

Antihistaminika indikovaná k systémové a topické léčbě

Veronika Kunešová

II. chirurgická klinika, Centrum pro cévní onemocnění, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

Antihistaminika reprezentují kategorii léčiv, která potlačují vazbu histaminu na jeho H1 receptory a tím ovlivňují jeho lokální působení, neblokují ani nesnižují uvolňování histaminu. Antihistaminika jsou považována za léky první volby v případě alergických reakcí, jejich možnosti klinického využití jsou však mnohem širší. Jejich hlavní indikací je alergická rýma, alergická konjunktivitida, urtikárie, angioedém, alergický exantém či anafylaxe. Tato skupina léčiv spadá do kategorie terapeutik užívaných v klinické praxi více než půl století, a přesto u některých zástupců nejsou známy potřebné farmakokinetické a dynamické parametry. V mnohých případech je výběr daného antihistaminika jen empirickou volbou. Jednoznačné však je, že ne každé antihistaminikum je vhodné pro každého jedince – pacienta. Volba správné látky ze skupiny antihistaminik je ovlivněna požadovaným výsledným účinkem, konkrétním problémem, věkem, zdravotním stavem a případným výskytem dalších komorbidit pacienta. Míra efektivity terapie antihistaminiky může být modulována také způsobem podání. Proto jsou léčiva z této farmakoterapeutické skupiny dostupná v různých lékových formách, ať už vázaných na lékařský předpis, nebo z kategorie OTC přípravků.

Klíčová slova: alergie, antihistaminika topická, antihistaminika systémová, indikace antihistaminik.

Antihistamines indicated for systemic and topical treatment

Antihistamines represent a category of drugs that inhibit the binding of histamine to its H1 receptors and thereby affect its local action, do not block or reduce histamine release. Antihistamines are considered the first line of choice for allergic reactions, but their clinical potential is much broader. Their main indication is allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, urticaria, angioedema, allergic rash or anaphylaxis. This group of drugs belongs to the category of therapeutics used in clinical practice for more than half a century and yet in some drugs we do not know their pharmacokinetic and dynamic parameters in details. In many cases, the choice of a given antihistamine is only an empirical choice. However, it is clear that not every antihistamine is suitable for every individual patient. The choice of the right substance from the group of antihistamines is influenced by the desired resultant effect, the particular problem, age, health condition and possible occurrence of other patient co-morbidities. The degree of effectiveness of antihistamine therapy for a given problem may also be modulated by the route of administration. Therefore, drugs from this pharmacotherapeutic group are available in different dosage forms, both prescription and OTC.

Key words: allergy, topical antihistamines, systemic antihistamines, indications of antihistamines.

Histamin jako ubikvitární látka

Histamin je přirozeně se vyskytující látka přítomná a produkovaná v lidském organismu. Stejně tak jsou exprimovány histaminové receptory H1, H2, H3 a H4 v celém těle a ve spojení s histaminem se podílí na regulaci důležitých funkcí od vývoje embrya až po hojení a regeneraci ran.

Primárně je vazbou histaminu na H1 histaminový receptor popisováno ovlivnění funkcí centrálního nervového systému, jako je regulace cirkadiánních rytmů (spánek a bdění), ovlivnění energetické a endokrinní homeostázy, agresivity, vnímání bolesti, kognice a paměti, a má antikongulzivní aktivitu (1, 2, 3). Na úrovni periferie májo-

ritní role histaminu spočívá především v modulaci imunitní odpovědi na různé podněty a v rozvoji akutní a chronické zánětlivé reakce. Histamin prostřednictvím svých receptorů představuje důležitý mediátor lokální hypersenzitivní reakce a vyvolává kontrakci hladké svaloviny, vazodilataci, zvyšuje permeabilitu cév a výsledným mecha-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Veronika Kunešová, Ph.D., kunesova.veronika@email.cz
II. chirurgická klinika, Centrum pro cévní onemocnění, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno
Pekařská 664/53, 602 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2020; 16(2): 67–73
Článek přijat redakcí: 23. 4. 2020
Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2020

nismem tohoto působení, v kooperaci s dalšími markery, je rozvoj zánětu se všemi atributy, jako je především edém, erytém a exantém. Na druhé straně přibývá důkazů o tom, že histamin významně zasahuje i do regulace vyvolané zánětlivé reakce a dokonce i do remodelačních změn (4). Prostřednictvím H1 receptorů zprostředkovává histamin, díky svým účinkům na kardiovaskulární systém, hypotenzi, tachykardii, návaly a bolesti hlavy apod. (5–9) (Tab. 1).

Podle Světové alergologické společnosti je prevalence alergických stavů, jako je rhinitida, anafylaxe, potravinová a léková alergie a urtikárie, celosvětovým problémem odrážejícím moderní styl života a kvalitu životního prostředí (13–15). Alergii je možné definovat jako systémové onemocnění na bázi genetické predispozice, která má obdobný imunopatologický podklad jako u všech dalších IgE mediovaných diagnóz. Odhadem 30–40 % světové populace trpí v určitém daném okamžiku alergickým stavem. Jenom v Evropě je přibližně 87 milionů lidí zatíženo různým typem alergie a u 80–90 % astmatiků je zdravotní stav zhoršen alergickou rhinitidou, tedy systémovou zánětlivou reakcí, která zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života. Nejméně 10–30 % dospělých osob a 40 % dětí trpí neinfekční rýmou (6, 13, 16). Celosvětově se odhaduje, že 40–50 % školáků je senzitivních na jeden nebo více známých alergenů (6, 13). Kromě toho celosvětová prevalence chronické idiopatické urtikárie, charakterizované kopřivkou, pupínky a exantémem, se odhaduje na 0,5 %, s průměrnou dobou trvání onemocnění mezi 3 až 7 lety (13). Ve skutečnosti je však mnoho chronických alergických stavů systémového nebo topického charakteru nedostatečně diagnostikovány a léčeny (13), takže skutečná čísla jsou s velkou pravděpodobností mnohem vyšší. A to i s ohledem na to, že banální středně závažná nebo případně těžká forma běžné alergické rhinitidy může vyvolat např. poruchy spánku, sinusitidy, akutní a závažné otitidy, astma a další komplikace v důsledku zánětlivého procesu ovlivňujícího další orgánové systémy (6).

Právě antihistaminika jsou považována za léky první volby v případě alergických reakcí. Jejich hlavní indikací je alergická rýma, alergická konjunktivitida, urtikárie, angioedém, alergický exantém či anafylaxe. Možnosti klinického využití antihistaminik jsou však mnohem širší. Kromě zmíněných mají antihistaminika uplatnění také

u běžné formy nachlazení, vertiga, ke zmírnění napětí a anxiety, ale je také často využíván jejich sedativní efekt. Současně se však s nimi setkáváme jako s adjuvantní léčbou u atopického ekzému, astma bronchiale či migrény, zvracení, u různých typů alergických reakcí na potraviny, léčiva, bodnutí hmyzem nebo jiné setkání s alergenem (např. při alergenové imunoterapii). Antipruriginózní účinek je využíván v léčbě atopické a kontaktní dermatitidy. Význam velmi rozšířeného podávání při akutní respirační infekci je naopak sporný, pokud se nejedná o pacienta s alergií, u něhož se na vlekém průběhu onemocnění často podílí i alergická složka (17).

Antihistaminika – jejich farmakologický účinek, bezpečnost a možnosti indikace

V současné době existuje více než 40 látek s možností ovlivnění vazby histaminu na jeho H1 receptor (2, 7, 18, 19). Tyto látky vykazují afinitu k histaminovému receptoru, aniž by docházelo k aktivaci chemické histaminové kaskády a současně udržení této inaktivované formy receptoru zabraňuje manifestaci alergického stavu (5–7, 18). Uplatňovaný systém klasifikace antihistaminik vychází z jejich biologicko-fyzikálně chemických vlastností. Dělí se tak na skupinu antihistaminik první generace, která snadno prochází přes hematoencefalickou bariéru (HEB), má potenciálně sedativní efekt a ovlivňuje kognitivní a psychomotorické funkce. Druhá generace antihistaminik prochází přes HEB v minimálním rozsahu a z tohoto důvodu jsou tyto látky bez významných vlastností na úrovni CNS (1, 2, 20). Nejnovější skupinu antihistaminik v klinické praxi představuje poslední, III. generace antagonistů H1 receptoru. Látky z této kategorie odlišuje od předchozí generace výhodnější poměr benefit/risk a další zvýšení a rozšíření antialergického a protizánětlivého působení. Při podávání antihistaminik je možné pozorovat určitou interindividuální variabilitu v účinnosti i snášenlivosti u jednotlivých pacientů. Při neefektivitě léčby a prokázané indikaci terapie antihistaminiky je proto vhodné vyzkoušet látku z jiné skupiny – generace H1 antagonistů (17).

Vědecký podklad pro použití antihistaminik s dosažením maximálního efektu u všech typů pacientů v souvislosti s konkrétním problémem, věkem, zdravotním stavem a případným

výskytem dalších komorbidit nebo medikace pacienta je dokumentován v mnoha farmakokineticích a dynamických studiích (21). Klinický efekt antihistaminik není závislý pouze na specifitě a afinitě k H1 receptoru, ale také na koncentraci v daném místě (22). Z tohoto důvodu rozhodují právě fyzikálně-chemické vlastnosti jednotlivých látek o míře požadovaných a nežádoucích účinků, a tedy i indikaci jednotlivých zástupců antihistaminik, zejména s ohledem na ovlivnění CNS.

Antihistaminika I. generace z vazby na H1 receptor poměrně rychle disociují, proto je k dosažení terapeutického účinku nutné podávání v několika denních dávkách. Ve vyšších dávkách se však stupňují i vedlejší účinky, které vyplývají z neselektivního ovlivnění dalších typů receptorů. Zejména vzhledem k analogii s muskarinovými receptory (1, 2) tak dochází k manifestaci účinku lokálně anestetického, sympatolytického, antiepileptického, parasympatolytického, antiserotoninového či antibradykininového. Navíc antihistaminika I. generace se vyznačují poměrně snadným průchodem přes hematoencefalickou bariéru a u většiny pacientů tak působí sedativně, výjimečně mohou vyvolat i paradoxní excitaci. Právě tyto účinky se u mnoha zástupců této generace manifestují při běžných dávkách, a proto je tento sedativní efekt limitující z hlediska využití v klinické praxi. Míra sedace je navíc individuální, a při delším podávání se může u některých pacientů vyvinout určitá tolerance sedativního působení (23, 24). Antihistaminika I. generace jsou v současné době využívána především v symptomatické terapii akutních alergických obtíží. Podávají se většinou v doporučených denních dávkách, obvykle 2–3x denně, výjimečně 1x denně, preferenčně u stavu, kdy je očekáváno krátkodobé podávání. I v tomto případě, podobně jako při dlouhodobější medikaci, je podávání vhodné u pacientů, u nichž byl zaveden klidový režim, nebo u pacientů, u kterých nejsou překážkou vedlejší účinky sedativního charakteru, nebo u pacientů, u kterých jsou tyto účinky s výhodou využity, jako např. v případě pruritu, urtikárie apod. (17). Jednoznačnou nevýhodou této generace antihistaminik je, že zesilují účinek současně podávaných látek tlumících CNS (hypnotika, analgetika, anxiolytika, alkohol). U pacientů s akutními astmatickými obtížemi, bez ohledu na věk, je jejich podávání kontraindikováno (útlum, zahuštění bronchiálního sekretu). Pokud je u astmatika indikována léčba antihistaminiky, jsou

vždy volena antihistaminika vyšší generace (17). Zvláštní postavení mezi antihistaminiky I. generace představuje dimetinden, látka s antihistaminovou a anticholinergní aktivitou, která prochází přes HEB pouze minimálně (25–27), a proto je sedativní účinek ve srovnání s jinými zástupci výrazně nižší (pozn. autora – stejně jako paradoxně excitační reakce). Dimetinden patří mezi antagonisty muskarinového M2 receptoru exprimovaného na kardiomyocytech, kde jejich ovlivněním dochází k negativnímu ino-, bathmo a dromotropnímu účinku. Dalším atypickým zástupcem této generace antihistaminik je ketotifen, u něhož byl kromě antihistaminového a anticholinergního působení prokázán i stabilizující vliv na membránu žírných buněk. Je proto jako jediné z antihistaminik I. generace používán k dlouhodobé profylaxi zejména

u dětí s alergickými projevy na respiračním systému, na kůži a v gastrointestinálním traktu. Kromě potlačení alergických obtíží vede jeho dlouhodobé podávání u některých dětí k celkovému zlepšení stavu, včetně zvýšení chuti k jídlu a celkovému poklesu nemocnosti. Přesné mechanismy příznivého působení ketotifenu nebyly nikdy plně objasněny. U dospělých pacientů se dnes užívá již minimálně (17).

II. generace antihistaminik disponuje vyšší afinitou a selektivitou pro H1 receptor a současně minimálním působením v CNS vzhledem k omezenému průniku přes HEB (28). Riziko sedace se uvádí do 30 % u běžných dávek, v případě vyšších dávek toto riziko stoupá (1, 2, 20, 30, 31). Látky této generace vykazují rychle nastupující a dlouhodobý terapeutický účinek

a současně minimum nežádoucích účinků. Po perorálním podání běžných dávek dosahují velmi rychle efektivní koncentrace ve tkáních (21, 22). U většiny zástupců se nástup účinku pohybuje mezi 1–2 hodinami s manifestací účinku po dobu 24 hodin. Vzhledem k těmto kinetickým parametrům je možné jejich podávání jednou denně, maximálně ve dvou dávkách (22). Další zvýšení dávky nebo frekvence podávání nevede ke zvýšení léčebného účinku, ale ohrožuje pacienta nežádoucími účinky. Na rozdíl od antihistaminik I. generace jsou tato léčiva vhodná i k dlouhodobé profylaktické léčbě alergických pacientů s trvalou nebo častou opakovanou expozicí alergenu. Naopak dlouhodobá aplikace vykazuje výraznější klinický efekt než občasné podávání (32).

Tab. 1. Biologické působení histaminu vazbou na histaminové receptory

	H1 receptor	H2 receptor	H3 receptor	H4 receptor
Expresce receptoru	Nervové buňky, dýchací cesty a hladká svalovina dýchacích cest, buňky endotelu, epitelu, neutrofile, eozinofily, monocyt/makrofágy, dendritické buňky, T a B lymfocyty, hepatocyty, chondrocyty	Nervové buňky, dýchací cesty a hladká svalovina dýchacích cest, buňky endotelu, epitelu, neutrofile, eozinofily, monocyt/makrofágy, dendritické buňky, T a B lymfocyty, hepatocyty, chondrocyty	Vysoká expresce v histaminergních neuronech, eozinofilech, dendritických buňkách, monocytch; nízká expresce v periferních tkáních	Vysoká expresce v kostní dřevě a periferních hematopoetických buňkách, eozinofilech, neutrofilech, dendritických buňkách, T lymfocytech, basofilech, mastocytech
Funkce histaminu (celkově)	Zvýšené svědění pokožky, bolestivost, vazodilatace, vaskulární permeabilita, hypotenze, zčervenání, bolest hlavy, tachykardie, bronchokonstrikce, stimulace aferentní části n. vagus, snížení času vodivosti atri-ventrikulárního uzlíku	Zvýšení žaludeční sekrece, vaskulární permeability, hypotenze, zčervenání, bolest hlavy, tachykardie, chronotropní a inotropní aktivita, bronchodilatace, produkce hlenu v dýchacích cestách	Zvýšené svědění (bez účasti mastocytů), překrvení nosní sliznice, bronchokonstrikce	Zvýšené svědění (bez účasti mastocytů), překrvení nosní sliznice, diferenciace myeloblastů a promyelocytů
Funkce histaminu v alergických, zánětlivých a imunomodulačních procesech	Zvýšené uvolnění histaminu a dalších mediátorů, zvýšená buněčná adheze, chemotaxe eozinofilů a neutrofilů, zvýšená kapacita antigen-přezentujících buněk, stimulační efekt na B-lymfocyty, zvýšená celulární imunita Th1, zvýšení autoimunity, snížení humorální imunity a IgE produkce	Zvýšení chemotaxe eozinofilů a neutrofilů, snížení IL-12 u dendritických buněk, zvýšení IL-10, zvýšení humorální imunity, snížení buněčné imunity, potlačení TH 2 buněk a cytokinů, nepřímá role v alergii, autoimunitě, odmítnutí transplantovaného štěpu	Pravděpodobně zahrnuto v kontrole neurogení zánětlivé odpovědi v rámci neuron-mastocyt, zvýšení prozánětlivé aktivity a kapacity antigen-přezentujících buněk	Zvýšení toku kalcia u eozinofilů, zvýšení chemotaxe eozinofilů, zvýšená produkce IL-16
Funkce histaminu v CNS	Spánek/bdělost, příjem potravy, termoregulace, emoce/agresivní chování, lokomoce, paměť, učení	Neuroendokrinní sekrece	Presynaptický heteroreceptor, snížení produkce histaminu, dopaminu, serotoninu, noradrenalinu a acetylcholinu	-

Pozn. IL – interleukin; IgE – imunoglobulin E

Převzato z Simons a Akdis (1)

Legenda: Prostřednictvím H1 receptoru je histamin zapojen do buněčné proliferace a diferenciace, hematopoézy, embryonálního vývoje, regenerace a hojení ran. Kromě jeho neurotransmiterové funkce se histamin podílí v centrální nervové soustavě na regulaci cirkadiálních cyklů, jako je např. spánek a bdění, ovlivňuje energetickou a endokrinní homeostázu, agresivitu, vnímání bolesti, kognici a paměť, a má antikonvulzivní aktivitu (1, 2, 3). Působením histaminu na H2 receptorech, které jsou velkou mírou zastoupeny v žaludeční sliznici, dochází k zvýšení sekrece žaludečních kyselin. Aktivace H2 receptoru v srdečních buňkách má pozitivně chronotropní a inotropní účinek a může přispívat k rozvoji anafylaxe, ačkoli vazodilatační působení prostřednictvím H2 receptoru je slabé. K méně známým následkům stimulace H2 receptoru patří také imunoregulační působení – aktivace T supresorových lymfocytů, inhibice uvolňování histaminu z bazofilních leukocytů a inhibice chemotaxe neutrofilních leukocytů a produkce jejich enzymů (4). Tyto receptory jako jediné histaminem stimulované vykazují bronchodilatační působení ve srovnání s ostatními, což je důsledkem právě výše popsané imunomodulace. Přítomnost H3 receptorů byla prokázána v nervových buňkách v CNS i v periférii, mají regulativní charakter na uvolňování nejen histaminu, ale i dopaminu, serotoninu, noradrenalinu a acetylcholinu v mozku i na synapsích periferních neuronů (10). Prostřednictvím H3 receptorů jsou regulovány četné děje v mozku i ve vzdálených orgánech, například kardiální ischemie nebo kongesce nosní sliznice. H4 receptory byly objeveny jako zatím poslední zcela nedávno a jsou ještě stále součástí výzkumu (11). Podle stávajících informací jsou považovány za určitou analogii s H3 receptory. Vyskytují se na eozinofilních leukocytech a ve tkáních s vysokou koncentrací krevních buněk, jako je kostní dřevě a plíce. Předpokládá se, že se účastní regulace činnosti imunitního systému. Poslední kategorie histaminových receptorů – H4 se podílí na rozvoji zánětlivých reakcí organismu (12).

Látky z této generace léčiv efektivně potlačují zarudnutí pokožky indukované histaminem a kontrolují symptomy perzistující alergické rhinitidy a chronické urtikárie po dobu týdnů až měsíců, tedy při dlouhodobém užívání, aniž by docházelo k vzniku lékové tolerance (22). Navíc u pacientů s alergickou rhinitidou pozitivním způsobem ovlivňují nepříjemné projevy dráždění nosní sliznice, jako je svědění, kýchání a vodnatou rýmu. Dokonce při perorálním podání působí i na nepříjemné symptomy pálení, svědění a zarudnutí očí, které jsou s alergickou rhinitidou velmi často asociované. Jejich nevýhodou však zůstává nízký efekt na obstrukci nosu (32). Soustavná profylaktická léčba je vhodná např. u polinózy po celou dobu výskytu agresivního pylu v ovzduší (17). Dlouhodobé preventivní podávání antihistaminik dětem s vrozenou dispozicí k alergickému onemocnění a s časnými atopickými projevy navíc do určité míry snižuje riziko rozvoje a progresu alergických chorob dýchacích cest (33), jak prokázaly studie, v nichž byl dlouhodobě podáván cetirizin (ETAC) nebo loratadin (PREVENTIA) (17). Antihistaminika II. generace mají vliv i na změny přítomné v šokové tkáni alergika pod vlivem alergenu ještě před výskytem klinických příznaků (potlačují např. expresi adhezivních molekul na buňkách epitelu a endotelu) (17). Toto komplexnější působení na zánětlivou reakci antihistaminik II. generace je vysvětlováno účastí na různých úrovních časné a pozdní fáze alergické reakce (17), ale jejich přesný mechanismus nebyl doposud plně objasněn. Předpokládá se, že tyto antialergické účinky jsou částečně nezávislé na H1 receptoru (17). Toto variabilní širší antialergické působení lze považovat za určitý bonus, který přispívá k dobrému výsledku jejich podávání a vysvětluje snad do jisté míry také individuální odezvu jednotlivých pacientů, u nichž se na manifestaci alergických symptomů podílí kvantitativně a kvalitativně různé typy mediátorů a cytokinů (17). Jelikož antihistaminika II. generace jsou preferenčně preskribována na delší dobu užívání, mělo by být při výběru daného léčiva vždy zohledněno riziko interakce s jinými účinnými látkami. Všechna antihistaminika této generace jsou, s výjimkou cetirizinu a fexofenadinu, metabolizována prostřednictvím cytochromu P450 (CYP3A4), který se podílí na metabolismu mnoha léčiv, a tím se radikálně zvyšuje

Tab. 2. Základní přehled antihistaminik a jejich farmakologických účinků

generace	účinná látka	použití (vždy dle aktuálního SPC)	vedlejší účinek
I. generace	difenhydramin meklizin doxylamin promethazin klemastin bromfeniramin chlorfeniramin hydroxyzin dimetinden cyproheptadin	antiemetikum sedativum terapie anafylaktické reakce antialergikum ■ alergická rhinitida a konjunktivitida ■ kontaktní dermatitida ■ horečka, urtikárie, angioedém, rinorea duševní onemocnění	silný sedativní efekt u některých zástupců, anticholinergní účinek
II. generace	loratadin cetirizin azelastin fexofenadin	antialergikum adjuvantní terapie anafylaktické reakce	hyposedativní/mírně sedativní efekt
III. generace	desloratadin levocetirizin rupatadin bilastin	antialergikum s imunomodulačním účinkem	bez sedativního efektu

riziko manifestace nežádoucích účinků (16). Velmi závažným nežádoucím účinkem, který se projevil pouze u některých zástupců této generace blokátorů H1 receptoru, bylo kardiotoxické působení (35). Konkrétně se jednalo o astemizol a terfenadin, které byly pro uvedené riziko následně staženy z trhu. U ostatních antihistaminik metabolizovaných v játrech (loratadin, ebastin, mizolastin) nebyl kardiotoxický účinek pozorován. Cetirizin a fexofenadin (který je metabolitem terfenadinu) nejsou v játrech metabolizovány. Přesto je vhodné vyvarovat se kombinace s makrolidovými antibiotiky (erythromycin, klarithromycin), imidazolovými antimykotiky (flukonazol, itrakonazol) nebo kombinace s grapefruitovým džusem.

H1 antihistaminika III. generace – antihistaminika s imunomodulačním účinkem vykazují výhodnější parametry účinnosti a bezpečnosti a současně disponují širším antialergickým a protizánětlivým působením. Přířímým podáním aktivní látky (tj. metabolitu některých antihistaminik II. generace) je tak dosaženo vyšší koncentrace antihistaminika v místě alergické reakce, což umožňuje i klinické uplatnění na H1 receptoru nezávislého antialergického účinku. Toto komplexnější působení na alergickou reakci zprostředkované ovlivněním dalších receptorů i zánětlivých markerů, umožňuje rozšíření indikace i na stavy, které dříve nebylo možné antihistaminikem plně zvládnout. Dobrý účinek byl prokázán zejména při potlačení všech symptomů alergické rýmy, včetně těžko ovlivnitelné neprůchod-

nosti nosu, a přibývá důkazů o vhodnosti jejich podávání pacientům s alergickou rýmou komplikovanou lehkou formou bronchiálního astmatu alergického typu, která se v klinické praxi vyskytuje velmi často (17).

Ačkoliv byl mechanismus účinků antihistaminik obecně poměrně detailně popsán, v mnohých případech využití některých zástupců z této skupiny léčiv převyšuje spíše empirie než výstupy klinických hodnocení a randomizovaných kontrolovaných studií. Toto se týká zejména látek z I. generace antihistaminik. Druhá generace hypnosedativních antihistaminik, z nichž většina byla předmětem výzkumu a mají poměrně striktně definované kineticko-dynamické parametry, představuje léky volby alergické rhinitidy, alergické konjunktivity a chronické urtikárie (1–3). Na rozdíl od I. generace jsou v případě užívání terapeutických dávek tato antihistaminika dobře tolerována a prakticky bez významných nežádoucích účinků, včetně CNS působení a kardiální toxicity. Generace této skupiny léčiv – antihistaminik obecně, vznikala cíleným screeningem a strukturální modifikací existujících zástupců užívaných v klinické praxi. Například cetirizin je metabolitem hydroxyzinu, levocetirizin je aktivní enantiomer cetirizinu, desloratadin je metabolickým produktem loratadinu a fexofenadin je metabolitem terfenadinu (36). Z těchto souvislostí jednoznačně vyplývá potřeba a nutnost podrobných klinických analýz pro potvrzení nebo vyvrácení některých relevantních klinicko-biochemických

INZERCE

parametrů a možnosti manifestace žádoucích, vedlejších a nežádoucích účinků. Doposud se jeví, na podkladě výstupů klinické praxe, že při respektování indikačních kritérií jsou antihistaminika vyšších generací srovnatelná, i když některá mají bezpečnější profil (36). Pokud tedy není požadován nejen sedativní, ale i jiný efekt projevující se v CNS, kde je výhodnější uplatňovat zástupce z I. generace antihistaminik.

Použití H1 antihistaminik u geriatrických pacientů

Z hlediska strukturálních změn v procesu stárnutí a vlivem změn v hodnotách klinicko-biochemických parametrů je u starší populace evidována vyšší citlivost vůči látkám manifestujícím jakýkoliv farmakologický efekt v CNS. Antihistaminika zejména I. generace jsou u těchto lidí používána nejen pro alergickou rhinokonjunktivitidu a urtikárii, ale také jako terapeutický prostředek při nespavosti a dalších klinických projevech. Toto využití antihistaminik I. generace by nemělo představovat terapii první volby z důvodu manifestace nežádoucích účinků projevujících se u těchto pacientů ve větší míře (36). Patří sem ospalost, zmatenost a paradoxní excitace (resp. rozrušení). Navíc tato generace antihistaminik disponuje účinky i v jiných neurotransmiterových systémech, což vede k projevu dalších vedlejších efektů, jako je mydriáza, sucho v ústech, retence moči, ale taky posturální hypotenze (36). Vzhledem k polypragmázii, která je u těchto pacientů běžná, je mnohem vyšší riziko výskytu možných interakcí s jinými léčivy, ale také rostlinnými doplňky stravy.

Použití H1 antihistaminik u gravidních a kojících žen

H1 antihistaminika se vyznačují farmakokineticými parametry, které se projevují sekrecí do mateřského mléka, a nelze vyloučit i průchod přes placentární bariéru. U kojených dětí bylo prokázáno dosažení plazmatické hladiny antihistaminik odpovídající přibližně 0,1 % perorálně podané dávky matce. Je prokazatelné, že I. generace těchto látek způsobují u kojenčů sedaci a další nepříznivé účinky (3, 37). Na základě klasifikace bezpečnosti léčivých látek regulačními agenturami FDA a EMA nebyla žádná antihistaminika klasifikována jako kategorie A (negativní studie na zvířatech a negativní

studie na lidech). Antihistaminika jako chlorfeniramin, difenhydramin, cetirizin, levocetirizin, loratadin a emedastin byla označena jako kategorie B a jsou považována za relativně bezpečná pro použití v případě potřeby v těhotenství. Další antihistaminika H1 jsou označena jako kategorie C, studie na zvířatech jsou pozitivní a údaje u lidí nejsou k dispozici, nebo nejsou k dispozici údaje ani u zvířat, ani u lidí (3, 37).

Použití H1 antihistaminik u dětí

Antihistaminika I. generace jsou poměrně široce využívána u kojenců a malých dětí nejen pro terapii alergické rhinokonjunktivitidy a urtikárie, ale jsou také v praxi využívána off-label i na léčbu kašle, nachlazení a případně také pro použití u nespavosti. Zejména v souvislosti s uvedením posledního neexistuje dostatečné množství relevantních výsledků klinických studií, proto z důvodu bezpečnosti by neměla být antihistaminika tímto způsobem využívána. U většiny látek z této generace je pro riziko nežádoucích účinků uvedeno doporučení užívání pouze u dětí starších dvou let (36). Výjimku tvoří dimetinden, který pro své atypické fyzikálně-chemické vlastnosti antihistaminika, I. generace disponuje mnohem nižším rizikem manifestace tohoto účinku, který je v některých případech u těchto pacientů naopak využíván. Na rozdíl od předchozí kategorie II. a III. generace antihistaminik byly součástí několika rozsáhlých klinických studií a na základě získaných výsledků byl stanoven bezpečnostní profil těchto látek při dlouhodobé aplikaci (36).

Antihistaminika jsou podávána nejčastěji perorálně, formou tablet, kapek, sirupu nebo roztoku, velmi účinné a současně bezpečné jsou i topické formy (oční, nosní a dermatologické). K perorální aplikaci je na našem trhu dostupné poměrně široké spektrum antihistaminik, v případě topického podání není však v současné době takový výběr. A to i přesto, že kožní projevy nepředstavují pouze alergologický problém, ale i řadu dalších diagnóz zejména v dětské populaci, kde je s výhodou možné použít topická antihistaminika, ať už jako 1. volbu nebo adjuvantní terapii. Z hlediska dosažení účinných terapeutických koncentrací v místě topického podání je potřeba respektovat fyzikálně-chemické vlastnosti účinných látek. Z tohoto důvodu jsou upřednostňovány

lipofilní léčiva, tzn. antihistaminika 1. generace, u kterých je pravděpodobnost dosažení plazmatické, resp. systémové, odpovědi velmi nízká a současně terapeutický potenciál vysoký. Kromě indikací na podkladu klinické manifestace alergické formy dermatitidy jsou antihistaminika v topické aplikaci běžně užívána při mírných spáleninách po nadměrném slunění a popáleninách prvního stupně, při štípnutí a bodnutí hmyzem, urtikárii, pruritu vyvolaném různými příčinami, při svědivém ekzému a planých neštovicích (varicella).

Tento souhrnný článek je zaměřen preferenčně na enterální a kožní aplikaci. Existuje však mnoho dalších lékových forem, jako např. injekční antihistaminika, která jsou běžnou součástí terapie generalizované alergické reakce. Tyto aplikační formy, stejně jako další možnosti oční a ORL indikace, nejsou dále podrobněji komentovány.

Shrnutí

Alergické stavy již dávno nepředstavují pouze alergickou rhinitidu a konjunktivitidu nebo případně urtikárii. Pro jejich terapii dnes již nejsou dostačující léčiva blokující pouze účinek jediného mediátoru na cílovém receptoru ve tkáni, jako jsou antihistaminika I. generace. Hledají se tak látky s širším protizánětlivým a antialergickým působením pro jejich komplexnější terapeutické možnosti. Z tohoto pohledu je jednoznačně výhodnější aplikace moderních nesedativních antihistaminik II. a III. generace, a to nejen jako léků symptomatických, ale zejména jako profylaxe progresu a rozvoje komplikací alergického onemocnění. Navzdory tomu však mají antihistaminika I. generace stále své opodstatněné místo v klinické praxi, kde je možnost jejich využití pro dosažení požadovaného efektu s nízkým rizikem rozvoje vedlejších účinků. Případně je lze využít formou krátkodobé aplikace k dosažení úlevy od nepříjemných symptomů mnoha onemocnění zejména v dětské populaci. Topická aplikace antihistaminik zůstává stále zlatým standardem u mnoha dermatologických onemocnění, navíc jejich podání poskytuje možnosti i v řadě dalších indikačních kritérií.

Článek vznikl za finanční podpory společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic, s.r.o

LITERATURA

1. Akdis CA, Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 69–76.
2. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2203–2217.
3. Timmerman H. Histamine receptors in the CNS. *Pharm Weekbl Sci* 1989; 11: 146–150.
4. Triggiani M, et al. Effects of histamine on human inflammatory cell activation. *Clin Exp All Rev* 2002; 2: 89–94.
5. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351(21): 2203–2217.
6. Yanai K, et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4): 623–642.
7. Simons F.E., Simons K.J. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330(23): 1663–1670.
8. Hu WW, Chen Z. Role of histamine and its receptors in cerebral ischemia. *ACS Chem Neurosci* 2012; 3(4): 238–247.
9. Estelle F, Simons R. H1-receptor antagonists: safety issues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(5): 481–488.
10. White MV, Kaliner MA. Histamine in allergic diseases. In: Simons FER (ed). *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease.* New York: Marce Dekker 1996; 61–90.
11. Malinowska B, Godlewski G, Schlicker E. Histamine H3-receptors – general characterisation and their function in the cardiovascular system. *J Physiol Pharmacol* 1998; 49: 191–211.
12. Oda A., Morikawa AN, et al. Molecular cloning and characterisation of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leucocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 36781–36786.
13. Pawankar R, et al. World Allergy Organization – White Book on Allergy, 2011.
14. WAO. World Allergy Organization. 2012; <http://www.worldallergy.org/index.php?url=index.html>.
15. CIOMS. Council for International Organizations of Medical Science. 2012; <http://www.cioms.ch/index.php/2012-06-07-19-16-08/membership>
16. Bousquet J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Allergy, 2008; 63(86): 8–160.
17. Seberová E. Antihistaminika v léčbě alergických chorob. *Remedia* 2003; 13: 49–56.
18. Lexi-Comp, O. Lexi-Comp Online Database. 2012; www.lexi.com
19. Administration FD. FDA. 2012; www.fda.gov
20. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K: Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 1305–1324.
21. Simons FE. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med.* 2002; 113(9 A): 38–46.
22. Simons FE. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 42–52.
23. Timmerman H. Factors involved in the incidence of CNS effects of H1-blockers. In: Church NK, Rihoux JP. *Therapeutics index of antihistamines.* New York: Hogrefe & Hubers, 1992; 19–31.
24. Simons FER, et al. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 157–160.
25. Fromer LM, Ortiz GR, Dowdee AM. Assessment of Patient Attitudes About Mometasone Furoate Nasal Spray: The Ease-of-Use Patient Survey. *The World Allergy Organization Journal* 2008; 1(9): 156–159.
26. <https://www.drugs.com/international/dimetindene.html>
27. <https://web.archive.org/web/20180913201213/http://www.wikigenes.org/>
28. Janssens PP, Howarth PH. The antihistamines of the nineties. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 111–153.
29. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17: 241–255.
30. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2000; 15(1): 3–30.
31. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 835–842.
32. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 147–334.
33. Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. *Journal de Pediatria* 2006; 82(5): 173–180.
34. ETAC Study Group, First Results of ETAC. *Ped Allergy Med* 1998; 9: 116–124.
35. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, et al. Cardiovascular safety of second generation antihistamines. *Em J Rhinol* 1999; 13: 235–243.
36. Estelle F, Simon R, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J.* 2008; 1(9): 145–155.
37. White MV, Slater JE, Kaliner MA. Histamine and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1165–1176.