

抗组胺药在皮肤科应用专家共识

中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组

通信作者:李邻峰, Email: zoonli@sina.com; 温海, Email: wenhaipfk@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.06.001

抗组胺药是皮肤科常用药,是医师处方量最大的药物之一,而且品种繁多,临床常用药物多达 20 多个。抗组胺药治疗哪些疾病有效?如何根据临床疾病特点选择合适的抗组胺药,以达到最佳疗效,同时又使不良反应降到最低;特殊人群如妊娠、哺乳期妇女、儿童、老年人及有肝肾损害的患者应该如何选择抗组胺药等均是皮肤科医生关注的问题。有鉴于此,中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组组织国内部分专家对抗组胺药的临床应用达成初步共识。

一、概念和分类

1. 概念:抗组胺药专指通过与组胺受体结合而拮抗组胺病理作用的药物,即组胺受体拮抗剂。其他可以拮抗组胺作用的药物如肾上腺素、肾上腺糖皮质激素等不在此列。抗组胺药并非与组胺受体简单结合,而是将被组胺激活的受体下调至未激活的状态,故又称为组胺受体反向激动剂。目前已证明有 4 种组胺受体,其中 H1 受体激活引起瘙痒,毛细血管扩张和通透性增高,呼吸道、消化道平滑肌收缩及腺体分泌增加,临床表现为典型的 I 型变态反应,出现瘙痒、红斑、风团以及鼻痒、流涕、喷嚏、气喘、眼痒、结膜充血等症状。本文所说的抗组胺药指组胺 H1 受体拮抗剂。

虽名为抗组胺药, H1 受体拮抗剂并非仅拮抗组胺,还有某些抗炎作用。如氯雷他定可以减少肥大细胞释放组胺、白三烯等炎症分子,通过 NF- κ B 通路抑制细胞黏附分子、IL-5 等炎症相关分子的表达^[1];西替利嗪、左西替利嗪可以抑制嗜酸粒细胞的游走、活化;咪唑斯汀兼有抗白三烯作用,卢帕他定兼有抗血小板活化因子作用,奥洛他定可以拮抗神经源性瘙痒、降低抗原提呈细胞的功能等。抗组胺药抗炎作用的临床意义尚需进一步研究。

2. 分类:分为第一代及第二代两类。两代药物在用法、用量、不良反应、使用注意事项等多方面有所不同。一代多为亲脂性,易透过血脑屏障,产生

中枢抑制,称为镇静性抗组胺药。代表药物有氯苯那敏、苯海拉明、赛庚啶、羟嗪、去氯羟嗪、曲普利啶、美唑他嗪、新安替根、异丙嗪等。此类药物半衰期短,需要每日服用 2~3 次。不良反应和使用注意事项见安全性部分。

第三代或新型抗组胺药目前尚未得到公认。二代抗组胺药不容易通过血脑屏障,中枢抑制发生率,又称为非镇静性或低镇静性抗组胺药。代表药物有氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、地氯雷他定、枸地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、咪唑斯汀、依巴斯汀、奥洛他定、卢帕他定、苯磺贝他斯汀、比拉斯汀等。

二、适应证

适应证:适合治疗组胺参与的炎症和瘙痒。最佳适应证是 I 型变态反应引发的荨麻疹、血管性水肿、特应性皮炎、速发型接触性反应、严重全身过敏反应(anaphylaxis,既往称为过敏性休克)及药物变态反应等。II、III 型变态反应由于有 C3a、C5a 等过敏毒素参与,可以导致肥大细胞脱颗粒,释放组胺,因此也有一定疗效。对 IV 型变态反应的疗效尚有争议。对于假性变态反应(如由组胺释放剂引起的荨麻疹)、可诱导性荨麻疹、肥大细胞增多症以及虫咬反应也有明显疗效。常用于多种皮肤病的止痒,但对于组胺不是主要介质的瘙痒疗效不佳。对遗传性血管性水肿无效。严重全身过敏反应及重症药疹单纯使用抗组胺药效果不佳。

三、使用方法

1. 用药原则:抗组胺药通过结合组胺 H1 受体来拮抗组胺引发的反应,对于已经发生的临床症状不起作用,因此要在症状出现前给药并规律用药。临床上常见一些慢性荨麻疹患者在症状消失后即停药,症状再次出现后再用药,这种“按需”用药的方式效果差,也不利于疾病的早日康复,应连续、规律用药,完全控制症状直至痊愈。由于口服抗组胺药需要经肠道吸收,达到一定血药浓度后才能见

效,因此,也应该在症状出现前提前用药。研究发现,病程越长,患者体内组胺受体表达水平越高,因此要尽快、彻底控制症状。由于多数皮肤病需要长期用药,应首选中枢抑制作用小的二代抗组胺药。此外,在症状完全控制的前提下,小剂量用药,采用间歇给药维持,如逐日减药或延长给药间隔时间,直至停用。

2. 常见病的治疗:

(1) 荨麻疹: 自发性荨麻疹可以单纯使用抗组胺药治疗。单一常规剂量二代抗组胺药是慢性荨麻疹的一线用药,适合成人及儿童^[2-3]。一代抗组胺药由于有中枢抑制作用,影响学习和认知功能,不推荐长期使用。但急性荨麻疹及慢性荨麻疹急性发作,影响患者工作及生活时可以短期使用,比如症状重者可以早晨使用 1 种二代,晚上联合 1 种一代,使用 1~2 周或更长。虽然有临床研究认为,某些药物优于其他药物,但目前总体而言,二代抗组胺药疗效差别不大。综合 73 项随机对照研究(9 759 例)的结果显示,氯雷他定 10 mg/d、西替利嗪 10 mg/d、地氯雷他定 5 mg/d 及咪唑斯汀 10 mg/d 治疗慢性荨麻疹疗效相当^[4]。对于一种二代抗组胺药常规治疗 1~2 周效果不佳的难治性病例,换用其他结构二代药物可能有效^[5]。此种情况,欧洲指南推荐首选增加原药剂量(最高可以加至 4 倍),不推荐联合使用两种以上药物^[2]。但也有不同意见者。考虑我国国情,换其他结构药物或直接联合使用 2~4 种抗组胺药可能更合适。是否联合相同结构的药物(相当于加量)疗效更好值得研究。酮替芬有稳定肥大细胞膜的作用及强镇静作用,可以在瘙痒剧烈者联合使用。合并焦虑的患者,可以睡前加用多塞平 25 mg。对于上述治疗依然无效的患者,应该依据指南采用三线治疗^[2]。

多数急性荨麻疹患者需要合用其他药物(如抗感染药物),抗组胺药常规剂量使用至少 1~2 周,直至完全缓解。慢性荨麻疹的疗程为 3~6 个月,有时需要多个疗程才能痊愈。临床症状完全消失后即可考虑减量,由每日 1 次改为隔日 1 次,逐渐增加间隔时间,直至停药。可诱导性荨麻疹治疗原则同自发性荨麻疹。经验认为,寒冷性荨麻疹首选赛庚啶、皮肤划痕症首选羟嗪类如西替利嗪。阿伐斯汀说明书指出其适合治疗可诱导性荨麻疹,且由于每日 3 次给药,逐渐减量为每日 2 次、1 次时,患者易于接受。

(2) 皮炎湿疹类皮肤病: 某些湿疹如特应性皮炎

可能有 I 型变态反应参与,因此适合抗组胺药治疗,但单纯应用效果不好,多需要联合其他药物。治疗原则及方法同荨麻疹。抗组胺药可以有效控制特应性皮炎的瘙痒^[6]。二代药物如氯雷他定的疗效优于一代药如氯苯那敏^[7]。对于瘙痒明显或伴有睡眠障碍、荨麻疹、过敏性鼻炎等的患者,首选二代抗组胺药,症状重者同时在睡前短期(1~2 周)加用有镇静作用的抗组胺药^[8-9]。抗组胺药治疗皮炎湿疹尚缺乏循证医学证据,国外有些指南不推荐常规使用抗组胺药治疗特应性皮炎,但也有相反意见。抗组胺药对皮炎湿疹的疗效需要进一步研究。

(3) 其他皮肤病: 抗组胺药物对缓解扁平苔藓、丘疹性荨麻疹、药物性皮炎、玫瑰糠疹、日光相关性皮肤病、皮炎、银屑病等的瘙痒有效^[10]。对 5 806 例瘙痒性皮肤病患者的研究发现,大部分患者在服用 10 mg 氯雷他定 1 h 后瘙痒症状得到显著缓解^[11]。咪唑斯汀对光线相关性皮炎有更好疗效。严重瘙痒的患者,除了选用二代抗组胺药外,也可以联合一代,甚至联合多塞平、酮替芬。对于非组胺介导的瘙痒,如肝病、肾功能衰竭等引起的瘙痒,尚缺乏抗组胺药有效性研究。

四、安全性及注意事项

一代抗组胺药的主要不良反应是嗜睡,需保持高度警觉的人群如司机慎用。老年人易摔倒,也应慎用。乙醇、镇痛药、催眠药等会加重其中枢抑制作用。其会干扰快动眼睡眠,影响患者的学习和认知行为能力,因此不宜长期使用。此类抗组胺药组胺受体特异性不强,有抗胆碱作用,会升高眼压,导致视物模糊,因此青光眼患者慎用(尤其是苯海拉明、赛庚啶及异丙嗪)。抗胆碱作用还会导致口干、便秘、勃起功能障碍及排尿困难。虽然后者发生率低,但老年人及前列腺肥大者容易发生。此外,具有乙二胺结构的抗组胺药,如赛庚啶,容易引起接触性过敏,应尽量避免外用。长期服用某些药物可以导致食欲增加而增加体重。一代抗组胺药还会引起过度兴奋(主要见于儿童)、内脏损害甚至心脏毒性。是否一代抗组胺药加量也会提高其疗效尚缺乏研究,但超量使用有可能增加眼压升高、尿潴留甚至内脏损害的风险,因此,不建议一代抗组胺药超量服用。

二代抗组胺药组胺受体特异性强,较少有一代药物的不良反应。但特非那丁及阿司咪唑有心脏毒性,可以引起心动过缓、Q-T 间期延长,诱发尖端扭转型室性心动过速,现临床已不用。二代抗组胺

药并非绝对无嗜睡,某些药物如西替利嗪在个别患者仍会有不同程度的嗜睡。也有引发排尿困难、升高眼压和口干、肝酶升高伴发胆红素升高的报道。

组胺和H1受体对于正常的觉醒功能和认知功能特别重要,对于需要工作、学习的人群,应尽量选择具有无镇静作用的药物。二代抗组胺药长期使用安全,如817例1~2岁婴幼儿服用西替利嗪(0.25 mg/kg,每天2次)18个月,安全性良好,不良事件与安慰剂相比差异无统计学意义,对儿童的认知学习、行为能力及生长发育均无影响^[12]。二代抗组胺药的镇静作用略有差别,西替利嗪较氯雷他定和非索非那定稍高^[13]。氯雷他定不影响驾驶功能,对脑电波无显著影响。加量使用二代抗组胺药可以提高疗效。目前已证实,用到4倍剂量治疗慢性荨麻疹安全有效的药物有西替利嗪、地氯雷他定、左西替利嗪、非索非那定、比拉斯汀及卢帕他定^[2]。研究表明,加量使用某些二代抗组胺药是安全的,如50例健康成人服用氯雷他定40 mg/d,90 d,心电图QT间期无明显改变,未观察到头晕、晕厥和室性心律失常等不良事件^[14]。尽管如此,临床工作中还是要注意每种药品的说明书,合理用药。

五、特殊人群用药

1. 妊娠期及哺乳期妇女:首选二代抗组胺药。美国食品药品监督管理局将氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、阿伐斯汀、苯海拉明及氯苯那敏归于B类,目前没有属于A类的抗组胺药。在权衡风险后应首选氯雷他定及西替利嗪^[2]。非索非那定、氮卓斯汀、奥洛他定和地氯雷他定则为C类,不要在孕期使用。氯雷他定、西替利嗪、氯苯那敏在哺乳期妇女可以酌情用药^[2]。

2. 老年人:一代抗组胺药由于有明显中枢抑制作用,老年人容易发生摔倒,加之其抗胆碱作用会加重老年人容易出现的青光眼、排尿困难、便秘、心律失常等不良反应,因此应该首选二代抗组胺药。除非有严重的肝肾功能受损,一般不必调整药物剂量。使用一代药物时要注意中枢抑制、抗胆碱作用等不良反应。

3. 儿童:首选二代抗组胺药中儿童合适的剂型,如口服液、滴剂、干混悬剂等。需注意年龄限制。多数二代抗组胺药药品说明书提示只能用于≥2岁儿童。西替利嗪滴剂及地氯雷他定干混悬剂可以用于1~2岁幼儿。有研究显示,1~2岁幼儿应用氯雷他定糖浆,>6个月幼儿使用西替利嗪及氯雷他定是安全的^[15-16]。<6个月婴儿则缺乏循证医学

证据。一代抗组胺药如氯苯那敏(0.35 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分3~4次)或苯海拉明(2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分3~4次)的说明书中无年龄限定,充分评估风险后可在儿童使用,但应注意不良反应。新生儿和早产儿应用抗组胺药尚缺乏循证医学证据。

4. 肝、肾功能受损者:一代抗组胺药和部分二代抗组胺药如依巴斯汀、咪唑斯汀、氯雷他定、地氯雷他定通过肝脏代谢,肝功能受损应减低剂量。抑制肝药酶的药物如,酮康唑、红霉素、西咪替丁以及葡萄柚可能影响某些抗组胺药的代谢,增加其血药浓度。阿伐斯汀、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定不经肝脏代谢,肝功能异常时不必调整剂量,可以作为肝功能异常患者的首选药。非索非那定在轻度肾功能异常时不必调整剂量。所有药物在肾功能不全者应根据肾功能适当调整剂量。严重肾功能损害患者禁用西替利嗪。

六、结论

虽然抗组胺药临床应用非常广泛,很多问题仍然缺乏系统研究。应加强大样本上市后临床观察,明确每种药物治疗某一特定疾病的有效性及安全性、确定其疗效及安全性分级,明确其特点及安全剂量范围,尤其是特殊人群的安全剂量范围,指导临床合理用药。

参加讨论专家名单(以姓氏笔画为序) 马琳(首都医科大学附属北京儿童医院)、万屏(昆明医科大学第一附属医院)、王珊(首都医科大学附属北京儿童医院)、王文慧(北京大学第三医院)、王德旭(青岛李沧健泰堂中西医结合门诊部)、刘巧(海南省皮肤病医院)、刘玲玲(北京大学第一医院)、刘岩(沈阳市第七人民医院)、孙建方(中国医学科学院皮肤病医院)、孙仁山(第三军医大学大坪医院)、冯雪梅(苏州大学第一附属医院)、李明(复旦大学附属中山医院)、李邻峰(首都医科大学附属北京友谊医院)、李斌(上海岳阳医院)、李宏毅(广东省中医院)、李东宁(辽宁医学院第一附属医院)、李铁男(沈阳市第七人民医院)、李承新(解放军总医院)、李巍(复旦大学附属华山医院)、李蕾(解放军总医院第一附属医院)、宋志强(第三军医大学西南医院)、肖汀(中国医科大学附属第一医院)、罗晓燕(重庆市儿童医院)、杨敏(北京医院)、张锡宝(广州市皮肤病防治所)、郑礼宝(福州市皮肤病医院)、周冬梅(北京中医医院)、赵曠(首都医科大学附属北京友谊医院)、施辛(苏州大学附属第二医院)、施惠娟(宁夏医科大学总医院)、施伟民(上海市第一人民医院)、姚煦(中国医学科学院皮肤病医院)、柳羲光(黑龙江省医院)、徐金华(复旦大学附属华山医院)、姜薇(北京大学第三医院)、郝飞(第三军医大学西南医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病医院)、顾军(上海长海医院)、段逸群(武汉市第一医院)、袁小英(北京空军总医院)、骆丹(南京医科大学第一附

属医院)、骆肖群(复旦大学附属华山医院)、徐薇(首都医科大学附属北京友谊医院)、常建民(北京医院)、温海(上海长征医院)、路雪艳(北京大学第三医院)、窦侠(北京大学深圳医院)。

主要执笔者 李邻峰 温海 顾恒

参 考 文 献

- [1] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1 - antihistamines: celebrating a century of progress [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1139-1150.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
- [2] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update [J]. Allergy, 2014, 69(7): 868-887. DOI: 10.1111/all.12313.
- [3] 中华医学会儿科皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7): 514-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.07.019.
- [4] Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1 - antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged cochrane systematic review [J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(4): 710-716.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.048.
- [5] Takahashi H, Kaneko S, Chinuki Y, et al. Clinical efficacy of loratadine for chronic urticaria refractory to other antihistamines [J]. Nishi Nihon Hifuka, 2012, 74(3): 293-300. DOI: 10.2336/nishinonhifu.74.293.
- [6] Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, et al. Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis [J]. Exp Dermatol, 2015, 24(3): 227-229. DOI: 10.1111/exd.12630.
- [7] Hossen MA, Fujii Y, Ogawa M, et al. Effect of loratadine on mouse models of atopic dermatitis associated pruritus [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(7-8): 1331-1336. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.02.004.
- [8] 中华医学会儿科皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2014 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7): 511-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.07.018.
- [9] 中华医学会儿科皮肤性病学分会免疫学组. 湿疹诊疗指南(2011 年)[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1): 5-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2011.01.002.
- [10] O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics [J]. Dermatol Ther, 2005, 18(4): 333-340. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.00034.x.
- [11] Paul E. Treatment of pruritic skin diseases with loratadine. Results of an open multicenter study [J]. Fortschr Med, 1991, 109(7): 175-178.
- [12] Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC study group. early treatment of the atopic child [J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 104(2 Pt 1): 433-440. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70389-1.
- [13] Mann RD, Pearce GL, Dunn N, et al. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription - event monitoring studies in general practice [J]. BMJ, 2000, 320(7243): 1184-1186. DOI: 10.1136/bmj.320.7243.1184.
- [14] Affrime MB, Brannan MD, Lorber RR, et al. A 3-month evaluation of electrocardiographic effects of loratadine in healthy individuals [J]. Adv Ther, 1999, 16(4): 149-157.
- [15] Simons FE, Silas P, Portnoy JM, et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(6): 1244-1248. DOI: 10.1067/mai.2003.1496.
- [16] Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study [J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(11): 1665-1672. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02098.x.

(收稿日期: 2016-12-20)

(本文编辑: 吴晓初)

第三届中国儿科发展国际论坛-儿童皮肤病分论坛暨第十届全国儿童皮肤病诊疗进展学习班通知

为进一步促进中国儿科事业的发展,搭建儿科同道交流的国际平台,首都医科大学附属北京儿童医院联合摩根士丹利儿童医院、波士顿儿童医院等,于 2017 年 6 月 30 日至 7 月 2 日举办第三届中国儿科发展国际论坛(the 3rd China International Forum of Pediatric Development, CIPFD),包含 36 个儿科分论坛,儿童皮肤病分论坛暨第十届全国儿童皮肤病诊疗进展学习班(2017 年 6 月 28 日至 7 月 2 日)由首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科主办,项目编号为 2017-04-12-001(国),结业后授予国家 I 类学分 10 分。

特邀美国费城儿童医院 Albert C. Yan 教授、新加坡国立大学医院教授 Giam Yoke Chin、世界卫生组织研究院主席意大利马可尼大学皮肤性病学 Torello Lotti 教授、香港联合医院 David LUK 教授等国际知名儿童皮肤病专家进行授课,聚焦儿童皮肤病学新进展、儿童色素异常性疾病、黑素细胞减少疾病的基础与临床等热点,增设“国内外儿童皮肤科医生规范化培训及专业学会间交流”、“儿童特应性皮炎”、“皮肤镜在儿童皮肤病的应用”、“儿童皮肤病疑难病例点评”专场,并继续开展血管瘤、银屑病、色素性疾病、毛发疾病等儿童皮肤病经典专题。皮肤镜专场由孟如松、冉玉平、李航、刘洁等皮肤镜方面专家授课。本次会议不仅对儿童皮肤病领域内的热点、难点问题等进行专题深入讲解,更涵盖了儿童皮肤科发展中的新技术、新发现等国际前沿进展。

会议具体安排如下:①学习班时间:2017 年 6 月 28 日至 7 月 2 日,其中 2017 年 6 月 30 日至 7 月 2 日参加第三届中国儿科发展国际论坛-儿童皮肤病分论坛;②授课地点:2017 年 6 月 28 日至 6 月 29 日,北京市西城区南礼士路 56 号,首都医科大学附属北京儿童医院门诊楼 11 层第一教室(5 号电梯可达)。2017 年 6 月 30 日至 7 月 2 日,北京市朝阳区来广营西路 88 号,北京会议中心;③学习班费用:每位学员交纳学费 1 000 元(含资料费),报到时缴纳。会议期间午餐统一安排,其余食宿及交通费自理;④2017 年 6 月 17 日前填写回执并发送至电子邮箱 bch_maleen@aliyun.com,联系电话:18610198779,联系人:王召阳,李丽,刘盈。