

# Kompleks histaminy z gamma-globuliną – Histaglobulina w terapii chorób mediowanych przez histaminę

Prof. dr hab. n. med.  
Edward Zawisza<sup>1,2,3,4</sup>

Lek.  
Maciej Rygalski<sup>2,4</sup>

Mgr  
Karolina Zawisza<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych Wydział Nauki o Zdrowiu AM w Warszawie

<sup>2</sup>Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych Górnych Dróg Oddechowych Szpital Bielański Warszawa

<sup>3</sup> Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>4</sup> Gabinet Alergologiczny ul. Boguckiego 1b/13, Warszawa

<sup>5</sup> Studentka V roku Wydziału Lekarskiego UM Warszawa

## T E R A P I A

### A complex of histamine and g-globulin in the treatment of histamine mediated diseases

#### S U M M A R Y

**A complex histamine g-globuline has been widely used in Western Europe and Japan for more in the treatment**

**o allergic diseases. It acts as a nonspecific hyposensitization drug. It has been reported that HG decreases the number of eosinophils in the nasal secretions and peripheral blood of patients with allergic diseases.**

**In many studies has been documented during placebo trial that inhibitory effect on eosinophil accumulation was significant at 24 hours after challenge.**

Histaglobina od ponad 40 lat jest stosowana w terapii chorób alergicznych. Uważa się że może być ona używana jako nieswoisty czynnik desensybilizujący w chorobach mediowanych przez histaminę. W wielu badaniach klinicznych przeprowadzonych w Europie Zachodniej i Japonii wykazano że histaglobina/HG/ podawana w rutynowych dawkach zmniejsza ilość eozynofili w wydzielinie z nosa i krwi obwodowej pacjentów cierpiących na choroby alergiczne. Swoiście zapobiega ona akumulacji eozynofili w miejscu zapalenia alergicznego. W badaniach z użyciem prób prowokacyjnych HG już po 24 godzinach wydanie zmniejsza napływ eozynofili do miejsca zapalenia alergicznego.

Zawisza E.: Kompleks histaminy z gamma-globuliną (histaglobulina) w terapii chorób mediowanych przez histaminę. Alergia, 2013, 4: 43-46



Prezentacja preparatu: Histaglobulina (postać standardowa) powstaje na skutek inkubacji 0,15 mg histaminy z 12 mg  $\gamma$ -globuliny. Inkubacja odbywa się w temperaturze pokojowej (23°C - 27°C).

Terapię kompleksem histaminy z  $\gamma$ -globuliną ludzką zapoczątkował Parrot, który w kolejno w 1951 i 1953 roku opublikował pierwsze prace z tego zakresu. W pracach tych wprowadza on pojęcie histamonopeksi.[1,2]

## Cechy produktu leczniczego

Preparaty histaglobulinowe mają zdolność blokowania biologicznej aktywności histaminy. I tę zdolność nazywa on histaminopeksją. Oprócz właściwości histaminopektycznych preparaty te wpływają hamująco na wywołane przez wiązanie z antygenem, uwalnianie histaminy. Jednak dokładny mechanizm działania Histaglobuliny nie jest poznany. Z nowszych prac opublikowanych przez badaczy japońskich wynika, że kompleks histaminy z  $\gamma$ -globuliną hamuje napływ eozynofili do miejsca zapalenia alergicznego (4,5).

Ciekawe jest to, że zarówno histamina jak i  $\gamma$ -globulina podane osobno nie wywołują tego efektu. W badaniach in vitro wykazano, że zarówno histamina jak i  $\gamma$ -globulina wpływają na funkcję eozynofili. Jednak nie dotyczy to migracji tych komórek. Badania porównawcze z kompleksem serotonina -  $\gamma$ -globulina i glutamina -  $\gamma$ -globulina wykazały, że jedynie kompleks histamina -  $\gamma$ -globulina wykazuje te właściwości.[3]

## Przegląd biofarmaceutyki

Aby otrzymać aktywny kompleks potrzebna jest inkubacja 0,015 mg histaminy i 12 mg globuliny przez okres 2 godzin. Aby ocenić która cząsteczka jest aktywna należy rozpatrywać 4 możliwości.

Histamina i  $\gamma$ -globulina działają oddzielnie, ale synergistycznie. Jeżeli ta hipoteza byłaby prawdziwa to inhibicja chemotaksji eozynofili byłaby natychmiastowa po podaniu mieszaniny bez konieczności inkubacji przez okres 2 godzin. Jednak przy braku inkubacji mieszanina nie ma wpływu na chemotaksję.

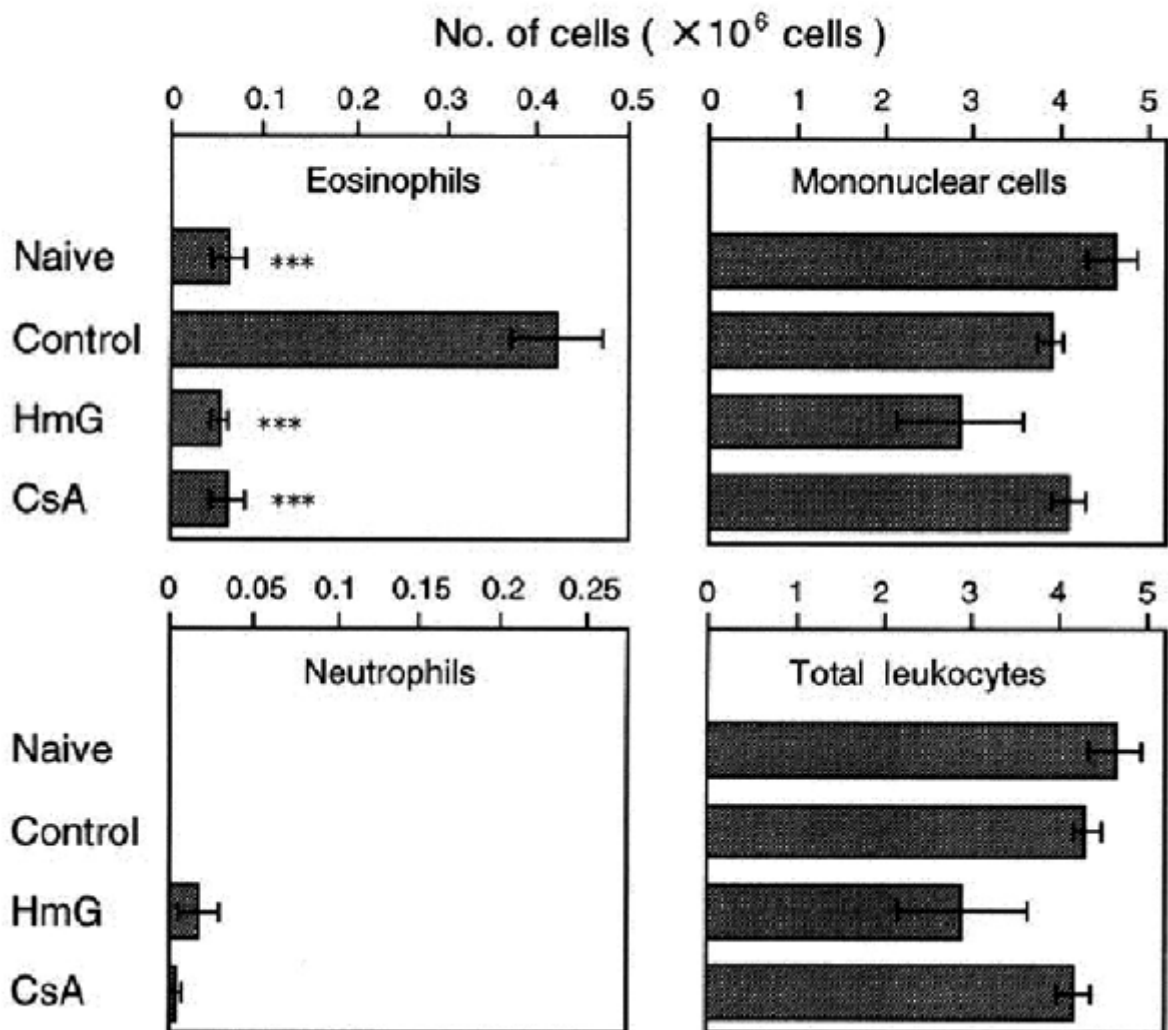
Proces zahamowania migracji dotyczy eozynofili, a nie neutrofilów. W badaniach na zwierzętach (myszy) wykazano, że podanie 150 mg /kg/ na dobę nie wywiera wpływu na akumulację indukowaną przez lipopolisacharydy neutrofilii [4,5].

**Ostatnio wykazano, że eozynofile, a nie neutrofile są selektywnie ściągane do miejsca zapalenia alergicznego poprzez:**

- działanie czynników chemotaktycznych takich jak: IL-5 i eotaksyna.
- interakcje pomiędzy obecnym na eozynofiliach VLA – 4, a usadowionym na komórkach nabłonkowych ICAM – 1 i VCAM – 1. [6,7]

**Na tej podstawie możemy zasugerować, że:**

- Histaglobulina może hamować produkcję i uwalnianie IL-5 i eotaksyny z komórek Th2
- preparat specyficznie tłumi chemotaksję eozynofili
- kompleks selektywnie tłumi ekspresję VLA - 4 i VGAM - 1
- preparat specyficznie hamuje dojrzewanie eozynofili w szpiku kostnym.



J.Immunol.1992,Feb.15.148.1086-92

## Badania kliniczne

Kompleks histaminy z  $\gamma$ -globuliną ludzką od ponad 25 lat jest stosowany w Europie i Japonii jako lek do niespecyficznego „odczulania” chorób alergicznych. Niezwykle mała ilość objawów ubocznych oraz jego skuteczność spowodowały, że jest on powszechnie stosowany w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, astmie oskrzelowej oraz atopowym zapaleniu skóry.

W dwu różnych z użyciem placebo, podwójnych ślepych próbach wykazano jego skuteczność w leczeniu pyłkowicy. Badaniami objęto 264 pacjentów z pyłkowicą. Preparat był podawany podskórnie 2 razy w tygodniu przez 6 tygodni. Preparat znosił takie objawy jak: kichanie, wypływ wodnistej wydzieliny i kolor błony śluzowej. Nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych. W innej grupie pacjentów (129 osób) z astmą oskrzelową preparat podawano podobnie tzn. 2 razy w tygodniu podskórnie przez 6 tygodni. Zaobserwowano znaczący spadek ilości astmy oskrzelowej, kaszlu i świstów w płucach. Jedynie u 2 pacjentów z badanej grupy zaobserwowano objawy uboczne pod postacią obrzęku i zaczerwienienia w miejscu zastrzyknięcia. [10]

W badaniach przeprowadzonych w 1989 roku w Szwajcarii podawano preparat Histaglobin -Triplex w leczeniu pyłkowicy traw. W grupie kontrolnej podawano jedynie ludzką  $\gamma$ -globulinę. Preparat podawano częściowo przez sezonem, a częściowo w sezonie. U wszystkich pacjentów wykazano wyższość stosowanego Histaglobin-Triplex nad ludzką  $\gamma$ -globuliną. [1] Ilość stosowanych leków w sezonie była znacząco mniejsza w grupie leczonej lekiem aktywnym niż placebo. Nie obserwowano żadnych objawów ubocznych. Lek nie wypływał na reakcję skórą powodowaną przez alergeny roślin. Jedynie w teście RAST wykazano nieznacznie zmniejszanie się poziomów swoistych IgE.[10]

Uważa się, że atopowe zapalenie skóry jest wynikiem wpływu czynników antygenowych na skórę. Jednak stosowanie immunoterapii w wielu przypadkach nie przynosi spodziewanych efektów. Nahm D. i wsp przeprowadzili badanie mające na celu wykazanie korzystnego wpływu Histaglobuliny dodanej do klasycznej immunoterapii. Badano 20 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie farmakologiczne i immunoterapia swoista nie przyniosła poprawę ich stanu klinicznego. Wszyscy oni byli uczuleni na roztocza kurzu domowego. W otwartej pilotażowej próbie poddano ich terapii polegającej podawaniu ekstraktu roztoczy kurzu domowego i Histaglobuliny. Terapia trwała 12 miesięcy. Stan kliniczny był oceniany według kryteriów SCORAD. Wartość SCORAD znacząco zmniejszyła się. Z bazowej 43.6 +/- 15.9 do 27.8 +/- 18.3 po 6 miesiącach do 18.3 +/- 14.9 po 12 miesiącach leczenia. W konkluzji autorzy wskazują na znaczący, korzystny wpływ dodania Histaglobuliny do klasycznego protokołu immunoterapii.[11]

W 1999 roku w Rosji przeprowadzono badanie oceniające wpływ leczniczy Histaglobuliny na przebieg przewlekłej pokrzywki i alergicznego nieżytu nosa. Lek podawano 45 pacjentom z chronic urticaria i alergicznym nieżytem nosa, u których występowały duże odczyny skórne na alergeny roztoczy i pyłków roślin.

Histaglobulina podawana była podskórną 2 x w tygodniu, przez 3 tygodnie. Następnie 1 x 30 dni podawano kolejny zastrzyk jako dawkę podtrzymującą. Ustąpienie lub znaczne złagodzenie objawów uzyskano w 80% pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Natomiast dobre i bardzo dobre rezultaty osiągnięto w 82,5% przypadków rhinitis allergica.[12]

Jankowska i Wsp. [13] przeprowadziła badania kliniczne nad wpływem Histaglobuliny na wyniki testów skórnych i objawy kliniczne u pacjentów cierpiących na atopową astmę oskrzelową. Zarówno reakcję skórne jak i objawy kliniczne astmy oskrzelowej uległy znacznemu złagodzeniu.

Atopowe zapalenie skóry jest częstym (20% populacji) schorzeniem atakującym dzieci. Podjęto też próby stosowania Histaglobuliny w tej chorobie. Paci i wsp. [14] ocenił wpływ podawanej podskórną Histaglobuliny na przebieg atopowego zapalenia skóry. Badano 42 pacjentów, których podzielono na 2 grupy.

Pierwszą grupę stanowili pacjenci w wieku pomiędzy 5, a 9 rokiem życia. Drugą grupę stanowili pacjenci w wieku od 2 do 5 roku życia. Lek podawano w fazach. W pierwszej fazie lek podawano w dawkach wzrastających od 1/3 do 1 ampułki co 4 – 6 dni. W drugiej fazie tzw. podtrzymującej podawano 9 zastrzyków (1 amp. - 2 ml) co dwa lub cztery tygodnie. Oceniano wpływ leku na 4 parametry: świąd skóry, zaczerwienienie, wysięki, zadrapania. Wszystkie te objawy zmniejszyły się, szczególnie w fazie pierwszej. U większości pacjentów doszło do znacznego złagodzenia objawów a u części zmiany ustąpiły zupełnie, w konsekwencji autorzy uznają, że Histaglobina jest lekiem satysfakcjonującym w terapii atopowego zapalenia skóry.

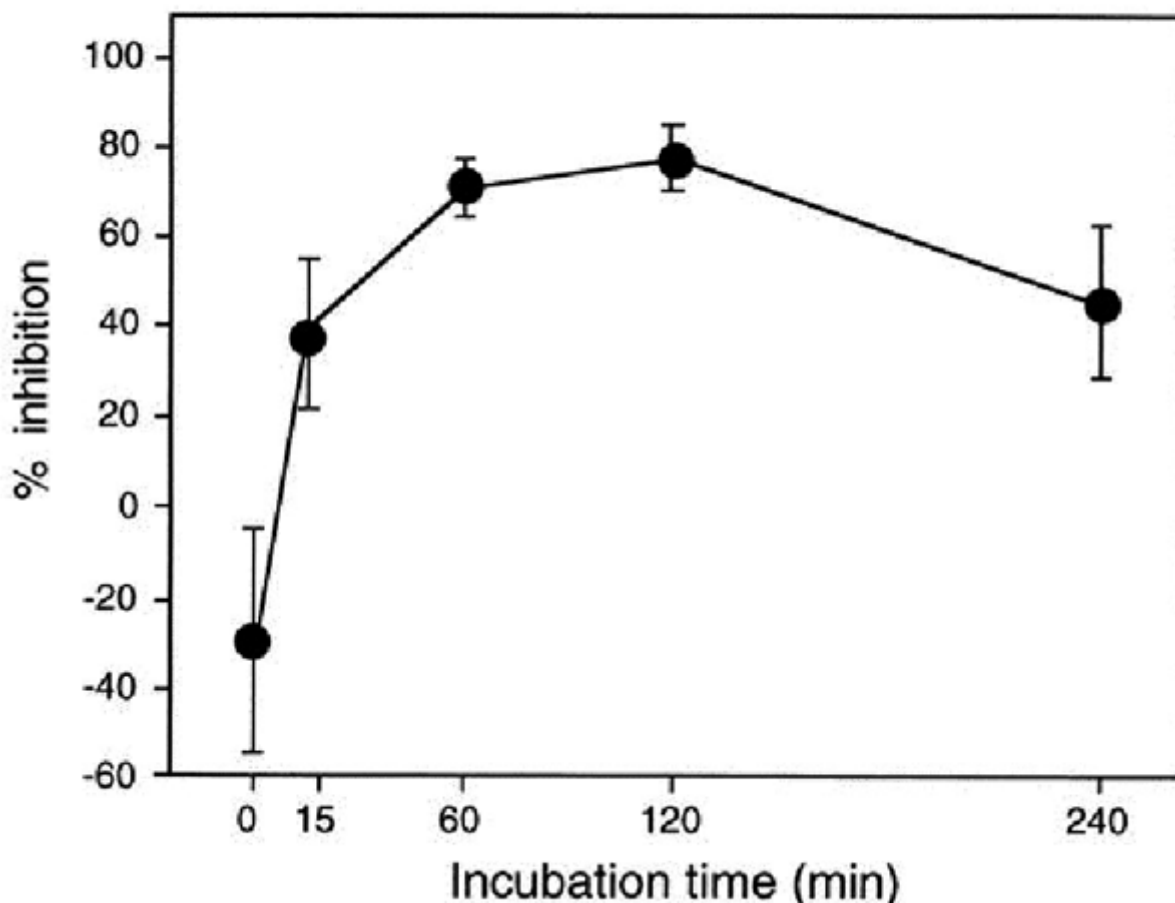
Podjęto też próby stosowania Histaglobuliny w nawrotowych wrzodziejących zapaleniach błony śluzowej jamy ustnej. Sadek i wsp. [15] wykazał dobry terapeutyczny wpływ

Histaglobuliny w stomatitis ulcerosa. Wyniki tych badań były potwierdzone przez innych autorów i tak Buczyłko i wsp. [16] uzyskali pozytywne efekty terapeutyczne w nawrotowych stanach zapalnych układu oddechowego. Badania nad wpływem histaminopeksji na przebieg astmy oskrzelowej przeprowadził Liebhart [17]. Histaminopeksję badano u pacjentów z astmą oskrzelową przed i po podaniu Histaglobuliny. Lek podawano w 3 zastrzykach ( 1 amp. ) co 7 dni. Wartości histaminopeksji po podaniu leku wzrosła o 240% i dobrze korelowała ustępowaniem objawów klinicznych. Autorzy dochodzą do wniosku, że histaminopeksja może odgrywać pewną rolę w etiopatogenezie chorób alergicznych. Podobne efekty terapeutyczne uzyskiwali inni autorzy [18,19].

Histaglobulina ma także silne działanie immunosupresyjne. Wykazano to w teście zahamowania akumulacji eozynofików do jamy otrzewnowej myszy uprzednio immunizowanej pyłkiem ambrozji. Kompleks histaminy z mysią  $\gamma$ -globulina podany w dawce 150 mg/kg/dzień działał tak samo silnie jak Cyklosporyna A [23].

2  
RYC.

### Znaczenie czasu inkubacji histaminy i $\gamma$ -globuliny na zdolność hamowania przez ten kompleks akumulacji eozynofików [23]



J.Allergy,Clin immunol. 1997 Dec.100.809-16 [23]

## Farmakokinetyka

W skład Histaglobuliny wchodzi dwuchlorowodorek histaminy i oczyszczona  $\gamma$ -globulina ludzka (IgG) otrzymana z osocza zdrowych dawców krwi. Po podaniu Histaglobuliny dochodzi do syntezy przeciwciał antyhistaminowych, które wiążą uwolnioną histaminę zmniejszając znacznie objawy chorobowe.

Surowica krwi osób zdrowych ma zdolność wiązania i uwalniania wolnej histaminy (histaminopeksja). Po podaniu Histaglobuliny pacjentom cierpiącym na choroby alergiczne dochodzi do wzrostu siły aktywności histaminopeptycznej białek osocza, co tłumi lub całkowicie eliminuje objawy chorobowe.

## **Współczesne prace dotyczące mechanizmów działania Histaglobuliny**

Histaglobulina jest stosowana w szerokim spektrum chorób alergicznych, włączając w to astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry. Aby dokładnie wyjaśnić mechanizm działania tego leku posłużono się modelem mysiej astmy oskrzelowej. Myszy były immunizowane dootrzewnowo za pomocą oralbuminy, którą podawano przed i po podaniu Histaglobuliny. Po dootrzewnowym podaniu oralbuminy dochodzi do wzrostu poziomu surowicznych IL-4, TNF- $\alpha$  oraz podwyższony został poziom totalnych i specyficznych IgE i IgG1.

Podanie Histaglobuliny prowadziło do spadku poziomu tych wskaźników. Poziomy surowicznych IgE i IgG1 obniżały się kolejno o 50% i 45%. Została zmniejszona aktywność IL-4 i TNF- $\alpha$ .

Zmiany te doprowadziły do wzrostu mediatorów supresujących reakcje alergiczną takich jak : INF- $\gamma$  i IgG2a. Wpływ hamujący na reaktywację reakcji alergicznej był nadal obserwowany w 1 miesiąc po immunizacji.

Badania te wskazują, że Histaglobina moduluje odpowiedź Th1/Th2 w kierunku Th1 [21].

Przeprowadzono też badania nad wpływem histaglobiny na czynniki jądrowy NF- $\kappa$ B.

Czynnik ten odgrywa kluczową rolę w ekspresji szeregu genów zaangażowanych w reakcje alergiczne i infekcyjne. Bierze on udział w ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę IL-1B, TNF- $\alpha$ , IL-16 i LAM (Leukocyte adhesion molekule).

-Histaglobina blokuje ekspresję cytokin. Tłumienie syntezy tych cytokin jest szczególnie wyraźne, gdy do hodowli komórek Th produkujących te cytokiny doda się phytohaemagglutyniny (PHA) lub aktywatora lipopeptydowego dla makrofagów LP [3] CSK [4].

Uważa się, że hamujący efekt Histaglobuliny na aktywację NF- $\kappa$ B i uwalnianie cytokin jest podstawowym mechanizmem antyalergicznego działania tego leku [22,23].

## **Badania i prace autorów polskich**

Od wielu lat były i są nadal prowadzone badania nad kompleksem histaminy z  $\gamma$ -globuliną. Dobre rezultaty w leczeniu astmy oskrzelowej i atopowym zapaleniu skóry uzyskiwali Jankowska i Małolepszy [13]. Autorzy stwierdzają, że Histaglobulina powinna być stosowana we wczesnym stadium choroby oraz że u żadnego z 40 badanych nie stwierdzono objawów ubocznych.

## **Metodyka stosowania preparatu**

Różni autorzy podają różne schematy podawania leku. Producent podaje, że w leczeniu podstawowym u osób dorosłych lek stosuje się podskórnie w 3 dawkach w odstępach 4 – 7 dni. Następnie stosuje się leczenie podtrzymujące co 4 lub 8 tygodni lub też jak pisze producent 1 ampułką (2 ml ) preparatu podawać co 2 lub 3 miesiące. Za dawkę dla dzieci

producent zaleca 0,25 ml preparatu. Jednak autorzy włoscy [14] u dzieci zaczynają podawanie od 1/3 ampułki zawierającej 2 ml preparatu. A następnie w zależności od grupy wiekowej dawkę zwiększa się lub pozostawia na tym samym poziomie.

Inni autorzy podają, że preparat należy stosować co 3-4 dni przez okres od 3 do 6 tygodni.

Wydaje się, że schematy podawania preparatu ustalone są empirycznie na podstawie własnych doświadczeń autorów.

## Przeciwwskazania i objawy uboczne

Preparatu nie należy stosować w:

- ciąży
- ostrych stanach alergicznych
- zapaleniu płuc
- zapaleniu nerek
- zapaleniu dróg żółciowych
- zaostrzeniu przewlekłych infekcji
- nadwrażliwości na immunoglobuliny ludzkie

Generalnie Histaglobina jest lekiem bezpiecznym, dobrze tolerowanym. Leku nie powinno się stosować w okresie ostrych stanów alergicznych (ostry stan atopowego zapalenia skóry, napady astmy oskrzelowej). Podanie wówczas leku może zaostrzyć stań chorobowy.

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych takich jak świnki morskie, szczury i białe myszki wykazano, że preparat ten jest nieszkodliwy i nie wykazuje cech toksycznych.

## Wnioski

Na podstawie własnego doświadczenia i danych z piśmiennictwa [13,16,17,23] oceniam, że Histaglobulina jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. □

Pracę nadesłano 2013.12.10

Zaakceptowano do druku 2013.12.12

Wkład pracy:  
według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)