

口服 H1 抗组胺药治疗变应性鼻炎广州共识 (2020 精要版)[△]



李华斌¹ 王向东² 王洪田³ 谭国林⁴ 陈建军⁵ 徐睿⁶ 孟娟⁷ 张维天⁸ 杨钦泰⁹ 邱前辉¹⁰ 唐隽¹¹
叶菁¹² 孟粹达¹³ 张天虹¹⁴ 王德辉¹ 中国鼻病研究协作组

(1. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科 上海 200031; 2. 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 北京 100730; 3. 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科 北京 100853; 4. 中南大学湘雅三医院耳鼻咽喉头颈外科 长沙 410013; 5. 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻喉科 武汉 430022; 6. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院 广州 510080; 7. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科 成都 610041; 8. 上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科 上海 200233; 9. 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈 广州 510630; 10. 南方医科大学附属珠江医院耳鼻咽喉科 广州 510515; 11. 中山大学附属佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科 佛山 52800; 12. 南昌大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 南昌 330006; 13. 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科 长春 130033; 14. 哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 哈尔滨 150001)

1 变应性鼻炎概述

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种极为常见的鼻黏膜非感染性炎症。全球范围内 AR 的平均患病率高达 20% 左右。AR 是变应原诱发的由特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的、多种炎性细胞参与的鼻黏膜慢性炎症性疾病。引起 AR 的变应原包括尘螨、霉菌等常年性变应原或花粉等季节性变应原^[1]。AR 的治疗包括环境控制、药物治疗和免疫治疗等手段,其中药物治疗能够快速、有效、安全地控制 AR 的鼻痒、喷嚏、流涕等鼻部症状,是目前治疗 AR 的主要手段。临床上常用治疗 AR 的药物包括鼻用糖皮质激素、H1 抗组胺药、抗白三烯药物等^[2]。其中,口服 H1 抗组胺药对 AR 的治疗具有重要的地位,是目前治疗 AR 的一线用药。

中国鼻病研究协作组召集国内青年鼻科专家,以之前制订的《口服 H1 抗组胺药物治疗变应性鼻炎 2018 广州共识》为基础^[3],总结和提炼其精要并加以补充形成本次修订版,旨在进一步明确口服抗组胺药物治疗 AR 的临床地位和注意事项,指导医师进行合理用药。

2 H1 抗组胺药的作用原理

组胺是广泛存在于人体组织中的一种具有促炎作用的神经递质。组胺在体内由组氨酸脱羧基而生成,通过 H1、H2、H3 和 H4 4 种类型的受体参与免疫调节和炎症反应^[4]。在 AR 等变应性疾病的发病过程中,组胺主要通过 H1 受体发挥致炎效应。组胺可直接刺激鼻黏膜神经末梢,引起鼻痒和喷嚏等鼻部症状;增加鼻黏膜血管通透性引起黏膜肿胀和黏液渗出,刺激鼻黏膜合成炎性细胞因子和黏附分子,增加嗜酸性粒细胞的聚集和介质释放等;组胺也可以刺激神经末梢间接增加鼻黏膜腺体分泌,这些因素都可以导致鼻塞和流涕等鼻部症状。因此,组胺是引起 AR 临床症状的核心炎性介质^[5]。

H1 抗组胺药是临床最为常用的抗过敏药物之一。H1 抗组胺药是通过与组胺之间竞争性结合组胺 H1 受体,或通过反激动剂样作用使组胺 H1 受体处于非活化状态,从而发挥拮抗组胺的作用。此外,许多第 2 代 H1 抗组胺药尤其是第 2 代新型 H1 抗组胺药还具有不同途径和不同程度的抗炎作用(包括 H1 受体依赖性和非依赖性 2 种途径)。前者即 H1 抗组胺药通

[△] 基金项目: 国家自然科学基金(81271056); 国家杰出青年基金(81725004)

通信作者: 王德辉 (Email: wangdehui@sina.com)

DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2020.02.021

过与 H1 受体结合后,通过胞内系列 G 蛋白偶联反应抑制核因子 κ B (NF- κ B) 活性,减少细胞内炎症因子的产生;后者则是通过药物抑制跨膜 Ca^{2+} 外流和环磷酸腺苷(cAMP)产生,稳定肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜,从而减少细胞内炎症介质的释放^[6-7]。此外,一些第 2 代新型 H1 抗组胺药还具有相对独特的药物和药理特征,如枸地氯雷他定,通过在地氯雷他定母环羟基位上偶联枸橼酸盐,可大大增加药物在肠道内的稳定性和水溶性,并使活性药物成分地氯雷他定得以更好地转运吸收;而富马酸卢帕他定通过吡啶环取代地氯雷他定氨基上的氢,并偶联富马酸盐,在增加药物稳定性和水溶性的同时,还具有抑制血小板活化因子的独特功能,从而在 AR 等变应性疾病的治疗过程中产生更好的治疗效果^[8]。

3 H1 抗组胺药的药理特点

按照结构和功能特点,H1 抗组胺药可分为第 1 代和第 2 代。第 1 代 H1 抗组胺药是亲脂性药物,包括烷基胺类[溴苯那敏、氯苯那敏(扑尔敏)、右氯苯那敏等]、乙醇胺类(氯马斯汀、茶苯海明、盐酸苯海拉明、多西拉敏等)、哌啶类(酮替芬、赛庚啶等)。第 1 代 H1 抗组胺药分子结构具有很好的亲脂性,可以透过血-脑屏障与大脑中的 H1 受体结合;同时这些药物不是血-脑屏障内皮细胞 P 糖蛋白(发挥清除泵的作用)的底物,因而能够在中枢神经系统长时间存留导致镇静等副作用^[9]。另外,第 1 代抗组胺药还可与胆碱能受体、5-羟色胺受体和 α -肾上腺素受体非特异性结合,引起口干、眼干、尿潴留、便秘及心动过速等不良反应。

第 2 代 H1 抗组胺药可以被血-脑屏障内皮细胞的 P 糖蛋白清除,因而其中枢镇静作用较第 1 代 H1 抗组胺药显著减轻,且一般无抗胆碱能的副作用。其代表性药物有西替利嗪(哌嗪类)和氯雷他定、氮卓斯汀、依巴斯汀、奥洛他定以及卢帕他定(哌啶类)等。多数第 2 代抗组胺药需经肝脏代谢成活性成分而发挥药理作用。参与药物肝脏代谢的酶主要是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 同工酶 CYP3A4。因此,当患者同时使用某些需要经肝脏 CYP 代谢的药物,例如大环内酯类抗生素、抗真菌药物和 Ca^{2+} 拮抗剂时,会升高 H1 抗组胺药的血药浓度而增加其潜在的副作用。

第 2 代新型 H1 抗组胺药为第 2 代 H1 抗组胺药的衍生物或代谢产物,其代表性药物为左西替利嗪、地氯雷他定、枸地氯雷他定、非索非那丁等。这类 H1 抗组胺药一般不是 CYP 酶的底物,因此与红霉素和酮康

唑等 CYP 抑制剂同时使用时,不会导致其血药浓度增高^[10]。第 2 代新型 H1 抗组胺药如枸地氯雷他定和富马酸卢帕他定除了具有较强的抗组胺作用外,还可能通过抑制转录因子 NF- κ B 下调白细胞介素-1 β 等很多促炎因子的表达而发挥抗炎作用,因此对鼻塞症状也有一定程度的缓解作用,是较西替利嗪、氯雷他定等更安全、更有效的 H1 抗组胺药^[11]。

4 H1 抗组胺药在 AR 治疗中的临床应用

口服 H1 抗组胺药作为治疗 AR 的重要药物,在临床应用有近 80 年的历史,并且获得了大量高级别的循证医学证据。口服 H1 抗组胺药可以快速缓解 AR 患者的鼻痒、喷嚏、流涕等鼻部症状,并对眼部症状也有一定的治疗作用。

口服 H1 抗组胺药的不良反应包括中枢抑制效应、抗胆碱能效应等,部分 H1 抗组胺药还可导致体重增加、心脏毒性、血管性水肿、头昏、体位性低血压等。第 1 代口服 H1 抗组胺药较易通过血-脑屏障,与中枢神经系统内的 H1 受体结合后,对中枢神经系统产生抑制作用,表现为幻觉、嗜睡、警觉性下降或者烦躁不安、紧张、失眠等。而第 2 代 H1 抗组胺药分子一般较大并通常伴有长链,脂溶性低,不易透过血-脑屏障,且 H1 受体选择性高,产生镇静、困倦和口干等副作用的可能性较小。

在口服 H1 抗组胺药治疗 AR 上,本共识与国内外各种指南保持观点一致^[12-13],推荐口服第 2 代 H1 抗组胺药作为治疗所有 AR 患者的一线用药,并强调临床上可根据患者症状特征和临床反应单独使用或其他类型的抗过敏药物(如鼻用糖皮质激素、口服抗白三烯药等)联合使用,也可以在 AR 发病季节到来之前单独预防性应用。在治疗各种类型 AR 的过程中,在有条件使用第 2 代 H1 抗组胺药的情况下,出于安全和临床疗效考虑,本共识不推荐使用第 1 代 H1 抗组胺药;而在有条件使用第 2 代新型 H1 抗组胺药的情况下,出于临床疗效的考虑,本共识更推荐使用第 2 代新型 H1 抗组胺药。同样,在季节性 AR 的预防性治疗时,出于临床疗效的考虑,本共识更推荐使用第 2 代新型 H1 抗组胺药。

5 口服 H1 抗组胺药在特殊人群中的应用

儿童因其生长发育的特点,药物代谢有别于成人。首先,儿童的神经系统正在发育过程中,而组胺和组胺 H1 受体对儿童正常的觉醒功能和认知功能特别重要;其次,儿童肝脏对于药物的解毒能力差,血-脑屏障发

育未成熟且通透性高,肾功能不完善导致药物排泄慢。第1代口服H1抗组胺药由于存在明显的中枢抑制和抗胆碱能作用,以及对认知功能的潜在影响,本共识不建议将其用于儿童患者。而第2代H1抗组胺药具有良好的安全性,对血—脑屏障的穿透性低,减少了对中枢神经系统的抑制作用,因此镇静和嗜睡等中枢不良反应较少见,尤其是第2代新型H1抗组胺药较第1代H1抗组胺药具有口服吸收更快、起效更快、作用更持久、代谢率更低、不良反应更少等优势,因此对于儿童AR患者,特别是较低龄儿童,推荐使用第2代H1抗组胺药尤其是第2代新型H1抗组胺药^[14-15]。

口服H1抗组胺药可常规用于老年AR患者。但是,对老年AR患者建议慎用第1代H1抗组胺药。相比之下,第2代H1抗组胺药具有更好的受体选择性,且不易穿透血—脑屏障。因此,在老年AR患者,本共识更推荐使用第2代口服H1抗组胺药,尤其是第2代新型口服H1抗组胺药。由于大部分第2代口服H1抗组胺药是经肝内CYP酶代谢且由肾脏排泄。故对于肝功能或肾功能不全的老年AR患者,口服H1抗组胺药应酌情减量。

孕期、哺乳期、备孕期女性AR患者应权衡风险与收益(利与弊)来决定是否应用H1抗组胺药。妊娠期如有明确的用药指征和适应证,可以在权衡得失的情况下酌情使用,既不能滥用,也不能有病不用^[16];本共识建议孕早期(前3个月)慎用H1抗组胺药,孕中后期可酌情应用B级抗组胺药如氯雷他定、西替利嗪及第1代H1抗组胺药(如氯苯那敏、苯海拉明等)。哺乳期不推荐服用任何H1抗组胺药。备孕期男性和女性AR患者可根据药物半衰期来推算药物洗脱期。超过药物的半衰期越长,药物的影响就会越小。

6 结语

口服H1抗组胺药可以快速缓解AR患者的鼻痒、喷嚏、流涕等鼻部症状,并对眼部症状也有一定的治疗作用。

推荐口服第2代H1抗组胺药作为治疗所有AR患者的一线用药,并强调临床上可根据患者的症状特征和临床反应单独使用或与其他类型的抗过敏药物(如鼻用糖皮质激素、口服抗白三烯药等)联合使用。也可以在AR发病季节到来之前单独预防性应用。

在治疗各种类型AR的过程中,在有条件使用第2代H1抗组胺药的情况下,出于安全和临床疗效考虑,不推荐使用第1代H1抗组胺药;而在有条件使用第2代新型H1抗组胺药的情况下,出于临床疗效考虑,更

推荐使用第2代新型H1抗组胺药。同样,在季节性AR的预防性治疗时,出于临床疗效的考虑,本共识更推荐使用第2代新型H1抗组胺药。

参考文献

- [1] 李华斌. 变应性鼻炎的发病机制及诊治进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(4): 347-352.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [3] 李华斌, 王向东, 王洪田, 等. 口服H1抗组胺药治疗变应性鼻炎2018广州共识[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2018, 18(3): 149-156.
- [4] O'MAHONY L, AKDIS M, AKDIS C A. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1153-1162.
- [5] SIMONS F E, SIMONS K J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1139-1150.
- [6] SIMONS F E, SIMONS K J. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs[J]. N Engl J Med, 1994, 330(23): 1663-1670.
- [7] LEURS R, CHURCH M K, TAGKIALATELA M. H1-antihistamines: inverse agonism, antiinflammatory actions and cardiac effects[J]. Clin Exp Allergy, 2002, 32(4): 489-498.
- [8] SIMONS F E, SIMONS K J. H1 antihistamines: current status and future directions[J]. World Allergy Organ J, 2008, 1(9): 145-155.
- [9] CHURCH M K, MAURER M, SIMONS F E, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper[J]. Allergy, 2010, 65(4): 459-466.
- [10] DEL CUVILLO A, MULLOL J, BARTRA J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2006, 16(Suppl 1): 3-12.
- [11] SIMONS F E, PRENNER B M, FINN A Jr. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(3): 617-622.
- [12] BROZEK J L, BOUSQUET J, BAENA CAGNANI C E, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma(ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 466-476.
- [13] OKUBO K, KURONO Y, ICHIMURA K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017[J]. Allergol Int, 2017, 66(2): 205-219.
- [14] SIMONS F E. H1-antihistamines in children[J]. Clin Allergy Immunol, 2002, 17: 437-464.
- [15] TEN EICK A P, BLUMER J L, REED M D. Safety of antihistamines in children[J]. Drug Saf, 2001, 24(2): 119-147.
- [16] KELE N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy[J]. Am J Rhinol, 2004, 18(1): 23-28.

(收稿日期 2020-01-03)

(本文编辑 杨美琴)