

Chronická spontánní kopřivka, léčba antihistaminiky

Iva Karlová

Klinika chorob kožních a pohlavních Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc

Chronická spontánní kopřivka je charakterizována výsevem pomfů a/nebo angioedému trvajícího déle než 6 týdnů, výsevy mohou přetrvávat měsíce i roky. Toto onemocnění může vést k výraznému zhoršení kvality života. Dle současných mezinárodních doporučení jsou lékem první volby nesedativní H1 antihistaminika II. generace. Při nedostatečném terapeutickém efektu standardní dávky H1 antihistaminik II. generace je doporučeno navýšení až na čtyřnásobek této dávky.

Klíčová slova: chronická spontánní kopřivka, antihistaminika, navýšení standardní dávky.

Chronic spontaneous urticaria, treatment with antihistamines

Chronic spontaneous urticaria is characterized by recurrent wheals lasting more than 6 weeks, it can persist for months or years. The disease can lead to a significant worsening in the quality of life. According to recent guidelines second-generation non-sedative antihistamines are the first-line treatment. If the therapeutic effect of the standard dose of antihistamines is insufficient, it is recommended to up-dose to 4-fold.

Key words: chronic urticaria, antihistamines, up-dosing.

Kopřivka je onemocnění charakterizované recidivujícím výsevem pomfů a/nebo angioedému. Pomfy se objevují denně nebo téměř denně na různých částech těla. Jednotlivé projevy mizí od 20 minut po výsevu do 24 hodin a znovu se objevují na jiných místech, jejich průměrná doba trvání je 3–8 hodin. Angioedémy trvají déle, odeznívají do 72 hodin. Kopřivka se dělí na akutní a chronickou. Základním kritériem je doba trvání. Chronická kopřivka trvá déle než 6 týdnů a dále se dělí na chronickou indukovanou urtikárii a chronickou spontánní urtikárii (CSU). Prevalence chronické kopřivky v populaci je odhadována na 1 % (1).

Chronická spontánní kopřivka může být reakcí na infekci, v etiologii může hrát roli intolerance či autoreaktivita. V léčbě je nutno vyloučit možné vyvolávající faktory, léčit infekce a zánětlivé procesy.

Z infekcí hrají roli nejčastěji virové i bakteriální infekce horních i dolních dýchacích cest, infekce *Helicobacter pylori*, dentální infekce, parazitózy.

V případě intolerance dochází k přímé aktivaci mastocyty látkami s nízkou molekulární hmotností, které se mohou přímo vázat na speciální receptor na mastocytech (Mas related G protein coupled receptor X2), čímž dochází k uvolnění mediátorů (např. histaminu, tryptázy...) z granul mastocytů (2).

Autoimunita je dnes považována za nejčastější příčinu CSU. V etiopatogenezi se uplatňují 2 typy autoimunitních reakcí, I. typ přecitlivělosti dle Coombse a Gella zprostředkovaný IgE, tzv. autoalergie, a II. typ přecitlivělosti zprostředkovaný IgG, tzv. autoimunita (1).

Diferenciálně diagnosticky je třeba na prvním místě zvažovat urtikariální vaskulitidu, u níž pomfy přetrvávají 24 hodin a mohou zanechávat pigmentace. Subjektivně spíše pálí a bolí. Při provedení probatorní excize je histologicky prokázána leukocytoklastická vaskulitida. Výskytem pomfů jsou charakterizovány také makulózní kožní mastocytóza (urticaria pigmentosa), námahou indukovaná anafylaxe a syndrom Schnitzlerové, pro který jsou charakteristické recidivující urtikariální exantémy a monoklonální gamapatie, rekurentní ataky horečky, bolesti kostí a svalů, artralgie nebo artritida a lymfadenopatie. Mezi vzácné syndromy, které se manifestují výskytem pomfů, patří periodické syndromy asociované s kryopyrinem (urtikariální exantém, recidivující ataky horečky, artralgie nebo artritida, záněty oční, únava, bolest hlavy), Gleichův syndrom (epizodický angioedém s eosinofilií a Wellsův syndrom (granulomatózní dermatitida s eosinofilií). Hereditární angioedém je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované poruchou komplementového systému, angioedém je zprostředkovaný bradykininem.

MUDr. Iva Karlová

Klinika chorob kožních a pohlavních Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc
Iva.Karlova@fnol.cz

Cit. zkr.: Čes. slov. Farm. 2024;1(73):13-15

Článek přijat redakcí: 8. 1. 2024

Článek přijat po recenzích: 7. 3. 2024

Lékem první volby CSU jsou nesedativní H1 antihistaminika (AH) druhé generace ve standardní dávce. U více než poloviny pacientů je tato léčba nedostačující, proto je doporučeno navýšit dávku nesedativních H1 AH až na čtyřnásobek standardní dávky.

U kopřivky, u kterých příznaky přetrvávají i při navýšené dávce AH, je doporučena 2. linie terapie, do níž patří dle současných mezinárodních doporučení biologická léčba omalizumabem. 3. linií terapie představuje cyklosporin A (1).

Antihistaminika jsou nejpoužívanějšími léky v terapii kopřivky. Účinek AH je založen na blokování aktivity histaminových receptorů.

Po aktivaci mastocytů a bazofilních granulocytů různými mechanismy dochází k uvolnění zásobních mediátorů z těchto buněk. Nejvýznamnějším vazoaktivním mediátorem je histamin, jenž se váže na histaminové receptory H1–H4. Nejdůležitější jsou receptory H1, které se nalézají v hladké svalovině, na endotelu cév, v mozku, v periferních nervových zakončeních, na různých krevních buňkách. Po uvolnění histaminu dochází v kůži k vazodilataci, zvýšené permeabilitě venul, migraci buněk do urtikariálních lézí a aktivaci senzorického nervu.

Vývojově starší AH jsou označována jako AH I. generace, mají antihistaminový účinek, ale protože pronikají hematoencefalickou bariérou, působí také sedativně. V dnešní době jsou používána pouze v případech, kdy je požadován sedativní účinek. Mezi nejvýznamnější AH I. generace patří např. bisulepin, dimetinden, hydroxyzin, promethazin (3).

Zásadní význam v terapii CSU však představují nesedativní H1 AH II. generace, jejich průchod přes hematoencefalickou bariéru je omezený, a proto nemají žádné nebo jen minimální sedativní účinky. Nejnovější H1 AH II. generace (viz níže) působí i imunomodulačně, redukuje preformované i novotvořené mediátory, cytokiny i chemokiny (4, 5)

V první linii terapie jsou nesedativní H1 AH II. generace používána ve standardní dávce. Nejsou dostupná data pro preferenci určité látky. Pokud užití standardní dávky AH nemá dostačující terapeutický účinek, je podle současných guidelines doporučeno navýšit standardní dávku nesedativních H1 AH II. generace až na čtyřnásobek standardní dávky (1).

Pacienti, kteří neodpovídají na standardní dávku AH, mají až 60% šanci, že dosáhnou lepší terapeutické odpovědi při vyšší dávce. Je však třeba pacienty poučit, že je nutno užívat AH kontinuálně. Bylo potvrzeno, že pravidelná denní medikace AH je v terapii CSU více účinná než užívání AH nárazově pouze při výsevu kopřivky (6, 7).

V terapii CSU jsou nejvíce používána následující H1 AH II. generace:

Loratadin a desloratadin

Desloratadin má 10× větší účinnost než loratadin, ze kterého je odvozen. Jde o vysoce selektivní AH s protizánětlivými účinky, snižuje uvolňování cytokinů a chemokinů z mastocytů a bazofilních granulocytů. Standardní dávka loratadinu je 10 mg a desloratadinu 5 mg (3).

Cetirizin a levocetirizin

Levocetirizin je odvozen od cetirizinu, má 2× vyšší účinnost, je minimálně metabolizován.

V randomizované, dvojité zaslepené studii byla analyzována účinnost zvyšování dávek levocetirizinu a desloratadinu až do hodnoty, při které bylo dosaženo kontroly onemocnění. Do studie bylo zařazeno 80 pacientů, 40 pro každé antihistaminikum. Dávky začínaly na 5 mg a zvyšovaly se týdně na 10 a 20 mg, až dokud nebyly příznaky onemocnění kontrolovány. Třináct pacientů bylo bez příznaků při dávce 5 mg (9 levocetirizin vs. 4 desloratadin), 28 reagovalo na vyšší dávky 10 mg (8/7) a 20 mg (5/1). Z 28 pacientů nereagujících na 20 mg desloratadinu bylo 7 bez příznaků při užívání 20 mg levocetirizinu. Žádný z 18 pacientů nereagujících na levocetirizin nereagoval na 20 mg desloratadinu. Zvyšování dávek antihistaminik zlepšilo kvalitu života, ale nezvyšilo somnolenci (8).

Fexofenadin

Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná studie srovnávala fexofenadin s placebem u 439 pacientů léčených fexofenadinem v dávkách 20 mg, 60 mg, 120 mg a 240 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů. Všechny dávky fexofenadinu byly statisticky lepší než placebo ve zmírnění pruritu a výsevu pomfů. Došlo také k menšímu narušení spánku a denních aktivit než u placeba. Dávky 240 mg podávané dvakrát denně snížily nejúčinněji prurit. Výskyt nežádoucích účinků byl ve všech skupinách podobný, nejčastěji byla hlášena bolest hlavy (9).

Bilastin

Není metabolizován v játrech ani v ledvinách, nezatěžuje pacienty s poruchou funkce jater a ledvin. Standardní dávka je 20 mg, byla potvrzena účinnost a bezpečnost čtyřnásobné dávky (80 mg/den) (3).

Ve studii z roku 2018 byly sledovány účinky bilastinu v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg denně ve třech po sobě následujících dvoutýdenních obdobích. Aktivita onemocnění byla hodnocena dle týdenního Urticaria Activity Score (UAS7). Celkem 29 pacientů s CSU bylo léčeno počáteční dávkou 20 mg, která byla po 2 týdnech u pacientů s nedostatečným efektem UAS7 > 3 zvýšena na 40 mg, dle stejných kritérií bylo postupováno o 2 týdny později s dávkou 80 mg. Autoři dospěli k závěru, že bilastin ve standardní dávce je účinný a že zvýšení dávky na dvojnásobek, pokud nedojde ke zlepšení při použití standardní dávky, se zdá být pro většinu pacientů dostatečné. Únavu udávalo 6 pacientů, kteří dostávali 20 mg bilastinu, pouze 1 při dávce 40 mg a 1 při dávce 80 mg (10).

Rupatidin

Působí mechanismem dvojího účinku. Jednak jako antagonist H1 receptorů, jednak jako blokátor receptorů pro PAF (trombocyty aktivujícího faktoru), který je syntetizován v buňkách až při alergické reakci, navozuje vazodilataci a zvýšenou cévní permeabilitu (11). Ve studii srovnávající účinnost standardní dávky rupatidinu 10 mg a zvýšené dávky 20 mg vyvolaly obě významně lepší odpověď ve srovnání s placebem (zmírnění pruritu, průměrného počtu pomfů). U zvýšené dávky 20 mg dosáhlo 75% zlepšení více pacientů (12).

Dle retrospektivní studie publikované v r. 2011, která hodnotila efekt zvýšené dávky AH, 75 % pacientů profitovalo ze zvýšené dávky AH II. generace. Ve ¾ pacientů neuváděli vyšší frekvenci vedlejších nežádoucích účinků ve srovnání se standardní dávkou AH.

Z nežádoucích účinků byla největší pozornost věnována možnosti tlumivého efektu vyšších dávek těchto léků. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v sedativním účinku mezi standardní a vyšší dávkou AH (13).

Pro výše uvedené existují dvě možná vysvětlení. Jednak úleva od pruritu může vést k následně lepší kvalitě spánku, která není následována útlumem během dne, jednak se může vyskytnout tolerance CNS k sedativnímu účinku AH, která jsou užívána delší dobu (14, 15).

LITERATURA

1. Zuberbier T, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734-766.
2. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:56.
3. Bystroň J. Antihistaminika v léčbě alergického zánětu, *Remedia*. 2014, 25.
4. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, et al. Consensus group of new generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1305-1324.
5. Járegui I, Ferrer M, Montoro J. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:41-52.
6. Ferrer M, Sastre J, Járegui I, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):34-39.
7. Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al. Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta dermatol venerol*. 2013;93:168-174.
8. Staevska M, Popov TA, Kramalimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:676-8.
9. Finn AF, Kaplan AP, Fretwell R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(5):1071-8.
10. Weller K, Church MK, Hawro T, et al. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. *Allergy*. 2018;73(10):2073-5.
11. Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatidine, a new potent orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280:114-121.
12. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatidine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1088-9.
13. Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. H1-Antihistamine Up-Dosing in Chronic Spontaneous Urticaria: Patients Perspective of Effectiveness and Side Effects – A Retrospective Survey Study. www.plosone.org. 2011;6(9):e23931.
14. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, et al. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:511-515.
15. Vester JC, Volkerts ER. Antihistamine and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Asthma Immunol*. 2004;92:294-303.

Závěr

Nesedativní H1 antihistaminika II. generace jsou základním lékem v terapii kopřivky. Pokud není účinek standardní dávky dostatečný, je doporučeno ji dle mezinárodních doporučení zvýšit až na čtyřnásobek. Několika studiemi byla potvrzena účinnost zvýšených dávek antihistaminik. Je však nutno upozornit, že přesto, že jsou AH II. generace považována za nesedativní, u části pacientů mohou útlum navozovat a tento se může při zvýšení dávky antihistaminik zesilovat.