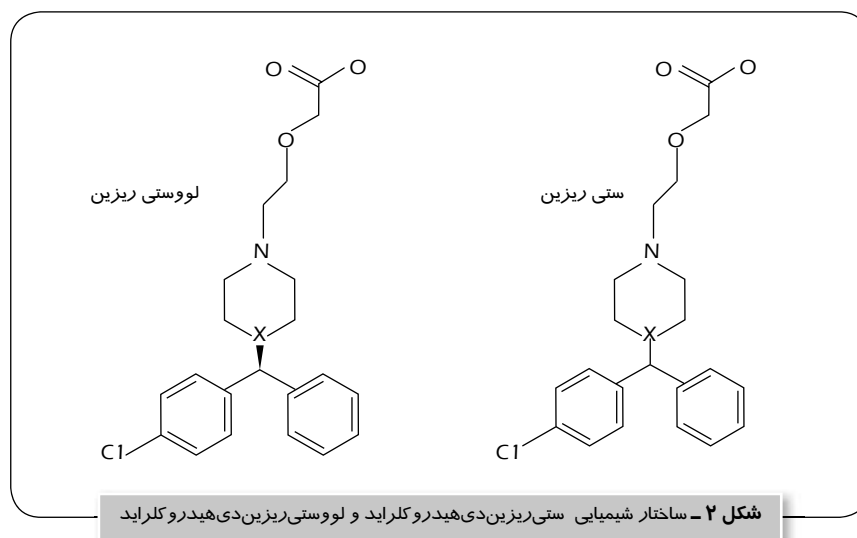
(Cetirizine and Levocetirizine)

ستی‌ریزین دی‌هیدروکلراید (Zyrtec) آنتاگونیست انتخابی H_1 - رسپتور است که یک ترکیب راسمیک می‌باشد و ساختار شیمیایی آن در شکل (۲) نشان داده شده است. لووستی‌ریزین دی‌هیدروکلراید (شکل ۲) دارای یک مرکز کایرال

داروها، اثر چندانی روی گیرنده‌های موسکارینی نیز ندارند. از داروهای این گروه که مصرف سیستمیک دارند ترفنادین، آستمیزول، آکریواستین، میزولاستین لوراتادین و ستی‌ریزین و داروهایی که مصرف دارند مثل آزه‌لاستین، لووکاباستین و اولوپاداتین می‌باشند. ترفنادین و آستمیزول به علت بروز بعضی حوادث قلبی عروقی شدید و ایجاد آریتمی بطنی از نوع torsade de pointes از بازار مصرف خارج شد. داروهای نسل‌های جدید، علاوه بر ایجاد آنتاگونیسم روی گیرنده H_1 ، اثرات دیگری مثل دخالت در آزادشدن میانجی از مست سل‌ها دارند که این اثر را از طریق مهار ورود کلسیم به داخل مست سل‌ها یا بازوفیل‌ها و یا از طریق مهار آزادشدن یون کلسیم داخل سلولی در داخل سلول‌ها اعمال می‌کند. این داروها هم‌چنین می‌توانند واکنش آلرژیک Late-phase را از طریق اثر روی لوکوترین‌ها یا پروستاگلاندین‌ها، یا از طریق ایجاد اثر ضد فاکتور فعال‌کننده پلاکت، مهار کنند.

■ H_1 - بلاکرهاهای نسل سوم

H_1 - بلاکرهاهای نسل سوم انانتیومرهای فعال داروهای نسل دوم (لووستی‌ریزین) یا متابولیت‌های فعال نسل دوم (دس‌لوراتادین و فکسوفنادین) می‌باشند و ادعا می‌شود که کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتر دارند. همه این داروها مصرف سیستمیک دارند. در مطالعات خارج از بدن نشان داده شده که دس‌لوراتادین اثرات مستقیم روی مدیاتورهای التهابی مثل مهار بیان (ICAM - 1) (Intra cellular adhesion molecule) در سلول‌های اپی‌تلیال بینی دارد و لذا فعالیت‌های



روزی یک قرص ۱۰mg ستی‌ریزین را به مدت ۱۰ روز دریافت کرده‌اند غلظت C_{max} متوسط آن ۳۱۱ng/ml بوده است؛ غلظت C_{max} متوسط برای لووستی‌ریزین پس از مصرف قرص ۵mg برابر ۲۰۴ng/ml بوده است. ستی‌ریزین متابولیسم کبدی محدودی دارد. نیمه عمر حذف آن ۸/۳ ساعت می‌باشد. لووستی‌ریزین نیز متابولیسم کبدی محدودی دارد و کمتر از ۱۴ درصد آن در کبد متابولیزه می‌شود و لذا مصرف توام آن با داروهای مهارکننده آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو در کبد تداخل قابل توجهی ایجاد نمی‌کند. نیمه عمر حذف لووستی‌ریزین در انسان حدود ۸ ساعت می‌باشد. راه اصلی دفع دارو و متابولیت‌های آن ادرار است. حجم توزیع دارو حدود ۰/۴ L/kg است که نشان

بوده و انانتیومر R (انانتیومر فعال) ستی‌ریزین هییدروکلراید راسمیک می‌باشد که به نام تجاری Zyzol وارد بازار مصرف شده است. قرص‌های ستی‌ریزین دی‌هیدروکلراید ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی بوده و با قرص‌های لووستی‌ریزین دی‌هیپیدروکلراید ۵ میلی‌گرمی می‌باشند. شربت ستی‌ریزین حاوی 5mg/5ml و شربت لووستی‌ریزین حاوی 2.5mg/5ml می‌باشد. فرمول شیمیایی ستی‌ریزین دی‌هیدروکلراید و لووستی‌ریزین دی‌هیدروکلراید به صورت C₂₁H₂₅ClN₂O₃·2H₅ می‌باشد.

ستی‌ریزین متابولیت حاصل از هییدروکسی‌زین در بدن انسان است. ستی‌ریزین سریع جذب می‌شود و حدود یک ساعت پس از مصرف خوراکی، حداکثر غلظت خونی خود را ایجاد می‌کند. در افرادی که

می‌دهد دارو تقریباً در کل آب بدن توزیع می‌شود. میزان اتصال این دو دارو به پروتئین‌های خون ۹۳ درصد است.

یا مهارری روی سیستم سیتوکروم P450 ایجاد نمی‌کنند.

■ کارایی بالینی H₁ - بلاکرها (Clinical efficacy of H₁- blockers)

انتخاب آنتی‌هیستامین‌ها در درمان بیماری‌های آلرژیک مثل رینیت آلرژیک یا کهیر، بیشتر بر مبنای قیمت، فرکانس دوز، میزان دسترسی و موارد منع مصرف و اثرات جانبی آن‌ها صورت می‌گیرد.

■ تداخل اثر H₁ - بلاکرها

جدول (۲) انواع تداخل اثر H₁ - بلاکرها با داروهای دیگر را نشان می‌دهد. ستی‌ریزین و لووستی‌ریزین با داروهای دیگر تداخلی ایجاد نمی‌کنند. این داروها اثر القایی

جدول ۲ - تداخل اثرهای H₁ - بلاکرها با داروهای دیگر

تایید تداخل	داروی هدف تداخل	داروی عامل تداخل
تشدید تضعیف CNS. این تداخل با H ₁ - بلاکرها نسل ۲ و ۳ خیلی کم است.	الکل، داروهای تضعیف CNS	H ₁ - بلاکرها
افزایش غلظت پلاسمایی داروی هدف	لوراتادین	فلوکونازول، ایتراکونازول
افزایش غلظت پلاسمایی داروی هدف	دس‌لوراتادین	کتوکونازول، میکونازول
افزایش غلظت پلاسمایی داروی هدف	لوراتادین	سایمتیدین
کاهش اثر لوودوپا	پرومتازین	لوودوپا
افزایش غلظت پلاسمایی داروی هدف	لوراتادین دس‌لوراتادین	ازی‌ترومایسین کلاری‌ترومایسین اریترومایسین
تشدید اثر آنتی‌موسکارینی و خواب آوری H ₁ - بلاکرها، می‌تواند منجر به افت فشار خون و اثرات جانبی اکستراپیرامیدال شود	H ₁ - بلاکرها نسل اول	فنلزین، ایزوکربوکسازید ترانیل‌سیپرومین
افزایش غلظت خونی داروهای هدف	H ₁ - بلاکرها نسل اول لوراتادین	رتیناویر، ایندیناویر ساکوئیناویر و نل‌فیناویر
افزایش غلظت خونی داروهای هدف	H ₁ - بلاکرها نسل اول	فلوکستین، فلوواکسامین نفازودون، پاروکستین سرتالین

H₁ - بلاکر یک داروی دکونژسانت مثل پسدوافدرین به درمان اضافه شود. فرآورده‌های حاوی H₁ - بلاکرهاى نسل دوم و یک داروی ضد احتقان خوراکی (Oral decongesant) ساخته شده تا احتقان بینی را در رینیت آلرژیک کاهش دهد. از دس‌لوراتادین در حال حاضر فرآورده مرکب با یک دکونژسانت خوراکی وجود ندارد ولی شاید در آینده این نوع فرآورده ساخته شود. آنتی‌دوت برای H₁ - بلاکرها وجود ندارد و بنابراین، در موارد مسمومیت با این داروها، درمان علامتی و حمایتی صورت می‌گیرد. ستی‌ریزین و لووستی‌ریزین به‌طور موثری توسط دیالیز از بدن خارج نمی‌شوند. دوز کشنده ستی‌ریزین و لووستی‌ریزین در موش‌های سوری ۲۴۰ mg/kg (۲۰۰ برابر حداکثر دوز توصیه شده برای بزرگسالان) است.

همه داروهای نسل اول در مقایسه با داروهای نسل دوم و سوم، قیمت مناسب‌تری داشته و به‌صورت داروهای OTC قابل دسترسی می‌باشند. H₁ - بلاکرهاى نسل دوم و سوم کارایی بالینی خوب و بدون ایجاد اثر خواب‌آوری می‌باشند. در یک مطالعه، اثرات فکسوفنادین، دی‌فن‌هیدرامین، الکل و دارونما، روی نحوه رانندگی افراد مطالعه شده و نشان داده شده است که در افرادی که فکسوفنادین و دارونما دریافت می‌کردند توانایی رانندگی یکسان بوده و در افرادی که دی‌فن‌هیدرامین دریافت می‌کردند توانایی رانندگی مشابه افراد تحت درمان با الکل بوده است.

برای مقایسه کارایی و سلامتی H₁ - بلاکرهاى نسل اول با نسل دوم و سوم مطالعات کافی انجام نشده است. در دو مطالعه بالینی، کارایی ستی‌ریزین یا لوراتادین در درمان کهیر ایدیوسنکراتیک‌مزمین قابل مقایسه با هیدروکسی‌زین بوده است. در این مطالعه میزان خواب‌آلودگی و خشکی دهان با ستی‌ریزین و لوراتادین کمتر از هیدروکسی‌زین بوده است. در کنترل رینیت آلرژیک، همه آنتی‌هیستامین‌های خوراکی در تسکین عطسه رینوره، خارش در بینی و چشم، ترشح پشت بینی (Postnasal discharge) یا التهاب ملتحمه موثر بوده ولی در تسکین احتقاق بینی خیلی کم موثر بوده‌اند. آزه‌لاستین (Azelastine) تنها آنتی‌هیستامین موضعی است که در آمریکا مصرف می‌شود و سودمندی بیشتری در احتقاق بینی داشته و باعث کاهش واکنش‌های آغازی و تاخیری در بیماران شده است. توصیه شده که در درمان رینیت آلرژیک در صورتی که انسداد نازال وجود داشته باشد با

منابع

1. Drug Use Research and management, Oregon state, College of pharmacy. Antihistamins, H₁ receptor class review; 2002; 1-10.
2. McClellan K. Jarvis B. Drugs 2001; 61(6): 786-796.
3. Nottis E. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, Placebo-controlled study. Br J Dermatol 2006; 155 (3): 533 - 538.
4. Pfizer labs monograph. Cetirizine hydrochloride (Zyrtec); 2006; 1 - 14.
5. Slater JW. Second-generation antihistamins: A Comparative review. Drugs 1999; 57(1): 31-43.
6. Vena GA. Fexofenadine in chronic idiopathic Urticaria: A Clinical and immunohistochemical evaluation. Int J Immunopathol pharmacol 2002; 15(3): 217-225.
7. Wikipedia, The free encyclopedia. H₁- antagonists; 2008; 1-5.