

دانستنی‌هایی درباره بی‌لاستین و کاربرد آن در درمان رینیت و کهیر

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

مدت مشخصات فارماکولوژیک آن‌ها با گذشت زمان تکمیل شده است. اصطلاح آنتی‌هیستامین یک اصطلاح رسا و دقیق نیست. زیرا وقتی گفته می‌شود دارویی آنتی‌هیستامین است این مفهوم برداشت می‌شود که باید بتواند همه اثرات هیستامین را خنثی کند. در حالی که دارویی وجود ندارد که بتواند اثر هیستامین را روی همه زیر نوع‌های گیرنده هیستامین (H_1, H_2, H_3, H_4) خنثی کند. در واقع، آنتی‌هیستامین‌های مرسوم داروهایی هستند که اثر هیستامین را فقط روی گیرنده‌های H_1 خنثی می‌کنند. امروزه برای معرفی این داروها از اصطلاحات مختلف مثل آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 ، H_1 -بلاکرها و H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها استفاده می‌شود که بنا به دلایلی که بعداً اشاره خواهد شد،

۱- رینیت آلرژیک و کهیر از بیماری‌های آلرژیک شایع هستند که در کیفیت زندگی بیمار اثر منفی دارند. عامل کلیدی در ایمونوپاتوژنز بیماری‌های آلرژیک، ایمونوگلوبولین E (IgE) است که با استقرار در سطح مست سل‌ها (mast cells) و بازوفیل‌ها و ترکیب شدن آن با آلرژن، باعث فعال شدن این سلول‌ها و آزاد شدن موادی به نام مدياتورها از جمله هیستامین شده و باعث بروز علائم آلرژیک می‌شود. با توجه به این که هیستامین نقش اصلی در بروز پاسخ‌های آلرژیک دارد، بیشتر بیماری‌های آلرژیک از جمله رینیت (التهاب مخاط بینی) و کهیر توسط آنتی‌هیستامین‌ها درمان می‌شوند.

۲- آنتی‌هیستامین‌ها بیش از ۷۰ سال است که در کلینیک مورد مصرف دارند و در این

که علاوه بر اثر H_1 -آنتی‌هیستامین، اثرات آنتی‌موسکارینی، اثر آنتی‌آدرنرژیک و آنتی‌سروتونین داشته و در ضمن، عیب بزرگ آن‌ها، توانایی برای عبور از سد خونی مغزی و دخالت در نقش اعصاب هیستامینرژیک در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. یادآوری می‌شود که در مغز انسان، در هسته tuberomamillar اعصابی وجود دارند که به‌عنوان ناقل، هیستامین آزاد کرده و گیرنده‌های H_1 -هیستامین را در مخ، مخچه، هیپوفیز قدامی و نخاع شوکی تحریک کرده و باعث ایجاد حالت تحریکی در سیکل دوره‌ای خواب و بیداری، تقویت یادگیری و حافظه شده و در ضمن، نقش‌هایی در تعادل مایع، کاهش دادن اشتها، کنترل دمای بدن، آزاد شدن ACTH (آدرنوکورتیکوتروفیک هورمون) در مواقع استرس و بتآندروفین از غده هیپوفیز می‌شود و بنابراین، تعجب‌آور نیست که مصرف H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل اول که از سد خونی مغزی عبور می‌کنند، در همه این اثرات هیستامین مداخله کنند.

۵ - هیستامین در CNS

آزاد شدن هیستامین در CNS در طول روز باعث حالت بیداری و تحریکی شده و کم شدن آزادی هیستامین در شب باعث کاهش حالت تحریکی و بیداری می‌شود. بنابراین، وقتی از H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل اول در طول روز استفاده شود، باعث ایجاد خواب‌آلودگی، تسکین روانی (Sedation)، سرگیجه، حالت خستگی و کم شدن تمرکز و حافظه می‌شوند. وقتی این داروها شب هنگام مصرف شوند، باعث ایجاد خواب‌آلودگی

اصلاح H_1 -آنتی‌هیستامین مناسب‌ترین است. **۳ - گیرنده‌های H_1 -هیستامین** از نوع گیرنده‌های (G-Protein Coupled Receptors) GPCR هستند که با تحریک آن‌ها IP_3 و نهایتاً کلسیم در درون سلول‌های هدف افزایش می‌یابد. ژن مولد این گیرنده‌ها مسؤوول تولید یک پروتئین مرکب از ۴۸۷ اسید آمینه با جرم ملکولی ۵۵/۸ کیلو دالتون است. گیرنده H_1 -هیستامین یک پروتئین Seven transmembrane domains است که دو حالت فعال و غیرفعال آن در حال تعادل هستند. هیستامین با اتصال به دُمین‌های III و IV این گیرنده، آن را بیشتر به حالت فعال در می‌آورد. H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها که ساختار شیمیایی مشابه هیستامین ندارد، اتصال هیستامین به این گیرنده را آنتاگونیست نمی‌کنند بلکه به جایگاه‌های متفاوت روی آن متصل شده و اثر متضاد ایجاد می‌کنند. به‌عنوان مثال، سستی ریزین با اتصال به Transmembrane domaine های IV و VI، گیرنده را بیشتر در حالت غیرفعال نگه می‌دارند و بنابراین، H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها در واقع، آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 -هیستامین نبوده بلکه آگونیست معکوس (inverse agonist) این گیرنده هستند که با اتصال به آن، مخالف اثر هیستامین را ایجاد می‌کنند و به این دلیل اطلاق H_1 -آنتی‌هیستامین به این داروها صحیح‌تر به نظر می‌رسد.

۴ - H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل ۱

داروهایی مانند دیفن‌هیدرامین، دیمن‌هیدرینات، کلرفنیرامین، پرومتازین، مپیرامین، هیدروکسی‌زین و... جزو H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل اول هستند

و کاهش طول خواب REM (رویا دیدن) شده و در صبح روز فردا نیز اثرات خماری از آن‌ها در شخص باقی می‌ماند.

۶ - مصرف H_1 - آنتی‌هیستامین‌های نسل ۱ در بچه‌ها:

در سال‌های اخیر مصرف H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها نسل اول در بچه‌ها زیر سؤال رفته است. در آمریکا گزارش‌هایی از وقوع حوادث جدی و غالباً تهدیدکننده زندگی از مصرف پرومتازین در بچه‌ها وجود داشته که باعث شده در سال ۲۰۰۴ یک Boxed warning به برچسب پرومتازین اضافه شود که در این اخطار، ممنوعیت مصرف پرومتازین برای بچه‌های کوچک‌تر از ۲ سال و احتیاط بیشتر در ارتباط با مصرف آن در بچه‌های ۲ ساله یا بالاتر گنجانده شده است. در سال ۲۰۰۹ در بریتانیا نیز توصیه شده که فرآورده‌های حاوی H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل اول برای درمان سرفه و سرماخوردگی نباید در بچه‌های زیر ۶ سال مصرف شوند، زیرا بین سودمندی و خطرات ناشی از آن‌ها تراز مطلوب نبوده است. در بیش از ۳۰۰۰ نفر از مصرف‌کنندگان این داروها، عوارض نامطلوب گزارش شده و برای دی فن هیدرامین ۲۷ مورد و برای کلرفنیرامین ۱۱ مورد مرگ، گزارش شده است.

۷ - H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم

در دهه ۱۹۸۰ با کشف نسل دوم H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها، پیشرفت بزرگی در زمینه H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها صورت گرفت. چون

این نسل از H_1 -آنتی‌هیستامین‌ها از سد خونی مغزی نفوذ محدودی دارند، خاصیت تسکینی (Sedative) آن‌ها حداقل بوده و یا اصلاً بدون اثر تسکینی هستند (nonsedating). در ضمن، این داروها به‌طور انتخابی روی گیرنده H_1 -هیستامین اثر داشته و هیچ‌گونه اثر آنتی‌موسکارینی (آنتی‌کولینرژیک) ندارند. نمونه این داروها ستی‌ریزین، دس‌لوراتادین، اباستین، فکسوفنادین و لووستی - ریزین و لوراتادین می‌باشند و اخیراً داروی جدیدی به نام بی‌لاستین® (Bilaxten) به جمع این داروها اضافه شده است.

۸ - انتخاب از بین H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم بر اساس کارایی خوب (good efficacy)، آغاز اثر سریع، طول اثر کافی و عاری بودن از اثرات ناخواسته انجام می‌گیرد که این موارد با توجه به مطالعه‌های پیش بالینی (Preclinical)، فارماکوکینتیکی و بالینی داروها مشخص می‌شوند. مطالعه‌های پیش بالینی نشان داده که بی‌لاستین فعالیت H_1 -آنتی‌هیستامین داشته و این اثر را با ویژگی بالایی روی گیرنده‌های H_1 نشان داده ولی روی گیرنده‌های دیگر اثری نداشته یا اثر خیلی کمی دارد. به موجب این مطالعه‌ها، بی‌لاستین خواص ضدالتهابی نیز دارد.

۹ - بی‌لاستین (Bilastine)

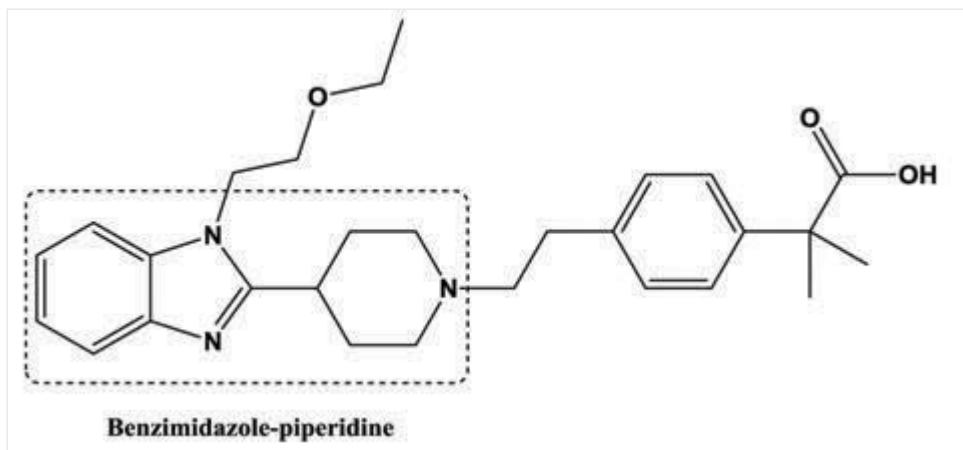
اثر بی‌لاستین روی گیرنده H_1 -هیستامین بیشتر از بقیه H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم، انتخابی است. پس از مصرف خوراکی، زمان لازم برای ایجاد غلظت حداکثر $T_{max} = 1.3h$ است. نیمه

دارد. به دنبال ایجاد واکنش بین آلرژن و ایمونوگلوبولین E در سطح مست سل‌ها، هیستامین از این سلول‌ها آزاد شده و اثرات آلرژیک آن از طریق گیرنده‌های H_1 -هیستامین واسطه‌گری می‌شود که این گیرنده در حالت طبیعی به صورت اشکال فعال و غیرفعال خود در حال تعادل است. هیستامین، به‌عنوان آگونیست این گیرنده، تعادل موجود را به‌طرف فرم فعال گیرنده کشیده و باعث ایجاد اثراتی مثل انقباض عضله صاف مثل برونکواسپاسم، افزایش نفوذپذیری آندوتلیوم و تحریک اعصاب حسی و گیرنده‌های سرفه می‌شود. بی‌لاستین به‌عنوان آگونیست معکوس گیرنده H_1 -هیستامین عمل می‌کند به این معنی که با پیش بردن تعادل موجود به‌طرف فرم غیرفعال عمل می‌کند و بنابراین، از ایجاد اثرات هیستامین جلوگیری می‌کند.

عمر حذف دارو ۱۴/۵ ساعت بوده و هیچ نوع منع مصرفی برای آن ذکر نشده است. مقدار مصرفی معمول آن برای درمان رینیت آلرژیک و کهیر، ۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز در معده خالی است. بعضی از H_1 -آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم مثل ستی‌ریزین، دس‌لوراتادین و لوراتادین با مقدار مصرف بالا بیشتر از بقیه وارد CNS شده و بنابراین، خاصیت تسکینی بیشتری ایجاد می‌کنند.

۱۰- بی‌لاستین از لحاظ ساختار شیمیایی: یک مشتق بنزایمیدازول - پی‌پریدین جدید است که از سایر داروهای این گروه مشتق نشده و موجودیت شیمیایی متفاوتی دارد (شکل ۱).

۱۱- نحوه عملکرد بی‌لاستین علیه آلرژی
در پاتوفیزیولوژی آلرژی مدیاتورهای متعددی دخیل هستند ولی هیستامین یک نقش اساسی تر



شکل ۱- ساختار شیمیایی بی‌لاستین

۱۲ - میل ترکیبی انتخابی بی‌لاستین

بی‌لاستین به‌طور کاملاً اختصاصی و انتخابی روی گیرنده H_1 -هیستامین اثر کرده و روی گیرنده‌های دیگر مثل گیرنده‌های موسکارینی، گیرنده‌های آلفا-آدرنژیک و بتا-آدرنژیک، گیرنده‌های کلسیم وابسته به ولتاژ N-Type، گیرنده برادیکائین، گیرنده 5HT_{2A} و سایر زیر نوع‌های گیرنده هیستامین (H_2 ، H_3 ، H_4) اثر چندانی ندارد. میل ترکیبی بی‌لاستین برای گیرنده‌های H_1 -هیستامینی، سه برابر بیشتر از میل ترکیبی ستی ریزین و شش برابر بیشتر از میل ترکیبی فکسوفنادین می‌باشد.

۱۳ - فارماکوکینتیکس بی‌لاستین

پس از مصرف ۲۰ میلی‌گرم بی‌لاستین از راه خوراکی، غلظت حداکثر آن (C_{max}) پس از ۱/۳ ساعت ایجاد می‌شود که برابر ۲۲۰ میکروگرم در لیتر است. حجم توزیع بی‌لاستین ۱/۲۹ L/Kg و نیمه عمر حذفش ۱۴/۵ ساعت و کلیرانس پلاسمایی آن ۸۴ تا ۹۰ درصد است. بهره‌دهی بدنی (bioavailability) بی‌لاستین با معده خالی تقریباً ۶۰ درصد است ولی اگر همراه غذای چرب مصرف شود، بهره‌دهی آن ۳۰ درصد کاهش می‌یابد. مصرف هم‌زمان بی‌لاستین با عصاره گریپ فروت نیز، بهره‌دهی بدنی آن را حدود ۳۰ درصد کاهش می‌دهد. بنابراین، توصیه می‌شود که بی‌لاستین حداقل یک ساعت قبل از غذا یا حداقل دو ساعت بعد از غذا مصرف شود. بی‌لاستین در بدن تقریباً متابولیزه نمی‌شود و تقریباً ۹۵ درصد آن به‌صورت دست نخورده از روده (۶۷ درصد) و کلیه (۳۳ درصد) دفع می‌شود.

۱۴ - تداخل اثر داروهای دیگر با بی‌لاستین

بی‌لاستین اثر مهارری یا تحریکی چندانی روی سیستم آنزیمی سیتوکرم P450 در کبد ندارد، در صورتی که بعضی از H_1 -آنتی‌هیستامین‌های دیگر نسل دوم مثل لوراتادین و راپاتامین در کبد توسط سیستم سیتوکرم P450 به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شوند و این باعث ایجاد تداخل‌های دارو-دارو (Drug-Drug interaction) می‌شود، در حالی که بی‌لاستین این عیب را ندارد.

۱۵ - بی‌لاستین در بیماران با کلیه یا کبد نارسا

در بیماران با نارسایی خفیف، متوسط یا شدید کلیوی، نیازی به تعدیل مقدار مصرف بی‌لاستین نمی‌باشد ولی در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌ها P-gp (P-گلیکوپروتئین) مثل سیکلوسپورین، دیلتیازم، اریترومایسین، کتوکونازول یا ریتوناویر مصرف هم‌زمان بی‌لاستین باعث افزایش غلظت خونی بی‌لاستین می‌شود. با توجه به این که بی‌لاستین در کبد متابولیزه نمی‌شود، در صورت وجود آسیب کبدی نیز نیاز به تعدیل مقدار مصرف آن نمی‌باشد.

۱۶ - مقایسه اثر بی‌لاستین با سایر H_1 -

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم در درمان رینیت آلرژیک و کهیر

در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک فصلی، کارایی بی‌لاستین با ستی ریزین، دس لوراتادین و فکسوفنادین در مراکز درمانی مختلف به روش راندومایزد، دوسوکور و تحت کنترل با دارونما (پلاسیبو) مقایسه شده و نشان داده شده که همگی در مقایسه با پلاسیبو به‌طور قابل توجه

۱۸ - نتیجه‌گیری

از مطالب بحث شده نتیجه‌گیری می‌شود که امروزه به دو دلیل بهتر است مصرف H_1 - آنتی‌هیستامین‌های نسل اول مورد تجدید نظر قرار گیرد. اول این که این داروها کمتر از H_1 - آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم مؤثر هستند و دوم این که دارای بعضی اثرات جانبی هستند که H_1 - آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم فاقد این اثرات جانبی می‌باشند.

با کشف H_1 - آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم در دهه ۱۹۸۰، به علت ساداتیو نبودن یا کمتر ساداتیو بودن آن‌ها، زمینه درمان بیماری‌های آلرژیک دچار تحول و دگرگونی مثبت شد. دس لوراتادین داروی H_1 - آنتی‌هیستامین نسل دومی است که قدرت کمتری دارد ولی مزیت آن اثر خواب‌آلودگی کمتر و طولانی بودن اثر ضدآلرژی آن می‌باشد. لووستی ریزین و فکسوفنادین قوی‌تر هستند. لووستی ریزین در بعضی‌ها ایجاد خواب‌آلودگی می‌کند. فکسوفنادین مدت اثر کوتاه دارد و برای این که اثرش تمام روز را پوشش دهد، لازم است که دو بار در روز مصرف شود. بی‌لاستین H_1 - آنتی‌هیستامین جدیدی است که به خاطر قدرت تأثیرش، ناچیز بودن اثرات آن روی CNS در موقع مصرف هم‌زمان با داروهای مضعف سیستم عصبی مرکزی یا احتمال ناچیز بروز تداخل اثر با داروهای دیگر و نداشتن نیاز به تعدیل مقدار مصرف آن در بیماران کلیوی و کبدی، بین داروهای H_1 - آنتی‌هیستامین نسل ۲، جایگاه ویژه‌ای در درمان رینیت آلرژیک و کهیر و رینوکانجکتیویت آلرژیک دارد. ۲۰ میلی‌گرم از این دارو در روز علائم نازال

مؤثر بوده‌اند. طول اثر بی‌لاستین و ستی ریزین طولانی‌تر از فکسوفنادین بوده است. بی‌لاستین در تسکین علائم چشمی Rhinconjunctivitis آلرژیک مثل اشک ریزش، خارش و قرمزی ملتحمه به خوبی مؤثر بوده است. بی‌لاستین با مقدار مصرف ۲۰ میلی‌گرم، ۱/۵ ساعت پس از ایجاد کهیر، اثر مهارتی قابل توجه‌تر از ۱۰ میلی‌گرم ستی ریزین و پلاسبو داشته است. بی‌لاستین با دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۷ روز در بیماران مبتلا به کهیر ناشی از سرما (cold urticaria) مصرف شده و در ۶۰ درصد موارد کهیر به کلی از بین رفته است. با هر سه مقدار مصرف، اثرات جانبی بی‌لاستین در حد پلاسبو بوده که نشان می‌دهد بی‌لاستین حتی با مقادیر مصرفی ۲ یا ۴ برابر مقدار مصرف معمول خود به خوبی تحمل می‌شود. مصرف بی‌لاستین با مقدار مصرف ۸۰ میلی‌گرم در کهیر مزمن، به طور قابل توجهی مؤثرتر از مقادیر مصرف uprathapeutic، دس لوراتادین و لووستی ریزین بوده است. طولانی شدن فاصله QT نیز با مقدار مصرف زیاد این H_1 - آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم افزایش می‌یابد در حالی که بی‌لاستین اثری روی فاصله QT ایجاد نمی‌کند. افزایش نیافتن فاصله QT توسط بی‌لاستین با مطالعه‌های مختلف تأیید شده است.

۱۷ - مصرف بی‌لاستین در بچه‌ها

کارایی و سالم بودن بی‌لاستین در بچه‌های ۱۲ ساله و کمتر مبتلا به بیماری‌های آلرژیک هنوز اثبات نشده است.

منابع

1. Church DS. Church MK. Pharmacology of antihistamines. World Allergy Org J 2011; 4(3): S22-S27.
2. Corcostegui R. Labeaga L. et al. Preclinical Pharmacology of Bilastine, a New Selective Histamine H1 Receptor antagonist. Drugs in R&D 2005; 6: 371-384.
3. Leurs R. Church MK. Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin EXP Allergy 2002; 4(4): 489-498.
4. Wang Xy. Lim-Jurado M. et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 585-597.
5. Wolthers OD. Bilastine: A new nonsedating oral H1-Antihistamine for treatment of Allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Biomed ROS Int 2013: 626837.

مثل گرفتگی بینی و علائم چشمی در این بیماران را تسکین می‌دهد. بی‌لاستین به‌خوبی توسط بیمار تحمل می‌شود. از معده خالی سریع جذب می‌شود ولی در صورت مصرف هم‌زمان با غذا یا آب میوه جذب آن آهسته و کم می‌شود و بنابراین توصیه شده که حداقل یک ساعت قبل از غذا و یا دو ساعت پس از غذا مصرف شود.

۱۹ - اثر ضدالتهابی داروهای H₁-آنتی‌هیستامین

امروزه معلوم شده که داروهای H₁-آنتی‌هیستامین اثرات ضدالتهابی نیز دارند که این اثر از طریق گیرنده‌های H₁-آنتی‌هیستامین واسطه‌گری می‌شود و در تأثیر آن‌ها برای کاهش احتقان بینی (nasal congestion) و hyper-reactivity که ناشی از حساس شدن اعصاب حسی در بینی توسط التهاب آلرژیک (allergic inflammation) می‌باشند، دخیل می‌باشد.

