

# Postavenie moderných H<sub>1</sub>-antihistaminík v klinickej praxi

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie Klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

H<sub>1</sub>-antihistaminiká patria medzi najviac predpisované farmaká vôbec. Moderné molekuly sú vysoko účinné a selektívne inverzné agonisty H<sub>1</sub>-histamínového receptora, pričom oproti starším prípravkom je na vysokej úrovni aj ich bezpečnosť, čo dokazuje možnosť ich podávania u detí od 6 mesiacov života až po geriatrických pacientov. Hlavnými indikáciami sú alergická rinitída a urtikária, niektoré molekuly sa však uplatnia aj pri nealergických formách nádchy a ako doplnkové farmaká aj pri liečbe alergickej astmy a atopickej dermatitídy. Dôležitá je aj úloha antihistaminík pri akútnych alergických stavoch vrátane anafylaxie.

**KLúčové slová:** histamín, H<sub>1</sub>-antihistaminiká, alergická rinitída a urtikária, alergická astma, atopická dermatitída, alergické stavy, anafylaxia.

## Position of modern H<sub>1</sub>-antihistamines in clinical praxis

H<sub>1</sub>-antihistamines belong to the most prescribed medications. Modern molecules are highly effective and selective inverse agonists of histamine H<sub>1</sub>-receptors; beside this they are very safe drugs, as we can see from the broad age interval in which we can use them (children from 6 months to geriatric population). Primary indication of H<sub>1</sub>-antihistamines is allergic rhinitis and urticaria; some molecules can be used also in non-allergic rhinitis and as complementary drugs also in allergic asthma and atopic dermatitis. Important role have H<sub>1</sub>-antihistamines also in acute allergy including anaphylaxis.

**Key words:** histamine, H<sub>1</sub>-antihistamines, allergic rhinitis and urticaria, allergic asthma, atopic dermatitis, acute allergy, anaphylaxis.

Via pract., 2009, 6 (12): 479–483

## Úvod

Výskyt alergických ochorení na celom svete **neustále narastá** a v súčasnosti dosahuje **5–40 % populácie**. Potreba účinných a bezpečných látok, ktoré dokážu ovplyvniť priebeh alergických ochorení, neustále stúpa. Táto skutočnosť sa odráža aj v spotrebe H<sub>1</sub>-antihistaminík, ktoré patria celosvetovo k najviac používaným liekom, pričom viaceré sa v mnohých krajinách zaradili medzi voľnopredajné farmaká.

## Histamín

**Histamín** je fyziologicky mimoriadne dôležitou látkou. Okrem **alergickej reakcie**, na ktorej sa podieľa významnou mierou (a vďaka čomu je aj najviac známy), riadi aj **sekreciu žalúdočnej kyseliny** a je **dôležitým neuromediátorom**. Jeho účinky sprostredkávajú receptory 4 typov (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>). Funkcia týchto receptorov je rozdielna v centrálnej nervovej sústave (CNS) a mimo nej (1). Napríklad H<sub>1</sub> receptory na periférii sprostredkávajú včasnú alergickú reakciu (ktorú sa snažíme tlmieť H<sub>1</sub>-antihistaminikami), v CNS však ide o receptory bdelosti (preto majú antihistaminiká prenikajúce cez hemato-encefalickú bariéru sedatívny efekt).

Histamín patrí medzi preformované mediátory, skladuje sa v už „hotovej podobe“ v cytoplazmových granulách – mimo CNS sa v najväčšom množstve nachádza v mastocytoch a bazofilných granulocytoch (Mc/Ba).

**K vyplaveniu histamínu z granúl** môže dôjsť **imunologickou a neimunologickou cestou**.

Imunologickú cestu vyplavenia histamínu z buniek zabezpečujú IgE protilátky vo väzbe na špecifické receptory – ak sa na protilátky viazané na Mc/Ba naviaže antigén, proti ktorému sa tieto protilátky primárne vytvorili, spustí sa cez bunkovú membránu signál vedúci k masívnej degranulácii. Ak dochádza k degranulácii Mc/Ba bez sprostredkovania špecifickými IgE protilátkami, ide o neimunologickú reakciu – viaceré látky/podnety môžu účinkovať ako tzv. histamínové liberátory. Následkom vyplaveného histamínu je alergická reakcia I. (včasného) typu, priebeh pri neimunologickej ceste vyplavenia histamínu sa nedá klinicky odlíšiť a aj terapia reakcie je v oboch prípadoch rovnaká.

**Účinky histamínu** sú **mnohoraké**, obmedzíme sa iba na vymenovanie efektov dôležitých pri alergickej reakcii I. typu. Histamínový receptor H<sub>1</sub> sa nachádza v senzorických nervoch, cievach, hladkých svaloch a mukózných žliazkach, po jeho stimulácii histamínom vznikajú typické akútne alergické prejavy ako svrbenie kože a sliznice, kýchanie, kašeľ, bronchospazmus, vazodilatácia a úník tekutiny z ciev, čoho následkom je erytém, urtikária a angioedém, prípadne aj krčie v GIT, hnačka; pri masívnom systémovom vyplavení strata cirkulujúceho objemu, šok. Okrem toho histamín **zvyšuje expresiu viacerých adhezív-**

**ných molekúl a cytokínov** (napr. ICAM-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), čím sa významne **podieľa aj na chronických prejavoch alergie**.

## H<sub>1</sub>-antihistaminiká

H<sub>1</sub> receptory, tak ako všetky receptory patriace do rodiny receptorov spriahnutých s G-proteínom, fyziologicky existujú v dvoch formách – aktívnej a neaktívnej. Znamená to, že aj bez prítomnosti agonistu (v tomto prípade histamínu) je časť receptorov v aktívnom stave. Vyplavenie agonistu a následná stimulácia jeho receptorov vedie k zvýšeniu počtu aktívnych receptorov. Farmakoterapia mnohých chorôb vychádza zo syntézy látok, ktoré blokujú receptor a znemožňujú účinky agonistu.

**H<sub>1</sub>-antihistaminiká** okrem toho, že **bránia väzbe histamínu na H<sub>1</sub> receptor**, fungujú **aj ako inverzné agonisty** – stabilizujú neaktívnu formu receptora; kontinuálna terapia vedie k stavu, pri ktorom počet neaktívnych receptorov výrazne prevyšuje aktívne receptory (1). H<sub>1</sub>-antihistaminiká tvoria chemicky rôznorodú skupinu látok, ktoré podľa farmakokinetických a farmakodynamických vlastností delíme na dve skupiny – staršie molekuly I. generácie a novšie molekuly II. generácie.

## I. generácia

Chemicky ide o amíny rozpustné v tukoch. Absorpcia a distribúcia väčšiny z nich je po-

dobná, po orálnom podaní sa rýchlo absorbujú a maximálne koncentrácie dosahujú za 1 – 2 hodiny. **V organizme sa rozsiahlo distribuujú, prenikajú cez hemato-encefalickú bariéru**, preto majú výrazné sedatívne účinky. **Podliehajú pečeneému metabolizmu**, čo má význam z hľadiska možných liekových interakcií (farmaká interferujúce s ich metabolizmom zvyšujú ich hladinu – preto nie je vhodné súčasne užívanie napr. makrolidových antibiotík či azolových antimykotík). Vzhľadom na **krátky biologický polčas** je trvanie účinku väčšiny klasických antihistaminík iba 4 – 6 hodín po jednej dávke, iba niektoré z nich (napr. prometazín, klemastín) majú dlhší účinok (biologický polčas až 12 hodín).

Prvogeneračné antihistaminiká majú afinitu aj k iným ako  $H_1$  receptorom – napríklad k muskarínovým – preto spôsobujú suchosť slizníc. Nebezpečné môže byť pôsobenie na iónové kanály myokardu – väčšina z farmák tejto skupiny má najmä vo vyšších dávkach potenciál predĺžiť QT interval a následne vyvolať fatálnu arytmiu (torsade de point), preto by sa bez znalosti pacientovho EKG ani nemali použiť.

## II. generácia

$H_1$ -antihistaminiká II. generácie **neprenikajú** pri terapeutickú dávku významne **mozgoviechovou bariérou**, preto nemajú sedatívne účinky. Ich najdôležitejšou vlastnosťou je vysoká, selektívna a dlho trvajúca afinita k  $H_1$ -receptoru. Vzhľadom na **dlhý polčas eliminácie** sa podávajú **iba raz za 24 h**. Už pri molekulách I. generácie sa zvažovali aditívne antialergické efekty, ak sa však aj dokázali, tak iba in vitro pri vysokej, klinicky nerealizovateľnej sérovej koncentrácii. Druhgeneračné molekuly majú dokázané **aditívne antialergické vlastnosti** (blokované expresie adhezívnych molekúl, inhibícia syntézy cytokínov) aj v koncentrácii, ktorá sa dosahuje pri terapeutickú dávke. Ukázalo sa, že všetky takéto efekty sú následkom obsadenia  $H_1$ -receptora, ktoré vedie k inhibícii dejov sprostredkovaných transkripčným faktorom NF- $\kappa$ B a následnému zníženiu proteosyntézy rôznych zápal indukujúcich molekúl. Opakovane sa v spojitosti s  $H_1$ -antihistaminikami experimentálne dokázala aj stabilizácia membrány mastocytov a bazofilov a následne znížené uvoľňovanie histamínu, ako aj znížená tvorba leukotriénov a prostaglandínov ako efekty nezávislé na  $H_1$ -receptore, avšak prakticky vždy išlo o 10 a viacnásobné koncentrácie oproti koncentráciám bežne dosahovaným v klinickej praxi (2).

**Látky z II. generácie  $H_1$ -antihistaminík sa dobre vstrebávajú** po podaní per os a **extenzívne sa v organizme distribuujú**. S výnimkou cetirizínu (pozri ďalej), dosahujú nízke koncentrácie v plazme a telesných tekutinách. Maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne medzi 0,5 až 3 hodinami, pri tvorbe aktívnych metabolitov o 0,5 až 2 hodiny neskôr. Majú značnú afinitu k proteínom plazmy a tkanív (90 % a viac), u aktívnych metabolitov 60 – 70 %. Prienik cez hemato-encefalickú bariéru je vzhľadom na lipofóbne vlastnosti a vysokú afinitu k periférnym  $H_1$ -receptorom (rýchlo sa „vychytajú“) obmedzený. Eliminačný polčas kolísava v rozpätí 1,8 h – 21 dní (21 dní platí pre už deregistrovaný astemizol), avšak nezávisle od farmakokinetických parametrov je dávkovanie 1-krát denne klinicky efektívne (3, 4).

Vzhľadom na výrazne vyššiu bezpečnosť a účinnosť treba tieto farmaká jednoznačne uprednostniť pred prvogeneračnými prípravkami – **vo všetkých indikáciách sú farmakami prvej voľby**.

Pre najnovšie molekuly sa vytvoril aj názov  $H_1$ -antihistaminiká III. generácie, keďže sa však nelíšia tak významne ako I. a II. generácia, tento pojem sa nevil, a skôr sa používa pojem **moderné  $H_1$ -antihistaminiká** (fexofenadín, desloratadín, levocetirizín, rupatadín – pozri ďalej), pričom ide o molekuly s najvyššou účinnosťou a bezpečnosťou.

Všetky molekuly z tejto skupiny sa po orálnom užití rýchlo vstrebávajú, už po pol hodine začínajú účinkovať a po 1. hodine dosahujú plnú terapeutickú účinnosť; farmakokinetika a farmakodynamika umožňujú podávanie 1-krát denne, sú vysoko selektívne a minimálne alebo vôbec neovplyvňujú iné s G-proteínom spriahnuté receptory a vzhľadom na minimálny prienik cez hemato-encefalickú bariéru nie sú v základnej terapeutickú dávke sedatívne. V uvedených črtách sú však medzi jednotlivými molekulami isté rozdiely, čo nám umožňuje liečbu podľa potreby individualizovať.

## Prehľad $H_1$ -blokátorov II. generácie

### Terfenadín a astemizol

Prvé nesesatívne a selektívne  $H_1$ -antihistaminikum na trhu bol terfenadín, ktorý sa vzhľadom na relatívne krátky polčas dával 2-krát denne; astemizol bol prvým prípravkom dávkovaným 1-krát denne. Obe farmaká charakterizovala schopnosť ovplyvniť iónové kanály v myokarde a extenzívny metabolizmus v pečeni, a tak pečeneová insuficiencia

a farmaká interferujúce s ich metabolizmom spôsobovali výrazný vzostup ich sérovej koncentrácie, čo sa spájalo s výskytom fatálnych arytmií typu torsades de pointes. Viedlo to pri oboch inak veľmi účinných antihistaminikách k ich deregistácii.

### Cetirizín a levocetirizín

Cetirizín je hlavným metabolitom prvogeneračného hydroxyzínu. Patrí medzi najrýchlejšie účinkujúce  $H_1$ -antihistaminiká (0,5 – 1 h po podaní). Priaznivá farmakokinetika a farmakodynamika umožňujú podávanie 1-krát denne, iba u detí do 6 rokov sa podáva 2-krát denne (rýchlejšia eliminácia oproti dospelým). Cetirizín takmer nepodlieha pečeneému metabolizmu, 70 % sa vylúči sa močom, preto sa môže použiť aj u pacientov s insuficienciou pečene a spolu s farmakami ovplyvňujúcimi pečeneý metabolizmus, opatrnosť treba iba pri závažnej renálnej insuficiencii. Má zo všetkých  $H_1$ -antihistaminík najmenší distribučný objem (väčšina látky sa nachádza v plazme a v intersticiálnej tekutine, nepreniká do tkanív). Táto vlastnosť výrazne prispieva k jeho bezpečnosti a účinnosti ( $H_1$ -receptory sa nachádzajú na povrchu buniek). Vzhľadom na síce minimálny, ale predsa prítomný prienik do CNS sa u časti užívajúcich (do 10 %) môže prejavovať mierna sedácia – väčšinou až pri dávke vyššej ako základnej terapeutickú 10 mg denne (5).

Cetirizín je racemická zmes ľavotočivej aj pravotočivej formy a zistilo sa, že účinná je iba ľavotočivá časť, a tak bol ďalším logickým krokom vo vývoji levocetirizín. Základná terapeutická dávka je proti cetirizínu polovičná (5 mg denne). Výhodnejšie farmakologické vlastnosti ľavotočivej formy podporujú ešte viac potenciál imunomodulačných vlastností. Už pri cetirizíne sa overil inhibičný efekt na migráciu eozinofilov do zápalových ložísk (následkom zníženej expresie adhezívnej molekuly ICAM-1) (4). Pri levocetirizíne sa opakovane overil účinok na transkripčný faktor NF- $\kappa$ B, čo vedie k zníženej expresii mnohých kľúčových molekúl pre alergickú reakciu (cytokíny TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-8 a adhezívne molekuly E-selektín, ICAM-1 a VCAM-1), následkom čoho je inhibícia migrácie granulocytov ešte výraznejšia – potvrdila sa pre eozinofily aj neutrofile (6).

### Ebastín

Materská látka je neúčinná, po absorpcii a prvom priechode pečeneou sa metabolizuje na aktívny metabolit karebastín, avšak farmakokinetiku ebastínu ovplyvní až závažná pečene-

ňová, či obličková nedostatočnosť. V takomto prípade, najmä pri súčasnom použití farmák interferujúcich s pečňovým metabolizmom, sa proarytmogénny efekt (ebastín pri vysokej sérovej hladine predlžuje QT interval) nedá vylúčiť (7), preto sa ebastín u nás už nepoužíva.

### Fexofenadín

Fexofenadín je metabolitom terfenadínu. Keďže nepodlieha extenzívnemu pečňovému metabolizmu, pri insuficiencii pečene nie je potrebná redukcia dávky. Väčšina farmaka sa vylučuje nezmenená obličkami – u pacientov so strednou a najmä ťažkou renálnou insuficienciou je redukcia dávok nutná. Fexofenadín neinterferuje s myokardiálnymi draslíkovými kanálmi, nepredlžuje QT interval – nemá proarytmogénny potenciál (8).

Základná terapeutická dávka je 120 mg 1-krát denne. Výhodou fexofenadínu je široké „terapeutické okno“ – s rastúcou dávkou výrazne narastá liečebný efekt, pričom aj vyššie dávky sú bezpečné (overovala sa dávka až 2-krát 690 mg denne); v klinickej praxi sa podľa potreby používajú dávky 120, 180, 240, aj 360 mg denne (9). Pri použití vo zvýšenej dávke je veľmi dôležitým momentom selektivita k  $H_1$ -receptorom, pretože v prípade nižšej selektivity by sa mohli prejaviť anticholinérgné, antiserotonínové, prípadne iné nežiaduce účinky, fexofenadín však spolu s levocetirizínom patrí medzi najselektívnejšie  $H_1$ -antihistaminiká. Čo sa týka nástupu účinku po orálnom podaní, testy opakovane ukázali, že fexofenadín a levocetirizín sú najrýchlejšie účinkujúcimi  $H_1$ -antihistaminikami (3, 10).

### Loratadín a desloratadín

Loratadín sa v pečeni extenzívne metabolizuje na hlavný aktívny metabolit dekarboethoxy-loratadín (desloratadín), ktorý má dlhý biologický polčas (polčas premeny  $T_{1/2}$  je 19,6 h).  $T_{1/2}$  môže ovplyvniť závažná dysfunkcia pečene, ale nie je významne ovplyvnený renálnou insuficienciou. U detí do 12 rokov je polčas kratší. Loratadín sa radí medzi „kardiologicky bezpečné“  $H_1$ -blokátory, i keď v ojedinelých experimentálnych prácach sa zaznamenalo ovplyvnenie draslíkových kanálov (11). Základná terapeutická dávka je 10 mg denne.

V súčasnosti sa čoraz viacej využíva desloratadín – hlavný metabolit loratadínu – čo umožňuje polovičné základné dávkovanie a tiež vyššiu flexibilitu dávkovania (v indikovaných prípadoch až do 20 mg denne). Spolu s rupatadínom ide o antihistaminikum s najvyššou afinitou

k  $H_1$ -receptorom, na druhej strane selektivita je oproti cetirizínu/levocetirizínu a fexofenadínu nižšia – anticholinérgny efekt sa môže prejaviť najmä pri vyšších dávkach. Aj pri desloratadíne sa dostatočne zdokumentoval rad antialergických účinkov; mechanizmus – ovplyvnenie NF- $\kappa$ B prostredníctvom inaktívácie  $H_1$ -receptora – je pravdepodobne pre všetky moderné  $H_1$ -antihistaminiká spoločný (2).

### Mizolastín

Ide o novšie potentné selektívne  $H_1$ -antihistaminikum s  $T_{1/2}$  14 h. V klinických testoch 10 mg dávka odpovedala 120 mg terfenadínu, 10 mg cetirizínu a bola účinnejšia ako 10 mg loratadínu (12). Mizolastín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Až 95 % podanej dávky sa vylučuje stolicou, malá časť sa v nezmenenej forme vylučuje močom. Nezistili sa aktívne metabolity. Pri renálnej insuficiencii nie je potrebná redukcia dávky, opatrnosť je namieste až pri veľmi závažnej redukcii pečňovej funkcie. V SR sa táto molekula zatiaľ nepoužíva.

### Mequitazín

Jedno z najnovších  $H_1$ -antihistaminík II. generácie s miernym anticholinérgnym účinkom. Metabolizuje sa podobne ako väčšina antihistaminík prevažne v pečeni, metabolity sa žľoch vylučujú do stolice, menšia časť sa nezmenená vylučuje močom. Na Slovensku sa zatiaľ nepoužíva.

### Rupatadín

Veľmi zaujímavou molekulou je rupatadín. Má duálny efekt – okrem  $H_1$ -histamínových receptorov blokuje aj receptory pre faktor aktívujúci doštičky (PAF, dôležitý mediátor alergickej reakcie), čo je dané tým, že na desloratadínový skelet sa naviazal lutidinylový reťazec zabezpečujúci anti-PAF aktivitu. Aj rupatadín sa kompletne metabolizuje v pečeni, a tak pri súčasnom užívaní farmák ovplyvňujúcich pečňový metabolizmus a u pacientov s pečňovou insuficienciou treba byť opatrný.

Rupatadín je zo všetkých v klinickej praxi používaných  $H_1$ -antihistaminík najpotentnejším blokátorom  $H_1$ -receptorov (13, 14). Podľa realizovaných štúdií sú jeho nástup účinku, klinická účinnosť a bezpečnosť porovnateľné s ostatnými modernými  $H_1$ -antihistaminikami. Účinok proti PAF receptorom sa opakovane overil v experimente, jeho klinický význam musí ešte preveriť klinická prax (15). Ukazuje sa, že duálny účinok by mohol byť výhodou napríklad pri manažmente systémových alergických/anafylaktických reakcií,

ako aj pri ich profylaxii (bodnutie/uštipnutie hmyzom, alergénová imunoterapia, potravinová alergia).

### Topické antihistaminiká

Antihistaminiká podávané **lokálne do očí a/alebo nosa** majú oproti orálnym prípravkom výhodu v rýchlejšom nástupe účinku (do 10 minút) (16) pri neprítomnosti systémových účinkov, vrátane nežiaducich, a tiež vo flexibilitu dávkovania (od použitia podľa potreby, až po pravidelné 2 – 4-krát denne). Pochopiteľne, pri snahe ovplyvniť priebeh a vývoj alergie ako systémového ochorenia, indikujeme orálne prípravky. Lokálne prípravky sú vhodným doplnením orálnych prípravkov tam, kde ich účinnosť nie je dostatočná – sú alternatívou nosových steroidov (a pri aplikácii do očí majú pred steroidmi jednoznačne prednosť) (16). V monoterapii sa používajú predovšetkým u pacientov s ľahkými, prípadne intermitentnými prejavmi, na druhej strane sa ukázalo, že môžu byť účinné aj u pacientov, u ktorých zlyhala orálna antialergická liečba (17, 18). Koncentrácia farmaka lokálne v sliznici sa dosahuje výrazne vyššia ako pri orálnej liečbe, a tak inak spochybňované na  $H_1$ -receptore nezávislé aditívne účinky  $H_1$ -antihistaminík by mohli byť klinicky relevantné (19).

**Azelastín** je ftalazinónový derivát s preferenčnou väzbou k periférnym  $H_1$ -receptorom, v menšej miere sa viaže aj na centrálnu  $H_1$ -receptory, čo sa spája so sedáciou po jeho orálnom užití. Má dlhý  $T_{1/2}$  (22 h). Častý výskyt útlmu po orálnom podaní viedol k vývoju lokálnych foriem azelastínu. Hoci je systémová dostupnosť po nosovej aplikácii zhruba 40 %, pri nosovej ani očnej aplikácii nie je u pacientov s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou potrebná redukcia dávky – po topickej aplikácii sú hladiny v plazme 6 – 8-násobne nižšie ako pri orálnej terapii (20). Azelastín v experimente inhibuje vyplavovanie eozinofilového kationového proteínu, myeloperoxidázy a tryptázy z eozinofilov, znižuje uvoľňovanie arachidónovej kyseliny, leukotriénu LTB4 a superoxidu z neutrofilov a výrazne inhibuje expresiu adhezívnej molekuly ICAM-1 (meranej v nosových sekrétoch) (20).

**Levokabastín** je dlhodobopôsobiaci a vysoko účinný selektívny  $H_1$ -antagonista primárne vyvinutý pre nosovú a očnú aplikáciu. Biologická dostupnosť je 60 – 80 % pri nosovej aplikácii a 30 – 60 % po podaní do oka. Pri dávkach použitých pri lokálnom použití sú hladiny v plazme zanedbateľné. Inhibícia expresie adhezívnej molekuly ICAM-1 a jej solubilnej zložky sa dokázala po topickej aplikácii aj in vivo (21).

Okrem uvedených moderných farmák určených na aplikáciu do očí a nosa sa niektoré prvogeneračné H<sub>1</sub>-antihistaminiká používajú aj topicky na kožu. Uplatní sa pritom ich protizápalový a najmä silný antipruriginózný účinok (napr. **dimetindén maleát**), prípadne aj lokálne anestetický efekt (**difenhydramín**). Indikáciou aplikácie antihistaminík na kožu (zvyčajne vo forme gélu) je ovplyvnenie svrbenia pri rôznych dermatózach, urtikárii, pri poštípaní alebo bodnutí hmyzom, miernych popáleninách (slnkom, teplom).

### Klinické využitie H<sub>1</sub>-antihistaminík

**Klinické využitie H<sub>1</sub>-antihistaminík** je široké. Používajú sa jednorazovo alebo krátkodobu **pri liečbe akútnych prejavov**, ale najmä **dlhodobo v rámci profylaxie alergických prejavov**. Medzi hlavné indikácie patrí liečba a profylaxia alergickej nádchy, alergickej prieduškovastej astmy, akútnej a chronickej urtikárie a atopického ekzému. Významnou indikačnou oblasťou H<sub>1</sub>-antihistaminík je aj celková alergická/anafylaktická reakcia, vrátane reakcií na bodnutie blanokrídlym hmyzom (osa, sršeň, včela, čmel). Pri nich sú antihistaminiká ihneď po podaní adrenalínu spolu s kortikosteroidmi farmakami ďalšieho kroku prvej pomoci.

### Alergická nádcha

**Alergická nádcha** je **dominantnou indikáciou H<sub>1</sub>-antihistaminík**, ktoré pri nej spolu s topickými nosovými steroidmi používame ako farmaká I. voľby. Používať treba zásadne H<sub>1</sub>-antihistaminiká II. generácie, použitie starších prípravkov je podstatne menej účinné, spája sa s radom nežiaducich účinkov, je potrebné dávkovanie každých 6 – 8 hodín, a tak v súčasnosti pri možnosti preskripcie viacerých moderných farmák bez obmedzenia na špecialistu aj celkom neodôvodnené.

Pri alergickej nádche sa používa základná terapeutická dávka 1 tbl denne, iba výnimočne a krátkodobu býva potrebné 2-násobné dávkovanie. V ťažších/rezistentných prípadoch je však vhodnejšie použiť kombinovanú liečbu s topickými prípravkami (nosové steroidy, nosové a očné H<sub>1</sub>-antihistaminiká). Podľa typu nádchy môže byť podávanie podľa potreby (jednorazovo alebo iba niekoľko dní, prerušovane), alebo kontinuálne. Keďže alergická je systémovým ochorením, vo väčšine prípadov sa prikláňame k dlhodobému podávaniu, ktoré má na ďalší priebeh ochorenia preventívny vplyv. Pri pokračujúcej liečbe v bezpríznakovom období má pacient väčšinu H<sub>1</sub>-receptorov stabilizovaných

v neaktívnej forme a blokovaných, a tak, ak potom dôjde ku kontaktu s alergénom, histamín nemôže účinkovať rovnako ako u neliečeného pacienta. Naopak, v prípade, že dôjde k alergickej reakcii a až následne sa podá liečba, farmakum musí „bojovať“ o H<sub>1</sub>-receptory s histamínom a liečba je menej účinná. Pri kontinuálnej liečbe sa navyše môžu prejavovať antialergické – imunomodulačné účinky spôsobené inhibíciou signalizácie cez NF-κB.

**O profylaktickej úlohe dlhodobého podávania H<sub>1</sub>-antihistaminík** sa stále diskutuje. Po sľubných výsledkoch pilotných štúdií sa neskôr profylaktický efekt H<sub>1</sub>-antihistaminík na vznik astmy nepodarilo preukázať. O to zaujímavejšie vyznievajú výsledky štúdie XPERT, ktorá okrem potvrdenia účinnosti levocetirizínu aj pri ťažších formách perzistujúcej rinitídy ukázala profylaktický efekt: pri rok trvajúcej liečbe sa štatisticky významne znížil výskyt komorbidít (71 % v placebovej skupine verus 54 % v aktívne liečenej skupine, incidencia astmy 13 % verus 7 % a infekcie horných dýchacích ciest 52 % verus 42 %) (22).

Podávanie H<sub>1</sub>-antihistaminík pri iných formách nádchy (vazomotorická, pri prechladnutí) je zväčša menej účinné alebo neúčinné – až na do nosa aplikovaný azelastín, ktorého použitie sa okrem alergickej nádchy overilo aj v štúdiách u pacientov s kombinovanou formou nádchy, aj pri čisto nealergickej vazomotorickej nádche (23). Pri vírusovej rinitíde/rinosinuitíde môže antihistaminikum pomôcť najmä v prípade, že viróza prebieha v atopickom teréne (pacient je alergik), v takejto indikácii sa osvedčila najmä kombinácia H<sub>1</sub>-antihistaminika s pseudoefedrínom, ktorý má dekongestívny účinok.

### Astma

Úloha H<sub>1</sub>-antihistaminík pri astme je obmedzená. Mali by sa podávať iba ako doplnkové farmaká v prípade alergickej astmy, prípadne astmy s alergickou nádchou, nenahrádzajú základnú protizápalovú liečbu astmy. U niektorých pacientov s alergickou nádchou a prejavmi bronchiálnej hyperreaktivity (napr. polinotici) sa osvedčila kombinácia moderného H<sub>1</sub>-antihistaminika s montelukastom – v takom prípade často nebýva potrebná súčasná liečba inhalačným steroidom. Pri astme používame zásadne iba moderné H<sub>1</sub>-antihistaminiká.

### Urtikária

**Urtikária** je **druhou hlavnou indikáciou H<sub>1</sub>-antihistaminík**, hoci alergický pôvod má iba malá časť urtikárií. Nezávisle na pôvode

urtikárie (autoimunitná, cholinérgná, fyzikálna, parainfekčná...) je však vždy základným mechanizmom vzniku pupenca vyplavenie histamínu s následným únikom tekutiny z dilatovaných ciev a dráždením nociceptívnych nervových zakončení, preto sa tieto farmaká pri urtikárii podávajú vždy. Oproti alergickej nádche však bývajú potrebné (najmä v úvode liečby) 2 – 4-násobné dávky (je to dané pomalšou metabolizáciou histamínu v koži oproti sliznici) (24). V liečbe sa má pokračovať aj po ústupe prejavov, pričom dávka sa redukuje iba postupne, liečba sa celkom vynechá až pri niekoľkokompletnom bezpríznakovom období pri bazálnej dávke farmaka.

V praxi pretrvávajú sklon používať pri urtikárii prvogeneračné prípravky s odôvodnením, že sedatívny efekt môže byť u pacientov s výrazným pruritom výhodou. Ako však ukázal celý rad randomizovaných kontrolovaných štúdií porovnávajúcich účinnosť starších a novších H<sub>1</sub>-antihistaminík v liečbe urtikárie, nie je to opodstatnené. Moderné molekuly umožňujú vyššie dávkovanie pri zachovanej bezpečnosti; podávané v základne terapeutickú dávku sú minimálne porovnateľne účinné, vo vyšších dávkach sú jednoznačne účinnejšie. Výnimkou môžu byť určité formy urtikárie, pri ktorých predpokladáme účasť aj iných mediátorov ako histamínu – vtedy môžeme skúsiť antimuskarínové či antiseroitonínové vlastnosti niektorých prvogeneračných prípravkov. Výhodné môže byť použitie rupatadínu, ktorý okrem histamínu antagonizuje aj účinky PAF (25).

### Atopický ekzém

Atopický ekzém/dermatitída (AD) nie je typickým alergickým ochorením. Patogenéza je komplexná, ide o ochorenie s genetickou predispozíciou prejavujúcou sa poruchou bariérovej funkcie kože s významnou účasťou imunopatologickej zápalovej reakcie. Účasť alergických IgE sprostredkovaných mechanizmov nie je u všetkých pacientov rovnaká, existujú aj nealergické formy AD (bez dokázateľnej účasti IgE protilátok). Avšak aj u nealergických pacientov s AD sa môže uplatniť antipruriginózný efekt H<sub>1</sub>-antihistaminika. Indikácia je jednoznačná u pacientov s AD a potravinovou alergiou a alebo alergickou rinitídou či astmou.

### Anafylaxia

Pri anafylaxii je farmakom prvej voľby zásadne adrenalín. V druhom kroku sa podávajú H<sub>1</sub>-antihistaminiká a kortikosteroidy. V prípade, že pacient je pri vedomí a je schopný orálneho



**Tabuľka 1.** Zásady liečby antihistaminikami.

### Zásady liečby antihistaminikami

#### Oboznámiť sa s príbalovým letákom (indikácie, kontraindikácie, metabolizmus, interakcie...)

V prípade neznámej diagnózy a pretrvávajúcich symptómov odoslať pacienta na alergologické vyšetrenie – minimálne 48 hodín pred vyšetrením antihistaminikum vynechať!

V prípade známej diagnózy a indikovanej liečby nevynechávať, pokiaľ špecialista neurčil inak – intermitentné podávanie je menej účinné ako kontinuálne!

Využívať profylaktický potenciál antihistaminík  
– preventívne podávanie pred očakávaným kontaktom  
– s vyvolávačom/spúšťačom/alergénom

Antihistaminiká ako farmaká prvej pomoci (anafylaxia)  
– 2 tbl antihistaminika II. generácie  
– podľa potreby po 12 – 24 hodinách opakovať  
– v prípade nemožnosti p. o. podania i. v. antihistaminikum I. generácie

príjmu, môžeme podať vysoko účinné selektívne  $H_1$ -antihistaminikum s rýchlym nástupom účinku orálne, v opačnom prípade sa podá venózne prvogeneračný prípravok (dozulepín, klemastín, prometazín), pretože druhogeneračné prípravky nie sú k dispozícii v injekčnej forme. Od antihistaminika tak či tak nemôžeme očakávať okamžitý efekt, prispieť k stabilizácii stavu môže skôr až v horizonte hodín, resp. dní.

Antihistaminiká sa uplatňujú pri profylaxii alergickej reakcie u pacientov so sklonom k anafylaxii (pacienti precitlivení na bodnutie hmyzom, alergénová imunoterapia a iné vakcinácie, potravinová alergia, precitlivenosť na lieky alebo diagnostiká a pod.). Tak napríklad u pacienta s anamnézou reakcie na röntgenové kontrastné látky sa pred opakovaným vyšetrením podáva niektoré z moderných antihistaminík 72, 48, 24, 12 a 6 hod. pred podaním kontrastu. Navyše sa 6 hodín a 30 minút pred podaním aplikuje 100 mg hydrokortizónu, alebo 20 mg prednizónu. Rovnako postupujeme aj pri anamnéze liekovej alergie a nemožnosti vylúčiť prípadnú reakciu.

### Odporúčania pre prax

Všeobecné odporúčania pre používanie antihistaminík v liečebnej praxi sú zhrnuté v tabuľke 1.

### Literatúra

1. Church MK. Histamine Receptors, Inverse Agonism, and Allergy. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2004; 16 (3): 112-116.
2. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-498.
3. Desager JP, Horsmans Y. Pharmacokinetic - pharmacodynamic relationships of H1-antihistamines. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (5): 419-432.
4. Simons FER, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (5): 329-352.
5. Ciprandi G, Cuirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (6): 958-964.
6. Ciprandi G, Cuirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (6): 958-964.
7. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996; 51 (Suppl.2): 260-277.
8. Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998; 55 (2): 269-274.
9. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64: 612-621.
10. Dechant KL, Goa KL. Levocabastine. a Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential as a Topical Antihistamine in Allergic Rhinitis and Conjunctivitis. *Drugs* 1991; 41 (2): 202-224.
11. Lacerda AE, Roy ML, Lewis EW, Rampe D. Interactions of the non-sedating antihistamine loratadine with Kv1.5-type

potassium channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1997; 52 (2): 314-322.

12. Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M. et al. Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy Asthma Immunol* 1996; 76 (2): 163-168.

13. Anthes JC, Richard C, West RE et al. Functional characterization of desloratadine and other H1-antihistamines. *Allergy* 2000; 55 (Suppl 63): S277 (Abstract 993, 994).

14. Merlos M, Giral M, Balsa D et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280 (1): 114-121.

15. Lacerda AE, Roy ML, Lewis EW, Rampe D. Interactions of the non-sedating antihistamine loratadine with Kv1.5-type potassium channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1997; 52 (2): 314-322.

16. Hrubisko M, Kayserová H. Má opodstatnenie súčasná lokálna a perorálna antihistaminová liečba alergickej rinokonjunktivitidy? Klinická štúdia levokabastín + astemizol. *Klin Immunol Alergol* 1997; 7 (2): 14-17.

17. Berger WE et al. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with unsatisfactory response to loratadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91 (2): 205-211.

18. Davies RJ, Bagnall AC, McCabe RN et al. Antihistamines: topical vs oral administration. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (Suppl.3): 11-17.

19. Ciprandi G. Treatment of nonallergic perennial rhinitis. *Allergy* 2004; 59 (Suppl. 76): 16-23.

20. McNeely W, Wiseman LR. Intranasal Azelastine, a Review of its Efficacy in the Management of Allergic Rhinitis. *Drugs* 1998; 56 (1): 91-114.

21. Day JH, Briscoe MP, Clark RH et al. Onset of action and efficacy of terfenadine, astemizole, cetirizine and loratadine for the relief of symptoms of allergic rhinitis. *Annals of Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (2): 163-172.

22. Bachert C, Demarteau N. Levocetirizine reduces asthma comorbidity in patients with persistent allergic rhinitis: an exploratory analysis of the XPERT™ trial. *Allergy Clin Immunol Int* 2005; S1: 100-101.

23. Lee C, Corren J. Review of azelastine nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (5): 701-709.

24. Grattan CE, Humphreys F, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157 (6):1116-1123.

25. Mullo J, Bousquet J, Bachert c et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 87): 5-28.

**doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.**

Oddelenie Klinickej imunológie a alergológie OUSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
mahrubis@ousa.sk



## Claudia Borzová a kol.: NESPAVOST A JINÉ PORUCHY SPÁNKU

### PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ OBORY

Kniha přináší kompletní přehled informací o spánkových poruchách. Vysvětluje, co jsou spánkové poruchy, jaké jsou jejich typy, příčiny, klinické projevy i způsoby a možnosti diagnostiky a komplexní léčby. Zdůrazňuje jejich zdravotní, společenské i ekonomické důsledky pro jednotlivce i společnost, což dokresluje kazuistiky popisující nejčastější případy. Publikace je určena zejména studentům nelékařských zdravotnických oborů.

Grada 2009, ISBN 978-80-247-2978-7, katalog. č. knihy 2401, 144 s.

**OBJEDNÁVATE NA:** Grada Slovakia s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, fax: 02/ 5564 5289, e-mail: grada@grada.sk



**www.grada.sk**