

Rola H1-blokerów we współczesnej alergologii

The role of H1-blockers in contemporary allergy

lek. Maciej Rygalski ^{1,2}

¹ Prywatny Gabinet Alergologiczny, Warszawa

² Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci SPDSK, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF www.lekwPolsce.pl

Streszczenie: H1-blokery (leki przeciwhistaminowe) są uznanymi lekami we współczesnej alergologii. W licznych wytycznych zaleca się doustne leki przeciwhistaminowe II generacji jako leki pierwszego rzutu w alergicznym nieżycie błony śluzowej nosa, alergicznym zapaleniu spojówek, pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym. Aktualizacja wytycznych ARIA z roku 2016 podkreśla kluczową rolę II generacji leków przeciwhistaminowych w terapii alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa. II generacja H1-blokerów została uznana za leki bezpieczne i wysoce skuteczne w redukcji objawów alergii. Wśród antyhistaminików II generacji znajduje się grupa najnowszych antyhistaminików o cechach zbliżonych do idealnego H1-blokera (bilastyna, desloratadyna, feksofenadyna i rupatadyna). **Słowa kluczowe:** alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, astma oskrzelowa, leki przeciwhistaminowe.

Abstract: H1-blockers (H1-antihistamines) are recognized drugs in modern allergology. Numerous guidelines recommended using second generation oral H1-antihistamines as the first-line treatment in allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, urticarial and angioedema. The update of ARIA guidelines from 2016 highlights the key role of new generation oral H1-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. New generation of oral H1-antihistamines are recognized as safe and highly effective in reducing allergy symptoms. Among the second generation of oral H1-antihistamines is the group of the newest H1-antihistamines with features similar to the ideal H1-blocker (bilastine, desloratadine, fexofenadine and rupatadine). **Keywords:** allergic rhinitis, conjunctivitis, urticaria, angioedema, asthma, antihistamines.

Wprowadzenie

Leki przeciwhistaminowe stanowią jeden z najważniejszych filarów farmakoterapii chorób alergicznych. Mogą być stosowane doraźnie, jak i przewlekle. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu działania histaminy na receptor histaminowy H1 lub hamowaniu aktywności dekarboksylazy histydyny, prekursora histaminy. Znajdują zastosowanie w terapii alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa, alergicznego zapalenia spojówek, a także pokrzywki [1-3].

Histamina pełni funkcję mediatora procesów zapalnych. Rozszerza i zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych, powoduje skurcz mięśni gładkich (np. w oskrzelach). Wydzielana w dużych ilościach do tkanki podskórnej drażni zakończenia nerwowe, powodując świąd i ból. Odpowiada za większość objawów alergii, jak świąd, kichanie, obrzęk tkanek (wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych) i zaczerwienienie skóry (rozszerzenie naczyń krwionośnych) [1,4].

Antyhistaminiki dzielimy na dwie generacje. I generacja, starsza, wywodzi się z neuroleptyków. Wśród leków II generacji wyróżnia się najnowsze antyhistaminiki (bilastyna, desloratadyna, feksofenadyna i rupatadyna), które są bliskie spełnienia założeń idealnego leku antyhistaminowego.

I generacja leków przeciwalergicznym charakteryzowała się licznymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z przenikania bariery krew-mózg, działania poza receptorem H1, wieloma interakcjami. Obecnie wykorzystywane są pojedyncze preparaty, m.in. klemastyna zbliżona profilem działania do antyhistaminików II generacji. Jednym ze wskazań są gwałtowne reakcje alergiczne, kiedy to stosuje się podaż parenteralną, inne to wykorzystanie działania sedatywnego w chorobach skóry. Obecnie I generacja antyhistaminików jest rzadko stosowana w alergologii. Część preparatów znajduje zastosowanie medyczne w pozaalergicznym wskazaniach, np. hydroksyzyna w celu sedacji, peritol do pobudzenia apetytu.

II generacja stanowiła przełom farmakologiczny poprzez większą wybiórczość receptorową, uwalniającą pacjentów od licznych działań niepożądanych, w tym senności. Poza tym zmieniła się istotnie farmakokinetyka leków, wydłużył się okres półtrwania, pozwalając tym samym na podaż 1 x/dobę zamiast 3-4 dawek. W dalszym ciągu leki II generacji nie były wystarczająco doskonałe, posiadały aktywne metabolity, powodowały u niektórych pacjentów senność, wchodziły w interakcje lekowe.

■ Idealny lek przeciwhistaminowy

Na drodze badań naukowych – czy to wykorzystania aktywnych metabolitów II generacji, czy tworzenia cząstek *de novo* – stworzono grupę 4 najnowszych antyhistaminików, zbliżoną profilem do idealnego leku antyalergicznego. W tab. 1 przedstawiono porównanie generacji antyhistaminików.

Idealny lek przeciwhistaminowy:

- ma wysoką wybiórczość w stosunku do receptora H1;
- szybko i skutecznie ogranicza objawy alergii (wodnisty wyciek z nosa, świąd, zapalenie spojówek, kaszel, pokrzywkę);
- nie wykazuje działania sedatywnego, nie upośledza akomodacji, nie wpływa na układ sercowo-naczyniowy;
- ma długi okres półtrwania;
- wykazuje wysoką rozpiętość między dawką leczniczą a toksyczną;
- nie wchodzi w interakcję z lekami, pokarmem, używkami;
- jest wygodny w stosowaniu [1-4].

■ Antyhistaminiki w świetle wytycznych

W świetle wytycznych ARIA 2010 najnowsze antyhistaminiki odgrywają kluczową rolę w terapii alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa (ANN) i alergicznego zapalenia spojówek.

Rekomendacja

U pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ANN) zaleca się stosowanie najnowszych doustnych

H1-blokerów (antyhistaminików), które nie powodują senności i nie wchodzi w interakcję z cytochromem P450 (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).

U pacjentów z ANN sugeruje się stosowanie tych najnowszych doustnych antyhistaminików, które mogą powodować niewielką sedację i/lub wchodzących w interakcję z cytochromem P450 (zalecenie słabe/niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie stosowania doustnych H1-blokerów nowej generacji, które powodują niewielką sedację i/lub wchodzi w interakcję z cytochromem P450 przypisuje stosunkowo duże znaczenie zmniejszeniu objawów ANN i relatywnie małe znaczenie działaniom niepożądanym.

Uwagi: Astemizol i terfenadyna zostały usunięte z rynku z powodu kardiotoxyczości.

Rekomendacja

U pacjentów z ANN zaleca się stosowanie najnowszej generacji doustnych H1-blokerów zamiast stosowania antyhistaminików starej generacji (silna rekomendacja, niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie przypisuje stosunkowo duże znaczenie redukcji działań niepożądanych i stosunkowo małe znaczenie niepewności porównawczej w oszacowaniu względnej skuteczności starej i nowej generacji H1-blokerów.

Rekomendacja

U niemowląt z atopowym zapaleniem skóry i/lub wywiadem alergologicznym w kierunku alergii lub astmy (z wysokim ryzykiem rozwoju astmy) rekomenduje się, aby lekarze nie zalecali, a rodzice nie podawali doustnych H1-blokerów w celu prewencji świszczącego oddechu (*wheezing*) lub astmy (zalecenie warunkowe/dowody bardzo niskiej jakości).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przypisuje stosunkowo duże znaczenie unikaniu działań niepożądanych doustnych H1-blokerów u niemowląt i małe znaczenie niepewnej redukcji ryzyka rozwoju astmy lub świszczącego oddechu.



Clatra[®]

(Bilastinum 20 mg)

Oryginalny lek przeciwhistaminowy **II generacji**¹



**Objawowe leczenie
uczuleniowego zapalenia
 błony śluzowej nosa
i spojówek oraz pokrzywki²**



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

1. Jauregui I et al. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012;8(1):33-41; 2. ChPL Clatra 20 mg 01.2018.

Informacja o leku znajduje się wewnątrz publikacji.

Przygotowano: styczeń 2018 PL-CLA-2018-C1-12-PRINT



Clatra[®]

(Bilastinum 20 mg)

Oryginalny lek przeciwhistaminowy II generacji¹

Nazwa produktu leczniczego Clatra, 20 mg, tabletki.

Skład jakościowy i ilościowy Jedna tabletki zawiera 20 mg bilastyny (*bilastinum*). **Postać farmaceutyczna** Tabletki. Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki (długość 10 mm, szerokość 5 mm) z zaznaczoną linią podziału po jednej stronie, do stosowania doustnego. Linia podziału służy do dzielenia tabletki w celu łatwiejszego połknięcia – **nie** w celu podzielenia tabletki na dwie równe dawki. **Wskazania do stosowania** Objawowe leczenie uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Clatra jest wskazana do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Dawkowanie i sposób podawania: Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) 20 mg bilastyny (1 tabletki) raz na dobę w celu złagodzenia objawów uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub spożyciu soku owocowego. **Specjalne grupy pacjentów:** Osoby w podeszłym wieku - Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności wątroby - Brak badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Bilastyna nie jest metabolizowana i wydalana jest głównie przez nerki – nie uważa się, że zaburzenia czynności wątroby mają wpływ na zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia powyżej marginesu bezpieczeństwa. Dlatego nie jest wymagane dostosowywanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dzieci w wieku poniżej 12 lat - Nie jest wskazane stosowanie bilastyny w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa spojówek oraz pokrzywce u dzieci w wieku od urodzenia do dwóch lat. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostało jeszcze ustalone. Czas leczenia: W przypadku uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa czas leczenia powinien być ograniczony do okresu ekspozycji na alergeny. W przypadku sezonowego uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ich ponownym wystąpieniu. W całorocznym uczuleniowym zapaleniu błony śluzowej nosa leczenie ciągłe można zaproponować pacjentom podczas okresów ekspozycji na alergeny. Czas leczenia pokrzywki zależy od typu, czasu trwania i przebiegu dolegliwości. Sposób podawania: Podanie doustne. Tabletki należy połykać popijając wodą. Zaleca się przyjmować dobową dawkę jednorazowo. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną bilastynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Dzieci i młodzież: Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek podawanie bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny (takimi jak np. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem) może zwiększać stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko działań niepożądanych. **Dlatego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny. Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Częstość działań niepożądanych u pacjentów chorych na uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek lub chroniczną samoistną pokrzywkę, przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w badaniach klinicznych była porównywalna z liczbą działań niepożądanych odczuwanych przez pacjentów przyjmujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%). Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1697 przyjęło bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów przyjęło placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz chronicznej samoistnej pokrzywki należały bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstotliwością u pacjentów przyjmujących placebo. Tabelaaryczna lista działań niepożądanych: Działania niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z przyjmowaniem bilastyny i zgłaszane przez ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (N = 1697) przedstawiono w poniższej tabeli. Częstości występowania sklasyfikowano jak poniżej: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze - *Niezbyt często* opryszczka twarzy, Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - *Niezbyt często* zwiększenie łaknienia, Zaburzenia psychiczne - *Niezbyt często* lęk, bezsenność, Zaburzenia układu nerwowego - *Często* senność, ból głowy, *Niezbyt często* zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, Zaburzenia ucha i błędnika - *Niezbyt często* szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, Zaburzenia serca - *Niezbyt często* blok prawej odnogi, arytmia zatokowa, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, inne nieprawidłowości w zapisie EKG, Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia - *Niezbyt często* duszność, uczucie dyskomfortu w nosie, uczucie suchości w nosie, Zaburzenia żołądka i jelit - *Niezbyt często* ból w nadbrzuszu, ból brzucha, nudności, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, biegunka, suchość w ustach, niestrawność, zapalenie żołądka, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - *Niezbyt często* świąd, Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - *Niezbyt często* zmęczenie, pragnienie, nasilenie dotychczasowych objawów, wzmożona ciepota ciała, osłabienie, Badania diagnostyczne - *Niezbyt często* zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenia kreatyniny w krwi, zwiększone stężenia trójglicerydów w krwi, zwiększenie masy ciała. Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstoskurcz i reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu Opis wybranych działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: senność i bóle głowy, a niezbyt często: zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich wystąpienia dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 3,06% w porównaniu z 2,86% w przypadku senności, 4,01% w porównaniu z 3,38% w przypadku bólu głowy, 0,83% w porównaniu z 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% w porównaniu z 1,32% w przypadku zmęczenia. Prawie wszystkie działania zamieszczone w powyższej tabeli były obserwowane z podobną częstością zarówno u pacjentów leczonych bilastyną w dawce 20 mg jak i placebo. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas rozwoju klinicznego. Dzieci i młodzież W trakcie rozwoju klinicznego częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku 12 – 17 lat były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zebrane w populacji dzieci i młodzieży w trakcie nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły wyniki badań klinicznych. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydany przez Prezesa URPLW MiPB:** 17820. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Menarini International Operations Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg. Aktualizacja: 01.2018. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). **Informacja naukowa:** BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Stomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

Tabela 1. Porównanie właściwości generacji H1-blokerów

	I generacja		II generacja	
				Najnowsze antyhistaminiki
Zastosowanie	Gwałtowne reakcje alergiczne, gdy nie można podać leku doustnie Sedatywne działanie w chorobach skóry, uszkodzenie błędnika		Lek pierwszego rzutu w: <ul style="list-style-type: none"> • ANN • alergicznym zapaleniu spojówek • pokrzywce • obrzęku naczynioruchowym 	
Wybiórczość receptorowa (H1)	Nieselektywne	Wysoka		Bardzo wysoka
Działanie poza receptorem H1	Blokowanie receptorów cholinergicznym, serotonergicznym, dopaminergicznym i adrenergicznymi			
Sedacja (duża zmienność osobnicza)	+++	+/-		-
Prowadzenie pojazdów mechanicznych	Zakaz	W zależności od tolerancji		Dozwolone
Przenikanie bariery krew-mózg	+++	+		-
Początek działania/szczyt działania/T _{1/2}	15-30 min/1 h/3 h wyjątek – klemastyna T _{1/2} 10 h	Ok. 15-60 min/ok. 1 h/7 h – 13 dni (w zależności od preparatu) Pełny efekt leczniczy po 3-5 dniach		15-60 min/ok. 1-6 h/ok. 24 h
Liczba dawek dobowych (standardowo)	6-4	1		1
Drogi podania	Doustna, domięśniowa, dożylna	Doustna		Doustna
Leki posiadające aktywne metabolity	Brak	Loratadyna Terfenadyna Astemizol Azalastyna Ebastyna Akrywastyna		Brak
Inne działania niepożądane	Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, drżenia mięśniowe, zawroty głowy, szumy w uszach, uszkodzenie szpiku	Senność lub pobudzenie, wzrost apetytu i przyrost masy ciała, podrażnienia błon śluzowych przy podaży do spożycia, zalecana ostrożność przy stosowaniu soczewek kontaktowych		Kazuistycznie; głównie senność
Interakcje lekowe	Z anksjolitykami (benzodiazepinami), lekami nasennymi i alkoholem	Leki przeciwgrzybicze pochodne imidazoliny, zwłaszcza ketokonazol i itraconazol, erytromycyna, rifampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, glikokortykosteroidy		Rzadko; ketokonazol i erytromycyna

Liczba dawek dobowych (standardowo)	6-4	1	1
Drogi podania	Doustna, domięśniowa, dożylna	Doustna	Doustna
Przeciwwskazania (poza nadwrażliwością na lek)	Jaskra, przerost gruczołu krokowego, nadwrażliwość na leki, stany uszkodzenia szpiku Ostrożnie u małych dzieci, osób w podeszłym wieku, z chorobami serca	Ciężka niewydolność nerek, wątroby, wydłużenie odcinka QT	Ciężka niewydolność nerek, wątroby, wydłużenie odcinka QT
Możliwość zastosowań pozaalergiczych	Dimenhydrinat, prometazyna – kinetozy, cinnarizyna – zaburzenia krążenia mózgowego, hydroxyzyna – sedacja		

Uwagi: Zalecenie, aby nie stosować doustnych H1-blokerów u tych dzieci odnosi się wyłącznie do zapobiegania astmie lub świszczącemu oddechowi. Autorzy wytycznych nie rozważali innych wskazań, w których leki te mogą być powszechnie stosowane (np. pokrzywka).

Rekomendacja

Sugerujemy stosowanie donosowych H1-blokerów u osób dorosłych z sezonowym ANN (zalecenie słabe/niska jakość danych) i u dzieci z sezonowym ANN (zalecenie słabe/bardzo niska jakość danych). U dorosłych i dzieci z całorocznym/przewlekłym ANN rekomenduje się, aby lekarze nie przepisywali, a pacjenci nie stosowali donosowych H1-blokerów, dopóki nie będzie dostępnych więcej danych na temat ich względnej skuteczności i bezpieczeństwa (zalecenie słabe/bardzo niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie stosowania donosowych H1-blokerów u pacjentów z sezonowym ANN przywiązuje stosunkowo dużą wagę do zmniejszania objawów i stosunkowo niską do ryzyka rzadkich lub łagodnych działań niepożądanych. Zalecenie, aby nie stosować donosowych H1-leków przeciwhistaminowych u pacjentów z całorocznym/przewlekłym ANN przywiązuje

stosunkowo dużą wagę do niepewności skuteczności i możliwych działań niepożądanych, a stosunkowo małą do możliwości redukcji objawów ANN.

Rekomendacja

Sugeruje się stosowanie nowej generacji doustnych H1-blokerów (antyhistaminików) zamiast donosowych H1-blokerów u dorosłych z sezonowym ANN (zalecenie słabe/średnia jakość danych) oraz u dorosłych z całorocznym/przewlekłym ANN (zalecenie słabe/bardzo niska jakość danych). U dzieci z sezonowym lub całorocznym ANN sugeruje się także stosowanie najnowszych doustnych H1-blokerów zamiast donosowych H1-blokerów (zalecenie słabe/bardzo niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenia przypisują stosunkowo wysoką wartość prawdopodobnie wyższej preferencji pacjenta w przypadku podaży doustnej niż donosowej, a także pozwalają uniknąć gorzkiego smaku niektórych donosowych H1-blokerów; przypisują też stosunkowo niską wartość zwiększonej senności po niektórych nowych antyhistaminikach. U wielu pacjentów o różnych upodobaniach i preferencjach lub tych, którzy odczuwają działania niepożądane nowej generacji doustnych i donosowych H1-blokerów, alter-

natywny wybór może być równie uzasadniony (lek donosowy).

Rekomendacja

Sugeruje się stosowanie doustnych H1-blokerów niż doustnych blokerów receptora leukotrienu u chorych na sezonowy ANN (zalecenie słabe/średnia jakość danych) oraz u dzieci w wieku przedszkolnym z całorocznym ANN (zalecenie słabe/niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie to wydano z uwagi na koszty ewentualnej terapii.

Rekomendacja

U pacjentów z sezonowym ANN sugeruje się stosowanie donosowych glikokortykosteroidów (dnGSK) niż doustnych H1-blokerów w grupie dorosłych (zalecenie słabe/niska jakość danych) i w grupie dzieci (zalecenie słabe/bardzo niska jakość danych). Sugeruje się stosowanie dnGSK zamiast doustnych H1-blokerów w leczeniu całorocznego ANN u dorosłych (zalecenie słabe/średnia jakość danych) i dzieci (zalecenie słabe/niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przywiązuje stosunkowo dużą wagę do prawdopodobnie wyższej skuteczności dnGSK. U wielu pacjentów silnie preferujących podaż doustną zamiast donosowej leku alternatywny wybór może być uzasadniony.

Rekomendacja

U pacjentów z ANN zaleca się stosowanie dnGSK zamiast donosowych H1-blokerów (silne zalecenie/wysoka jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przypisuje stosunkowo dużą wartość skuteczności dnGSK i stosunkowo niską wartość ich działaniom niepożądanym.

Rekomendacja

U pacjentów z ANN sugeruje się stosowanie donosowych H1-blokerów niż donosowych kromonów (zalecenie słabe/niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przypisuje stosun-

kowo wysoką wartość możliwie wyższej skuteczności donosowych H1-blokerów i względnie niską wartość bezpieczeństwa i tolerancji donosowych kromonów.

Uwagi: Kromony wymagają podawania 4 x dziennie, co może ograniczyć przestrzeganie zaleceń przez pacjenta i zmniejszyć skuteczność leczenia.

Rekomendacja

U pacjentów z ANN sugeruje się, by lekarze nie zalecali, a pacjenci nie stosowali leków łączących doustny H1-bloker i doustny lek obkurczający błonę śluzową zamiast samego doustnego H1-blokera (zalecenie słabe/średnia jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przywiązuje stosunkowo dużą wagę do unikania działań niepożądanych ze strony leków obkurczających błonę śluzową nosa oraz stosunkowo małą do dodatkowej redukcji objawów ANN.

Uwagi: U dorosłych z objawami niekontrolowanymi wyłącznie doustnymi H1-blokerami, którzy mniej obawiają się działań niepożądanych, alternatywny wybór może być uzasadniony. Podawanie skojarzonego leczenia jako leczenia ratowniczego może być również korzystne dla niektórych pacjentów.

Rekomendacja

U pacjentów z ANN i objawami zapalenia spojówek sugeruje się stosowanie dospojówkowych H1-blokerów (zalecenie słabe/niska jakość danych).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przykładą stosunkowo dużą wagę do skuteczności dospojówkowych H1-blokerów i stosunkowo małą do ich skutków ubocznych i niepewnej skuteczności u pacjentów już stosujących inne leki na ANN.

Uwagi: Tylko jedno badanie przeprowadzono u dzieci.

Rekomendacja

U pacjentów z ANN i astmą sugeruje się, aby lekarze nie zalecali leku, a pacjenci nie stoso-

wali kombinacji doustnego H1-blokera i doustnego leku obkurczającego błonę śluzową w leczeniu astmy (zalecenie słabe/dowody niskiej jakości).

Wyjaśnienie: Zalecenie to przypisuje dużą wartość unikaniu działań niepożądanych połączenia doustnego H1-blokera i doustnego leku obkurczającego błonę śluzową oraz stosunkowo niską wartość możliwemu zmniejszeniu objawów astmy o niepewnym znaczeniu klinicznym [2,3].

■ Leczenie standardowe pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

Wytyczne BSACI z 2015 r. dotyczące postępowania w przewlekłej pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym zalecają H1-blokery jako podstawowy lek.

W przewlekłej pokrzywce dopuszcza się stosowanie wszystkich leków przeciwhistaminowych, jednak – o ile to możliwe – należy unikać długotrwałego stosowania I generacji z uwagi na działanie sedatywne i obniżenie sprawności psychomotorycznej. Podkreśla się, że sedacja może wystąpić również po antyhistaminikach II generacji, jednak zdecydowanie rzadziej. Uspokajające działanie H1-blokerów może być czasami przydatne nocą, jednak długi okres półtrwania niektórych leków, jak hydroxyzyna, może powodować senność w trakcie dnia. Dodatkowe działanie przeciwzapalne może mieć znaczenie w leczeniu pokrzywki, jednak nie zostało to określone szczegółowo.

Skuteczność poszczególnych leków przeciwhistaminowych stosowanych do hamowania powstawania bąbli pokrzywkowych i zaczerwienienia skóry nie jest skorelowana z kliniczną odpowiedzią na pokrzywkę.

Brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio leki nie pozwala na stratyfikację skuteczności poszczególnych preparatów. Obserwuje się osobnicze reakcje pacjentów i działania niepożądane, stąd nie można wskazać, którego z antyhistaminików nie powinno się stosować.

Jeśli rozważa się użycie wyższej dawki niż zalecana, sugeruje się stopniowe wprowadzanie leku. Antyhistaminiki niesedujące (II generacji) zalecane są w standardowych dawkach w leczeniu I stopnia pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, natomiast w dawkach do czterokrotności dawki zalecanej w II stopniu. Dopiero wobec braku skuteczności antyhistaminików zaleca się stosowanie innych leków [5]

W zaleceniach *The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update* w podobny sposób odnieszono się do H1-blokerów. Zalecano stosownie w przewlekłej pokrzywce doustnych H1-blokerów II generacji:

- zamiast pierwszej,
- jako leku pierwszego wyboru,
- regularnie.

Nie zaleca się stosować dwóch różnych antyhistaminików jednocześnie. Przy braku odpowiedzi na standardową dawkę doustnych H1-blokerów II generacji sugeruje się zwiększenie dawki do 4-krotnej. Nie zaleca się stosowania dawek wyższych niż czterokrotność dawki podstawowej. Przy braku odpowiedzi na antyhistaminiki sugeruje się rozważenie innych leków [6].

■ Dostępne w Polsce H1-blokery

Obecnie na rynku dostępnych jest wiele preparatów antyhistaminowych w rozmaitych formach farmaceutycznych. Do wyboru lekarza i pacjenta pozostają formy: iniekcyjna, syrop, krople, tabletki twarde oraz rozpuszczalne w jamie ustnej. Szczegółowy spis dostępnych substancji czynnych zamieszczono w tab. 2.

Część z preparatów dostępnych jest w formie OTC. Niektóre leki znalazły się ponadto na liście refundacyjnej – odpłatność 30% we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (kody J30 wg ICD10), pokrzywka (kody L50 wg ICD10); warto podkreślić, że są to rozpoznania kliniczne [7-22].

Tabela 2. Dostępne w Polsce H1-blokery

Leki	Standardowa dawka dobową	Formy farmaceutyczne	Dostępność
Leki doustne			
H1-blokery I generacji			
Klemastyna	2 x 1 mg; max 6 mg/dobę	tabl., syrop, amp.	Rp
Ketotifen	2 x 1 mg; max 2 x 2 mg/dobę	tabl., syrop	Rp
Dimetynden	3 x 1-2 mg	krople	Rp
H1-blokery II generacji			
Cetyryzyna	10 mg	tabl., krople, syrop	Rp i OTC
Lewocetyryzyna	5 mg	tabl., syrop	Rp i OTC
Loratadyna	10 mg	tabl.	Rp i OTC
H1-blokery II generacji najnowsze			
Bilastyna	20 mg	tabl.	Rp
Desloratadyna	5 mg	tabl. twarde, tabl. rozpuszczalne w jamie ustnej, syrop	Rp i OTC
Feksofenadyna	120 mg	tabl.	Rp i OTC
Rupatadyna	10 mg	tabl.	Rp
Leki do oczu			
H1-blokery			
Emedastyna	2 x 1 kropla	krople do oczu	Rp
Olopatadyna	2 x 1 kropla	krople do oczu	Rp
Ketotifen	2 x 1 kropla	krople do oczu	OTC
Azelastatyna	2 x 1 kropla	krople do oczu	OTC
H1-blokery donosowe			
Azelastatyna	1-2 x 1-2 dz.	aerozol	OTC

Podsumowanie

H1-blokery stanowią niezwykle ważny filar współczesnej alergologii. Znajdują zastosowanie w leczeniu alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa, alergicznego zapalenia spojówek, pokrzywki, obrzęku naczyńioruchowego. Są lekami dobrze tolerowanymi i chętnie stosowanymi przez lekarzy i pacjentów.

Najnowsze antyhistaminiki II generacji, zbliżone właściwościami do idealnego leku przeciwhistaminowego, w świetle obecnie obowiązujących zaleceń powinny być stosowane najszerzej z uwagi na profil bezpieczeństwa, wysoką skuteczność i dobrą tolerancję.



Piśmiennictwo:

1. Kostowski W, Herman Z [red]. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Tom 1 i 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2013.
2. Brożek JL i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):950-958.
3. Brożek JL i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):466-76.
4. Rygalski M, Zawisza E. Atrybuty nowoczesnego leku przeciwhistaminowego. Lek w Polsce. 2015;3:20-25.
5. Powell RJ i wsp. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015 Mar;45(3):547-65.
6. Zuberbier T i wsp. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy. 2018 Jan 15. doi: 10.1111/all.13397.
7. <http://bip.urpl.gov.pl/biuletyn-i-wykazy/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych>
8. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
9. CHPL Clemastinum.
10. CHPL Ketotifen.
11. CHPL Fenistil.
12. CHPL Zyrtec.
13. CHPL Contrahist.
14. CHPL Claritine.
15. CHPL Clatra.
16. CHPL Aeries.
17. CHPL Hitaxa.
18. CHPL Rupafin.
19. CHPL Telfexo.
20. CHPL Emadine.
21. CHPL Opatanol.
22. CHPL Allergodil.

lek. Maciej Rygalski

maciekrygalski@gmail.com

Nadesłano: 02.05.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.