

口服 H1 抗组胺药治疗变应性鼻炎 2018 广州共识

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 王德辉¹

中国鼻病研究协作组



扫一扫下载指南原文

【关键词】 鼻炎,变应性,常年性;鼻炎,变应性,季节性;变应原;肥大细胞;H1 抗组胺药;不良反应

【Key words】 Rhinitis ,allergic ,perennial; Rhinitis , allergic , seasonal; Allergen; Mast cells; H1 anti-histamines; Adverse reaction

1 变应性鼻炎概述

变应性鼻炎(allergic rhinitis , AR) 又称过敏性鼻炎,是一种常见的慢性鼻部炎症。全世界范围内 AR 的平均患病率约为 20% ,我国 11 个中心城市自报 AR 患病率为 8% ~20% [1-3]。AR 的发生是环境因素和遗传背景交互作用的结果,其流行情况与社会经济水平成正相关。一般而言城市患病率高于农村,发达国家患病率高于欠发达国家。AR 的主要临床表现为鼻痒、喷嚏、鼻塞和流涕,儿童患者常伴有鼻出血、咳嗽及睡眠打鼾。AR 可不同程度影响患者的生活质量和精神情绪,并可诱发支气管哮喘、鼻窦炎、鼻息肉及分泌性中耳炎等并发症,给患者带来高昂的经济支出和严重的社会负担[4]。

AR 是机体暴露于变应原后,主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E ,IgE) 介导的、多种炎性细胞(如 T 细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等) 参与的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病。引发 AR 的变应原包括常年性变应原(如尘螨、霉菌等) 或季节性变应原(如草花粉和树花粉)。相应地,AR 可以按致敏的变应原分为常年性 AR 和季节性 AR。AR 的发病过程包括致敏和激发 2 个阶段。在致敏阶段,变应原首次暴露于机体后诱导机体发生免疫应答并产生特异性 IgE。在激发阶段,变应原再次暴露于机体后与特异性 IgE 结合诱发一系列炎性介质(如组胺、白三烯、血小板活化因子、白细胞介素 4 和白细胞介素 5 等) 的合成和(或) 释放,导致产生鼻痒、喷嚏等一系列临床症状(图 1)。

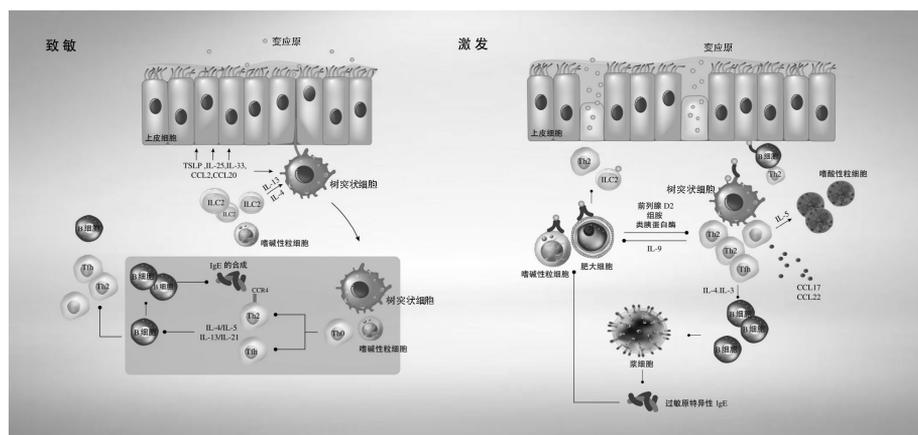


图 1. AR 的发病机制 TSLP: 胸腺基质淋巴生成素; IL: 白细胞介素; Th: 辅助 T 细胞; ILC2: 2 型固有淋巴样细胞; CCL: 趋化因子

作者单位: 1. 复旦大学附属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外科 广州 510630; 10. 南方医科大学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 510080; 12. 南昌大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 南昌 330006

通信作者: 王德辉(Email: wangdehui@sina.com)

DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2018.03.001



AR 的治疗包括环境控制(含健康教育)、药物治疗、免疫治疗和外科手术 4 个环节,其中药物治疗能够快速、有效、安全地控制 AR 的临床症状,是目前治疗 AR 的主要手段。临床上常用的治疗药物包括鼻用和口服糖皮质激素(以下简称激素)、鼻用和口服抗组胺药、口服抗白三烯药物、鼻用减充血剂和抗胆碱能药物^[5]。口服抗组胺药在 AR 的治疗过程中占有重要的地位,被国内外多种指南推荐作为治疗 AR 的一线用药。为了进一步明确口服抗组胺药治疗 AR 的机制、地位、作用和注意事项,指导医师进行合理的临床用药,提高 AR 治疗的疗效和安全性,减少药物不良反应和患者的经济负担,中国鼻病研究协作组召集了国内鼻科学界的一线青年专家(图 2),结合国内外最新的循证医学依据,制订了本共识。



图 2. 参与制订共识的主要青年专家(2018 广州)

2 组胺的发现和 H1 抗组胺药的研发历程

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。组胺的发现和 H1 抗组胺药的研发已分别历经 100 余年和 70 余年^[6]。1907 年,英国 Barger 和 Dale 首先合成了一种能够刺激豚鼠回肠平滑肌收缩的物质,即组胺。1929 年,Dale 等的研究证实组胺能够参与过敏反应的发病过程。例如,在 AR 的发病过程中,组胺可刺激鼻黏膜神经末梢引起鼻痒和喷嚏,增加鼻黏膜血管通透性引起流涕,刺激炎症细胞因子和黏附分子的分泌,增加嗜酸性粒细胞的聚集和介质释放导致鼻塞和流涕,是引起 AR 临床症状的核心炎症介质^[7]。

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。H1 抗组胺药是临床最为常用的抗过敏药物之一,可用于治疗 AR、结膜炎及荨麻疹等疾病^[8]。1937 年,意大利的 Bouvet 合成了第 1 个用于实验动物的 H1 抗组胺药;1942 年,法国巴斯德研究所的 Halpern 等成功研制了可用于人体的 H1 抗组胺药苯苄乙二胺。由于在组胺的生物活性研究和 H1 抗组胺药研发中的重大发现,Dale 和 Bouvet 分别于 1936 年和 1957 年获得诺贝尔医学和生理学奖。之后,第 2 代 H1 抗组胺药(包括第 2 代新型抗组胺药)陆续被研发出来并广泛应用于临床(图 3)。

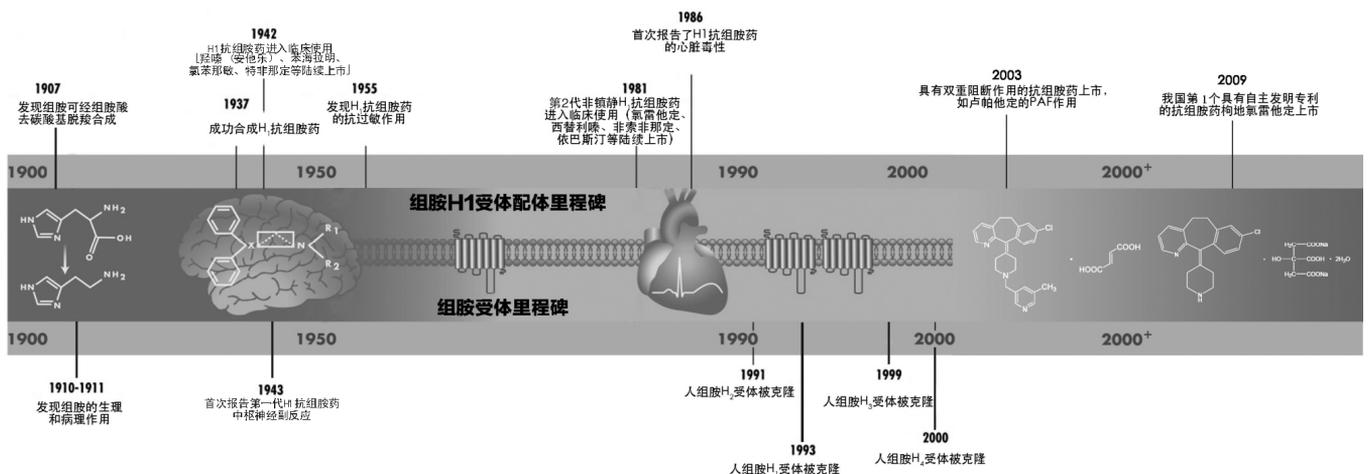


图 3. 组胺的发现和 H1 抗组胺药的研发历程

3 H1 抗组胺药的作用原理

H1 抗组胺药对 AR 患者鼻痒、喷嚏、鼻塞、清涕等临床症状具有显著的抑制作用。根据化学成分,一般将 H1 抗组胺药分为 6 大类:烷基胺类、乙醇胺类、乙

二胺类、吩噻嗪类、哌嗪类和哌啶类。各类药物在抗组胺、抗胆碱、镇静等方面的作用强度略有差异^[7]。按照结构和功能特点,H1 抗组胺药可分为第 1 代和第 2 代,其中第 2 代中又有第 2 代新型之说^[8-10]。

H1 抗组胺药主要作用于广泛分布于气道内的组

胺 H₁ 受体而发挥药理效应, 并由此而得名(图 4)。经典的药理学研究证实, 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。除经典的竞争 H₁ 受体机制外, 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)。H₁ 受体依赖性途径即 H₁ 抗组胺药通过与 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; H₁ 受体非依赖性途径则是通过药物抑制

跨膜 Ca²⁺ 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^[11-12]。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优的治疗效果^[13-14]。

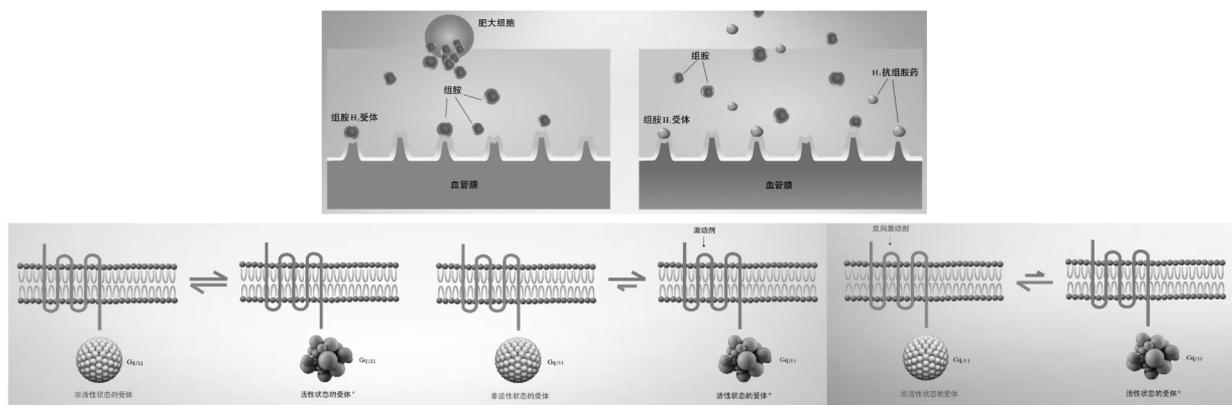


图 4. H₁ 抗组胺药的作用原理

4 H₁ 抗组胺药在 AR 治疗中的临床应用

4.1 各类 H₁ 抗组胺药的临床药理特点 第 1 代 H₁ 抗组胺药是亲脂性药物, 根据分子结构可分为多种类别, 如烷基胺类 [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)^[15-16]。由于第 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作用^[16]。

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 Ca²⁺ 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^[17]。第 2 代新型 H₁ 抗组胺药如枸地氯雷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^[18-19]。

4.2 口服 H₁ 抗组胺药在治疗 AR 中的临床地位 AR 是一种组胺相关的鼻黏膜慢性炎症, 组胺主要参与 AR 激发阶段的速发相反应, 是引发 AR 患者鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞等临床症状的关键炎性介质。口服 H₁ 抗组胺药作为治疗 AR 的重要药物, 在临床应用已经有 70 多年的历史。由于第 1 代口服 H₁ 抗组胺药(如氯苯那敏等)具有较强的中枢抑制和抗胆碱能作用, 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

的考虑,不推荐使用第1代H1抗组胺药。

国内外专家制订的多项AR诊疗指南均将口服H1抗组胺药定位为治疗AR的首选用药或一线用药。例如,由世界卫生组织鼻科和过敏反应专家制定的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》(*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA*)指南中(2008版和2010版)^[20],依据鼻部症状发生的时间及程度将AR分为间歇性(<4 d/周或<4周/年)和持续性(≥4 d/周或≥4周/年),并依据对生活质量的影 响分为轻度和中-重度。该指南推荐将口服H1抗组胺药定位为治疗AR的一线用药,适用于所有类型的AR患者。ARIA指南认为在治疗AR时,口服第2代非镇静类H1抗组胺药,推荐在临床上持续治疗2~4周后再根据临床症状的改善情况进行调整。

由美国鼻科专家制定的AR诊疗指南(2015年)中按发病时间将AR分为季节性(如花粉致敏的)、常年性(如尘螨致敏的)和偶发性(平时不发病,只接触日常环境接触不到的变应原时才发病)^[21]。对所有类型的AR患者,该指南都强烈推荐口服第2代H1抗组胺药(优选低中枢镇静作用者),特别适用于轻度及中度并以喷嚏和鼻痒为主诉的患者,原因在于口服第2代H1抗组胺药可良好地控制该类患者鼻部症状且具有费用低、患者依从性好等优点。

由中国鼻科专家制定的AR诊疗指南(2015年)中将AR按变应原种类分为季节性和常年性;同时按症状发作时间将AR分为间歇性和持续性,症状与严重程度的划分与ARIA指南基本一致^[22]。在中国AR指南中,强调口服第2代H1抗组胺药可有效控制轻度和大部分中-重度AR患者的临床症状,临床使用过程中推荐每天1次,疗程≥2周。该指南将口服第2代H1抗组胺药推荐为上述所有类型AR患者的一线用药,同时对季节性AR,推荐在花粉播散期前口服第2代H1抗组胺药进行预防性治疗。

由日本鼻科专家制定的AR诊疗指南(2017年)将AR分为常年性和季节性2大类,并按主要症状类型分为鼻塞型、喷嚏-流涕型和混合型,同时按症状严重程度划分为轻、中、重度^[23]。该指南强调应依据患者的主要症状类型进行个性化用药。所有类型轻度AR,以及中、重度、喷嚏-流涕型AR中,日本指南推荐口服第2代H1抗组胺药作为一线用药,并建议临床持续用药2~4周后再根据鼻部症状情况进行相应调整。

综合这些国内外指南的意见和建议,结合自身的临床经验,本共识推荐口服第2代H1抗组胺药作为治疗所有AR患者的一线用药,临床上可根据患者的

症状特征和临床反应性单独使用或与其他类型的抗过敏药物(如鼻用或口服激素、口服抗白三烯药物等)联合使用。同样,对于各种类型AR的治疗,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。

5 口服H1抗组胺药与其他主流抗过敏治疗的联合应用

5.1 口服H1抗组胺药与激素的联合应用

激素具有强大的抗炎作用,鼻用激素可以在鼻腔局部形成较高的药物浓度,利用率高,能够显著改善AR患者的鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞以及眼部和下呼吸道相关症状,是治疗AR的一线药物。鼻用激素的抗炎作用强度优于抗组胺药,但相比口服H1抗组胺药,其起效及显效时间出现得较晚。在中-重度AR,口服H1抗组胺药和鼻用激素联合用药能取得更好效果。

相比较于鼻用激素,口服激素对患者鼻部、眼部及下呼吸道症状的改善更加有效,但因其存在全身副作用的风险而不建议常规使用。对于鼻塞症状严重、下鼻甲显著肿胀或肥大的AR患者,口服H1抗组胺药和口服激素短期联用能有效改善AR患者的临床症状^[24-25]。

5.2 口服H1抗组胺药与抗白三烯药物的联合应用

抗白三烯药物如孟鲁司特通过拮抗白三烯受体发挥临床效应,特别适合于合并哮喘的AR患者。口服H1抗组胺药和抗白三烯药物联用较之单独使用疗效更佳,且两药联用的副作用较之单独用药无明显差异。对于激素治疗不敏感且单用口服H1抗组胺药症状控制不佳的AR患者,可选择口服H1抗组胺药和抗白三烯药联用。

5.3 口服H1抗组胺药与减充血剂的联合应用

口服H1抗组胺药通常对AR患者的鼻痒、喷嚏、流涕等 症状的改善效果显著,而对鼻塞症状的改善作用欠佳。口服H1抗组胺药与减充血剂联合使用能够很好地缓解AR患者的鼻部症状,特别是对鼻塞症状的改善效果良好。大多数情况下,单独服用H1抗组胺药可以有效控制AR患者的鼻部相关症状,少数患者在不能完全控制鼻塞症状的情况下,可合用减充血剂。鼻用减充血剂起效迅速,对于缓解AR患者鼻塞症状效果显著,但使用频率过高或是疗程过长,可使鼻黏膜损伤导致药物性鼻炎;因此,对于长期以鼻塞为主要症状的

患者,鼻用减充血剂并非适宜选择。口服减充血剂不能用于 4 岁以下儿童,与 H1 抗组胺药联用可能出现失眠、头痛、口干、精神紧张等不良反应,合并心血管及泌尿系统疾病的患者更要严格把握适应证^[26]。

5.4 口服 H1 抗组胺药与特异性免疫治疗的联合应用 变应原特异性免疫治疗是一种对因治疗,可以调节 AR 患者的免疫系统使其恢复正常。对于临床诊断明确、有免疫治疗意向的 AR 患者,只要没有相关的禁忌证,都可以在各类药物控制鼻部症状的同时启动特异性免疫治疗。进行变应原特异性免疫治疗的同时联用口服 H1 抗组胺药不仅有助于控制 AR 患者鼻部各项症状、改善患者的生活质量,还能提升患者的治疗依从性,避免持续大量用药可能带来的副作用。另外,对于特异性免疫治疗过程中出现的不良反应,亦可使用口服 H1 抗组胺药进行对症性干预^[27]。

6 口服 H1 抗组胺药在特殊人群中的应用

6.1 口服 H1 抗组胺药在儿童 AR 患者的应用 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。鉴于此,口服 H1 抗组胺药种类的选择在儿童 AR 患者中的应用更应受到关注。

无论在成人或儿童患者,ARIA 指南均推荐口服第 2 代 H1 抗组胺药作为治疗 AR 的一线药物。在间歇性 AR 及持续性 AR 中,其推荐等级均为 A。儿童 AR 患者口服 H1 抗组胺药已被证明是安全、有效的。多数第 2 代 H1 抗组胺药的药品说明书提示其使用年龄下限为 2 岁。美国 AR 诊疗指南中推荐口服 H1 抗组胺药可用于年幼的儿童,并列出了美国 6 个月以上婴儿可使用的口服 H1 抗组胺药。尽管 H1 抗组胺药的安全性及有效性已被广泛证实,但 ARIA 指出对于低龄儿童仍需评估其有效性及不良反应。

第 1 代 H1 抗组胺药如苯海拉明、异丙嗪、氯苯那敏等,因其可跨越血-脑屏障,与中枢神经系统存在相互作用,有明显的中枢镇静作用。儿童使用可能导致学习能力下降(包括认知和运用知识的能力),并可能出现镇静、昏睡、口干、心动过速、易激惹、面部潮红、腹泻、散瞳、吐字不清、共济失调、癫痫发作等不良反应。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,国内外多个 AR 诊疗指南都明确指出不推荐将其用于儿童患

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,镇静和嗜睡不良反应较少见。随机对照试验也证实,第 2 代 H1 抗组胺药如氯雷他定、西替利嗪和第 2 代新型 H1 抗组胺药如左西替利嗪在 12~36 个月幼儿中长期用药的安全性和安慰剂相似。目前,第 2 代和第 2 代新型 H1 抗组胺药越来越普遍用于治疗儿童 AR 患者,其中许多药物已通过美国食品与药品管理局(FDA)批准用于儿童患者(表 1)。由于第 2 代 H1 抗组胺药副作用少、作用时间长,大多可每日服用 1 次,儿童服药的耐受性好,家长和医师满意度高。而第 2 代新型 H1 抗组胺药较第 2 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,其临床应用具有明显优势。但是,在低于 6 月龄的儿童还缺少用药资料^[28-29]。

6.2 口服 H1 抗组胺药在老年 AR 患者的应用 口服 H1 抗组胺药可常规用于老年 AR 患者。但是,第 1 代 H1 抗组胺药受体选择性较差,在拮抗组胺致炎效应的同时,也会产生抗胆碱能、抗 5-羟色胺、抗多巴胺等副作用,由此可能造成尿潴留、心律失常、体位性低血压、心动过缓、散瞳等症状,使这些疾病在老年人群中提前发病或加重。其次,第 1 代 H1 抗组胺药可以通过血-脑屏障,从而更易引起镇静、嗜睡、焦虑和共济失调等神经、精神系统的副反应,而且第 1 代 H1 抗组胺药更容易和其他药物产生相互作用。因此,对老年 AR 患者一般慎用第 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。研究显示,在老年人中第 2 代口服 H1 抗组胺药相比于第 1 代口服 H1 抗组胺药的中枢神经系统不良反应更少,与其他药物的相互作用也相对较少。因此,在老年 AR 患者更推荐使用第 2 代口服 H1 抗组胺药,尤其是第 2 代新型口服 H1 抗组胺药。

另外需要注意的是,大部分第 2 代口服 H1 抗组胺药是经由肝内 CYP 酶代谢且经由肾脏排泄。因此,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。除了特非那定,其他第 2 代口服抗组胺药多不具有心脏毒性,但如果在使用第 2 代口服 H1 抗组胺药的同时应用抑制肝微粒酶(如酮康唑、大环内酯类抗生素、喹诺酮类抗生素、西咪替丁等)的药物,可能会诱发心律失常。值得注意的是,老年人随着年龄增长,代谢、清除药物的能力均有所下降,对于年龄较大的 AR 患者,用药应谨慎且需要严密观察药

物反应^[30]。常用口服 H1 抗组胺药的相互作用及老年人用药注意事项见表 2。

表 1 第 2 代口服 H1 抗组胺药在儿童 AR 患者的推荐用药剂量

药物	FDA 批准年龄	推荐使用年龄及剂量	禁忌证与不良反应
西替利嗪	SAR ≥ 2 岁	2~5 岁 2.5 mg/d, 口服	药物过敏禁用, 偶见中枢镇静、黏膜干燥、尿潴留
	PAR ≥ 6 月龄	6~23 月龄 2.5 mg/d, 口服	
左西替利嗪	SAR ≥ 2 岁	6~11 岁 2.5 mg/d, 口服	药物过敏禁用, 偶见中枢镇静、黏膜干燥、尿潴留
	PAR ≥ 6 月龄	6 月龄~5 岁 2.5 mg/d, 口服	
		6~11 岁 2.5 mg/d, 口服	
非索非那定	SAR ≥ 2 岁	2~11 岁 30 mg 2 次/d 口服	药物过敏禁用, 偶发头痛
氯雷他定	SAR ≥ 2 岁	2~5 岁 5 mg/d, 口服	药物过敏禁用, 加大剂量可能致中枢镇静
		≥ 6 岁 10 mg/d, 口服	
地氯雷他定	SAR ≥ 2 岁	2~5 岁 1.25 mg/d, 口服	药物过敏禁用, 加大剂量可能致中枢镇静
		6~11 岁 2.5 mg/d, 口服	
	PAR ≥ 6 月龄	6~11 月龄 1 mg/d, 口服	
		1~5 岁 1.25 mg/d, 口服	
		6~11 岁 2.5 mg/d, 口服	

注: SAR 为季节性 AR; PAR 为常年性 AR

表 2 常用口服 H1 抗组胺药的相互作用及老年人用药注意事项

药物	药物相互作用	老年人用药	注意事项
比拉斯汀	P 糖蛋白抑制剂; 葡萄柚或其他 OATP1A2 抑制剂	无需调整剂量, 安全性在 2 期和 3 期临床研究中	避免在中-重度肾损伤患者中联用 P 糖蛋白抑制剂或在肾病患者中大剂量使用; 高剂量时无心脏毒性
西替利嗪	中枢抑制剂; 茶碱	如果肾功能正常无需调整剂量	在有癫痫风险的患者中谨慎使用; 高剂量时无心脏毒性; 过量会引起中枢神经系统副反应或抗胆碱能作用
地氯雷他定	至今未观察到有相互作用的药物(包括葡萄柚)	未明确规定	高剂量时无心脏毒性; 当剂量增加到 45 mg 时无相关临床副反应事件
依巴斯汀	CYP3A4 抑制剂	药代动力学无差别	在有心脏风险的患者中谨慎使用; 当剂量增加到 100 mg/d 时无相关临床副反应事件, 建议行临床和心电图监测, 防止药物过量
非索非那定	酮康唑或红霉素; 葡萄柚、苹果或橙汁; 利福平; 包含镁和铝的抗酸药	无需调整剂量。因信息缺乏需谨慎应用	高剂量时无心脏毒性; 过量与眩晕、嗜睡、疲惫、口腔干燥有关
左西替利嗪	75% 乙醇(酒精)和中枢镇静剂	如果有中-重度肾损伤需进行剂量调整	无心脏毒性; 过量副反应包括嗜睡
氯雷他定	所有的 CYP3A4 和 CYP2D6 抑制剂	无需调整剂量, 药代动力学无差别	无心脏毒性; 过量与嗜睡及抗胆碱能作用有关
咪唑斯汀	强力的 CYP3A4 抑制剂	可能有镇静作用, 并对心脏复极化有潜在影响	禁忌: 唑类抗真菌药和大环内酯类抗生素或其他延长 Q-T 间期的药物; 相关的心脏疾病, 有症状的心律失常或明显的心动过缓; Q-T 间期延长或低血钾。建议定期监测糖尿病患者或怀疑电解质紊乱及心律失常患者的心律; 监测至少 24 h 防止药物过量
卢帕他定	CYP3A4 抑制剂; 葡萄柚; 中枢镇静剂; HMG-CoA 还原酶抑制剂; 75% 乙醇有轻微相互作用	无需剂量调整。因信息缺乏需谨慎应用	高剂量时 Q-T 间期和心电图无改变, 而对于已知的 Q-T 间期延长、难以纠正的低血钾、药物性心律失常、急性心肌缺血等疾病应谨慎应用

6.3 口服 H1 抗组胺药在孕期、哺乳期、备孕期女性 AR 患者的应用 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。按照国际惯例, 临床医师仅提供建议。美国 FDA 根据药物对胚胎、胎儿的致畸情况, 将药物分为

A、B、C、D、X 共 5 个级别(A~X 级致畸系数递增), 并要求药品说明书上必须标明等级。某些药物可有 2 个等级, 1 个是常用剂量的等级, 另 1 个是超常剂量等级^[31]。5 个级别的具体内容见表 3。

表 3 美国 FDA 关于孕期药物的致畸分级标准及代表性 H1 抗组胺药

级别	分级标准	代表性 H1 抗组胺药
A 级	在有对照组的研究中,妊娠 3 个月的妇女未见到对胎儿危害的迹象(也没有对其后 6 个月危害性的证据),可能对胎儿的影响甚微	无
B 级	在动物繁殖性研究中(并未进行孕妇的对照研究),未见到对胎儿的影响;在动物繁殖性研究中表现有不良反应,并未在妊娠 3 个月的妇女中得到证实(也没有对其后 6 个月危害性的证据)	西替利嗪、左西替利嗪、氯雷他定、富马酸氯马斯汀、氯苯那敏、苯海拉明、溴苯那敏、酮替芬
C 级	动物实验证明对胎儿有不良反应(致畸或杀死胚胎),但并未在孕妇中进行对照研究	非索那丁、非索非那丁、特非那丁、西咪替丁、依巴斯汀、咪唑斯汀、氮卓斯汀、异丙嗪、羟嗪、阿斯咪唑
D 级	有对胎儿危害性的明确证据,尽管有危害性,但孕妇用药后有绝对的好处(例如孕妇受到死亡的威胁或患有严重的疾病,应用其他药物虽然安全但无效时)	赛庚啶
X 级	在动物或人的研究表明它可致胎儿异常	无

妊娠期应用 H1 抗组胺药的原则:

1) 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;可用可不用的药物应尽量不用或少用。

2) 用药必须注意孕周,严格掌握剂量、用药时间。坚持合理用药,病情控制后及时停药;孕早期(头 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)。

3) 能单独用药就避免联合用药,能用结论比较肯定的药物就不用比较新的药物;当 2 种以上的药物有相同或相似的疗效时,选用对胎儿危害较小的药物;已肯定的致畸药物禁止使用。

由于大部分第 1、2 代 H1 抗组胺药如氯苯那敏、苯海拉明、氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、特非那定、非索非那定、阿司咪唑、依巴斯汀、阿伐斯汀、曲普利啶、氮马斯汀、去氯羟嗪、咪唑斯汀、美喹他嗪可从乳汁分泌,还可抑制泌乳及影响婴儿,因此哺乳期不推荐服用任何 H1 抗组胺药。

备孕男性及女性 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。H1 抗组胺药中半衰期最长的是氮卓斯汀,为 42 h。经过 1 个半衰期 42 h 后 10 mg 氮卓斯汀衰减到 5 mg,6 个半衰期 152 h(10.5 d)衰减到 0.156 25 mg,12 个半衰期(21 d)衰减到 2.441 406 25 μg,13 个半衰期(约 23 d)衰减到 1.220 703 125 μg。所以,1 个月后体内药物浓度几乎可以忽略不计^[32]。

7 口服 H1 抗组胺药的不良反应及注意事项

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^[33]。

1) 中枢抑制效应如嗜睡等。第 1 代 H1 抗组胺药的基本结构为一个乙胺基母核,辅以各种取代基,其 H1 受体选择性不强。由于分子较小,较易通过血-脑

屏障,与中枢神经系统内的 H1 受体结合,对中枢神经系统产生抑制和激动作用,表现为幻觉、嗜睡、警觉性下降或者烦躁不安、紧张、失眠等,故而又称为镇静类 H1 抗组胺药^[31]。第 2 代 H1 抗组胺药的结构与第 1 代完全不同,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。常规剂量口服,大多数患者都不会产生镇静、困倦和口干等副作用,因而也称为非镇静类 H1 抗组胺药。但也有少数患者口服西替利嗪、阿伐斯汀等可能产生较轻的中枢抑制作用^[34]。

2) 抗胆碱能效应如口干等。H1 抗组胺药与胆碱能受体结合,可导致口干、眼干、便秘等。

3) 体重增加。部分 H1 抗组胺药在抑制皮肤、黏膜内 H1 受体的同时,亦可抑制幽门部的 H1 受体,导致胃排空时间缩短,致使食量增多而体重增加。代表性的药物如阿斯咪唑、氯雷他定、特非那丁和西替利嗪等。这种作用在不同的个体之间有较大的差异。

4) 头昏、体位性低血压。部分 H1 抗组胺药抑制肾上腺素受体可以产生头昏、体位性低血压等。

5) 心脏毒性。H1 抗组胺药有可能对心脏的 K⁺通道产生阻碍作用,影响心肌的复极化过程,故有潜在的心脏毒性风险,部分患者口服后可出现 Q-T 间期延长、窦性心动过缓、室性心动过速、室上性心动过速、心房纤颤等类型的心律失常。第 2 代口服 H1 抗组胺药中的特非那定和阿司咪唑因被发现少数患者诱发 Q-T 间期延长及尖端扭转型室性心动过速,目前在许多国家已被停用。

6) 其他。部分 H1 抗组胺药偶还可导致血管性水肿、支气管痉挛、光敏感、瘙痒、荨麻疹等过敏反应,且有个别惊厥、感觉异常、肌痛、关节痛、水肿、情绪紊乱、失眠、做噩梦、转氨酶升高和肝炎的报道。

使用口服 H1 抗组胺药的注意事项:

1) 高空作业者、驾驶员、机械操作人员禁用或慎用。尽可能避免与复方感冒制剂同时使用,因为许多

复方感冒制剂中含有氯苯那敏等抗组胺药。

2) 避免与对中枢神经系统有抑制作用的饮料(如酒)、镇静催眠抗惊厥药[如地西泮(安定)]、抗精神失常药(如氯丙嗪)同用,否则有可能引起头昏、全身乏力、运动失调、视力模糊、复视等中枢神经过度抑制症状。儿童、老年人、体弱者更易发生。

3) 避免与抗胆碱类(如阿托品)、三环类抗抑郁药(如阿米替林)同用,否则可出现口渴、便秘、排尿困难、心动过缓、青光眼症状加重、记忆功能障碍等副作用。

4) 青光眼患者禁用苯海拉明、氯苯那敏等。前列腺肥大、幽门梗阻患者慎用赛庚啶、苯海拉明等。

参考文献

- [1] Zheng M, Wang X, Bo M, et al. Prevalence of allergic rhinitis among adults in urban and rural areas of china: a population-based cross-sectional survey [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7 (2): 148-157.
- [2] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011 [J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [3] Zhang L, Han D, Huang D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in China [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 149(1): 47-57.
- [4] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis nasal polyps 2007 [J]. *Rhinol Suppl*, 2007 (20): 1-136.
- [5] 冯韶燕,邓春涛,李磊,等. 鼻用抗组胺药物治疗变应性鼻炎的 Meta 分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(10): 832-838.
- [6] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1139-1150.
- [7] 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.
- [8] O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1153-1162.
- [9] Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects [J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(4): 489-498.
- [10] Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(23): 1663-1670.
- [11] Dávila I, del Cuvillo A, Mullol J, et al. Use of second generation H1 antihistamines in special situations [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013, 23 (Suppl 1): 1-16.
- [12] Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 137 (1): 82-92.
- [13] Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions [J]. *World Allergy Organ J*, 2008, 1(9): 145-155.
- [14] Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, et al. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with basophils [J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(9): 1369-1377.
- [15] 王成硕. 抗组胺药物的临床应用 [J]. *中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学*, 2011, 26(5): 253-254.
- [16] 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.
- [17] Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival [J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36 (1): 52-58.
- [18] Simons FE. Advances in H1-antihistamines [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(21): 2203-2217.
- [19] Gu QJ, He G, Fan J, et al. Randomized controlled study of desloratadine citrate and loratadine in the treatment of allergic rhinitis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(2): 4388-4395.
- [20] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
- [21] 沙骥超,董震,孟粹达,等. 美国变应性鼻炎诊疗指南(2015)解读 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8): 699-703.
- [22] 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.
- [23] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017 [J]. *Allergol Int* 2017, 66 (2): 205-219.
- [24] Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Med*, 2004, 116(5): 338-344.
- [25] Rasp G. Is there a role for leukotriene antagonists in the prevention of recurrent nasal polyps [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(3): 200-205.
- [26] Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(1): 19-42.
- [27] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis [J]. *Lancet* 2011, 378(9809): 2112-2122.
- [28] Simons FE. H1-antihistamines in children [J]. *Clin Allergy Immunol*, 2002, 17: 437-464.
- [29] Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children [J]. *Drug Saf*, 2001, 24(2): 119-147.
- [30] Simons FE, Prenner BM, 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.
- [31] Piette V, Daures JP, Demoly P. Treating allergic rhinitis in pregnancy [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006, 6(3): 232-238.
- [32] Keleş N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy [J]. *Am J Rhinol*, 2004, 18(1): 23-28.
- [33] Bartra J, Valero AL, del Cuvillo A, et al. Interactions of the H1 antihistamines [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16 (Suppl 1): 29-36.
- [34] Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA² LEN position paper [J]. *Allergy*, 2010, 65(4): 459-466.

(收稿日期 2018-03-31)
(本文编辑 杨美琴)