

Leki przeciwhistaminowe 2008/2009

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych
i Alergologii, WIM w Warszawie

T E R A P I A

Antihistamines 2008/2009

S U M M A R Y

Modern antihistamines are the pharmacologic cornerstone of treatment and prophylaxis for allergic rhinitis and urticaria. In this work new study from 2008/2009 about second generation antihistamines are presented. Differences in clinical efficacy and adverse effects of these drugs with special regard to interaction with other drugs and their influence on sedation and circulatory system were discussed. Theoretical premises and practical records which prove that significant additional effects are characteristic for several of these drugs are also presented. Such an additionally effects modern generation antihistamines and new molecule blocking H3 and H4 receptor for histamine encourages possibility to use the future generation of antihistamines in allergic diseases and asthma prevention and treatment.

Nowoczesne leki przeciwhistaminowe są podstawą farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki. W tej pracy przedstawiono nowe badania z lat 2008/2008 dotyczące drugiej generacji leków przeciwhistaminowych. Omówiono różnice w ich klinicznej skuteczności, działania niepożądane ze szczególnym uwzględnieniem ich interakcji z innymi lekami oraz ich wpływ na sedację i układ krążenia. Przedstawiono też teoretyczne przesłanki i praktyczne dowody, że efekty te wyróżniają niektóre z tych leków. Te efekty nowoczesnych leków przeciwhistaminowych oraz nowe cząsteczki blokujące receptor H3 i H4 dla histaminy stwarzają możliwość szerszego zastosowania przyszłych generacji leków przeciwhistaminowych w leczeniu chorób alergicznych i astmy.

Kruszewski J.: Leki przeciwhistaminowe 2008/2009. Alergia, 2009, 1: 11-13

Metaanalizy

Dwie stosunkowo duże metaanalizy z okresu 2008/2009 pośrednio odnosiły się do LP. W pierwszej, będącej uaktualnieniem z 2004 r. badacze brytyjscy opierając się na analizie 15 kontrolowanych badań z lat 2004-2007, obejmujących prawie 2700 dzieci, negatywnie ocenili stosowanie LP w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego (2). Obserwowana korzyść, dotycząca zmniejszenia częstości przewlekania się choroby powyżej 2 tygodni występowała tylko w sytuacji łącznego stosowania tych leków z lekami obkurczającymi, co budzi wątpliwości, który lek jest odpowiedzialny za efekt.

W innej metaanalizie, również będącej uaktualnieniem z 2004 r. negatywnie oceniono stosowanie środków przeciwkaszlowych (w tym zawierających LP) dostępnych bez

recepty, stosowanych u dzieci z powodu epizodów ostrego kaszlu, jaki występować może w infekcjach górnych dróg oddechowych (3). Włączone do metaanalizy 2 badania środków zawierających LP dały zupełnie sprzeczne wyniki.

Receptory H3 i H4 dla histaminy

Obok budzących nadzieje doniesień o podstawowych (np. SUN-1334H) lub klinicznych (np. bilastyna) badaniach nowych cząsteczek o działaniu przeciwhistaminowym (4, 5), trwają prace nad lepszym poznaniem budowy receptorów H3 i H4 dla histaminy i możliwością klinicznego wykorzystania ich antagonistów (5, 6, 7, 8). Receptor H3 ma kilka izoform, których istnienie wykazano w tkance mózgowej *Macaca fascicularis*, mogących warunkować jego działanie oraz możliwości blokady *in vivo* (5). Nowo poznane ligandy tego receptora będące pochodnymi imidazolowymi wykazują silne powinowactwo do tkanki mózgowej, a słabe do izoenzymów CYP450, co budzi nadzieję na opracowanie antagonisty mogącego znaleźć zastosowanie kliniczne (6). Antagoniści receptora H3, o budowie amidów, amin oraz estrów mają własności antypsychotyczne, być może z powodu jednoczesnego powinowactwa do receptorów dla dopaminy (7).

Badacze z Department of Pharmacochemistry, Faculty of Exact Sciences, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Division of Medicinal Chemistry, Vrije Universiteit w Amsterdamie poszukują antagonistów receptora H4 wśród cząsteczek o budowie quinazolin. Do tej grupy należą takie cząsteczki jak: 6-chloro-N-(furan-3-ylmethyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-amine – inaczej VUF10499,54 oraz 6-chloro-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)quinazolin-4-amine – inaczej VUF10497,55, które w badaniach u szczurów cechowały się silnymi własnościami przeciwzapalnymi (8). Istotne własności przeciwświądowe wykazano w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia typu kontaktowego zapalenia skóry wywoływanych DNCB (typu Th1) i pochodnymi toluenu (typu Th2) dla innej cząsteczki blokującej receptor H4 – czynnika JNJ 7777120, które potęgowały się przy podawaniu go łącznie z cetyryzyną (9).

Inne własności LP

Niektóre badania stosowanych już od dawna LP sugerują ich ciekawe nowe własności, tym razem dla odmiany zupełnie inne niż tzw. działanie przeciwzapalne opisane już w dziesiątkach badań najnowszych LP. Chodzi o doniesienie sugerujące hamujący wpływ emedastyny *in vitro* na syntezę kolagenu (10). Synteza kolagenu ma znaczenie dla przebudowy (remodeling) narządu objętego procesem alergicznym (np. oskrzeli w astmie), co dotychczas słabo poddaje się wpływowi leczenia, zatem praca ta może zapoczątkować całkiem nowy kierunek badań własności już stosowanych LP. Dość intensywnie bada się też farmakokinetykę LP u zwierząt domowych, a w 2008 dotyczyło to kotów, których jak się okazuje nie tylko mogą dotyczyć kontrowersje co do promocji alergii u ludzi, ale które również mogą chorować na choroby alergiczne (11).

Badania kliniczne

Jednak najciekawsze dla lekarzy praktyków są te badania LP opublikowane w 2008 r., które zaplanowano pod kątem uzyskania odpowiedzi na ważne pytania interesujące lekarzy praktyków.

Nie ma sensu omawiać badania kliniczne potwierdzające skuteczność nowych LP w podstawowych wskazaniach – pokrzywce i alergicznych nieżytach nosa (ANN). Badania takie trudno już uznawać za innowacyjne, raczej wpisują się w nurt coraz

częściej spotykanych działań służących „udowodnieniu oczywistości”. Niekiedy jednak oceny efektu klinicznego dokonuje się przy użyciu dość unikalnych miar klinicznych np. jakości życia, jak to miało miejsce w przypadku badań desloratadyny w idiopatycznej pokrzywce, w których stosowano Dermatology Life Quality Index - DLQI i wskaźnik VQ-Dermato (popularny we Francji wskaźnik objawów) (12). W badaniach porównawczych badań LP odniesieniem jest najczęściej cetyryzyna, ciągle uznawana jako lek o stosunkowo najlepszym wskaźniku efekt/bezpieczeństwo (indeksie terapeutycznym) (13).

W badaniach porównawczych różnych aspektów skuteczności (stężenie w surowicy, stopień wysycenia receptora H1) wskazuje się na różnice w zakresie nowych LP, choć ich skuteczność kliniczna w podstawowych wskazaniach wydaje się być zbliżona (13, 14). Niepokojące dane świadczą, że mimo powszechnych rekomendacji dla LP drugiej generacji ciągle jeszcze w ostrej pokrzywce, szczególnie u dzieci, dominuje stosowanie LP starej generacji (15). Przewlekłe pokrzywki nadal stanowią poważne terapeutyczne wyzwanie dla alergologów, dlatego ważne są badania oceniające skuteczność LP w poszczególnych ich rodzajach, jak np. ebastyny (16) lub desloratadyny (17) w pokrzywce z zimna. Warto zwrócić uwagę, że w tej ostatniej pracy oceniano różne dawki desloratadyny, nawet do 20 mg/dobę, co podobnie jak w przypadku wyższych dawek innych LP nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych. Zatem lek ten może być też stosowany, zgodnie z obecnymi zaleceniami, w dawkach większych niż dotychczas zalecane.

Jones i wsp. wykazali, że oczekiwane korzyści w szybkości działania po domięśniowym podawaniu difenhydraminy (50 mg) i doustnym feksofenadyny (180 mg) nie są tak istotne jak dotychczas uważano (18). Przy znanych działaniach niepożądanych difenhydraminy przemawia to za możliwością doustnego podawania LP drugiej generacji w leczeniu ostrych stanów alergicznych (18). Należy jednak podkreślić, że może to dotyczyć premedykacji takich stanów oraz reakcji anafilaktycznych o niezbyt dużym nasileniu. bo w sytuacji braku współpracy z chorym (utrata świadomości) doustne podawanie LP nie jest jednak możliwe.

Badania Agarwala i wsp. wskazują, że miejscowo, donosowo stosowana azelastyna nie ma istotnego działania ogólnego, bowiem nie wpływa istotnie hamująco na reaktywność skóry przedramion na histaminę (19). Wydaje się zatem, że w sytuacji, gdy zachodzi konieczność wykonania testów skórnych, a chory powinien przyjmować LP, można je zastąpić postaciami miejscowymi i wykonać te testy po odpowiednim upływie czasu od odstawienia doustnego LP. Inny miejscowy, stosowany do oka LP – olopatadyna w 0,2% roztworze może być bezpiecznie stosowany u chorych na alergiczne zapalenie spojówek z towarzyszącym zespołem suchego oka (20). Olopatadyna stosowana donosowo rozwija stosunkowo szybko swe korzystne działanie – już po 30 minutach, a w przypadku 0,6% roztworu działanie to utrzymuje się przez 12 godzin (21).

Kojarzenie LP blokujących receptor H1 z blokerami receptora H2 cechuje większa supresja bąbli i rumieni pohlaminowych w czasie od 2 do 24 godziny po ich podaniu (22). Przemawia to za celowością stosowania takich skojarzeń w sytuacji niezadawalającej kontroli objawów za pomocą tylko blokera receptora H1. Inne, ciekawe doniesienie badaczy chińskich z Department of Dermatology, Zhongnan Hospital of Wuhan University w Wuhanie sugerują, że można istotnie poprawić skuteczność desloratadyny w przewlekłej idiopatycznej pokrzywce łącząc jej podawanie z dipirydamolem, znanym lekiem przeciwplatekciowym (23). Porównanie skuteczności lewocetyryzyny i montelukastu u chorych na sezonowy ANN w przebiegu uczulenia na pyłki roślin poddanych prowokacji w komorze wiedeńskiej wyraźnie wykazało, że lewocetyryzynę cechuje lepszy efekt protekcyjny (24).

Cetyryzyna zaś stosowana łącznie z montelukastem może być pomocna w hamowaniu odczynu zapalnego w obrębie oczodołu u chorych z wytrzeszczem w przebiegu chorób tarczycy (25).

Badania Anolika i wsp. porównujące stosowanie donosowego mometazonu, doustnej

loratadyny i kombinacji tych leków u chorych na ANN sugerują, że w sytuacji złej kontroli objawów ANN przy stosowaniu donosowych GKS, dodanie doustnego LP nie jest w stanie istotnie poprawić tej kontroli (26). W takiej sytuacji bardziej uzasadnione jest zastosowanie LP działających miejscowo, co wykazano w badaniach Ratnera i wsp. nad stosowaniem flutikazonu i azelastyny (27). Stosowanie azelastyny łącznie z montelukastem w niewielkim stopniu w porównaniu do pojedynczo stosowanych leków chroniło przy prowokacji swoistym alergenem chorych na astmę (28)

Badania w 8 krajach europejskich z udziałem 7274 chorych leczonych doustnymi LP potwierdziły pozytywną ocenę lewocetyryzyny w opinii aż 95% chorych (29).

Najczęstszym, zgłaszanym przez 3,8% badanych, działaniem niepożądanym tego leku była sedacja, przy czym odsetek ten był podobny jak w grupie feksofenadyny i desloratadyny, a 2 razy mniejszy niż w grupie cetyryzyny.

Badania bezpieczeństwa LP w 2008 r. dotyczyły stosowania różnych postaci (tabletki, zawiesina) feksofenadyny u dzieci, już nawet od 6-tgo miesiąca życia (30, 31).

Wykazano, że lek jest bezpieczny u dzieci i niedalekiej przyszłości należy się spodziewać obniżania granicy wieku stosowania.

Opublikowano też nowe dane świadczące o bezpieczeństwie cetyryzyny u kobiet w ciąży (32), choć część badaczy ciągle podkreśla, że niektóre zależności mogące decydować o bezpieczeństwie LP stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jeszcze dokładnie przeanalizowane i wymaga to dalszego zbierania danych (33).

Opisano też ciekawy przypadek toksyczności w wyniku przedawkowania w celach samobójczych difenhydraminy pod postacią rabdomyolizy z wydłużeniem czasu QT w badaniu Ekg (34).

W zakresie interakcji LP zwracają uwagę badania Tateischi i wsp. dotyczące wpływu itrakonazolu na farmakokinetykę dwóch enancjomerów (R- i S-) feksofenadyny oraz udziału w tym zakresie glikoproteiny P (35). Interakcje itrakonazolu z enancjomerami feksofenadyny w tym mechanizmie komórkowego transportu błonowego mogą warunkować różnice w stężeniach poszczególnych enancjomerów po podaniu mieszaniny racemicznej feksofenadyny. Badania te dokładnie wyjaśniają mechanizm zwiększania się surowicznych stężeń feksofenadyny podawanej łącznie z itrakonazolem, co jednak w świetle obecnej wiedzy o działaniach niepożądanych feksofenadyny i wstępnych doświadczeniach ze stosowania większych jej dawek nie wydaje się mieć istotnego praktycznego znaczenia.

Wieloośrodkowe badania Galero i wsp. potwierdziły bezpieczeństwo stosowanej aż przez 12 miesięcy rupatadyny w dawce 10 mg/dobę w leczeniu przewlekłych ANN i przewlekłej pokrzywki (36). Działania niepożądane rejestrowane u ponad 5% leczonych dotyczyły objawów neurologicznych i ze strony układu oddechowego (ból głowy, senność, katar).

Nie stwierdzono wpływu rupatadyny na wydłużenie czasu QT, a spośród 7 groźnych zdarzeń tylko jedno mogło mieć związek ze stosowaniem rupatadyny (wzrost aktywności enzymów w surowicy).

Omówienie Theunissen i wsp. zwraca uwagę, że obok sedacji, co budzi wiele emocji, niektóre LP: terfenadyna, ebastyna, feksofenadyna i desloratadyna cechują się niewielkim efektem psychostymulującym (37). Jest to wynikiem ich wpływu na takie neurotransmitery jak dopamina i GABA, lub działanie na receptor H3. Nie jest też obecnie jasne, czy działanie to jest w stanie niwelować często spotykaną sedację zależną od choroby alergicznej lub jak wpływa na pobudzenie psychoruchowe występujące w przypadku świądu.

Piśmiennictwo: 1. Kruszewski J. Leki przeciwhistaminowe 2007/2008. *Terapia* 2008/4; 76-9. 2. Coleman C, Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD001727. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD001727. 3. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1): CD001831. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD001831. 4. Mandhane SN, Ayer UB, Midha AS, Rao CT, Rajamannar T. Preclinical efficacy and safety pharmacology of SUN-1334H, a potent orally active antihistamine agent. *Drugs R D.* 2008; 9: 93-112. 5. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009; 64: 158-65. 6. Strakhova MI, Fox GB, Carr TL, Witte DG, Vortherms TA, Manelli AM, Miller TR, Yao BB, Brioni JD, Esbenshade TA. Cloning and characterization of the monkey histamine H3 receptor isoforms. *Eur J Pharmacol.* 2008; 601: 8-15. Jablonowski JA, Ly KS, Bogenstaetter M, Dvorak CA, Boggs JD, Dvorak LK, Lord B, Miller KL, Mazur C, Wilson SJ, Lovenberg TW, Carruthers NI. Novel imidazole-based histamine H3 antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19: 903-7. 7. Von Coburg Y, Kottke T, Weizel L, Ligneau X, Stark H. Potential utility of histamine H3 receptor antagonist pharmacophore in antipsychotics. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19: 538-42. 8. Smits RA, de Esch IJ,

Zuiderveld OP, Broeker J, Sansuk K, Guaita E, Coruzzi G, Adami M, Haaksma E, Leurs R. Discovery of quinazolines as histamine H4 receptor inverse agonists using a scaffold hopping approach. *J Med Chem.* 2008; 51: 7855-65. 9. Rossbach K, Wendorff S, Sander K, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Bäumer W. Histamine H4 receptor antagonism reduces haptan-induced scratching behaviour but not inflammation. *Exp Dermatol.* 2009; 18: 57-63. 10. Murota H, Bae S, Hamasaki Y, Maruyama R, Katayama I. Emedastine difumarate inhibits histamine-induced collagen synthesis in dermal fibroblasts. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18: 245-52. 11. Papich MG, Schooley EK, Reinero CR. Pharmacokinetics of cetirizine in healthy cats. *Am J Vet Res.* 2008; 69: 670-4. 12. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 87-93. 13. Fantin S, Maspero J, Bisbal C i wsp. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy.* 2008; 63: 924-31. 14. Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 172-9. 15. Beno SM, Nadel FM, Alessandrini EA. A survey of emergency department management of acute urticaria in children. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23: 862-8. 16. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 2007; 62: 1465-8. 17. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb 5. 18. Jones DH, Romero FA, Casale TB. Time-dependent inhibition of histamine-induced cutaneous responses by oral and intramuscular diphenhydramine and oral fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 452-6. 19. Agarwal MK, Vijayan VK, Vermani M. Effect of azelastine nasal spray on histamine- and allergen-induced skin wheal response in patients with allergic rhinitis. *J Asthma.* 2008; 45: 548-51. 20. Mah FS, O'Brien T, Kim T, Torkildsen G. Evaluation of the effects of olopatadine ophthalmic solution, 0.2% on the ocular surface of patients with allergic conjunctivitis and dry eye. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 441-7. 21. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M, Beezley SF, Drake M, Potts SL, Wall GM. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 918-24. 22. Dhanya NB, Rai R, Srinivas CR. Histamine 2 blocker potentiates the effects of histamine 1 blocker in suppressing histamine-induced wheal. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74: 475-7. 23. Khalaf AT, Liu XM, Sheng WX, Tan JQ, Abdalla AN. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyrindamole in the treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 487-92. 24. Patel P, Patel D. Efficacy comparison of levocetirizine vs montelukast in ragweed sensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 287-94. 25. Lauer SA, Silkiss RZ, McCormick SA. Oral montelukast and cetirizine for thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008; 24: 257-61. 26. Anolik R; Mometasone Furoate Nasal Spray With Loratadine Study Group. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 264-71. 27. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, Sacks H. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 74-81. 28. Richter K, Grönke L, Janicki S, Maus J, Jörres RA, Magnussen H. Effect of azelastine, montelukast, and their combination on allergen-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008; 21: 61-6. 29. De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, Derde MP, Boev R. Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. *Clin Drug Investig.* 2008; 28: 221-30. 30. Hampel FC, Kittner B, van Bavel JH. Safety and tolerability of fexofenadine hydrochloride, 15 and 30 mg, twice daily in children aged 6 months to 2 years with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 549-54. 31. Mansfield LE. Fexofenadine in pediatrics: oral tablet and suspension formulations. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9: 329-37. 32. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2008; 26: 19-23. 33. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85:137-50. 34. Ramachandran K, Sirop P. Rare complications of diphenhydramine toxicity. *Conn Med.* 2008; 72: 79-82. 35. Tateishi T, Miura M, Suzuki T, Uno T. The different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 693-700. 36. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, Rivas P, Del Cuvillo A, Antépara I, Borja J, Donado E, Molf O, Izquierdo I. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf.* 2009; 32: 33-42. 37. Theunissen EL, Vermeeren A, Vuurman EF, Ramaekers JG. Stimulating effects of H1-antagonists. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 2501-9.

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