

Moderní antihistaminika v léčbě alergie – současné trendy v symptomatické terapii alergických onemocnění

Jaroslava Braunová, Mojmír Račanský

Oddělení alergologie a klinické imunologie FNOL, Ústav imunologie UP Olomouc

Alergická onemocnění jsou problémem současné medicíny. Nejde o pouhé projevy sezónní rýmy, s nimiž se do jisté míry setkal snad každý, ale také o závažné stavy, jako je anafylaktický šok a exacerbace bronchiálního astmatu. Nezanedbatelnou kapitolu tvoří problematika různých kožních projevů přecitlivělosti. Vždy však působí postiženému značné nepříjemnosti. Spolu s rostoucí incidencí těchto alergologických diagnóz pochopitelně stoupá i poptávka po jejich účinné léčbě. Za kauzální léčbu považujeme alergenovou imunoterapii (AIT). Ta však není indikována pro všechny pacienty a všechny alergologické diagnózy. Vyžaduje vysokou compliance ze strany nemocného, přesné určení spouštěče alergické reakce u daného pacienta a existenci dostupného standardizovaného alergenu.

Symptomatická terapie antihistaminiky představuje jednu ze zásadních možností ovlivnění rozvoje alergické reakce přímo na periferním histaminovém receptoru H_1 .

Klíčová slova: alergie, symptomatická terapie, antihistaminika, alergický zánět.

Modern antihistamines in treating allergies: current trends in symptomatic therapy of allergic conditions

Allergic diseases are a serious problem in modern medicine. It is not only a question of pollinosis, but also of other allergic diseases such as bronchial asthma, atopic dermatitis, urticaria, angioedema or anaphylactic reaction.

Antihistamines play one of the major roles in the treatment of these conditions.

Key words: allergic diseases, symptomatic therapy, antihistamines, allergic inflammation.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(3): 100–104

Histamin a histaminové receptory

Významným mediátorem časné alergické reakce, který je do značné míry odpovědný za rozvoj klinických příznaků, je histamin. Ten je uvolňován z granulí žírných buněk v důsledku přemostění IgE protilátek navázaných na jejich povrchu antigenem. Uvolněný histamin zvyšuje kontraktilitu hladké svaloviny, zvyšuje permeabilitu krevních kapilár a dráždí senzitivní nervová zakončení. Tyto účinky histaminu jsou zprostředkovány jeho vazbou na H_1 receptory. Mimoto ovlivňuje histamin prostřednictvím histaminových H_2 receptorů činnost buněk žaludeční sliznice a srdeční činnost (pozitivní inotropní účinek) a prostřednictvím H_3 receptorů také činnost centrálního nervového systému. V roce 2000 byla prokázána v kostní dřeni, v plicích, játrech, ve stěvě, v thymu, ve slezině a v tonzilách také existence H_4 receptorů.

Pro omezení účinku histaminu jako mediátoru alergické reakce jsou používány látky, které více či méně selektivně blokují H_1 receptory. Tyto látky označujeme jako antihistaminika.

Antihistaminika první generace

První antihistaminika se na světových trzích začala objevovat ve 40. letech minulého století. Jejich účinek však nebyl zcela selektivní k H_1 receptoru a ve značné míře přestupovaly

přes hematoencefalickou bariéru. Důsledkem je široká škála vedlejších účinků, především silně vyjádřená sedace, zhoršení koncentrace, suchost sliznic, zahuštění hlenu v bronchiálním stromu. V dnešní době jsou dosud používány např. bisulepin a ketotifen.

Bisulepin

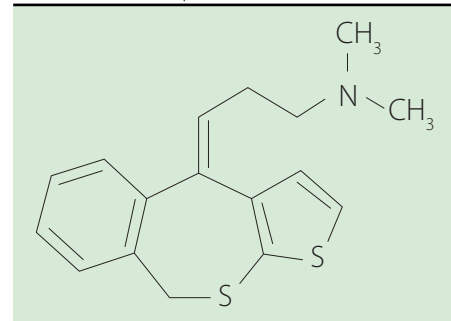
Bisulepin vykazuje intenzivní a poměrně selektivní antihistaminové působení. Nemá antiadrenergní účinky a vykazuje pouze mírné anticholinergní a antiserotoninové účinky. Má účinky sedativní, které se objevují zejména u dětí a starších pacientů. Po perorální aplikaci je podaný bisulepin zčásti metabolizován na biologicky méně aktivní metabolity a velmi pomalu vylučován v nezměněné podobě.

Jeho velkou výhodou je jeho dostupnost v parenterální formě, čehož se využívá při urgentním řešení systémové alergické reakce.

Dimetinden

Dimetinden je kompetitivní inhibitor histaminu na H_1 receptorech. Při nízkých koncentracích stimuluje methyltransferázu histaminu, což vede k deaktivaci histaminu. Vykazuje silnou afinitu k H_1 receptorům a je silným stabilizátorem žírných buněk. Má také lokální anestetický účinek. Nemá žádný úči-

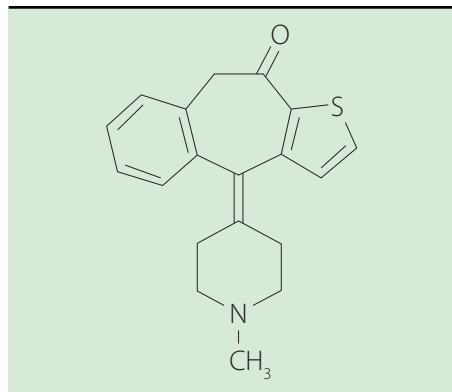
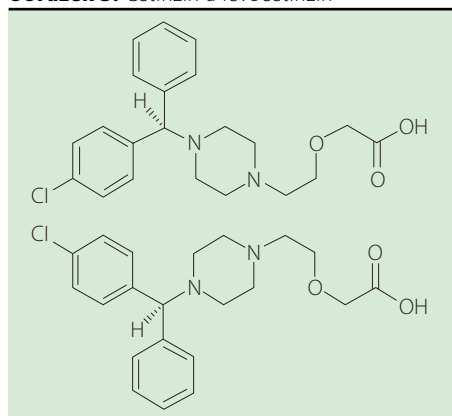
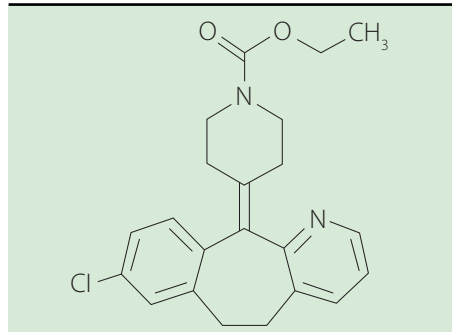
Obrázek 1. Bisulepin



nek na H_2 receptory. Dimetinden také působí jako antagonist bradykininu, serotoninu a acetylcholinu. Je to racemická směs, v níž má R(-)-dimetinden vyšší H_1 antihistaminový účinek. Významnou měrou snižuje nadměrnou permeabilitu kapilár, která je spojena s bezprostřední reakcí přecitlivělosti.

Ve spojení s H_2 -antihistaminiky potlačuje dimetinden prakticky všechny oběhové účinky histaminu.

V současné době je na trhu k dispozici ve formě jak pro systémové podání ve formě tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním, tak v podobě kapek k per os podání. Jako jediné systémové antihistaminikum existuje i ve formě gelu k lokální aplikaci, který se s výhodou užívá ke zmírnění projevů nezávažné alergické reakce např. po bodnutí hmyzem.

Obrázek 2. Ketotifen**Obrázek 3.** Cetirizin a levocetirizin**Obrázek 4.** Loratadin

Ketotifen

Ketotifen je tricyklický benzocycloheptathiofenový derivát s vysokou afinitou k histaminovým H_1 receptorům, jeho anticholinergní působení je však velmi omezené. Ketotifen dále inhibuje degranulaci žírných buněk a snižuje tak uvolňování histaminu a leukotrienů, zvyšuje intracelulární hladinu cAMP a upravuje sníženou citlivost beta2 receptorů. Může tak působit preventivně při léčbě bronchiálního astmatu. Při perorální aplikaci je vstřebáno až 80 % podané dávky a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo po 3–4 hodinách. Ketotifen je metabolizován v játrech za vzniku biologicky neaktivních N-glukuronidových forem a biologicky aktivních N-demetylovaných forem. Nezměněný ketotifen a jeho metabolity

jsou vylučovány převážně močí. Velmi častým nežádoucím účinkem provázejícím léčbu ketotifenem je výrazný sedativní účinek, který však v průběhu léčby často ustupuje.

Pro pacienty trpící alergickou konjunktivitidou je k dispozici i ve formě očních kapek.

Antihistaminika druhé generace

Jde o selektivní H_1 reverzní agonisty s prodlouženou dobou účinku. Minimálně pronikají hematoencefalickou bariérou. Nemají proto sedativní účinek. Na rozdíl od antihistaminik I. generace inhibují rovněž syntézu a uvolňování mediátorů z žírných buněk a bazofilů. Tlumí produkci prostaglandinů a leukotrienů, omezují migraci eozinofilů a jejich chemotaxi. Potlačují expresi adhezivních molekul na povrchu buněk. Díky tomu je jejich působení komplexnější a přispívá také k potlačení příznaků zánětu, a to i bakteriálního nebo virového původu.

Systémová – cetirizin a levocetirizin, loratadin a desloratadin, fexofenadin, rupatadin, bilastin.

Lokální – levocabastin, azelastin, olopatadin.

Cetirizin a levocetirizin

Cetirizin je silný selektivní reverzní agonista periferních H_1 receptorů. Ve studiích byl prokázán rovněž protialergický účinek cetirizinu. Při podání 10 mg jednou nebo dvakrát denně byla pozorována inhibice pozdní fáze průniku eozinofilů do kůže a sliznice spojivkového vaku u atopických osob vystavených působení alergenu. Při perorálním podání cetirizinu je dosaženo maximální plazmatické koncentrace za 1 až 1,5 hodiny. Při podávání cetirizinu dobrovolníkům v dávce 10 mg denně po dobu 10 dnů nebyla pozorována kumulace v organismu. Míra biologické dostupnosti cetirizinu není ovlivněna příjmem potravy. Při perorálním podání dochází k metabolizaci při průchodu játry. Cetirizin je vylučován především ledvinami.

Levocetirizin je optickým enantiomerem cetirizinu, který vykazuje přísné selektivní ovlivnění H_1 receptorů. Afinita levocetirizinu k H_1 receptorům je přibližně dvojnásobná ve srovnání s cetirizinem. Ze studií vyplývá, že po jednorázovém podání dojde k obsazení 90 % periferních H_1 receptorů do 4 hodin od aplikace. Účinnost a bezpečnost levocetirizinu byla prokázána v několika dvojité slepých, placebem kontrolovaných klinických studiích prováděných u dospělých pacientů trpících sezónní, celoroční i perzistující alergickou rinitidou. Levocetirizin je po perorálním podání rychle vstřebáván a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo nezávisle na podané dávce za 0,9 hodiny.

Levocetirizin je omezeně metabolizován játry. Z organismu je vylučován převážně ledvinami (asi 85 % podané dávky).

Loratadin a desloratadin

Loratadin patří mezi tricyklická antihistaminika. Jde o účinnou látku selektivně působící na periferní histaminové receptory H_1 . V průběhu klinických studií nebyl prokázán prakticky žádný účinek loratadinu na H_2 a H_3 receptory. Loratadin nevykazuje významné sedativní nebo anticholinergní účinky, nezabraňuje zpětnému vychytávání noradrenalinu a nemá klinicky významnější účinek na srdeční činnost.

Desloratadin je aktivním metabolitem loratadinu, který vykazuje vysokou selektivitu k H_1 receptoru. Jeho klinické účinnosti je v porovnání s loratadinem dosahováno nižšími podanými dávkami. Významně redukuje uvolňování prozánětlivých cytokinů (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13), chemokinů a RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). Tímto zásahem do kaskády zánětu je vyjádřen jeho významný imunomodulační účinek.

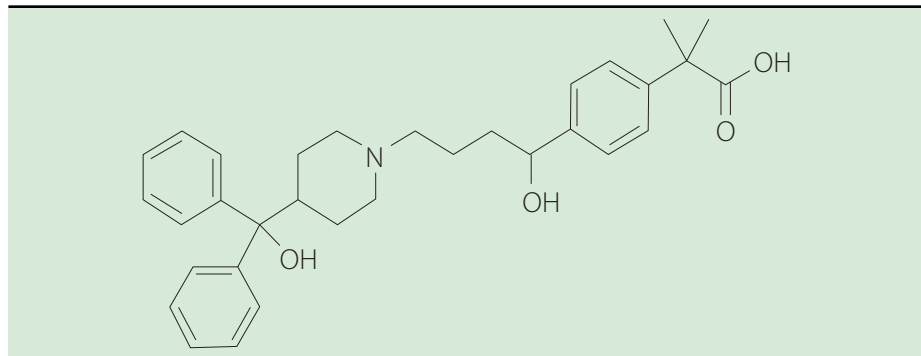
Fexofenadin

Fexofenadin, farmakologicky aktivní metabolit terfenadinu, je selektivně působící antihistaminikum bez sedativního účinku. Při perorální aplikaci dochází k rychlému vstřebávání s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 1–3 hodiny. Fexofenadin se poměrně intenzivně váže na plazmatické bílkoviny (60–70 % podané dávky) a je velmi omezeně metabolizován v játrech. Fexofenadin je vylučován převážně žlučí, pouze 10 % podané dávky je vyloučeno ledvinami. Při aplikaci dávky 240 mg jednou denně po dobu jednoho roku zdravým dobrovolníkům a dávky 240 mg dvakrát denně po dobu dvou týdnů pacientům se sezónní alergickou rýmou nebylo pozorováno prodloužení QTc intervalu.

Rupatadin

Rupatadin je dlouhodobě působící vysoce selektivní reverzní agonista H_1 receptoru. Ve studiích prováděných in vitro bylo prokázáno, že rupatidin inhibuje ve vysokých koncentracích degranulaci žírných buněk a uvolňování TNF- α žírnými buňkami. Jeho dalším působením dochází k utlumení tvorby PAF (platelets activating factor).

Po perorální aplikaci je rupatadin velmi rychle vstřebáván a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 0,75 hodině. Vstřebatelnost rupatadinu je významně ovlivněna příjmem potravy, kdy dochází ke zvýšení

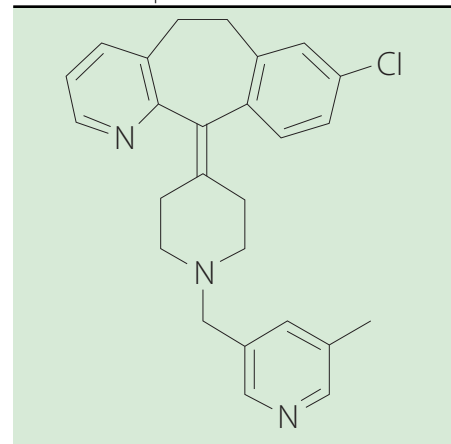
Obrázek 5. Fexofenadin

systémové expozici asi o 23 % a prodloužení času dosažení maximální plazmatické koncentrace asi o 1 hodinu. Vstřebaný rupatadin je intenzivně metabolizován v játrech na biologicky neaktivní a aktivní metabolity (desloratadin a jeho hydroxylované deriváty) a v nezměněné podobě se prakticky nevylučuje. Je třeba se vyhnout kombinaci rupatadinu se silnými inhibitory CYP3A4, a v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A4 má být rupatadin podáván s opatrností. Může být nezbytná úprava dávky senzitivních substrátů CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin) a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid), protože rupatadin může zvyšovat plazmatické koncentrace těchto léků.

Není doporučeno užívat rupatadin s grapefruitovou šťávou.

Bilastin

Bilastin je nesedativní dlouhodobě působící antihistaminikum se selektivní afinitou k periferním H_1 receptorům. Nevykazuje prakticky žádnou afinitu k centrálním muskarinovým receptorům. Bilastin inhibuje při jednorázovém podání kožní reakce navozené histaminem, jako jsou zarudnutí či otok, po dobu až 24 hodin. Po perorální aplikaci je absorbováno přibližně 63 % podané dávky a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1,3 hodiny. Není potřeba úpravy dávky u pacientů s renální insuficiencí. Nemetabolizuje se přes CYP450, takže není potřeba úpravy dávky u pacientů s hepatální insuficiencí a starších pacientů, u kterých hrozí interakce s jinými léky. Biologická dostupnost bilastinu je významně ovlivněna současným podáním ovocných šťáv, zejména pak šťáv grapefruitu, kde může dojít ke sníže-

Obrázek 6. Rupatadin

ní dostupnosti až o 30 %. Vstřebaný bilastin je metabolizován velmi omezeně a 95 % podané dávky je v nezměněné podobě vyloučeno stolicí (asi 66 %) nebo močí (asi 28 %). Poločas eliminace je přitom 14,5 hodiny.

Azelastin

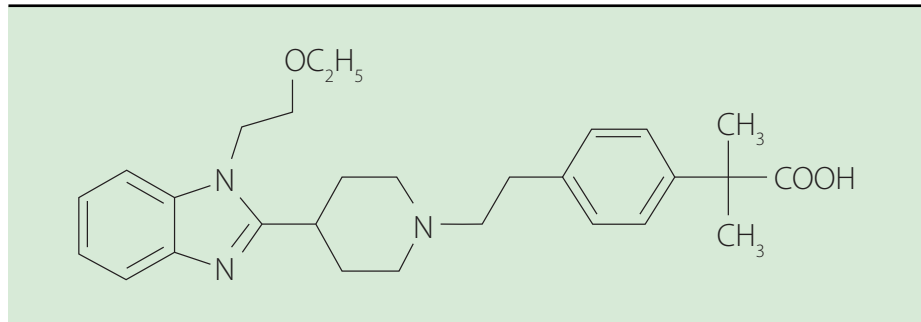
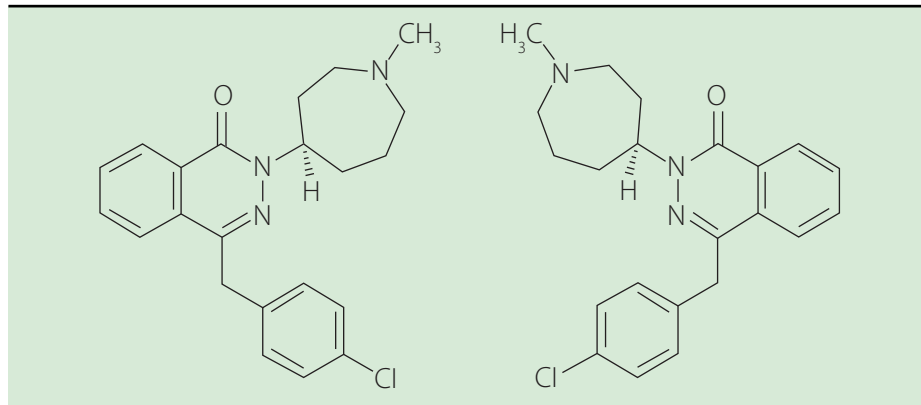
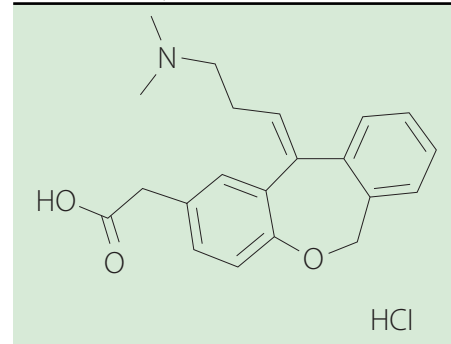
Azelastin je dlouhodobě působící antialergikum se selektivními antagonistickými účinky na H_1 receptorech. Azelastin inhibuje syntézu a uvolňování chemických mediátorů uplatňujících se v časně i pozdní fázi alergické reakce, jako jsou histamin, leukotrieny, inhibitory PAF nebo serotonin.

Je určen k symptomatologické léčbě a prevenci alergické konjunktivitidy a rinokonjunktivitidy u dospělých, mladistvých a dětí od 4 let. Přípravky s obsahem azelastinu jsou určeny k aplikaci do očí a na nosní sliznici. Zde je obvykle aplikována jedna kapka do každého oka dvakrát, ve zvlášť těžkých případech až čtyřikrát denně, případně do nosu ve formě spreje 2x denně.

V posledním roce je dostupná i fixní kombinace azelastinu s flutikason propionátem k lokální nosní aplikaci (Dymistin®).

Olopatadin

Olopatadin je lokální antihistaminikum s účinky protizánětlivými. Ty jsou zprostřed-

Obrázek 7. Bilastin**Obrázek 8.** Azelastin**Obrázek 9.** Olopatadin

kovány zejména stabilizací membrány žírných buněk. Je indikován v léčbě alergické konjunktivitidy u dospělých a dětí od 3 let věku. Podává se dvakrát denně do každého oka.

Indikace antihistaminik

Sezónní alergická rýma, perzistující alergická rýma, alergická konjunktivitida, urticaria acuta, urticaria subacuta, urticaria chronica, anafylaktická reakce a anafylaktický šok. Antihistaminika II. generace a také antihistaminika II. generace s imunomodulačním působením je možné použít také jako doplňkovou léčbu atopického a kontaktního ekzému, alergického astmatu, sinusitidy a migrén. Vzhledem k jejich imunomodulačnímu účinku je jejich podání výhodné také v prevenci opakovaných respiračních infekcí a v prevenci vzniku reakcí při alergenové imunoterapii.

Literatura

1. Maulina S, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: An abridged Cochrane Systematic Review. American Academy of Dermatology 2015.
2. Churg MK, Churg DS. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatology 2013; 58: 219–224.
3. Canonica G, Walter, Blaiss Michael. Antihistaminic, Anti-Inflammatory, and Antiallergic Properties of the Nonsedating Second-Generation Antihistamine Desloratadine: A Review of the Evidence. WAO Journal 2011; 4: 47–53.
4. Ohsawa Y, Hirasawa N. The Role of Histamine H1 and H4 Receptors in Atopic Dermatitis: From Basic Research to Clinical Study. Allergology International 2014; 63: 533–542.
5. Shamizadeh S, Brockow K, Ring J. Rupatadine: efficacy and safety of non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effect. Allergo J Int 2014; 23: 87–95.
6. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. Clinical and Molecular Allergy 2015; 13: 1.
7. Hindmarch I, Shamsi Z, Kimber S. An evaluation of the effect of high-dose fexofenadine on the central nervous system:

A double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. Clin Exp Allerg 2002; 32: 133–139.

8. Bystroň J. Antihistaminika v léčbě alergického zánětu. Remedica 2014; 24: 272–278.

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2015

MUDr. Jaroslava Braunová, Ph.D.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FNOL

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Jaroslava.Braunova@fnol.cz
