

Wybrane leki II generacji w leczeniu alergii

Selected second-generation drugs in the treatment of allergies



dr n. med. Robert Tomasz Kuthan

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

ORCID: 0000-0002-9680-1632

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202406.01 © P

Abstract

According to estimates, at least 30% of the global population experiences various allergies, characterized by different symptoms and degrees of severity. Hypersensitivity to environmental allergens encompasses a range of conditions, such as allergic rhinitis, allergic asthma, atopic dermatitis, contact and food allergies, and allergic urticaria. These diseases affect people worldwide. In treating allergies, first- and second-generation H1 receptor inhibitors are most used. The domestic market offers numerous antihistamines, making it possible to choose the optimal drug for the patient, considering their age, the type, duration, and intensity of the allergic condition. This article provides an overview of bilastine, levocetirizine, and desloratadine.

Keywords: bilastine, desloratadine, levocetirizine, efficacy, safety, allergic rhinitis, urticaria.

Streszczenie

Według szacunków co najmniej 30% populacji globalnej doświadcza różnorodnych alergii, charakteryzujących się odmiennymi objawami i stopniem nasilenia. Nadwrażliwość na alergenów środowiskowe obejmuje różnorodne schorzenia, takie jak alergiczny nieżyt nosa, astma alergiczna, atopowe zapalenie skóry, alergie kontaktowe i pokarmowe oraz pokrzywkę alergiczną. W leczeniu alergii najczęściej stosuje się leki z grupy pierwszej i drugiej generacji inhibitorów receptora histaminowego H₁. Na rynku krajowym dostępne są liczne leki przeciwhistaminowe, dzięki czemu możliwe jest dobranie optymalnego dla pacjentów leku, z uwzględnieniem wieku chorych oraz rodzaju, okresu trwania i intensywności schorzenia alergicznego. Artykuł zawiera ogólną charakterystykę bilastyny, lewocetyryzyny i desloratadyny, a także przegląd literatury na temat ich bezpieczeństwa i skuteczności w terapii chorób alergicznych.

Słowa kluczowe: bilastyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, skuteczność, bezpieczeństwo, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka.

Wprowadzenie

Schorzenia alergiczne należą do rosnącej grupy problemów zdrowotnych o charakterze globalnym. Niektórzy eksperci zaliczają alergie wprost do chorób cywilizacyjnych, inni określają je mianem epidemii XXI w. Na świecie blisko 1/3 populacji wykazuje objawy nadwrażliwości na różne czynniki biologiczne i chemiczne, głównie na pyłki roślin oraz białka naskórka zwierząt i pokarmy. W Polsce ze schorzeniami alergicznymi zmagają się

ok. 12 mln obywateli, a więcej niż 4 mln chorują na astmę [1].

Pacjenci zmagający się ze schorzeniami alergicznymi doświadczają bardzo dużego obniżenia jakości życia. Długotrwale utrzymujący się świąd skóry, zaczerwienienie, obrzęk i swędzenie spojówek, swędzenie powiek, zaburzenia snu, obrzęk błony śluzowej nosa i katar, ból głowy, zapalenie zatok – to tylko niektóre z uciążliwych dolegliwości. Wielu osobom, których problematyka alergii

nie dotyczy, objawy te mogą wydawać się niezbyt istotne lub stanowić bardziej problem natury estetycznej niż czynnik znacząco wpływający na codzienne funkcjonowanie w życiu prywatnym i zawodowym. Dolegliwości wynikające z alergii mają swoje poważne konsekwencje – obniżenie wyników w nauce oraz pracy, rozdrażnienie, pogorszenie relacji z bliskimi i innymi osobami z otoczenia zawodowego, zaburzenia snu i wiele innych. Szeroko rozumiane schorzenia alergiczne wywierają także skutki finansowe związane z zakupem leków czy absencją w pracy [2]. Liczba przypadków pacjentów ze schorzeniami alergicznymi – alergicznym nieżytem nosa, astmą alergiczną, pokrzywką czy atopowym zapaleniem skóry – zarówno na świecie, jak i w Polsce stale wzrasta. Pomimo postępu w farmakologii i medycynie niestety nadal nie ma szybkich i skutecznych leków, które trwale uwalniają pacjentów od problemów alergii i nadwrażliwości na antygeny. Leczenie schorzeń alergicznych obejmuje, poza ograniczeniem ekspozycji na alergeny, zastosowanie immunoterapii swoistej (tzw. odczulania), a przede wszystkim stosowanie leków przeciwhistaminowych – antagonistów receptora histaminowego H_1 . Na rynku dostępnych jest wiele leków z tej grupy.

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe – antagoniści receptora H_1 są klasycznie klasyfikowane do dwóch generacji, chociaż w literaturze można spotkać się z podziałem na trzy generacje.

Do **I generacji leków przeciwhistaminowych** należą m.in.: antazolina, cyproheptadyna, difenhydramina, dimetinden, hydroksyzyna, ketotifen, klemastyna, prometazyna. Niestety leki te wykazują silne właściwości lipofilne, dzięki czemu łatwo przenikają przez barierę krew-mózg, w wyniku czego są obciążone występowaniem licznych działań niepożądanych, zwłaszcza wzmożonej senności. Oczywiście działania te nie zawsze są niepożądane. Na przykład najbardziej znana i najczęściej stosowana z tej grupy leków hydrok-

syzyna, wykazująca zarówno właściwości uspokajające, jak i przeciwsładowe, przynosi dużą ulgę pacjentom z atopowym zapaleniem skóry, szczególnie w porze nocnego spoczynku, uwalniając od świądu, nieświadomego rozdrapania zmian skórnych w nocy oraz zapewniając lepszy sen.

Do **leków II generacji** należą m.in.: akrylastyna, azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, emedastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, lewokabastyna, loratadyna, mizolastyna. Leki te cechują się występowaniem w znacznie mniejszym stopniu działań niepożądanych, w porównaniu z lekami I generacji, a przede wszystkim nie wykazują działania sedatywnego i w większości przypadków są dobrze tolerowane przez pacjentów.

Pośród leków II generacji lewocetyryzyna oraz desloratadyna, jako aktywne metabolity cetyryzyny oraz loratadyny, wielokrotnie w literaturze klasyfikowane są jako **III generacja leków przeciwalergicznych**.

Skuteczne leczenie schorzeń alergicznych jest możliwe dzięki stosowaniu leków przeciwhistaminowych II generacji. Recepty na te leki nie zawsze są realizowane przez pacjentów, co może wynikać z różnych przyczyn, takich jak siła i czas wystąpienia efektu działania, częstotliwość przyjmowania, forma leku, występowanie działań niepożądanych oraz koszt leku.

Wybór leku powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem nasilenia objawów, nawyków dotyczących przyjmowania leków (jednorazowo dziennie *vs.* wielokrotnie, regularnie w okresie ekspozycji na alergen *vs.* doraźnie), innych przyjmowanych leków, możliwych działań niepożądanych, czasu działania oraz kosztu leku. W Polsce w 2018 r. wykazano, że jedna na pięć recept na leki przeciwhistaminowe nie została zrealizowana. Nie wiadomo dokładnie, jakie czynniki są za to odpowiedzialne, ale można przypuszczać, że mogą to być: brak zaufania do lekarza przepisującego lek, koszt leku, wcześniejsze negatywne doświadczenia

(brak zadowalającego działania, działania niepożądane) z daną substancją czynną. Ważnym czynnikiem może być również szeroka gama leków dostępnych bez recepty, często konkurujących cenowo z lekami na receptę, z której pacjenci mogą korzystać, zwłaszcza w przypadku ograniczonego dostępu do lekarza POZ lub specjalisty [3].

Bilastyna

Bilastyna charakteryzuje się wysoce selektywnym i długotrwałym wiązaniem z receptorem histaminowym H_1 , nie hamuje jednocześnie innych receptorów, takich jak muskarynowe, adrenergiczne, serotoninowe, inne receptory histaminowe, bradykininy, leukotrienu D4 czy wapnia. W porównaniu do receptorów histaminowych H_1 bilastyna ma trzykrotnie większe powinowactwo niż feksofenadyna i pięciokrotnie większe niż cetyryzyna [4].

W odróżnieniu od leków przeciwhistaminowych I generacji bilastyna nie wykazuje niepożądanych efektów antycholinergicznym. Po podaniu doustnym jest szybko wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie (C_{max}) po średnio 1,3 godz. (zakres od 1 do 1,5 godz.). Bilastyna nie jest metabolizowana w wątrobie i nie wykazuje aktywności ani indukującej, ani hamującej wobec izoenzymów CYP450. W dawkach terapeutycznych (20 mg) stopień wiązania bilastyny z białkami osocza wynosi od 84% do 90%. Eliminacja bilastyny z organizmu odbywa się głównie przez wydalanie w postaci niezmienionej z kałem (ponad 66%) oraz z moczem (ponad 28%). Średni okres półtrwania leku u zdrowych ochotników wynosił 14,5 godz. [5].

Wpływ pokarmu na farmakokinetykę leków przeciwhistaminowych II generacji jest zróżnicowany. W większości przypadków przyjmowanie leku z pokarmem obniża jego stężenie w osoczu o ok. 30%. Dlatego zaleca się, aby leki były przyjmowane na godzinę przed lub 2 godz. po posiłku. Dotyczy to również bilastyny, której wchłanianie może zostać obniżone o 30% w przypadku posił-

ków bogatotłuszczowych i o 25% w przypadku posiłków niskotłuszczowych [6].

Badania autorstwa Coimbra i wsp. [7] na zdrowych ochotnikach wykazały, że spożycie posiłku redukuje farmakokinetykę bilastyny w sposób typowy dla innych leków z tej grupy, tj. o ok. 30%. Ocena farmakodynamiki wykazała, że opóźnienie w działaniu bilastyny, mierzone jako procent redukcji bąbla po prowokacji histaminą, było znacząco obniżone tylko w pierwszym dniu badania w grupie przyjmującej lek z posiłkiem. Maksymalne działanie bilastyny obserwowano po 4 godz. u osób przyjmujących lek na czczo oraz po 6 godz. u osób przyjmujących lek z posiłkiem. W kolejnych dniach badania nie zaobserwowano istotnego statystycznie obniżenia wielkości bąbla. Wyniki badań wskazują, że jeśli pacjent nie zachowa zalecanego odstępu między posiłkiem a przyjęciem leku, nie dojdzie do istotnego klinicznie obniżenia skuteczności działania bilastyny, a jedynie do opóźnienia efektu, szczególnie na początku terapii. Dlatego dla szybkiego osiągnięcia redukcji objawów alergicznych zaleca się przyjmowanie bilastyny z zachowaniem odpowiednich odstępów od posiłków lub rano przed pierwszym posiłkiem po nocnym spoczynku.

Tabletki z bilastyną pacjenci powinni łączyć, popijając je szklanką wody. Ważne jest, aby unikać innych napojów, szczególnie soków owocowych, takich jak sok grejpfrutowy, który może obniżyć biodostępność bilastyny o 30% [8,9].

Skuteczność bilastyny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, wywołanego głównie przez: roztocza kurzu domowego, pyłki roślin (drzew, traw i chwastów), naskórek zwierząt domowych (głównie psów i kotów) oraz zarodniki grzybów pleśniowych, przedstawiono w metaanalizie autorstwa Randhawa i wsp. [10], dotyczącej skuteczności bilastyny w stosunku do innych leków przeciwhistaminowych i ich bezpieczeństwa oraz występowania głównego działania niepożądanego, jakim jest nasilenie senności, co dla pacjentów stosujących leki przeciwalergiczne jest głównym

czynnikiem wpływającym na obniżenie jakości życia i wydajności w pracy zawodowej oraz nauce. Badania wykazały, że u pacjentów przyjmujących bilastynę senność występowała zdecydowanie rzadziej niż u pacjentów stosujących inne leki antyhistaminowe, w szczególności cetyryzynę.

Badania Podder i wsp. [11] oceniające efektywność, bezpieczeństwo i tolerancję bilastyny oraz lewocetyryzyny wśród pacjentów z przewlekłą, spontaniczną pokrzywką wykazały, że oba leki są skuteczne w leczeniu tego schorzenia, znacząco poprawiając jakość życia pacjentów. W tym badaniu pacjenci stosujący bilastynę uzyskali lepszą poprawę stanu zdrowia, wyrażoną jako zmniejszenie nasilenia objawów alergicznych (pokrzywki), niż osoby stosujące lewocetyryzynę. Zaobserwowano również, że senność była większa w grupie pacjentów stosujących lewocetyryzynę niż bliastynę. Zdaniem autorów badania bilastyna w aspekcie redukcji objawów pokrzywki, redukcji występowania działań niepożądanych (senność) i kosztów leczenia (porównywalny koszt obu leków) jest korzystniejszą, z punktu widzenia pacjenta, opcją terapeutyczną.

Bilastynę stosuje się w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż.

Desloratadyna

Desloratadyna jest lekiem przeciwhistaminowym II generacji, będącym aktywnym metabolitem loratadyny. Charakteryzuje się długotrwałym działaniem przeciwhistaminowym, które polega na selektywnym blokowaniu receptorów histaminowych H_1 , co zapobiega wiązaniu histaminy i łagodzi objawy alergiczne, takie jak swędzenie, kichanie, wyciek z nosa oraz zaczerwienienie i łzawienie oczu. W przeciwieństwie do leków I generacji desloratadyna nie przechodzi łatwo przez barierę krew-mózg, co minimalizuje ryzyko wystąpienia efektów sedatywnych.

Desloratadyna po podaniu doustnym jest szybko wchłaniana, uzyskując stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) już w ciągu ok. 3 godz. Przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na biodostępność leku, co ułatwia jego przyjmowanie, gdyż pacjent nie musi przestrzegać stosowania leku na czczo bądź po posiłku. Desloratadyna wiąże się z białkami osocza w ok. 82–87%. Metabolizm leku odbywa się głównie w wątrobie, a eliminacja następuje zarówno przez kał, jak i moc. Średni okres półtrwania desloratadyny wynosi od 20 do 30 godz., co pozwala na wygodne dawkowanie raz na dobę. Tabletki pacjenci mogą połykać, popijając wodą lub innym płynem; w badaniach nie wykazano interakcji pomiędzy desloratadyną a sokiem grejpfrutowym. Desloratadyna może być stosowana już od 1. r.; jest to najniższy wiek, dla którego zarejestrowane są leki antyhistaminowe II generacji.

Desloratadyna wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu objawów alergicznego nieżyty nosa (zarówno sezonowego, jak i całorocznego) oraz pokrzywki idiopatycznej. Badania kliniczne potwierdziły, że desloratadyna skutecznie redukuje objawy alergiczne bez wywoływania senności czy wpływu na zdolność koncentracji, co jest istotne dla pacjentów prowadzących aktywny tryb życia. Skuteczność leku została także wykazana w badaniach nad pokrzywką zarówno indukowaną eksperymentalnie, jak i pokrzywką przewlekłą nawracającą, występującą w przebiegu infekcji herpeswirusowej [12,13].

Desloratadyna jest na ogół dobrze tolerowana przez pacjentów. Wśród zgłaszanych działań niepożądanych były bóle głowy, zmęczenie i suchość w ustach, przy czym częstość ich występowania nie odbiegała znacząco od placebo. Desloratadyna jest bezpiecznym wyborem dla pacjentów przyjmujących wiele leków, gdyż nie jest metabolizowana przez izoenzymy, w tym CYP 3A4, cytochromu P450.

Korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa desloratadyny oraz jej dostępność jako leku

OTC sprawia, że jest często wybierana jest jako lek pierwszego rzutu w terapii alergicznego nieżytku nosa i pokrzywki. Jej długotrwałe działanie pozwala na skuteczną kontrolę objawów przez cały dzień przy jednorazowym dawkowaniu, co zwiększa komfort stosowania i zgodność z zaleceniami terapeutycznymi [14].

Lewocetyryzyna

Lewocetyryzyna, podobnie jak wcześniej opisane, jest lekiem przeciwhistaminowym II generacji, będącym aktywnym (R)-enancjomerem cetyryzyny. Lek ten stosuje się w objawowym leczeniu całorocznego oraz okresowego (sezonowego) alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz pokrzywki u dorosłych i dzieci powyżej 6. r.ż. Ponadto jest również dostępny w postaci roztworu doustnego, który można stosować u pacjentów już od 2. r.ż.

Lewocetyryzyna działa jako selektywny i silny antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H_1 . Poprzez blokowanie tych receptorów hamuje działanie histaminy, która jest głównym mediatorem reakcji alergicznych. Dzięki temu zmniejsza objawy takie jak świąd, kichanie, wyciek z nosa oraz zaczerwienienie i łzawienie oczu. Lewocetyryzyna charakteryzuje się szybszym początkiem działania i dłuższym czasem trwania efektu terapeutycznego w porównaniu do cetyryzyny, co zwiększa jej skuteczność kliniczną.

Lek podawany jest doustnie, w formie tabletki, w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 5 mg. Po podaniu doustnym lewocetyryzyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie poniżej jednej godziny (0.9 h). Jej biodostępność wynosi ok. 85%. Pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie leku, chociaż może nieco wydłużyć czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia. Lewocetyryzyna wiąże się z białkami osocza w ok. 90%, co jest istotne dla jej farmakodynamiki. Ponieważ metabolizm leku w wą-

trobie jest minimalny, ryzyko interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450 jest zminimalizowane. Lewocetyryzyna oraz jej metabolity wydalane są głównie przez nerki (85,4% dawki), okres półtrwania wynosi ok. 7,9 godz., co pozwala na stosowanie leku raz na dobę.

Lewocetyryzyna jest skuteczna w łagodzeniu objawów przewlekłego i sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz pokrzywki. Badania kliniczne potwierdzają, że lek ten znacząco redukuje nasilenie objawów alergicznych bez wywoływania sedacji, co jest charakterystyczne dla leków I generacji. U pacjentów stosujących lewocetyryzynę dużej poprawie ulega jakość życia, co jest następstwem redukcji uciążliwych objawów nadwrażliwości na alergeny. Lek jest dobrze tolerowany, działania niepożądane występują rzadko i charakteryzują się łagodnym przebiegiem; obejmują bóle głowy, zmęczenie, suchość w ustach oraz senność. Ponieważ okres alergii sezonowych wprost koreluje ze zwiększoną aktywnością fizyczną na świeżym powietrzu, lewocetyryzyna – skutecznie łagodząca objawy nadwrażliwości i niewykazująca działania sedatywnego – jest bardzo dobrą opcją terapeutyczną dla pacjentów prowadzących aktywny tryb życia [15].

Podsumowanie

Codziennie funkcjonowanie pacjentów z nadwrażliwością na alergeny środowiskowe, zarówno biologiczne, jak i chemiczne, objawiające się jako alergiczny nieżyt nosa czy też pod postacią pokrzywki nie jest łatwe. Nie zawsze możliwe jest aktywne unikanie czynników alergizujących. Z tego względu skuteczne, szybkie i pozbawione działań niepożądanych, przede wszystkim działania nasennego, leczenie jest kluczowe dla pacjentów zmagających się z alergiami i pokrzywką. Spośród szerokiej gamy leków przeciwhistaminowych, największą popularnością wśród pacjentów cieszą się nowe leki

II generacji – lewocetyryzyna, desloratadyna, bilastyna. Leki te cechują się szybkim wchłanianiem z przewodu pokarmowego, wysoką biodostępnością, wysokim stopniem wiązania z receptorem histaminowym H₁ oraz dobrą tolerancją przez pacjentów.

Nadesłano: 24-06-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

1. <https://www.termedia.pl/mz/12-mln-osob-w-Polsce-ma-alergie,55433.html>.
2. Nur Husna SM., Tan HT., Md Shukri N., Mohd Ashari NS., Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:874114. Published 2022 Apr 7. doi:10.3389/fmed.2022.874114.
3. Church MK., Maurer M. H₁-antihistamines and urticaria: how can we predict the best drug for our patient? *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1423-9.
4. Kardas G., Panek M., Kuna P., Cieszynski J., Kardas P. Primary non-adherence to antihistamines-conclusions from e-prescription pilot data in Poland. *Front Pharmacol*. 2020;11:783. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.007831777>.
5. Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H₁ receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D*. 2005;6(6):371-384. doi:10.2165/00126839-200506060-00005.
6. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/102908,Clabilla-tabletki>.
7. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H₁-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(14):1999-2005.
8. Coimbra J., Puentes M., Gich I., i wsp. Lack of Clinical Relevance of Bilastine-Food Interaction in Healthy Volunteers: A Wheal and Flare Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(12):1241-1250. doi:10.1159/000524856.
9. Crean C., Valiente R., Sologuren A., McLaverty D. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of bilastine. 36th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology; September 9–11, 2007; San Francisco, USA. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(9):1198. Abstract 71.
10. Singh Randhawa A., Mohd Noor N., Md Daud MK., Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;12:731201. doi:10.3389/fphar.2021.731201.
11. Podder I., Das A., Ghosh S., Biswas D., Sengupta S., Chowdhury SN. Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13946. doi:10.1111/dth.13946.
12. Tchernev G., Kordeva S. Chronic recurrent urticaria in a patient with recurrent herpes labialis: complete remission after administration of aciclovir and antihistamines. *Dermatol Reports*. 2023;15(3):9635. Published 2023 Mar 1. doi:10.4081/dr.2023.9635.
13. Kc S., Aryal A., Adhikary M., Karn D. Comparative Efficacy of Fexofenadine Versus Levocetirizine Versus Desloratadine via 1% Histamine Wheal Suppression Test. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2020;18(69):19-22.
14. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/82955,Dynid-roztwor-doustny>.
15. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/82965,Lirra-Gem-tabletki-powlekane>.