

Антихистамините и предизвикателствата на голямото разнообразие

Доц. д-р Г. Христов

Клиника по алергология, МБАЛ „Токуда Болница София” – гр. София

Антихистаминовите препарати са прилагани широко и отдавна за лечение на алергичните състояния. Въпреки големия опит с тях, все още се правят неоправдани грешки при приложението им. Голямото разнообразие от препарати в последните години затруднява значително избора на медикамент при конкретен пациент.

От въвеждането им в употреба при хора през 1944 г. до сега антихистаминовите препарати са едни от най-разпространените и широко използвани медикаменти. Основно те намират място в лечението на алергичните болести^[1,2,17,20]. Причините за това са както утвърдените представи за водещата роля на хистамина в патогенезата на алергичните състояния, така и липсата на сериозни странични и нежелани реакции при тяхното приложение. В наши дни повечето препарати са достъпни без рецепта и лекарско предписание, което допълнително увеличава употребата им. Към всичко това трябва да прибавим и наличието на голям брой оригинални препарати и почти толкова генерични продукти.

Когато говорим за употребата на антихистаминовите медикаменти трябва да се има предвид, че в редица случаи във всекидневната общомедицинска практика много трудно се прави разлика между истинските алергични състояния и тези, които наподобяват на тях. При прояви от страна на кожата – уртикария и ангиоедем, истинската етиология не е толкова важна по отношение на лечението, защото симптоматичният характер на тези медикаменти оправдава приложението им и в двата случая. Когато става дума за прояви от страна на дихателната система е важно да се държи сметка за етиологичните фактори, за да не се стига до често наблюдаваното приложение на H₁-блокери в случаи, при които ефектът им е равен на този на плацебо.

Всичко това изправя както специалистите, така и общо-практикуващите лекари, от една страна пред въпросите за прилагане на антихистаминови препарати изобщо за овладяване на определени състояния, а от друга - пред тези за избора на препарат при конкретен пациент или група от пациенти.

Търсените отговори не винаги са лесни и основанията за вземане на едно или друго решение в условията на всекидневната медицинска практика и не могат да се открият изцяло в утвърдените международни и национални насоки за диагностика и лечение на съответните болести.

Въпреки всичко медицинските специалисти разполагат със следните основни изходни положения при вземане на

решение за своите лечебни подходи:

- Етиология и патогенеза на болестта.
- Фармакокинетични и фармакодинамични особености.
- Клинична ефективност и безопасност.

В наши дни установен и неподлежащ на съмнение е фактът, че алергичните болести бележат трайно и непрекъснато увеличение на честотата си. По данни на СЗО между 30 и 40% от населението на планетата страдат от едно или друго алергично състояние^[1]. Алергичният ринит, алергичната астма и уртикария са хронични състояния, които засягат различни по големина групи от населението в отделните страни. Много често те се срещат заедно при един и същ пациент, което от своя страна допълнително влошава здравословното му състояние. Алергичните болести макар и със сравнително оптимистична прогноза по отношение на цялостната продължителност на живота и степента на дългосрочните ефекти върху основните жизнени функции, нарушават значително качеството на живот на пациентите. Това в редица случаи става основното оплакване на болните, понякога изместващо на по-заден план конкретните медицински проблеми^[1,2,17,20].

При всички тези състояния водещ патогенетичен механизъм е отделянето на главния медиатор – хистамин, причина за основните болестни прояви. В повечето случаи липсва възможност да се предотврати контактът с алергена, предизвикващ неговото освобождаване. Това от една страна налага продължително и постоянно медикаментозно лечение, което ефективно да потиска свързаните с хистамина патологични прояви във всички засегнати органи. От друга – важно е терапията да става при липсващи или минимални странични медикаментозни прояви. По мнение на редица експерти този лечебен подход намалява преките и непреки разходи за лечение. В редица контролирани, проспективни, дългосрочни проучвания антихистаминовите медикаменти, особено тези от второ поколение, доказано отговарят на посочените условия и неслучайно са сочени като основно лечебно средство за първи избор при алергичния ринит и уртикарията, съгласно утвърдените международни и национални насоки^[5]. Сле-



дователно прилагането на антихистамините трябва да става в продължителни и постоянни курсове, само когато има категорични доказателства за алергичния характер на дадено състояние или когато участието на хистамина в патогенезата на болестта е недвусмислено, независимо от етиологията. От практическа гледна точка това означава, че H₁-блокери имат място винаги при уртикарията и ангиоедема, но при ринита и астмата само когато е налице категорично доказана сенсibiliзация. Употребата им в други случаи за овладяване на прояви от страна на дихателната система в периодично повтарящи се и/или продължителни курсове, с малки изключения, е медицински и икономически неоправдана.

Фармакокинетичните и фармакодинамичните характеристики на H₁-блокери са в пряка връзка с тяхната ефективност и безопасност.

Първият основен въпрос е този за афинитета на антихистамините към H₁-рецептора. Той се състои от две намиращи се в равновесие форми – активна и неактивна. Степента на рецепторна активност в отсъствие на хистамин се нарича спонтанна. Хистаминът се свързва и стабилизира активната форма, като измества равновесието към нея. Известно е, че антихистамините са инверзни рецепторни агонисти – постигат ефекта си не само чрез блокиране на рецептора, но и посредством свързване с и стабилизиране на деактивираната рецепторна форма като изместват равновесието към нея. Така понижават спонтанната (в отсъствие на хистамин) рецептор-

на активност^[4,19]. Както спонтанната, така и хистамин-индуцираната H₁-рецепторна активност засилват синтеза на NF-κB.

За оценка на афинитета на медикаментите към рецептора се използват три основни фармакокинетични показателя. Първият е абсолютната сила на свързване с рецептора (K_i). Колкото по-ниска е стойността на K_i, толкова по-висока е силата на свързване с H₁-рецептора. Клиничната ефективност на антихистамините не може да се оценява само по *in vitro* показателя K_i, защото *in vivo* тя зависи от много и различни тъканни фактори^[5,9]. Вторият е концентрацията на медикамента *in vivo* на местата на разпространение на рецепторите. Тя теоретично най-добре се измерва чрез обема на разпределение (V_d).

Колкото по-малък е V_d, толкова по-ниска е дисперсията на препарата извън прицелните тъкани – мастна, интрацелуларни пространства и толкова по-висока е концентрацията му около екстрацелуларните H₁-рецептори. Този показател обаче не отчита влиянието на редица фактори, които имат ефект върху тъканната концентрация *in vivo*^[5,7,15]. Заради това напоследък се използва трети показател - ангажиране на рецепторите (RO), който се изчислява от стойностите на плазмената концентрация на медикаментите. RO е теоретичен *in vivo* показател за фармакодинамиката при хора. При по-високи стойности се очаква по-мощен клиничен ефект на съответния медикамент^[9].

ТАБЛИЦА 1

Фармакокинетични характеристики на desloratadine, fexofenadine и levocetirizine^[6,7]

Показател	Desloratadine	Fexofenadine	Levocetirizine	Клинична проява
Доза (mg)	5	120	5	
Време за 50% дисоциация от H ₁ -рецептора (min)	5 (loratadine)	62	142	По-високи стойности → по-силно свързване с H ₁ -рецептора
Индекс на H ₁ -рецепторна селективност спрямо мускариновите рецептори	5	10 000	20 000	По-високи стойности → по-ниско свързване с M-рецепторите
Време за достигане на максимална плазмена концентрация (h)	3	2-3	0.9	
Свързване с плазмените белтъци (%)	85	65	91	По-високи стойности → ниско преминаване през КМБ
Концентрация на несвързания медикамент на 4 ^{ти} час след приема (nM)	1	174	28	По-високи стойности → повече възможности за свързване с H ₁ -рецепторите
Концентрация на несвързания медикамент на 24 ^{ти} час след приема (nM)	0.3	1.4	4	
Време на полуживот (h)	27	14	8	По-високи стойности → по-дълга циркулация към прицелните органи
K _i (nM)	0.4	10	3	По-ниски стойности → по-силно свързване с H ₁ -рецептора
Ангажиране на рецепторите след 4 ^{ти} час (%)	71	95	90	По-високи стойности → по-силен клиничен ефект
Ангажиране на рецепторите след 24 ^{ти} час (%)	43	12	57	
Подтискане на папулата след 4 ^{ти} час (%)	34	100	100	
Подтискане на папулата след 24 ^{ти} час (%)	32	15	60	
Подтискане на еритема след 4 ^{ти} час (%)	19	83	89	
Подтискане на еритема след 24 ^{ти} час (%)	41	35	74	
Обем на разпределение (l/kg)	49	5.4-5.8	0.4	По-ниски стойности → по-силен клиничен ефект



Смисълът на тези показатели става ясен в светлината на патофизиологията на уртикариалната реакция, която протича в две фази. През първата отделеният от тъканните мастоцити хистамин реагира с H₁-рецепторите на гладкомускулните влакна по външните стени на съдовете и предизвиква вазодилатация, проявяваща се със зачервяване^[5,12]. През втората хистаминът преминава в циркулацията и активира рецепторите на посткапиларния венуларен ендотел, което увеличава пермиабилитета и води до образуване на уртика^[3,5,8]. Вазодилатацията е ключов момент в този процес и затова тъканната концентрация на медикаментите е решаваща за тяхната клинична ефективност. Същото важи и за повлияването на сърбежа, който се дължи на дразненето на H₁-рецепторите на сензорните нервни влакна в тъканите^[5].

Главните фармакокинетични и фармакодинамични характеристики на основните H₁-блокери са представени в Табл. 1.

Основните нежелани лекарствени реакции при приложение на H₁-блокери са от страна на ССС и ЦНС. Повечето утвърдени на пазара препарати не показват данни за клинично значимо нарушаване на QT/QTc интервала в лечебни дози. Такава потенциална опасност е налице при забавен лекарствен метаболизъм поради успоредно приемане на някои медикаменти или конституционални особености на пациентите. Нарушението на дейността на ЦНС обаче, установено още при въвеждането на антихистамините в употреба, продължава да е съществен проблем, наблюдава се както при препаратите от първо, така и при тези от второ поколение и създава затруднения при прилагането им. Под-

робни данни за страничните ефекти върху ЦНС дава обширен мета-анализ на публикуваните на английски проучвания от 1971 г. до 2007 г. Нежеланите ефекти се оценяват по метода индекс на пропорционалното нарушение (Proportional Impairment Ratio), високите стойности на който показват по-силно нарушение на дейността на ЦНС. Чрез този подход се оценява комплексното нарушение на дейността на ЦНС при прилагане на H₁-блокери (Фиг. 1).

Добре известна е клиничната ефективност на антихистаминовите препарати при лечението на алергичните болести. Обобщение на наличните данни в сравнение с тези за препарати от други групи е представено в Табл. 2. Очевидно е, че освен желаните клинични ефекти при приложение на

ФИГУРА 1

Оценка на ефекта на H₁-блокери върху ЦНС по метода PIR^[13]

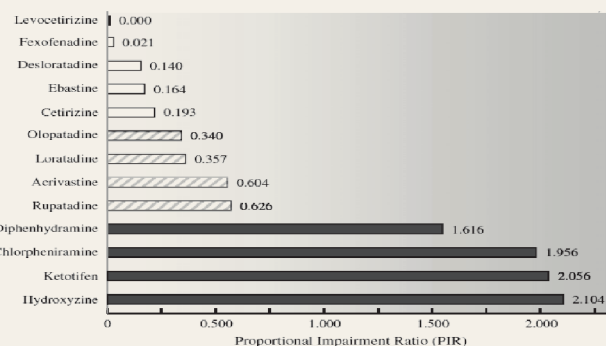


ТАБЛИЦА 2

Клинична ефективност, странични ефекти, безопасност на различните групи медикаменти за лечение на алергичните болести^[19]

	Лечебна група						
	АХВП	НКС	ЛТА	НАХ	СЛИТ	АХПП	СКИТ
Приложение при бременност	В/С	В	В	В/С	н/а	В/С	н/а
Възможност за шофиране	I/II	н/а	н/а	н/а	н/а	II/III	н/а
Системни странични ефекти	+	+/-	+	+/-	-	+++	+++
Местни странични ефекти	-	++	-	++	+	-	+++
Повлияване на носните прояви	++	+++	+/-	++	+++	++	+++
Повлияване на очните прояви	++	+	+/-	+	+++	++	+++
Повлияване на кожните прояви	+++	-	+/-	-	-	+++	-
Противовъзпалителен ефект	++	+++	+/-	-	-	-	-
Етиологично лечение	-	-	-	-	+++	-	+++
Затруднения при употреба	-	+	-	+/-	-	-	+++
Сътрудничество от пациента	+++	+	+++	+	+++	++	+/-
Приложение при деца	≥6 мес.	≥6 г.	≥6 мес.	≥4-6 г.	≥5 г.	≥6 мес.	≥6 г.
Повлияване на придружаващата патология	+++	+	+++	+	+++	+++	++

АХВП: антихистамини второ поколение; НКС: назални кортикостероиди; ЛТА: левкотриенови антагонисти; НАХ: назални антихистамини; СЛИТ: сублингвална имунотерапия; АХПП: антихистамини първо поколение; СКИТ: субкутанна имунотерапия; -: отр.; +/-: слабо; +: умерено; ++: изразено; +++: силно; н/а: неприложимо; В: без тератогенен ефект при животни, липсват проучвания при хора; С: тератогенен ефект при животни, неясен ефект при хора; I: без или малко вероятно нарушение; II: слабо или умерено нарушение; III: изразено опасно нарушение



различните H₁-блокери трябва да се имат предвид и редица други фактори, посочени в таблицата.

Освен добре известните резултати от приложението на антихистамините, свързани с ефекта им върху H₁-рецепторите, голямо внимание се отделя и на тяхното т.нар. противовъзпалително действие. То се свързва с ефекта на медикаментите върху различни медиатори на алергичното и неалергично възпаление основно в лигавицата на горните дихателни пътища (ГДП). Въпреки задълбочените изследвания в тази насока, категорични данни за подобни ефекти са установени главно при левоцетиризина^[4].

Известно е, че бактериалните риносинусити най-често са следствие от риновирусна инфекция на ГДП, довела до нарушаване на мукоцилиарния клиърънс и остеомааталната проходимост. Първият етап от развитието на бактериалната инфекция е свързането на микроорганизма с епително-клетъчните адхезионни молекули (АМ). Установено е, че риновирусната инфекция засилва експресията на много от тях чрез активация на важен проинфламаторен фактор (NF-κB) и така улеснява развитието на вторична бактериална инфекция. Редица съвременни изследвания показват, че левоцетиризинът има и противовъзпалително действие в резултат на подтискане на експресията на различни АМ (ICAM-1) чрез инхибиране на фактора NF-κB и нарушаване на бактериалната адхезия^[14]. Оказва се, че съществен механизъм в този процес е и деактивирането на H₁-рецептора. Риновирусната инфекция улеснява експресията на фиброгенни и ангиогенни фактори с важна роля в патогенезата на назалните полипи. Проучване доказва подтискащия ефект на левоцетиризина върху техния синтез, индуциран от риновирусите^[11]. Друго изследване показва подобрене на обонянието при болни с персистиращ алергичен ринит, лекувани с левоцетиризин. Този ефект според авторите се дължи по-скоро на подобряване на носното възпаление, а не само на възстановяване на носната проходимост^[10]. Левоцетиризинът, подобно на други антихистамини от второ поколение, понижава активацията, миграцията и преживяемостта на еозинофилите, дегрануляцията на мастоцитите и базофилите, секрецията на цитокини. Изследване върху човешки носни епителни клетки показва, че активацията им чрез TLR3 може да отключи възпалителни процеси, явление, което се инхибира добре от левоцетиризина^[21].

По отношение на алергичното възпаление е установено, че левоцетиризин значително намалява броя на еозинофили, неутрофили, концентрацията на IL-4 и IL-8 в назалния лаваж при пациенти със сезонен алергичен ринит^[22]. При пациенти с целогодишен алергичен ринит левоцетиризин и дезлоратадинът съществено повлияват носните симптоми и понижават концентрацията на IL-4 в назален лаваж и намазки^[23]. Назални провокационни проби с алергени при пациенти, лекувани с левоцетиризин и дезлоратадин, показват по-добро повлияване на носните симптоми от левоцетиризин. Препаратът намалява и отделянето на албумин - възпалител-

ен маркер на ранната фаза на алергичното възпаление^[24]. При пациенти със сезонен алергичен ринит е установено освен подобряване на носните симптоми и намаляване на проинфламаторните клетъчни фенотипи, успоредно с увеличаване на протективните и регулаторни клетъчни популации^[25]. При пациенти с персистиращ алергичен ринит след едномесечно лечение с левоцетиризин се установява съществено намаление на носните симптоми. На третия месец се забелязва освен това понижаване на еозиноилния катионен протеин и eNO в носната мукоза на пациентите^[26].

Напоследък водещи специалисти обръщат внимание на факта, че данните за клиничната ефективност и предимствата на различните H₁-блокери са в резултат на проучвания, подпомагани от фармацевтичните компании и изтъкват необходимостта от независими многоцентрови изследвания^[5]. Дотогава обаче няколко прости правила могат да се окажат много полезни за справяне с предизвикателствата на избор на медикамент за лечение на конкретен пациент.

1. Изборът на антихистамин се основава на данни не само за клиничната му ефективност, но и за фармакокинетичните характеристики, безопасност и поносимост.
2. Не е оправдано приложението на H₁-блокери за хронично лечение на проблеми от страна на ГДП при липса на категорични доказателства за алергична генеза на оплакванията. Това е допустимо само за препарати с доказан противовъзпалителен ефект.
3. Антихистамините са средство на избор, основан на данните за фармакокинетиката, ефективността и безопасността им, при всички форми на уртикария.
4. Поради симптоматичния си характер, лечението с H₁-блокери е добре да се съчетава с други препарати и подходи с по-силен противовъзпалителен и етиологичен ефект. ■

КНИГОПИС:

1. Angier E, Willington J, Scadding G, et al. British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) Standards of Care Committee. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim Care Respir J* 2010; 19:217-22.
2. Brozek JL, Bouquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125:466-76.
3. Bull HA, Cohen J, Douf PM. Responses of human dermal microvascular endothelial cells to histamine and their modulation by interleukin 1 and substance P. *J Invest Dermatol* 1991; 97:787-92.
4. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *WAO Journal*, 2011; 4:47-53.
5. Church M, K., Maurer M. H₁-antihistamines and urticaria: how can we predict the best drug for our patient? *Clin. Exp. Allergy*, 2012; 42:1423-1429.
6. Del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, et al. Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16(Suppl 1):3-12.
7. Ferrer R. Pharmacokinetic evaluation of levocetirizine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 2011.
8. Galeno TM, Krueger MM, Brady M. Vasodilator response to histamine: dependence upon the site of administration. *Eur J Pharmacol* 1979; 56:257-60.
9. Gillard M, Benedetti MS, Charistian P, Bates E. Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacokinetics of second generation H₁ antihistamines. *Inflamm Res* 2005; 54:367-9.
10. Guillemany J, M. et al. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by Levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO Study). *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158:184-190.
11. Kim J, H. et al. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced up-regulation of fibrogenic and angiogenic factors in nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy*, 2011; 25:416-420.
12. Lewis T. The blood vessels of human skin and their responses. London: Shaw & Son, 1927.
13. McDonald K, Trick L, Boyle J. Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23:555-70.
14. Min J, Y. et al. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012; 108:44-49.
15. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004; 18:399-411.
16. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. eds. *WAO White Book on Allergy*. Milwaukee, WI: World Allergy Organization, 2011.
17. Price D, Bond C, Bouchard J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J*, 2006; 15:58-70.
18. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15(S1):53-30.
19. Yanai K, et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin*, 2012; 28(4):1-20.
20. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EMA/CV/CA/DLEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
21. Park, Chan-Soon et al. Levocetirizine has anti-inflammatory effects against Toll-like receptor (TLR)3 through the inhibition of Toll-like receptor (TLR)-domain-containing adapter inducing (IFN-beta) (TRIF) and receptor-interacting protein (RIP). *Auris Nasus Larynx* 38 (2011) 474-479.
22. Ciprandi G. et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:958-964.
23. Ciprandi G. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: A pilot study. *International Immunopharmacology* 5 (2005) 1800-1808.
24. Demusz C, et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:669-76.
25. Mahmud, F. et al. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108, 149-156.
26. Marucci, F. et al. Anti-inflammatory Activity and Clinical Efficacy of a 3-Month Levocetirizine Therapy in Mite-Allergic Children. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 2011, 10, 32-38.