

Jarosław WOROŃ<sup>1,2</sup>  
Grzegorz PORĘBSKI<sup>3</sup>  
Krystyna OBTUŁOWICZ<sup>3</sup>  
Ryszard KORBUS<sup>1</sup>

## Bezpieczeństwo stosowania leków w farmakoterapii chorób alergicznych

<sup>1</sup>Katedra Farmakologii CM UJ,  
Kierownik:  
Prof. dr hab. Ryszard Korbut  
<sup>2</sup>Uniwersytecki Ośrodek  
Monitorowania i Badania  
Niepożądanych Działań Leków CM UJ  
<sup>3</sup>Zakład Alergologii Klinicznej  
i Środowiskowej CM UJ  
Kierownik:  
Prof. dr hab. Krystyna Obtulowicz

**Dobór leków w farmakoterapii chorób alergicznych musi uwzględniać zarówno ich skuteczność, jak i ryzyko związane z występowaniem efektów ubocznych oraz niekorzystnych interakcji leków. W pracy omówiono zasady bezpiecznego stosowania podstawowych grup leków wykorzystywanych w leczeniu schorzeń alergicznych. Zwrócono uwagę na niekorzystne interakcje leków przeciwhistaminowych. Omówiono działania niepożądane leków antyleukotrienowych oraz profil bezpieczeństwa glikokortykosteroidów z uwzględnieniem ich drogi podania.**

### Drug safety in pharmacotherapy of allergic diseases

#### Słowa kluczowe:

- alergia
- działania niepożądane leków
- interakcje leków

#### Key words:

- allergy
- adverse drug reactions
- drug interactions

**In therapy of allergic diseases drug side effects as well as drug effectiveness should be taken into consideration. In this paper we discuss some fundamental principles of safe administration of the main drug groups used in allergology, needless antihistamines interactions were underlined. Adverse drug reactions related to antileukotrienes and safety characteristic of glucocorticosteroids were described.**

#### Wstęp

Zapewnienie pacjentowi skutecznej i równocześnie bezpiecznej farmakoterapii jest coraz większym wyzwaniem współczesnego leczenia chorób alergicznych. Należą one do grupy schorzeń przewlekłych, w których niejednokrotnie istnieje konieczność przewlekłego stosowania leków mogących być przyczyną występowania zarówno działań niepożądanych, jak i niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi przez pacjenta lekami. Nie można zapominać, że w ostatnim dziesięcioleciu z rynku farmaceutycznego wycofano dwa nowoczesne na owe czasy leki przeciwhistaminowe – astemizol i terfenadynę. Przyczyną ich wycofania z obrotu było znaczne ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, które pojawiały się na skutek niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami mającymi zdolność do hamowania metabolizmu astemizolu i terfenadyny.

Nie wolno zapominać, że szeroko rozumiane leki antyalergiczne niejednokrotnie stosowane są w grupach pacjentów o tzw. zmiennej farmakokinetyce (niemowlęta, dzieci, osoby powyżej 65. roku życia) i jak wiemy w grupach tych obserwujemy większą wrażliwość pacjentów na występowanie polekowych działań niepożądanych. Nie wolno także zapominać, że istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób polekowych jest stosowana przez pacjentów polifarmakoterapia, zwiększająca ryzyko niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami [1].

Monitorując bezpieczeństwo farmakoterapii należy zwrócić uwagę, że w terapii chorób alergicznych nierzadko stosuje się polipragmatyzację (nie należy mylić z polifarmakoterapią), która nie tylko nie zwiększa skuteczności leczenia, ale wręcz podnosi ryzyko występowania niepożądanych działań leków [2].

#### Działania niepożądane i niekorzystne interakcje leków przeciwhistaminowych

##### Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji

Do grupy tej zaliczamy cyprohepatdynę (Peritol) dimetynden (Fenistil), ketotifen (Ketotifen, Zaditen), klemastynę (Clemastin). Wszystkie leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji w znacznym stopniu penetrują do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i dlatego u pacjentów, którzy je przyjmują są przyczyną występowania znacznego stopnia uspokojenia, senności i zaburzeń koncentracji. Efekt cholinolityczny, który wykazują jest związany z występowaniem wysychania śluzówek oraz trudnościami w oddawaniu moczu, w szczególności u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego. Efekt cholinolityczny tych leków może być także związany z powikłaniami ze strony narządu wzroku pod postacią zespołu suchego oka oraz wzrostem ciśnienia śródgałkowego.

Antagonistyczny wpływ na ośrodkowe receptory H1 antyhistaminików pierwszej generacji może być przyczyną znacznego wzrostu łaknienia podczas ich stosowania. Efekt sedatywny powoduje, że należy podczas stosowania tej grupy leków unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych z uwagi na możliwość opóźnienia reakcji i należy pamiętać, że efekt ten jest niejednokrotnie dłuższy od okresu półtrwania zastosowanego leku.

Interakcje leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji przedstawiono w tabeli I.

Do leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji zaliczana jest także prometażyna (Diphergan), zarejestrowana do leczenia dermatoz alergicznych z towarzyszącym świądem. Lek ten należy do grupy neuroleptyków fenotiazynowych, jednak w związku z silnym efektem przeciwhistaminowym terapeutycznie zaliczany jest do leków przeciwhistaminowych. Oprócz efektu blokowania receptorów H1 wykazuje działanie cholinolityczne, alfa-1 adrenergiczne, a także wpływa na układ serotoninowy i dopaminergiczny. Jest bezwzględnie przeciwwskazany u dzieci do ukończenia 2 roku życia, gdyż w tej populacji istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem leku, a wystąpieniem nagłej śmierci dziecka. Efekt ten jest najprawdopodobniej związany z blokowaniem przez prometażynę ośrodka oddechowego. Znaczą-

Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Jarosław Woron  
Katedra Farmakologii CM UJ  
31-531 Kraków, Grzegorzewska 16  
Tel.: 012 421-11-68, Fax: 012 421-72-17  
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl

**Tabela I**  
**Interakcje leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji.**  
**First generation antihistamine interactions.**

Interakcje cyproheptadyny	Interakcje dimetyndenu	Interakcje ketotifenu	Interakcje klemastyny
Nasila działanie leków wpływających depresyjnie na OUN, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nasilają jej efekt cholinolityczny	Nasila działanie leków wpływających depresyjnie na OUN, osłabia działanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych, inne leki o działaniu cholinolitycznym nasilają działanie cholinolityczne dimetyndenu	Nasila działanie leków wpływających depresyjnie na OUN, stosowany z lekami hipoglikemizującymi może być przyczyną wystąpienia trombocytopenii	Nasila działanie leków wpływających depresyjnie na OUN, nasila działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz amin katecholowych, zmniejsza skuteczność terapeutyczną fenytoiny oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych, nasila działanie leków cholinolitycznych

ny efekt alfa-1 adrenolityczny powoduje, że prometażyna antagonizuje działanie stosowanych w nieżytach nosa alfa-1 mimetyków (efedryna, pseudoefedryna, fenylefryna), równocześnie nasilając ze względu na aktywność antycholinergiczną ich efekt proarytmiczny. Prometażyna może powodować zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, zawroty głowy i zaburzenia pozapiramidowe, ataksję, bóle głowy. Nasila efekt działania innych leków o działaniu depresyjnym na OUN. Antagonizuje efekt działania leków mukolitycznych i mukokinetycznych z uwagi na silny efekt cholinolityczny. Nie należy kojarzyć jej z metamizolem (Pyralgin), gdyż może to być przyczyną wystąpienia ciężkiej hipotermii. Stosując leki przeciwhistaminowe należy pamiętać, aby nie kojarzyć ich z często stosowanym, szczególnie w pediatrii fenspirydem (Eurespal), który oprócz efektu przeciwzapalnego wykazuje działanie przeciwhistaminowe. Skutkiem niekorzystnej interakcji leki przeciwhistaminowe – fenspiryd jest wzrost częstości występowania działań niepożądanych głównie ze strony OUN (zawroty głowy, senność). Także efekt antycholinergiczny leków przeciwhistaminowych może antagonizować działanie fenspirydu [3].

#### **Leki przeciwhistaminowe drugiej i trzeciej generacji**

Leki te w stosunku do leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji charakteryzują się minimalną penetracją do OUN, nie wykazują także istotnego klinicznie efektu antycholinergicznego, alfa-1 adrenolitycznego oraz nie wpływają na funkcję układu serotoninowego i dopaminergicznego. Oprócz tego wykazują dodatkowe korzystne działania np. działanie przeciwzapalne.

#### **Azelastyna (Allergodil)**

Może być przyczyną występowania zaburzeń smaku, uczucia zmęczenia i senności oraz suchości w jamie ustnej. Azelastyna nasila działanie leków wpływających depresyjnie na OUN. Opisano zwiększenie aktywności aminotransferaz przy łącznym podaniu leku z cymetydyną.

#### **Cetyryżyna (Acer, Alermed, Alerzina, Allertec, Amertil, Cera-tio, CetAlergin, Cetrizen, Letizen, Virlix, Zodac, Zyrtec, Zyx 7)**

Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów niepożądanych działań cetyryżyny zaliczamy zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty), suchość w jamie ustnej, a także uczucie zmęczenia, ból i zawroty głowy. Po zastosowaniu leku jako wynik nadwrażliwości opisywane były skórne odczyny alergiczne, a nawet obrzęk naczynioruchowy. Cetyryżyna nie jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 i dlatego nie powoduje niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Z istotnych z punktu widzenia praktycznego interakcji opisywano nasilenie objawów cholinolitycznych podczas łącznego podawania cetyryżyny i innych leków o działaniu cholinolitycznym.

#### **Lewocetyryżyna (Xyzal)**

Rzadziej niż cetyryżyna powoduje działania niepożądane, głównie pod postacią bólu głowy, uczucia zmęczenia oraz senności. U pacjentów stosujących lewocetyryżynę opisywano pojedyncze przypadki nieżyty nosa zapalenia gardła oraz uczucia ogólnego rozbicia, które ustępowały po odstawieniu leku. Lewocetyryżyna nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

#### **Feksofenadyna (Telfast)**

Rzadko jest przyczyną występowania działań niepożądanych. Z najczęściej raportowanych należy wymienić bóle i zawroty głowy oraz nudności. Feksofenadyna wykazuje niekorzystne interakcje z lekami z grupy antacida, które mogą zmniejszać jej biodostępność, dlatego należy zachować 2 godzinny odstęp pomiędzy podaniem leków.

#### **Loratadyna (Alergan, Aleric, Claritine, Flonidan, LoraHEXAL, Loram, Loratadyna, Loratan, Loratine, Nalergine, Rotadin)**

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczamy bóle głowy, senność, uczucie zmęczenia oraz uczucie suchości w jamie ustnej. W pojedynczych przypadkach po podaniu leku opisywano kaszel, wypadanie włosów oraz zaburzenia rytmu serca. Loratadyna jest metabolizowana przez 2 izoenzymy cytochromu P450- CYP3A4 oraz CYP2D6. Leki hamujące te izoenzymy mogą być przyczyną wydłużenia odcinka QT w zapisie EKG, w związku z wpływem wolniej metabolizowanej loratadyny na kanały potasowe mięśnia sercowego. Najważniejsze leki hamujące aktywność izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6 przedstawiono w tabeli II.

**Tabela II**  
**Najważniejsze inhibitory izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.**  
**The most important inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6 isoenzymes.**

Leki hamujące aktywność CYP3A4	Leki hamujące aktywność CYP2D6
Fluoksetyna	Haloperidol
Paroksetyna	Tiorydazyna
Sertralina	Fluoksetyna
Ciprofloksacyna	Fluwoksamina
Norfloksacyna	Paroksetyna
Erytromycyna	Sertralina
Klarytromycyna	Lansoprazol
Ketokonazol	Terbinafina
Itrakonazol	Kwas walproinowy
Flukonazol	
Cyklosporyna	
Cisaprid	
Diltiazem	
Metylprednizolon	
Werapamil	
Zafirlukast	

#### **Dezloratadyna (Aerius)**

U pacjentów stosujących dezloratadynę opisywano występowanie bólów brzucha, nudności, wymiotów oraz biegunki. Mogą wystąpić także reakcje nadwrażliwości, wzrost aktywności aminotransferaz oraz bóle mięśniowe. Dezloratadyna nie powoduje niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Należy podkreślić, że brak jest dowodów na zasadność jednoczesnego stosowania 2 leków przeciwhistaminowych działających na receptor H1. Skojarzenie takie natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

Nie należy leków przeciwhistaminowych stosować u osób przyjmujących betahistynę (Betaserc, Histimerck, Microser) z uwagi na antagonizowanie jej działania przez leki przeciwhistaminowe, w szczególności te, które penetrują przez barierę krew-mózg [4].

### Leki antyleukotrienowe

#### *Montelukast (Singulair)*

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących montelukast są bóle brzucha i głowy. Rzadko opisywano występowanie złego samopoczucia, reakcji nadwrażliwości, obrzęku naczynioruchowego i świądu. Podczas leczenia montelukastem może wystąpić zespół *Churga* i *Straussa*. Montelukast jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez izoenzymu cytochromu P450 i dlatego nie powoduje klinicznie istotnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

#### *Zafirlukast (Accolate)*

Podczas stosowania leku dość często występują nudności, wymioty, bóle głowy oraz brzucha. Niekiedy może pojawić się wzrost aktywności aminotransferaz, bóle mięśni i stawów oraz obrzęki kończyn dolnych. Opisywano także występowanie ciężkiego uszkodzenia wątroby bez wcześniejszych cech uszkodzenia narządu, a także występowanie zespołu *Churga* i *Straussa*. W przeciwieństwie do montelukastu, zafirlukast jest aktywnie metabolizowany przez izoenzym CYP2C9 oraz ma zdolność do hamowania aktywności izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4, zwiększając toksyczność leków metabolizowanych przez te izoenzymy. Makrolidy i teofilina nawet o 40% mogą zmniejszyć stężenie zafirlukastu w surowicy krwi. Lek nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.

### Glikokortykosteroidy

Stosowane obecnie glikokortykosteroidy zarówno systemowo, jak i miejscowo charakteryzują się coraz korzystniejszym pro-

filem bezpieczeństwa. Prawdopodobnie rzadko są przyczyną występowania działań niepożądanych. Glikokortykosteroidy miejscowe charakteryzują się minimalną wchłanianością z miejsca podania do krążenia systemowego co minimalizuje ryzyko powikłań związanych z ich stosowaniem. Należy pamiętać, aby po aplikacji glikokortykosteroidów do układu oddechowego każdorazowo płukać jamę ustną i gardło wodą dla zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażenia grzybiczego śluzówek. W przypadku systemowego stosowania glikokortykosteroidów ich dawkowanie powinno być zgodne z dobowym rytmem wydzielania kortyzolu, co minimalizuje ryzyko zaburzenia osi podwzgórze - przysadka - nadnercza. Oznacza to, że glikokortykosteroidy powinny być podawane w godzinach porannych.

Deksametazon, metyloprednizolon i prednizon są metabolizowane przy CYP3A4, mogą go także indukować. Glikokortykosteroidy osłabiają działanie leków przeciwzakrzepowych i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Przy jednoczesnym stosowaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi wzrasta ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podane łącznie z diuretykami pętlowymi i tiazydami zwiększają utratę jonów potasu. U pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi zwiększa się ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca [5]. Jak widać z przedstawionych informacji dobór leków w farmakoterapii chorób alergicznych musi uwzględniać zarówno ich skuteczność, jak i ryzyko związane z występowaniem działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji leków. Biorąc pod uwagę ważne aspekty bezpieczeństwa leczenia możemy zaoferować pacjentom optymalną farmakoterapię schorzeń o podłożu alergicznym.

#### Piśmiennictwo

1. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*, Elsevier, Amsterdam 2006.
2. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
3. Woron J, Porębski G, Kostka-Trąbka E, Goszcz A. *Nieracjonalne stosowanie leków w pediatrii jako przyczyna chorób polekowych*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2007 (praca w druku)
4. Lee A. *Adverse Drug Reactions*, Pharmaceutical Press, London 2006.
5. Edwards RI. *Drug Safety*, Adis International, Auckland 2000.