

*MH Egészségügyi Központ, Fül-orr-gége, Fej-nyaksebészeti Osztály<sup>1</sup>,  
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
Repülő- és Űrorvosi Tanszék,  
MH Egészségügyi Központ Repülőorvosi, Alkalmasságvizsgáló és Gyógyító Intézet,  
Kecskemét<sup>2</sup>*

## **Második generációs antihisztaminok biztonságosságának összehasonlító vizsgálata földi és barokamrában szimulált repülési környezetben**

**Dr. Reményi Ákos<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Grósz Andor<sup>2</sup> ny. orvos dandártábornok, PhD,  
Dr. Szabó Sándor András<sup>2</sup> orvos ezredes, PhD,  
Dr. Molnár Dávid<sup>1</sup>,  
Dr. Helfferich Frigyes<sup>1</sup> orvos ezredes, PhD**

*Kulcsszavak: antihisztamin, cetirizin, bilasztin, hyopbária, hypoxia, éberség,  
figyelem, kognitív képesség*

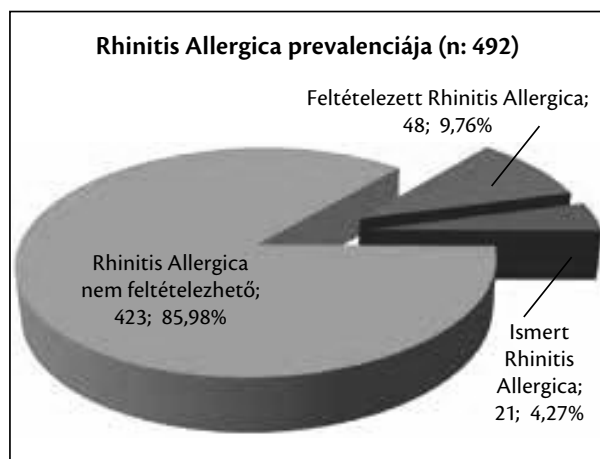
A népbetegséggé vált allergiás nátha, valamint a kezelésében alkalmazott antihisztaminok lehetséges mellékhatásaként létrejövő álmoság és kognitív funkció csökkenés komoly probléma a közlekedésben – különösképpen a professzionális repülésben – résztvevők és a biztonsági szempontból kritikus munkakörökben dolgozók számára. Mára rendelkezünk földi körülmények között terápiás dózisban alkalmazva a napi aktivitást a szedáció szempontjából nem befolyásoló antihisztaminokkal. A dolgozatban bemutatott vizsgálat annak megismerését célozta, hogy a repülés során további körülményként, a magasságtól függően a szervezetben hypoxiás alkalózist okozó hypobáriás hypoxia ezt a biztonságosságot rontja-e?

A vizsgálat randomizált, placebo kontrollált, kettős vak, keresztzett módon 33 önkéntes, egészséges felnőttön, földfelszínen, illetve szimulált 4000 méteres magasságnak megfelelő körülmények között hasonlította össze a cetirizin és a bilasztin hatását a rövid távú memóriára, a megosztott figyelemre és a monotóniatűrésre, valamint a résztvevők önértékeléssel mért éberségi szintjére. Az adatokat paraméteres és nem-paraméteres statisztikai eljárásokkal, továbbá sztochasztikus szimulációval kerültek feldolgozásra.

**A bilasztin a kontrollcsoportokkal összehasolításban a szimulált magasságnak megfelelő hypobáriás hypoxiában sem gyengítette a vizsgált képességeket, megőrizte biztonságosságát, így repülőszemélyzet számára ajánlható. A cetirizin már földfelszínen is rontotta a mért paramétereket, amely a szimulált repülési körülmények között fokozódott, mindezt ennek szubjektív megélése nélkül\*.**

## Bevezetés

Napjainkban a fejlett ipari országokban az allergiás nátha (allergiás rhinitis, AR) gyakorisága 10-20% közé tehető [1]. 2015-ben saját felmérésünk alapján, Magyarországon a katonai szolgálatra jelentkező egészséges, fiatal felnőttek között 2015-ben 14,03%-os volt az előfordulása [2] (1.ábra).



**1. ábra.** Az allergiás nátha prevalenciája a katonai szolgálatra jelentkezők körében

Ismert, hogy a betegség a kognitív funkciókat rontó nappali álmoságérzetet, fáradtságot is okozhat, amely nem elsősorban az általános tünetek okozta rosszabb alvásminőség következménye, hanem a felszabaduló mediátorok és citokinek szisztémás hatásának köszön-

hető [3]. *Vuurman* és *mtsai* allergiás náthás betegek nazális pollen provokációját követően a résztvevők járművezetési teljesítményét szignifikánsan rosszabbnak találták a placebohoz képest, amely 0,05%-os véralkoholszint esetén tapasztaltakkal volt egyező [4]. Ez, az egyén életminőségét negatívan befolyásoló hatás, az ebből fakadó munkaképesség csökkenés és a kezelési költség a magas prevalencia miatt jelentős gazdasági hatással bír. Számítások szerint 2014-ben az EU országaiban az allergiás betegségek (allergiás nátha, allergiás asztma, atópiás dermatitisz) okozta munkaképesség csökkenés kára 55-155 milliárd euróra tehető, ez egy betegre csaknem 2400 eurót jelenthet [5].

Az allergiás nátha kezelésének bázisvegyületei a H1 receptor blokkoló antihisztaminok [1]. Az első generációs antihisztaminok átjutnak a vér-agy gáton, így kortikális hisztamin receptorok blokkolására is képesek, melyek mellékhatásként álmoságot, fáradtságérzést és koncentrációképesség csökkenést eredményeznek. Használatuk napjainkra az AR kezelésére már nem javasolt [1, 6]. A második generációs hatóanyagok, mint például a loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin, fexofenadin, bilastin, az első generációs antihiszta-

\* A dolgozat egyes részei az alábbi publikációban bemutatásra kerültek.: *Reményi Á, et al. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Expert Opin Drug Safety. 2018, 17:859–867.*

minokhoz hasonló hatékonysággal, de már javult mellékhatás profillal rendelkeznek. Ez a megnövelt H1 receptor specificitásnak és a tömeges oldalláncok miatt a vér-agy gáton történő nehezebb átjutásuknak köszönhető. Ennek eredményeként a második generációs antihisztaminok központi idegrendszeri mellékhatásai mérsékeltebbek, mint az első generációsoké, de még így is bizonyos szintű kognitív képességcsökkenést okozhatnak [1, 7–9].

Tartós éberséget igénylő foglalkozásoknál, mint például a járművezetés, különösképpen a légi forgalomban való részvétel, amely magasabb szintű kognitív funkciók integrálására épül (megosztott figyelem, tartós figyelem és összetett számítások), az érzékelés beszűkülését okozó betegségek, mint például az AR és a kezelésükre alkalmazott antihisztaminok önmagukban is veszélyesek lehetnek [8, 10].

*Maurer és Zuberbier* 2007-ben közölt vizsgálata alapján az allergiás náthában szenvedő betegek fele nem kért orvosi segítséget. Harmaduk recept nélkül is hozzáférhető antihisztaminokat használt [11]. A legtöbb gyógyszer használati utasításában szerepel, hogy magasban dolgozók és autóvezetők ne használják, ez azonban nehezen ellenőrizhető és tilalmuk még nem épült be a köztudatba. Fontos megjegyezni, hogy a szedáció, annak szubjektív észlelése nélkül is előfordulhat [12].

Napjainkra léteznek földi körülmények között a napi aktivitást a szedáció szempontjából nem befolyásoló antihisztaminok [13–17]. Az allergiás nátha a légi közlekedésben – a betegség szokványos tüneteinek túl – az orrnyálkahártya duzzanata miatti ventilációzavarból következően a magasságváltozásból adódó légnyomásváltozáskor az orrmel-

léküregekben és a fülben barotraumát is okozhat. Az allergiás conjunctivitis megnehezítheti a létfontosságú műszerek folyamatos megfigyelését, amely főleg a földközeli repülés biztonságát veszélyeztetheti [18].

A betegség kezelése, tünetmentessé tétele növeli a repülés biztonságát. Az engedélyezett gyógyszereknek azonban szigorú ellenőrzésen kell átesniük arra vonatkozóan, hogy nem jelentenek-e fokozott kockázatot a kognitív képességek rontása révén. A repülés során biztonságosan alkalmazható antihisztamin választást nehezíti, hogy ekkor – a földi körülményektől eltérően – a magasságtól függő hypobáriás hypoxia van jelen. Például más gyógyszercsoportban, a koleszterincsökkentő pravastatin esetében figyelték meg – a földi körülmények között nem tapasztalt váratlan mellékhatásként – túrhetetlen migrén kialakulását hypobáriás hypoxiában [19].

Biztonsági szempontól nélkülözhetetlen annak ismerete, hogy az egyébként normál légköri nyomáson nem-szedáló antihisztaminok hypobáriás hypoxiában is megőrzik-e kedvező tulajdonságukat?

Lehetséges, hogy a földi körülmények között a nem-szedáló antihisztaminok, valós repülési körülmények között, azaz hypobáriás hypoxiával együttesen, már a kritikus szint alá csökkentik a kognitív tartalékot. Jelen tanulmány ezzel a kérdéskörrel foglalkozik, egészséges önkénteseken összehasonlítva a cetirizin, a bilasztin és a placebo kognitív funkciókra gyakorolt hatásait földfelszíni légköri nyomáson és a valós repülési körülményeket legjobban szimulálni tudó barokamrában, az eddigi vizsgálatoknál nagyobb, 4000 m-nek megfelelő magasságú hypobáriás hypoxia feltételei között [12, 20].

## MÓDSZEREK

### A vizsgálati alanyok

A vizsgálatot a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Etikai Bizottsága hagyta jóvá.

A résztvevők 18. életévüket betöltött, egészséges, normál BMI-vel rendelkező, önként jelentkezők voltak. Csak nemdohányzók kerülhettek bevonásra, krónikus kísérőbetegségük nem lehetett, tartósan gyógyszert nem szedhettek. Kizárásra került, aki a méréseket megelőző egy hónapon belül akár csak egy alkalommal is szisztémás vagy lokális szteroidot, egy héten belül antihisztamin, antileukotrién származékot, béta-blokkolót, antidepresszánst, antipszichotikumot, alfa-adrenerg készítményt (orrcseppet is), béta-agonista vagy teofilint kapott. Egyedülként a fogamzásgátló szedése volt megengedett. Kiindulási pulzoximetriai oxigén szaturációs értékük  $>95\%$  volt. Nem kerülhettek be azok, akiknél valaha akár csak bőrpróbával, allergén specifikus IgE értékek meghatározásával, orvosi vizsgálattal allergiás náthát vagy asztmát vélelmeztek. Az esetleges terhesség, kábítószer használat is kizárási körülmény volt. Felső légúti hurutot követően két hét szubjektív tünetmentesség és valamennyi esetben negatív fül-orr-gégészeti volt a vizsgálat feltétele. Részletes felvilágosítást követően a résztvevők írásbeli beleegyezését is kértük. Felkértük őket, hogy az egyes vizsgálatokat megelőző napon belül alkoholt, hat órán belül koffeintartalmú termékeket ne fogyasszanak, és az éjszaka során legalább hat órát aludjanak. További kérés volt, hogy a gyomor-bélrendszerre ható szereket a vizsgálati gyógyszerek beadását megelőző vagy követő két órán belül nem vehettek be.

A jelentkezők közül a beválogatási kritériumoknak összesen 34-en feleltek meg, közülük 33 teljesítette valamenyny feladatot. A 33 fő közül 17 férfi és 16 nő volt, átlagéletkoruk 37,06 év volt ( $sd = 9,09$  év).

### A vizsgált aktív hatóanyagok

Mind a bilasztin, mind a cetirizin Magyarországon engedélyezett gyógyszerhatóanyag. Jelenleg a bilasztin receptköteles, míg a cetirizin a gyógyszer-tárforgalomban már recept nélkül is hozzáférhető. A bilasztin átlagos felezési ideje 14,3 óra, míg a cetiriziné 8,3 óra. Plazma csúcskoncentrációját mindkét hatóanyag a bevételt követő 90 perccel éri el [21]. A vizsgálatban csak az originális gyógyszereket használtuk.

### A vizsgálat menete

Randomizált, placebokontrollos, kettős vak, egyközpontú, négy időpontos, kereszttezett vizsgálatot végeztünk Kecskeméten, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Védelem-egészségügyi Igazgatóság Repülőorvosi-, Alkalmasságvizsgáló és Gyógyító Intézetében. A gyógyszereket a gyártók által javasolt terápiás dózisban alkalmaztuk. 20 mg bilasztin kognitív képességekre kifejtett hatását a 10 mg cetirizinéhez, mint aktív kontroll, és egy placeboéhoz 20 mg piridoxin (B6 vitamin), mint passzív kontroll hasonlítottuk. A feltételek egységsítése miatt a méréseket megelőzően a résztvevők 6 órán keresztül böjtöltek. Jól ismert a hypoglikémia potenciális negatív hatása a kognitív és pszichomotoros működésekre. Az alacsony vércukorszint mérési eredményeket esetlegesen befolyásolható hatásának kivédésére az aktuális tabletta beadását követően pogácsát, gyümölcslevet és vizet kaptak. A felszívódó élelmiszer nem gyakorol

érdemi hatást az antihisztaminok felszívódására. Valamennyi mérés 90 perccel a gyógyszerek bevitelét követően, azok plazmakoncentrációjának csúcsán kezdődött. A gyógyszer nélküli (No) mérés-kor nem volt időközszob. Első lépésben 0 méteren történtek a mérések, majd ezt követően rögtön a 4000 méteres magasság barokamrai szimulációja is megtörtént. Kecskemét városa ugyan a tengerszint felett kb. 120 méteren helyezkedik el, de a mérések során ezt tekintettük a kiinduló, azaz 0 méteres magasságnak.

Az egyensúlyi állapot kialakulását követően került sor a mérésekre, a 0 méterrel egyező sorrendben. A „leszállás”, a barotraumat elkerülendő biztonságos nyomáskiegyenlítéssel történt (2/A. és B. ábra).

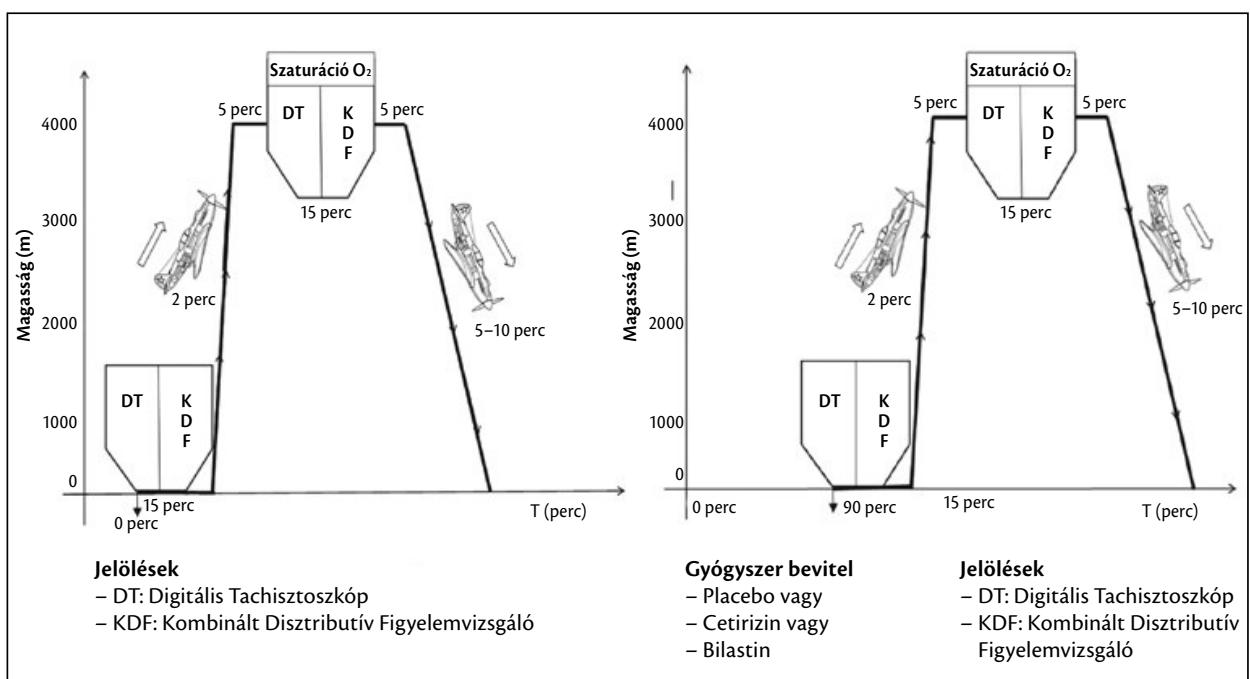
### Mérések

- Az artériás vér  $O_2$  szaturációs értékét HELIGE SMU EVO VICOM pulzoximéterrel követtük. Mivel az oxigén szaturáció szempontjából a teljesítményt a legsúlyosabb hypoxia

befolyásolja, így a vizsgálat ideje alatt mindig a legalacsonyabb érték került rögzítésre.

- A résztvevők éberségi szintjük szubjektív meghatározására 10 cm-es vizuális analóg skálát (VAS) használtak. Ezen egytől tízig jelölték pillanatnyi állapotukat. A két végpont a „rendkívül álmos vagyok” és a „rendkívül éber vagyok” volt.

A résztvevők kognitív képességeit ultrarövid vizuális memóriát, kombinált disztributív figyelmet és monotónia tűrést vizsgáló műszeres mérésekkel monitoroztuk. A vizsgálat keresztezett jellegével, azaz, hogy ugyanazon személyekkel végeztettük el mind a nyolc feladatcsoportot, igyekeztünk minimalizálni a változó paramétereket. Erre tekintettel ez elvégzendő tesztek kiválasztásának egyik legfontosabb szempontja volt, hogy felismerhető, ismétlődő szekvenciákat ne tartalmazzanak, így ne legyenek tanulhatók. A feladatok többszöri elvégzéseivel egyre jobb eredmény, azaz rutin ne legyen szereshető.



2/a. ábra. A gyógyszer nélküli vizsgálat menete

2/b. ábra. A gyógyszeres vizsgálat sémája

- Az ultrarövid vizuális memória mérésére (STS = Short-Term Store) a Struktúra Istruments Kft. DTC-1 EM-05.74 típusú digitális tachistoszkópját használtuk. Ezzel a memória-, a figyelmi-, az információlokálizálási-, információ fenntartási- és visszaszerzési képességek vizsgálhatók.
- A Struktúra Instrument Kft, EM-05.54/55 típusú Kombinált disztributív figyelemvizsgáló készülék (Combined Distributive Attention Tester) használata során a résztvevőknek az a feladata, hogy tartósan figyeljenek egy egyszerű ingermezőre, amelyben időnként kis változások (felvillanások) lépnek fel. Ezekre a változásokra kell helyesen és gyorsan reagálni. Ilyenkor a figyelem megosztott, ugyanis az ingermező sok kis önálló, felvillanásra képes elemi egységből tevődik össze. A feladat egyszerű, egyhangú és monoton, jellegéhez képest hosszú ideig (5 percig) tart, amely a pszichikumban telítődést okozhat. A vizsgált személy reakcióinak helyességét a mérés teljes ideje alatt feljegyezve képet kaphatunk megosztott figyelmének működéséről, sajátosságairól. Az összes helyes találatok darabszáma elsősorban a figyelem színvonalára utal, míg a pontatlan találatok, azaz a hibák száma annak pontosságára. Az adatok percenkénti változásai a figyelem működésének egyenletességére vonatkozó információt nyújt. Az eredmények jellemzők a résztvevők tartós megosztott figyelmet igénylő monoton feladathelyzetű teljesítőképességére.

A szimulált 4000 m-es magasságban, hypobariás hypoxiában töltött idő átlagosan 25 perc volt. A barokamra vezérlését és a mérési eredmények rögzítését O<sub>2</sub> lélegző személyzet végezte. A résztvevők orvosi felügyelete biztosítva volt.

### Statisztikai módszerek

Összefoglaló statisztikai számításokkal állapítottuk meg a résztvevők kognitív funkciókra utaló jellemzőit és hasonlítottuk össze az éberségi szintjük változásait. A statisztikai beállítások azt célozták, hogy kimutathatóvá tegyék az esetleges különbséget a 10 mg cetirizin és a 20 mg bilasztin alkalmazása során. Ehhez paraméteres statisztikai eljárásokat, ún. egy- és kétmintás T-próbát alkalmaztunk. Azon esetben, ahol nem volt ismert a vizsgált adatok eloszlása, ott *Wilcoxon* próbával számoltunk. Hasonló adatoknál, de több paraméter esetén *Kruskal-Wallis* tesztet használtunk. Esetlegesen a kevés résztvevő számból adódó pontatlanság kiküszöbölésére sztochasztikus szimuláció statisztika módszerével rekonstruáltuk a valósághoz közeli állapotot.

### EREDMÉNYEK

Menet közben egy fő esett ki, barotrauma miatt, így 33-an teljesítették valamennyi feladatot. A résztvevők mindegyike összesen 16 műszeres vizsgálatot és 8 szubjektív éberségi önértékelési tesztet végzett, azaz 33-an összesen 792 különálló adathalmazt produkáltak. Ennek fele, 396 normobárián, 396 hypobáriás hypoxia körülményei között készült.

### Éberségi teszt

A résztvevők éberségi szintjének szubjektív meghatározására használt VAS eredményeinek összehasonlítására kétmintás T-próbát használtunk. A különböző mérési csoportok (0 és 4000 méteren; gyógyszer nélküli: No; placebo: Plac; cetirizin: Cet; bilasztin: Bi) adatainak statisztikai összevetése alapján nem volt szignifikáns változás ( $p < 0,05$ ). Egyetlen esetben kaptunk szignifikancia háttérát megközelítő eredményt. 0 méteren, gyógyszer nélküli (No) vizsgálatkor

mutatkozott férfiak és nők között különbség (férfiak átlaga 8,117, nőké: 7,375;  $t = 2.0042$ ;  $df = 30.459$ ;  $P = 0.5401$ ), mely szerint alaphelyzetben a férfiak magukat éberebbnek ítélték meg a nőkkel összehasonlításban. Ez csak ún. gyenge szignifikanciaként értékelhető ( $p < 0,1$ ).

### Rövidtávú memória teszt

#### • Teljesítmény

Az ultrarövid vizuális memória tesztelésére használt digitális tachisztozkóppal, valamennyi csoporton elvégzett mérések találati eredményeinek összehasonlításakor a különbségek kimutatására ún. páros T-próbát alkalmaztunk, amely ( $t = 0,126$ ;  $df = 131$ ;  $p = 0,9001$ ) alapján nem igazolódott szignifikáns különbség.

#### • Szaturáció

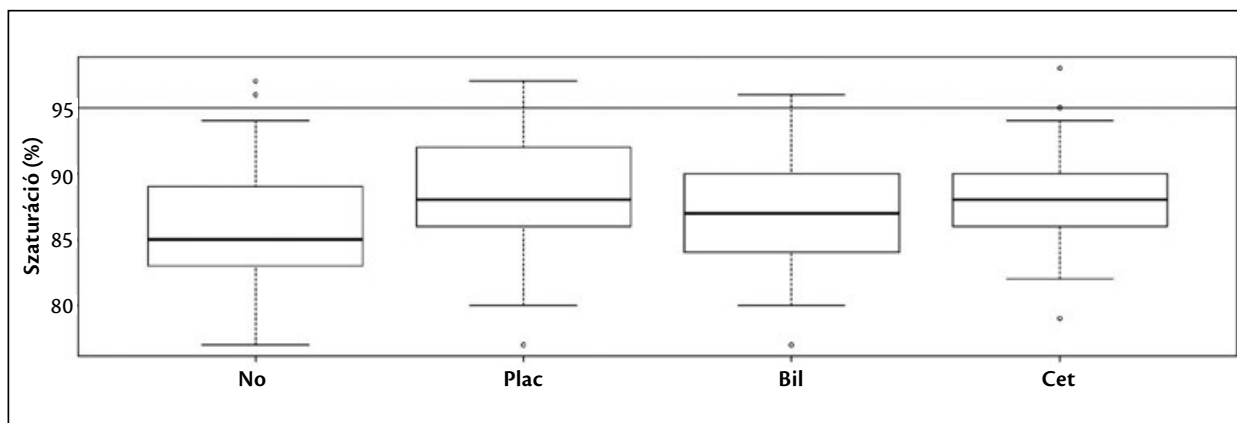
– 4000 méteren értékeltük, volt-e csökkenés a 0 méteres kiindulási vér  $O_2 > 95\%$ -os szaturációs értékekhez képest a különböző vizsgálati csoportokban. Mivel a szaturációs értékek eloszlása nem volt ismert, így nem használhattunk ún. paraméteres statisztikai eljárásokat, mint pl. T-próba, ANOVA próba. Ún. egy-változós, nem-paraméteres vizsgálatra volt szükség, így a Wilcoxon próbát alkalmaztuk. A  $p = 2,2 \times 10^{-16}$  (pseudo

median: 87,50%) érték erős szignifikanciával igazolta, hogy a szaturáció valamennyi 4000 méteres mérés során a 95%-os határ alá csökkent.

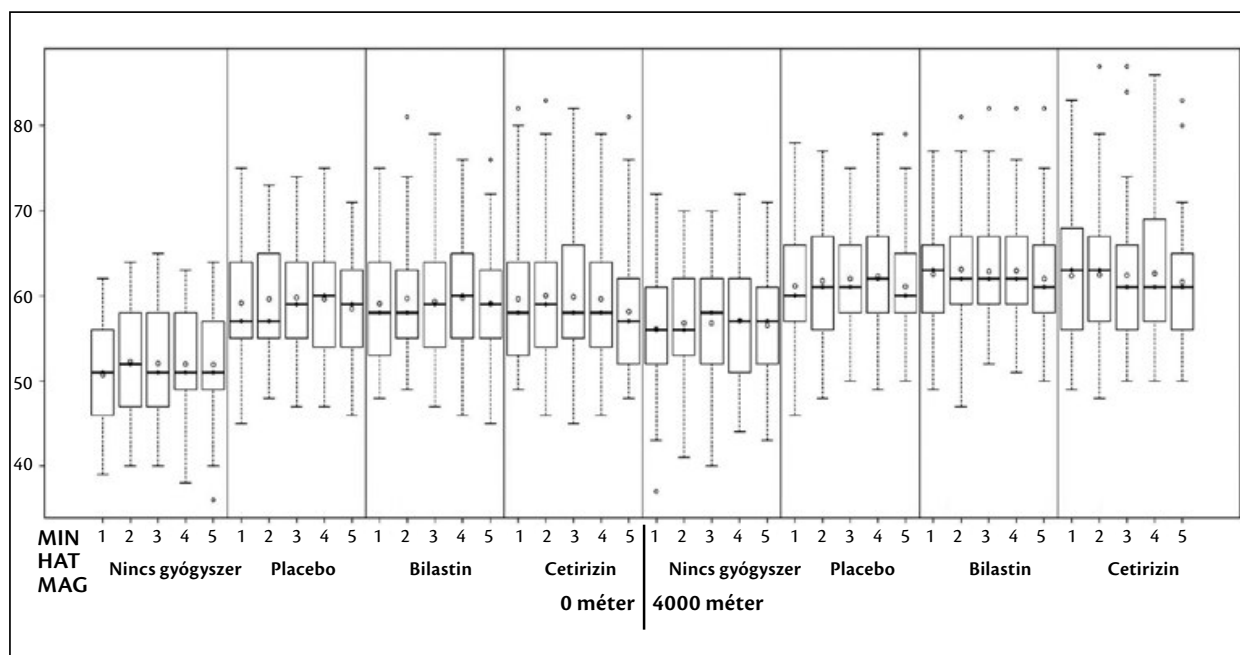
– Továbbiakban azt elemeztük, hogy a 4000 m-es csoportok között volt-e eltérés a szaturációk minimumértékei szerint. Az értékek eloszlása itt sem volt ismert, de most több-változónk volt, így az ún. *Kruskal-Wallis* eljárással került sor az értékelésre. Ez alapján nem volt szignifikáns különbség a csoportok minimum szaturációs értékei között ( $p = 0,118$ ; *Kruskal-Wallis*  $\chi^2 = 5,87$ ;  $df = 3$ ). A  $p = 0,118$  érték a gyenge szignifikancia  $p < 0,1$  érékhatárát megközelíti ugyan, de nem lépi át. Boxplot-diagrammon vizualizálva annyi azonban láthatóvá tehető, hogy a gyógyszer nélküli (No) szaturációs értékekhez képest a további csoportok minimum szaturációs értékei egységesen magasabbak (3. ábra).

### Megosztott figyelemvizsgálat

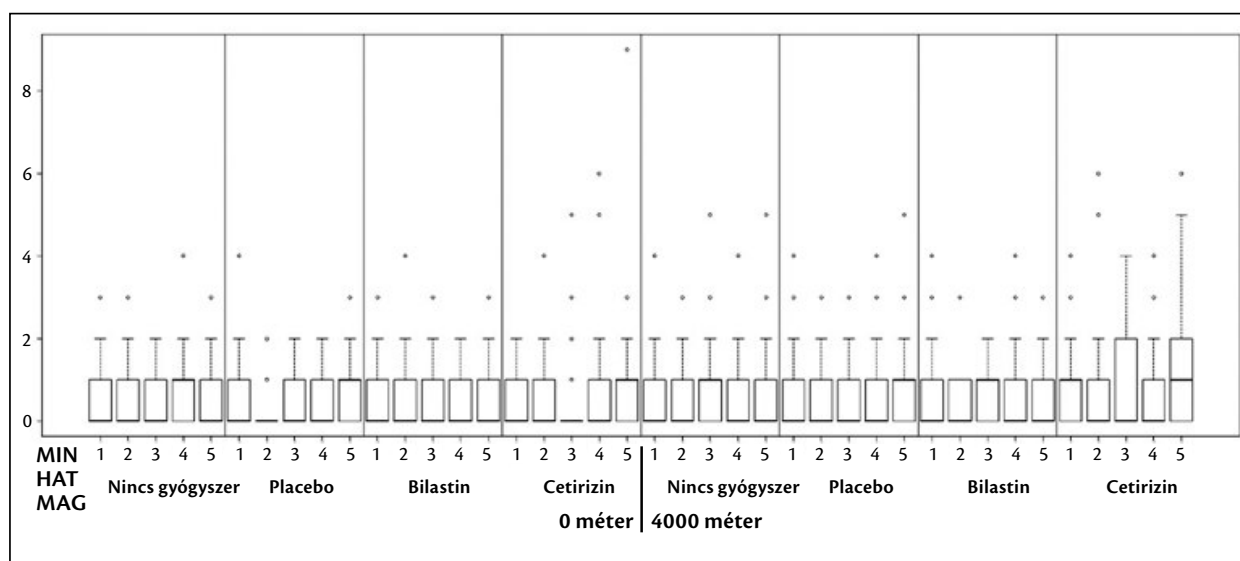
Kombinált disztributív figyelemvizsgáló készülék használata során a vizsgálati csoportok eredményeinek statisztikai összehasonlító vizsgálata alapján az alábbi eredményeket kaptuk.



3. ábra. Digitális tachisztozkóp vizsgálatok legalacsonyabb szaturációs értékei 4000 m-en



4. ábra. A disztributív figyelemvizsgálat találatszámjai a különböző csoportokban, percekre bontva, 0 és 4000 méteren



5. ábra. A megosztott figyelemvizsgálat hibaszámainak összehasonlítása az egyes csoportok között 0 és 4000 méteres szimulált magasságban, percekre bontva

#### • Teljesítmény

Az adatok vizuális megjelenítését és összehasonlítását *EDA (explorativ data analysis)* boxplot diagramjaival végeztük.

Első lépésben a nyolc csoport adatait külön-külön és a vizsgálat perceire bontva egymás mellé helyezve kerülnek bemutatásra (4. ábra).

Megállapítható, hogy a gyógyszer nélküli csoportokban gyengébb eredmé-

nyek születtek, amely 0 méteren jobban, míg 4000 méteren kevésbé tért el a gyógyszeres csoportoktól.

0 méteren látható, hogy valamilyeni tabletta bevitelét követően az első perc teljesítményéhez képest a további percekben javulás, majd az 5. percen visszaromlás következik be. Ez a cetirizinnél mutatható ki legjobban. A bilasztin a placeboval egyező eredményt adott. 4000 méteren csak



a gyógyszer nélküli és a placebo esetében mutatható ki a kezdeti teljesítményhez képest javulás, majd utána visszaesés látható, de ez nem rosszabb az első perc adatánál. 4000 méteren a bilasztin és a cetirizin a kezdő perc teljesítése után romlást mutat, mely a cetirizinnél nagyobb arányú.

#### • Hibázás

Az elkövetett tévedések megjelenítéséhez is boxplot diagramokat használtunk. Már 0 méteren is a cetirizinnel adódott a legrosszabb eredmény. A bilasztin a gyógyszer nélküli és a placeboval kapott eredményhez képest nem okozott több hibát. 4000 méteren valamennyi esetben több tévedés adódott. A bilasztin itt is a gyógyszer nélküli és a placeboval egyező eredményt adott. Legtöbb tévedést a cetirizin okozta, amely 0 métereshez képest is több volt, ez az ötödik percben volt a legkifejezettebb (5. ábra).

#### • Teljesítmény és a hibázás együttes vizsgálata

Kíváncsiak voltunk, hogy a teljesítmény és a hiba együttesen mérhetőek-e? Ennek háttere az, hogy hiába hibátlan valaki, ha közben lassú. Ez fordítva is igaz, hiába ér el valaki sok helyes ta-

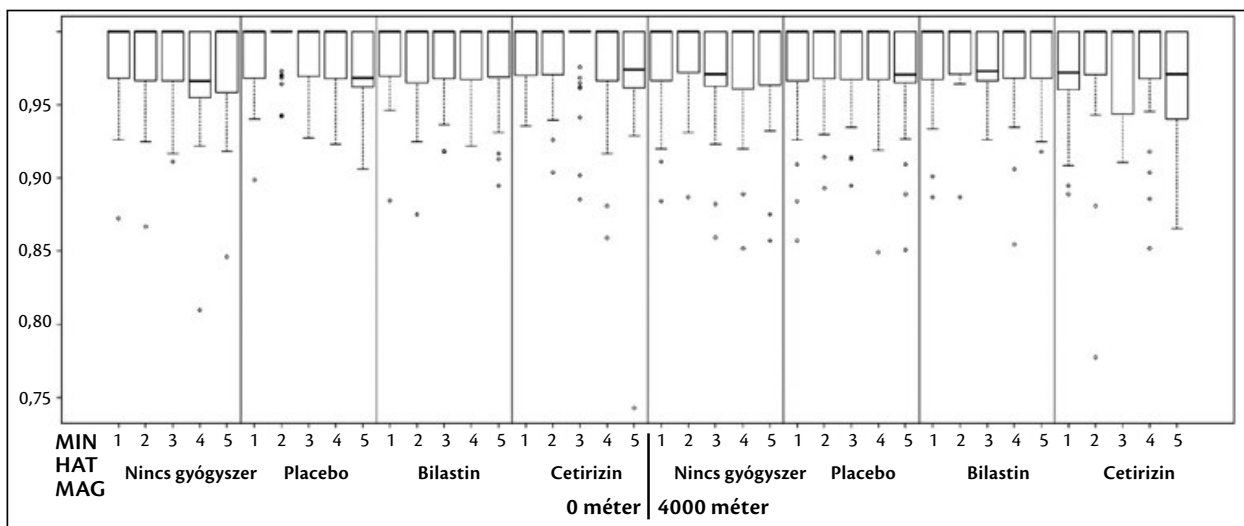
lalatot, ha közben, a túl nagy sebesség miatt, több hibát is elkövet. A feladat elvégzése szempontjából egyik sem optimális. Ennek vizsgálatát az alábbi képlet segítségével ítéltük meg:

$$\text{saját\_mérték} = \frac{(a \text{ saját\_tempó} - b \text{ hiba})}{(c \text{ saját\_tempó} + d \text{ hiba})}$$

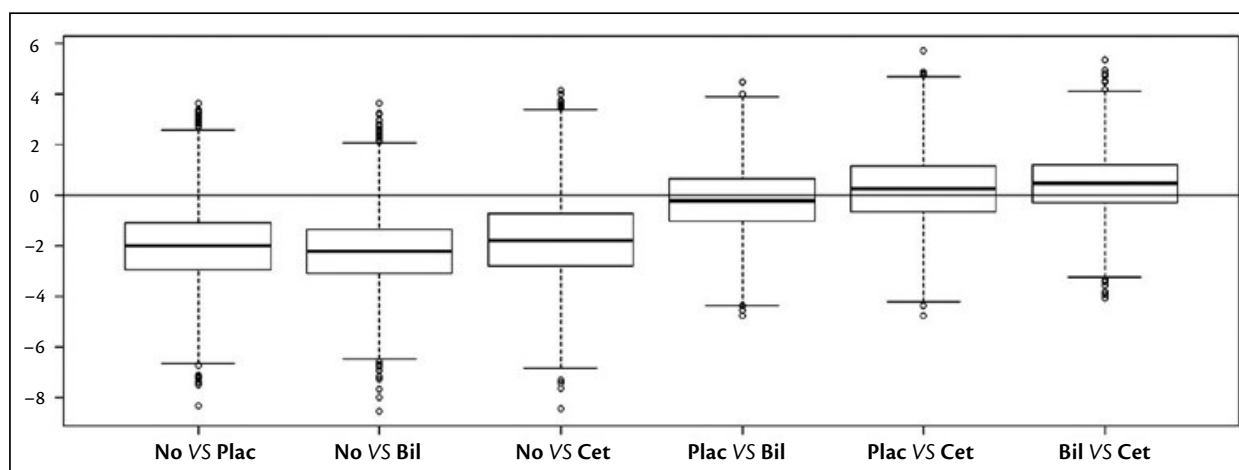
a kapott eredményt *saját mértéknek* neveztük el. A statisztikai számítás alapján minél inkább egyhez közeli értéket kapunk, annál optimálisabb teljesítésről beszélhettünk. A boxplotok összehasonlítása alapján kilengésekre utaló alsó száraz hosszait (az átlagos értéktől a  $2 \times$  szórású tartományba eső adatokat fedile) és a kiugró értékeket (outlier) is figyelembe véve a bilasztin a gyógyszer nélküli és a placebo eredményeivel egyezően teljesített. A cetirizin ennél gyengébb eredményt adott, különösen 4000 méteren, az ötödik percben (6. ábra).

#### • Oxigén szaturáció

– Azt vizsgáltuk, hogy 4000 méteren a disztributív figyelem vizsgálat öt perce alatt mért, az adott percek bontásában kapott legalacsonyabb oxigén szaturációs értékek a kiindulási  $> 95\%$ -hoz képest alacsonyabbak.



6. ábra. A saját mérték  $[(a = b = c = d = e)1]$  eredményei a különböző csoportok szerinti bontásban 0 és 4000 méteres szimulált magasságban



7. ábra. 4000 méteren az egyes csoportok összevetésében a szaturációk különbségének szimulációja az első vizsgálati percben

nyabbak voltak-e. E tekintetben, valamennyi esetben szignifikánsan a 95%-os szint alatt voltunk. *Kruskal-Wallis*-teszt:  $\chi^2 = 3.1523$ ;  $df = 4$ ;  $p = 0.5327$ .

- További elemzés során azt vizsgáltuk, hogy a szaturációk minimumértékei tekintetében volt-e igazolható különbség a hatóanyagok szerint, percenkénti bontásban. Ezek alapján nem volt szignifikáns eltérés a hatóanyagok között a populációnkra nézve egyik percben sem. *Kruskal-Wallis*-teszt:

1. perc:

$\chi^2 = 5.3319$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.149$ ,

2. perc:

$\chi^2 = 1.7612$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.6234$ ,

3. perc:

$\chi^2 = 1.6483$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.648$ ,

4. perc:

$\chi^2 = 1.6864$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.6399$ ,

5. perc:

$\chi^2 = 1.1857$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.7564$ .

Kíváncsiak voltunk arra, hogy a csoportok közti szignifikáns különbségek hiánya nem csak a statisztikai szempontból alacsony esetszám miatt adódott-e. Ennek kiküszöbölésére ún. sztochasztikus statisztikai szimuláció módszerrel re-

konstruáltuk a valósághoz közeli állapotot. Ezzel a módszerrel tízezer szimuláció lefuttatásával hasonlítottuk össze az egyes csoportok közti szaturációs különbségek átlagát. Ez alapján 4000 méteren a gyógyszer nélküli csoportot a hatóanyagokkal összevetve valamennyiben és minden percben alacsonyabb volt a szaturáció. A bevett tabletták összevetésekor a bilasztin a placeboval egyező eredményt adott. A bilasztin cetirizin összehasonlításakor a bilasztinnál magasabb szaturációs értékek mutatkoztak (7. ábra). Szimulációs eredményre tekintettel nem beszélhetünk szignifikanciáról. Ebben az esetben a valóságot megközelítő minősítés adható.

## MEGBESZÉLÉS

A 3600 méteres magasságban és felette a hypobáriás hypoxia a pszichomotoros képességekben romlást tud előidézni [22]. *Ernsting* megfigyelései szerint ez a romlás 4500 méter felett már bizonyosan, mindenkinél fellép [23]. Ez alapján jelöltük ki vizsgálatunkban a 4000 méteres magasságot, így a hypobáriás hypoxia képességcsökkenést okozó hatására már számíthattunk, azonban ez az antihisztaminok esetleges befolyáso-

ló hatását még nem fedhette el. Klasszikus felosztásban is a 2000-4000 méteres zóna élettani értelemben egyben az ún. tökéletes kompenzációs tartomány, ahol egészséges embernél egy átlagos, néhány órás repülésnek megfelelő időintervallumban, a szív-érrendszeri reflexek aktivitásának növelése révén nem alakul ki élettani dekompenzáció. 4000 méter fölött, az ún. tökéletlen kompenzáció zónában azonban már számolni kell ezen reflexek időfüggő kimerülésével [24].

Az ún. gáztörvény által leírtak alapján a tengerszint feletti magasságtól függően a gázok parciális nyomása csökken [25]. Az oxigén esetében emelkedéskor emiatt alakul ki a hypoxia, azaz a szervezet oxigén ellátottsága csökken, amely a repülésben résztvevők munkavégző képességét drámai módon rontó vészhelyzetig fokozódhat. A fizikai törvényszerűségek miatt a kabinlevegőben az oxigén mellett azonban ugyanez a parciális nyomáscsökkenés valamennyi további gáz, így a szén-dioxid esetében is bekövetkezik. Ennek hatására a szervezetből a légutakon keresztül széndioxidvesztés zajlik a légzésszám növekedés nélkül is. Ez a CO<sub>2</sub> diffúzió esetében egy „passzív” hyperventiláció. Eredménye rövidtávon a hypoxia mellett a test folyadéktereiben kialakuló jelentős mértékű hypokapnia is, azaz respirációs alkalózis. Hosszú távú hypobárikus hypoxia esetén szintén ez jön létre, de ott az anaerob anyagcsere folyamatok előtérbe kerülése miatt a respirációs alkalózisra egy metabolikus acidózis rakódik rá, így még tovább csökken a CO<sub>2</sub> szint (hegyi betegség). A kialakuló oxigénhiány melletti hypokapnia pedig többszörösen rontja a testben az ilyenkor az optimálisnál eleve kevesebb oxigén felhasználhatóságát. A centrális légzőközpont vezérlő ingere az agyvíz pH-ja. Csökkenés hyperventilációt vált ki, míg

az alkalózis hypoventilációt okoz. A légzésre sok egyéb tényező is hat, az összes külvilágból, belső környezetből érkező afferentáció, kognitív és emocionális faktorok úgyszintén, de a legerősebb inger a pH csökkenés. Alkalózisban a légzésszám és intenzitás is csökkenni fog, alveoláris hypoventillációt eredményezve, ami tovább fokozza az összes folyadékterben létrejövő oxigénhiányt. A repüléskor kialakuló hypobárikus hypoxiában tehát a CO<sub>2</sub> vesztes okozta alkalózis mintegy katalizálja a hypoxia súlyosbodását, mindezt úgy, hogy a légzési inger hiányában az alany ennek tudatában sincs, így elkerülésére sem készíti semmi. Ez repülésbiztonsági szempontból különösen szerencsétlen együttállás. A magasságfüggő élettani jelenségek a gyógyszerek esetleges hatásmechanizmusát, mellékhatás profilját befolyásolják, ezért ennek speciális modellezése, szív-érrendszeri és kognitív hatásának vizsgálata a katonai repülésben különösen fontos. A NATO WG 26 munkacsoport erre vonatkozó projektje alapján a Magyar Honvédség vizsgálatokat folytatott, hiszen a hypoxia ma is reális, potenciálisan akut cselekvőképtelenséget okozó veszély [26].

Vacchiano és mtsai 2008-ban a fexofenadin és cetirizin kognitív teljesítményre kifejtett hatását vizsgálták, melynek során földi körülmények között csak a hypoxiát szimulálták olyan légzőkészülék segítségével, amely 3000 és 4500 m-es magasságnak megfelelő parciális nyomású O<sub>2</sub>-t tartalmazott. Eredményeik alapján a cetirizin 10 mg-os dózisban is teljesítményromlást okozott. 180 mg fexofenadin a repülőgép vezetéshez fontos kognitív funkciókra gyakorolt hatásában azonban nem tért el a placebotól [12]. A vizsgálat leírása alapján a hypobária szimulálása nem történt meg, így a következményes CO<sub>2</sub> vesztes hiányában az – előzőleg be-

mutatott, repülés élettani értelemben kiemelten fontos – alkalózis sem jöhetett létre! Valk és mtsai 2016-os kutatása során 24 önkéntesnél, a 20 mg bilasztin hatását hasonlították 50 mg hydroxizinhoz és placebohoz 2438 m-es (8000 láb), barokamrában szimulált magasságban. Eredményeik szerint a 20 mg bilasztin nem okozott funkcióromlást a mért kognitív funkciókban [20]. Ezt a vizsgálatot ugyan már barokamrában végezték, így a hypobarikus-hypoxia már ki tudott volna alakulni, azonban a 2438 m-es magasság még bőven a 4000 m-es, az egészséges szervezet által még kompenzálható magassági küszöb alatt van, inkább közelebb a még indifferens 2000 méteres határhoz. Mivel itt még kisebb méretű a nyomáscsökkenés, így az élettani dekompenzáció nem vagy csak nagyon lassan alakulhat ki. Véleményünk szerint, egészséges résztvevők körében, ilyen körülmények között, a földitől lényegesen eltérő, és az eredményeket befolyásolni tudó, érdemi hypoxia, valamint az azt tovább rontó alkalózis még nem jöhetett létre. Valós repülési körülmények szimulálására ezt még nem tartottuk elegendőnek.

Vizsgálatunkban a fent vázoltak miatt nem elégedtünk meg alacsony magassággal és önmagában csak a hypoxiás feltételek kialakításával. A barokamra ezért volt nélkülözhetetlen vizsgálati eszköz, amelyben az önkéntes résztvevők épségének veszélyeztetése nélkül, de a vizsgálati szempontokat már kiszolgálóan a 4000 méteres lehetett a maximális szimulált magasság.

A résztvevők éberségi szintjének szubjektív meghatározására használt VAS eredményeinek összehasonlításakor statisztikailag egyik mérési csoport sem tért el a többitől. Ez abból a szempontból érdekes, hogy a 4000 méteres disztributív figyelemvizsgálat valamennyi ér-

tékelési szempontja alapján a cetirizin kimutathatóan gyengébb eredményt produkált. Ezt a teljesítménycsökkenést tehát a résztvevők szubjektíven nem élték meg, azaz a pilóta kognitív tartalékai úgy merülhetnek ki, hogy ő mindeközben képességeinek teljes birtokában érzi magát. Ez repülésbiztonsági szempontból fontos körülmény és egyezik korábbi megfigyelések eredményével [12]. A VAS eredmények értékelésekor egy esetben, 0 méteren, gyógyszer nélküli (No) vizsgálatkor kaptunk szignifikancia határát megközelítő eredményt a férfiak és a nők között. Eszerint alaphelyzetben a férfiak magukat éberebbnek ítélték meg a nőkkel összevetésben, de ez a feladatok teljesítésében nem okozott előnyt. Véleményünk szerint ennek szocializációs okai lehetnek, miszerint a társadalmi sztereotípiák alapján a férfiaknak mindig tetre késznek kell lenniük.

A bemutatott további, műszeres vizsgálatok eredményei alapján kijelenthető, hogy a bilasztin egészséges, felnőtt önkénteseken, placebohoz és gyógyszermentes kontrollhoz viszonyítva egyik vizsgálati magasságban sem befolyásolja szignifikánsan a repülés során szükséges olyan tényezőket, mint az ultrarövid vizuális memória, a kombinált disztributív figyelem, valamint monotónia tűrés.

Az ultrarövid vizuális memória vizsgálatban a cetirizin sem okozott kimutatható képességcsökkenést. A kombinált disztributív figyelem és a monotónia tűrés során, 0 méteren a cetirizin csak a hibák számában váltott ki rosszabb teljesítést a többi csoporthoz képest.

4000 méteren a cetirizin ugyanakkor már nemcsak a hibák számában, hanem a tempó és a hibaszám két paraméterének együttes vizsgálatakor, a gyógyszermentes kontrollhoz, a placebohoz, továbbá a bilasztinhoz viszonyítva is

rosszabb eredményt produkált. Ez korábbi megfigyelések adataival egyező eredmény [27, 28]. A romlás a vizsgálat ötödik percében volt a legkifejezettebb. Ezek alapján megállapítható, hogy a cetirizin a megosztott figyelmet tartósan igénylő, monotóniával járó tevékenységekben okozhat zavart, amire már a 0 méteres hibázási számok is utalnak, de ez valamennyi paraméter érintettsége miatt 4000 méteren válik szignifikánssá. Ismeretes, hogy önmagában a 3600 méternek megfelelő vagy a feletti hypobáriás hypoxia a pszichomotoros képességekben csökkenést tud okozni [22]. 4000 méteren cetirizinel igazolt, a 0 méterénél nagyobb romlás ezek alapján a hypobáriás hypoxia okozta további, együttes körülmény következménye. Ez a bilasztin esetében 4000 méteren sem volt kimutatható. Megállapítható, hogy bilasztin esetében a földfelszínen végzett korábbi vizsgálatok alapján bizonyított biztonságosságot [13, 14, 20, 29, 30] a 4000 méteren tapasztalt hypobáriás hypoxia – ellentétben a cetirizinnel – nem rontotta.

A 4000 méteren minden vizsgálat során és valamennyi csoportban mért oxigén szaturációs értékek a 0 méterhez képest alacsonyabban voltak. Ezen belül a tablettát bevevő csoportok szaturációs értékei a gyógyszer nélkülihez képest egységesen magasabbnak bizonyultak a placebo esetében is. Ennek magyarázatát a tabletta okozta izgatottságban gondoljuk, hiszen résztvevőink egyébként gyógyszert nem szedő, egészséges egyének voltak.

Megfigyelhető, hogy a disztributív figyelemvizsgálat 0 méteres, gyógyszer nélküli eredményéhez képest, bármely tabletta bevitelét követően, már 0 méteren is a helyes találatok számának növekedése volt kimutatható, amelyet

szintén a „valamit bevettem és hat rám” érzés okozta izgatottsággal magyarázunk, hiszen a vizsgálat nem tanulható, nem begyakorolható és ebben a paraméterben további javulási tendencia a későbbiekben már földfelszínen nem volt (4. ábra). Ezen gondolatmenetet folytatva a 4000 méteren végzett disztributív figyelemvizsgálat során a 0 métereshoz képest ebben egységesen további emelkedést mértünk. Ezt a gyógyszerbevitel okozta izgatottságot tovább fokozó, kombinált magasságélettani stresszorhatások (dekompresszió, hanghatások, a levegő lehülése, a légtartó testüregek nyomásváltozásai stb.) szubjektív megélésének tulajdonítjuk.

## ÖSSZEGZÉS

Az allergiás nátha kezelésével a tartósan magas szintű figyelmet igénylő munkakörben dolgozók munkaképessége megőrizhető. A bemutatott vizsgálatban, a témában már megjelenteknél valóságban, a megfigyelési célokat optimálisan kiszolgálóan volt szimulálva a hypobáriás hypoxia. Az összetett műszeres mérések eredményei alapján megállapítható, hogy 20 mg bilasztin a repülő személyzet számára nélkülözhetetlen kognitív képességekre gyakorolt hatása nem tér el szignifikánsan sem a gyógyszer nélküli, sem a placebo kapó csoporttól, így ez biztonságosan alkalmazható. Ezzel szemben a földi körülmények között gyakorlatilag nem-szedáló 10 mg cetirizin, a még pszichomotoros képességcsökkenést önmagában nem okozó, szimulált 4000 méteres magassággal együttesen – a rövidtávú memória képességeken kívül – már az összetett és megosztott figyelem vizsgálatban, valamint a monotónia tőrésben is teljesítménycsökkenést okozott. Ez az objektív

beszűkülés a szubjektív VAS éberségi teszttel nem volt igazolható, ami arra utal, hogy az alanyok ennek nem voltak tudatában. Ezek a megállapítások nem csak repülésbiztonsági szempontból lehetnek hasznosak. Az eredményeket a hatóanyag választásnál olyanok számára is mindenképpen érdemes figyelembe venni, akik tevékenységük során állandó figyelmet, éberséget, élénkséget igényelnek.

### Irodalom

- [1] Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A.A., Denburg, J. 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 Suppl. 86: 8-160.
- [2] Remenyi A., Grosz A., Helfferich F.: Prevalence of allergic rhinitis in Hungary in the population applying for military service. *Medical Corps International Forum*, 2015(4): 32-6.
- [3] Stuck, B.A., Czajkowski, J., Hagner, A.E., et al.: Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, 113(4): 663-8.
- [4] Vuurman, E.F., Vuurman, L.L., Lutgens I., Kremer, B.: Allergic rhinitis is a risk factor for traffic safety. *Allergy*, 2014, 69(7): 906-12.
- [5] Zuberbier, T., Lotvall, J., Simoons, S., et al.: Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*, 2014, 69(10): 1275-9.
- [6] Gengo, F.M.: Reduction of the central nervous system adverse effects associated with antihistamines in the management of allergic disorders: strategies and progress. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98(6 Pt 3): S3 19-25.
- [7] Kalpaklioglu, F., Baccioglu, A.: Efficacy and safety of H1-antihistamines: an update. *Antiinflamm Antiallergy Agents. Med. Chem.*, 2012, 11(3): 230-7.
- [8] Ramaekers, J.G., Uiterwijk, M.M., O'Hanlon, J.F.: Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 42(4): 363-9.
- [9] vanCauwenberge, P., Bachert, C., Passalacqua, G. et al.: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*, 2000, 55(2): 116-34.
- [10] Helfferich F., Grósz A., Reményi A.: Antihisztamin-választás a közúti és légi közlekedés biztonsága szempontjából. *Otorhinolaryngologica Hungarica*, 2013, 59(1): 20-2.
- [11] Maurer, M., Zuberbier, T.: Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy*, 2007, 62(9): 1057-63.
- [12] Vacchiano, C., Moore, J., Rice, G.M., Crawley, G.: Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. *Aviat. Space Environ. Med.* 2008, 79(8): 754-60.
- [13] Church, M.K.: Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2011, 10(5): 779-93.
- [14] Farre, M., Perez-Mana, C., Papaseit, E. et al.: Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1 -receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014, 78(5): 970-80.
- [15] Hiraoka, K., Tashiro, M., Grobosch, T. et al. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2015, 14(2): 199-206.
- [16] Recto, M.T., Gabriel, M.T., Kulthanan, K. et al.: Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clin. Mol. Allergy*, 2017,15: 19.
- [17] Shamsi, Z., Kimber, S., Hindmarch, I.: An investigation into the effects of cetirizine on

- cognitive function and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 56(12): 865-71.
- [18] Bower, E.A., Moore, J.L., Moss, M., et al.: The effects of single-dose fexofenadine, diphenhydramine, and placebo on cognitive performance in flight personnel. *Aviat. Space Environ. Med.*, 2003, 74(2): 145-52.
- [19] Ramsey, C.S., Snyder, Q.C.: Altitude-induced migraine headache secondary to pravastatin: case report. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1998, 69(6): 603-6.
- [20] Valk, P.J., Simons, R., Jetten, A.M. et al.: Cognitive Performance Effects of Bilastine 20 mg During 6 Hours at 8000 ft Cabin Altitude. *Aerosp. Med. Hum. Perform.*, 2016, 87(7): 622-7.
- [21] Agency E.M., London, UK [Available from: <http://www.ema.europa.eu>.]
- [22] Li X.Y., Wu X.Y., Fu C. et al.: Effects of acute exposure to mild or moderate hypoxia on human psychomotor performance and visual-reaction time. *Space Med. Med. Eng. (Beijing)*. 2000, 13(4):235-9.
- [23] Ernsting, J.: Mild hypoxia and the use of oxygen in flight. *Aviat. Space Environ. Med.* 1984, 55(5): 407-10.
- [24] Gradwell, D. P.: Hypoxia and hyperventilation. In: Gradwell, D.P., Rainford, D. J., editors. *Ernsting's Aviation and Space Medicine*. 5th edition ed. Boca Raton, USA: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2016. p. 49-64.
- [25] Gradwell, D. P.: The Earth's atmosphere. In: Gradwell, D.P., Rainford, D.J., editors. *Ernsting's Aviation and Space Medicine*. 5th edition ed. Boca Raton, USA: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2016. p. 3-12.
- [26] Szabó S.A.: Repülésélettani kihívások a hadműveleti tapasztalatok tükrében. In: Szilvássy L. editor. *Repüléstudományi Szemlények Szolnok, Hungary: National University of Public Service, Faculty of Military Science and Officer Training, Institute of Military Aviation*; 2017. p. 159-96.
- [27] Hindmarch, I., Shamsi. Z.: Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin. Exp. Allergy*, 1999, 29 Suppl. 3: 133-42.
- [28] Mann, R.D., Pearce, G.L., Dunn, N., Shakir, S.: Sedation with „non-sedating” antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*, 2000, 320(7243): 1184-6.
- [29] Jauregui, I., Ramaekers, J.G, Yanai, K. et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf.*, 2016, 15(1): 89-98.
- [30] Wolthers, O.D.: Bilastine: a new nonsedating oral H1 antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Bio-med. Res. Int.* 2013, 2013: 626837.

**Á. Reményi MD,**

**Brig.Gen. (ret.) Prof. A. Grósz MD,**  
**PhD,**

**Col. S. A. Szabó MDMC, PhD,**

**D. Molnár MD.**

**Col. Fr. Helfferich MDMC, PhD**

### **Comparison of second generations of antihistamines in terms of safety at ground level and at 4.000 m simulated in an altitude chamber**

Antihistamines are the primary compounds for treating allergic rhinitis, an endemic illness today. However, their most important known side-effect may be sedation, a severe problem in persons employed in transport – especially professional flight personnel – and personnel in safety-critical jobs. Antihistamines applied in therapeutic doses at ground level are already available today, non-sedative for daily activities. The test presented in this study was to determine whether hypoxic alkalosis caused by hypobaric hypoxia, a further condition arising in flight, is deteriorating this safety, depending on the

altitude. A randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study is presented, in which the effect of the therapeutic dose of bilastine was compared to cetirizine (active control) and placebo (passive control) in 33 volunteering healthy adults at ground level and an altitude of 4000 m simulated in a hypobaric chamber. Cognitive functions, ultra-short visual memory, combined divided attention and monotony tolerance of the subjects were monitored. The data were analyzed by parametric and non-parametric statistical procedures and stochastic simulation. Bilastine did not impair tested abilities compared to the control groups under hypobaric hypoxia at the simulated altitude of 4000 meters, i.e. its safety was retained. Therefore, bilastin could be recommended for the flight crew. As to cetirizine, only one parameter point-

ed to a weaker performance at ground level; however, the 4.000 m simulated altitude already demonstrated impaired results with regards to all parameters without subjectively experiencing these phenomena. Some parts of this article have been already published in: *Reményi Á, et al.: Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Expert Opin Drug Safety, 2018, 17: 859–867.*

Key-words: *antihistamine, cetirizin, bilastin, hypobaria, hypoxia, vigilance, attention, cognitive capability*

*Dr. Reményi Ákos  
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.*