

# Pokrzywka - aktualne kierunki badań oraz implikacje praktyczne

Prof. dr hab. n. med.  
**Magdalena Czarnecka-Operacz**

Ośrodek Diagnostyki Chorób  
Alergicznych  
Katedra i Klinika Dermatologii  
UM  
im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

D I A G N O S T Y K A I T E R A P I A

## Urticaria – contemporary directions of research and practical implementations

### S U M M A R Y

Urticaria is a common group of disorders in dermatology and in variety of other medical fields. In particular, acute urticaria and angioedema are common medical emergencies, which are treated in the first instance in the Accident and Emergency Departments. Chronic urticaria on the other hand, requires detailed diagnostic procedures which often do not characterize properly the underlying cause of the disease. Therefore in such cases symptomatic treatment is recommended. Intensive research concerning etiopathogenesis, mechanisms and new therapeutical modalities in uricaria resulted in modern medications, in particular antihistamines. New antihistamines are more effective clinically and have an excellent safety profiles. In some cases better efficacy is mainly related to the blockade of crucial mediators, other than histamine, which are involved in the urticarial reaction such as platelet-activating factor (PAF). This paper presents a review of updated knowledge on clinical and scientific data concerning urticaria and their clinical implications.

**Pokrzywka stanowi częsty problem kliniczny dotyczący nie tylko dermatologii lecz również wielu innych specjalności medycznych. W przypadku pokrzywki ostrej oraz obrzęku naczynioruchowego pacjenci zwykle trafiają na oddziały intensywnej opieki medycznej. Natomiast pokrzywka przewlekła wymaga szczegółowego postępowania diagnostycznego, które nie zawsze precyzuje przyczynę objawów chorobowych. Często pozostaje nam do dyspozycji leczenie objawowe. Dzięki szeroko zakrojonym badaniom w zakresie etiopatogenezy, mechanizmów zaangażowanych w rozwoju pokrzywki oraz nowych metod terapeutycznych mamy do dyspozycji nowoczesne leki, zwłaszcza o działaniu przeciwhistaminowym. Charakteryzują się one większą skutecznością terapeutyczną oraz świetnym profilem bezpieczeństwa. Leki te mają dodatkowo możliwość blokowania innych mediatorów reakcji pokrzywkowej, takich jak czynnik aktywujący płytki (PAF). Niniejsza praca jest przeglądem aktualnej wiedzy w zakresie aspektów klinicznych oraz naukowo-badawczych w odniesieniu do tego trudnego schorzenia oraz ich implikacji klinicznych.**

Czarnecka-Operacz M.: Pokrzywka - aktualne kierunki badań oraz implikacje praktyczne. *Alergia*, 2011, 4: 7-12

Pokrzywka (Urticaria) jest niezwykle heterogenną etiologicznie jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem skórny jest bąbel pokrzywkowy. Bąble pokrzywkowe ustępują bez pozostawienia śladu, a zmianom skórny towarzyszy różnie nasilony świąd skóry. Często pojawieniu się bąbli pokrzywkowych towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego, w przypadku którego obrzęk dotyczy głębszych warstw skóry właściwej i tkanki podskórnej, natomiast chorzy zgłaszają zwykle ból oraz uczucie rozpierania w obrębie skóry. Dodatkowo, w przypadku obrzęku naczynioruchowego objawy kliniczne mogą utrzymywać się dłużej, bo nawet do 72 godzin (1).

**Z badań epidemiologicznych wynika, że pokrzywka jest częstym problemem klinicznym gdyż dotyczy aż 15 – 20 % populacji całego świata, z czego w Europie 0,1%-3% rozpoznawanej pokrzywki stanowi przewlekła pokrzywka idiopatyczna (2). Biorąc pod uwagę fakt, że pokrzywka w istotny sposób obniża jakość życia pacjentów można uznać, że stanowi ona ważny problem kliniczny obniżający szeroko pojętą kondycję społeczeństwa.**

Prawidłowo przeprowadzone badanie chorego, uzupełnione o dobrany indywidualnie panel badań diagnostycznych stanowią podstawę do wdrożenia skutecznej terapii tego schorzenia. Nie zawsze jednak udaje się ustalić przyczyny występowania objawów pokrzywkowych (przewlekła pokrzywka idiopatyczna) i konieczne jest włączenie leczenia objawowego, opartego na nowoczesnej terapii przeciwhistaminowej. Czasem konieczne jest też uzupełnienie tego leczenia alternatywnymi metodami terapeutycznymi.

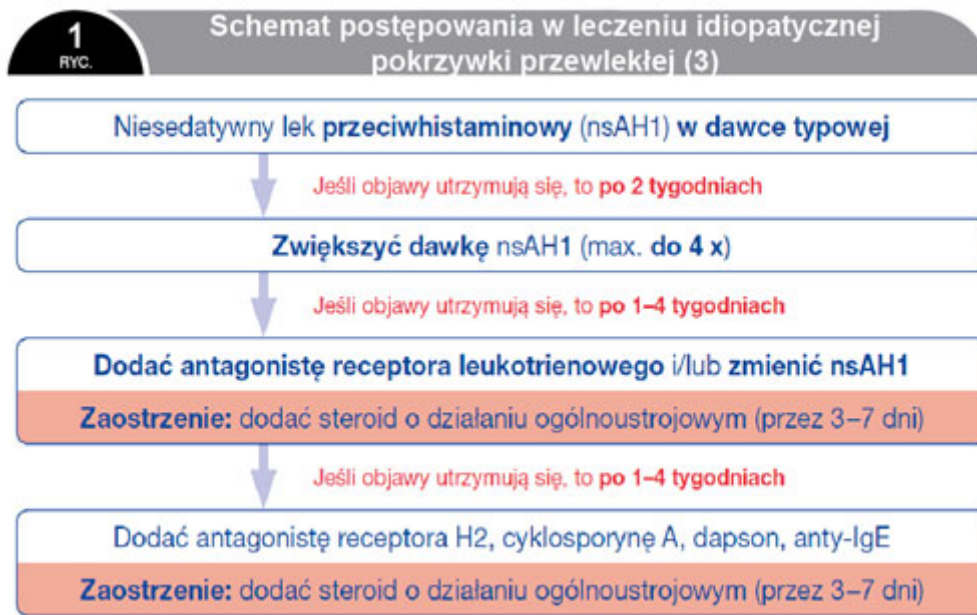
Ostatnio podkreśla się znaczenie czynnika aktywującego płytki (PAF- platelet -activating factor) w etiopatogenezie pokrzywki, a zatem leki przeciwhistaminowe, które dodatkowo hamują działanie PAF stanowią niezwykle obiecującą możliwość terapii chorych na pokrzywkę.

Aktualne kierunki naukowo-badawcze dotyczące pokrzywki obejmują zarówno poprawę jakości i wiarygodności badań epidemiologicznych, ocenę wpływu schorzenia na jakość życia chorych (nowoczesne kwestionariusze oceniające jakość życia chorych na pokrzywkę przewlekłą), nowe systemy klasyfikacyjne szczegółowo opisujące poszczególne odmiany choroby i ich nietypowe formy, uzupełnianie wiedzy w zakresie etiologii pokrzywki, poprawę jakości metod diagnostycznych jak też poszukiwanie nowych metod terapeutycznych, a zwłaszcza nowych leków przeciwhistaminowych (LP). Leki te prezentują coraz lepszą charakterystykę farmakologiczną w odniesieniu do hamowania/blokowania rozmaitych mediatorów zaangażowanych w powstawaniu objawów pokrzywkowych.

## **Mechanizmy zaangażowane w rozwoju pokrzywki.**

Rozważając mechanizmy leżące u podłoża rozwoju zmian skórnych w pokrzywce przeanalizowano szczegółowo obraz mikroskopowy biopłatów skórnych. Ocena histologiczna wykazała obrzęk w obrębie górnych warstw skóry właściwej, poszerzenie postkapilarnych naczyń krwionośnych oraz naczyń limfatycznych obszaru objętego reakcją pokrzywkową. W przypadku obrzęku naczynioruchowego podobne zmiany dotyczą dolnych warstw skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. W obrębie skóry zmienionej chorobowo dochodzi do aktywacji cząsteczek przylegania i powstawania mieszanego nacieku okołonaczyniowego złożonego z neutrofilami i/lub eozynofilami, makrofagów oraz limfocytów T-pomocniczych (Th) (3). Niektórzy obserwowali też zwiększoną liczbę mastocytów w obrębie bąbli pokrzywkowych. Stwierdzono też, że charakterystyczną cechą pokrzywki opóźnionej z ucisku jest naciek dotyczący środkowych i dolnych warstw skóry właściwej (3), natomiast w przypadku niektórych

odmian pokrzywki dochodzi do zwiększonej ekspresji cząsteczek przylegania (4) oraz zmiany profilu uwalnianych cytokin również w obrębie skóry pozornie niezmienionej (5).



W rozwoju zmian skórnych w pokrzywce oraz w późnej fazie reakcji pokrzywkowej zaangażowanych jest szereg mediatorów, które przedstawiono w tabeli II. Wiele uwagi poświęca się właśnie późnej fazie reakcji pokrzywkowej, która rozwija się kilka godzin po zadziałaniu bodźca sprawczego. (6,7). Mediatory uwalniane z komórek tucznych mają właściwości chemotaktyczne w odniesieniu do komórek prozapalnych (3,7). Zatem po upływie 2 do 8 godzin obserwuje się napływ neutrofilów, następnie eozynofili, natomiast w ciągu 24 do 48 godzin powstają nacieki złożone z głównie z makrofagów i limfocytów. Komórki zapalne aktywując czynniki uwalniające histaminę umożliwiają ponowną degranulację komórek tucznych (8,9,10,11,12). Ponadto są one źródłem mediatorów blokujących miejscowy drenaż limfatyczny powodujących objawy stwardnienia skóry (7,13). Znaczenie kliniczne późnej fazy ma istotne implikacje terapeutyczne, gdyż w leczeniu późnej fazy reakcji pokrzywkowej konieczne jest stosowanie leków przeciwzapalnych (3,6).

## Odmiany pokrzywki oraz możliwości diagnostyczne w świetle obowiązujących zasad.

Z klinicznego punktu widzenia ważny jest okres czasu na przestrzeni którego obserwowane są epizody pokrzywkowe. Na tej podstawie pokrzywkę można podzielić na postać ostrą i przewlekłą. Umowna granica czasowa to 6 tygodni, które upłynęły od pierwszego epizodu wysiewu bąbli pokrzywkowych. W zakresie pokrzywki przewlekłej można następnie wyróżnić pokrzywkę ciągłą i nawrotową, w której zmiany nawracają okresowo, a stany bezobjawowe lub skąpo objawowe są różnie długie.

Na podstawie analizy dostępnych danych dotyczących podłoża etiologicznego pokrzywki stwierdzono, że przynajmniej 50% przypadków pokrzywki ostrej charakteryzuje tło alergiczne, a jedynie u 20 – 25% chorych na odmianę przewlekłą schorzenia może być częściowo związana z ekspozycją na uczulające alergeny. Warto natomiast zwrócić uwagę na fakt, że przy przewlekłym nawrotowym przebiegu schorzenia częściej można podejrzewać pokrzywkę alergiczną niż w przypadku odmiany ciągłej (3).

Kliniczne objawy pokrzywki, niezależnie czy jest to ostra czy przewlekła jej postać, charakteryzuje relatywnie krótkie utrzymywanie się bąbli pokrzywkowych. Zwykle pojedynczy bąbel pokrzywkowy utrzymuje się przez okres około 2 – 3 godzin.

Odstępstwem od tej reguły są: pokrzywka opóźniona z ucisku (bąble utrzymują się zwykle 6 – 12 godzin), pokrzywki związane z kompleksami immunologicznymi (do 24 godzin) oraz pokrzywka naczyńniowa, w której bąbel utrzymuje się przez 1 – 3 dni (3) .

Z kolei współistnienie objawów gorączki z wysiewem licznych, rozsianych bąbli pokrzywkowych wyraźnie sugeruje udział reakcji typu choroby posurowiczej w rozwoju objawów chorobowych. Mogą dodatkowo wystąpić objawy złego ogólnego samopoczucia, bóle stawowe, mięśniowe (czyli objawy pseudogrypowe) oraz białkomocz. Pokrzywka typu choroby posurowiczej często rozpoczyna się od obrzęku w obrębie dosiebnych części kończyn czyli rąk i stóp (3).

W przypadku występowania bąbli pokrzywkowych jedynie w niektórych, ograniczonych okolicach ciała, zazwyczaj łatwiej jest ustalić związek objawów z konkretnym bodźcem bodźcem fizykalnym (światło, niska temperatura, uraz, ucisk), możliwością przenikania alergenu przez skórę w przypadku pokrzywki kontaktowej lub przez błony śluzowe i skórę np. w zespole anafilaksji jamy ustnej (Oral Allergy Syndrom – OAS).

Zatem podsumowując wiedzę dotyczącą obrazu klinicznego pokrzywki można stwierdzić, że rozpoznanie tej jednostki chorobowej nie powinno stanowić problemu dla lekarza klinicysty i prawidłowo przeprowadzone badanie podmiotowe oraz przedmiotowe stanowić mogą dobrą podstawę do przynajmniej wstępnego określenia czynników przyczynowych lub wyzwalających.

Jednak dokładne i jednoznaczne scharakteryzowanie wspomnianego czynnika lub czynników sprawczych będących przyczyną choroby bywa trudne, zwłaszcza w przypadku odmiany przewlekłej. Konieczne okazuje się bowiem przeprowadzenie poza szczegółowym badaniem podmiotowym i przedmiotowym wielu badań dodatkowych oraz szeregu zróżnicowanych prób prowokacyjnych .

W zakresie badania podmiotowego uwzględnić należy takie informacje jak: kiedy miał miejsce pierwszy epizod pokrzywkowy, częstotliwość wysiewów bąbli pokrzywkowych, okres utrzymywania się zmian skórnych, czas trwania stanów bezobjawowych, wielkość, kształt i lokalizacja zmian skórnych, współistnienie objawów obrzęku naczyńioruchowego, nasilenie objawów podmiotowych takich jak świąd skóry, ból ; wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki oraz atopii, występowanie w przeszłości lub obecne współistnienie chorób alergicznych, infekcyjnych, endokrynopatii lub innych zaburzeń internistycznych; związek występowania objawów pokrzywki z ekspozycją na czynniki fizykalne lub wysiłek fizyczny, stosowanie rozmaitych leków (niesterydowe leki przeciwzapalne, szczepionki odpornościowe lub alergenowe, hormony, antybiotyki, leki przeczyszczające, krople do oczu, nosa, uszu itd.), związek ze spożytym pokarmem (dieta), rodzaj pracy zawodowej lub kierunek kształcenia się chorego, hobby, związek wysiewów zmian skórnych z sezonem roku, implanty chirurgiczne, stomatologiczne lub ortopedyczne, związek z cyklem miesięczkowym u kobiet, związek ze stresem emocjonalnym, zastosowane leczenie i reakcja na terapię oraz jej efekt kliniczny itd.

Pokrzywka ostra najczęściej związana jest z reakcją alergiczną prowokowaną podaniem leków lub spożyciem pokarmów. W związku z klarownym wywiadem chorobowym łatwiej jest zatem ustalić związek przyczynowy pomiędzy czynnikami sprawczymi a występowaniem objawów klinicznych. W przypadkach tych należy jedynie przeprowadzić odpowiednie testy alergologiczne i/lub próby prowokacyjne w zależności od charakteru podejrzanego czynnika sprawczego.

Natomiast w pokrzywce przewlekłej scharakteryzowanie i potwierdzenie związku między przyczyną a skutkiem jest trudne i wymaga szczegółowej diagnostyki w oparciu o szereg badań dodatkowych, które przedstawiono w tabeli I .

**TABELA 1** Badania dodatkowe wykonywane w diagnostyce pokrzywki przewlekłej

	<b>Badanie krwi obwodowej</b>	<b>Testy skórne i próby prowokacyjne</b>	<b>Infekcje wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze</b>	<b>Inne</b>
Badania podstawowe	Morfologia, OB,  Rozmaz (eozynofilia ),  ASO	Test prowokacyjny z aspiryną,  próba penicylinowa, próba z surowicą autologiczną	Badanie kału na obecność jaj pasożytów – 3 x,  serologiczne badania parazytologiczne,  badania w kierunku istnienia ognisk utajonego zakażenia	Analiza moczu
Badania uzupełniające	clgE, aslgE,  ANA,  krioglobuliny,  hormony tarczycy,  ilościowe i czynnościowe oznaczenie składników dopełniacza,  test uwalniania histaminy z granulocytów zasadochłonnych	Skórne testy punktowe, testy śródskórne,  naskórkowe testy płatkowe,  fototesty,  testy prowokacyjne z pokarmem (próba podwójnie ślepa ),  lekowe testy prowokacyjne (naskórkowe, śródskórne, punktowe, doustne),  diety diagnostyczne,  szereg prób dla potwierdzenia lub wykluczenia pokrzywek fizykalnych	USG jamy brzusznej, badanie w kierunku WZW	RTG klatki piersiowej, badanie histopatologiczne

## Możliwości terapeutyczne

Strategie postępowania w odniesieniu do leczenia chorych na pokrzywkę podsumowane zostały w międzynarodowym dokumencie stanowiącym zbiór zasad, który nazywany bywa konsensusem. Został on opracowany i opublikowany w 2009 roku przy udziale ekspertów wywodzących się z takich struktur europejskich jak EAACI/GAL<sup>2</sup>EN/EDF/WAO (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Astma European Network/European Dermatology Forum/World Allergy Organization) (14). Ostatecznie dokument ten został opiniowany i zaakceptowany przez UEMS (European Union of Medical Specialists), który jest nadrzędną strukturą europejską kontrolującą jakość zarówno nauczania podyplomowego (np. europejski program i egzamin specjalizacyjny) jak też wszelkich międzynarodowych spotkań naukowo-dydaktycznych organizowanych dla lekarzy specjalistów (akredytacja międzynarodowych kongresów, sympozjów, konferencji, warsztatów itd.). UEMS sprawuje też pieczę nad organizacją i przebiegiem nauczania ustawicznego (CME – Continuing Medical Education) oraz stałym rozwojem zawodowym lekarzy specjalistów (CPD – Continuing Professional Development). Zatem wszelkie dokumenty dotyczące specjalistycznej edukacji lub opieki medycznej, zanim zostaną opublikowane koryguje, opiniuje i akceptuje odpowiednia Sekcja UEMS (w tym przypadku Sekcja Dermatologiczno-Wenerologiczna).

Zgodnie z obowiązującymi obecnie zasadami, zawartymi we wspomnianym już konsensusie leczenie chorych na pokrzywkę powinno obejmować unikanie ekspozycji na czynnik wyzwalający objawy choroby lub jego eliminację (np. leczenie choroby podstawowej w pokrzywce objawowej) oraz terapię ogólną kontrolującą/hamującą wysiewy bąbli pokrzywkowych.

**TABELA 2** Mediatory mogące brać udział w reakcji pokrzywkowej oraz ich źródła

<b>Komórki tuczne</b>	Histamina, prostaglandyna D2, leukotrieny B4, C4, D4, czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemoaktywny dla eozynofilów (ECF) i neutrofilów (NCF), tryptaza, chymaza, interferon – $\alpha$ (INF – $\alpha$ ), IL-1,4,5,6, makrofagalne proteiny zapalne (MIP – 1 $\alpha$ , MIP – 2 $\alpha$ ), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM – CSF).
<b>Komórki endotelialne</b>	Prostaglandyna I2
<b>Trombocyty</b>	Czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik płytkowy 4
<b>Eozynofile</b>	Major basic protein (MBP), eozynofilowe białko kationowe (ECP), leukotrieny C4, czynnik aktywujący płytki (PAF)
<b>Neutrofile</b>	Leukotrien B4, tryptaza, chymaza
<b>Bazofile</b>	Histamina, tryptaza, chymaza, leukotrieny C4, D4, czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofilów (ECF) i neutrofilów (NCF),

<b>Nerwy</b>	Neuropeptydy, acetylocholina
<b>Komórki naskórka</b>	Interleukina 1,3,6,8, czynnik martwicy naskórka (TNF – $\alpha$ )
<b>Makrofagi</b>	Interleukina 1,6,8,10, makrofagalne proteiny zapalne (MIP – 1 $\alpha$ , MIP – 2 $\alpha$ ), RANTES, interferony i czynnik martwicy nowotworów (TNF – $\alpha$ ), składniki dopełniacza: C1, C2, C3, C4, C5, enzymy: aktywator plazminogenu, lipazy, cytolityczne proteiny, reaktywne związki tlenowe
<b>Osocze</b>	Kininy, produkty degradacji włókniaka, czynnik osoczowy

W odniesieniu do pierwszego punktu zaleca się przykładowo unikanie pobierania leków, które mogą prowokować, lub nasilać objawy pokrzywkowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, enzym konwertujący angiotensynę itd.). W przypadku pokrzywek fizykalnych konieczne jest ograniczenie ekspozycji na czynnik sprawczy którym może być ultrafiolet, temperatura czy wibracja. Należy zdecydowanie przeprowadzić eradykację ognisk utajonego zakażenia u chorych na spontaniczną postać pokrzywki idiopatycznej (*Helicobacter pylori*, pasożyty jelitowe, infekcje bakteryjne w obrębie nosogardzieli itd.) (14,15). Zmniejszenie ekspozycji na autoprzeciwciała u chorych na postać autoimmunologiczną pokrzywki przewlekłej wymaga czasem podania leku immunosupresyjnego (Cyklosporyna A), chociaż w niektórych przypadkach plazmafereza bywa też skuteczna. Natomiast uczulenie na alergeny pokarmowe wymaga wdrożenia diet eliminacyjnych (14,15).

W odniesieniu do punktu drugiego, czyli leczenia ogólnego prowadzącego do ustąpienia objawów chorobowych generalnie sięga się po terapię ograniczającą efekty działania mediatorów uwalnianych przez mastocyty. Działanie tych mediatorów w obrębie tkanek docelowych wynika z ich wpływu na receptory histaminowe H1, które znajdują się na komórkach śródbłonna naczyń oraz komórkach czuciowego układu nerwowego. Szczególnym przypadkiem jest rozwijający się wstrząs anafilaktyczny, z towarzyszącym wysiewem bąbli pokrzywkowych. Naturalnie wówczas konieczne jest zastosowanie epinefryny. Ogólnie przyjęty schemat postępowania terapeutycznego został przedstawiony na rycinie . Dotyczy on oczywiście przypadków nie zagrażających życiu chorego (14).

Nowoczesne leki przeciwhistaminowe (nLP) charakteryzuje znakomity profil bezpieczeństwa oraz brak działania sedacyjnego. Są one skuteczne, relatywnie tanie, a zwiększanie ich dawki nie powoduje istotnych działań niepożądanych. Należy jednak pamiętać, że zwiększenie czterokrotne dawki nLP nie jest zawsze skuteczne i praktycznie w warunkach randomizowanych badań kontrolowanych placebo poprawy w zakresie skuteczności leczenia przy stosowaniu wysokich dawek tych leków nie udało się wykazać. Natomiast podkreślam raz jeszcze, że obserwowano skuteczność takiej terapii u części chorych oraz bezpieczeństwo tak prowadzonej terapii.

**Glikokortykosteroidy mogą być stosowane jedynie w przypadku zaostrzeń pokrzywki spontanicznej oraz u chorych na pokrzywkę ostrą.**

Z kolei cyklosporyna A stosowana być powinna w ciężkiej pokrzywce przewlekłej o nawrotowym przebiegu czy przykładowo pokrzywce autoimmunologicznej. Jak wiadomo lek ten hamuje uwalnianie mediatorów mastocytarnych i zapobiega uwalnianiu histaminy przez bazofile. Oczywiście znane są dobrze skutki uboczne tego preparatu leczniczego i zawsze należy rozważyć „bilans zysków i strat przed włączeniem cyklosporyny A do terapii chorego” (14).

Do innych opcji terapeutycznych można zaliczyć :

- Omalizumab (anty-IgE) – przewlekła pokrzywka spontaniczna, pokrzywka cholinergiczna i słoneczna,
- Dapson,
- Sulfasalazyna,
- Metotreksat,
- Immunoglobuliny dożylnie,
- Interferon,
- plazmaferezy,
- blokery rec. H2,
- leki antyleukotrienowe.

Jednak poziom dowodowości w zakresie skuteczności metod alternatywnych jest niestety niski (14).

## Najnowsze leki przeciwhistaminowe w świetle przeprowadzonych badań

Ponieważ zastosowanie przedstawionych powyżej wskazówek terapeutycznych nie zawsze przynosi oczekiwany efekt kliniczny, zatem istnieje stała potrzeba poszukiwania nowych, bezpiecznych metod blokowania efektów wywoływanych przez uwalniane mediatory reakcji pokrzywkowej.

### Rupatadyna

Latem tego roku na rynku farmaceutycznym w Polsce pojawił się nowy lek przeciwhistaminowy, a mianowicie rupatadyna. Jest to pochodna N-alkilopirymidyny należąca do nowej, niesedatywnej grupy leków przeciwhistaminowych (odwrotny agonista receptora H1). Rupatadyna jest hybrydą dwóch cząsteczek co zdecydowanie odróżnia ją od innych LP. Dzięki temu lek ten charakteryzuje działanie zarówno przeciwhistaminowe, jak i anty-PAF .

Jak już wspomniano wcześniej istnieje coraz więcej danych podkreślających istotne znaczenie stanu zapalnego mediowanego przez bazofile i mastocyty w rozwoju objawów zarówno pokrzywki jak i obrzęku naczynioruchowego. Poza histaminą w reakcji pokrzywkowej udział biorą rozmaite mediatory komórkowe wymienione w tabeli II, takie przykładowo jak eikozanoidy, cytokiny, proteazy, kininy oraz PAF . Okazuje się, że PAF oraz histamina w warunkach in vivo wykazują działania uzupełniające się i mogą wzajemnie wzbudzać proces uwalniania mediatorów reakcji pokrzywkowej (16,17). Zatem z logicznego punktu widzenia blokada receptorów dla obu tych substancji powinna poprawiać skuteczność terapii pokrzywki przewlekłej (18).

Poza działaniem przeciwhistaminowym rupatadynę charakteryzuje szerokie działanie przeciwzapalne potwierdzone badaniami in vitro w zakresie różnych linii komórkowych i podobny lub większy potencjał hamujący w porównaniu z innymi antagonistami receptora H1. Przykładowo wykazano, że rupatadyna hamuje degranulację i uwalnianie histaminy oraz cytokin pozapalnych z ludzkich mastocytów linii HMC-1 oraz LAD2, jak również z



pierwotnych mastocytów ludzkich w odpowiedzi na stymulację zarówno alergiczną, immunologiczną, jak też zależną od działania neuropeptydów (19). Lek ten hamuje uwalnianie TNF- $\alpha$  z ludzkich mastocytów (20) oraz leukotrienu C4 z otrzewnowych komórek tucznych szczura (21) w takim samym stopniu jak loratadyna. Jednakże jej wpływ hamujący na uwalnianie TNF- $\alpha$  oraz IL-6 z ludzkich limfocytów przy jednoczesnym leku i stymulacji komórek jest większy w porównaniu z desloratadyną. Podobne obserwacje dotyczą uwalniania IL-5 z pobudzonych komórek w przypadku gdy leki podane były zarówno przed jak i w trakcie aktywacji komórek (22).

W zakresie antagonistycznego działania leku względem PAF (23,24) wykazano w warunkach in vitro jego hamujące działanie w odniesieniu do PAF-zależnej agregacji płytek krwi w ludzkim, wzbogaconym o trombocyty osoczu oraz płukanych płytkach krwi królika (23,24). Podobnego działania nie stwierdzono, lub zarejestrowano w minimalnym stopniu w przypadku takich LP jak loratadyna, terfenadyna i ketotifen (23,24). W warunkach in vivo oraz in vitro rupatadyna hamuje też chemotaksję eozynofili (19), które jak wiadomo stanowią

niezwykle istotne ogniwo w ciągu zdarzeń zachodzących w przebiegu reakcji pokrzywkowej.

Reasumując rupatadynę charakteryzuje zatem w pełni potwierdzone działanie zarówno przeciwalergiczne jak i przeciwzapalne, tak ważne w leczeniu pokrzywki.

Lek ten jest w związku z powyższym jak najbardziej logicznym elementem terapii chorych na pokrzywkę.

Z punktu widzenia klinicznego rupatadyna wykazuje szybki początek działania (15 minut), działa długo, ogranicza objawy alergicznego nieżytu nosa, obniża stężenie IgE i eozynofiliów we krwi obwodowej.

W leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej rupatadyna oceniana była w badaniach II fazy w zakresie działania leku zależnego od dawki (25) oraz fazy III - porównanie z placebo (26). Oba te badania prowadzone były w warunkach próby podwójnie ślepej kontrolowanej placebo. Oba te badania wykazały, że rupatadyna stosowana w dawce 10 lub 20 mg na dzień istotnie przewyższa placebo w odniesieniu do redukcji objawów pokrzywkowych. W badaniu dotyczącym oceny działania zależnego od dawki leku stwierdzono, że zarówno dawka 10 jak i 20 mg leku powodowały istotniejsze w porównaniu z placebo ustępowanie świądu. Takiego efektu nie zaobserwowano w odniesieniu do liczby bąbli, chociaż w globalnej ocenie obu tych parametrów (MTSS – mean total symptom score, suma oceny liczby bąbli oraz wyniku oceny świądu) dawki 10 i 20 mg rupatadyny okazały się istotnie skuteczniejsze od dziennej dawki wynoszącej 5 mg (2). W badaniu III fazy na przestrzeni 4 tygodni leczenia uzyskano istotne ograniczenie świądu skóry (MPS – mean pruritus score, indeks średniego nasilenia świądu) (18). Efekt ten obserwowany był już po pierwszym tygodniu terapii i utrzymywał się przez cały okres badania. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w odniesieniu do wpływu na świąd pomiędzy porównywanymi dawkami. Zarówno dawka 10mg jak i 20 mg dziennie istotnie przewyższały placebo w zakresie redukcji liczby bąbli (MNW- mean numbers of wheals- średnia liczba bąbli) oraz oceny łącznej świądu i liczby bąbli – MTSS. Efekty te zauważalne już były po pierwszym tygodniu leczenia (18). Z kolei jakość życia oceniana w oparciu o DQLI (Dermatology Quality of Life Index – Dermatologiczny Indeks Oceny jakości Życia) poprawiła się istotnie w przebiegu leczenia, szczególnie w przypadku stosowania dawki 20 mg na dzień (ocena po 4 i 6 tygodniach terapii rupatadyną).

Okazuje się również, że rupatadyna może być stosowana w dawkach nawet czterokrotnie wyższych niż standardowe, a co ważne jej skuteczność została udokumentowana w terapii różnych odmian choroby, w tym w pokrzywce z zimna (25). Jak wiadomo w tej

trudnej odmianie przewlekłej pokrzywki fizykalnej udokumentowany jest udział zarówno histaminy jak i PAF, zatem stosowanie LP będącego antagonistą receptorów dla obu tych mediatorów jest ze wszech miar idealnym rozwiązaniem. Zastosowanie rupatadyny w dawce 20 mg podawanej raz dziennie okazało się skutecznym podejściem terapeutycznym, powodującym zmniejszenie objawów chorobowych oraz obniżenie granicznej temperatury, na którą reagowali badani pacjenci (26).

Rupatadyna charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, a zatem nie powoduje sedacji, może być stosowana u kierowców, nie nasila działania alkoholu ani lorazepamu. Wykazano też, że do dawki dziesięciokrotnie wyższej niż zalecana lek ten nie powoduje zmian w elektrokardiogramie i nie wykazuje działania pro-arytmicznego.

Od roku 2007 rupatadyna wymieniana jest w wytycznych ARIA jako trzeci nowy lek po levocetyryzynie i desloratadynie. Z kolei w 2009 roku została wymieniona w zaleceniach EAACI/GA<sup>2</sup>LEN odnośnie leczenia pokrzywki, jako preparat, którego dawkę można bezpiecznie zwiększyć czterokrotnie w terapii tego właśnie schorzenia (14).

Zatem do naszej dyspozycji mamy obecnie nowy, nowoczesny lek przeciwhistaminowy, czyli rupatadynę, która posiada zarówno działanie antyhistaminowe, antagonistyczne względem czynnika aktywującego płytki (PAF), jak i działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Ma on bardzo dobrze udokumentowane i logiczne miejsce w nowoczesnej terapii przeciwhistaminowej, w tym u chorych na pokrzywkę przewlekłą.

## **Bilastyna**

Innym nowoczesnym LP jest bilastyna będąca silnym inhibitorem receptora H<sub>1</sub>. Lek ten został już zaaprobowany w 28 krajach Unii Europejskiej do objawowego leczenia alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz pokrzywki u dorosłych oraz dzieci powyżej 12 roku życia (27). Wyniki badań przed-klinicznych prowadzonych w warunkach in vivo wykazały jego selektywność w odniesieniu do receptora H<sub>1</sub>, jego działanie przeciwhistaminowe oraz przeciwalergiczne. Bilastyna nie wpływa sedacyjnie, charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, nie wywołuje ciężkich objawów niepożądanych oraz nie wykazuje działania anty-muskarynowego. Stosowanie leku nie prowadziło do istotnych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych oraz elektrokardiograficznych. Podawana doustnie bilastyna w jednorazowej dawce 20 mg u chorych na pokrzywkę przewlekłą okazała się skuteczniejsza od placebo oraz porównywalna do lewocetyryzyny chorych na przewlekłą pokrzywkę w zakresie łagodzenia objawów klinicznych, poprawy jakości życia oraz kontroli zaburzeń snu (27).

W posumowaniu tematu nowoczesnych LP należy podkreślić, że stanowią one podstawowy i niezastąpiony element terapii w przypadku chorych na rozmaite odmiany pokrzywki, a ich znaczenie jest szczególnie istotne dla pacjentów cierpiących na idiopatyczną pokrzywkę przewlekłą. Hamowanie efektu działania innych niż histamina mediatorów reakcji pokrzywkowej poprawić powinno skuteczność naszej terapii i zadowolenie leczonych przez nas pacjentów.

## **Doustne leki antykoagulacyjne.**

Kolejną alternatywę terapeutyczną u chorych na idiopatyczną pokrzywkę przewlekłą stanowią doustne leki antykoagulacyjne. Do aktywacji kaskady krzepnięcia i w konsekwencji do produkcji trombiny dochodzi jak się wydaje, w większości przypadków wspomnianych pacjentów (28). Ponieważ trombina może pobudzać mastocyty do degranulacji, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w odniesieniu do możliwości zastosowania leków antykoagulacyjnych u chorych nie reagujących na inne

metody terapii. Zatem jest to kolejny temat badawczy analizowany obecnie przez wiele ośrodków naukowych.

## Nasze oczekiwania i najbliższe plany badawcze w pokrzywce

Podczas ostatniego kongresu EADV (European Academy of Dermatology and Venerology), który odbył się w październiku 2011 Lizbonie, prof. M. Maurer przedstawił następujące punkty dotyczące najbliższych lat w odniesieniu do badań poznawczych oraz ich implikacji klinicznych :

Nowe systemy oceny jakości życia chorych na pokrzywkę: Chronic Urticaria – Quality of life.

Nowa, nowocześniejsza, a co ważne zdecydowanie tańsza odmiana Temp Test, służącego do wyznaczania temperatury granicznej tolerowanej przez chorego na pokrzywkę cieplną (Urticaria calorica).

Nowy Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia pokrzywki – planowany na listopad 2012.

Zakończenie Projekt PURIST (Pan European Urticaria Patients` Characterization Project) – oraz opublikowanie wyników. Wstępne dane wskazują na wysoki odsetkowy udział pokrzywki autoimmunologicznej wśród chorych na przewlekłą formę tego schorzenia.

Zakończenie i opublikowanie wyników projektu CURE IT STUDY . Dotyczy on autohemoterapii jako alternatywnej metody leczenia wybranych chorych.

2013 rok – Planowane wprowadzenie nowej generacji LP.

2013 rok – Planowana rejestracja Omalizumabu w leczeniu pokrzywki.

2013-2015 rok – Faza I badań dotyczących terapii „celowanej”, w których przy zastosowaniu mikrodializy identyfikowane i oceniane mogą być sygnały oraz receptory mastocytarne.

2014 – planowane jest wprowadzenie nowych leków stabilizujących mastocyty.

2016 – planowane jest opracowanie panelu biomarkerów .

Osobiście uważam, że postęp w zakresie naszej wiedzy eksperymentalnej oraz klinicznej w zakresie pokrzywki, jak też zrealizowanie wszystkich przedstawionych planów naukowo-badawczych oraz klinicznych poprawi skuteczność terapii chorych na pokrzywkę przewlekłą, która nadal jest zagadkową jednostką chorobową, z którą wszyscy spotykamy się na co dzień. □

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

Pracę nadesłano: 2011.12.10 Zaakceptowano do druku: 2011.12.20

Adres kontaktowy : [mczarnec@ump.edu.pl](mailto:mczarnec@ump.edu.pl) lub [czarneckam@op.pl](mailto:czarneckam@op.pl)

Piśmiennictwo: 1. Czarnicka-Operacz M: Aktualne zasady postępowania diagnostycznego w pokrzywce. Przegl Dermatol 2011; 98: 1-4. 2. Dubertel L, Zalupca L, Cristodoulo T, Bena V, Medina I, Fantin S, Halfa M, Perez I, Izquierdo I, Araiz E: Once-daily rupatadine improves the symptom of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Dermatol 2007;17(3):1-6. 3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau A, Grattan LEH, Kapp A et al.: Position paper EAACI/Ga2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009 ; 64: 1417-1426. 4. Zuberbier T, Schadendorf D., Haas N, Hartmann K, Henz BM: Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 1997;114:86-89. 5. Hermes B, Prochaska AK, Haas N, Jugovsky K, Sticherling M, Henz BM: Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999 ; 103: 307-314. 6. Foti C, nettis E, Cassano N, Di Mundo I, Vena GA: Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. Acta derm Venereol 2002;82:121-123. 7. Grattan CE, Wellington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical,

immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-590. 8. Nürnberg W: Chronic urticaria – an autoimmune diseases? *Allergologie* 1994; 17: 21-23. 9. Niimi N, Francis DM, Kernami F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al.: dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-1006. 10. Lemanske RF Jr, Kaliner M: Mast cell-dependent late phase reactions. *Clin Immunol Rev* 1981-1982; 1: 547-80. 24. 11. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 155-61. 29. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316-20. 12. Keahey TM: The pathogenesis of urticaria. *Dermatol Clin* 1985; 3: 13-28 13. White MV, Kaliner MA: Neutrophils and mast cells. I. Human neutrophil-derived histamine-releasing activity. *J Immunol* 1987; 139: 1624-30. 14. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau A, Grattan LEH, Kapp A et al.: Position paper EAACI/Ga2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64: 1427-1443. 15. Kröpfel L, Maurer M, Zuberbier T: Treatment strategies in urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11: 1-6. 16. Petersen LJ, Church MK, Skov PS. Platelet-activating factor induces histamine release from human mast cells in vivo, which is reduced by local nerve blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:640-647. 17. Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM: The production of platelet-activating factor by cultured human endothelial cells: regulation and function. Platelet activating factors and related lipid mediators. New York: Plenum Press, 1987:323-340. 18. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Iannosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E: Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007;62:539-546. 19. Metz M, Maurer M: Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2001; 7 :15-20. 20. Queralt M, Brazis P, Merlos M, et al.: in vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- $\alpha$  release from dispersed canine skin mast cells and human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res* 2000;49:355-360. 21. Merlos M, Balsa D, Giral M, et al.: Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by rupatadine fumerate: a study with different secretagogues. *Exp Clin Pharmacol* 1997; 19 Suppl A: 148. 22. Barron S, Ramis I, Merlos M: Effect of rupatadine on lymphocyte cytokine production. *Allergy Clin Immunol Int* 2005;Suppl I :427. 23. Merlos M, Giral M, Balsa D, et al.: Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:114-1121. 24. Garcia-Rafanell J: Rupatadine fumerate: antiallergic, histamine and PAF antagonist. *Drugs Fut* 1996;21:1033-1036. 25. Kowalski M: Rupatadyna (Rupafin) nowy lek przeciwhistaminowy. *Praktyka Lekarska*. Warszawa 2011;59. 26. Metz M, Schulz E, Ferran M, Izquierdo I, Jimenez-Arnau A, Maurer M: rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Astma Immunol* 2010;104:86-92. 27. Sadoba Diaz de Rada B, Azanza Perea JR, Gomez-Guiu Hormigos A: Bilastine for the relief of allergy symptoms. *Drugs of Today* 2011;47:251-262. 28. asero R, Riboldi P, Tedeschi A, et al.: chronic urticaria: a disease at a cross road between autoimmunity and coagulation. *Autoimmune Rev* 2007;7:71-76.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)