

Miejsce leków przeciwhistaminowych II generacji w leczeniu chorób alergicznych



PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

KSZTAŁCENIE
CIĄGŁE

Justyna Diana Steinbrich

Oddano do publikacji: 03.04.2013

Słowa kluczowe: *alergia, leki przeciwhistaminowe, bilastyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, rupatadyna.*

Streszczenie

Artykuł zawiera omówienie nowych rekomendacji i zaleceń w stosowaniu niesedatywnych leków przeciwhistaminowych II generacji. Są one podstawowymi lekami w terapii schorzeń alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, wyprysk. Wzrastająca częstość chorób z grupy nadwrażliwości powoduje poszukiwanie nowych grup leków i nowych preparatów, które charakteryzują się wysoką wybiórczością względem mechanizmów docelowych i zminimalizowanymi objawami niepożądanymi.

Key words: *allergy, antihistamines drugs, bilastine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, rupatadine*

Abstract

This article contains all news informations and recomedations about pharmacotherapy the allergy diseases (new second-generation antihistamine). The non-sedating second-generation antihistamines are crucial in the treatment of allergic diseases, such as: allergic rhinitis, urticaria, atopic dermatitis and eczema.

The increasing incidence of allergic diseases results in intensive search for new drugs and new formulations, characterized by high selectivity to H1 receptor to the target organ as well as minimized side effects.

Wprowadzenie

W artykule zostaną omówione leki przeciwalergiczne II generacji, zalecenia do ich stosowania i najnowsze rekomendacje.

Przeciwwzpalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych dowiedziono w badaniach dotyczących wpływu na uwalnianie mediatorów z komórek tucznych i bazoofilów (histamina, tryptaza, leukotrieny LCD, lipopolisacharydy LPG, interleukiny IL) [1,2,3].

Leki przeciwhistaminowe II generacji hamują wczesną i późną reakcję zapalną na alergen w sezonowym alergicznym nieżycie nosa. Ponadto ba-

dania wykazały wpływ leków przeciwhistaminowych na obniżenie stężenia cząsteczek ICAM-1 i IL-8 po stymulacji alergenem. Ostatnio przedstawiono nowe wyniki badań dotyczące efektywności leków II generacji, takich jak *norpiperydyna* i *rupatadyna* – selektywnych antagonistów receptora histaminowego [3,4].

Najbardziej istotnym dokumentem dotyczącym stosowania leków przeciwhistaminowych oraz dalszych badań jest raport „Alergiczny Nieżyt Nosa i jego wpływ na Astmę” (ARIA 2012).

Zasady stosowania leków przeciwhistaminowych dla lekarzy ogłaszają też:

- Światowa Inicjatywa dla Astmy (GINA)
- Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA)
- Europejska Agencja ds. Leków (EMA).

W Polsce rekomendacje farmakoterapeutyczne publikują:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD).

Rekomendacje do stosowania leków dla poszczególnych grup wiekowych publikują towarzystwa naukowe, np. Polskie Towarzystwo Pediatriczne, jak też Naczelna Izba Lekarska (NIL) [5,6,7,8].

Obecnie w leczeniu chorób alergicznych zaleca się stosowanie leków o działaniu ogólnym, jak i miejscowym. Znajdują one również zastosowanie jako element terapii złożonej różnych chorób o podłożu alergicznym, obok glikokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny.

Dodatkową zaletą tych nowych leków jest możliwość ich zróżnicowanego stosowania: ogólnego (preparaty doustne – tabletki, syropy, krople, roztwory do iniekcji) oraz miejscowego (krople do oczu, krople do nosa, żele, maści, emulsje).

Dostępne są również preparaty złożone, w skład których wchodzi dodatkowe substancje, takie jak pseudoefedryna.

Większość leków stosowanych w chorobach alergicznych należy do antagonistów receptora H₁. Aktualnie wykorzystywane są leki przeciwhistaminowe zaliczane do I lub II generacji. Niektórzy farmakolodzy wyróżniają jeszcze trzecią generację leków, dopuszczonych do obrotu w XXI w. (bilastyna, feksofenadyna, rupatadyna). Są to najczęściej izomery leków II generacji (le-

wocetyryzyna, desloratadyna) lub ich metabolity, np. feksofenadyna (metabolit terfenadyny) [7].

Leki przeciwhistaminowe różnią się pod względem skuteczności działania i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Siła działania leku przeciwhistaminowego wyraża się stopniem hamowania bąbla histaminowego – zależna jest od powinowactwa do receptora oraz od stopnia jego wysycenia. O efekcie klinicznym działania leku przeciwhistaminowego decyduje jego swoistość receptorowa, w tym działanie na inne receptory.

Innym aspektem terapii chorób alergicznych jest występowanie reakcji niepożądanych, które dotyczą szczególnie leków I generacji. Ze względu na efekt sedatywny uważa się, że leki I generacji mogą przyczynić się do zwiększenia wypadków w pracy i wypadków komunikacyjnych, czego dowodzą prace dotyczące wypadkowości w lotnictwie cywilnym [5,6,7].

Drugą dużą grupą działań niepożądanych, obserwowanych wśród antagonistów receptora H₁ i leków powodujących zahamowanie biotransformacji antagonisty przez złożony układ: cytochrom P450 – enzym CYP3A4 w wątrobie, są *działania sercowo-naczyniowe*. Ten układ enzymatyczny

jest głównym mechanizmem detoksyfikacji i usuwania leków z organizmu. Niektóre leki muszą być aktywowane przez te enzymy, zanim będą reprezentować swoją aktywność biologiczną. W wyniku genetycznego zróżnicowania występuje duża ilość izoenzymów P450, a tym samym pewne leki metabolizowane są w odmienny sposób. Uszkodzenie komórek wątrobowych, ich biochemiczna

dysfunkcja oraz niektóre leki mogą hamować aktywność enzymatyczną cyt. P450, co może powodować wydłużenie czasu ich półtrwania oraz czasu ich działania i wywoływać objawy niepożądane. Enzymy te mogą być hamowane

przez naturalnie występujące flawonoidy obecne w sokach owocowych, np. w soku z grejfrutów.

Niektórzy farmakolodzy wyróżniają jeszcze trzecią generację leków, dopuszczonych do obrotu w XXI w. (bilastyna, feksofenadyna, rupatadyna). Są to najczęściej izomery leków II generacji (lewocetyryzyna, desloratadyna) lub ich metabolitów, np. feksofenadyna (metabolit terfenadyny).

Ze względu na efekt sedatywny uważa się, że leki I generacji mogą przyczynić się do zwiększenia liczby wypadków w pracy i wypadków komunikacyjnych.

Dlatego też zabrania się popijania leków sokami owocowymi oraz spożywania grejpfrutów w trakcie terapii [7,8].

Niektóre z leków przeciwhistaminowych powodują wydłużenie odstępu QT, wielopostaciowy częstoskurcz komorowy lub nawet napady torsade de pointes (TDP), które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta. Szczególnie ryzyko to jest zwiększone, kiedy pacjent dodatkowo leczony jest *ketokonazolem*, *itronazolem*, *erytromycyną*, *klarytromycyną*, *azytromycyną*. Arytmie spowodowane mogą być zbyt dużymi dawkami leków, hipokaliemią, zespołem wrodzonego odcinka QT. Pacjenci zażywający leki wydłużające odcinek QT także należą do grupy ryzyka [5,6,7,8].

Niektóre cechy różniące pacjentów mogą odgrywać istotną rolę w pojawianiu się niepożądanych reakcji sercowo-naczyniowych przy stosowaniu II generacji leków przeciwhistaminowych.

Wewnątrzpochodne zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych zaobserwowano u pacjentów z:

- chorobą niedokrwienną serca
- nadczynnością tarczycy
- alkoholową chorobą wątroby
- nadciśnieniem tętniczym
- hypokaliemią
- hypomagnezemią
- stosujących diuretyki
- stosujących leki przeciwarytmiczne.

Pacjenci na płynnej diecie białkowej, z anoreksją oraz osoby odchudzające się mogą mieć tendencje do zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych, co zwiększa ryzyko wystąpienia TDP [7,8].

W tabelach porównano właściwości farmakodynamiczne leków I i II generacji (tab. 1) oraz właściwości farmakokinetyczne wybranych leków przeciwhistaminowych II generacji (tab. 2).

Niesedatywne leki przeciwhistaminowe II generacji

Poniżej omówiono w kolejności alfabetycznej głównych przedstawicieli leków II generacji, ich właściwości, działania niepożądane, najważniej-

sze interakcje i przeciwwskazania do stosowania [1,2,3].

■ Azelastyna

Azelastyna jest lekiem przeciwhistaminowym II generacji, który działa silnie i długo. Jest pochodną ftalazynonu i działa antagonistycznie na receptory H1. Lek wykazuje działanie przeciwwzpalne.

Azelastynę stosuje się w leczeniu objawowego sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa oraz w ramach profilaktyki i terapii sezonowego alergicznego zapalenia spojówek.

Przy podaniu miejscowym może wywoływać łagodne, przejściowe podrażnienie oka (krople), gorzki smak w ustach (aerazol).

Stwierdzono interakcje azelastyny z lekami uspokajającymi, opioidami, lekami znieczulającymi, alkoholem, cymetydyną.

Należy ostrożnie stosować w ciąży. Nie wolno stosować w okresie karmienia piersią. U dzieci dopuszcza się stosowanie kropli po ukończeniu 4. r.ż., a aerozolu do nosa od 6 r.ż.

Azelastyna jest przeznaczona do leczenia raczej długotrwałego, nawet do 6 miesięcy terapii. Cechuje ją szybki początek działania (do 15 minut) i długotrwały efekt. Jest dobrze tolerowana, po podaniu donosowym nie osiąga się stężenia terapeutycznego w osoczu krwi. Stosuje się ją miejscowo w formie aerozolu do nosa (2 razy dziennie po 1 dawce) i w postaci kropli do oczu (2 razy dziennie 1-2 krople do worka spojówkowego).

Nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych w czasie stosowania preparatu.

■ Bilastyna

Bilastyna jest lekiem przeciwhistaminowym nowej generacji, niektórzy zaliczają ją już do III generacji. To odwrotny agonista receptora H1, który nie wiąże się z receptorami H2-H4. Ponadto nie wykazuje powinowactwa do 30 innych receptorów związanych z białkiem G, w tym do serotoniny, bradykininy, leukotrienu D4, muskarynowych M3, alpha i beta-adrenoreceptorów, które mogą być odpowiedzialne za działania niepożądane

Tabela 1. Podział i porównanie właściwości leków antyhistaminowych wszystkich generacji

Właściwości	Pochodzenie chemiczne, pochodne	Generacja I	Generacja II	Generacja III – izomery lub metabolity II generacji
	etanolamina	difenhydramina, klemastyna		
	etylenodiamina	triprolidyna		
	alkylamina	hydroksyzyna	cetyryzyna	lewocetyryzyna
	piperazyna	cyproheptadyna	loratadyna terfenadyna	desloratadyna eksofenadyna
	piperydyna	prometazyna	astemizol mizolastyna lewokabastyna	
	fenotiazyna		emedastyna	
Powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotonergicznyc, dopaminergicznyc, adrenergicznyc		+++++	-----	-----
Działanie hamujące na OUN, powodują sedację		+++++	-----	-----
Działanie proarytmiczne		-----	wpływ na kanały potasowe, kliniczne wydłużenie odcinka QT: terfenadyna, astemizol, ebastyna	
T 1/2		krótki	długi	długi
Metabolizm w wątrobie		++	++	++
Wydalenie z organizmu		z moczem i kałem	z moczem i kałem	z moczem i kałem
Działanie przeciwwzpalne i immunomodulacja, niezwiązane z blokowaniem receptorów H1		-----	+++++	+++++
Znaczenie w leczeniu, bezpieczeństwo stosowania		do stosowania doraźnego; obecnie straciły na znaczeniu, m.in. ze względu na sedację po zażyciu, przenikają przez łożysko i do mleka matki	względnie bezpieczne, do stosowania przewlekłego jako leki pierwszego rzutu, przenikają przez łożysko i do mleka matki	względnie bezpieczne, do stosowania przewlekłego jako leki drugiego rzutu, gdy leki II generacji działają niedostatecznie

Tabela 2. Zestawienie właściwości farmakokinetycznych leków II/III generacji

Nazwa międzynarodowa substancji	Biodostępność (%)	C _{max} w osoczu (h)	Stopień wiązania z białkami osocza (%)	T _{1/2} (h)	Sposób wydalania leku i jego metabolitów
Azelastyna	81	5,0	78-88	17-28	kał
Bilastyna	61	1,0-1,5	84-90	15-18	mocz, kał
Cetyryzyna	80	30-40	93	15	mocz
Desloratadyna	90	3,0	83-87	27	żółć, mocz
Ebastyna	85	2,5-4,0	95	15-19	mocz
Emedastyna	50	1,0-2,0	60	10	mocz
Epinastyna	40	6,0	70	8	mocz
Feksofenadyna	95	2,0-3,0	60-70	14	kał
Lewocetyryzyna	95	2,0-3,0	90	18	mocz
Lewokabastyna	80	15 min.	55	33-40	brak danych (stos. tylko zewn.)
Loratadyna	80	1,5	97-99	15	kał, mocz
Mizolastyna	65	1,5	98	13	kał, mocz
Olopatadyna		45 min	98	8-12	mocz
Rupatadyna	95	45 min	98-99	5,9-8,7	mocz, kał
Terfenadyna	90	3,0	97	10-12	kał, mocz

niektórych leków przeciwhistaminowych. Cecha ta ma korzystny wpływ m.in. na profil bezpieczeństwa i tolerancji bilastyny w terapii. Kolejną istotną właściwością tej substancji jest jej powinowactwo (siła wiązania) do receptora H1. Wykazano, że bilastyna ma pięciokrotnie większe powinowactwo do receptora H1 niż feksofenadyna i trzykrotnie większe niż cetyryzyna, co ma znaczenie dla siły i utrzymywania się efektu klinicznego w czasie.

W fazie badań przedklinicznych wykazano, że działanie przeciwhistaminowe bilastyny jest zbliżone do cetyryzyny i silniejsze od feksofenadyny. Ponadto, tak jak w przypadku desloratadyny, bilastyna wykazywała działanie przeciwwa-

palne. Nie jest metabolizowana ani przez układ wątrobowych enzymów (CYP450), ani jelitowych (CYP1A4, CYP3A4). Oznacza to bezpieczeństwo stosowania bilastyny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Lek ten okazał się również bezpieczny w stosowaniu przewlekłym u chorych z niewydolnością nerek.

Bilastyna może być wykorzystywana w dermatologii do leczenia swędzących wysypek skórnych (bąble, pokrzywka). Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, długim okresem półtrwania oraz długim czasem działania przy regularnym podawaniu leku.

Została dopuszczona do obrotu w 28 krajach Europy, w tym także w Polsce.

Bilastyna wskazana jest w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i dzieci powyżej 12. r.ż.

Nie wolno stosować tego leku razem z ketokonazolem, erytromycyną, diltiazemem, cyklosporyną, lekami antyretrowirusowymi. Bilastyny nie należy także podawać razem z sokami owocowymi.

Nie wykazano, by bilastyna w dawce terapeutycznej ani też wyższej niż terapeutycznej niekorzystnie wpływała na układ krążenia, w szczególności na wydłużenie odcinka QT. Objawy niepożądane występują bardzo rzadko. To lek dobrze tolerowany i względnie bezpieczny. Zaleca się unikać stosowania leku w ciąży. Decyzja dotycząca kontynuowania lub zaprzestania karmienia piersią i kontynuowania lub zaprzestania terapii lekiem powinna być podjęta po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści dla dziecka i korzyści dla matki [9].

■ Cetyryzyna

Cetyryzyna jest aktywnym metabolitem hydroksyzyny powstającym w reakcji utleniania. Stosuje się ją doustnie.

Cetyryzyna dopuszczona jest do stosowania w alergii, atopowym zapaleniu skóry, świądzie oraz innych chorobach alergicznych skóry. Lek ten można przyjmować we wszystkich postaciach kataru siennego i w stanach zapalnych spojówek o podłożu alergicznym.

Działania niepożądane mają charakter łagodny i przejściowy. Jest lekiem bezpiecznym (rzadko może dawać objawy senności, zmęczenia, bólu i zawrotów głowy, bólu brzucha, suchości błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zapalenia gardła). Dopuszczona jest do terapii także jako lek OTC. Podobnie jak loratadyna, może powodować zaburzenia rytmu serca, ale o znacznie mniejszym znaczeniu klinicznym niż zaburzenia spowodowane przez terfenadynę.

W terapii kataru alergicznego preparaty cetyryzyny łączy się często z pseudoefedryną.

Lek wchodzi w interakcje z alkoholem i lekami przeciwyrytmicznymi.

Należy zachować ostrożność, zalecając cetyryzynę kobietom w ciąży. Nie wolno stosować

u kobiet w okresie karmienia piersią. Cetyryzyny nie powinny przyjmować osoby z ciężkimi uszkodzeniami nerek i wątroby. Dopuszczona jest do leczenia u dzieci od 2. r.ż.

Stosuje się ją raz dziennie w dawce 10 mg u osób dorosłych i młodzieży powyżej 12. r.ż. Dzieciom podaje się lek w dawkach 5-10 mg raz dziennie.

■ Desloratadyna

Desloratadyna jest powstającym w reakcjach hydrolizy i dekarboksylacji izomerem, głównym metabolitem loratadyny.

W odróżnieniu od loratadyny powinna wykazywać ok. 3-4-krotnie silniejsze powinowactwo do receptora H1. Hamuje uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13 z komórek tłuszcznych oraz ekspresję cząsteczek seledyny P, zapewniającej adhezję do komórek śródbłonna. Farmakokinetyka i tolerancja leku przez organizm odpowiadają również w znacznym stopniu parametrom loratadyny.

Desloratadynę można stosować w terapii sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz we wszystkich postaciach pokrzywki. Ma rekomendacje do stosowania u pacjentów w terapii astmy IgE-zależnej.

W niektórych badaniach usiłuje się podważać jej przewagę nad loratadyną, ale wiele obserwacji klinicznych wskazuje na jej dobry profil bezpieczeństwa zarówno w stosowaniu u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów. Pozareceptorowe działania o charakterze przeciwzapalnym powodują, że jest dobrze tolerowana u pacjentów z astmą oskrzelową jako lek uzupełniający terapię. Desloratadyna praktycznie nie przenika do o.u.n., dzięki czemu nie wywiera działania uspokajającego, nie wywołuje senności ani nie wpływa na aktywność psychomotoryczną.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku są bóle głowy, suchość jamy ustnej, uczucie zmęczenia. Objawy te występują niezwykle rzadko. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji desloratadyny z erytromycyną lub ketokonazolem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby.

Desloratadyna ma długotrwałe działanie; podaje się ją raz dziennie. Dostępna jest w postaciach: tabletek od 12. r.ż., tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej od 6. r.ż., roztworu doustnego od 1. r.ż.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku w czasie ciąży, z tego względu nie zaleca się podawania desloratadyny ciężarnym.

■ Emedastyna

Stosowana jest zewnętrznie i ma wysoką selektywność w stosunku do receptora H1. Nie wpływa na receptory adrenergiczne, serotoniner-giczne i dopaminergiczne.

Emadastyna dopuszczona jest do leczenia objawowego sezonowego alergicznego zapalenia spojówek.

W podaniu do worka spojówkowego lek ten hamuje proporcjonalnie do własnego stężenia wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych spojówek (powodowany przez histaminę), dzięki czemu łagodzi objawy charakterystyczne dla alergicznego zapalenia spojówek.

Po podaniu miejscowym może powodować suchość okolicy oczu, świąd i przekrwienie. Dopuszczona jest do stosowania od 3. r.ż. Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek oraz u pacjentów powyżej 65 lat ze względu na brak badań. Preparat może być stosowany w okresie ciąży, w przypadku przestrzegania zaleceń dotyczących jego dawkowania. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku w okresie karmienia piersią.

■ Epinastyna

Epinastyna jest lekiem II generacji i ma właściwości zbliżone do azelastyny. Posiada wysoką specyficzność do receptora H1. Łagodzi objawy ze strony oczu, takie jak świąd i przekrwienie.

Najczęściej występuje miejscowe pieczenie o niewielkim nasileniu. Niekiedy pojawiają się objawy dodatkowe, takie jak podrażnienie i przekrwienie oczu oraz pewne działania niepożądane układowe. Krople do oczu są konserwowane chlorkiem benzalkonium. Nie należy stosować preparatu przy założonych soczewkach kontakto-

wych. Z ich ponownym założeniem należy odczekać 10-15 min od zakropienia preparatu.

W przypadku stosowania kilku leków okulistycznych trzeba zachować odstęp między aplikacjami wynoszący co najmniej 10 min.

■ Feksofenadyna

Feksofenadyna jest utlenionym aktywnym metabolitem terfenadyny. To lek nowej generacji pozbawiony działania uspokajającego. Ma silne właściwości przeciwalergiczne. Hamuje wywołane przez alergeny obkurczanie się oskrzeli oraz osłabia uwalnianie się różnych mediatorów powodowane przez eozynofile. Substancja ta nie posiada działania przeciwcholinergicznego oraz działania blokującego receptory alfaadrenergiczne. W przeciwieństwie do terfenadyny, feksofenadyna nie blokuje kanałów potasowych w mięśniu sercowym. Również w przypadku przyjmowania stosunkowo dużych dawek leku (aż do dawki dobowej 480 mg przez 2 tygodnie) nie stwierdzono wydłużenia odcinka QT zapisu rytmu serca w porównaniu z placebo.

Feksofenadyna stosowana jest w objawowej terapii sezonowego alergicznego nieżytu nosa oraz przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

To lek dobrze tolerowany i bezpieczny. Nie powoduje senności i można ją stosować w trakcie prowadzenia samochodu.

Dopuszczona jest do obrotu jako lek OTC w dawce 120 mg do stosowania raz dziennie. Może być podawana od 12. r.ż.

Sole glinu i magnezu pogarszają wchłanianie feksofenadyny. Nie wolno stosować jej z ketokonazolem, erytromycyną oraz łączyć z alkoholem. Leku nie należy popijać sokami owocowymi (pomarańczowym i grejfrutowym). Przeciwwskazaniem do jego stosowania jest ciężka niewydolność wątroby i nerek.

Feksofenadyna może powodować bóle i zawroty głowy, nudności. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania feksofenadyny chlorowodorku u kobiet w ciąży. Leku nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Przenika do mleka kobiecego, dlatego nie zaleca się stosowania feksofenadyny w okresie karmienia piersią [1,2].

■ Lewocetyryzyna

Lewocetyryzyna jest enacjomerem cetyryzyny. Ma działanie podobne do cetyryzyny, jednak specyficzność do receptorów jest dwukrotnie silniejsza. Nie zaobserwowano działania leku na odcinek QT przy zapisie EKG.

Lewocetyryzyna stosowana jest w objawowej terapii chorób alergicznych, takich jak sezonowy i całoroczny nieżyt nosa oraz pokrzywka idiopatyczna i atopowe zapalenie skóry.

To lek dobrze tolerowany i bezpieczny, dopuszczony do obrotu w Polsce jako lek OTC. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych należą: senność, ból głowy, suchość w jamie ustnej, zmęczenie.

Lewocetyryzynę należy stosować ostrożnie przy lekach hamujących ośrodkowy układ nerwowy oraz przy stosowaniu alkoholu. Nie powinny jej używać osoby z dziedziczną nietolerancją laktozy i galaktozy. Należy zachować ostrożność stosując preparat w ciąży lub w okresie karmienia piersią.

Lewocetyryzyna przeznaczona jest, tak jak inne leki II generacji, także do długotrwałego stosowania. W sprzedaży dostępne są tabletki (5 mg) do stosowania od 6. r.ż. oraz syropy i roztwory doustne (2,5 mg/ml) do stosowania u dzieci od 2. r.ż. [10]. Preparaty podaje się raz dziennie.

Potencjalne działanie uspokajające może być nasilone przez inne substancje tłumiące aktywność ośrodkowego układu nerwowego. Ponieważ jest lekiem obecnym stosunkowo niedawno na rynku farmaceutycznym, wymaga dalszych obserwacji klinicznych pod względem interakcji klinicznych (badania porejestacyjne IV fazy).

Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że lewocetyryzyna nie powinna być stosowana w przypadku nadwrażliwości na działanie pochodnych piperazyny.

■ Lewokabastyna

Lewokabastyna jest szybko i długo działającą substancją przeciwhistaminową, pochodną cykloheksylopiperydyny. Jej struktura nie przypomina żadnego leku z tej grupy. Lewokabastyna stosowana jest w leczeniu tylko miejscowo.

Działanie jej można porównać jedynie do kwasu kromoglikanowego. W alergicznym nieżycie nosa lek zmniejsza ilość wytwarzanej wydzieliny oraz osłabia świąd. Hamuje łzawienie i zmniejsza świąd spojówek.

Lewokabastyna stosowana jest w terapii alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek.

■ Loratadyna

Wprowadzenie loratadyny do leczenia światowego przed 20 laty wyznaczyło nowe standardy w leczeniu chorób alergicznych. To pochodna azatadyny (nieдоступnej w Polsce). Przeprowadzenie trzeciorzędowej grupy aminowej obecnej w cząsteczce azatadyny w objętą grupę karbaminianową powoduje zanik działania leku na ośrodkowy układ nerwowy. Jest, obok cetyryzyny, najczęściej wykorzystywanym lekiem we współczesnej terapii chorób alergicznych.

Loratadyna jest lekiem stosowanym w terapii alergicznego nieżytu nosa, przewlekłej pokrzywce i atopowym zapaleniu skóry. Jako lek ogólny łagodzi ukąszenia owadów.

Loratadyna prawie nie przenika bariery krew-mózg. Cechuje ją korzystny profil farmakokinetyczny oraz bezpieczeństwo stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

Działania niepożądane są obserwowane niezwykle rzadko. Należą do nich suchość, senność, ból głowy, zwiększenie łaknienia, bezsenność.

Nie wolno jej podawać z azolowymi pochodnymi leków przeciwgrzybiczych, antybiotykami makrolidowymi, propafenonem. Nie należy stosować w ciąży. Nie zaleca się również jej stosowania w okresie karmienia piersią.

Jest dopuszczona do obrotu także jako lek OTC w formie tabletek i kapsulek z płynnym żelalem o szybkim uwalnianiu. U dzieci można ją stosować od 2. r.ż. [1,2].

Loratadynę podaje się raz na dobę w dawce 10 mg u dorosłych i młodzieży powyżej 12. r.ż., natomiast u dzieci w wieku 2-12 lat stosuje się dawki 5-10 mg raz na dobę. Zaleca się przyjmowanie leku rano, najlepiej na czczo, gdyż pokarm nieznacznie opóźnia działanie leku.

■ Olopatadyna

Silny i wybiórczy lek przeciwalergiczny/przeciwhistaminowy.

Stosowana jest dospojówkowo w terapii miejscowej objawów alergicznych.

Dopuszczona do stosowania od 3. r.ż. Leczenie można kontynuować przez okres do 4 miesięcy. W przypadku jednoczesnego leczenia innymi lekami okulistycznymi, podawanymi miejscowo, należy zachować 5-10 min przerwy pomiędzy zażyciem kolejnych leków.

Jest dobrze tolerowana. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: ból głowy, zaburzenia smaku, ból/podrażnienie oka, suchość oka, nietypowe odczucia w oczach, suchość nosa, zmęczenie. Brak dokładnych danych na temat interakcji olopatadyny z innymi lekami.

Ze względu na brak badań należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Nie zaleca się stosowania podczas karmienia piersią.

■ Rupatadyna

Rupatadyna jest najmłodszym i stosunkowo najmniej poznanym przedstawicielem antagonistów receptora H1 w terapii chorób alergicznych. Niekiedy zaliczana jest do leków III generacji.

Lek wchłania się szybko po podaniu doustnym; maksymalne stężenie stwierdza się po 45 min; niektóre jego metabolity też posiadają działanie przeciwalergiczne.

Hamuje degranulację komórek tucznych oraz uwalnianie cytokin z ludzkich komórek tucznych. Lek ten posiada unikalne działanie antagonistyczne w stosunku do PAF (czynnik aktywujący płytki krwi), a tym samym wykazuje dwójaki mechanizm działania.

Dopuszczona jest w terapii alergicznego nieżytu nosa oraz w przebiegu przewlekłej idiopatycznej pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6. r.ż.

Ostatnio rupatadyna jest też wykorzystywana w leczeniu pediatrycznym. To lek dobrze tolerowany, posiadający niewiele działań niepożądanych. Do najczęstszych należą: senność, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie, astenia [11]. Uważa się, że ze

względu na stosunkowo krótki czas „pobytu” na rynku konieczna jest dalsza wnikliwa obserwacja – pozycja rupatadyny będzie więc zależna od wyniku badań porejestacyjnych (IV fazy).

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu ketokonazolu i erytromycyny. Szczególna ostrożność jest też zalecana w przypadku przyjmowania rupatadyny przez pacjentów z długim odcinkiem QT w zapisie EKG, nieleczzonej hipokaliemii oraz już istniejących zaburzeń rytmu serca, takich jak istotna z klinicznego punktu widzenia bradykardia lub ostre niedokrwienie mięśnia sercowego (zawał serca). Preparatów rupatadyny nie wolno popijać sokiem grejpfrutowym, gdyż powoduje to zwiększenie stężenia leku w surowicy krwi.

Lek stosuje się tylko doustnie w dawce 10 mg raz dziennie, przed lub razem z posiłkiem.

■ Terfenadyna

Agencja FDA zaleca przewlekłe stosowanie preparatów metabolitu terfenadyny – feksofenadyny w terapii chorób alergicznych [5].

Zastosowanie leków przeciwhistaminowych w sytuacjach szczególnych

■ Alergiczny nieżyt nosa

W leczeniu alergicznego nieżytu nosa zaleca się stosowanie doustne leków przeciwhistaminowych II generacji. Leki te mogą być też stosowane miejscowo: *azelastyna* (zmniejsza przekrwienie i obrzęk) oraz *lewokabastyna*.

Donosowe leki przeciwhistaminowe działają w miejscu ich podania, pozwalają na zmniejszenie objawów (świąd, kichanie, wydzielina, zatkanie nosa), efekt działania występuje szybko – po 15 min od aplikacji. Zgodnie z wytycznymi ARIA leki te mogą być zalecane w leczeniu zarówno dzieci, jak i dorosłych (kategoria zaleceń A). Znajdują zastosowanie przede wszystkim w leczeniu łagodnej postaci nieżytu nosa. Zgodnie z aktualnym raportem ARIA leki przeciwhistaminowe są lekami pierwszego rzutu, z wyjątkiem umiarkowanego/ciężkiego przewlekłego nieżytu nosa – w tych postaciach zaleca się łączenie leków przeciwhistaminowych z donosowymi kortykosteroidami. Leki doustne w całorocznym nieżycie

nosa w postaci łagodnej i średnio nasilonej stanowią leczenie wspomagające [1].

■ Choroby alergiczne oczu

Leki przeciwhistaminowe są zalecane w przypadku alergicznego zapalenia spojówek, w tym w towarzyszącym zapaleniu błony śluzowej nosa lub ostrej reakcji anafilaktycznej, a ponadto: w ostrym alergicznym zapaleniu spojówek, olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek (wiosenne, atopowe, kontaktowe reakcje na soczewki/protezy), kontaktowym zapaleniu skóry, spojówek, rogówki.

W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosowane są miejscowo leki II generacji, np. *azelastyna* i *lewokabastyna*.

Wobec braku efektu lub w stanach ostrych zaleca się krótkotrwałe podawanie (2-4 dni) leków adrenergicznych (*fenylefryna*, *nafazolina*), *kromoglikanów* lub stosowanie miejscowo sterydów (*deksametazon*, *prednizolon*), *NLPZ* do spojówkowo (*diklofenak*, *indometacyna*).

Leki podawane miejscowo – do spojówkowo – pozwalają na zmniejszenie objawów już po 20 min od aplikacji do worka spojówkowego. Są dobrze tolerowane przez dzieci i dorosłych. Według raportu ARIA lekami pierwszego rzutu mogą być – *ketotifen* oraz *lewokabastyna* [13].

■ Astma oskrzelowa

Wiele badań epidemiologicznych wykazuje, że astma oskrzelowa częściej występuje u osób chorych z objawami alergicznego nieżyty nosa. Leki przeciwhistaminowe przynoszą korzyści w tej grupie pacjentów. Zgodnie z wytycznymi Narodowego Instytutu Zdrowia USA (GINA 2006 – aktualizacja 2009, uzupełnienie 2012), *leki przeciwhistaminowe stanowią terapię uzupełniającą u osób z nieżytem alergicznym nosa (kategoria B)* – zaleca się leki II generacji, stosowane doustnie.

Leczenie nieżyty nosa może złagodzić przebieg astmy. Leki przeciwhistaminowe wykazują skuteczność jedynie w nieżycie nosa. U dzieci stosowanie leków przeciwhistaminowych może mieć wpływ na manifestację objawów klinicznych astmy oskrzelowej. W obserwacjach z zastosowaniem długoterminowym cetyryzyny stwierdzono opóźnienie lub

zapobieżenie rozwoju astmy oskrzelowej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry, uczulonych na pyłki traw, a także, choć w mniejszym stopniu, na roztocza kurzu domowego [1,10].

■ Choroby alergiczne skóry

Wskazaniem do zastosowania leków przeciwhistaminowych jest:

- pokrzywka
- obrzęk naczyńioruchowy
- atopowe zapalenie skóry
- liszaj pokrzywowy
- wyprysk alergiczny
- wyprysk powietrzno pochodny
- osutka
- odczyn polekowy
- fotodermatoza
- liszaj
- świerzbicząca
- dermatoza ze świądem skóry
- stan zapalny skóry.

W farmakoterapii pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego, zgodnie z wytycznymi WAO (2009 i uzup. 2012), zaleca się zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu leki II generacji stosowane doustnie. W przypadku pokrzywki z zimna stosuje się *leki I i II generacji*.

Przy pokrzywce idiopatycznej zaleca się łączne stosowanie antagonistów receptorów rH1 i rH2. W sytuacji zagrożenia życia i wstrząsie anafilaktycznym leki II generacji wykorzystywane są parenteralnie, jako leczenie uzupełniające. W leczeniu ostrego stanu zapalnego wskazana jest politerapia – obejmująca leki przeciwhistaminowe I generacji (hydroksyzyna), leki przeciwświądowe, emolienty, leki miejscowo znieczulające, leki sedatywne (diazepam). Działanie znieczulające i sedatywne ma przyczyniać się do zmniejszenia mechanicznego drażnienia wywołanego uporczywym świądem. Mechaniczne drażnienie skóry (drapanie) objętej procesem zapalnym na zasadzie błędnego koła wtórnie nasila reakcję zapalną. Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych miejscowo ze względu na możliwość wywołania podrażnienia skóry.

Podawanie doustne leków przeciwhistaminowych jest wskazane również u dzieci z atopowym zapaleniem skóry.

Badania dowodzą bezpieczeństwa i skuteczności lewocetyryzyny w atopowym zapaleniu skóry, także u dzieci od 2. r.ż.

W leczeniu wyprysku atopowego Grupa Ekspertów PTA zaleca stosowanie leków przeciwhistaminowych II generacji jako leki wspomagające. Najczęściej leczenie wyprysku jest oparte na politerapii, ponadto zaleca się leki przeciwwzapalne, przeciwyśiękowe, przeciwświądowe, przeciwobrzękowe. Nie powinno się ich stosować w profilaktyce.

W leczeniu odczynów fotoalergiczych leki przeciwhistaminowe wskazane są w wyższych dawkach, zwłaszcza w sytuacji wystąpienia reakcji natychmiastowej [1,10,11,12,13].

■ **Alergia pokarmowa**

Alergia pokarmowa częściej występuje u dzieci (5-7%) niż u dorosłych (1,5%). Ze względu na objawy, różnicowanie alergii i nietolerancji pokarmowej jest trudne i wymaga kosztownej diagnostyki. Zaleca się oczywiście unikanie alergenów. W farmakoterapii stosuje się leki przeciwhistaminowe II generacji, w niektórych sytuacjach sterydy systemowo, a w sytuacjach nagłych adrenalinę [13].

Alergiczny zespół jamy ustnej (Oral Allergy Syndrome – OAS) ma przebieg zwykle ostry, z napadowym obrzękiem warg, podniebienia, języka lub przewlekły z okresowo obserwowanym świądem podniebienia miękkiego. Zaleca się leki antyhistaminowe parenteralnie w postaci ostrej, natomiast nie ma wskazań do stosowania przelewk leków doustnych [13].

Podsumowanie

W leczeniu chorób alergicznych górnych dróg oddechowych znajdują zastosowanie zarówno leki przeciwhistaminowe I, jak i II generacji w zależności od przebiegu. Leki II generacji są zwykle zalecane w leczeniu przewlekłym w przypadku niewielkiego nasilenia objawów.

W postaci ostrej leczenie na ogół rozpoczyna się od parenteralnie podawanych leków I generacji.

W chorobach laryngologicznych na tle alergicznym (alergia na nikiel, zapalenie ucha zewnętrzne) zaleca się II generację leków oraz leki miejscowe, jak w leczeniu schorzeń dermatologicznych.

Aktualnie w leczeniu wszystkich typów chorób alergicznych u dorosłych i u dzieci stosuje się leki przeciwhistaminowe II generacji ze względu na ich skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję.

Najczęstszymi wskazaniami do stosowania leków przeciwhistaminowych są: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy. Zwykle są zalecane w leczeniu przewlekłym doustnie leki II generacji, natomiast w postępowaniu doraźnym można stosować leki przeciwhistaminowe I generacji, parenteralnie, jako leczenie uzupełniające. Ponadto ze względu na dostępność preparatów przeznaczonych do miejscowego stosowania i szybki początek działania, leki II generacji znajdują również zastosowanie w łagodzeniu objawów miejscowych.

Grupa leków przeciwhistaminowych jest nadal uzupełniana, trwają poszukiwania nowych preparatów o korzystnych właściwościach i wysokim profilu bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo:

1. Otto H. H. Leki przeciwalergiczne, Podręcznik dla aptekarzy i lekarzy. Wyd. Medpharm, Wrocław, 2012.
2. Zawisza E. Histamina, Antyhistaminiki, Sympatykomimetyki, Alergia, 2001,4,11, 1-7.
3. Zawisza E. Receptory histaminowe, histamina i antyhistaminiki, Alergia, 2010, 5,12, 1-11.
4. Farnik M. Zastosowanie leków przeciwhistaminowych, Alergologia Info, 2010,5,3,116-122.
5. Biała Księga Alergii WAO (WORLD ALLERGY ORGANIZATION) Streszczenie Wykonawcze 2011-2012.
6. Zasady postępowania w chorobach alergicznych, Wytyczne Kolegium Lekarzy medycyny rodzinnej w Polsce, Wytyczne rekomendowane przez PTA, Łódź, 2012.
7. Lewandowska-Polak A., Kowalski M., Leki antyhistaminowe w chorobach alergicznych, Przegląd alergologiczny, 2010, 5, 42-47.
8. Cichocka-jarosz E. Anafilaksja u dzieci, Postępy Dermatologii i alergologii, 2009, 26,5, 357-360.
9. Jutel M. Bilastyna – nowy lek przeciwhistaminowy, Alergia, 2011, 3, 37-39.
10. Emeryk A. Lewocetyryzyna w terapii chorób alergicznych, Alergia, 2011,1,43-46.
11. Rupatadyna – nowa opcja w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, opracowanie monograficzne PTA, 2012, Warszawa.
12. Gierada M., Biskup M. Alergiczne choroby oczu, Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej, 2004, 2, 163-172.
13. Brunton L.L., i wsp., Farmakologia Goodman i Gilmana, Podr. Wyd. Medyczne Czelej, wyd. 1, Lublin 2007.

Adres Autora:

dr n. farm. Justyna Diana Steinbrich
e-mail: justynasteinbrich@hotmail.com



Artykuł porusza zagadnienia, które są m.in. tematami realizowanymi w ramach kształcenia ciągłego farmaceutów (przyj. red.).