

RACIONALNA PRIMJENA ANTIHISTAMINIKA U ALERGOLOGIJI

NEVEN PAVLOV*

Antihistaminici igraju važnu ulogu u patogenezi rane faze alergijskog odgovora. Histaminski se učinak ostvaruje preko H_1 , H_2 , H_3 i H_4 receptora modificiranjem histamin-posredovanog imunološkog odgovora i kronične upale. Neki antagonisti H_1 -receptora imaju izražene učinke na središnji živčani sustav, što se obično smatra njihovim nuspojavama. Antagonisti H_2 -receptora svoj glavni klinički učinak pokazuju na sekreciju želučane kiseline. Antagonisti H_3 -receptora povezuju se s inhibicijom oslobađanja neurotransmitera, dok je rinitis za sada jedina indikacija istraživanja antagonista H_1 -receptora. Prva generacija antihistaminika (hidroxyzine, diphenhydramine, chlorpheniramine, terfenadine) povezuje se sa značajnom sedacijom, antiholinergijskim učinkom i potencijalnim interakcijama s lijekovima. Druga generacija antihistaminika (loratadine, cetirizine, ebastine, fexofenadine) ima manji ili je bez sedacijskog učinka (desloratadine, fexofenadine, loratadine), manji antikolinergijski učinak te manju interakciju s drugim lijekovima. Antagonisti H_1 receptora prva su linija liječenja alergijskog rinitisa, konjunktivitisa i urtikarije u djece, a učinkoviti su i protiv bolesti kretanja. Nove smjernice liječenja urtikarije u djece savjetuju udvostručiti dozu antihistaminika (u odraslih učetverostručiti), ukoliko je to potrebno. U članku su navedene neke od češćih pogrešaka tijekom liječenja antihistaminicima kao i preporuke o izbjegavanju upotrebe prve generacije antihistaminika u djece zbog pospanosti i pada kognitivnih funkcija, uslijed zauzimanja 50-90% H_1 -receptora u mozgu.

Deskriptori: ANTIHISTAMINICI, DJETE, ALERGIJSKE BOLESTI

Uvod

Sir Henry dale je zajedno s Loewiem 1936. godine podijelio Nobelovu nagradu za medicinu zbog otkrića neurotransmitera i njihove uloge u živčanom sustavu. Modificirane kriterije koje bi posrednici upale trebali zadovoljavati razmotrio je Dale 1994. godine. Ispitivanje bioloških učinaka histamina, potaknuto od Dalea i sur., pokazalo je da histamin oponaša anafilaktičke simptome in vitro i in vivo u reakciji neposrednog hipersenzitiviteta (lokalna anafilaktička reakcija tip I) (1, 2). Otkriće antihistaminskih lijekova prve generacije vremenski datira od 1970. godine: hydroxyzin, diphenhydramin, chlorpheniramin te 1979. terfenadin. Daljnja istraživanja rezultirala su spo-

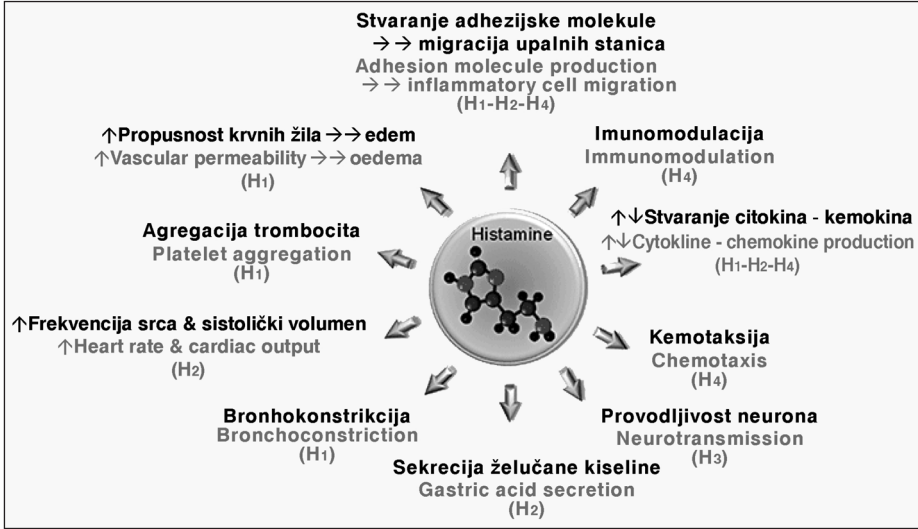
znajom da postoje dva tipa histaminskih (H_1 i H_2) receptora. Prva generacija antihistaminika djeluje samo na H_1 -receptore. Sljedilo je otkriće antihistaminika, antagonista H_2 -receptora, koji djeluju na sekreciju želučane kiseline (1988. godine Nobelova nagrada sir Jamesu Blacku za rad na H_2 i b-adrenergičnim receptorima). Zasluga za otkriće trećeg tipa (H_3) histaminskih receptora pripada Arrangu i sur. (1983. godine). Druga generacija antihistaminika, antagonista H_1 -receptora obilježena je manjim popratnim sedacijskim djelovanjem u usporedbi s prvom generacijom: loratadin, cetirizin (1987.), ebastin (1992.), dok su "noviji antihistaminici" fexofenadin (1995.), levocetirizin i desloratadin (2002. godine) bez sedacijskog učinka. Posljednji otkriveni u nizu su histaminski (H_4) receptori, a njihov utjecaj na modulaciju imunološkog sustava i upalnu reakciju predmet je najnovijih istraživanja (3).

Uloga histamina i njegovi učinci općenito su povezani s alergijskim odgovorom i simptomima. Razlog tome je širo-

ka primjena antihistaminika u liječenju alergijskih bolesti. U djece se antihistaminici (ponekad neopravdano) koriste u liječenju atopijskog dermatitisa (dječjeg ekcema), atopijskog rinitisa i konjunktivitisa, rinosinuitisa, laringitisa, astme (često zajedno s atopijskim rinitisom ili peludnom hunjavicom), urtikarije i angioedema, u simptomatskom liječenju kašlja, prehlade, migrenozne glavobolje, cikličkog povraćanja te bolesti kretanja (4).

Učinci histamina

Histamin je bazični amin, koji nastaje iz histidina pomoću enzima histidin dekarboksilaze. U organizmu se nalazi u povećanim koncentracijama u plućima i koži, a u nešto manjim u probavnom sustavu. Na staničnoj razini uglavnom je zastupljen u mastocitima i bazofilima, gdje je povezan s heparinom ionskim vezama. Nalazimo ga još u enterokromafinim stanicama želuca te histaminergičnim neuronima u mozgu.



Slika 1.
Glavni učinci aktivacije H_1 , H_2 , H_3 i H_4 histaminskih receptora (3)

Figure 1
Major effects of H_1 , H_2 , H_3 and H_4 histamine receptors activation (3)

Tijekom upale ili alergijske reakcije histamin se iz mastocita oslobađa egzocitozom. Tome prethodi aktivacija C3a i C5a komponente komplementa sa specifičnim receptorima na površini stanice ili reakcija antigena s IgE protutijelima vezanim na stanice (1).

Istraživanja alergijskih bolesti nedvojbeno potvrđuju da histamin igra važnu ulogu u patogenezi rane faze alergijskog odgovora. Histaminski se učinak ostvaruje preko H_1 , H_2 , H_3 i H_4 receptora na ciljnim stanicama (Slika 1). Učinci alergijske upale posredovani H_1 -receptorima su: bol, svrbež, vazodilatacija, povećana propusnost krvnih žila, kontrakcija glatkih mišića, pojačano lučenje sluzi te stimulaciji živčanih okončina parasimpatikusa. Otkriće H_4 receptora, njihova obilna zastupljenost u hematopoetskim stanicama te njihove kemotaktičke osobine, obilježavaju njihov regulacijski učinak na imunološki sustav.

Gen za H_1 -receptor u ljudi nalazi se na kratkom kraku 3. kromosoma. Glavni učinci histamina u čovjeka (posredovani receptorima) jesu: stimulacija izlučivanja želučane kiseline (H_2), kontrakcija većine glatkih mišića, ali ne i onih u krvnim žilama (H_1), stimulacija srca (H_2), vazodilatacija (H_1), povećana propusnost krvnih žila (H_1). Nakon intradermalne primjene histamina, javlja se crvenilo

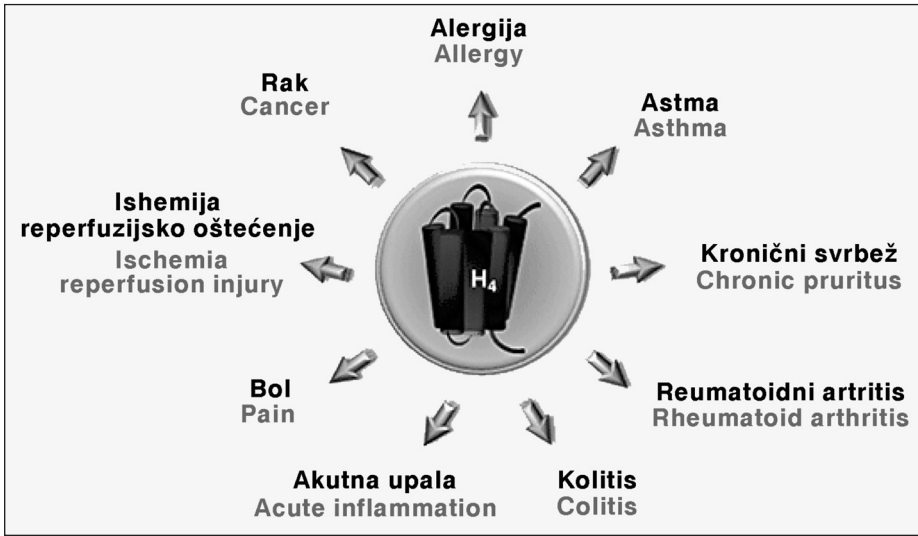
zbog lokalne vazodilatacije, otok zbog direktnog djelovanja na krvne žile i vazodilatacije te bljedilo uslijed djelovanja na senzorne živce i oslobađanja peptidnog medijatora (1).

Uslijed djelovanja histamina dolazi do pojačane sekrecije želučane kiseline (liječenje antagonistima H_2 receptora) te otpuštanja medijatora hipersenzitivne reakcije tipa I, kao u urtikariji i peludnoj hunjavici (liječenje antagonistima

H_1 -receptora). H_3 -receptori su smješteni presinaptički i inhibiraju oslobađanje različitih neurotransmitera (1). H_4 receptori moduliraju migraciju eozinofila i selektivno uključivanje mastocita što rezultira pojačanjem histamin-posredovanog imunološkog odgovora i kronične upale (3).

Učinci antihistaminika

Naziv antihistaminici konvencionalno objašnjava antagoniste H_1 -receptora koji djeluju na različite mehanizme upale i alergije. Četiri su skupine histaminskih antagonista: antagonisti H_1 -, H_2 -, H_3 -receptora, a u fazi pretkliničkih ispitivanja su i antagonisti H_4 -receptora (1, 4). Neki od učinaka ovih lijekova nisu samo posljedica blokade H_1 -receptora, nego i njihovih antagonističkih učinaka na druge receptore, kao što su receptori za 5-hidroksitriptamin (5-HT), α_1 -adrenergični receptori te muskarinski receptori za acetilholin, smješteni periferno i u središnjem živčanom sustavu (SZS). Neki antagonisti H_1 -receptora imaju izražene učinke na SZS, što se obično smatra njihovim nuspojavama. Antagonisti H_2 -receptora svoj glavni klinički učinak pokazuju na sekreciju želučane kiseline. Antagonisti H_3 -receptora i njihov potencijalni učinak u klinici (SZS) predmet su ispitivanja. Funkcija H_3 -receptora dovodi se u vezu s inhibicijom oslobađanja



Slika 2.
Sudjelovanje H_4 histaminskih receptora u brojnim upalnim poremećajima (3)

Figure 2
Histamine H_4 receptor role in a number of inflammatory disorders (3)

Tablica 1.
Liječenje urtikarije i angioedema (9)
Table 1
Treatment of urticaria and angioedema (9)

Lijek/Drug	Doza/Dose	Učestalost/Frequency
ANTIISTAMINICI, H ₁ (2. GENERACIJA)/ANTIISTAMINES, TYPE H ₁ (2nd GENERATION)		
Fexofenadine	6-11 god/yr: 30 mg	2 × dnevno/bid
	>12 god/yr: 60 mg	
	Odrasli/Adult: 180 mg	Jednom dnevno/Once daily
Loratadine	2-5 god/yr: 5 mg	Dnevno/qd
	>6 god/yr: 10 mg	
	6-11 mj/mo: 1 mg	Dnevno/qd
Desloratadine	1-5 god/yr: 1,25 mg	
	6-11 god/yr: 2,5 mg	
	>12 god/yr: 5 mg	
Cetirizine	6-24 mj/mo: 2,5 mg	6-12 mj/mo: jednom dnevno/once daily
	2-6 god/yr: 2,5-5 mg	12-24 mj/mo: 1-2 dnevno/daily
	>6 god/yr: 5-10 mg	2-12 god/yr: jednom dnevno/once daily
ANTIISTAMINICI, H ₂ /ANTIISTAMINES, TYPE H ₂		
CIMETIDINE	DOJENČE: 10-20 MG/KG/DAN INFANTS: 10-20 MG/KG/DAY;	PODIJELJENO SVAKIH DIVIDED Q6-12 HR
	Djeca/Children: 20-40 mg/kg/day	
Ranitidine	1 mj/mo-16 god/yr: 5-10 mg/kg/day	Podjeljeno svakih/Divided q12 hr
Famotidine	3-12 mj/mo: 1 mg/kg/day	Podijeljeno svakih/Divided q12 /hr
	1-16 god/yr: 1-2 mg/kg/day	
LEUKOTRIENSKI ANTAGONISTI/LEUKOTRIENE PATHWAY MODIFIERS		
Montelukast	12 mj/mo-5 god/yr: 4 mg	Jednom dnevno/Once daily
	6-14 god/yr: 5 mg;	
	>14 god/yr: 10 mg	
Zafirlukast	5-11god/yr: 10 mg	2 × dnevno/bid
IMUNOMODULATORI/IMMUNOMODULATORY DRUGS		
Cyclosporine	4-6 mg/kg/day	Jednom dnevno/Once daily
Sulfasalazine	>6 god/yr: 30 mg/kg/day	Podijeljeno svakih/Divided q6 hr(‡)
IVIG	400 mg/kg/day	5 dana zaredom/consecutive days

neurotransmitera te nadzor kretanja histamina. Rinitis je za sada jedina indikacija gdje se radi pretkliničko istraživanje antagonista H₄-receptora (4).

Prva generacija antihistaminika (hidroxyzine, diphenhydramine, chlorpheniramine, terfenadine) povezuje se sa značajnom sedacijom, antiholinergijskim učinkom i potencijalnim interakci-

jama s lijekovima (5, 6). Druga generacija antihistaminika (loratadine, cetirizine, ebastine, fexofenadine), uključujući novije preparate (levocetirizine, desloratadine) udružena je s manjim (cetirizine, levocetirizine) ili je bez sedacijskog učinka (desloratadine, fexofenadine, loratadine), manjim antiholinergijskim učinkom kao i manjom interreakcijom

s drugim lijekovima u usporedbi s prvom generacijom antihistaminika (6, 7). Značajna je spoznaja da prva generacija antihistaminika zauzima 50-90% H₁-receptora u mozgu, dok druga generacija zauzima 0-20% H₁-receptora u mozgu (6, 8). Zauzetost H₁-receptora u mozgu iznad 50% povezuje se s pospanošću i padom kognitivnih funkcija.

Racionalna primjena antihistaminika u liječenju urtikarije

U Tablici 1 navedeni su lijekovi koje koristimo u liječenju urtikarije i angioedema. Prema postupniku (10), koji je rezultirao iz panel diskusije tijekom Third International Meeting on Urticaria, *Urticaria 2008.*, u stvaranju kojeg su sudjelovali: Dermatology section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF) i World Allergy Organisation (WAO), lijek prve linije liječenja urtikarije predstavlja nova generacija nesedirajućih H₁-antihistaminika (nsAH) (10). Ukoliko prva linija liječenja (poslije 2

tjedna) ne polučí zadovoljavajuće rezultate, savjetuje se preći na drugu liniju odnosno povišiti dozu nsAH do četiri puta (Slika 3). Obrazloženje uz prvu liniju liječenja je: niska cijena, vrlo dobar sigurnosni profil te vrlo dobra potvrda učinkovitosti.

Mnogi kliničari primjenjuju u djece prvu generaciju sedacijskih H₁-antihistaminika kao lijek prvog izbora u liječenju smetnji s pretpostavljenom alergijskom podlogom stoga što bolje znaju njihov sigurnosni profil u usporedbi s antihistaminicima H₁-receptora druge generacije. U djece mlađe od 6 mjeseci nsAH nisu dopušteni. Preporuke za primjenu prve generacije H₁-antihistaminika nekada su manje jasne s obzirom da je njihova

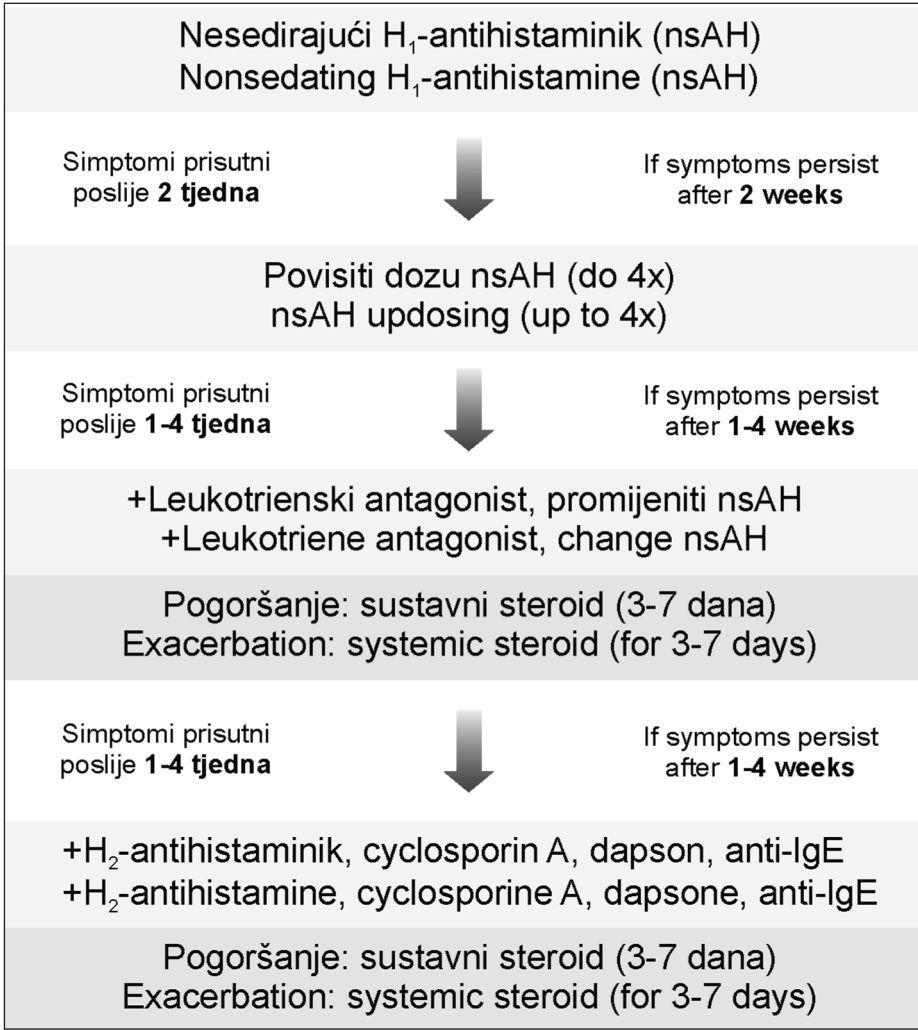
uporaba bila dozvoljena u vrijeme kada pravila farmaceutske industrije o dobroj kliničkoj praksi nisu bila tako stroga. Stroge preporuke prethodno iznesenih stavova postupnika o liječenju urtikarije upozoravaju na potrebu odvrćanja od liječenja s prvom generacijom H₁-antihistaminika u dojenčadi i djece (10). Shodno tome, u djece se savjetuje identično liječenje u prvoj liniji te povišenje doze (prilagođeno tjelesnoj masi) kao u odraslih (11).

Većina urtikarija u djece su idiopatske ili su fizikalnog karaktera. Također, urtikarijelna razbuktavanja u atopijskom dermatitisu u male djece obično su manifestacije alergije na hranu. Prvi korak u liječenju usmjeren je ka otkrivanju uzroka (što je otežano u kroničnoj urtikariji) i pogodujućih čimbenika. Trenutno savjetovana prva linija liječenja je peroralna primjena nesedirajućih H₁ antihistaminika. Ukoliko je potrebno, doza antihistaminika se može udvostručiti (u odraslih učetverostručiti), a alternativni tretman treba ostaviti kao dodatnu terapiju u bolesnika s lošim terapijskim odgovorom (12).

Često se u liječenju urtikarije u djece u kliničkoj praksi koristi sustavni kortikosteroid kao lijek prve linije. Takav pristup nije racionalan, niti je u skladu sa suvremenim preporukama o liječenju urtikarije prema kojima je sustavni kortikosteroid tek 4. stepenica, odnosno ukoliko se ne postigne kontrola simptoma upotrebom nsAH, niti podizanjem doze nsAH (do 2×), niti primjenom leutkotrienskih antagonista (10).

Racionalna primjena antihistaminika u liječenju alergijskog rinokonjunktivitisa

Antagonisti H₁ receptora su lijek prvog izbora u alergijskom rinokonjunktivitisu te se široko koriste pri samopomoći u oboljelih. Manje su učinkoviti pri oslobađanju blokade nosa nego kod curenja i svrbeža nosa, svrbeža očiju i eritema. U slučaju slabije kontrole simptoma, podvostručenje doze antagonista H₁ receptora je od manje koristi nego dodavanje topičkog intranazalnog glukokortikoida (INS) s obzirom na dugotrajno smanjenje upale nosne sluznice



Slika 3.
Postupnik za liječenje urtikarije (10)
Figure 3
Guidelines: management of urticaria (10)

(13). Analizom 26 kliničkih studija koje su zadovoljavale sve tražene ulazne kriterije Bachert je ustvrdio kako su desloratadine, fexofenadine i levocetirizine učinkoviti u olakšanju nazalne kongestije udružene s alergijskim rinitisom (AR), u usporedbi s placebom (14). Učinak po čima već od drugog dana, konstantan je i poboljšava se tijekom tretmana. Desloratadine, fexofenadine i levocetirizine su prikladni za liječenje kongestije nosa u bolesnika s AR.

Benninger je objavio rezultate ispitivanja 54 randomizirane, placebo-kontrolirane studije u više od 14.000 odraslih i 1.580 djece s AR (15). Rezultati potvrđuju da INS ostvaruju najveće poboljšanje nazalnih simptoma u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom (SAR). Dodatno, INS su učinkoviti u cjelodišnjem alergijskom rinitisu (PAR), no podaci su nepostojani, te oralni antihistaminici mogu biti jednako učinkoviti za neke bolesnike.

Zaključak Supportive Initiative for the Global Management of Allergy (SIGMA), multidisciplinarne grupe Belgijskih eksperata za liječenje AR po urađenoj reviziji literature, podupire stav o kontinuiranom dvojnog liječenju s H₁-antihistaminicima i intranazalnim kortikosteroidima djece oboljele od AR u cilju kontroliranja simptoma u razdoblju izloženosti alergenima. Nasuprot navedenom, ne savjetuje se kontinuirano liječenje tijekom razdoblja s neznatnim simptomima, s ciljem prevencije razvoja nove alergijske bolesti (16).

Primjena topičkih pripravaka antihistaminika (kapi za nos i oči)

Značajno poboljšanje nosnih i očnih pripravaka H₁-antihistaminika predstavlja njihov brzi početak djelovanja (u minuti) u liječenju alergijskog rinitisa i alergijskog konjunktivitisa te učinkovitost i sigurnost korištenja povišenih (do 4-četverostruko) doza oralnih H₁-antihistaminika druge generacije u liječenju kronične urtikarije. Novi H₁-antihistaminici uvedeni u kliničku upotrebu uključuju oralne pripravke (bilastin i rupatadin) i očne pripravke (alcaftadin i bepotastin). Klinička ispitivanja H₃-antihistaminika s poboljšanim dekonjestiv-

nim učinkom provedena su u bolesnika s alergijskim rinitisom. Ispituju se novi spojevi uključujući H₄-antihistaminike s protuupalnim učinkom u alergijskom rinitisu, atopijskom dermatitisu i drugim bolestima (17).

Topički antihistaminici s višestrukim djelovanjem (stabilizacija mastocita, protuupalno i antihistaminsko djelovanje) vjerojatno su najbolji izbor liječenja, zahvaljujući njihovom brzom djelovanju, sigurnosti i prikladnosti djelovanja. Oralni pripravci antihistaminika (prvenstveno druge generacije) pružaju adekvatan tretman nosnih simptoma udruženih s očnim u alergijskom rinokonjuktivitisu (18).

Racionalna primjena antihistaminika u liječenju bolesti kretanja

Najučinkovitiji lijekovi protiv bolesti kretanja su centralno djelujući antiholinergici i H₁ antihistaminici; međutim, psihomotorne nuspojave ograničavaju njihovu upotrebu u vozača, pilota i brodske posade (19).

Racionalna primjena antihistaminika u liječenju astme

U kliničkoj se praksi nailazi na bolesnike s astmom koji se liječe antihistaminicima, samoinicijativno ili prema uputi njihovog liječnika. Ovaj svojevrsan "step-down postupak" nekada je posljedica neutemeljene "kortikosteroidofobije", kada se protuupalni lijek (obično inhalacijski kortikosteroid) "zbog štetnog djelovanja" zamijeni antihistaminikom. Koriste li antihistaminici u liječenju astme? Korist prve generacije antihistaminika ograničena je njihovim nuspojavama, to jest sedacijom i poremećajem kognitivnih funkcija. Druga generacija antihistaminika ima samo umjereni učinak na ublažavanje bronhospazma izazvanog histaminom, hladnim zrakom, tjelovježbom i bronhoprovokacijom alergenom, što upućuje da druga generacija antihistaminika kao monoterapija nema izravan utjecaj u liječenju astme. Studije su pokazale da kontrola alergijskog rinitisa antihistaminicima ima mali, indirektni učinak u kontroli simptoma astme (20).

Antihistaminici, antagonisti H₁ receptora, pokazali su se učinkovitim i sigurnim u djece i savjetuju se kao prva linija liječenja alergijskog rinitisa i urtikarije. Druga generacija antihistaminika ima bolji odnos rizik:korist od prve generacije. Stoga prvu generaciju antihistaminika treba izbjegavati, odnosno njenu upotrebu u djece ograničiti koliko god je to moguće. Levocetirizin i fexofenadin su kod roditelja i liječnika izazvali značajno veće zadovoljstvo tijekom liječenja nego većina drugih antihistaminika što se tiče cjelokupne učinkovitosti, podnošljivosti, utjecaja na pospanost djeteta i školske aktivnosti (21).

Racionalna primjena antihistaminika u liječenju atopijskog dermatitisa

Atopijski dermatitis je najčešća kronična upalna bolest kože u djetinjstvu i njena prevalencija je u porastu diljem svijeta. Djeca s atopijskim dermatitisom često primaju antihistaminike. Koliko je to opravdano s obzirom da su topički kortikosteroidi lijekovi prve linije u liječenju atopijskog dermatitisa, dok se topički inhibitori kalcineurin smatraju drugom linijom lijekova u bolesnika starijih od 2 godine (22).

Sistemske antihistaminici blokiraju H₁ receptore u koži čime smanjuju histaminom izazvani svrbež. Kako je histamin samo jedan od medijatora koji izazivaju svrbež, korist od antihistaminske terapije je minimalna. S obzirom da je svrbež intenzivniji noću, sedacijski antihistaminici (hydroxyzin, duphenhydramin) primijenjeni prije spavanja mogu imati smirujući učinak. U stanjima s jakim noćnim svrbežom, može se primijeniti kratkotrajna kura doxepin-hydrochlorida, tricikličkog antidepresiva s H₁- i H₂- blokirajućim učinkom. Novi nesesdirajući antihistaminici mogu biti od koristi malom broju bolesnika (kombinacija AD s urtikarijom) (23, 24).

Carbone je analizirao dostupne terapijske postupke u literaturi (1950. do 2010. god.) za djecu liječenu od atopijskog dermatitisa (25). U zaključku nema antihistaminika među prva 3 savjetovana terapijska pristupa: 1. U djece oboljele od atopijskog dermatitisa savjetuju se emolijensi bez obzira na simptome. 2.

Topički kortikosteroidi smanjuju upalu i svrbež udružen s atopijskim dermatitisom. 3. Calcineurinski inhibitori mogu biti zamjena u djece starije od 2 god. koja nisu povoljno odgovorila na topičke kortikosteroide.

Zaključak

Racionalna upotreba antihistaminika prvenstveno je utemeljena u liječenju alergijskog rinokonjunktivitisa, urtikarije i angioedema u djece te u prevenciji bolesti kretanja. Upotrebu prve generacije antihistaminika, zbog popratnog sedacijskog učinka, treba izbjegavati u djece. Naprotiv, druga generacija nesesacijskih antihistaminika, posebno novijih (fexofenadin, levocetirizin, desloratadin) je pogodna za liječenje alergijskih stanja. Posebno je to prihvatljivo u suvremenom postupniku liječenja urtikarije, gdje se dnevna doza može povisiti i do četverostruke, bez izglednih nuspojava. Postoje granična stanja u kojima je upotreba antihistaminika opravdana, premda nije toliko učinkovita. Prvenstveno se to odnosi na primjenu antihistaminika u atopijskom dermatitisu, s ciljem bolje kontrole svrbeža, naročito kada se javlja u kombinaciji s urtikarijom.

LITERATURA

- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, ur. Farmakologija, 5. izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006; 229-54.
- Dale MM. Summary of section on mediators. U: Dale MM, Foreman JC, FAN T-P, ur. Textbook of immunopharmacology, 3. izd. Oxford: Blackwell Scientific, 1994; 206-7.
- Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H₄ receptor in immune and inflammatory disorders. Br J Pharmacol. 2009; 157 (1): 24-33.
- Takahashi Y, Kagawa Y, Izawa K, Ono R, Akagi M, Kamei C. Effekt of histamine H₄ receptor antagonist on allergic rhinitis in mice. Int Immunopharmacol 2009; 9 (6): 73.
- Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. Arch Dermatol. 1999; 135 (12): 1522-5.
- Simons FE. Advances in H₁-antihistamines. N Engl J Med. 2004; 351 (21): 2203-17.
- Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Dermatol. 2001; 40 (1): 72-6.

- Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y et al. Brain histamine H receptor occupancy of orally administered antihistamines measured by positron emission tomography with (11)C-doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy subjects: a comparison of olopatadine and ketotifen. Br J Clin Pharmacol. 2006; 61 (1): 16-26.

- Atkins D, Frank MM, Dreskin SC, Leung DYM. Urticaria (Hives) and angioedema. U: Kliegman RM, Stenton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, ur. Nelson Textbook of pediatrics, 19. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011; 811-6.

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, WalterCanonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009; 64: 1427-43.

- Pavlov N. Terapijski pristup djetetu s urtikarijom. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Alergijske bolesti. KBC Split, Split 2010; 146-54.

- Oranje AP. Management of urticaria and angioedema in children: new trends. G Ital Dermatol Venereol. Dec 2010; 145 (6): 771-4.

- Estelle F. Simons: Antihistamines. U: R.Kaplan A.P. ur. Allergy, 2 izd. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 679-92.

- Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. Clin Ther. 2009; 31 (5): 921-44.

- Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, Chipps B, Ferguson B, Krouse J et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104 (1): 13-29.

- Church MK, Watelet JB. Belgian SIGMA Group. Treating allergic rhinitis: continuous versus on-demand regime? Executive summary of the Supportive Initiatives for the Global Management of Allergy (SIGMA): report from the Belgian Working Group. B-ENT. 2009; 5 (12): 1-25.

- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (6): 1139-50.

- del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M et al. Allergic conjunctivitis and H₁ antihistamines. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19 (1): 11-8.

- Shupak A, Gordon CR. Motion sickness: advances in pathogenesis, prediction, prevention, and treatment. Aviat Space Environ Med. 2006; 77 (12): 1213-23.

- Larsen JS. Do antihistamines have a role in asthma therapy? Pharmacotherapy. 2001; 21 (3): 28-33.

- Ferrer M, Morais-Almeida M, Guizova M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. Clin Drug Investig. 2010; 30 (1): 15-34.

- Horii KA, Simon SD, Liu DY, Sharma V. Atopic dermatitis in children in the United States, 1997-2004: visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patterns. Pediatrics. 2007; 120 (3): 527-34.

- Leung DYM. Atopic dermatitis (atopic eczema). U: Kliegman RM, Stenton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, ur. Nelson Textbook of pediatrics, 19. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011; 801-7.

- Puizina-Ivić N. Atopijski dermatitis. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Alergijske bolesti. KBC Split, Split 2010; 19-27.

- Carbone A, Siu A, Patel R. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management. Ann Pharmacother. 2010; 44 (9): 1448-58.

Summary

RATIONAL USE OF ANTIHISTAMINES IN ALLERGOLOGY

N. Pavlov

Antihistamines play an important role in the pathogenesis of early phase in allergic response. They mediate through four types of histamine receptors: H_1 , H_2 , H_3 and H_4 modifying the histamine-mediated immune response and chronic inflammation. Some H_1 -receptors antagonist have marked effects on the central nervous system, what is usually considered as their side-effect. Major clinical impact of H_2 receptors antagonist is on secretion of gastric acid. H_3 -receptors antagonists are associated with inhibition of neurotransmitter release and rhinitis is currently the only clinical interest of researches done on H_4 -receptor antagonists. First-generation of antihistamines (hydroxyzine, diphenhydramine, chlorpheniramine, terfenadine) is associated with significant sedation, anticholinergic effects and potential drug interactions. The second-generation of antihistamines (loratadine, cetirizine, ebastine, fexofenadine) has smaller or no sedation effect (desloratadine, fexofenadine, loratadine), less anticholinergic effect and minor interaction with other drugs. Antihistamines, H_1 receptor antagonists are the first line treatment of allergic rhinitis, conjunctivitis and urticaria in children and are effective against motion sickness. New guidelines for treating urticaria in children suggest doubling (in adults quadruple) doses of antihistamines, if necessary. It is important to avoid the most common errors during treatment with antihistamines and follow recommendations on avoiding use of first-generation antihistamines in children due to sleepiness and cognitive decline, because drug captures 50-90% of H_1 -receptors in the brain.

Descriptors: ANTIHISTAMINICS, CHILD, ALLERGIC DISEASES

Primljeno/Received: 20. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 4. 2012.