

Leki przeciwhistaminowe – skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Antihistamines – efficiency and safety in use

Streszczenie:

Z powodu dużej częstości występowania chorób alergicznych w Polsce problem wyboru właściwego leku blokującego receptor H1 jest powszechny. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele leków przeciwhistaminowych należących do I i II generacji. Do nowych należą rupatydyna i bilastyna.

Słowa kluczowe:

Leki przeciwhistaminowe, działania niepożądane, bezpieczeństwo, alergja, sedacja.

Abstract:

Due to the high frequency of allergic diseases in Poland, the problem of choosing the right drug receptor blocking H1 is widespread. On the pharmaceutical market there are many antihistamines belonging to the drugs of first and second generation. Rupatidine and bilastine belong to new medicines.

Key words:

Antihistamines, side effects, safety, allergy, sedation.



Joanna Matras
studentka V roku

Wydział Farmaceutyczny WUM

Zatwierdzono do opublikowania: kwiecień 2017 roku

Histamina, wytwarzana w organizmie z L-histydyny, pełni wiele istotnych funkcji. Jednak przede wszystkim kojarzona jest z reakcjami alergicznymi i charakterystycznym skurczem oskrzeli u osób chorych na astmę, gdy pod wpływem alergenu uwalniana jest z ziarnistości bazofoili i komórek tucznych.

Według programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) Polska zalicza się do czołówki państw z wysokim odsetkiem mieszkańców cierpiących na schorzenia alergiczne. Do czynników predysponujących zalicza się uwarunkowania genetyczne oraz środowiskowe. Zanotowano znaczącą różnicę w liczbie zgłaszanych problemów alergicznych między miastami a ośrodkami wiejskimi. Skalę choroby obrazuje fakt, że objawy alergiczne (katar, łzawienie oczu, wysypka) deklaruje około 40 proc. badanych, a 50 proc.

Polaków wykazuje dodatni wynik alergicznych testów skórnych na popularne alergeny (roztocza, trawa brzoza). Najczęstsze są: alergiczny nieżyt nosa (24-30 proc.), astma (9-11 proc.), atopowe zapalenie skóry (4-9 proc.) i alergja na pokarmy (5-13 proc.).

Najprostszym rozwiązaniem, zmniejszającym lub eliminującym objawy alergiczne, jest ograniczenie kontaktu z czynnikami uczulającymi. Nie zawsze jest to jednak możliwe. Wówczas stosuje się farmakoterapię, która ma na celu zmniejszenie objawów choroby.

Podstawową grupą są leki przeciwhistaminowe, których mechanizm działania polega na konkurencji receptora H1 z histaminą, co hamuje objawy przez nią wywołwane. Nie likwidują one jednak wszystkich symptomów świadczących o reakcji alergicznej. Ich skuteczność jest największa w odczynach aler-

gicznych górnych dróg oddechowych, np. katarze siennym, obrzęku naczynioruchowym, w zapaleniu spojówek czy w ostrej pokrzywce, natomiast w astmie poprawiają jedynie oddychanie przez nos. Leki te należą do jednej z najczęściej nabywanych bez recepty grup specyfików, dlatego szczególnie istotna jest rola farmaceuty w monitorowaniu ich działań niepożądanych.

Wśród leków przeciwhistaminowych można wyodrębnić dwie generacje różniące się między sobą głównie farmakokinetyką i selektywnością.

I generacja leków przeciwhistaminowych

Do I generacji zalicza się pochodne etanoloaminy (difenhydramina, klemastyna), etylenodiaminy (antazolina), piperydyny (cyproheptadyna), alkiloaminy (dimetinden), piperazyny (hydroksy-

zyna), fenotiazyny (prometazyna) oraz ketotifen. Są one nioselektywne: blokują nie tylko receptor H1, lecz także, po przeniknięciu bariery krew – mózg, receptory cholinergiczne, serotoninergiczne, dopaminergiczne i adrenergiczne. Działania te znacząco zawężają ich stosowanie oraz mogą wiązać się z istnieniem przeciwwskazań dla określonych grup pacjentów.

Sedacja – główny problem antyhistaminików I generacji

Uspokojenie, senność, a nawet otępienie i zaburzenia koordynacji ruchowej są wynikiem działania hamującego na układ nerwowy. Ich występowanie charakteryzuje duża zmienność osobnicza (20-60 proc.). Częstość zjawiskiem jest tolerancja na te objawy, a pacjent może nie uświadamiać sobie ich przy wykonywaniu precyzyjnych czynności.

Pojęcie senności zawiera dwa aspekty. Pierwszy to jej występowanie w ciągu dnia, dezorientacja i krótkie okresy ubytku przytomności. Drugi, często niedostrzegany przez pacjenta czy lekarza, dotyczy zaburzeń w pamięci krótkotrwałej czy upośledzenia funkcji poznawczych. Z tego powodu opracowano wiele testów, które pozwalają obiektywnie ocenić określone wyższe funkcje poznawcze.

Statystyki pokazują, że nawet 20 proc. kierowców nie przestrzega zaleceń zawartych w ulotce załączonej do leku. Tymczasem należy pamiętać, że leki te mogą powodować osłabienie refleksu czy znużenie nawet kilka dni po zakończeniu farmakoterapii. Spożywanie alkoholu i równoczesne zażywanie benzodiazepin może powodować nasilenie sedacji w ciągu dnia, szczególnie u osób starszych.

Wyżej wymienione objawy mogą towarzyszyć samej chorobie alergicznej. Zażycie leków przeciwhistaminowych I generacji może powodować zmęczenie i ból głowy trwające przez kolejny dzień.

Inne aspekty działania antyhistaminików I generacji

Leki przeciwhistaminowe są powszechnie oferowane bez recepty w celu

złagodzenia objawów przeziębienia, takich jak wirusowy nieżyt nosa. Przeprowadzone badania wykazały, że mają one krótkoterminowy (1-2 dni leczenia) korzystny wpływ na wazkie objawy ogólne. Nie odnotowano klinicznie istotnego wpływu na niedrożność i wodnisty wyciek z nosa oraz kichanie. Nie ma też dowodów na ich skuteczność u dzieci.

Inne działania niepożądane leków przeciwhistaminowych I generacji wynikają z działania cholinolitycznego; dotyczy to przede wszystkim difenhydraminy, klemastyny i prometazyny. Wywołują one zespół objawów charakterystycznych dla blokowania receptora muskarynowego – przyspieszenie akcji serca, suchość skóry i błon śluzowych, rozszerzenie źrenic, trudności w oddawaniu moczu. Ze względu na dwa ostatnie działania nie powinny być stosowane u pacjentów z jaskrą bądź przerostem gruczołu krokowego.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu klemastyny, prometazyny i cetyryzyny chorym na padaczkę, gdyż poprzez blokadę H1 mogą blokować szybkie kanały sodowe i aktywować napady padaczkowe.

Zdolność hamowania receptora serotoninowego wykazuje cyproheptadyna. Jest to wykorzystywane w zmniejszeniu dysfunkcji seksualnych podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI). Randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą wykazały, że cyproheptadyna promuje wzrost wskaźnika masy ciała u dzieci z łagodnym, do umiarkowanego, niedożywieniem już po czterech tygodniach leczenia. Jednak może to prowadzić do niepożądanego tycia.

Fenspiryd, obecnie bardzo popularny, zalecany jest w szczególności dzieciom w leczeniu objawowym (kaszel i odkaszuszanie) w przebiegu chorób zapalnych oskrzeli i płuc. Zastosowany w monoterapii praktycznie nie wykazuje działań niepożądanych, a te, które odnotowano, były łagodne i przemijające. W przeprowadzonym w Polsce wieloosrodkowym badaniu dowiedziono skuteczności (podczas trzymiesięcznego leczenia) jego wpływu na stan błony śluzo-

wej zatok oraz potwierdzono działanie łagodzące nieprzyjemne objawy choroby wynikające z rozwoju stanu zapalnego.

Zastanawiający jest jednak fakt wycofania z lecznictwa w 2008 roku syropu Eurespal (fenspiryd), z uwagi na to, że „produkt leczniczy charakteryzuje ryzyko stosowania niewspółmierne do spodziewanego efektu terapeutycznego w zakresie podanych we wniosku wskazań, przeciwwskazań oraz zaleconego dawkowania oraz nie wykazuje skuteczności terapeutycznej“ (decyzja ministra zdrowia). Mimo to w marcu 2009 roku zostały zarejestrowane dwa leki generyczne, dla których lekiem referencyjnym jest Pneumorel (fenspiryd) dopuszczony do obrotu we Francji.

II generacja leków przeciwhistaminowych

Leki przeciwhistaminowe II generacji wykazują powinowactwo wyłącznie do receptorów H1. Cechuje je, w odróżnieniu od tych należących do I generacji, dłuższy okres półtrwania, a przede wszystkim słabe przechodzenie przez barierę krew – mózg. Obniżają efekt sedacji. Jednak ze względu na różnice osobnicze dotyczące wchłaniania z przewodu pokarmowego, dystrybucji do tkanek czy szybkości biotransformacji należy brać pod uwagę występowanie senności. Przykładem może być cetyryzyna, która zastosowana wieczorem, w porównaniu do tej podawanej rano wykazywała większą skuteczność, ale zarazem wywoływała większe uspokojenie.

Czołową pozycję w leczeniu alergii, w szczególności u dzieci, zajmuje lewocetyryzyna, która wykazuje większą skuteczność w redukcji objawów niż loratadyna. Ma dwukrotnie silniejsze działanie niż cetyryzyna (stanowi jej lewoskrętną frakcję). Działania niepożądane lewocetyryzyny wciąż są przedmiotem badań. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań randomizowanych, opublikowana w 2017 roku, wykazała, że częstość występowania sedacji mogącej pojawić się po zastosowaniu lewocetyryzyny nie odbiega od skutków innych leków przeciwhistaminowych II generacji.

Możliwe jest działanie kardiodepresyjne takich leków, jak terfenadyna, astemizol, ebastyna i loratadyna, polegające na wydłużeniu odcinka QT. Może się ono nasilać przy jednoczesnym zażywaniu leków hamujących aktywność cytochromu P450 lub spożywaniu soku grejpfrutowego. Ponadto astemizol może powodować wzrost apetytu i niepożądany przyrost masy ciała.

Rupatadyna i bilastyna – nowe leki przeciwhistaminowe

Rupatadyna jest stosunkowo nowym lekiem wykazującym podwójne działanie – blokuje jednocześnie receptor histaminowy H1 i receptor czynnika aktywującego płytki krwi. Liczne badania wskazują na dobry profil bezpieczeństwa i skuteczności tego leku.

Bilastyna zapewnia szybkie i długotrwałe działanie. Jest to bardzo istotne w terapii chorób alergicznych. Sedacja spowodowana przez bilastynę w dawce 20 mg była nieistotna statystycznie i okazała się dużo niższa niż w grupie pacjentów otrzymujących cetyryzynę w dawce 10 mg. Podana nawet w dużej dawce 40 mg nie zaburzała koordynacji ruchowej.

Niewątpliwą zaletą zarówno bilastyny, jak i rupatadyny jest brak interakcji z alkoholem.

Problemy alergiczne w ciąży

Leczenie alergii u ciężarnych to złożony problem. Mała liczba badań klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży powoduje, że większość danych pochodzi z doświadczeń przeprowadzonych na ciężarnych zwierzętach lub z informacji dotyczących pojedynczych przypadków nieświadomego zażycia leków przez kobietę w ciąży.

Zastosowanie danego preparatu powinno być uzasadnione przeważającą korzyścią dla matki w porównaniu do zagrożenia dla płodu.

Do grupy leków o niewielkim ryzyku (według FDA – badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, lub badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu) zakwalifikowano cetyryzynę, loratadynę, klemastynę, cyproheptadynę, difenhydraminę. Cetyryzyna preferowana jest jako lek bezpieczny w II i III trymestrze ciąży. Badania wpływu bilastyny na prze-

bieg ciąży u zwierząt nie wykazały nieprawidłowości nawet w dawkach kilkakrotnie przewyższających dawkę terapeutyczną. Brak jest danych klinicznych na temat stosowania rupatadyny w ciąży.

Podsumowanie

We współczesnej terapii chorób alergicznych główną rolę odgrywają leki przeciwhistaminowe II generacji. Są one stosunkowo bezpieczne i dobrze tolerowane.

Wybierając odpowiedni preparat, należy kierować się wiekiem pacjenta (np. feksofenadyna, rupatadyna i bilastyna – od 12. roku życia), postacią leku dostosowaną do wieku pacjenta, bezpieczeństwem, skutecznością, wygodą stosowania, wpływem na choroby towarzyszące, a także kosztem leczenia. Istotny jest również aspekt interakcji leku z cytochromem P450. Jeśli po przyjęciu danego leku pacjent odczuwa senność lub zauważa inne objawy wynikające z działań niepożądanych, należy zastosować kolejny lek należący do tej samej grupy specyfików.

Wykaz piśmiennictwa u autorki.
Adres do korespondencji:
joa.matras@gmail.com

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny.
- Prace powinny być zaopatrzone w tytuł, streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w językach polskim i angielskim.
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tysięcy znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem.
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych według kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście.
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu.
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej.
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adyustacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania śródtytułów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów.
- © „Gazeta Farmaceutyczna”.

Ucz się i... płać

Farmaceuci pracujący w aptekach i hurtowniach muszą systematycznie podnosić kwalifikacje zawodowe. Ministerstwo Zdrowia określiło zasady oraz program szkoleń, za które zapłacą z własnych kieszeni.

Zgodnie z przyjętymi w projekcie rozporządzenia MZ rozwiązaniami, ciągłe szkolenia będą przebiegać w pięcioletnich okresach edukacyjnych w różnych formach. Na uzasadniony wniosek farmaceuty okres ten może zostać przedłużony przez Okręgową Radę Aptekarską, ale nie dłużej niż o 24 miesiące. Za zrealizowanie każdej z form szkolenia przysługuje określona liczba punktów

edukacyjnych. Zaliczenie zapewni potwierdzone w karcie co najmniej 100 punktów, a koszty uczestnictwa wyniosą nie więcej niż 28 zł brutto za godzinę.

„Nałożony na farmaceutów obowiązek ciągłego szkolenia pozwoli na stałe aktualizowanie i podnoszenie kompetencji zawodowych farmaceutów, a na rynek pracy wejdzie dobrze wykwalifikowana kadra medyczna. Można również przyjąć, iż regulacja ta przyczyni się do zwiększenia zainteresowania odbywaniem specjalizacji w poszczególnych dziedzinach farmacji, do podejmowania studiów doktoranckich, a także do aktywności zawodowej i naukowej farmaceutów” – podkreśla MZ. (um)