

ANTIHISTAMINIKÁ V KLINICKEJ PRAXI PEDIATRA

MUDr. Peter Čižnár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Antihistaminiká patria celosvetovo k skupine najčastejšie predpisovaných liekov. Sú prakticky nenahraditeľné pri liečbe alergie. V posledných rokoch sa urobil veľký pokrok v poznaní ich molekulových mechanizmov účinku, rozšírilo sa klinické využitie a rozpoznali sa viaceré vedľajšie účinky. Podstatne bezpečnejšie a účinnejšie sú antihistaminiká 2. generácie, o ktorých máme veľké množstvo dobre zdokumentovaných klinických a farmakologických údajov.

Kľúčové slová: histamín, antihistaminiká, protizápalové účinky, klinické indikácie, nežiaduce účinky.

Kľúčové slová MeSH: histamín; antagonisty histamínu – použitie terapeutické – účinky nežiaduce; antiflogistiká – použitie terapeutické – účinky nežiaduce; choroba – dieťa.

ANTIHISTAMINES IN PEDIATRIC CLINICAL PRACTICE

Antihistamines are among the most widely prescribed drugs worldwide. They are nearly irreplaceable in the treatment of allergy. Since the discovery of antihistamines substantial progress has been made in understanding the molecular mechanisms of action. Concurrently new therapeutic indications have opened and new adverse effects have been identified. Second generation antihistamines are considered far much safer and effective, about which we have hundreds of well documented clinical and pharmacological data.

Key words: histamine, antihistamines, anti-inflammatory activity, clinical indications, adverse effects.

Key words MeSH: histamine; histamine antagonists – therapeutic use – adverse effects; antiinflammatory agents - therapeutic use – adverse effects; disease – child.

Pediatr. prax, 2007; 3: 144–149

Úvod

Objavenie histamínu sa datuje do roku 1910. Prvé látky s antihistaminovým účinkom sa podarilo syntetizovať už v r. 1937 a do klinickej praxe sa dostali o 5 rokov neskôr. V súčasnosti patria antihistaminiká celosvetovo k skupine najčastejšie predpisovaných liekov a sú prakticky nenahraditeľné v liečbe alergií. V posledných rokoch sa urobil veľký pokrok v poznaní molekulových mechanizmov účinku antihistaminík, rozšírilo sa ich klinické využitie a rozpoznali sa viaceré vedľajšie účinky.

Histamín a jeho úloha

Histamín je významným chemickým mediátorom, ktorý plní dôležité regulačné úlohy v nervovom, gastrointestinálnom a imunitnom systéme. Syntetizuje sa z L-histidínu a spolu s ďalšími biogénnymi amínami ako sú serotonín, dopamín, noradrenalin a acetylcholin plní úlohu neurotransmiteru.

Histaminergný systém sa za fyziologických okolností podieľa na kontrole pozornosti vo fáze bdenia a ovplyvňuje aktivitu mozgu počas spánku. Neuro-nálny histamín ovplyvňuje schopnosť učenia, pamäť, pohybovú aktivitu a príjem potravy. Centrálny účinok antihistaminík je navodený potlačením neurotransmitterovej funkcie endogénneho histamínu. Tento efekt sa využil pri vývoji liekov s antidepresívnym účinkom (amitriptylín) a liekov na schizofréniu (chlorpromazín). V gastrointestinálnom trakte sa histamín tvorí v chromafinných bunkách v stene žalúdka

a v mastocytoch. Jeho uvoľnenie stimuluje tvorbu žalúdočnej kyseliny parietálnymi bunkami.

Histamín je základným mediátorom včasnej alergickej zápalovej reakcie. Ukladá sa v cytoplazmatických granulách mastocytov a bazofilov. V tkanivách postihnutých alergickým zápalom sa nachádza vo zvýšenej koncentrácii. Histamín prostredníctvom H_1 receptora stimuluje senzorické neuróny, čím vyvoláva pocit svrbenia a kýchanie. Spôsobuje postkapilárnu dilatáciu venúl a zvyšuje permeabilitu ciev, čím spôsobuje edém. Vyvoláva kontrakciu hladkej svaloviny v respiračnom aj v gastrointestinálnom trakte. Klinicky sa jeho účinky prejavujú hypotenziou, tachykardiou, začervenaním a bolesťami hlavy. Menej známe sú jeho jemnejšie imunoregulačné účinky ako sú inhibícia imunitnej odpovede Th1 aj Th2 typu, ovplyvnenie dozrievania dendritických buniek, zvýšenie expresie HLA molekúl 2. triedy a adhezívnych molekúl. Predpokladá sa, že ovplyvňuje aj rast malígnych buniek a podieľa sa v procese aterosklerózy tak, že ovplyvňuje funkciu monocytového-makrofágového systému, T lymfocytov a uvoľňovanie cytokínov v intíme arterioli.

Histaminové receptory

Histamín pôsobí prostredníctvom histaminových receptorov na povrchu rôznych buniek. V súčasnosti poznáme štyri podtypy histaminových receptorov, ktoré označujeme ako H_1 , H_2 , H_3 a H_4 . Opísané boli taktiež nízkoafinitné receptory označované ako non- H_{1-4} , ale ich biologická funkcia nie je úplne jasná.

H_1 receptor sa nachádza najmä v CNS, na endotele ciev a hladkom svalstve. Stimulácia tohto receptora vyvoláva väčšinu klinických príznakov alergie. H_2 receptor zohráva najvýznamnejšiu úlohu pri sekrécii žalúdočnej kyseliny, ale v prípade alergických ochorení sa jeho stimulácia prejaví najmä zvýšenou sekréciou hlienu v dýchacích cestách, vazodilatáciou v slizniciach a na koži a zvýšením srdcovej frekvencie. H_3 receptor slúži ako presynaptický receptor a nachádza sa takmer výlučne v mozgu. H_4 receptor bol identifikovaný len nedávno. Štruktúrou je podobný receptoru H_3 . Ukazuje sa, že má dôležitú úlohu pri chemotaxii eozinofilov, mastocytov a neutrofilov. Väčšina súčasných antihistaminík sa na tento receptor neviaže, čím sa vysvetľuje relatívne nízka účinnosť antihistaminík pri potláčaní pruritu. Umiestnenie a funkcia jednotlivých receptorov je zhrnutá v tabuľke 1.

Všetky histaminové receptory patria do skupiny tzv. receptorov viazaných na G proteín, čo je skupina proteínov ukotvených v bunkovej stene prostredníctvom siedmych helikálnymi reťazcov. Na vonkajšej strane membrány je receptorová doména so špecifitou pre histamín. Na intracelulárnej strane sa receptor upína na komplex G proteínu.

Donedávna sa predpokladalo, že neobsadený receptor sa nachádza v pokojovom štádiu a naviazaním sa histamínu dôjde ku konformačným zmenám. Pôsobenie antihistaminík sa tak vysvetľovalo ako efekt kompetitívneho antagonistu, ktorý blokuje naviazanie

Tabuľka 1. Lokalizácia a funkcia histamínových receptorov.

	H1	H2	H3	H4
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	↑ vaskulárnej permeability Pruritus/kýchanie Bolesť Hypotenzia/tachykardia Začervenanie Bolesť hlavy Bronchokonstrikcia ↑ prostaglandínov ↑ uvoľňovanie mediátorov zápalu Chemotaxia zápalových buniek	↑ sekréciu žalúdočnej kyseliny ↑ vaskulárnu permeabilitu Hypotenzia/tachykardia Začervenanie Bronchodilatácia ↑ produkciu hlienu v dých. cestách Stimuluje T supresorové bunky ↑ chemotaxiu neutrofilov a bazofilov	Uvoľňuje neurotransmitery Zabraňuje excesívnej bronchokonstrikcii Inhibuje sekréciu kyseliny v žaludku	Chemotaxia eozinofilov, mastocytov a dendritických buniek Uvolnenie LTB4 Pruritus

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

agonistu – histamínu. Ukázalo sa, že táto predstava nie je presná. Časť histamínových receptorov je neustále v aktívnej forme a časť v neaktívnej forme. Medzi týmito formami je rovnováha. Preto aj v neprítomnosti histamínu je histamínový receptor neustále čiastočne aktívny. Histamín ako agonista stabilizuje aktivovanú formu receptora a narušuje rovnováhu v prospech aktívnej formy. Antihistaminiká pôsobia ako inverzní agonisti. Viazu sa na neaktívnu formu receptora a vychylujú rovnovážny stav smerom k neaktívnej forme. Z klinického hľadiska je dôležité, že takýto inhibičný účinok majú aj v prípade, keď koncentrácia

histamínu nie je zvýšená. Obrázok 1 schematicky popisuje účinok histamínu a antihistaminika.

Tieto nové poznatky objasňujú niektoré z doteraz nevyjasnených klinických fenoménov a súčasne otvárajú nové možnosti pre terapeutické využitie. Ako príklad sa uvádza lepší účinok lokálnych antihistaminík v porovnaní s kromonmi, ktoré blokujú uvoľňovanie histamínu, ale neviažu sa na receptor.

Chemická štruktúra a rozdelenie antihistaminík

Názvom antihistaminiká sa označujú látky, ktoré

sa viažu predovšetkým na H₁ receptor. Celosvetovo je registrovaných viac ako 40 antihistaminík rôzneho chemického zloženia. Tento zoznam sa neustále mení. Viaceré molekuly boli vyradené pre závažné nežiaduce účinky, naopak neustále prichádzajú nové antihistaminiká.

Prvé antihistaminiká, označované ako antihistaminiká prvej generácie boli neselektívne. Viazali sa okrem H₁ receptorov aj na muskarínové, serotonínové, acetylcholínnové a ďalšie receptory, čo sa prejavovalo anticholinergnými a sedatívnymi účinkami. Ľahko prestupovali hematoencefalickou bariérou do CNS. Príčinou tohto účinku bola rozpustnosť v tukoch, nízka molekulová hmotnosť a v niektorých prípadoch aj neschopnosť viazať sa na P glykoproteínovú refluxnú pumpu, ktorá presúva molekuly mimo CNS.

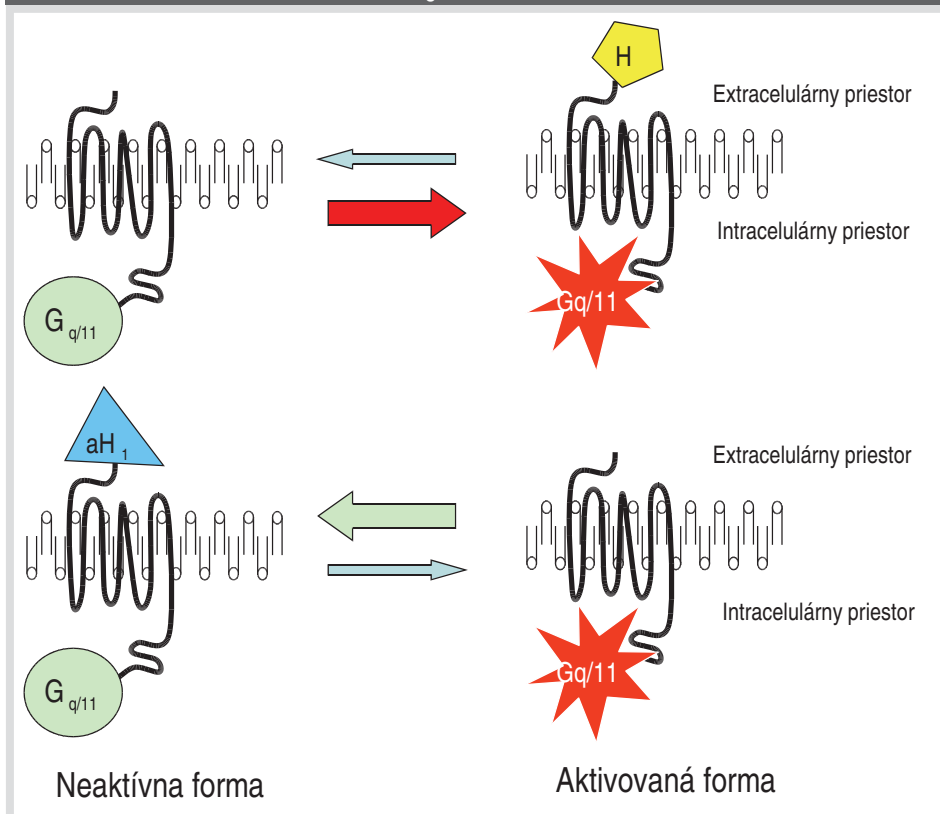
V osemdesiatych rokoch minulého storočia sa objavili antihistaminiká druhej generácie. Sú vysoko špecifické pre H₁ receptor a pre lipofóbny charakter a relatívne vysokú molekulovú hmotnosť majú malú schopnosť prenikať hematoencefalickou bariérou. Tabuľka 2 uvádza zoznam antihistaminík podľa chemického zloženia a zaradenia do príslušnej generácie.

Farmakologické vlastnosti

Po požití môžeme antihistaminikum dokázať v pikogramových alebo nanogramových množstvách v plazme, moči, slizách a v tkanivách. O farmakokineticke antihistaminík prvej generácie nemáme príliš veľa informácií. O prípravkoch druhej generácie existuje množstvo štúdií nielen u zdravej populácie, ale aj u vybraných populácií pacientov ako sú deti, starí ľudia, pacienti s hepatálnym a renálnym zlyhávaním alebo pacienti, ktorý užívajú dlhodobo iné liečivá.

Po orálnom požití sa antihistaminiká vo všeobecnosti veľmi dobre absorbujú a vrcholové plazmatické koncentrácie dosahujú v rozpätí 1 až

Obrázok 1. Mechanizmus účinku inverzného agonistu.



Vysvetlivky: H = histamín, aH₁ = antihistaminikum, Gq/11 = G proteín

Tabuľka 2. Rozdelenie antihistaminík podľa chemickej štruktúry a funkčných vlastností.

Chemická skupina	1. generácia	2. generácia
Etylendiamíny	antazolin (SPERSALLERG†), pyrilamin, tripeleennamin	
Etanolamíny	carbinoxamin, clemastin (TAVEGYL), dimenhydrinat, diphenhydramin, doxylamin, phenyltoloxamin	
Alkylamíny	brompheniramin, chlorpheniramin, dimethinden (FENIS-TIL), pheniramin (FERVEX), triprolidin	acrivastin
Piperazíny	buclizin, cyclizin, hydroxyzin, meclizin, oxatomid	cetirizin (ALERID, CETIGEN, CETIRIZIN-RATIOPHARM, CETIRIZIN-SL, CETIRIZIN SANDOZ, ZODAC, ZYRTEC), levocetirizin (XYZAL)
Piperidíny	azatadin, cyproheptadin, diphenylpyralin, ketotifen (KETOF, KETOTIFEN, ZADITEN)	desloratadin (AERIUS), ebastin (KESTINE), fexofenadin (FEXOSTAD, FIXIT, TELFAST), levocabastin (LIVOSTIN), loratadin (CLARITINE, EROLIN, FLONIDAN, LORANOL, LORATADIN SL, LORATADIN-RATIOPHARM), mizolastin, olopatadin
Fenotiazíny	promethazin (PROTHAZIN, COLDREX NOČNÁ LIEČBA) cyproheptadin (PERITOL), azatadin, thiethylperazin (TORECAN)	
Iné	Bisulepin (DITHIADEN)	azelastin (ALERGODIL), emedastin, epinastin

3 hodín. V ďalších farmakokinetických parametroch sa jednotlivé antihistaminiká dosť odlišujú. Distribučný objem, ktorý vyjadruje viac pomernú hodnotu než absolútne číslo sa pohybuje od 0,33 l/kg pri levocetirizíne až po viac ako 100 l/kg pri loratadíne a ebastíne. Väzba na plazmatické bielkoviny je pri akrivastíne 50 %, ale pri cetirizíne, levocetirizíne a desloratadíne až 95 %. Podobne je to pri polčase eliminácie, ktorý má akrivastín 2 hodiny a desloratadín 27 hodín.

Z praktického hľadiska je dôležité poznať liekové interakcie a spôsob eliminácie. Biologickú dostupnosť ovplyvňuje niekoľko transportných mechanizmov, najmä transportné proteíny závislé na ATP a systém P-glykoproteínov. Induktor P-glykoproteínu ako je rifampicín, alebo jeho inhibítory ako sú erytromycín a ketokonazol, dokážu významne ovplyvniť absorpciu a elimináciu napríklad fexofenadínu. Väčšina antihistaminík prvej generácie a časť antihistaminík druhej generácie (azelastin, ebastin, loratadin a desloratadin) sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni prostredníctvom cytochromoxidázy P450. Súčasné použitie inhibitorov tohto enzymatického komplexu ako sú makrolidové antibiotiká a imidazolové antimykotiká môžu významne zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto antihistaminík. Štúdie na zdravých dobrovoľníkoch v prípade molekuly desloratadínu nepreukázali, že by za bežných okolností a pri štandardnom dávkovaní išlo o klinicky významnú interakciu.

Viaceré antihistaminiká nepodliehajú metabolizmu a vylučujú sa z organizmu nezmenené. Až 85 % levocetirizínu sa vylučuje v pôvodnej forme močom a 80 % fexofenadínu sa vylučuje v pôvodnej forme žľčovými cestami a následne stolicou. Poruchy v týchto systémoch môžu preto podstatne ovplyvniť plazmatickú koncentráciu lieku. Vyššia renálna clearance u detí do 6 rokov je dôvodom na

rozdelenie dennej dávky v prípade cetirizínu a levocetirizínu na dve časti.

Na hodnotenie farmakodynamických vlastností ako sú rýchlosť nástupu účinku, intenzita účinku a dĺžka jeho trvania sa využívajú najmä kožné testy inhibície histamínovej reakcie a hodnotenie potlačenia symptómov po expozícii alergénom. Tieto štúdie potvrdili, že klinický účinok celkovo podávaných antihistaminík je podstatne dlhší ako by bolo možné očakávať podľa koncentrácií lieku v plazme. Súvisí to s vysokým pomerom lieku v tkanivách a v plazme. Lokálne podávané antihistaminiká majú rýchlejší nástup účinku, ale pretože sú neustále vyplavované slzami a nosným sekrétom, majú podstatne kratší klinický účinok ako by vyplývalo z ich eliminačných polčasov a musia sa preto podávať každých 12 hodín.

Účinok antihistaminík

Antihistaminiká predovšetkým chránia pred reakciou na uvoľnený histamín, ale súčasne aj potláčajú už navodenú reakciu na slizniciach dýchacích ciest, gastrointestinálneho traktu, na koži, ale aj v celom organizme. Klinicky sa to prejavuje potlačením svrbenia, kýchania, sekrécie a kongescie.

V prípade väčšiny antihistaminík sa pozorovali protialergické aj protizápalové vlastnosti. Časť protizápalových účinkov je sprostredkovaná H_1 receptorom, časť je nezávislá na receptore (tabuľka 3). Medzi účinky, ktoré sú nezávislé na receptore patrí schopnosť potláčať uvoľňovanie histamínu z buniek ako sú mastocyty a bazofily, a schopnosť tlmiť aktiváciu zápalových buniek. Ide o nešpecifický jav, ktorý sa pozoroval v experimente pri použití vysokých dávok. Predpokladá sa, že je výsledkom inhibičného pôsobenia antihistaminika na iónové kanály a na enzýmy, ktoré sú závislé od vápniku. Význam pre bežnú klinickú prax nie je zatiaľ úplne jasný.

Príkladom protizápalového účinku, ktorý je sprostredkovaný väzbou na receptor je zníženie expresie adhezívnych bielkovín, a tým potlačenie migrácie zápalových buniek. Tu sa predpokladá, že antihistaminikum znižuje aktivitu nukleárneho faktora kappa B ($NF\kappa B$). Tento transkripčný faktor zodpovedá, za expresiu mnohých génov, ktoré regulujú tvorbu prozápalových cytokínov a adhezívnych molekúl. Histamín pôsobí práve cez tento mechanizmus. Protizápalový účinok antihistaminík sa podarilo preukázať porovnaním koncentrácie zápalových mediátorov v sekréte slizníc nosa a očí pred a po expozícii alergénom.

Hoci existuje málo kontrolovaných porovnávacích štúdií, vo všeobecnosti sa protizápalový účinok antihistaminík považuje za neporovnateľne slabší ako účinok napríklad kortikosteroidov.

Klinické indikácie

O účinnosti antihistaminík prvej generácie pri liečbe jednotlivých alergických ochorení nemáme v zmysle súčasných kritérií na overovanie účinnosti (randomizácia, kontrolovaný dizajn, štatistické hodnotenie a dĺžka trvania sledovania) dostatok údajov. V prípade antihistaminík 2. generácie existuje celý rad štúdií, ktoré spĺňajú náročné kritériá. Tieto štúdie potvrdili účinnosť antihistaminík pri liečbe sezónnej a celoročnej alergickej rinokonjunktivitídy a pri chronickej urtikárii.

Všetky takéto štúdie potvrdili, že najvyššia účinnosť sa dosahuje pri pravidelnom podávaní. Pravidelné a dlhodobé podávanie nevedie k poklesu účinnosti ani k vzostupu nežiaducich účinkov. Antihistaminiká nepotláčajú účinok leukotriénov ani mnohých ďalších zápalových mediátorov a preto pochopiteľne nemôžeme od nich očakávať úplné vymiznutie všetkých príznakov alergie.

Pri *alergickej rinokonjunktivitíde* potláčajú antihistaminiká kýchanie, svrbenie nosa a očí,

Tabuľka 3. Protizápalové účinky antihistaminík.

Závislé na H ₁ receptore	Nezávislé na H ₁ receptore
<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibujú uvoľnenie preformovaných chemických mediatorov zápalu (napr. histamín, PGD₂, PAF, thromboxany, kiníny, tryptáza, cytokíny) z mastocytov a bazofilov po stimulácii ● Inhibujú aktiváciu zápalových buniek ● Inhibujú novotvorbu prozápalových produktov metabolismu kyseliny arachidonovej LTB₄, LTC₄, super oxidových radikálov, neutrofilovej elastázy a eozinofilného kationického proteínu 	<ul style="list-style-type: none"> ● Znižujú expresiu adhezívnych proteínov (ICAM-1, VCAM-1) na epitelialnych bunkách ● Inhibujú expresiu NFκB spolu s inhibíciou tvorby cytokínov (IL-1b, IL-6, IL-8, TNFa, GM-CSF) ● Inhibujú aktiváciu prozápalových buniek a tvorbu produktov ako sú superoxidové radikály, LTB₄, LTC₄, neutrofilová elastáza, eozinofilový kationický proteín ● Inhibujú migráciu, akumuláciu a aktiváciu (chemotaxiu) eozinofilov, neutrofilov, bazofilov a ďalších zápalových buniek

Vysvetlivky: PGD₂ = prostaglandín D₂, PAF = faktor aktivujúci trombocyty, LTB₄ a LTC₄ = leukotrién B₄ a C₄, ICAM-1 = intercelulárna adhezívna molekula 1, VCAM 1 = vaskulárna celulárna adhezívna molekula 1, NFκB = nukleárny faktor κB, IL = interleukín, TNFa = tumory nekrotizujúci faktor alfa, GM-CSF = faktor stimulujúci rast kolónii granulocytov a makrofágov.

vodový výtok z nosa a opuch nosnej sliznice. Výber antihistaminika pre individuálneho pacienta určuje v prvom rade bezpečnosť, spôsob podávania (frekvencia, lieková forma) a pacientove preferencie. Antihistaminiká sú v tejto indikácii liekom voľby a sú rovnako účinné, alebo účinnejšie ako kromony, nedokromyl a antileukotriény. Viaceré antihistaminiká sú súčasťou kombinovaných prípravkov, najmä s pseudoefedrinom, ktorý zvyšuje dekonjestívny účinok lieku.

V poradí druhou najvýznamnejšou indikáciou antihistaminík je *urtikária*. Antihistaminiká znižujú počet a veľkosť morf. Potláčajú svrbenie a edém. V prípade akútnej urtikárie je účinnosť 1. a 2. generácie približne rovnaká, ale pri 2. generácii môžeme dávku zdvojnásobiť až strojnásobiť, bez vyvolania klinicky významnejších nežiaducich účinkov. Pri chronickej urtikárii je účinok rovnaký bez ohľadu na to, či ide o reakcie podmienené IgE, alebo o fyzikálne reakcie typu cholinergnej a chladovej urtikárie, alebo o liečbu dermatografizmu. Antihistaminiká nie sú účinné pri urtikariálnej vaskulitíde a hereditárnom angioedéme.

Podstatne menej dôkazov máme o účinnosti antihistaminík pri *atopickej dermatitíde*. Potlačenie svrbenia je často nedostatočné, pretože sa na ňom okrem histamínu podieľajú aj zápalové mediátory ako sú neuropeptidy, proteázy, eikozanoidy a iné. Mnohí lekári zastávajú názor, že antihistaminiká 1. generácie sú účinnejšie pri potlačení pruritu pre svoj sedatívny účinok. Viaceré štúdie ale ukázali, že aj antihistaminiká 2. generácie tlmia svrbenie a znižujú potrebu lokálnych kortikoidov, avšak potrebné sú vyššie dávky.

Medzi ďalšie indikácie patrí liečba *anafylaxie*. Antihistaminiká nemôžu byť v žiadnom prípade náhradou za adrenalin. Využívajú sa v prevencii systémovej reakcie pri alergénovej imunoterapii, u pacientov s vysokým rizikom poštípnutia hmyzom, na ktorý sú alergickí, alebo pri prevencii potravinovej alergie.

H₁ antihistaminiká sa v klinickej praxi využívajú v liečbe celého radu ďalších ochorení ako sú

mastocytóza, polycytémia vera, neurofibromatóza, eozinofilná gastroenteritída, aftózne ulcerácie, ale aj chronický únavový syndróm. Ide zväčša o empirický prístup, i keď sa môže zakladať na správnom teoretickom predpoklade. Napríklad v prípade mastocytózy je plazmatická koncentrácia histamínu zvýšená a antihistaminikum do veľkej miery potláča symptómy.

Používanie antihistaminík pri liečbe infekcií horných dýchacích ciest, pri zápale stredoušia, sinusitíde, alebo pri astme v prípade, že pacient netrpí súčasne alergickou rinitídou nie je podložené dôkazmi o účinnosti v takejto indikácii.

Nežiaduce účinky

V súvislosti s antihistaminikami 1. generácie bolo opísaných veľké množstvo nežiaducich účinkov. Predovšetkým sú to účinky vyplývajúce z pôsobenia na CNS, z antimuskarínového a anticholinergného účinku ako sú suchosť v ústach, zahmlené videnie, poruchy močenia, poruchy GIT motility a s tým spojené bolesti brucha. Uvádzajú sa aj prípady pancytopenie a ikterus.

Vplyv na CNS sa prejaví predovšetkým spavosťou a zníženou psychomotorickou výkonnosťou. Tieto účinky sa prejavujú oveľa častejšie ako si uvedomujeme a najmä u detí sú často podceňované. V prípade peľovej alergie, ktorá sama osebe spôsobuje útlm, podanie antihistaminika 1. generácie tento útlm ešte prehĺbi. Podľa jednej analýzy mala liečba sedatívnym antihistaminikom za následok trikrát vyššie riziko dopravnej nehody u chodcov, ktorí boli takto liečení. Často sa odporúča užívať sedatívne antihistaminikum na noc, keď sa tlmivý účinok neprejaví. Pretože antihistaminiká narušujú aj spánkové procesy, veľmi často sa vyskytne na druhý deň ospalosť navodená nedostatkom efektívneho spánku.

Antihistaminiká druhej generácie sú podstatne bezpečnejšie a v terapeutických dávkach zväčša nemajú významnejší sedatívny ani anticholinergný účinok. Niektoré, ako napríklad cetirizín, majú v porovnaní s placebo mierny sedatívny účinok.

V prípade loratadínu sa takýto účinok môže prejavíť pri prekročení terapeutického dávkou, pri fexofenadine sa sedatívny účinok neprejavil ani pri trojnásobnej terapeutického dávkou. Ojedinele sa mierny sedatívny účinok zistil aj pri lokálne podávaných (intranazálnych a očných) typoch antihistaminík.

Vo všeobecnosti sú sedatívne účinky antihistaminík 2. generácie klinicky nevýznamné. Napríklad 18 mesačné sledovanie liečby cetirizínom u detí nepreukázalo žiadny vplyv na vývoj ich psychomotorických funkcií.

Donedávna bol najobávanejším nežiaducim účinkom vplyv na draslíkové kanály v myokarde s následnými poruchami srdcového rytmu. Tento efekt sa zriedkavo pozoroval aj pri niektorých antihistaminikách 1. generácie. Masívnym rozšírením neseďatívnych liekov ako astemizol a terfenadín sa výskyt takýchto nežiaducich účinkov zvýšil, čo viedlo k zastaveniu ich výroby. U žiadneho z dnes používaných antihistaminík 2. generácie nebol preukázaný kardiotoxický účinok.

Predávkovanie antihistaminikom z dôvodu náhodného požitia, alebo úmyselnej otravy sa prejaví letargiou, nadmernou ospalosťou až kómou. U dojčiat a menších detí sa predávkovanie môže paradoxne prejavíť dráždivosťou, hyperreaktívnosťou, nespavosťou, vizuálnymi halucináciami až cerebrálnymi kŕčmi. Anticholinergné účinky sa prejavujú suchosťou slizníc, zvýšenou telesnou teplotou, začervenaním kože, mydriázou, retenciou moču, zníženou črevnou motilitou a tachykardiou.

Predávkovanie antihistaminikom vyžaduje monitorovanie vitálnych funkcií, EKG a stavu vedomia aj napriek tomu, že nebolo u dnes používaných antihistaminík hlásené úmrtie.

Liečba v období gravidity a laktácie

Všetky antihistaminiká prechádzajú placentárnou bariérou. V prípade fexofenadínu, azelastínu a levocabastínu sa v experimente na zvieratách dokázali určité teratogénne účinky. Ich použitie u gravidných žien je preto možné len v prípade, že výhody prevyšujú možné riziko (kategória C). V prí-

pade cetirizinu a loratadinu sa teratogénne účinky nezistili a preto sú považované za bezpečnejšie (kategória B). Pomerne často sa stáva, že budúca mamička užíva antihistaminikum v prvom trimestri, ešte predtým než sa gravidita potvrdí testom. Napriek tomu sa doteraz nepreukázalo, že by antihistaminiká druhej generácie zvyšovali výskyt vrodených vývojových chýb.

Približne 0,1 % dávky antihistaminika podanej matke sa vylučuje aj do materského mlieka. Dojčené dieťa môže mať preto v prípade, že matka požíla sedatívne antihistaminikum príznaky podráž-

vosti, alebo ospalosti, až útlm dýchania. U druhej generácie antihistaminík sa vplyv na dojčené dieťa nepreukázalo.

Záver

Narastajúci počet alergických detí vedie k stále rozsiahlejšiemu používaniu antihistaminík. Stále väčší počet antihistaminík sa uvoľňuje pre lekárov primárneho kontaktu, alebo k voľnému predaju pre pacienta. Z týchto dôvodov je dôležité, aby sa s touto skupinou liekov podrobnejšie oboznámili všetci lekári a aby sa naučili poznať ich prednosti,

ale aj riziká. V budúcnosti môžeme očakávať, že sa na farmaceutickom trhu objavia ďalšie, nové antihistaminiká s novými vlastnosťami, prípadne kombinácie antihistaminík s inými účinnými látkami.

MUDr. Peter Čiznár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP,
Limbova 1, 833 40 Bratislava
e-mail: ciznar@mail.t-com.sk

Literatúra

1. Church MK. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *ACII* 2004, 16 (3), s. 112–116.
2. Allergic factors associated with development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: ETAC. Early treatment of the atopic child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998, 9, s. 116–124.
3. Simons FER, Silver NA, Gu X, a spol. Clinical pharmacology of H1-antihistamines in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110, s. 777–782.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge PB, Khaltaev N, a spol. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108, s. 147.
5. Finkle WD, Adams JL, Greenland S, et al. Increased risk of serious injury following an initial prescription for diphenhydramine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89, s. 244–251.
6. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000, 343, 118–127.
7. Hrubíško a kol. *Alergológia*. Osveta, Martin, 2003.

ZODAC®

CETIRIZINI DIHYDROCHLORIDUM



Pre všetky vekové skupiny od 2. roku dieťaťa*

Stále necháva otvorenú zubnú pastu

Už som na to

ALERGICKÝ!

Toto Zodac nevyrieši, Zodac je indikovaný výhradne na liečbu skutočných alergií!

Preskripčná informácia: **Zodac®**

Zloženie: Cetirizini dihydrochloridum 10 mg v 1 filmom obalovanej tablete, alebo v 1 ml roztoku (20 kvapiek), alebo 5 mg v 5 ml sirupu. Indikačná skupina: Antihistaminikum (liek tlmiaci reakciu z precitlivosti). Charakteristika: Antihistaminikum II. generácie s predĺženým účinkom. Selektívne inhibuje periférne H1 receptory, ale výraznejšie neovplyvňuje cholinergné, adrenergické ani serotonínové receptory. V terapeutických dávkach nemá sedatívny účinok na CNS. Inhibuje migráciu zápalových buniek, predovšetkým eozinofilov. Tími uvoľňovanie histamínu zo žrných buniek a bazofilných leukocytov aj v priebehu oneskorenej fázy alergickej reakcie. **Indikácie: Symptomatická liečba alergickej nádchy a konjunktivitídy (vrátane celoročnej a sezónnej) a kožných alergických prejavov sprevádzaných svrbením a vyrážkou, predovšetkým pri urtikárii.** Kontraindikácie: Známa precitlivosť na cetirizín, inú zložku prípravku, alebo hydroxyzín. Neodporúča sa podávať v ťarchavosti ani počas dojčenia. Nežiaduce účinky: Cetirizín je všeobecne dobre znášaný. Ojedinelé sú pozorované bolesti hlavy, ospalosť, závraty, suchosť v ústach, zažívacie ťažkosti. Interakcie: Pri súčasnom užívaní s teofylínom môže byť znížená clearance cetirizínu s klinickými prejavmi nežiadúcich účinkov cetirizínu. Dávkovanie: Dospelí a deti nad 12 rokov 10 mg (1 tbl./20 kvapiek/2 odmerné lyžičky) 1 x denne. Deti od 6 do 12 rokov 10 mg (1 x 20 ml; sir 1 x 100 ml) denne v jednej alebo dvoch čiastočných dávkach. Deti od 2 do 6 rokov obvykle užívajú 5 mg cetirizínu 1 x denne alebo 2,5 mg cetirizínu 2 x denne. Balenie: 90, 60, 30, 10, alebo 7 filmom obalených tabliet, gtt por 1 x 20 ml; sir 1 x 100 ml. Táto informácia nenahradzuje kompletnú informáciu o lieku. Súhrn údajov o prípravku* je prílohou tohto letáku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: tbl.: Zentiva a.s., Praha, ČR Sir, gtt: Léčiva a.s., Praha, ČR, Dátum poslednej registrácie: tbl.: apríl 2004; sir, gtt: august 2001

ZOD- 03 05-07 SK

ZENTIVA

ZENTIVA a.s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, Zentiva a.s., Westend Tower, Dúbravská cesta 2, 841 04 Bratislava, tel.: 02/5931 6013, fax.:02/5931 6006