

ANTROS KARTOS H₁ ANTIHISTAMININIAI VAISTAI: JŲ VARTOJIMO INDIKACIJOS, VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS

Sandra Ragaišienė, doc. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: antihistamininiai vaistai, antros kartos, indikacijos, šalutinis poveikis.

SANTRAUKA. Vienas iš svarbiausių mediatorių, dalyvaujančių alerginio rinito, lėtinės dilgėlinės bei kitų alerginių reakcijų patofiziologiniuose procesuose, yra histaminas. Veikdamas H₁ receptorius, histaminas sukelia odos niežulį, papulinį išbėrimą, bronchų spazmą, nosies niežulį ir užburkimą. Simptomams slopinti skiriama pirmos ir antros kartos antihistamininių vaistų. Kadangi šie vaistai yra vieni dažniausiai vartojamų, straipsnyje aprašomi abiejų klasių antihistamininių vaistų skirtumai daugiau dėmesio atkreipiant į antros kartos vaistų vartojimo indikacijas, jų veiksmingumą ir saugumą.

ANTROS KARTOS H₁ ANTIHISTAMININIAI VAISTAI

Šiuo metu pasaulyje vartojama daugiau nei 40 antihistamininių vaistų. Tai dažniausiai išrašomi vaistai alerginėms ligoms gydyti. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra selektyvūs, neslopina arba menkai slopina CNS, jų poveikis gana greitas ir ilgalaikis. Histamino vaidmenį fiziologiniuose procesuose pirmieji ištyrė Dale ir Laidlaw (20 a. pradžioje). Jie nustatė, kad ši medžiaga sukelia lygiųjų raumenų susitraukimą ir kraujagyslių išsiplėtimą, bei iškėlė hipotezę, kad histaminas gali turėti įtakos reakcijai į svetimą baltymą.

Histaminas yra monoaminas, gausiai sintetinamas organizmo ląstelėse iš L-histidino. Tai vienas iš pagrindinių mediatorių, esantis putliųjų ląstelių ir bazofilų granulėse bei išsiskiriantis prisijungus alergenui prie ląstelės membranos paviršiuje esančio specifinio IgE. Histaminas sintetinamas ir enterochrominėse, skrandžio gleivinės ląstelėse bei išsiskiria stimuliuojant gastrinu ir acetilcholinu. Histamino biologinis poveikis pasireiškia

jam sąveikaujant su keturių tipų receptoriais: H₁, H₂, H₃ ir H₄. Histamino H₁ ir H₂ receptoriai aprašyti 1990 metais, H₃ ir H₄ – prieš keletą metų. Histamino receptorių pasiskirstymas ir jų reikšmė pateikiama 1 lentelėje. Histaminas daugiausia dalyvauja alerginio uždegimo reakcijose. Jį kartu su kitais mediatoriais, kaip antai: triptaze, leukotrienais, prostaglandiniais, išskiria putliosios ląstelės ir bazofilai. Alerginių reakcijų metu išsiskiriančio histamino kiekis yra daug didesnis (mikrogramai), palyginti su kitų mediatorių kiekiu (pikogramai).

Pirmieji histamino receptorių antagonistai buvo pagaminti dar 1937 metais (Bovet ir Staub), bet pirmasis gydymui skirtas antihistamininis vaistas susintetintas 1944 metais. Nuo to laiko atlikta daug klinikinių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų, susintetinti nauji, antros kartos antihistamininiai vaistai, iširtas jų uždegimą slopinantis poveikis, saugumas, veiksmingumas. Šiuo metu svarbiausias rodiklis, pagal kurį vertinamas antihistamininių vaistų poveikis, yra gyvenimo kokybės pagerėjimas.

1 lentelė. HISTAMINO RECEPTORIŲ PASISKIRSTYMAS IR JŲ REIKŠMĖ

Receptorius	Pasiskirstymas	Reikšmė
H ₁	Visame organizme, įskaitant neuronus, lygiuosius raumenis	Stipresnis niežulys, skausmas, kraujagyslių išsiplėtimas, padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, hipotenzija, raudonis, galvos skausmas, tachikardija, bronchų spazmas, kvėpavimo takų vegetacinių aferentinių nervų ir kosulio receptorių stimuliacija, sumažėjęs AV mazgo laidumas
H ₂	Visame organizme, taip pat ir virškinamojo trakto gleivinės pasieninėse ląstelėse, lygiuosiuose raumenyse, širdyje	Padidėjusi skrandžio rūgščių sekrecija, padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, hipotenzija, raudonis, galvos skausmas, tachikardija, teigiamas chronotropinis ir inotropinis poveikis, bronchų išsiplėtimas, padidėjusi kvėpavimo takų sekrecija
H ₃	Daugiau histaminerginiuose neuronuose	Slopina bronchų spazmą, mažina niežulį (nedalyvaujant bazofilams)
H ₄	Daugiausia kaulų čiulpuose ir periferinėse hematopoetinėse ląstelėse	Mieloblastų ir promielocitų diferenciacija

VEIKIMO MECHANIZMAS

Antihistamininiai vaistai selektyviai blokuoja H₁ receptorius, jie dar vadinami H₁ receptorių antagonistais, kadangi prisijungia ir stabilizuoja neaktyvią H₁ receptoriaus formą. Jie nedaro įtakos histamino išskyrimui. Antros kartos antihistamininiai vaistai mediatorių išskyrimą veikia keliais būdais: neleidžia kalcio jonams prasiskverbti per putliųjų ląstelių ar bazofilų membraną arba trukdo viduląsteliniam kalcio jonams atsipalaiduoti iš ląstelės. Jie veikia ir leukotrienų, prostaglandinų ir antitrombocitino aktyvinančio faktoriaus gamybą vėlyvojoje reakcijų fazėje. Antros kartos antihistamininiai vaistai skiriasi savo chemine struktūra, šalutiniu poveikiu, pusinės eliminacijos laiku, pasiskirstymu audiniuose, metabolizmu ir antialerginiu poveikiu. Vis dėlto tai gana vienalytė vaistų grupė.

Dauguma naujų preparatų, pagamintų per pastaruosius 20 metų, pagal cheminę struktūrą panašūs į senuosius: akrivastinas yra triprolidino, cetirizinas – hidroksizino metabolitas, levocetirizinas yra cetirizino enantiomeras, desloratadinas yra loratadino metabolitas, feksofenadinas – terfenadino metabolitas. Antihistamininiai vaistai ilgą laiką buvo skirstomi į pirmos, antros ir trečios kartos, bet dabar trečios kartos terminas nevartojamas. Antihistamininiai vaistai grupuojami ir pagal cheminę struktūrą (2 lentelė).

Antros kartos antihistamininiai vaistai greitai absorbuojami ir didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1±3 val. Pusinis eliminacijos laikas gali labai skirtis (pvz.: ebastino – kelios minutės, o loratadino – iki

2 lentelė. ANTIHISTAMINIŲ VAISTŲ KLASIFIKACIJA PAGAL CHEMINES IR FUNKCINES SAVYBES

Cheminė klasė	Funkcinė klasė	
	Pirmos kartos	Antros kartos
Alkilaminai	Bromfeniraminas	Akrivastinas (nėra Lietuvoje)
	Chlorfenilaminas Dimetinden* Feniraminas* Triprolidinas	
Piperazinai	Buklizinas Ciklizinas Hidroksizinas Meklizinas Oksatomidas	Cetirizinas Levocetirizinas
	Piperidiniai	Azatadinas Ciprohepatdinas Difenilpiralinas Ketotifenas*
Etanolaminai	Karbinoksaminas Klemastinas Dimenhidrinatas Difenhidraminas Doksilaminas Feniltoloksaminas	-
	Fenotiazinai	Metdilazinas Prometazinas
Kiti	Doksepinas#	Azelastinas* Emedastinas* Epinastinas*

*Vietinio poveikio AH vaistai (akių lašai ir/ar nosies purškimas); #vaistas turi H₁ ir H₂ antihistamininiams preparatams būdingų savybių, taip pat priklauso tricikliams antidepresantams.

3 lentelė. ANTROS KLASĖS ANTIHISTAMINIŲ VAISTŲ FARMAKOKINETINĖS SAVYBĖS

Vaistas	Rekomenduojama dozė (mg)	C _{max} (ng/ml)	Pusinis eliminacijos laikas	Dalis vaisto, kuri išsiskiria nepakitusi (proc.)	Veiklusis metabolitas
Cetirizinas	10	257	7–10	>60	Nėra
Levocetirizinas	5	5	8	85	Nėra
Feksofenadinas	60 (du kartus per parą)	209	14,4	>85	Nėra
Loratadinas	10	5	12–15	20	Deskarboetoksiloratadinas
Desloratadinas	5	4	27	67	3-hidroksi-desloratadinas
Ebastinas	10	Nenustatyta	Minutės	Pėdsakai	Karebastinas

Astemizolis ir terfenadinas pašalinti iš rinkos dėl jų kardiotoksinio poveikio (*torsades de pointes*).

15 valandų). Dėl farmakokinetinių (3 lentelė) ir farmakodinaminių savybių šios grupės vaistų poveikis gana greitas ir ilgalaikis, todėl vaistą pakanka vartoti vieną kartą per parą. Dauguma antros kartos antihistamininių vaistų išsiskiria su šlapimu, todėl, jei yra inkstų funkcijos nepakankamumas, svarbu keisti dozę. Antihistamininiams vaistams užblokavus histamino H₁ receptorių sumažėja kraujagyslių pralaidumas, niežulys, atsipalaiduoja lygieji kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto raumenys. Gydant alerginį rinitą, šie vaistai veiksmingiausiai lengvina alerginės reakcijos ankstyvosios fazės simptomus: sekreciją, niežulį ir čiaudulį, bet ne taip gerai slopina vėlyvosios fazės simptomą – nosies užburkimą.

4 lentelė. ANTROS KARTOS ANTIHISTAMINIŲ VAISTŲ VARTOJIMO INDIKACIJOS

Vaisto pavadinimas	Amžius	Indikacijos*	Kategorija nės-tumo atveju
Cetirizinas	≥ 2 metų	NAR, EAR, LID	B
Levocetirizinas	≥ 12 metų	NAR, EAR, LID	B
Feksofenadinas	≥ 6 metų	NAR, LID	C
Loratadinas	≥ 2 metų	NAR, LID	B
Desloratadinas	≥ 1 metų	NAR, EAR, LID	C
Ebastinas	≥ 12 metų	NAR, EAR	C

* NAR – nuolatinis alerginis rinitas, EAR – epizodinis alerginis rinitas, LID – lėtinė idiopatinė dilgėlinė.

INDIKACIJOS

Antros kartos antihistamininiai vaistai vartojami alerginiam rinokonjuktyvitui, dilgėlinei bei kai kurioms kitoms alerginėms ligoms gydyti.

Alerginis rinokonjuktyvitas. Antros kartos antihistamininiai vaistai slopina nosies niežulį, čiaudulį, sekreciją, užburkimą, gomurio, ryklės, ausų niežulį. Antihistamininių vaistų nosies purškalai ir akių lašai veikia greičiau negu geriamieji, bet jie turėtų būti vartojami kelis kartus per parą. Galima skirti ir sudėtinių vaistų su pseudoeferdrinu – jie geriau mažina nosies užburkimą. Antihistamininių vaistų vietinis poveikis stipresnis nei kromonų ir panašus kaip leukotrienų receptorių antagonistų.

Dilgėlinė. Antihistamininiai vaistai mažina išbėrimų dažnumą, dydį ir trukmę, taip pat niežulį. Jie veiksmingi ūminės dilgėlinės atveju, bet, manoma, kad mažiau naudingi gydant lėtinę dilgėlinę. Pirmos ir antros kartos antihistamininių vaistų poveikis gydant lėtinę dilgėlinę nesiskiria.

Kitos alerginės ir imuninės ligos. Kilus sunkiai ūminei sisteminei alerginei reakcijai (anafilaksijai) antihistamininiai vaistai neatstoja adrenalino, bet mažina paraudimą, niežulį, dilgėlinę ir rinorėją. Antros kartos antihistamininių vaistų kartu su kitais vaistais skiriama specifinės imunoterapijos ir radioaktyvių kontrastinių medžiagų sukeltoms reakcijoms slopinti, be to, mastocitozės ar lokalioms vabzdžių įkandimo alerginėms reakcijoms šalinti.

Atlikta daug klinikinių atsiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų, kuriais vertintas antros kartos antihistamininių vaistų poveikis slopinant alerginio rinokonjuktyvito ir lėtinės dilgėlinės simptomus. Reguliariai vartojami šie vaistai slopina alerginį uždegimą ir simptomus. Prie antros kartos preparatų nepriprantama. Neintensyvių simptomų gali likti, kadangi alerginio uždegimo patogenezėje dalyvauja ir kiti mediatoriai, pvz., leukotrienai.

ŠALUTINIS POVEIKIS

Pirmos kartos antihistamininiai vaistai: chlorfeniraminas, difenhidraminas, hidroksizinas ir prometazinas, jungiasi prie H₁ receptorių ir blokuoja nervinio impulso

perdavimą į CNS. Dėl lipofiliškumo ir santykinai mažos molekulinės masės jie pereina hematoencefalinį barjerą. Antros kartos vaistai yra specifiški H₁ receptoriams ir neslopina CNS, pavyzdžiui, feksofenadino į CNS iš viso nepatenka, o cetirizino praeinamumas – apie 30 proc.

Kardiotoksinis poveikis pasireiškia retai ir nepriklauso nuo vaisto kartos. Buvo nustatyta, kad pirmieji antros kartos preparatai (astemizolis ir terfenadinas, šiuo metu jau nevartojami) didino monofazinį širdies raumenų veikimo potencialą ir ilgino QT intervalą, todėl vartojant šiuos vaistus padidėdavo aritmijų (*torsades de pointes*) rizika. Gydant naujesniais antros kartos antihistamininiais vaistais toks šalutinis poveikis nepasireiškia. Pirmos ir antros klasės antihistamininių vaistų šalutinio poveikio sukelti sutrikimai palyginti 5 lentelėje.

Kartais aprašomas šalutinis poveikis, kurio mechanizmas nėra visiškai aiškūs, – dilgėlinė, karščiavimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hepatitas, agranulocitozė. Kai kurie pirmos kartos vietinio poveikio antihistamininiai vaistai (difenhidraminas) gali sukelti kontaktinį dermatitą. Kad antihistamininiai vaistai darytų kancerogeninį poveikį, nenustatyta. Antros kartos antihistamininiai vaistai (cetirizinas, loratadinas) santykinai saugūs nėščiosioms (B kategorija). Kai kurių iš šių vaistų (ebastino, desloratadino) ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad nei tiesioginio, nei netiesioginio žalingo poveikio žiurkių ir triušių embriono bei vaisiaus raidai, vaikingumui, atsivestų jauniklių augimui medikamentas nesukėlė. Kadangi gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta, o remiantis poveikio gyvūnų dauginimosi funkcijai tyrimų rezultatais ne visada galima numatyti, koks poveikis pasireikš žmogui, nėščios moterys ebastinu gali būti gydomos tik būtiniausiu atveju (C kategorija).

Antros kartos antihistamininius vaistus draudžiama vartoti, jei yra padidėjęs jautrumas bet kuriai vaisto sudedamajai (veikliajai ar pagalbinėms) medžiagai, sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (ebastinas) ar sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 10 ml/min.).

Gydytojai, svarstydami, kurį iš antihistamininių vaistų pasirinkti, pirmiausia turi atsižvelgti į jų farmakologinius ypatumus ir saugumą.

5 lentelė. PIRMOS IR ANTROS KLASĖS ANTIHISTAMININIŲ VAISTŲ ŠALUTINIS POVEIKIS

	Pirmos kartos	Antros kartos
CNS	Mieguistumas, nuovargis, galvos svaigimas, atminties ir psichomotorinių funkcijų sutrikimas, galvos skausmas, susijaudinimas, sumišimas, haliucinacijos	Poveikis CNS galimas vartojant dideles dozes, pavyzdžiui, didesnė nei 10 mg cetirizino dozė gali sukelti slopinimą
Širdis	Nuo dozės dydžio priklausoma sinusinė tachikardija, refleksinė tachikardija ir supraventriculinės aritmijos; aprašyta, kad vartojant ciproheptadiną, difenhidraminą, doksepiną, hidroksiziną buvo QT intervalo pailgėjimo ir skilvelinės aritmijos atvejų	Šalutinis poveikis pasireiškė gydant astemizoliu ir terfenadinu, todėl šie vaistai pašalinti iš rinkos
Kiti organai	Galima midriazė, akių sausmė, burnos džiūvimas, šlapimo susilaikymas, vidurių užkietėjimas, erekcijos sutrikimai, periferinė vazodilatacija, apetito padidėjimas ir svorio augimas	Neaprašyta
Toksinis poveikis perdozavus vaisto	Pagrindinis poveikis – CNS: nuo mieguistumo, delyro iki komos ir mirties.	Neaprašyta
Teratogeniškumas	Klinikinė vartojimo nėštumo laikotarpiu patirtis ribota, todėl rekomenduojama nėščioms moterims neskirti	Klinikinė vartojimo nėštumo laikotarpiu patirtis ribota, todėl rekomenduojama nėščioms moterims neskirti

ARIA IR EAACI REIKALAVIMAI ANTIHISTAMININIAMS VAISTAMS

Farmakologinės savybės

Efektyvi ir selektyvi H₁ receptorių blokada.

Adityvus antialerginis poveikis – klinikinė nauda slopinant alergijos simptomus (vartojant su gliukokortikotropais astmos atveju).

Antialerginių vaistų poveikio mechanizmai:

- mažina uždegimo mediatorių, adhezijos molekulių ar citokinų koncentraciją nosies ir akių sekretuose;
- ir/ar mažina uždegimo ląstelių skaičių odos, nosies ir akių audiniuose;
- antialerginis poveikis alergenų provokacinio mėginio ar kontakto su alergenu metu (pvz., žydėjimo sezonu);
- antialerginis poveikis vartojant rekomenduojamą dozę;
- antialerginis poveikis vartojant kartu su kitais vaistais (dekongestantais, antileukotrienais).

Nėra kliniškai patvirtintos sąveikos su maistu, kitais vaistais, pernašos baltymais.

Nėra sąveikos su citochromu P4503A (CYP3A).

Nėra nuo ligos priklausomų toksinių reakcijų.

Veiksmingumas

Veiksmingi gydant pagal ARIA kriterijus nustatytą epizodinį ar nuolatinį alerginį rinitą.

Veiksmingi slopinant nosies simptomus, įskaitant nosies užburkimą.

Veiksmingi slopinant akių simptomus.

Astmos atveju:

- slopina astmos simptomus (trumpalaikiai tyrimai);
- retina astmos paūmėjimus (ilgalaikiai tyrimai);
- gerina plaučių funkciją.

Turi būti atlikti veiksmingumo tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse.

Šalutinis poveikis

Nedaro slopinamojo poveikio, poveikio pažinimo ir psichomotorinėms funkcijoms.

Nedaro anticholinerginio poveikio.

Neskatina svorio augimo.

Nedaro šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai.

Galima vartoti nėščioms ir žindančioms moterims.

Turi būti atlikti šalutinio poveikio tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse.

Farmakodinamika

Greitas poveikis.

Ilgas veikimas, klinikinis poveikis išlieka mažiausiai 24 valandas, vaistą galima vartoti vieną kartą per parą.

Maža tachifilaksijos tikimybė.

Turi būti atlikti kitų rinokonjunktyvitui gydyti vartojamų vaistų ir antihistamininių vaistų lyginamieji tyrimai.

SECOND-GENERATION H₁-ANTIHISTAMINES: INDICATIONS EFFICACY AND SAFETY

Sandra Ragaisiene, Brigita Šitkauskienė

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: antihistamines, second-generation, indications, side effects.

Summary. Histamine as a mediator plays an important role in the pathophysiology of allergic reactions such as allergic rhinitis and chronic urticaria. The effects of histamine occur through H₁ receptors. This action produce allergic inflammation symptoms: pruritus, urticaria rash of the skin, bronchoconstriction, irritation and congestion in the nose. First and second-generation antihistamine drugs are widely used to reduce the allergic symptoms. This review will provide valuable information about the differences between first and second-generation antihistamines, therefore focusing on the indications, effectiveness and safety of the second-generation drugs.

LITERATŪRA

1. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. **Second-generation antihistamines** // A comparative review. *Drugs* 1999;57(1):31-47.
2. Simons FER. **Advances in H1-Antihistamines** // *N. Engl. J. Med* 2004; 351, 2203-2217.
3. MacGlashan D Jr. **Histamine: a mediator of inflammation** // *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:Suppl 4:S53-S59.
4. Akdis CA, Blaser K. **Histamine in the immune regulation of allergic inflammation** // *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:15-22.
5. Vaitkus S, Rauba D, Balsaris S, Butkus E, Šiupšinskienė N, Uloza V, Sakalauskas R, Staikūnienė J, Šitkauskienė B. **Rinosinusito, nosies polipozės ir alerginio rinito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos** // *Kaunas* 2006.
6. Lee J, Cummins G, Okamoto L. **A descriptive analysis of the use and cost of new-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: a retrospective database analysis** // *Am J Manag Care* 2001;7(4 Suppl):S103-112.
7. Shamsi Z, Hindmarch I. **Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios** // *Hum Psychopharmacol* 2000;15:Suppl 1:S3-S30.
8. van Steekelenburg J, Clement PAR, Beel MHL. **Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests** // *Allergy* 2002;57: 346-50.
9. Geha RS, Meltzer EO. **Desloratadine: a new, non-sedating, oral antihistamine** // *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:751-762.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.