

Přehled H_1 antihistaminik určených nejen pro sezónní pylovou alergii

Martin Doležal

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze

Nová H_1 antihistaminika bez sedativního působení a s redukovanými vedlejšími účinky znamenají výrazný pokrok v terapii alergických chorob (polinóza, kopřivky, ekzém, anafylaxe). Svým mechanismem účinku blokují nežádoucí účinky histaminu a svými imunomodulačními efekty zasahují tlumivě do rozvoje alergického zánětu, a tím působí nejen terapeuticky, ale i preventivně. V přehledu jsou zmíněny dosud známé typy histaminových receptorů, je uvedena názvoslovná poznámka a nakonec jsou diskutovány jednotlivé chemické skupiny H_1 antihistaminik z farmaceuticko-chemického hlediska. Připojeny jsou vybrané chemické struktury novějších léčiv (bilastin a rupatadin určené pro perorální aplikace; bepotastin a alcaftadin pro topické aplikace) a také přehled registrovaných léčiv v ČR z této farmakoterapeutické skupiny.

Klíčová slova: histamin, antihistaminika.

Overview of H_1 antihistamines intended not only for seasonal pollen allergy

Novel H_1 antihistamines without sedative effects and with reduced side effects represent a major progress in the treatment of allergic conditions (pollinosis, urticaria, eczema, anaphylaxis). They block adverse effects of histamine with their mechanism of action and inhibit the development of allergic inflammation with their immunomodulatory effects, thus having not only therapeutic, but also preventive effect. The types of histamine receptors known to date are mentioned, a terminological note is presented and individual chemical groups of H_1 antihistamines are discussed from a pharmaceutical-chemical perspective. Also included are selected chemical structures of newer drugs (bilastine and rupatadine intended for oral administration; bepotastine and alcaftadine for topical administration) as well as an overview of drugs of this pharmacotherapeutic group registered in the Czech Republic.

Key words: histamine, antihistamines.

Prakt. lékař. 2012; 8(2): 55–61

Pylová alergie (senná rýma, polinóza) je multisystémové onemocnění, jehož výskyt ve světě i v České republice od druhé poloviny 20. století postupně stoupá. Jejím nejčastějším projevem je alergická rhinokonjunktivitida – alergická rýma (zánět nosní mukózy) a alergický zánět očních spojivek. Jedná se o zánětlivé onemocnění, které se může vyskytovat jednak samostatně, jednak současně s astmatem. K dispozici jsou léčiva charakteru H_1 antihistaminik, popř. nesteroidní či steroidní antileukotrienika, která je možno aplikovat buďto celkově, popř. lokálně (přípravky určené k nosní a oční aplikaci) v kombinaci s dekongestanty (α -sympatomimetika, vazokonstriční látky). Některá z těchto léčiv lze podávat i preventivně (1, 2). Ve výzbroji alergologa pro terapii alergické rhinokonjunktivitidy se budou stále více uplatňovat i biologika (monoklonální protilátky, rekombinantní alergeny, konjugované DNA vakcíny či perorální a sublinguální imunoterapeutika) (3). Tento přehled se bude zabývat klasickými „malými molekulami“ H_1 antihistaminik, jejichž vývoj za posledních sedmdesát let zaznamenal značný pokrok.

Histamin

Histamin je mediátor časně imunitní odpovědi organismu, řadíme jej mezi autakoidy, tj. látky

endogenního původu. Tyto tzv. lokální hormony se vyznačují krátkodobým působením blízko místa svého vzniku, jsou nezávislé na krevní cirkulaci. Histamin se účastní celé řady fyziologických pochodů, které stále nejsou dostatečně objasněny. Působí na hladké svalstvo, způsobuje intenzivní kontrakce dělohy, rozšiřuje cévy, a tím snižuje krevní tlak, v žaludku stimuluje sekreci žaludeční šťávy, v CNS působí v roli neuromediátoru, kde mj. potlačuje zvracení, závratě a kinetózy (4). Intenzivně je studována role histaminu u lidských nádorů, např. při potenciální léčbě radioindukovaných metastáz, nádorů prsu (5, 6). Histamin se vyskytuje v bílých krvinkách (basofily), v mastocytech, v thymu či v kostní dřeni. Jeho nadměrné uvolnění (dekarboxylací L-histidinu) způsobuje zúžení průdušek, kopřivku a další typické projevy zánětlivé a alergické reakce (7). V časně fázi alergické reakce je histamin součástí komplexního působení dalších mediátorů a cytokinů, jejichž význam u některých chorob převažuje (například leukotrieny u astmatu). Dominantní úlohu si histamin stále uchovává v časně fázi alergické rýmy a kopřivky (7). Je třeba zmínit achirální strukturu histaminu (obrázek 1), nepřekvapuje tedy, že agonisté či antagonisté histaminových receptorů mohou být rovněž achirální (typické je to především ve skupině H_2 antagonistů). U H_1

antihistaminik se však s několika chirálními léčivy setkáme, např. klemastin byl uveden do praxe jako R -(+)-izomer a cetirizin, původně uvedený jako racemická směs, je nyní k dispozici běžně jako levocetirizin.

Histaminové receptory

Antihistaminika jsou léčiva, která antagonizují působení histaminu na specifických histaminových receptorech, H_1 receptory byly objeveny v endotelu cév a na povrchu hladké svaloviny r. 1966 (8), H_2 receptory v žaludeční sliznici byly popsány r. 1972 (9). Podle mechanismu účinku (charakteru receptoru) byly rozděleny na vývojově starší H_1 antihistaminika (terapie alergických stavů) a novější H_2 antihistaminika (antagonizování tvorby žaludeční šťávy). Později byly identifikovány receptory H_3 (mj. v presynaptických neuronech v mozku, v eozinofilech, v plicích, v kardiovaskulárním systému, 1983) (10) a H_4 (v kostní dřeni a v plicích, 2000) (11). H_3 a H_4 receptory můžeme označit jako receptory imunitního systému a zároveň jako další významné cíle protizánětlivé terapie, včetně terapie pylové alergie (1).

Názvosloví antihistaminik

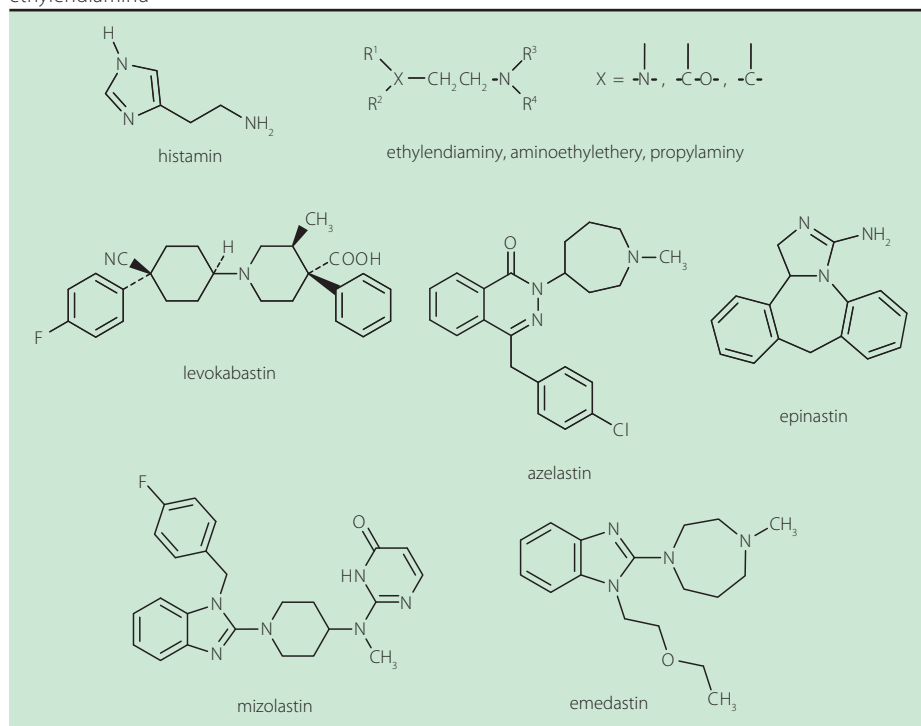
Názvoslovná komise Světové zdravotnické organizace používá pro tvorbu nových meziná-

rodních nechráněných názvů (INN, International Nonproprietary Names) ve skupině tricyklických H_1 antihistaminik koncovku **-(a)tadin** (loratadin, desloratadin, olopatadin, rupatadin či alkaftadin). Pro ostatní H_1 antihistaminika je pak určen morfém (přípona) **-astin** (emedastin, epinastin, moxastin, klemastin, akrivastin, ebastin, karebastin, bepotastin, bilastin, akrivastin, levokabastin, mizolastin, azelastin). Přípona **-ast** je využívána pro léčiva charakteru antiastmatik či antialergik, která však primárně nepůsobí jako antihistaminika, týká se to např. nesteroidních antileukotrienik, tzv. „lukastů“ (montelukast, pranlukast, cinalukast, pobilukast), dále skupiny selektivních inhibitorů fosfodiesterasy typu 4 (PDE₄) „milastů“ (cilomilast, roflumilast) či další skupiny antiastmatik – antagonistů thromboxanového receptoru A_2 (TXA₂) „trodistů“ (seratrodast). Pro H_2 antihistaminika je pak vyhrazena koncovka **-tidin** (cimetidin, donetidin, lupitidin, ranitidin), zatímco u H_3 antihistaminik se setkáme se sufixem **-isant** (cipralisant) (12).

H_1 antihistaminika

Antihistaminika specificky blokují histaminové receptory na cílových buňkách. Éru antihistaminik můžeme datovat od r. 1937, kdy pracovníci Pasteurova institutu zjistili u nově syntetizovaných spasmolytik rovněž antihistaminové účinky. Byl tak odstartován rozsáhlý výzkum antihistaminik, který přinesl řadu významných objevů (13). H_1 antihistaminika blokují účinky histaminu na H_1 receptorech a zabráňují tak vazodilataci, edémům, poklesu krevního tlaku a spastickým účinkům histaminu na trávicí ústrojí a bronchy. Z chemického hlediska to jsou relativně stabilní terciární aminy, novější léčiva mají často charakter amfoterů. Společný základ struktury H_1 antihistaminik lze vyjádřit klasickým obecným vzorcem (obrázek 1). Substituenty R^1 a R^2 jsou nejčastěji aromatického či heteroaromatického charakteru. Podle použitého článku X se H_1 antihistaminika rozlišují na tři základní typy: **ethylendiaminy** ($X = >N-$, může být zároveň součástí piperidinu či piperazinu), **aminoethylethery** ($X = >CH-O-$) a **propylaminy** ($X = >CH-$). V rámci skupiny propylaminových derivátů se používají také analoga s dvojnou vazbou, odvozená od allylaminu či propyldenaminu. Spojovací řetězec mezi X a terciárním dusíkem je zpravidla tvořen dvěma uhlíky. V případě, kdy je tento součástí cyklu, může obsahovat i uhlíky tři. Substituenty R^3 jsou zpravidla methylové skupiny, nicméně tato silitvorná dimethyl aminoskupina může být nahrazena i vhodným nasyceným dusíkatým

Obrázek 1. Struktury histaminu, obecného vzorce H_1 antihistaminik a vybraných antihistaminik typu ethylendiaminů

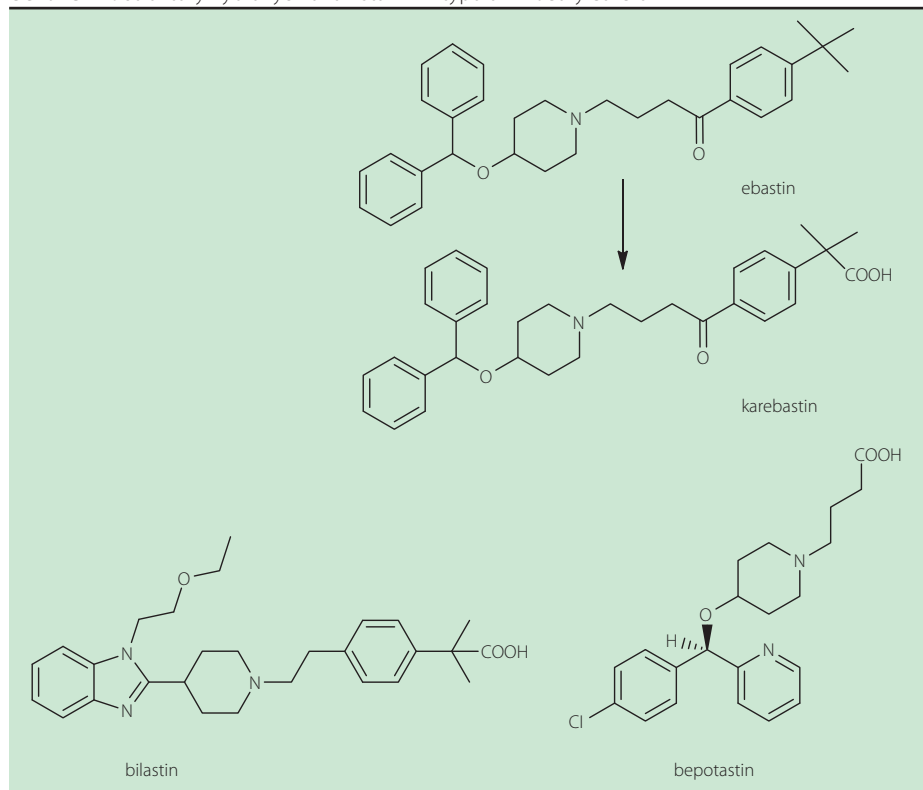
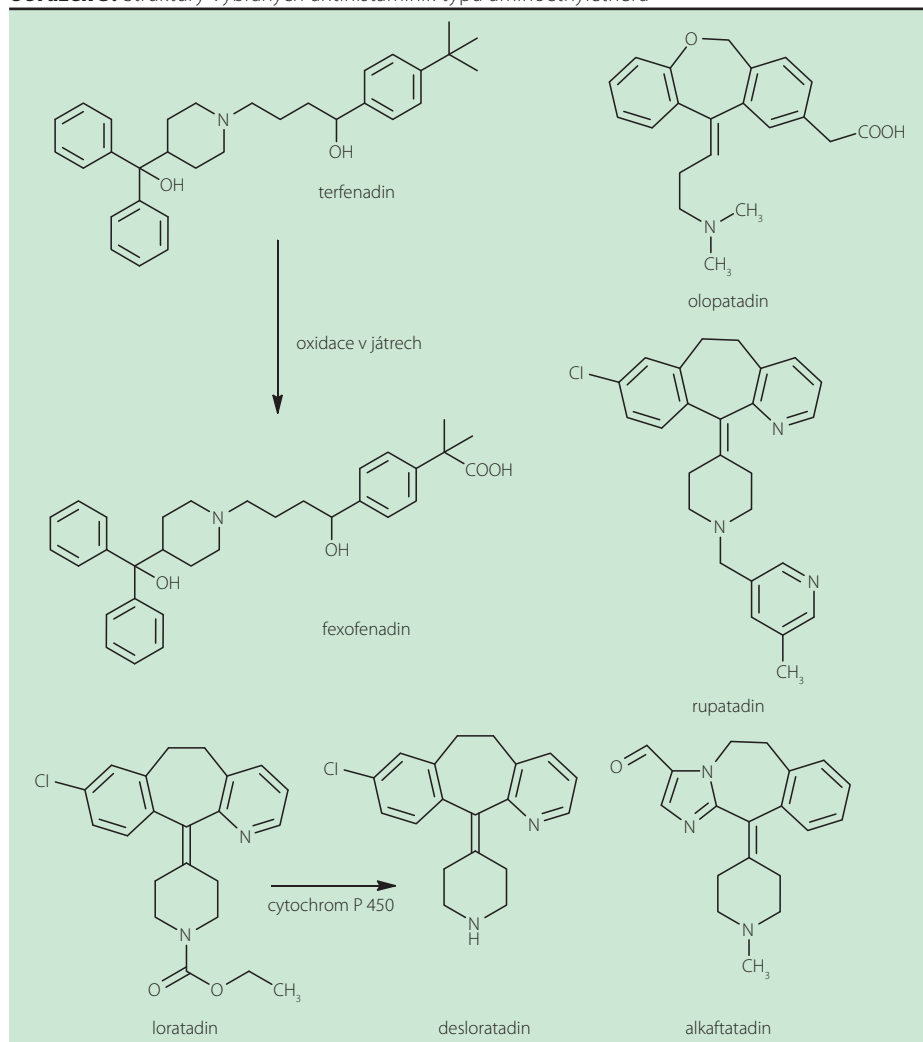


heterocyklem (piperazin, piperidin aj.) (14). H_1 antihistaminika vykazují též účinky, které nesouvisejí s blokádou H_1 receptorů, ale vyplývají ze strukturní podobnosti s léčivy jiných farmakoterapeutických skupin. Z těchto účinků lze uvést sedativní účinky, dále efekty neuroleptické, antiparkinsonické, anticholinergní či místně anestetické. Některé z uvedených aktivit mohou mít i terapeutický význam, jiné jsou nežádoucí. Z nežádoucích účinků nejvíce omezují použití antihistaminik centrální tlumivé efekty, a to zejména v případech, kde je výsledná ospalost na závadu (řízení motorových vozidel, obsluha strojů apod.). Jsou typické pro H_1 antihistaminika první generace, která se vyznačují relativně vyšší lipofilitou, jež usnadňuje jejich pronikání hematoencefalickou bariérou do centrálního nervového systému. Nověji se proto v terapii alergických onemocnění dává přednost antihistaminikům druhé generace. Jsou to látky, které vlivem vhodné hydrofilní substituce mají sníženou lipofilitu natolik, že do CNS pronikají jen velmi omezeně a prakticky neovlivňují žádné receptorové systémy v mozku. Látky tohoto typu se označují jako nesedativní, nebo též denní antihistaminika (např. astemizol, akrivastin, fexofenadin, levocetirizin, loratadin, desloratadin) (14).

Ethylendiaminy

Prototypem této skupiny antihistaminik se stal **fenbenzamin** (do praxe zaveden 1942),

jež byl prvním klinicky používaným H_1 antihistaminikem. Pozornost byla věnována i obměnám spojovacího řetězce. Účinná jsou i cyklická analoga vzniklá zapojením jednoho uhlíku a bazického dusíku do imidazolinového kruhu, jak je tomu u **antazolinu** (syntéza patentována 1948) (15). Propojením dusíků ethylendiaminového základu molekuly ethylenovým můstkem byly odvozeny **piperazinové analogy**. Jedná se o skupinu farmakologicky velmi zajímavých látek, u kterých antihistaminový účinek může být v závislosti na charakteru substituce na N(4) piperazinového jádra posunut k jiným aktivitám. Zatímco **chlorcyklizin** (syntetizován 1951), **cetirizin** (připraven 1982), nověji používán jako **levocetirizin** (účinnější levotočivý eutomer je v praxi od 2001) a **oxatomid** (připraven 1977) jsou účinnými H_1 antihistaminiky, tak u **cinnarizinu** (syntetizován 1959) při slaběji vyznačeném antagonistickém působení je vystupňován účinek periferní vazodilatační. Slabší H_1 antihistaminové účinky **meklozinu** (syntéza 1951) doplňuje účinek antiemetický. Slabým antihistaminikem je **hydroxyzin** (připraven 1959), který nalézá uplatnění jako anxiolytikum. Je třeba připomenout, že hydroxyzin v organismu podléhá metabolizaci na cetirizin. **Piperidinovým derivátem** je **levokabastin** (syntéza 1981, obrázek 1). Je to stereoselektivně účinný izomer ze čtyř možných geometrických izomerů kabastinu. Je určen k lokálnímu použití (nos, oči). Dalším piperidinovým derivátem a zároveň sloučeninou obsahující dvě

Obrázek 2. Struktury vybraných antihistaminik typu aminoethyletherů**Obrázek 3.** Struktury vybraných antihistaminik typu aminoethyletherů

guanidinové skupiny je **mizolastin** (přípraven 1987, obrázek 1), rozšířením piperidinového kruhu o jeden uhlík získáme azepinový derivát **azelastin** (syntetizován 1972, obrázek 1), který našel použití jako lokální antihistaminikum určené k nosní a oční aplikaci. Jako vyšší homolog piperazinových antihistaminik můžeme chápat **emedastin** (získán 1983, obrázek 1), který je významným zástupcem topických antihistaminik používaných ve formě očních kapek. V jeho molekule najdeme opět guanidinové uspořádání, které se vyskytuje i ve struktuře tetracyckického **epinastinu** (syntéza 1981, obrázek 1), rovněž používaného pro léčbu konjunktivitidy. Tento imidazolodibenzazepinový derivát má strukturně velmi blízko ke klasickému tricyckickému antihistaminiku promethazinu. Nejstaršími antihistaminiky ethylendiaminového typu jsou právě **deriváty fenothiazinu**. Pro antihistaminový účinek je optimální dvouuhlíkatý spojovací řetězec, který případně může být v poloze rozvětven, jak je tomu u **promethazinu** (příprava 1947). Prodloužení řetězce o methylenovou skupinu má za následek pokles antihistaminové aktivity a zvýšení aktivity neuroleptické. Pro fenothiazinovou řadu jsou typické silné tlumivé účinky CNS, sedativní vlastnosti promethazinu jsou terapeuticky využívány. Jiný typ cyklických analogů představují **deriváty 4-aminopiperidinu**. Z antihistaminik této podskupiny je u nás znám **thenalidin** (syntéza 1955) a dále **astemizol** (syntetizován 1979), u něhož je výrazně potlačena sedace, jednalo se o jedno z prvních „denních“ antihistaminik (13–15).

Aminoethylethery

Za základní látku této skupiny lze považovat **difenhydramin** (syntetizován 1947), jehož struktura se stala modelem pro řadu obměn. Z látek tohoto typu si pozornost zaslouží **moxastin** (1949, syntetizoval Protiva) a **embramin** (1959, Protiva), které jsou původními československými léčivy. Praktické uplatnění našly i cyklické analogy vzniklé zapojením části nebo celého spojovacího řetězce do vhodného nasyceného heterocyklu. V těchto případech bývá spojovací řetězec tvořen třemi uhlíky, jak je tomu u **klemastinu** (syntéza 1963) nebo **difenylypyralinu** (příprava 1949). Klasické aminoethylethery se vyznačují značným útlumem CNS. Ve snaze potlačit nežádoucí sedativní účinky byly připraveny kombinace s psychostimulačně působícím 8-chlor-teofylinem (tzv. hydrináty či teokláty). První sloučeninou tohoto typu se stal od difenyhydraminu odvozený **difenhydriinát**. Tato látka má

Tabulka 1. Přehled chemických skupin H₁ antihistaminik, účinných látek, ATC kódů a HVLP názvů registrovaných (neregistrovaných) v ČR (15, 21)

Chemická skupina	Podskupina	Léčivo	Kód ATC	Přehled registrovaných přípravků
ethylendiaminy	ethylendiaminy	fenbenzamin		
		mepyramin	R06AC01	
		antazolin	R06AX05	(SANORIN-ANALERGIN)
		cyklizin	R06AE03	
		chlorcyklizin	R06AE04	
	piperaziny	cetirizin	R06AE07	ZYRTEC, ALERID, ANALERGIN, APO-CETIRIZIN,CEREX, CETIRIZIN-RATIOPHARM, CETIRIZINE-AUROBINDO, CETIXIN, LETIZEN, PARLAZIN, REACTINE, ZODAC
		levocetirizin	R06AE09	XYZAL, APO-LEVOCETIRIZIN, CEZERA, LECIVRIENS, ZENARO, LEVOCETIRIZINE SYNTHON, LEVOZINE, SILARDEX, VOLNOSTIN
		oxatomid	R06AC06	TINSET
		meklozin	R06AC05	DILIGAN
		hydroxyzin		ATARAX
	piperidiny	thenalidin	R06AX03	
		astemizol	R06AX11	HISMANAL
		levokabastin	S01GX02	LIVOSTIN
		mizolastin		MIZOLLEN
	azepin	azelastin	S01GX07	ALLERGODIL
	guanidinové der.	emedastin	S01GX06	EMADINE
		epinastin	S01GX10	ELESTAT
	fenothiaziny	promethazin	R06AD02	PROTHAZIN
		thiethylperazin	R06AD03	TORECAN
		dioxopromethazin		PROTHANON
		difenhydramin	R06AA02	LERGOBAN
aminoethylethery	aminoethylethery	orfenadrin		DISIPAL
		karbinoxamin	R06AA08	RHINOPRONT, (CLISTIN, PALGIC)
		moxastin		KINEDRIL
		embramin		MEDRIN
		klemastin	R06AA04	TAVEGYL
		difenylpyralin	R06AA07	
	piperidiny	ebastin		KESTINE
		karebastin		
		bepotastin		(TALION)
		bilastin	R06AX29	XADOS
propylaminy	propylaminy	feniramin		
		chlorfeniramin		
		bromfeniramin		DISOPHROL
	allylaminy (pyrrolidiny)	triprolidin		
		akrivastin		SEMPREX
	piperidiny	fenpipran		
		terfenadin		(SELDEN)
		fexofenadin		(ALLEGRA), EWOFOX, FEXIGRA
	propylidenamin	dimetinden	R06AB03	FENISTIL
	dibenzothiepin	medosulepin		
	thienobenzothiepin	bisulepin	R06AX	DITHIADEN
	dibenzocyklo-heptadieny a jejich azaanalogy (piperidiny)	cyproheptadin	R06AX02	PERITOL
		azatadin		IDULAMINE
		loratadin	R06AX13	CLARITINE, EROLIN, FLONIDAN, LORATADIN-RATIOPHARM,
		desloratadin	R06AX27	AERIUS, AZOMYR, DASSELTA, DESLORATADIN TEVA, NEOCLARITYN
		rupatadin	R06AX28	TAMALIS

Chemická skupina	Podskupina	Léčivo	Kód ATC	Přehled registrovaných přípravků
		alkaftadin		(LASTACFT)
	dibenzoxepin	olopatadin		(PATADAY, PATANOL S)
	thienobenzocyklo-heptadien	ketotifen	R06AX17	ZADITEN, KETOF, KETOTIFEN AL

vystupňovaný účinek antiemetický. Obdobné aktivity najdeme u **moxastinia-teoklátu** (mefenhydrinát) a **embraminia-teoklátu** (mefenfenhydrinát). V současné době se vývoj i v této skupině zaměřuje na nesedativní sloučeniny. Vedle etherové funkce je připojen opět piperazinový kruh, takovou látkou je **ebastin** (připraven 1985, obrázek 1). Je analogem difenylpyralinu vhodným pro léčbu alergické rýmy a kopřivky. Vlastní účinnou látkou je metabolit **karebastin** (2001, obrázek 1), který vzniká metabolismickou oxidací jedné methylové skupiny *terc*-butylového seskupení. Volnou karboxylovou skupinu najdeme i u **bepotastinu** (používán od roku 2000, obrázek 1) a **bilastinu** (v praxi od 2010, obrázek 1), obě sloučeniny jsou určeny pro terapii sezónních alergií (p. o., oční kapky) (13–15).

Propylaminy

Podobně jako v předchozích řadách účinek pozitivně ovlivňuje substituce fenylu v *para*-poloze halogenem, případně methylovou skupinou. Terapeuticky významnými látkami tohoto typu jsou **chlorfenamin** (připraven 1951) a **bromfeniramin** (syntéza 1951). Jejich účinek je stereospecificky vázán na (S) -(+)-enantiomery, tj. **dexchlorfeniramin** a **dexbromfeniramin**. Antihistaminovou aktivitu neruší ani zavedení dvojné vazby do spojovacího řetězce. Jako příklad podskupiny **allylaminů** slouží **triprolidin** (získán 1955), používá se antihistaminově účinnější **trans**-izomer. Substitucí zbytkem kyseliny akrylové byl od triprolidinu odvozen hydrofilnější analog **akrivastin** (příprava 1983). Při nepatrné schopnosti pronikat do CNS prakticky postrádá nežádoucí centrální účinky. Akrivastin patří k tzv. denním antihistaminikům. Optimální antihistaminový účinek je u propylaminů vázán na tříuhlíkový spojovací řetězec. Jeden uhlík spojovacího řetězce může být začleněn spolu s bazickým dusíkem do heterocyklu. Cyklickým analogem tohoto typu byl **terfenadin** (syntéza 1973, obrázek 3). Původně byl odvozen od neuroleptika haloperidolu (náhrada karboxylové skupiny za terciární alkoholovou). V terapeutických dávkách nevykazoval sedativní účinek. Byl tedy zařazen mezi denní antihistaminika, avšak v roce 1997 byla u této látky zjištěna kardiotoxicita. Terfenadin je proléčivem, které se v já-

trech působením cytochromu P-450 oxiduje na účinný **fexofenadin** (1982 identifikace jako aktivní metabolit terfenadinu, obrázek 3), který uvedený arytmogenní efekt již téměř postrádá (16). V první dekádě 21. století byl fexofenadin jedním z nejpoužívanějších H₁ antihistaminik. Charakter účinku zůstává zachován i u cyklických analogů vzniklých zapojením jednoho aromatického kruhu a uhlíku spojovacího řetězce do *ortho*-kondenzovaného indenového bicyklu. Prakticky významnou látkou tohoto typu je **dimetinden** (1960 syntéza), který se používá jako racemická směs. Allylaminy jsou izomerní s antihistaminiky aminopropylidenového typu, toto seskupení je vždy navázáno na vhodný tricyklický systém. Tyto deriváty byly studovány jako neuroleptika a antidepresiva, u některých byla však odhalena i významná účinnost antihistaminová. K antagonistům tohoto typu patří **medosulepin** (syntéza 1962) a jeho thiofenový izoster **bisulepin** (1964 popsal Protiva). Antihistaminově účinné jsou **trans**-izomery. Zmíněným látkám jsou blízké cyklické analogy typu **cyproheptadinu** (získán 1961). Farmakologickým profilem se cyproheptadinu podobá i jeho aza-analog **azatadin** (syntéza 1964). Spolu s medosulepinem a bisulepinem se řadí mezi klasická antihistaminika. Důležitým antihistaminikem je 8-chlor-N-ethoxykarbonylový analog azatadinu **loratadin** (příprava 1981, obrázek 3). V incidenci sedativních nežádoucích účinků je tato látka považována za jedno z nejbezpečnějších denních antihistaminik. Loratadin způsobuje kromě blokády periferních histaminových H₁ receptorů také útlum uvolňování jak histaminu, tak mediátorů zánětu z buněk, má tedy i určitý profylaktický charakter. Jedná se o proléčivo, vlastní účinnou molekulou (přibližně 10× účinnější) je deskarboxyethoxyloratadin, **desloratadin** (syntéza 1987, obrázek 3). Strukturně podobným derivátem je i **olopatadin** (1987, obrázek 3), je určen k terapii alergické konjunktivitidy (oční kapky) (13–15). **Rupatadin** (příprava 1993, obrázek 3) je určen k léčbě alergické rhinitidy a kopřivky (17). **Alkaftadin** (v praxi od 2010, obrázek 3) má uplatnění v terapii alergické konjunktivitidy. Aldehydická skupina akaftadinu je oxidována na karboxylovou skupinu, rovněž dochází k demethylaci na piperidinovém dusíku. Tyto

reakce nejsou katalyzovány mikrosomálními cytochromy (CYP450), nýbrž cytozolickými enzymy, možná interakce s léčivými či potravinami (grapefruit) je tak minimalizována (18). Poměrně slabým antagonistou H₁ receptorů je **ketotifen** (syntéza 1971). Jeho antianafylaktický účinek je dán inhibicí uvolňování histaminu a dalších mediátorů zánětu (14).

Závěr

První látkou, která se počínaje rokem 1942 uplatnila v terapii alergických chorob, byl derivát ethylendiaminu fenbenzamin. Koncem 40. let následovaly difenhydramin jako první představitel aminoethyletherů a propylaminový derivát feniramin. V pozdějších letech se podařilo připravit řadu dalších strukturně blízkých analogů, pro které se vžil název antihistaminika. K jejich rychlému rozvoji v padesátých a šedesátých letech 20. století přispělo do určité míry i přecenění jejich terapeutického významu. Společnou vlastností těchto látek byl nežádoucí tlumivý účinek na CNS. Teprve v souvislosti s objevem histaminových H₁ receptorů (1966) se ukázalo, že uvedená antihistaminika blokují účinky histaminu na těchto receptorech. Výzkum H₁ antihistaminik se od poloviny 80. let dvacátého století orientoval na léčiva, která mají sedativní účinky významně potlačeny, tzv. nesedativní antihistaminika. Jedním z prvních nesedativních antihistaminik byl astemizol. Z dalšího období pocházejí ebastin, mizolastin či desloratadin. Společným znakem těchto nesedativních antihistaminik je specifická antagonizace histaminu na H₁ receptorech, prodloužená doba účinku (podávají se obvykle v jedné denní dávce) a nepřítomnost sedativního a anticholinergního působení. Některá nesedativní antihistaminika (astemizol, terfenadin, v mnohem menší míře pak ebastin a mizolastin) mohou prodlužovat interval QT a vyvolat tak život ohrožující arytmiie (18–20). V přehledu jsou uvedena i některá novější H₁ antihistaminika určená pro topickou aplikaci, která již výrazně posílila (levokabastin, azelastin, emedastin, epinastin, ATC kód **S01**, viz tabulka 1) či v nejbližší budoucnosti posílí (bepotastin, bilastin, rupatadin, alkaftadin) význam této skupiny léčiv v terapii alergické rhinitidy a konjunktivitidy. Dalším potenciálním cílem pro léčbu alergické rhinokonjunktivitidy se na počátku 21. století stávají i H₃ a H₄ receptory. Vyvíjená H₃ antihistaminika se vy-

značují doplňkovým dekongescentním efektem (zvýšením hladin noradrenalinu), H_4 antihistaminika by mohla být zároveň účinná u zánětlivých onemocnění (atopická dermatitida, astma) (1).

Literatura

1. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H(1)-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allerg Clin Immun* 2011; 128: 1139–1152.
2. Mandhane SR, Shah JH, Thenati R. Allergic rhinitis: An update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharm* 2011; 11: 1646–1662.
3. Mucci T, Govindaraj S, Tversky J. Allergic Rhinitis. *Mount Sinai J Med* 2011; 78: 634–644.
4. Skidgel RA, Erdös EG. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. (eds.) *Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Publisher: McGraw-Hill, 11th Edition, 2006: 629–643.
5. Perz J, Ho A. Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Fut Oncol* 2008; 4: 169–177.
6. Cricco G, Mohamad N, Sáez MS, et al. Histamine and Breast Cancer: A New Role for a Well Known Amine. In: *Breast Cancer – Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways*, Gunduz M, Gunduz E (eds.), Publisher: InTech, 1st Edition, 2011: 75–100.
7. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H_4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 24–33.
8. Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharm Chemother* 1966; 27: 427–439.
9. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature* 1972; 236: 385–390.
10. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302: 832–837.
11. Oda T, Morikawa N, Saito Y, et al. Molecular cloning and characterization of novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 36781–36786.
12. WHO Drug Information, Proposed INN: List 101, 2009; 23: 179–192.
13. Sneader W. *Drug Discovery: a History*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1st Edition, 2005: 403–407.
14. Doležal M, Opletalová V, Miletín M, et al. *Farmaceutická chemie léčiv autonomního nervového systému*. Praha: Karolinum, 1. vyd., 2009: 99–120.
15. *The Merck Index*, 14th Edition, 2006 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, ISBN 0-911 910-00-X, NJ, USA.
16. Kawai SH, Hambalek RJ, Just G. A facile synthesis of an oxidation product of terfenadine. *J Org Chem* 1994; 59: 2620–2622.
17. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Exp Rev Clin Immun* 2011; 7: 15–20.
18. Bohets H, McGowan C, Mannens G, et al. Clinical pharmacology of alcaftadine, a novel antihistamine for the prevention of allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27: 187–195.
19. Wecker L, Crespo LM, Dunaway G, et al. *Brody's Human Pharmacology, Molecular to Clinical*. Mosby, 5th Edition, 2010: 154–161.
20. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, et al. Cardiovascular safety of second generation of antihistamines. *Am J Rhinol* 1999; 13: 235–243.
21. InfoPharm, a.s. Praha. *Kompennia účinných látek a lékových interakcí*. Mikro-verze AISLP – 2012. 1 (1. 1. 2012).

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2012

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
martin.dolezal@faf.cuni.cz*
