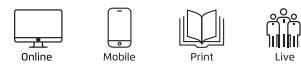




WWW.MIMS.COM



Pemilihan Antihistamin Berdasarkan Profil Pasien: dari Pedoman ke Penerapan Praktis

Apt. Khairil Armal, M.Kes



Reprinted with permission from MIMS CPD 2020

The opinions expressed in this publication are not necessarily those of the editor, publisher or sponsor; any liability or obligation for loss or damage howsoever arising is thereby disclaimed. Furthermore, MIMS assumes no responsibility for the consequences attributable to inaccuracies or errors in the printing of any publishable material from the original edition of MIMS CPD, ©2020 MIMS. MIMS, Aquarius Building - 1st Floor, Jl. Sultan Iskandar Muda no. 7 Pondok Indah, Jakarta Selatan – 12240, Telp. (021) 729 2662 (hunting) Fax. (021) 729 3539 Email: enquiry.id@mims.com | www.mims.com | Pro-Code No. ID-BAY-072

for Healthcare Professional Only

L.ID.MKT.CC.12.2020.1538

Pemilihan Antihistamin Berdasarkan Profil Pasien: dari Pedoman ke Penerapan Praktis

Apt. Khairil Armal, M.Kes

Reaksi hipersensitivitas atau disebut juga alergi, adalah respons imun dimana tubuh seseorang bereaksi secara berlebihan dan tidak tepat terhadap lingkungan atau senyawa tertentu (yang disebut antigen atau alergen) sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Reaksi alergi dapat dihasilkan dari antibodi spesifik, limfosit T yang tersensitisasi atau keduanya.⁽¹⁾

Pendahuluan

Penyakit alergi telah menyebabkan morbiditas yang signifikan di seluruh dunia yang banyak menghabiskan biaya pelayanan kesehatan baik di negara maju, maupun di negara berkembang. Alergi dan penyakit yang berhubungan dengan alergi seperti asma, rinitis alergi, alergi makanan dan obat, serta gigitan serangga telah menyerang paling sedikit 30% populasi dunia dan hampir 80% keluarga. Dari penelitian terakhir dilaporkan prevalensinya terus meningkat. Meskipun demikian, kebanyakan penyakit alergi seringkali tidak terdiagnosa dan diterapi dengan baik, kemungkinan karena kurangnya kesadaran dan hal ini mengakibatkan

kualitas hidup pasien mengalami *underestimate*.⁽²⁾

Histamin adalah senyawa alamiah yang dihasilkan tubuh yang disintesa dari asam amino histidin dengan bantuan enzim *L-Histidin decarboxylase*, merupakan mediator kimia pertama yang dilepaskan pada reaksi hipersensitivitas. Senyawa ini disintesis dan disimpan pada hampir semua jaringan tubuh, ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada jaringan seperti kulit, permukaan mukosa mata, hidung, paru-paru serta saluran gastrointestinal. Histamin juga ditemukan pada susunan saraf pusat. Pada jaringan-jaringan tersebut, histamin terutama berada dalam granul sekretori dari

sel mast (jaringan disekitar kapiler) dan basofil (sel darah dalam sirkulasi).⁽³⁾

Histamin dilepaskan dari sel mast dan basofil sebagai respons terhadap rangsangan tertentu (misalnya alergi, kerusakan sel, atau suhu ekstrim). Begitu dilepaskan, histamin akan dengan cepat berdifusi ke jaringan lain dan kemudian berinteraksi dengan reseptor pada organ target yaitu reseptor H-1, H-2, H-3 dan H-4.⁽³⁾

Perangsangan histamin pada reseptor histamin H-1 di otot bronkus dan bronkeolus dapat menyebabkan bronkonstriksi dan penekanan sistem pernafasan, stimulasi ujung saraf *nervus vagus* di paru-paru dapat merangsang



refleks bronkokonstriksi dan batuk. Stimulasi histamin pada pembuluh darah akan meningkatkan permeabilitas membran dan menyebabkan mengalirnya cairan kedalam jaringan sub kutan yang menyebabkan terjadinya edema. Pada kelenjar mukus, histamin dapat menyebabkan edema mukosa yang meningkatkan produksi mukus di dalam rongga nasal yang menyebabkan kongesti nasal, hal ini menandai rinitis alergi dan *common cold*. Stimulasi ujung saraf sensorik perifer akan menyebabkan nyeri dan gatal. Sensasi rasa gatal ini umum ditemukan pada penderita alergi

pada kulit. Dilatasi pembuluh darah perifer dapat menyebabkan terjadinya *flushing*.⁽³⁾

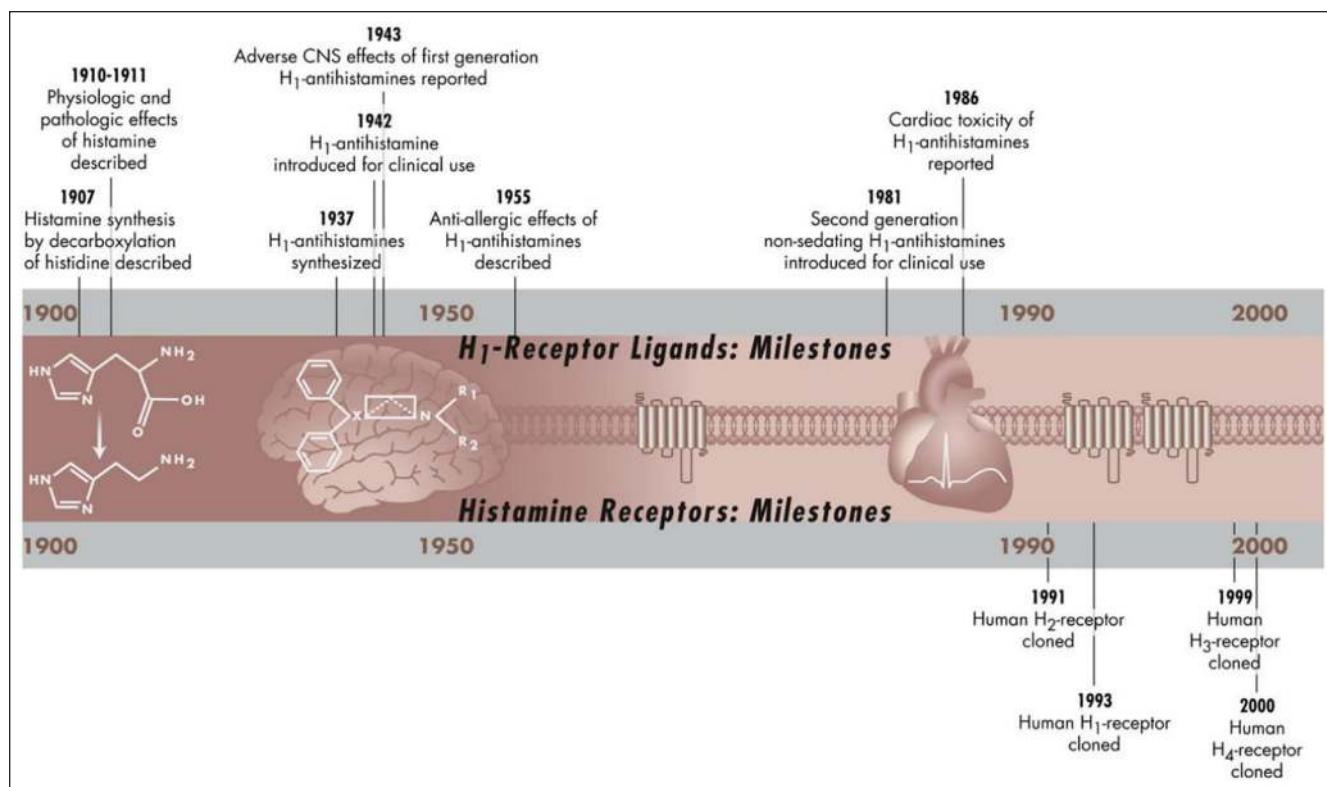
Selain berperan pada reaksi alergi, perangsangan terhadap reseptor histamin H-1 akan membantu proliferasi sel dan diferensiasi hematopoiesis, perkembangan embrio, regenerasi dan penyembuhan luka, serta memainkan peranan penting sebagai *neurotransmitter* pada susunan saraf pusat dimana senyawa ini mempunyai aktivitas antikonvulsan, berkontribusi dalam regulasi sistem kewaspadaan (*alertness* dan atensi), kognisi, sistem belajar, memori, siklus

bangun-tidur, juga pengaturan energi dan homeostatis

Bila terjadi perangsangan reseptor histamin H-2, akan terjadi peningkatan produksi asam lambung dan pepsin, peningkatan laju dan kekuatan denyut jantung, serta penurunan reaksi proinflamasi.

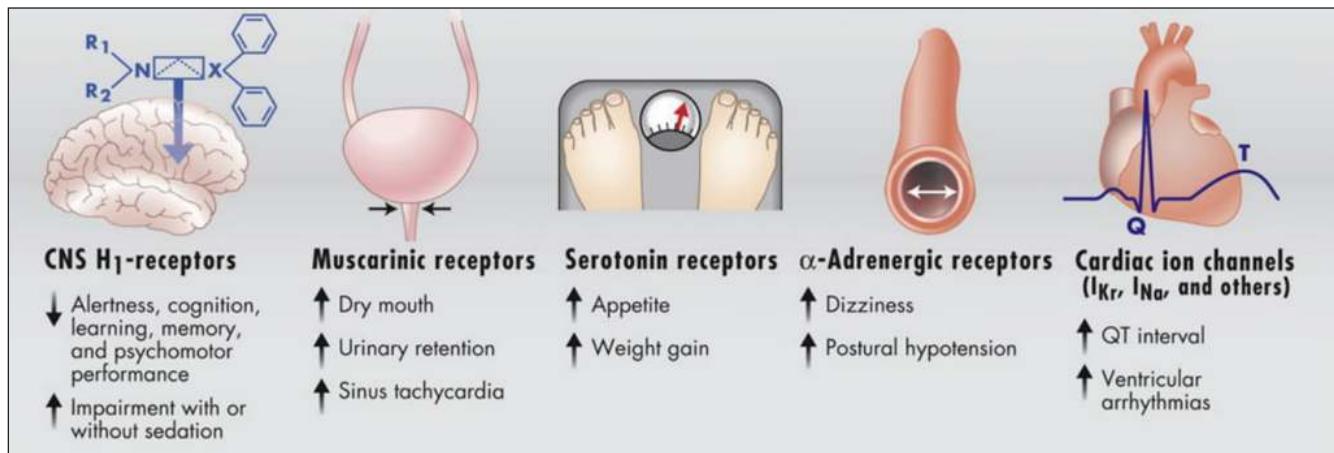
Antihistamin

Antihistamin telah digunakan untuk pengobatan paling tidak selama 70 tahun terakhir dengan diperkenalkannya antihistamin H-1 generasi pertama pada tahun 1942 dan disusul dengan antihistamin H-1 generasi kedua



Gambar 1. Sejarah pengembangan antihistamin

Keterangan Gambar: Efek fisiologi dan patologi histamin di temukan tahun 1910-1911. Antihistamin H-1 diperkenalkan untuk penggunaan klinis tahun 1940-an. Contohnya antergan (1942), difenhidramin (1946) dan klorfeniramin (1949). Tahun 1980-an diperkenalkan antihistamin H-1 generasi baru yang relatif non-sedatif. Kloning dan karakterisasi reseptor histamin manusia dilaporkan telah dilakukan terhadap reseptor H2 pada tahun 1991, reseptor H1 pada tahun 1993, reseptor H3 pada tahun 1999, dan reseptor H4 tahun 2000.^{3,4)}



Gambar 2: Efek samping potensial dari antihistamin

Keterangan gambar: Pada susunan saraf pusat; menurunkan kesadaran, kognisi, kemampuan belajar, memori dan performa psikomotorik. Pada reseptor muskarinik; mulut kering, retensi urin, sinus takikardi. Pada reseptor serotonin; meningkatkan berat badan, meningkatkan nafsu makan. Pada reseptor adrenalin; pusing dan hipotensi postural. Pada jantung: peningkatan interval Q-T dan aritmia ventrikular.⁽³⁾

pada pertengahan 80-an. Obat-obat antihistamin mempunyai kemiripan dalam efek farmakologi, tapi berbeda dalam efek samping. Selain itu juga sudah digunakan antihistamin H-2 yang dipakai sebagai obat untuk pengendalian sekresi asam lambung, Sementara itu saat ini sedang dikembangkan antihistamin H-3.^(4,5)

Antihistamin H-1 secara struktur kimia berhubungan dengan histamin dan menduduki reseptor yang sama dengan histamin, sehingga mencegah ikatan histamin dengan reseptornya. Sampai saat ini mekanisme kerja molekular dari obat ini masih belum jelas. Antihistamin H-1 menghambat inflamasi dan alergi melalui penghambatan langsung terhadap reseptor histamin pada neuron sensorik serta pembuluh darah kecil. Obat ini juga menurunkan presentasi antigen, ekspresi sitokin proinflamatory, adhesi molekul

sel dan kemotaksis. Tergantung konsentrasi, antihistamin H-1 juga menghambat aktivasi sel mast dan pelepasan histamin.^(3,4,5)

Berdasarkan pedoman ARIA 2008 dan EACCI 2018, antihistamin H1 dikelompokkan dalam 2 kelompok yaitu antihistamin H-1 generasi pertama dan antihistamin H-1 generasi kedua. Antihistamin H-1 generasi pertama (kadang-kadang disebut antihistamin klasik) bekerja secara non selektif. Selain bekerja pada reseptor histamin antihistamin H-1 generasi pertama juga menghambat reseptor muskarinik, adrenergik (atau adrenoreseptor) dan dopaminergik, menyebabkan efek samping pada kardiovaskular, saluran kemih, serta gastrointestinal.^(3,4,5,6,7)

Antihistamin H-1 Generasi Pertama

Terdapat berbagai macam antihistamin H-1 generasi pertama dengan struktur kimia yang

berbeda, yang berikatan dengan reseptor H-1 sentral dan perifer sehingga dapat menyebabkan depresi atau stimulasi susunan saraf pusat. Antihistamin H-1 generasi pertama pada dosis terapi dapat menyebabkan depresi susunan saraf pusat (dengan efek mengantuk, pusing), dan pada dosis lebih besar terutama pada anak-anak dapat menyebabkan stimulasi susunan saraf pusat (dengan efek cemas, agitasi). Antihistamin H-1 generasi pertama juga mempunyai efek antikolinergik (dapat menyebabkan gejala seperti: mulut kering, restensi urin, konstipasi, dan penglihatan kabur).^(3,4,5,6,7)

Antihistamin H-1 Generasi Kedua

Antihistamin H-1 generasi kedua (juga disebut obat selektif atau non sedatif) dikembangkan untuk menghasilkan obat dengan efek sedasi lebih rendah dibandingkan dengan generasi pertama. Obat-

Tabel 1: Obat-obat Antihistamin H-1: Penggolongan Klinis dan Kimia^(3,4,5)

Obat	Nama dagang	Mula Kerja (jam)	Lama kerja (jam)	Efek sedatif	Aktivitas anti motion sickness	Aktivitas antikolinergik
ANTIHISTAMIN H-1 GENERASI PERTAMA						
Etanolamin						
Carbinoxamin	Rondec		3-6	++		+++
Clemastine	Tavist		12	++		+++
Difenhidramin	Benadryl	2	4-6	+++	++	+++
Dimenhydrinat	Dramamin	2	4-6	+++	++	+++
Alkylamin						
Chlorpheniramin	Chlor-Trimeton	3	4-6	+		+
Brompheniramin	Dimatane		4-6	+		+
Cyclizin	Merezine		4-6	+	++	++
Hydroxyzin	Atarax	2		+++	+++	+++
Meclizin	Antivert		12-24	+	+	++
Phenothiazin						
Prometazin	Phenergan		4-6	+++	+++	+++
Cyproheptadin	Periactin, Pronicy		4-6	++		++
ANTIHSITAMIN H-1 GENERASI KEDUA						
Piperidin						
Loratadin	Claritin	2	24	-	-	-
Fexofenadin	Allegra	2	12	-	-	-
Cetirizin	Zyrtex	0.7	12-24	-	-	-

Keterangan: (+) aktivitas ringan, (++) Aktivitas sedang, (+++) Aktivitas nyata, (-) tidak ada aktivitas

obat ini kurang mendepresi susunan saraf pusat karena selektif hanya pada reseptor histamin perifer, dan tidak melintasi sawar darah otak (*blood brain barrier*)^(3,4,5,6). Di Indonesia, obat-obat ini dapat diberikan dengan resep dokter atau tanpa resep dokter dalam golongan Obat Wajib Apotek (OWA).

Loratadin akan memberikan efek dalam 1-3 jam, konsentrasi puncak maksimum dalam plasma tercapai dalam 8-12 jam, dengan durasi kerja selama 24 jam, sehingga cukup diberikan 1 kali sehari. Lamanya durasi kerja dari loratadin ini disebabkan

karena metabolismenya di hati menghasilkan metabolit aktif.

Loratadin tidak memperlihatkan efek sedatif secara klinis bermakna pada pemberian dosis 10 mg perhari.

Desloratadin adalah metabolit aktif dari loratadin^(3,4,5). **Azelastin** adalah satu-satunya antihistamin yang diformula dalam bentuk *nasal spray* untuk penggunaan topikal tapi sampai saat ini belum beredar di Indonesia. Bila diberikan pada mukosa, obat ini akan mencapai puncak kerja dalam 2-3 jam, lama kerja mencapai 12-24 jam. Obat ini dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif dan

diekskresi terutama melalui feses. **Cetirizin** adalah metabolit aktif

dari hidroksizin yang mempunyai efek mengantuk lebih ringan dibandingkan dengan senyawa induknya. Obat ini akan mencapai konsentrasi serum puncak dalam 1 jam, 93% terikat pada protein plasma. Sekitar separuh dari obat akan dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. **Fexofenadin** akan mencapai konsentrasi puncak di dalam serum sekitar 2,5 jam,

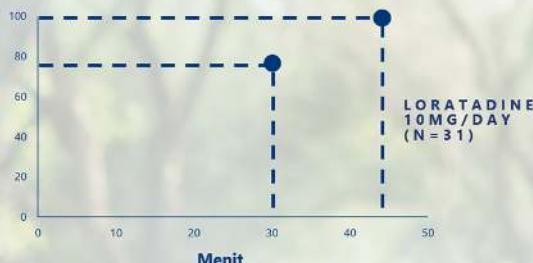
CLARITIN®(LORATADINE) BEREFEK DENGAN CEPAT

30 menit setelah pemberian,
gejala mulai teratasi
pada 78% pasien;



45 menit setelah pemberian,
gejala mulai teratasi
pada 100% pasien

PASIEN YANG GEJALANYA
MULAI TERATASI (%)



Dalam sebuah studi acak, tersamar ganda, dengan kontrol paralel, terdaftar **41 pasien** dengan RA musiman sedang-berat, di antaranya **31 pasien** diberikan loratadine 10mg od dan **10 pasien** diberikan loratadine 20mg od selama 5 hari.

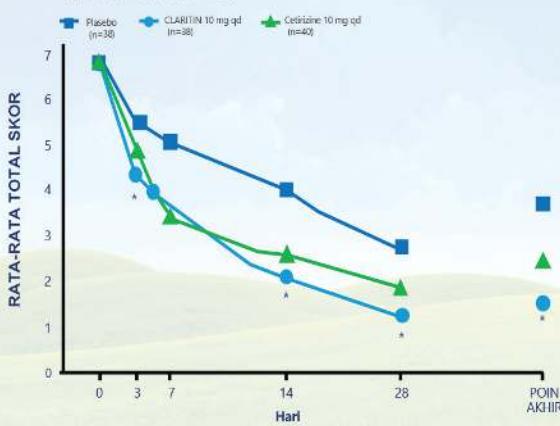
Durasi dari dosis pertama hingga saat gejala mulai teratasi dicatat untuk menilai waktu mula kerja loratadine.

Roman LS. Onset of action of loratadine in seasonal allergic rhinitis. Today's Therapeutic Trends. 1988;6(2): 19-27.



CLARITIN® LEBIH EFEKTIF DARIPADA CETIRIZINE DALAM PENGOBATAN URTIKARIA KRONIS⁸

Skor rata-rata keseluruhan gejala
(pruritus +eritema + lesi)



Setelah 3 hari pengobatan,
pengurangan gejala klinis
keseluruhan secara
signifikan lebih besar
dengan CLARITIN®
dibandingkan dengan
cetirizine ($p < 0,01$)



Kontrol gejala klinis yang
lebih efektif vs cetirizine
dan plasebo antara hari 14
dan 28 ($p < 0,01$)



* $p < 0,01$ for CLARITIN vs cetirizine. Guerra et al. 1994. Penelitian buta ganda membandingkan efektivitas CLARITIN, cetirizine dan plasebo pada 116 pasien urtikaria kronis dengan dosis sekali sehari

60-70% terikat protein plasma, dan
95% diekskresikan dalam bentuk
tidak berubah melalui urin.^(3,4,5)

Indikasi Antihistamin H-1

Antihistamin H -1 digunakan untuk

berbagai macam reaksi alergi
dan non alergi untuk mengobati
inflamasi pada organ target serta
efeknya pada fungsi organ. Obat
obat ini dapat menyembuhkan
gejala tapi tidak menyembuhkan

reaksi hipersensitivitasnya.^(3,4,5)

Rinitis alergi: 75-95% pasien dengan
rinitis alergi akan memberikan
respons terhadap terapi
antihistamin dengan menghilangnya
gejala bersin, hidung berair, hidung

tersumbat, dan konjungtivitis. Beberapa pasien dengan rinitis alergi musiman (*perennial*) dapat sembuh dengan menggunakan antihistamin saja, tapi kebanyakan pasien memerlukan terapi kombinasi dengan obat lain seperti kromolin, ipratropium, dan kortikosteroid.^(3,4,5)

Anafilaksis, Antihistamin akan sangat membantu mengurangi gejala urtikaria dan gatal-gatal (pruritus) tapi tidak efektif mengobati bronkokonstriksi dan hipotensi, dimana adrenalin merupakan obat pilihan pertama

pada kasus ini.^(3,4,5)

Konjungtivitis alergi, Kondisi ini ditandai dengan mata merah, gatal dan berair yang seringkali berhubungan dengan rinitis alergi.^(3,4,5)

Alergi Obat, Antihistamin dapat digunakan untuk mengobati atau mencegah alergi obat. Bila ditujukan untuk mencegah alergi obat, antihistamin diberikan sebelum pemaparan (misalnya sebelum pemberian bahan kontras), Bila ditujukan untuk mengobati, antihistamin diberikan sesudah

menghentikan obat pemicu nya. Umumnya gejala alergi akan sembuh dalam beberapa hari.^(3,4,5)

Transfusi darah atau produk darah. Antihistamin digunakan sebagai premedikasi pada transfusi dalam upaya untuk pencegah reaksi alergi.^(3,4,5)

Penyakit Dermatologik

Antihistamin adalah obat pilihan pertama untuk pengobatan dermatitis kontak dan urtikaria. Urtikaria seringkali terjadi akibat pelepasan histamin oleh sel mast. Keadaan lain yang dapat diterapi

Tabel 2: Penggunaan Klinis Antihistamin^(3,4,5)

NAMA GENERIK	INDIKASI PENGGUNAAN	RUTE DAN RANGE DOSIS	
		DEWASA	ANAK
GENERASI PERTAMA			
Azelastin	Rinitis Alergi	Inhalasi nasal, 2 semprot per lobang hidung setiap 12 jam	>12 tahun sama dengan dewasa
Chlorpheniramin (CTM)	Rinitis Alergi	PO setiap 4-6 jam, maks 24 mg/hari Lepas lambat, PO 8 mg setiap 8-12 jam, atau 12 mg setiap 12 jam maks 24 mg/hari	>12 tahun sama dengan dewasa 6-12 tahun: PO 2 mg tiap 4-6 jam maks 12 mg/hari. Lepas lambat > 12 tahun PO 8 mg tiap 8-12 jam atau 12 mg setiap 12 jam maks 24 mg/hari.
Klemastin	Rinitis alergi, Urtikaria, Angiodema	Rinitis alergi: PO 1,34 mg 2 kali sehari, bila perlu ditingkatkan sampai maksimum 8.04 mg perhari Urtikaria; PO 2,68 mg 1 sampai 3 kali sehari	Rinitis alergi: 6-12 tahun (sirup) PO 0,67 mg 2 kali sehari, bila perlu ditingkatkan sampai maksimum 4,032 mg perhari Urtikaria; PO 1,34 mg 2 kali sehari
Siproheptadin	Reaksi hipersensitif (rinitis alergi, konjungtivitis, dermatitis)	PO 4 mg setiam 8 jam, ditingkatkan bila perlu, maksimal 0,5 mg/Kg/hari	0,25 mg/Kg atau 8 mg/m ² , 7-14 tahun PO 4 mg setiap 8-12 jam, maksimal 16 mg/hari 2-6 tahun: PO 2 mg tiap 8-12 jam, maksimal 12 mg/hari
Deksklorfeniramin	Reaksi hipersensitif (rinitis alergi, konjungtivitis, dermatitis)	Tablet biasa dan sirup PO 2 mg setiap 4-6 jam Lepas lambat PO 4-6 mg saat mau tidur atau setiap 8-12 jam	>12 tahun: sama dengan dewasa. 6-11 tahun PO 1 mg setiap 4-6 jam 2-5 tahun PO 0,5 mg tiap 4-6 jam. Sediaan lepas lambat : > 12 tahun sama dengan dewasa, 6-12 tahun 1 kali sehari 4 mg saat mau tidur

Difenhidramin	Reaksi hipersensitif (rinitis alergi, konjungtivitis, dermatitis) Mabuk perjalanan Insomnia Parkinsonisme Antitusif (sirup)	Reaksi hipersensitif, mabuk perjalanan, parkinsonisme, PO 25-50 mg setiap 4-8 jam, IV atau IM 10-50 mg, ditingkatkan jika perlu sampai maks 400 mg/hari Insomnia, PO 50 mg saat mau tidur Batuk ; sirup PO 25 mg (10 ml) setiap 4 jam tidak lebih dari 100 mg dalam 24 jam	Berat badan . 10 Kg, PO 12,5-25 mg setiap 6-8 jam, 5 mg/KgBB/ Hari, atau 150 mg/m ² /hari atau IV 5 mg/Kg/hari 150 mg/m ² / hari. Maksimum dosis oral dan parenteral 300 mg/hari Insomnia; > 12 tahun sama dengan dewasa Sirup untuk batuk, 6-12 tahun, PO 12,5 mg (5ml) setiap 4 jam tidak lebih dari 50 mg dalam 24 jam. 2-6 tahun: PO 6,25 mg (2,5 ml) tiap 4 jam, tidak lebih dari 25 mg dalam 24 jam
Hydroxyzin	Pruritus, Sedasi, Antiemetik	PO 25 mg tiap 6-8 jam, IM 25-100 mg bila perlu	> 6 tahun, PO 50-100 mg perhari dalam dosis terbagi <6 tahun PO 50 mg /hari dalam dosis terbagi
Fenindamin	Rinitis alergi	PO 25 mg tiap 6-8 jam, maksimal 100 mg dalam 24 jam	>12 tahun sama dengan dewasa 6-11 tahun: PO 12,5 mg setiap 6-8 jam maksimal 75 mg dalam 24 jam
Prometazin	Reaksi hipersensitif (rinitis alergi, konjungtivitis, dermatitis) Sedasi Antiemetik Mabuk perjalanan	PO, IM, Rectal, 25 mg tiap 4-6 jam	>2 tahun; 12,5 mg tiap 4-6 jam
Tripelenamin	Reaksi hipersensitif (rinitis alergi, konjungtivitis, dermatitis)	PO 25-50 mg tiap 4-6 jam. Tablet lepas lambat PO 100 mg tiap 12 jam	PPO 5 mg/ Kg BB/hari atau 150 mg/m ² LPT dalam 4-6 dosis terbagi.
GENERASI KEDUA			
Loratadin	Rinitis alergi, Urtikaria kronik idiopatik	PO 10 mg (1 tablet) 1 kali sehari.	Anak-anak berumur 2 hingga 12 tahun : Berat badan > 30 kg : 10 mg (dua sendok teh) sirup sekali sehari Berat badan ≤ 30 kg : 5 mg (satu sendok teh) sirup sekali sehari
Desloratadin	Rinitis alergi, Urtikaria kronik idiopatik	PO 5 mg 1 kali sehari. Untuk gangguan ginjal dan hati: 5 mg selang 1 hari	>12 tahun sama dengan dewasa
Cetirizin	Rinitis alergi, Urtikaria kronik idiopatik	PO 5-10 mg satu kali sehari. Untuk gangguan ginjal dan hati PO 5 mg 1 kali sehari	6-11 bulan; 2,5 mg 1 kali sehari, 12-23 bulan 2,5 mg 1-2 kali sehari, 2-5 tahun: 2,5-5 mg 1 kali sehari, atau 2,5 mg 2 kali ehari. >6 tahun sama dengan dewasa
Fexofenadin	Rinitis alergi	PO 60 mg 2 kali sehari Gagal ginjal 60 mg 1 kali sehari	>12 tahun sama dengan dewasa <12 tahun 30 mg 2 kali sehari

dengan antihistamin adalah reaksi kulit yang diinduksi obat, pruritus ani, dan pruritus vulva.^(3,4,5)

Lain-lain, Beberapa antihistamin digunakan untuk reaksi nonalergi seperti mual dan muntah (prometazin, hidroksizin), obat tidur (difenhidramin), penambah nafsu makan; *off label* (siproheptadin).

Beberapa Guideline Penggunaan Antihistamin

Antihistamin direkomendasikan untuk pengobatan Rinitis Alergi (AR) dan Urtikaria Spontan Kronik (CSU) oleh dua *guideline* (pedoman) utama Internasional yaitu ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) dan European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the EU-founded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO). **Kedua pedoman diatas merekomendasikan penggunaan antihistamin H-1 generasi kedua sebagai pilihan pertama, karena profil keamanan yang lebih baik.**^(8,9)

Pedoman yang dikeluarkan EAACI/ GA²LEN/ EDF/ WAO menyarankan penggunaan antihistamin H-1 secara teratur untuk mengobati urtikaria kronik . Pedoman ini juga merekomendasikan bahwa jika pasien yang tidak responsif, dosis antihistamin H-1 generasi kedua dapat dinaikkan sampai dengan empat kali lipat dan bila dosis sudah dinaikkan melebihi 4 kali

lipat dosis standar, maka efektivitas tidak akan bertambah. Untuk pasien-pasien yang mengalami gejala persisten, maka perlu ditambahkan terapi dengan obat lain (seperti omalizumab, lalu siklosporin) dibawah pengawasan seorang spesialis immunologi. Sementara itu pedoman ini tidak merekomendasikan menggunakan 2 obat antihistamin H-1 generasi kedua secara bersama dalam satu waktu serta kombinasi terapi antihistamin H-1 dengan antihistamin H-2. Pedoman ini juga memberikan rekomendasi penggunaan antihistamin pada populasi khusus yaitu anak-anak, ibu hamil dan menyusui.^(7,8)

Pertimbangan Profil Pasien dalam Pemilihan Antihistamin untuk Terapi Optimal Alergi

Sebelum pasien diberikan antihistamin perlu dilakukan penilaian terkait kondisi klinis pasien untuk mengoptimalkan efek terapi dan meminimalkan efek samping obat. Penilaian kondisi pasien terkait kondisi yang memerlukan terapi antihistamin adalah sangat penting. Untuk pasien-pasien yang mengalami reaksi alergi, harus dikenali faktor yang memperberat reaksi alergi serta tanda dan gejala yang dialami selama reaksi tersebut.^(5,6,7,8,9,10)

Penilaian juga diperlukan untuk mengetahui reaksi alergi yang potensial dialami seperti alergi makanan, obat atau lainnya. Bila teridentifikasi alergi obat, perlu ditanyakan gejala dan tanda spesifik yang dialami dan obat yang

menyebabkan reaksi tersebut, Untuk obat segolongan atau mirip, reaksi alergi segera mungkin terjadi. Tapi untuk obat yang lebih baru, pembentukan antibodi mungkin memerlukan waktu beberapa minggu, bahkan beberapa obat akan menimbulkan reaksi dalam beberapa bulan. Jika alergi disebabkan obat perlu di telusuri obat apa yang menyebabkannya, dosisnya, rute pemberiannya dan waktu terjadinya.^(7,8)

Berikutnya perlu juga dilakukan penilaian terhadap riwayat pengobatan pasien (*medication history*) serta dilakukan rekonsiliasi, terutama untuk obat-obat atau senyawa yang dapat berinteraksi dengan antihistamin. Beberapa diantaranya akan meningkatkan efek sedasi dan depresi SSP dari antihistamin H-1 generasi pertama seperti alkohol dan depresan SSP (misalnya obat anticefazin, antipsikotik, analgesik opioid, dan hipnotik sedatif). Obat-obat yang dapat meningkatkan efek dari loratadin diantaranya antimikroba golongan makrolida (azitromisin, klaritomisin, eritromisin), antijamur golongan azol (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol) (dapat dilihat pada Tabel 3).

Penilaian lain yang berkaitan dengan kondisi dimana pemberian antihistamin dikontraindikasikan seperti glaukoma, hipertrofi prostat, *peptic ulcer*, obstruksi leher kantung kemih, dan kehamilan.^(7,8,10)

Beberapa antihistamin perlu disesuaikan dosisnya pada penyakit

Tabel 3. Interaksi antihistamin dengan Obat atau Senyawa lain

Dampak	Obat yang berinteraksi	Keterangan
Meningkatnya efek samping antihistamin H-1 generasi pertama	Alkohol Depresan SSP (ansiolitik, antipsikotik, analgesik opioid, dan hipnotik sedatif)	Efek additif depresi SSP. Penggunaan bersamaan dapat menyebabkan mengantuk, letargi, stupor, depresi nafas, koma, dan kematian
	Monoamin oksidasi inhibitor	Menghambat metabolism antihistamin, menyebabkan memanjangnya durasi kerja, meningkatkan insidensi dan keparahan efek samping sedatif dan antikolinergik dari antihistamin
	Antidepresan trisiklik	Efek aditif terhadap antikolinergik
Obat-obat yang dapat meningkatkan efek loratadin	Antibakteri golongan makrolida (azitromisin, klaritomisin, eritromisin)	Menigkatkan konsentrasi plasma loratadin melalui pengurangan metabolisme
	Antifungi golongan azol (fluknazol, itrakonazol, ketokonazol)	Menigkatkan konsentrasi plasma loratadin melalui pengurangan metabolisme
	Simetidin	Menigkatkan konsentrasi plasma loratadin melalui pengurangan metabolisme
Obat-obat yang menurunkan efek feksofenadin	Rifampin	Rifampin dapat menginduski metabolism feksofenadin melalui perangsangan kerja enzim.

gangguan hati dan ginjal. Oleh karena itu data klinis lain yang penting adalah hasil pemeriksaan laboratorium terkait fungsi hati dan ginjal.

Memahami Perilaku Pasien untuk Rekomendasi yang Optimal

Menurut Baharudin et al, penting bagi tenaga kesehatan untuk memperhatikan profil pasien dalam pemilihan terapi alergi yang tepat. Profil pasien yang dimaksud misalnya dengan memperlihatkan usia, jenis kelamin, dan aktivitas individu.⁽¹¹⁾

Hal ini dikarenakan adanya efek samping yang dihasilkan dari beberapa antihistamin, terutama antihistamin generasi pertama. Dengan demikian, penggunaan antihistamin generasi kedua

lebih direkomendasikan. Secara keseluruhan pertimbangan utama untuk pemilihan obat hendaknya didasarkan kepada tingkat keamanannya dan profil pasien. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi gangguan kognitif dan performa pada penggunaan antihistamin H-1 generasi pertama meskipun pasien tidak merasakan mengantuk.^(5,6)

Untuk pengobatan reaksi alergi akut, lebih disukai penggunaan antihistamin kerja cepat dan durasi kerja singkat, tapi pada penggunaan kronik seperti rhinitis alergi, penggunaan antihistamin kerja panjang terlihat memberikan penyembuhan yang lebih konsisten. Pasien yang tidak berespon terhadap satu antihistamin, mungkin akan berespon terhadap antihistamin lainnya^(5,6).

Penggunaan pada Anak-Anak

Tidak seperti beberapa antihistamin baru, anti-histamin generasi 1 dikaitkan dengan efek samping pada anak-anak seperti sedasi, gangguan belajar dan tidur, menurunnya perhatian, konsentrasi, dan memori dalam bekerja, serta peningkatan risiko kinerja buruk dalam ujian.^(12, 13, 14) Sama seperti pada orang dewasa, antihistamin H-1 generasi pertama (seperti difenhidramin) dapat menyebabkan mengantuk dan penurunan kewaspadaan mental. Anak-anak dengan usia lebih muda dapat mengalami eksitasi paradoksal pada dosis terapi, dan pada overdosis dapat terjadi halusinasi, kejang dan bahkan kematian.^(8,10)

Difenhidramin tidak direkomend-

TIDAK SEPERTI BEBERAPA ANTIHISTAMIN BARU, **ANTI-HISTAMIN GENERASI LAMA DIKAITKAN DENGAN EFEK SAMPING PADA ANAK-ANAK**



Sedasi¹



Gangguan tidur
dan belajar¹



Menurunnya
perhatian,
konsentrasi, dan
memori kerja²



Peningkatan risiko
berkinerja buruk
dalam ujian³

1. Church MK et al. Allergy, 2010 Apr; 65 (4): 459-66. 2. Kay GG. J. Allergy Clin Immunol, 2000 Jun; 105 (6pt 2): S622-7. 3. Walker S. et al. J. Allergy Clin Immunol, 2007; 120 (3): 381-7.

Claritin

dasikan untuk digunakan pada bayi atau anak-anak dengan *chicken-fox* atau infeksi *flu-like*. Pemberian pada anak-anak haruslah dengan dosis rendah, untuk menghindari efek samping pada otak dan sistem saraf. Prometazin tidak boleh diberikan pada anak-anak dengan penyakit hati, sindroma *reye's*, sejarah *sleep apnea* atau adanya riwayat sindroma *sudden infant death*.

Rekomendasi penggunaan antihistamin H-1 generasi kedua bervariasi berdasarkan usia. **Setirizin, loratadin** dan **feksofenadin** dapat digunakan untuk anak berusia 2 tahun keatas. Formula sirup dapat digunakan untuk anak dengan usia lebih muda. Azelastin direkomendasikan pada anak berusia 5 tahun keatas, desloratadin direkomendasikan untuk anak diatas 12 tahun.^(7,15)

Ibu Hamil dan Ibu Menyusui

Secara umum penggunaan obat sistemik harus dihindarkan pada ibu hamil khususnya pada trimester pertama, namun demikian, ibu hamil juga berhak mendapatkan terapi terbaik. Dengan mempertimbangkan sifat teratogeninya, antihistamin H-1 generasi pertama diklasifikasikan kedalam kategori B (chlopheniramin dan difenhidramin) dan kategori C (hidroksizin dan ketotifen) oleh FDA pada kategori penggunaan obat untuk ibu hamil.^(7,15)

Secara umum, sama untuk rekomendasi penggunaan pada orang dewasa, ibu hamil disarankan untuk diberikan antihistamin H-1 generasi kedua. Walaupun belum ada penelitian sistematis keamanan obat ini untuk ibu hamil, belum ada

laporan kecacatan pada anak yang dilahirkan ibu yang menggunakan antihistamin H-1 generasi kedua selama kehamilannya.^(7,15)

Penelitian terbatas dengan ukuran sampel yang kecil dilakukan pada cetirizine. Sementara itu penelitian lebih besar berupa laporan meta-analisis dilakukan pada loratadin. FDA memasukkan **Loratadin** dan ceritirizin kedalam kategori B pada penggunaan obat untuk ibu hamil, sementara itu desloratadin, levocetirizin dan fexofenadine masuk kedalam kategori C.^(7,15)

Se semua antihistamin H-1 akan diekskresikan kedalam air susu ibu dalam konsentrasi yang rendah. Oleh sebab itu juga disarankan penggunaan antihistamin H-1 generasi kedua karena efek sedasi yang lebih lemah dibandingkan dengan antihistamin H-1 generasi pertama pada bayi yang disusui.^(7,15)



PENGGUNAAN SELAMA KEHAMILAN

KLASIFIKASI FDA KATEGORI KEHAMILAN UNTUK ANTIHISTAMIN GENERASI KEDUA

NAMA OBAT

Loratadine
Fexofenadine
Cetirizine
Levocetirizine
Desloratadine

KATEGORI KEHAMILAN

B
C
B
B
C

J Pharmacol Pharmacother. 2012 Apr-Jan; 3(2): 105-108.

Pasien dapat menggunakan loratadin atau setirizin berdasarkan data keamanannya yang sangat baik dan rekomendasi dalam berbagai pedoman untuk gangguan alergi lainnya. Feksofenadin dan desloratadin dikaitkan dengan keturunan dengan berat lahir rendah pada model hewan dan saat ini diklasifikasikan sebagai obat berkategori C. (15) Gunakan hanya jika manfaatnya melebihi resikonya.

Penggunaan pada Usia Dewasa Muda

Antihistamin H-1 generasi pertama seperti difenhidramin dapat menyebabkan kebingungan, pusing, hipotensi, sedasi, sinkop, ketidakseimbangan tubuh, stimulasi SSP. Efek tersebut seringkali menimbulkan salah interpretasi sebagai "pikun" atau depresi mental. Laki-laki dewasa dengan hipertrofi prostat dapat mengalami kesulitan berkemih bila mengonsumsi antihistamin H-1 generasi pertama. Beberapa efek samping diatas disebabkan karena efek antikolinergik dari obat ini dan akan bertambah parah bila dikombinasikan dengan obat antikolinergik lain (seperti anti depresan trisiklik,

antispikotik generasi pertama, antiparkinson). Penggunaan difenhidramin sebagai obat tidur pada orang dewasa sebaiknya dimulai pada dosis lebih rendah.^(3,5,6,8,9)

Secara umum, penggunaan antihistamin H-1 generasi kedua lebih direkomendasikan karena lebih aman dan tidak menyebabkan gangguan kewaspadaan, gangguan berpikir dan kemampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari (misal mengemudi kendaraan bermotor, atau mengoperasikan mesin). Asosiasi Penerbangan Sipil Amerika Serikat dan Organisasi penerbangan sipil Internasional (ICAO) menyarankan pilot hanya menggunakan antihistamin yang tidak menyebabkan sedasi yaitu loratadin, desloratadin dan feksofenadin.^(3,9,10)

KELOMPOK PASIEN MANA YANG ANDA TANGANI HARI INI?

Pentingnya memahami kebutuhan dan perilaku pasien untuk pemilihan terapi yang optimal bagi mereka³

Anak Sekolah	Pekerja Dewasa Aktif	Wanita <ul style="list-style-type: none"> • Saat Hamil • Saat Menyusui 	Usia Lanjut
---------------------	-----------------------------	---	--------------------

Tanpa Kantuk dan Tidak Mengganggu Psikomotorik^{1,2}

Dosis Sekali Sehari^{1,2}

Tidak ada interaksi dengan jus buah asam (Jus Jeruk, Jus Apel, Jus Grapefruit)⁴

Profil keamanan terhadap kehamilan kategori B⁵

Ekskresi Minimal ke dalam ASI⁶

*Gunakan jika manfaat melebihi resiko

Gambar 5. Profil pasien dan jenis antihistamin yang dibutuhkan (4) (Sumber: Baharudin A, Abdul Latif AH, Woo K, Yap FB-B, Tang IP, Leong KF, et al. Using Patient Profile to Guide the Choice of Antihistamines in The Primary Care Setting in Malaysia: Expert Consensus and Recommendations. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:1267-75).

Daftar Pustaka

1. (AAAI) American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/allergy>.
2. Sánchez-Borges, M., Martin, B.L., Muraro, A.M. et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J* 11, 8 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0187-2>.
3. Simon, FE, and Simons , KJ., " Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress" *J Allergy Clin Immunol*, Vol 128, number 6 ,december 2011 (1139-1150).
4. Randall, KR., and Hawkins, CA., " Antihistamines and Allergy", *Australian Prescriber*, 2018, Vol 41, No 2 (41-45).
5. Fein, MN., et al "CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticarial" *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, Vol 15 Anrticle No 61, 2019.
6. Kuna, P., et al " The Role and Choice Criteria of Antihistamin in Allergy Management-Expert Opinion" *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Dec; 33(6): 397–410. Published online 2016 Dec 2. doi: 10.5114/pdia.2016.63942.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. "Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)" *Allergy*. 2008;63:80–160. [PubMed] [Google Scholar].
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al., The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
9. Ramaekers, J. G., Uiterwijk, M. M. C. and O'Hanlon J. E., "Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving" *Eur J Clin Pharmacol* (1992) 42:363-369.
10. Abdullah, B., et al. " Using patient profiles to guide the choice of antihistamines in the primary care setting in Malaysia: Expert consensus and recommendations" *Ther Clin Risk Manaj*, 2019 Oct 31;15:1267-1275.
11. Baharudin A, Latif AH, Woo K, et al. Using Patient Profiles To Guide The Choice Of Antihistamines In The Primary Care Setting In Malaysia: Expert Consensus And Recommendations. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2019;15:1267.
12. Church MK et al. "Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper" *Allergy*, 2010 Apr; 65 (4); 459-66.
13. Kay GG. "The effects of antihistamines on cognition and performance" *J. Allergy Clin Immunol*, 2000 Jun; 105 (6pt 2); S622-7.
14. Walker S., et al. J. "Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study" *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:381-7.
15. Gonzalez-Estrada, A., and Geraci, SA.," Allergy Medications During Pregnancy" *Am J Med Sci* 2016 ;352(3):326–331.

JAWAB PERTANYAAN

Artikel **MIMS CPD**

Pemilihan Antihistamin Berdasarkan Profil Pasien: Dari Pedoman Ke Penerapan Praktis

Pilih **benar** atau **salah**

	Benar	Salah
1. Reaksi alergi dapat dihasilkan dari antibodi spesifik, limfosit T yang tersensitisasi atau keduanya.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Histamin adalah senyawa alamiah yang dihasilkan tubuh yang disintesa dari asam amino histidin dengan bantuan enzim <i>L-Histidine decarboxylas</i> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pendudukan histamine pada reseptor H-1 di arteriol dapat menyebabkan vasokonstriksi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Antihistamin H-1 generasi pertama diperkenalkan untuk penggunaan klinis tahun 1980-an.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Antihistamin H-1 generasi kedua relatif mempunyai aktivitas antikolinergik yang kuat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Keuntungan utama antihistamin H-1 generasi pertama dibandingkan dengan antihistamin H-1 generasi kedua adalah antihistamin H-1 generasi kedua tidak menyebabkan sedasi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Pemberian bersama alkohol dan obat depresan Susunan Saraf Pusat tidak meningkatkan efek sedasi dari antihistamin H-1 generasi pertama.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Bila pasien tidak berespon terhadap satu antihistamin, mungkin akan berespons terhadap antihistamin lainnya.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Antihitamin H-1 generasi pertama yang digunakan sebagai obat tidur adalah difenhidramin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Efek antihistamin H-1 generasi pertama terhadap serotonin dapat meningkatkan nafsu makan dan berat badan.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Lama kerja (<i>duration of action</i>) dari antihitamin H-1 generasi kedua berkisar antara 12-24 jam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Loratadin (Claritin) termasuk kedalam antihistamin H-1 generasi kedua.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Salah satu antihistamin yang dapat digunakan sebagai obat anti mabuk perjalanan adalah dimenhydrinat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Bila pasien tidak responsive terhadap antihistamin H-1 generasi kedua, dosisnya dapat ditingkatkan sampai 4 kali lipat dosis biasa.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Obat yang dapat meningkatkan efek dari loratadin adalah antibiotik golongan makrolida (azytromizin, aritromisin, klaritomisin).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Antihistamin tidak di kontraindikasikan seperti glaukoma sudut sempit, hipertrofi prostat, <i>peptic ulcer</i> , obstruksi leher kandung kemih.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Antihistamin yang direkomendasikan Asosiasi Penerbangan Sipil Amerika Serikat dan Organisasi penerbangan sipil Internasional (ICAO) untuk digunakan pilot adalah Loratadin, desloratadin dan feksofenadin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Antihistamin H-1 generasi kedua yang direkomendasikan untuk anak mulai dari usia 2 tahun adalah loratadin, setirizin dan feksofenadin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Loratadin termasuk kedalam kategori resiko C berdasarkan kategori keamanan obat pada ibu hamil menurut FDA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Pada penderita gangguan hati berat, obat yang direkomendasikan adalah setirizin 5 mg/hari dan loratadin 10 mg selang 1 hari.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Masa berlaku JAWAB PERTANYAAN adalah 1 tahun sejak artikel ini diterbitkan (28 Desember 2020 – 28 Desember 2021). Pengiriman formulir jawaban yang melewati batas tersebut, tidak akan mendapatkan sertifikat (SKP).

Nama & Alamat (gunakan huruf cetak dan tulis dengan jelas)

Nama : _____

Alamat : _____

No. telp./HP : _____

No. Anggota IAI (NPA) : _____
