

Využitie antihistaminík u pacientov s alergickými ochoreniami

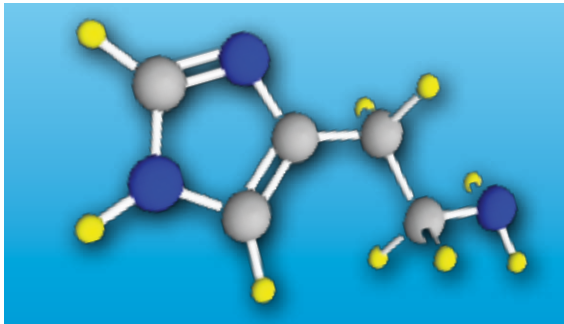
MUDr. Mária Schvalbová

Imunoalergologická ambulancia, Prešov

Výskyt alergických ochorení na celom svete neustále narastá a v súčasnosti dosahuje približne 40%. Preto niet pochýb, že si stále vyžadujú a v najbližších rokoch si budú vyžadovať zvýšenú pozornosť.

H₁ antihistaminiká patria v súčasnosti medzi najviac predpisované farmaká vôbec, pričom v Slovenskej republike sú bez preskripčného obmedzenia, v mnohých krajinách sú dokonca voľne predajné.

Obrázok 1 – Histamín.



Histamín -b-imidazoetylamín (Obr. 1) prvýkrát syntetizoval Windaus a Vogt už v roku 1907. Názov dostal podľa jeho výskytu v tkanivách (his-

tos) a pre jeho štruktúru amínu. Už o tri roky neskôr Dale a Laidlaw rozoznali jeho úlohu pri anafylaxii, keď pozorovali dramatický bronchospastický a vazodilatačný efekt u zvierat, ktorým bol podaný v experimente.

Histamín je fyziologicky významnou látkou (Obr. 2,3,4), ktorá okrem účasti na včasnej alergickej reakcii (H₁ receptory v periférii), reguluje sekréciu žalúdočnej šťavy (H₂ receptory) a je dôležitým neuromediátorom (H₃, H₄ receptory v CNS). H₁ receptory v CNS sú receptormi bdlosti, preto pri použití H₁-antihistaminika prenikajúceho cez hemato-encefalickú bariéru majú sedatívny účinok.

Histamín patrí medzi preformované mediátory, skladuje sa v už „hotovej podobe“ v cytoplazmatických granulách najviac v žírnych bunkách (mastocytoch-Mc) a bazofiloch (Bc). K vyplaveniu histamínu z granúl môže dôjsť imunologickou a neimunologickou cestou. Imunologickú cestu sprostredkujú Ig E protilátky vo väzbe na špecifické receptory na Mc a Ba. Ak sa na protilátky viazané cez Fc receptory na povrchu mastocytov naviaže antigén (alergén), proti ktorému sa tieto protilátky primárne vytvorili, spustí sa cez bunkovú membránu signál vedúci k masívnej degranulácii. (Obr. 5) Ak dochádza k degranulácii mastocytov alebo bazofilov bez sprostredkovania špecifickými Ig E protilátkami, ide o neimunologickú reakciu, pri ktorej môžu niektoré látky/podnety účinkovať ako tzv. histamínové liberátory. Klinický priebeh oboch typov reakcií sa nedá odlišiť, a preto aj liečba je u oboch typov rovnaká.

Obrázok 2 – Funkcie histamínových receptorov.

	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
LOKALIZÁCIA	Cievy Dýchacie cesty a GIT Hladké svaly Srdce CNS	Žalúdočná sliznica Maternica Srdce CNS	Neuróny v CNS dýchacie cesty a GIT	Mastocyty Eozinofily Dendritické bunky T-lymfocyty
FUNKCIE	<ul style="list-style-type: none"> ↑ vaskulárnej permeability Pruritus/kýchanie Bolest Hypotenzia/tachykardia Začervenanie Bolest hlavy Bronchokonstrikcia ↑ prostaglandínov ↑ uvoľňovanie mediátorov zápalu Chemotaxia zápalových buniek 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ sekréciu žalúdočnej kyseliny ↑ vaskulárnu permeabilitu Hypotenzia/tachykardia Začervenanie Bronchodilatácia ↑ produkciu hlienu v dých. cestách Stimuluje T supresorové bunky ↑ chemotaxiu neutrofilov a bazofilov 	<ul style="list-style-type: none"> Uvoľňuje neurotransmitery Zabraňuje excesívnej bronchokonstrikcii Inhibuje sekréciu kyseliny v žalúdku 	<ul style="list-style-type: none"> Chemotaxia eozinofilov, mastocytov a dendritických buniek Uvoľnenia LTB₄ Pruritus

Vysvetlivky: CNS = centrálny nervový systém, GIT =gastrointestinálny trakt, LTB₄ = leukotrién B₄.

Obrázok 3 – Histamín pri alergických príznakoch.



Účinky histamínu sú mnohoraké, obmedzíme sa len na jeho úlohu pri alergickej reakcii prvého typu (Obr. 5). H₁ receptor sa nachádza v senzorických nervoch, cievach, hladkých svaloch a mukózných žľazkách, preto jeho stimulácia vedie k akútnym klinickým prejavom na rôznych orgánových systémoch: urtikária, angioedém, alergická rinítída, alergická konjunktivitída, astmatický bronchospasmus, menej často prejavy na gastrointestinálnom trakte, ako kŕče, hnačka až po systémový prejav po masívnom vyplavení s obrazom anafylaktického šoku. Okrem histamínu sa v priebehu alergickej reakcie vyplaví v časovom slede celý rad ďalších mediátorov, ktoré sa podieľajú na chronických prejavoch alergie (Obr. 6).

H1-antihistaminiká. Mechanizmus účinku

H₁ receptor fyziologicky existuje v aktívnej a neaktívnej forme. Znamená to, že časť receptorov aj bez prítomnosti agonistu (histamínu) existuje v aktívnom stave. Vyplavenie agonistu a následná stimulácia jeho receptorov vedie k zvýšeniu počtu aktívnych receptorov. Moderné nese-

datívne H₁ antihistaminiká bránia väzbe histamínu na H₁ receptory a zároveň stabilizujú neaktívnu formu receptora, preto fungujú aj ako inverzné agonisty. Kontinuálna liečba týmito liekmi vedie k stavu, kedy množstvo neaktívnych receptorov výrazne prevyšuje aktívne formy (Obr. 7,8). Moderné molekuly majú okrem antihistaminového aj protizápalový a imunomodulačný účinok. Tieto lieky si prešli od 80-tych rokov 20. storočia určitým pomerne dost dynamickým vývojom (Obr. 9) od „starších“ molekúl I. generácie až po moderné nese-datívne antihistaminiká II. generácie. Okrem uvedených nám v posledných rokoch pribudli na trhu nové molekuly - rupatadín a bilastín.

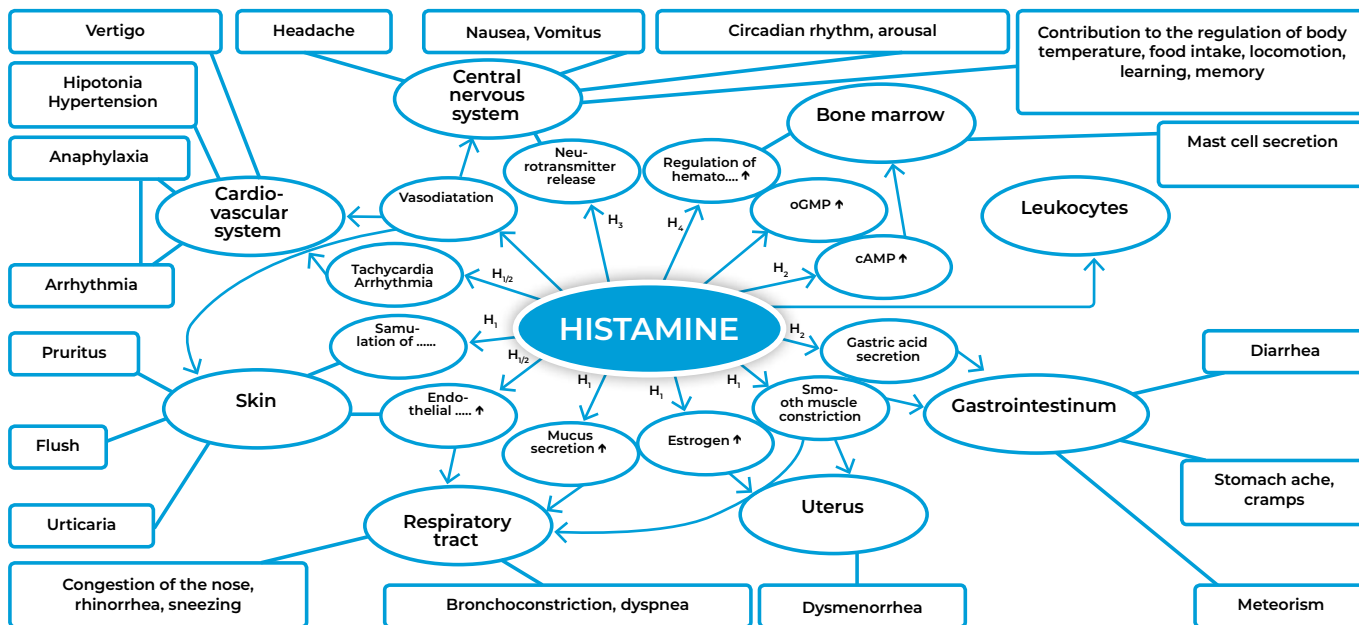
I. generácia antihistaminík

Chemicky sa jedná o amíny rozpustné v tukoch. Absorpcia a distribúcia väčšiny z nich je podobná, po perorálnom podaní sa rýchlo absorbujú a maximálne koncentrácie dosahujú v priebehu 1–2 hodín. V organizme sa rozsiahlo distribuujú, prenikajú cez hematoencefalickú bariéru, preto majú výrazné sedatívne účinky. Podliehajú pečenevému metabolizmu, z čoho vyplývajú aj niektoré liekové interakcie (nie je vhodné súčasne podávanie s makrolidovými antibiotikami a azolovými antimykotikami). Vzhľadom na krátky biologický polčas je trvanie účinku iba 4–6 hodín po jednej dávke. Vzhľadom na ich afinitu k muskarinovým receptorom spôsobujú suchosť slizníc, hrozí aj nebezpečné pôsobenie na iónové kanály v myokarde, predĺženie QT intervalu až po vznik fatálnej arytmie (torsade de point). Vzhľadom na vyššie uvedené a mnohé ďalšie nežiaduce účinky by sa malo v ére moderných antihistaminík upúšťať od ich používania, čo nie je žiaľ v súlade s každodennou praxou.

Na Slovensku sú dostupné:

- dimetidin (Fenistil) - vhodný od 1. mesiaca veku,
- bisulepinchlorid (Dithiaden) - vhodný od 1. (2.) roka - jediné antihistaminikum v perorálnej aj paranterálnej forme,

Obrázok 4 – Histamín ako komunikatívny mediátor.



Obrázok 5 – Vznik alergickej reakcie.

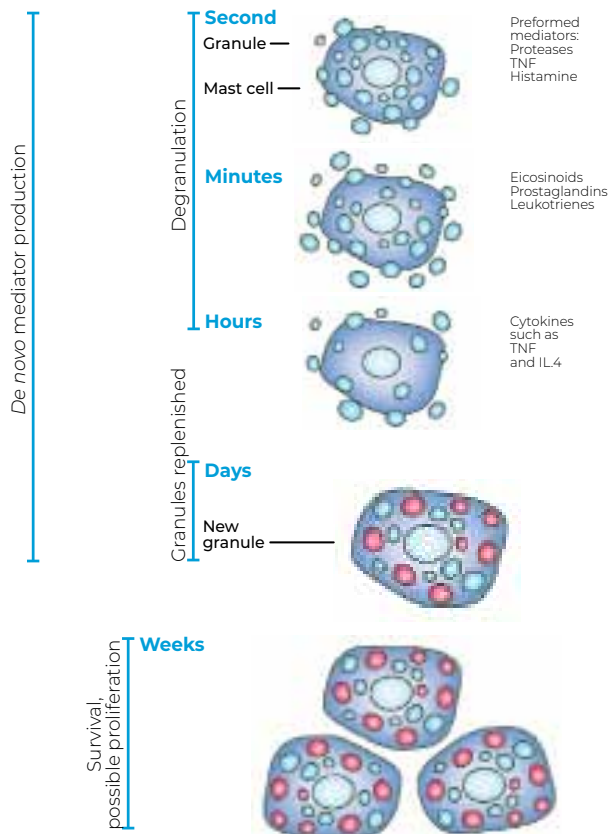


- cyproheptadín (Peritol) - vhodný od 6. mesiaca,
- Prometazín – od 2. roku.

Ešte stále sa s obľubou používa hlavne Dithiaden (bisulepiniumchlorid), ktorý by mal byť rezervovaný len na akútne stavy a určite nie pre situácie s potrebou dlhodobého pravidelného používania, pričom nie je treba zabúdať, že liekom voľby v prípade akútnej alergickej reakcie ostáva adrenalín a následne kortikosteroidy. Až na výnimky nemajú prvogeneračné antihistaminiká miesto v modernej medicíne.

II. generácia antihistaminík

Obrázok 6 – Uvoľňovanie mediátorov.



Hlavnou charakteristikou je ich nesedatívny účinok, pretože vzhľadom na ich lipofóbne vlastnosti a vysokú afinitu k periférnym H_1 receptorom pri terapeutickej dávke neprenikajú hematoencefalickou bariérou. Okrem už spomínanej vysokej selektivity a dlhotrvajúcej afinity k H_1 receptorom majú aj dlhý biologický polčas eliminácie, preto sa podávajú iba raz za 24 hodín. Tieto látky sa dobre vstrebávajú po perorálnom podaní, extenzívne sa distribuujú, dosahujú maximálne koncentrácie o 1,5 až 3 hodiny. Vyznačujú sa aditívnymi, antialergickými vlastnosťami (blokovanie exprese adhezívnych molekúl, syntézy prozápalových cytokínov), z čoho vyplýva ich protizápalový a imunomodulačný účinok.

V rámci tejto skupiny rozlišujeme tzv. „staršiu generáciu druhogeneračných antihistaminík“, kam radíme:

- cetirizín - od 2 rokov,
- fexofenadín - od 6 rokov,
- loratadín - od 2 rokov;

a tzv. „moderné druhogeneračné antihistaminiká“, kam patria:

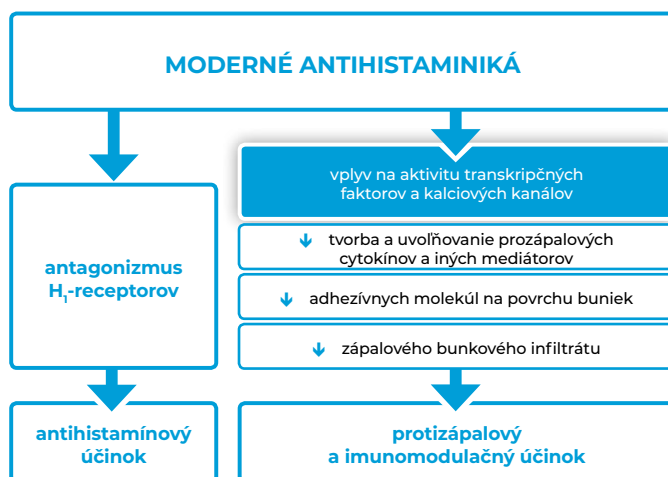
- bilastín - od 6 rokov,
- desloratadín - od 1 roku,
- levocetirizín - od 2 rokov,
- rupatadín - od 6 rokov (Obr. 10).

Klinické využitie moderných antihistaminík

Medzi hlavné indikácie použitia patrí Ig E mediovaná alergická rinitída/konjunktivitída a urtikária, čo je zakotvené aj v SPC týchto liečiv na základe silných dôkazov v zmysle EBM.

Tieto lieky môžu byť použité aj ako súčasť komplexného liečebného manažmentu ochorení, ako je atopický ekzém, alergické exantémy, alergický angioedém, alergia na jed blanokrídleho hmyzu (ako súčasť pohotovostného balíčka alergika) a pod., ale pri týchto diagnózach nie sú liekom prvej voľby a v uvedených situáciách je ich význam obmedzený (Obr. 11).

Obrázok 7 – Moderné antihistaminiká.



Kontinuálna, pravidelná, preventívna a systémová liečba antihistaminikami prináša lepšiu kontrolu nad symptómami alergického ochorenia ako liečba podľa potreby, s krátkodobou úľavou od symptómov a liečba lokálna.

V súvislosti s liečbou antihistaminikami prax priniesla niekoľko nesprávne interpretovaných názorov:

1. ...pri zhoršení alergických príznakov je potrebné antihistaminiká kombinovať...

Platí, že je potrebné radšej zvýšiť dávku pôvodného moderného antihistaminika, opatrne s prípadnou kombináciou antihistaminík (možnosť kumulácie dávky a nežiaducich účinkov) a nemeniť za prvogeneračné antihistaminikum. Kombinácie antihistaminík nevedú k zvýšeniu ich účinnosti.

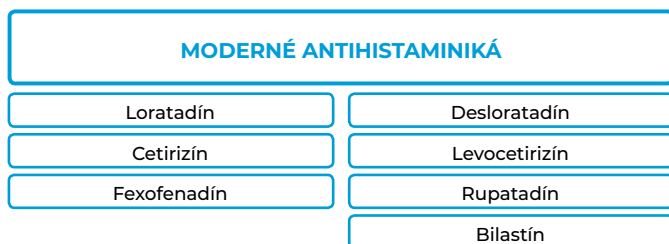
2. ...že prvogeneračné antihistaminiká tlmia pruritus lepšie ako moderné molekuly...

Žiadne z týchto antihistaminík sa neviaže na H₄ receptory v koži, antipruriginózný účinok je mediovaný skôr prienikom do CNS a sedáciou. Platí ako vyššie - radšej zvýšiť dávku pôvodného moderného antihistaminika a voľiť prvogeneračné antihistaminikum len výnimočne.

Obrázok 8 – Moderné antihistaminiká. Mechanizmus účinku.



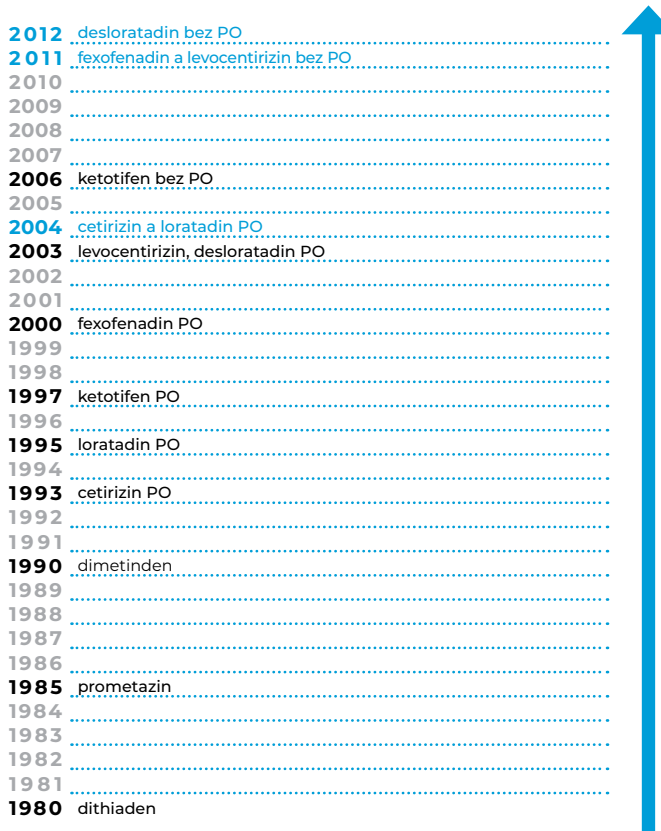
Obrázok 10 – Moderné antihistaminiká.



Záver

V liečbe alergických ochorení máme na Slovensku dostupné všetky moderné molekuly antihistaminík, ktoré majú rýchly nástup účinku, užívajú sa 1 x denne, čo zvyšuje compliance pacienta k liečbe, sú použiteľné od 1 roku života (vybrané molekuly) až do sénia, majú výborný bezpečnostný profil, možnosť modifikácie dávky a pluri-potentné účinky. Tieto ich vlastnosti a personalizovaný prístup (liečba šitá na mieru) v liečbe alergických pacientov zabezpečia účinný stupeň kontroly nad ich ochorením a vysokú úroveň kvality ich života.

Obrázok 9 – Vývoj antihistaminík.



Obrázok 11 – Antihistaminiká – ich využitie.

