

ANTIHIISTAMINIKA S IMUNOMODULAČNÍM ÚČINKEM V LÉČBĚ ALERGIÍ

MUDr. Hana Janíčková

AlergoCentrum Šumperk

Článek podává přehled o úloze antihistaminik v léčbě alergických onemocnění. Podrobněji jsou popsána nová antihistaminika s imunomodulačním účinkem.

Klíčová slova: antihistaminika, histamin, alergický zánět.

THE CONTRIBUTION OF ANTIHISTAMINES WITH AN IMMUNOMODULATION EFFECT TO THE THERAPY OF ALLERGIES

The paper summarizes the role of antihistamines in the therapy of allergic diseases. New antihistamines with an immunomodulation effect are described with more details.

Key words: antihistamines, histamine, allergic inflammation.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 1: 33–35

Alergická onemocnění se stávají nejčastěji léčenými chorobami v ordinacích praktických dětských lékařů. U nejmenších dětí převládá **atopický ekzém**, „atopický pochod“ pokračuje projevy alergické rýmy a průduškového astmatu. Většina alergických pacientů je léčena v odborných alergologických, dermatologických a pneumologických ambulancích, ale značná část péče o tyto pacienty leží i na bedrech jejich praktických lékařů.

První místo mezi farmakologickými preparáty určenými k léčbě alergických onemocnění zauímají antihistaminika. V léčbě alergické rýmy, konjunktiv

vitidy, kopřivky, angioedému a alergického exantému jde o léky první volby. Jsou součástí komplexní terapie u atopického a kontaktního ekzému a alergického astmatu a jsou také jedním z léků první pomoci u anafylaktických reakcí, potravinových alergií a alergických reakcí na bodnutí hmyzem.

Základním účinkem antihistaminik, jak vyplývá i z názvu, je zabránit kontaktu histaminu s jeho receptory na žírných buňkách a bazofilech v **časné fázi alergické reakce**. Histamin způsobuje bronchokonstrikci, vazodilataci, zvyšuje sekreci hlenu a zvyšuje permeabilitu cév. Svým působením na

nervová zakončení vyvolává svědění na sliznicích a na kůži. Kromě histaminu se na této reakci podílejí i další mediátory uvolňované z buněk – proteázy, tryptáza, prostaglandiny, leukotrieny a celá řada cytokinů. Tato časná fáze alergické reakce se objevuje již během několika minut po kontaktu s alergenem a projevuje se klinicky jako kýčání, sekreční rýma, svědění nosu, dušnost, kašel, svědění, zarudnutí, slzení očí a kopřivkové reakce na kůži. Antihistaminika v této fázi přinášejí rychlou úlevu od příznaků.

Po několika hodinách dochází k **pozdní fázi alergické reakce**, která je charakterizována přílivem

zánětlivých buněk (hlavně eosinofilů a neutrofilů) do místa zánětu. Hlavní roli v této pozdní fázi hrají především eosinofily a jejich mediátory, jejichž působením dochází k rozvoji eosinofilního zánětu a postupně k hyperreaktivitě tkání a k prohlubování klinických potíží – u alergické rýmy je typickým projevem pozdní fáze nosní obstrukce, u astmatu bronchokonstrikce a zvyšování bronchiální hyperreaktivitu.

Histamin má svou roli i v této pozdní fázi alergické reakce. Jednak působí jako chemotaktický faktor pro zánětlivé buňky, jednak tyto buňky v místě zánětu aktivuje – zvyšuje expresi povrchových aktivních markerů a adhezivních molekul, které umožňují přestup zánětlivých buněk z krevního řečiště do tkání, a tím dále prohlubuje rozvoj alergického zánětu.

Antihistaminika užívaná v léčbě alergií jsou antagonisty H_1 receptorů, i když přesnější je označení inverzní agonisté H_1 receptorů.

Nejstarší z nich – **antihistaminika I. generace** – se používají od 40. let minulého století. Jejich nevýhodou je nižší selektivita, poměrně rychlá disociace z receptorové vazby a nutnost podávání několikrát denně. Snadno pronikají hematoencefalickou bariérou a působí sedativně. Dnes nejsou v dlouhodobé léčbě alergií indikovány především kvůli svému sedativnímu působení a pro svůj anticholinergní účinek, který se projevuje suchostí sliznic. Jejich použití může být vhodné u pacientů s výrazně svědivým ekzémem nebo kopřivkou, kdy při podání na noc může být jejich sedativní účinek výhodou.

V léčbě alergických onemocnění jsou dnes široce používána **antihistaminika II. generace**, označovaná jako **nesedativní**. U nás je dostupný cetirizin a loratadin. Mají selektivnější působení na H_1 receptor, pevnější a delší vazbu, jejich sedativní účinek je minimální nebo zcela chybí. Mají rychlejší nástup účinku a delší dobu účinnosti, takže je možné je podávat jednou denně. Mají širší antialergický účinek v časně fázi alergické reakce. Výraznou výhodou proti antihistaminikům I. generace je i vliv na pozdní, zánětlivou fázi – snižují migraci zánětlivých buněk a brání rozvoji eosinofilního zánětu. Snižují produkci leukotrienů, cytokinů a ovlivňují aktivitu adhezivních molekul. U některých antihistaminik II. generace – astemizolu a terfenadinu – se projeví kardiotoxické účinky – prodloužení intervalu QT a následně vznik arytmií. Pro tyto nežádoucí účinky byly u nás a v některých jiných zemích staženy z trhu. Loratadin a cetirizin QT interval neovlivňují.

Nejnovější **generace antihistaminik – antihistaminika s imunomodulačním účinkem** – se vyznačuje vystupňovanými protizánětlivými a imunomodulačními účinky. K dispozici máme dva preparáty – desloratadin a levocetirizin.

Desloratadin je aktivním metabolitem loratadinu. Má asi 15x silnější vazbu na histaminový receptor než

Tabulka. Dávkování antihistaminik s imunomodulačním účinkem

	děti 1–5 let	děti 6–12 let	děti nad 12 let a dospělí
AERIUS	1x denně 2,5 ml sirupu	1x denně 5 ml sirupu	1x denně 1 tabletu nebo 1x denně 10 ml sirupu
XYZAL	děti 2–6 let	děti nad 6 let a dospělí	
	2x denně 2,5 ml soluce	1x denně 1 tabletu nebo 1x denně 10 ml soluce	

loratadin. Kromě antihistaminového účinku inhibuje uvolnění tryptázy, leukotrienu C_4 , prostaglandinu D_2 ze zánětlivých buněk, snižuje expresi adhezivní molekuly ICAM-1 v buňkách nosní a bronchiální sliznice. Je rychle absorbován ze střeva, jeho biologická dostupnost není ovlivňována jídlem. Je metabolizován v játrech, u pacientů s jaterní insuficiencí je nutno redukovat dávky. Je velmi dobře snášen, nemá sedativní účinky, riziko lékových interakcí je velmi malé.

Na trhu je pod názvem Aeries, ve formě 5 mg tablet pro dospělé a děti od 12 let a ve formě sirupu pro děti od 1 do 12 let.

Levocetirizin je levotočivý enantiomer cetirizinu. Svým prostorovým uspořádáním dokonale odpovídá konfiguraci H_1 receptoru. Má silné antihistaminové účinky, vyznačuje se vysokou afinitou a selektivitou k H_1 receptoru, inhibuje migraci eosinofilů, inhibuje produkci leukotrienu C_4 , snižuje expresi adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1, blokuje indukci prozánětlivého nukleárního faktoru kappa B. Má rychlý nástup účinku, téměř 100% biologickou dostupnost, která také není ovlivňována jídlem. Je minimálně metabolizován játry, z větší části je v nezměněné formě vylučován močí. U nemocných s renální insuficiencí je prodloužen eliminační poločas a vyžaduje úpravu dávkování. Levocetirizin je dobře snášen, nezpůsobuje sedaci, riziko lékových interakcí je minimální.

U malých dětí je jeho absorpce pomalejší a eliminace rychlejší, proto je doporučeno dávkování 2x denně, stejně jako u cetirizinu.

Preparát **Xyzal** je na trhu ve formě 5 mg tablet, pro děti od 2 do 6 let je k dispozici soluce.

Vysoká bezpečnost těchto léků byla prokázána v klinických studiích i u malých dětí. Dávkování uvádí tabulka.

Alergická onemocnění jsou dnes chápána jako systémová onemocnění zasahující celý organismus, s projevy na jednotlivých orgánech. Bylo prokázáno, že u pacientů s alergickou rýmou, bez klinických příznaků astmatu, mohou být přítomny projevy alergického zánětu i v dolních dýchacích cestách (dokumentované např. pozitivním bronchoprovokačním testem). Inhalace alergenů do dolních dýchacích cest zase naopak může vyvolat alergickou odezvu na sliznici nosu. Na druhé straně účinná léčba rýmy příznivě ovlivňuje i dolní dýchací cesty. Těsný vztah mezi reakcí nosní a bronchiální sliznice vedl k zavedení pojmu „spojených dýchacích cest“, který odráží

vzájemné ovlivnění horních a dolních dýchacích cest. Z této koncepce vyplývá pro terapeutickou praxi potřeba ovlivnit alergický zánět v co největší šíři. Dalším požadovaným efektem je co nejčasnější ovlivnění alergického zánětu. Zvláště v pediatrii je velmi žádoucí preventivní zásah u časných projevů ekzému nebo rýmy, abychom zabránili dalšímu rozvoji a zhoršování alergického onemocnění, a stále se studuje možnost zabránit vzniku astmatu nebo alespoň oddálit jeho nástup. První velkou studií byla studie ETAC s antihistaminikem II. generace cetirizinem. Dětem ve věku 1–2 let s atopickým ekzémem a s pozitivní rodinnou anamnézou byl podáván 18 měsíců cetirizin. U těch, které byly senzibilizovány na pyl trav a roztoče, bylo riziko vzniku astmatu sníženo až o 50%.

Antihistaminika s imunomodulačním účinkem jsou pro svůj protizánětlivý účinek a pro imunomodulační vlastnosti užívána nejenom jako úlevový lék pro zmírnění akutních alergických příznaků, ale také jako léky s **preventivním účinkem**. Měla by být lékem první volby u pacientů se souběhem alergické rýmy a astmatu, kdy svými protizánětlivými účinky příznivě ovlivňují i dolní dýchací cesty a mohou vést ke snížení dávky astmatických léků, někdy mohou rozvoji astmatu zcela zabránit.

Kazuistika 1

Jedenáctiletý chlapec byl odeslán v létě do alergologické ambulance s akutními polinotickými projevy – s nosní obstrukcí, výraznou konjunktivitidou a atakami kašle a dušnostmi. Předtím prodělal již 2 polinotické sezóny s mírnějším průběhem, s občasnými projevy rýmy a konjunktivitidy a byl léčen antihistaminiky dle potřeby. V ordinaci byl nasazen pravidelně Zyrtec, nosní i inhalační kortikoidy v odpovídající dávce (Rhinocort, Pulmicort), bronchodilatační lék (Bricanyl) a oční kapky (Spersallerg). Na léčbě došlo brzy k úlevě a ke stabilizaci stavu. Po sezóně byly všechny léky vysazeny. Alergologické vyšetření prokázalo alergii na pyl trav a obilí. Pacientovi a jeho rodině byla vysvětlena sezónní režimová opatření, byla indikována a doporučena specifická imunoterapie alergenem, kterou ale rodina zásadně odmítla.

Před začátkem další pylové sezóny dostal pacient jako pravidelnou medikaci Xyzal (předtím nebyl ještě dostupný), Pulmicort a úlevové léky dle potřeby. Na takto stanovené léčbě měl pacient pouze mírné příznaky rýmy a občasné projevy konjunktivitidy, byl zcela bez dechových potíží, úlevové léky téměř nepo-

třeboval. Před další pylovou sezónou jsme pacientovi nasadili pouze pravidelně Xyzal s tím, že při nástupu astmatických potíží pacient okamžitě dostane i patřičnou inhalační léčbu. Sezóna opět proběhla jen s mírnými projevy rýmy a konjunktivitidy, bez dechových potíží a spirometrická vyšetření během sezóny prokázala zcela fyziologickou funkci plic.

V tomto případě při včasné nasazení a pravidelném podávání antihistaminika s imunomodulačním účinkem během pylové sezóny došlo k výraznému zmírnění alergické rýmy, bez projevů astmatu a bylo možné vyhnout se podávání inhalačních i nosních kortikoidů.

Anihistaminika s imunomodulačním účinkem se v praxi často využívají i pro svůj **příznivý účinek v souvislosti s infekcemi**. Bylo prokázáno, že virové infekce potencují mechanismy alergického zánětu a naopak sliznice alergiků jsou senzitivnější k infekcím. Vzniká tak bludný kruh, kdy se obě reakce navzájem podporují. V této situaci se pozitivně uplatňuje vystupňovaný protizánětlivý a imunomodulační vliv těchto antihistaminik.

Kazuistika 2

Šestiletá dívka byla doporučena k imunologickému vyšetření pro opakované katary horních cest dýchacích, protrahované rýmy, někdy komplikované

otitidami. Infekce recidivovaly přibližně 1× měsíčně, období zdraví mezi infekcemi trvalo 1–2 týdny. Imunologické vyšetření neprokázalo žádný imunologický deficit, naopak hladiny imunoglobulinů se pohybovaly kolem horní hranice fyziologické normy, IgE byl zvýšený (260 IU/ml), kožní prick testy byly pozitivní na alergen rotočů domácího prachu. Opět byla rodině vysvětlena režimová opatření týkající se úpravy prostředí, lůžkovin apod. a byl indikován pravidelně Xyzal. Pacientka byla během krátké doby na stanovené léčbě bez obtíží a byla zahájena specifická alergenová imunoterapie.

I u stabilizovaných alergických pacientů, kteří nemají pravidelnou léčbu, se osvědčuje během infekcí dýchacích cest podávat antihistaminika s imunomodulačním účinkem, která příznivě ovlivní průběh infekce. Imunomodulační účinek těchto antihistaminik se může někdy pozitivně projevit snížením četnosti a zmírněním průběhu infekcí dýchacích cest při pravidelném podávání i u nealergických dětí.

Závěr

Antihistaminika jsou nejčastěji předepisovanými léky u alergických onemocnění. Nová antihistaminika – desloratadin a levocetirizin mají kromě přímého terapeutického působení na alergické projevy i účinky protizánětlivé a imunomodulační, které se uplatňují

v prevenci dalšího rozvoje alergických onemocnění. Jsou důležitou složkou komplexní péče o alergického pacienta, společně s nezbytnými režimovými opatřeními a se specifickou alergenovou imunoterapií. Zvláště důležité je jejich postavení v pediatrické péči, kdy zásahem do časných projevů alergie máme šanci ovlivnit další průběh alergických onemocnění.

MUDr. Hana Janíčková
AlergoCentrum Šumperk
Vřesová 2074/5, Šumperk
e-mail: janickova@alergocentrum.cz

Literatura

1. de Blic J, Wahn U., Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol* 2005; 16: 267–275.
2. Doležal T. Desloratadin. *Remedia* 2003; 13: 63–64.
3. Doležal T, Vnoučková K. Levocetirizinum. 2004; 14: 226–232.
4. Reinartz SM, Overbeek SE, KleinJan a et al. Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthma patients. *Allergy* 2005; 60: 1301–1307.
5. Seberová E. Antihistaminika v léčbě alergických chorob. *Remedia* 2003; 13: 49–56.
6. Simons FER. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 97–103.
7. Špičák V, Panzner P. et al. *Alergologie*. Galén, Praha, 2004.