

Terapia pokrzywki z uwzględnieniem leków przeciwhistaminowych

Treatment of urticaria including antihistamines



dr n. med. Anna Citko

Olsztyńska Szkoła Wyższa
ORCID: 0000-0001-9668-0554

Nr art. Lek.202309.01 © P

■ **Słowa kluczowe:** pokrzywka, leki przeciwhistaminowe.

■ **Streszczenie:** Pokrzywka jest częstą dermatozą o złożonej i niejednorodnej etiologii. Typowym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy, który znika bez pozostawienia śladu. Z punktu widzenia epidemiologicznego pokrzywka jest schorzeniem częstym i uważa się, że ok. 15–20% populacji całego świata przeżyło przynajmniej raz wysiew bąbli pokrzywkowych. Podstawę leczenia pokrzywki przewlekłej stanowią leki przeciwhistaminowe II generacji (bilastyna, desloratadyna, lewocetyryzyna). Leki te cechuje wysoki profil bezpieczeństwa, dlatego są bardzo skuteczne podczas długotrwałego stosowania. Leki przeciwhistaminowe II generacji osiągają maksymalne stężenie we krwi po 1–2 godzinach. Ich działanie trwa dłużej niż leków I generacji. Leki te nie są podawane pozajelitowo. Przeciwwskazaniem do ich stosowania jest nadwrażliwość.

■ **Keywords:** urticaria, antihistamines.

■ **Abstract:** Urticaria is a common dermatosis with a complex and heterogeneous etiology. A typical eruption is a hives that disappear without leaving a trace. From an epidemiological point of view, urticaria is a common condition and it is believed that approximately 15–20% of the world's population has experienced hives at least once. The basis for the treatment of chronic urticaria are second generation antihistamines (bilastine, desloratidine, levocetirizine). These drugs have a high safety profile, which is why they are very effective during long-term use. Second generation antihistamines reach their maximum concentration in the blood after 1–2 hours. Their action lasts longer than that of first generation drugs. These drugs are not administered parenterally. A contraindication to their administration is hypersensitivity.

■ Wprowadzenie

Pokrzywka jest częstą dermatozą o złożonej i niejednorodnej etiologii i patogenezie [1,2,3]. Występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (najczęściej w wieku 20–40 lat) [3].

W patogenezie pokrzywki istotną rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne i nieimmunologiczne, które prowadzą do degranulacji mastocytów oraz uwolnienia licznych mediatorów: histaminy, prostaglandyn, PAF (*platelet-activating factor*, czynnik aktywacji płytek), cytokin, chemokin [2].

W terapii pokrzywki istotną rolę odgrywiają zatem leki przeciwhistaminowe II generacji, które charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa [3].

■ Obraz kliniczny, podział, epidemiologia pokrzywki

Charakterystycznym wykwitem skórny jest bąbel pokrzywkowy – wykwit wyniosły ponad poziom skóry, barwy porcelanowej lub różowej, który blednie przy ucisku, szybko powstaje

i ustępuje w ciągu 24 godzin bez pozostawienia śladu [1,3]. Istotną cechą pokrzywki jest silny świąd lub uczucie pieczenia skóry [3].

W zależności od okresu utrzymywania się procesu chorobowego pokrzywkę można podzielić na ostrą i przewlekłą. Umowną granicą czasową jest 6 tygodni, który upływa od czasu pierwszego epizodu do wystąpienia klinicznych objawów pokrzywkowych [1].

Pokrzywka ostra

Należy do częstych schorzeń. W ciągu życia epizodu pokrzywki ostrej doświadcza ok. 25% populacji. Ta postać choroby dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych [3]. Ma przebieg łagodny, przemijający.

Do czynników wywołujących pokrzywkę ostrą należą: czynniki pokarmowe (orzechy i orzeszki ziemne, ryby, skorupiaki, pszenica, jaja, mleko, soja, ser, szpinak, bakłażan, homary, tuńczyk, makrela, owoce – cytrusy, winogrona, truskawki, śliwki, ananasy, banany, jabłka i truskawki, warzywa – pomidory, czosnek, cebula, groszek, fasola i marchewka), leki (kwas acetylosalicylowy i inne niesterydowe leki przeciwzapalne, opioidy – morfina, kodeina, środki zwiotczające mięśnie, penicylina i inne antybiotyki beta-laktamowe, inhibitory konwertazy angiotensyny, tiazidy) i infekcje, jady owadów błonkoskrzydłych, pyłki roślin [2-8]. Wśród infekcji u dzieci najczęstszymi przyczynami są *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* oraz zakażenia pasożytnicze [2,9]. Przypuszczalnie do przyczyn ostrej pokrzywki może należeć niedobór witaminy B₁₂ i witaminy D₃ [10].

Pokrzywka przewlekła

Pokrzywka przewlekła dotyczy ok. 3% populacji. U połowy pacjentów trwa krócej niż 2 lata, a u ok. 20% ponad 10 lat [2]. Pokrzywkę przewlekłą dzielimy na pokrzywkę spontaniczną (bez zauważalnego czynnika wywołującego) i pokrzywkę indukowaną/wywołaną [3,11].

Pokrzywka spontaniczna

W grupie pokrzywek spontanicznych o znanej przyczynie największy odsetek stanowią pokrzywki występujące w przebiegu chorób autoimmunologicznych, chorób autozapalnych i o podłożu infekcyjnym [3]. Pokrzywka może także być powodowana niedoborem witaminy D₃ [12]. Objawy skórne pod postacią pokrzywki mogą towarzyszyć takim chorobom autoimmunologicznym, jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie tarczycy (niedoczynność, nadczynność), zapalenia naczyń, zespół Sjogrena, krieglobulinemia (w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C, przewlekłej białaczki limfatycznej), niedobory składowej układu dopełniacza. Choroby autozapalne to grupa rzadkich schorzeń charakteryzująca się występowaniem okresowo gorączki, zwiększeniem serologicznych markerów zapalnych i szeregiem innych objawów klinicznych (ból stawowe, rumień, zapalenie błon surowiczych) [13,14].

Przewlekła pokrzywka spontaniczna może występować w przebiegu mononukleozy zakaźnej, zakażeń wirusowych (HAV, HBV, HCV, HIV, wirus Coxsackie, parwowirus B19), zakażeń bakteryjnych (*Helicobacter pylori*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Yersinia*, *Mycoplasma pneumoniae*) oraz zakażeń pasożytniczych (*Giardia lamblia*, *Entamoeba spp.*, *Anisakis simplex*) [11,13,14].

Pokrzywka indukowana (wywołana)

Do pokrzywek indukowanych zaliczamy: pokrzywkę wywołaną (dermografizm), z zimna, opóźnioną z ucisku, świetlną, ciepłą, wibracyjną, cholinergiczną (spowodowaną wzrostem temperatury ciała po wysiłku lub biernym ogrzaniem), wodną, kontaktową (jej przyczyną może być lateks, niektóre pokarmy, np. orzechy, ryby, skorupiaki, substancje chemiczne, np. formaldehyd w odzieży, żywice, ślina zwierząt, nadsiarczany amonu w kosmetykach i pokarmach,

aldehyd cynamonowy w lakierach do podłóg, kwas benzoesowy będący spożywczym środkiem konserwującym) [3,7,8].

■ **Ogólne zasady leczenia pokrzywki przewlekłej**

Dla większości pacjentów chorujących na pokrzywkę przewlekłą podstawę leczenia stanowi podawanie leków antyhistaminowych skierowanych przeciwko receptorowi H1 II generacji w standardowej dawce (np. bilastyna, desloratadyna, lewocetyryzyna) [3,7,15,16]. Nie stosuje się równocześnie dwóch różnych leków przeciwhistaminowych [15]. W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach należy zwiększyć dawkę leku przeciwhistaminowego do czterokrotności dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego. Jeśli po tym czasie nie następuje poprawa, bądź wcześniej przy nasilonych objawach, należy dodatkowo dołączyć *omalizumab* (lek biologiczny – przeciwciało anti-IgE), dostępne w ramach programu lekowego. W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach lub wcześniej przy nasilonych objawach odstawia się *omalizumab*, a do leku przeciwhistaminowego dołącza się cyklosporynę [2,12].

Należy zaznaczyć, że przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów jest przeciwwskazane ze względu na liczne działania niepożądane. Krótkotrwała glikokortykosteroidoterapia jest dopuszczalna tylko w przypadku znacznych zaostrzeń choroby. Miejscowe stosowanie tych leków w pokrzywce nie jest zalecane [2].

■ **Leki przeciwhistaminowe II generacji w leczeniu pokrzywki przewlekłej**

Pokrzywka jest od zawsze kojarzona ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych. Wynika to z faktu, że histamina stanowi jeden z podstawowych mediatorów warunkujących rozwój choroby (rumień, obrzęk, świąd i pieczenie skóry) [15]. W leczeniu pokrzywki przewlekłej powinno się sto-

sować leki przeciwhistaminowe II generacji (bilastyna, desloratadyna, lewocetyryzyna) z uwagi na ich wybiórcze i silne działanie antagonistyczne względem obwodowych receptorów H1 [3,15,16].

Słabe powinowactwo, a także brak powinowactwa do receptorów takich jak muskarynowe, alfa1-adrenergiczne, dopaminergiczne powoduje ograniczenie występowania działań niepożądanych, do których zalicza się zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, nasilenie sedacji, trudności w oddawaniu moczu, pogarszających komfort życia pacjentów. Stają się one niejednokrotnie przyczyną nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, a nawet odstawiania tych leków, co się przekłada na efektywność działania i leczenia.

Leki przeciwhistaminowe II generacji nie przechodzą przez barierę krew-mózg w takim stopniu jak leki I generacji (są mniej lipofilne). W zalecanych dawkach wywołują niewielką sedację lub jej nie powodują. Jest to bardzo istotne, bowiem leki przeciwhistaminowe łatwo przenikające do ośrodkowego układu nerwowego nasilają działanie sedatywne i zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania z fenotiazynami, fenspirydem, benzodiazepinami oraz lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu sedatywnym (mianseryna, mirtazapina, trazodon) [15].

Z uwagi na wysoki stopień bezpieczeństwa leki te są bardzo skuteczne podczas długotrwałego stosowania [15,16,17]. Mogą być zalecane pacjentom z zespołem wydłużonego QT/QTc, osobom w wieku podeszłym z chorobami sercowo-naczyniowymi, hipokalemią i hipomagnezmią [18]. Mogą także być bezpiecznie stosowane przez kierowców [3,15,17].

Brak wpływu na receptory H1 zapobiega zwiększaniu apetytu i przyrostowi masy ciała. Cecha ta ma szczególne znaczenie u pacjentów z hipercholesterolemią, cukrzycą czy nadwagą, ponieważ przyrost masy ciała powoduje narastanie insulinooporności i zwiększa ryzyko wystąpienia związanych z tym powikłań [15].

Leki przeciwhistaminowe II generacji osiągają maksymalne stężenie we krwi po 1–2 godzinach. Ich działanie trwa dłużej niż leków I generacji. Leki te nie są podawane pozajelitowo. Przeciwwskazaniem do ich stosowania jest nadwrażliwość [17].

Bilastyna

To długo działający selektywny antagonistą obwodowych receptorów H1 [16]. Bilastyna wskazana jest w leczeniu pokrzywki u osób powyżej 12. r.ż. [19,20]. Nie działa na receptory muskarynowe i nie ma działania sedatywnego [15,21]. Nie ulega metabolizmowi wątrobowemu, więc nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Wydała się z kałem w postaci niezmienionej, niewielka ilość leku jest wydalana przez nerki. Dawkowanie bilastyny nie wymaga modyfikacji w niewydolności wątroby i nerek. Może być ona bezpiecznie stosowana przez osoby prowadzące pojazdy mechaniczne. Nie wpływa na długość odcinka QT/QTc w EKG, co znacząco poprawia profil bezpieczeństwa tej klasy leków.

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na aktywność glikoproteiny P lub polipeptydów transportujących aniony organiczne albo będących ich substratami może powodować zmiany stężeń bilastyny [15,22]. Zatem nie zaleca się jednoczesnego podawania bilastyny z inhibitorami glikoproteiny P (ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir, diltiazem).

Należy zaznaczyć, że pokarmy i sok grejpfrutowy zmniejszają dostępność bilastyny. Zatem należy ją podawać 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim [16].

Desloratadyna

Lek ten jest zarejestrowany do stosowania od ukończenia 1. r.ż. w łagodzeniu objawów pokrzywki. Desloratadyna jest czynnym metabolitem loratydyny, selektywnie blokuje receptory H1, ma również zdolność hamowania wydzielania cytokin zaangażowanych w rozwój zapalenia, a także zmniejsza ekspresję cząsteczki adhezyjnej – se-

lektyny P. To lek bardzo dobrze tolerowany, nie wykazuje działania sedacyjnego. Nie stwierdzono, aby desloratadyna wchodziła w istotne kliniczne interakcje z innymi lekami, nie nasila również szkodliwego działania alkoholu [19].

Spożycie pokarmów lub soku grejpfrutowego nie wpływa na jej dostępność biologiczną. *In vivo* nie hamuje aktywności CYP3A4, a badania *in vitro* wskazują, że nie hamuje aktywności CYP3D6 i nie jest substratem ani inhibitorem glikoproteiny P. Lek jest wydalany w podobnych proporcjach z moczem, jak i z kałem.

Nie należy stosować desloratydyny w postaci tabletek u chorych z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nietolerancją fruktozy lub niedoborem izomaltazy – sacharazy [23].

Lewocetyryzyna

Lek ten jest zarejestrowany do leczenia pokrzywki od 2. r.ż. [19,24]. To lewoskrętny enantiomer cetyryzyny, charakteryzujący się jednak lepszymi wskaźnikami farmakologicznymi i farmakodynamicznymi oraz większym bezpieczeństwem stosowania [19]. Działa 2 razy silniej od cetyryzyny. Dodatkowo hamuje napływ i degranulację eozynofili [16]. Lewocetyryzyna w 85,4% jest wydalana wraz z moczem, w 12,9% z kałem [25].

Nie nasila działania alkoholu. Nie wykazano interakcji tego leku z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, diazepamem [19]. Natomiast podczas jednoczesnego stosowania z teofiliną obserwuje się niewielkie (o 16%) zmniejszenie klirensu lewocetyryzyny. Podawanie jej nie zmienia dostępności biologicznej i działania teofiliny [25].

Z praktycznego punktu widzenia ważne jest, że choć lewocetyryzyna nie jest lekiem o działaniu sedacyjnym, to pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia, dlatego należy zwrócić uwagę szczególnie tym osobom, którzy prowadzą samochód bądź obsługują urządzenia mechaniczne [19].

Podsumowanie

Pokrzywka jest częstą dermatozą o złożonej i niejednorodnej etiologii. Typowym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy, który znika bez pozostawienia śladu. Z punktu widzenia epidemiologicznego pokrzywka jest schorzeniem częstym i uważa się, że ok. 15–20% populacji całego świata przebyło przynajmniej raz wysiew bąbli pokrzywkowych [1].

Podstawę leczenia pokrzywki przewlekłej stanowią leki przeciwhistaminowe II generacji (bilastyna, desloratadyna, lewocetyryzyna). Wykazują wybiórcze i silnie antagonistyczne działanie wobec obwodowych receptorów H1. W zalecanych dawkach wywołują niewielką sedację lub jej brak. Są bardzo skuteczne podczas długotrwałego stosowania, a jednocześnie cechuje je wysoki stopień bezpieczeństwa [15,16,19].

Nadesłano: 16-10-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

- Czarnecka-Operacz M. Contemporary guidelines on diagnosis of urticaria. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2011;98(1):19-22.
- Trzeciak M. Pokrzywka. W: Rudnicka L (red): Współczesna dermatologia. PZWL Warszawa 2022; ss. 179-186.
- Tomaszewska K, Zalewska-Janowska A. Alergiczne choroby skóry. W: Zalewska-Janowska A, Błaszczuk H (red): Dermatologia w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. PZWL Warszawa 2023 wyd.1; ss. 153-171.
- Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(4):239-50. doi: 10.2165/00128071-200910040-00004. PMID: 19489657.
- Guo C, Saltoun C. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2019 ;40(6):437-440. doi: 10.2500/aap.2019.40.4266. PMID: 31690389.
- Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021;39(3):145-155. doi: 10.12932/AP-010221-1050.
- Maurer M, Grattan CEH, and Zuraw BL. Urticaria and angioedema without wheals. W: Holgate S, Church M, Broide D, Martinez F (red): Allergy. Elsevier Saunders London 2021 wyd. 4; ss. 247-261.
- Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanbul* 2019 ;6(1):93-99. doi: 10.14744/nci.2018.75010. PMID: 31180381; PMCID: PMC6526977.
- Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(1):17-24. doi: 10.1111/pai.12967.
- Melikoglu M, Pala E, Bayraktar M. Etiological causes in patients with acute urticaria and angioedema: A cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2022;50(S Pt 2):15-23. doi: 10.15586/aei.v50iSP2.784. PMID: 36562173.
- Dabija D, Tadi P, Danosos GN. Chronic Urticaria. 2023 Apr 17. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32310370.
- He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61(3):424-448. doi: 10.1007/s12016-021-08886-x.
- Strach M, Sulicka-Grodzicka J. Pokrzywka w chorobach autozapalnych i chorobach o podłożu autoimmunologicznym. *Przegląd Lekarski* 2017; 74 (11); 581-585.
- Sycz R. Autoimmunologiczne aspekty pokrzywki przewlekłej. *Adv Clin Exp Med* 2007;16, (1);135-139.
- Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM, Pawliczak R, Woron J, Moniuszko M, et al. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion. *Adv Dermatol Allergol* 2016;XXXIII (6):397-410 DOI: 10.5114/pdia.2016.63942.
- Biel M, Kalsi K, Matuszkiewicz E, Plucińska K, Przepiórkiewicz H, Rogowska E, et al. *Farmy kompendium*. Wydawnictwo Corpusmind 2021 wyd. 1.
- Folwarczna J, Janiec W, Kaczmarczyk-Sedlak I. Histamina i leki przeciwhistaminowe. W: Janiec W (red): Kompendium farmakologii. PZWL Warszawa 2015 wyd. 4; ss. 334-342.
- Cataldi M, Maurer M, Tagliatalata M, Church MK. Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when uposed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2019;49(12):1615-1623. doi: 10.1111/cea.13500.
- Narbutt J. Leki przeciwhistaminowe II generacji w praktyce codziennej. *Pediatr Med Rodz* 2021;8(4);351-359.
- Rodríguez Del Río P, Rodríguez Fernández F, Ballester Asensio E, Tortajada-Girbés M. How bilastine is used to treat allergic rhinitis and urticaria in children. *Immunotherapy* 2022;14(1):77-89. doi: 10.2217/imt-2021-0251.
- Jáuregui I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Montoro J, et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(11):1537-1544. doi: 10.1517/14656566.2013.800044.
- Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(5):779-93. doi: 10.1517/14740338.2011.604029. Epub 2011 Aug 11. Erratum in: *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(1):175.
- Bilastyna. *Medycyna praktyczna. Indeks leków*. [data dostępu: 14.10.2023].
- Ducharme EE, Weinberg JM. Levocetirizine for chronic idiopathic urticaria: a review. *J Drugs Dermatol* 2009;8(3):243-247. PMID: 19271371.
- Lewocetyryzyna (dichlorowodorek lewocetyryzyny). *Medycyna praktyczna. Indeks leków*. [data dostępu: 14.10.2023].