

Cinnarizin és iprazochrome kombinált terápia az urticaria factitia kezelésében

Combined treatment of cinnarizin and iprazochrome in the urticaria factitia

VAS KRISZTINA DR., HUSZ SÁNDOR DR., KEMÉNY LAJOS DR.,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Az urticaria factitia a fizikális urticariák csoportjának 20-30%-át adja. A betegség háttere nem tisztázott. Terápiájában antihisztaminokat alkalmazunk, a legújabb európai ajánlásban is ez szerepel, azonban a kezelés hatékonysága klinikai vizsgálatokkal nincs megfelelően alátámasztva.

Korábban a SZTE Bőrgyógyászati-és Allergológiai Klinikán az urticaria factitia kezelésében cinnarizin+iprazochrome kombinált kezelést alkalmaztunk.

Célul tűztük ki a cinnarizin+iprazochrome terápia hatékonyságának retrospektív vizsgálatát urticaria factitia betegségben.

A szerzők 6 év alatt 575 urticaria diagnózis miatt kezelt beteg kórtörténetét vizsgálták meg. Az összes urticariás beteg közül 82 betegnek volt urticaria factitia diagnózisa. Ezek a betegek naponta 3x1 tableta cinnarizin és 3x1 tableta iprazochrome kezelésben részesültek 3-6 hónapig.

A kombinált gyógyszeres kezelés, az esetleges göctalanítás és a kiváltó ételek, gyógyszerek kerülése mellett 67 beteg teljesen tünetmentessé vált, 15 beteg közül 5 beteg nem jelent meg a kontroll vizsgálaton, 1 beteg nem tolerálta a gyógyszer mellékhatását és 9 beteg tünetei csökkentek, de teljesen nem szanálódtak.

Eredményeink arra utalnak, hogy a cinnarizin+iprazochrome gyógyszeres kezelés hatékony és jól tolerált urticaria factitia kezelésében. Prospektív vizsgálatot tervezünk ezen terápia és az európai ajánlásban szereplő emelt dóziséű antihisztamin kezelés hatékonyságának összehasonlítására.

Kulcsszavak:
urticaria factitia - cinnarizin+iprazochrome

SUMMARY

Among physical urticaria patients about 20-30% have urticaria factitia. The pathomechanism of urticaria factitia is not clear. Antihistamins are used to treat the condition, and this is in accordance with the most recent European Guideline. However, the efficacy of antihistamin therapy in urticaria factitia is not sufficiently proven by clinical studies.

To conduct a retrospective study on the efficacy of cinnarizin+iprazochrome therapy in urticaria factitia.

Among 575 urticaria patients seen at our clinic there were 82 who had urticaria factitia diagnosis in a 6 year period. Patients with urticaria factitia received 3x1 tablets cinnarizin and 3x1 tablets iprazochrome daily for 3 to 6 months.

67 patients had a complete clearance. Drug, food avoidance, treatment of chronic infections were applied also when it was necessary. Out of the remaining 15 patients 5 did not show up for follow up visits, 1 stopped the therapy because of side effects and 9 patients had only partial clearance of their symptoms.

Cinnarizin+iprazochrome therapy is an effective well tolerated therapy in urticaria factitia. We plan to conduct a prospective study to compare this therapy to antihistamin therapy.

Key words:
urticaria factitia - cinnarizin+iprazochrome

A szimptomás dermatografizmus vagy más néven az urticaria factitia, a krónikus urticariák csoportjába tartozik, azon belül is a fizikális urticariák közé soroljuk. Az urti-

caria factitia tüneti kezelésére a nemzetközi ajánlások a nagy dózisban alkalmazott második generációs antihisztaminokat javasolják, ez azonban a betegek jelentős részé-

nél nem vagy csak részleges javulást eredményez (1). 1986-87-ben Husz Sándor, Tóth Kása Izabella és munkatársai beszámoltak arról, hogy sikeresen kezeltek urticaria factitiás betegeket a kombinált pizotifen (Sandomigran®) és cinnarizin (Stugeron®) terápia alkalmazásával (2), (3). A terápia hatékonyságát dermographometer segítségével tudták lemérni. Ezen közlemény megjelenését követően klinikánkon rendszeresen alkalmaztuk urticaria factitia kezelésére ezt a gyógyszer-kombinációt. A pizotifen (Sandomigran®) gyógyszer-tári forgalmazásából való kivonása után a hasonló hatásmechanizmussal bíró iprazochrome (Divascan®) alkalmazását vezettük be. Jelen retrospektív vizsgálatunkban a SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán urticaria factitia miatt kezelt betegek adatait dolgoztuk fel (4).

Betegek és módszerek

2005 januárjától 2010 decemberéig a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika járó- és fekvőbeteg részlegein urticaria diagnózissal kezelt betegek retrospektív vizsgálatát végeztük el. Munkánk során 575 kezelt betegnek a dokumentációját tekintettük át, és közülük az urticaria factitiás betegeket választottuk ki. A diagnózisunkat a dermographometerrel történő vizsgálat és a bőr karcólása során jelentkező fokozott dermographizmus támasztotta alá. Az összes urticariás beteg közül 82 beteget kezeltünk urticaria factitia miatt cinnarizin+iprazochrome gyógyszer-kombinációval. A dermographiás urticariás betegek közül 64 nő és 18 férfi volt, átlag életkoruk 51 év, a legfiatalabb 19 éves, a legidősebb 83 éves. A betegek kivizsgálása során góckutatásra és különböző allergia vizsgálatra került sor. Az urticaria factitia diagnózissal kezelt betegeknek 18 esetben fogászati góc, 10 esetben fül-orr-gégészeti góc, 4 esetben nőgyógyászati megbetegedés, 2 cholecystitis, 9 gastroenteritis, 1 prostatitis, 1 vesecysta került véleményezésre. Az összes urticaria factitiás beteg közül a tünetek hátterében 25 (30,5%) esetben ételallergia, 9 (10,9%) esetben tartósítószer-allergia, 15 (18,3%) esetben gyógyszerallergia fennállása igazolódott. Pajzsmirigy megbetegedést 4, autoimmun urticariát 5 esetben diagnosztizáltunk. További 8 betegnél hideg és meleg provokációra is jelentkeztek az urticariás tünetek.

Eredmények

A kombinált (cinnarizin+iprazochrome) kezelés, az esetleges góctalanítás és a kiváltó ételek, gyógyszerek kerülése mellett 67 (81,7%) beteg teljesen tünetmentessé vált már a kezelés első és második hónapjában. A fennmaradó 15 (18,29%) beteg közül 5 (6,09%) beteg nem jelent meg a kontroll vizsgálaton, így a kezelés kimenetele esetükben nem ismeretes. 1 (1,2%) beteg nem tolerálta a gyógyszer mellékhatását, álmoságról panaszkodott. 9 (10,97%) beteg esetében a viszketés és a dermographiás factitia megszűnt, azonban csalánok ugyanolyan frekvenciával jelentkeztek. A kezelés során a páciensek naponta általában 3x1 tableta cinnarizin és 3x1 tableta iprazochrome kombinált kezelésben részesültek, de Husz Sándor, Tóth Kása Izabella és munkatársai 2x1 tablettát alkalmaztak. A kezelés hosszát az határozta meg, hogy a kombinált kezelés beállítása után milyen gyorsan vált tünetmentessé a beteg. Az intenzív kezelés maximális ideje 6 hónap és a maximális dózisa 3x1 tableta cinnarizin és 3x1 tableta iprazochrome volt. A tünetmentesedés után fenntartó kezelést kaptak ugyanebben a dózisban általá-

ban 3-6 hónapig, majd megkezdtek a gyógyszerek fokozatos leépítését. A kíméletes, elhúzódo gyógyszerelvéltre azért van szükség, mert feltételezhető, hogy a kezelés hirtelen megszakítása a tünetek recidívájához vezethet. Kezdetben néhány hétig 2x1 tablettát, majd 1x1 tablettát kaptak és végül a gyógyszereket teljesen elhagyták. Azok a betegek akiknek tüneteik teljesen nem szűntek meg, a kombinált kezelést abbahagyták és a nemzetközi ajánlások szerint nagy dózisban antihisztamint kaptak.

Megbeszélés

Az urticaria a 20 leggyakoribb bőrbetegség közé tartozik, a fejlett országokban élő emberek közel 10-15%-ában életük során legalább egy alkalommal előfordul. A betegség tünete az urtica (csalánfolt vagy csalángöb) gyakorta észlelhető bőrtünet, mely klinikailag megfelel a csalánfélék kontaktusa során kialakuló helyi reakciónak. Időbeni fennállásuk alapján megkülönböztetünk akut, intermittáló és krónikus urticariát (5).

Az akut urticariában leggyakrabban gyógyszerek, élelmiszerek, incompatibilis transzfúzió szerepelnek kiváltó okként. A gyógyszerek I-es típusú hiperszenzitivitási reakció vagy közvetlen hisztamin felszabadítás útján okoznak urticariát. Bizonyos zöldségek, gyümölcsök és a tejtermékek illetve gabonafélék IgE mediált immunreakcióval váltanak ki csalángöböt. A nem valódi allergiás ún. pseudoallergiás reakció során az élelmiszerek (sajt, földi-eper, tojás) direkt hisztamin felszabadítással vagy vazooktív amin tartalmuk révén (ananász, paradicsom, sör, bor) okoznak urticariát. Az élelmiszerekben lévő konzerváló és színező anyagok általában nem immunológiai mechanizmussal hoznak létre tüneteket (1., 2. ábra).

A krónikus urticaria kialakulásának hátterében álló különböző immunológiai és nem immunológiai faktorok az esetek egy részében nem kerülnek felismerésre, ezért a betegség kezelése nagy terhet jelent mind a beteg, mind a kezelő orvos számára. A krónikus urticariák több mint egyharmada a fizikális urticaria, ezen belül az urticaria factitia vagy más néven szimptomás dermografizmus a fizikális urticariák 20-30%-a (6).



1. ábra
Csalángöb



2. ábra
Csalángöb a hason

A bőrt érő mechanikai ingerlésre (karcolásra) a populáció közel 4%-a urticariával reagál. Az irritáció helyén rendkívül gyorsan erythemás udvarral övezett csalánfolt jelenik meg heves viszketés kíséretében. A fokozott dermografizmus önmagában kezelést nem minden esetben igényel, de az urticaria factitiás betegek egy része súlyosabb, generalizált tünetekkel küzd (7) (3. ábra).



3. ábra
Dermographiás urticaria mechanikai ingerlésre a háton

Az urticaria factitia pathomechanizmusa nem tisztázott. Vélhetően a betegség hátterében olyan mechanizmusok állnak melyek a szöveti hízósejtek degranulációját váltják ki. Az írha felső részében kialakuló lokális oedemát a hízósejtekből és bazofil leukocitákból fizikai, kémiai és allergiás reakciók hatására felszabaduló mediátorok okozzák. A mediátorok közül a hisztamin a legjelentősebb, de a szerotonin, bradikinin és leukotriének oedemakeltő hatása sem elhanyagolható.

A hisztamin a hisztidin aminosav dekarboxilálódása révén szintetizálódik. Ez a kis molekulású anyag változatos élettani tüneteket produkálhat attól függően, hogy a három hisztamin- receptor (H_1 , H_2 , H_3) közül melyikhez kötődik. A mechanikai irritáció hatására nagy mennyiségben felszabaduló hisztamin, a H_1 - és H_2 -receptorokon keresztül hatva,

az endothel sejtmembrán foszfolipidjéből foszfolipáz-C (PLC) hatására inozitol-1,4,5-trifoszfát (IP_3) és diacilglicerin (DAG) keletkezését idézi elő. A fent leírt folyamatok aktiválják az endoplazmás retikulum Ca^{2+} – csatornáit és megemelkedik az intracelluláris kalcium szint. Ennek következtében nitrogén-monoxid (NO) képződik, amely az endothel simaizomsejtjeibe diffundál, ahol a guanil – cikláz aktiválása révén a ciklikus guanin-monofoszfát (cGMP) szint megemelkedik és a simaizom relaxációja jelentkezik.

A posztkapilláris venulák permeabilitása fokozódik és a plazmakomponensek extravazációja jön létre. Intradermálisan az értágulat és oedemaképződés mellett az axonreflex által kiváltott erythema is szerepet játszik a dermografizmus jelenség kialakításában.

A szerotonin (5-hidroxi-triptamin) nagy mennyiségben fordul elő a bélrendszer enterokromaffin sejtjeiben, testszerte a hízósejtekben, a vérlemezkékben, valamint a központi és enterális idegrendszer szerotonerg neuronjaiban. Előanyaga a triptofán aminosav melynek hidroxilációja majd dekarboxilációja után keletkezik a szerotonin. Jelenleg 7 fő szerotonin – receptort ($5-HT_1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$) ismerünk, melyek közül az $5-HT_3$ közvetlenül ionszatórnát vezérel, a többi receptor G-proteinhez kapcsolt. Az $5-HT_2$ fő receptor-típusnak három alcsoportját ($5-HT_{2A}, 2B, 2C$) írták le, melyek a hisztamin receptoroknál ismertetett jelátviteli mechanizmussal fejtik ki hatásukat. Az $5-HT_{2A}$ -receptor izgatása az artériák, bronchusok összehúzódását, thrombocytá aggregációt és a venulák permeabilitásának fokozódását eredményezi. Az $5-HT_1$ -receptor aktiválása nitrogén-monoxid mediálta értágulatot okoz. A szerotonnak a vasculáris hatásain kívül az érzélem, hangulat szabályozásában is kardinális szerepet tulajdonítanak. Többek között a szerotonerg rendszer zavara következtében depresszió és idegesség alakulhat ki (8). Az urticariás rohamok és a pszichés feszültség fennállása között párhuzam vonható, krónikus urticariások között a betegek egy része jól reagál szedatívumra és placebóra.

Összefoglalás

A cinnarizine+ iprazochrome kezelés hatására az urticaria factitia tünetek már a kezelés első négy hetében jelentősen csökkentek és a következő 4 hét elteltével teljesen szanálódtak a betegek 81,7%-nál. Mind a cinnarizin, mind az iprazochrome jelenleg is alkalmazott terápia egyéb indikációban. A cinnarizin indikációs területe a szédüléssel, hányingerrel, hányással járó kórképek. Farmakodinámiás tulajdonságaként megemlítenéd, hogy a Ca^{2+} -csatornák gátlásával megakadályozza az erek simaizmainak összehúzódását, ezen kívül enyhe értónusfal restabilizáló hatása mellett antihisztamin hatásai is ismeretesek. Az iprazochrome hatóanyagú gyógyszert migrénes rohamok megelőzésére használják. Farmakológiai tulajdonságát tekintve szerotonin-antagonista. A vizsgálatunk során használt iprazochrome tablettát természetesen ki lehet váltani más hasonló tulajdonsággal bíró gyógyszerrel. Ezeknek a gyógyszereknek a farmakológiai karakterük révén nem meglepő, hogy az urticaria factitia kezelésében hatékonyak bizonyultak.

Ez a kombinált kezelési séma a nemzetközi irodalomban nem nagyon ismert és a gyakorlatban nem terjedt el. Az európai „guideline” a nagy dózisban alkalmazott 2. generációs antihisztaminokat javasolja, mely a betegek jelentős részénél nem effektív. Az urticaria factitia a betegek életminőségét jelentősen rontja, ezért nagy jelentősége van annak, hogy a klinikánkon mindennapos gyakorlatnak tekintett kezelési eljárást széles körben megismertessük. E retrospektív vizsgálat alapján prospektív vizsgálatok elvégzését tervezzük.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az OTKA NK 77434 számú pályázat támogatásával készült.

A dolgozat végső formája Gyimesi Andrea adminisztratív segítségével született.

A betegek pontos fotódokumentálását Molnárné Rónyai Klára végezte.

Az ábrák a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika képtárából származnak.

IRODALOM

1. *Sterry W., Griffiths C., Korting H. C. eds.: EDF Guidelines for Dermatology in Europe*, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009.
2. *Husz S., Tóth-Kása I.: Kombinierte Pizotiphen- und Cinnarizinbehandlung (PCB) bei der Urticaria factitia. Z. Hautkr.* (1987) 62, 325-29.
3. *Tóth-Kása I., Husz S.: Urticaria factitia kezelése. Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1986) 62, 29-34.
4. *Morgan M., Khan D. A.: Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. Ann Allergy, Asthma, Immunol* (2008) 100, 403-12.
5. *Urticaria, Angiooedema and Anaphylaxis. In: Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Landthaler: Dermatology* (3rd, Completely Revised Edition) Springer-Verlag, 2009, Berlin-Heidelberg, 359-377 pp.
6. *Irinyi B.: Klinikai és immunológiai vizsgálatok krónikus urticariában Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés* 2004, Debrecen
7. *Greaves, M.: Chronic urticaria J Allergy Clin Immunol* (2000) 105, 1664-72.
8. *Farmakológia* (szerk. Fürst Zs.) 2. kiadás, Budapest, 2006, Medicina Könyvkiadó Rt.