

Lek. Katarzyna Kozikowska<sup>1</sup>, dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

<sup>2</sup>Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

<sup>3</sup>II Klinika Pediatrii CMKP w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Dyrektor CMKP: prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert

## Zastosowania desloratadyny w codziennej praktyce lekarskiej

### *The use of desloratadine in daily medical practice*

#### **Summary**

*It is estimated that allergic diseases may affect over 30% of the world's population. The stimulation of H1 receptors by histamine caused the clinical symptoms. The basis for dealing with severe symptoms are patient's and it's guardians education, elimination of allergens from environment (if possible), pharmacotherapy and immunotherapy (desensitization). Antihistamines have been used in the treatment of allergic diseases for ages. There are two groups of antihistamines: I generation and II generation antihistamines. The first one are not used in the management of allergic diseases because of severe side effects. II generation of antihistamines, like desloratadine, are commonly used in many indications: allergic rhinitis, urticaria, allergic conjunctivitis and as a supportive therapy in the management of food allergy and skin diseases with itching and anaphylaxis. Desloratadine is a very effective drug in the management of bothersome allergies symptoms, safe even in four times the dose and it's side effects are insignificant.*

**Keywords:** antihistamines, allergic rhinitis, urticaria, desloratadine

**Słowa kluczowe:** leki przeciwhistaminowe, ANN, pokrzywka, desloratadyna

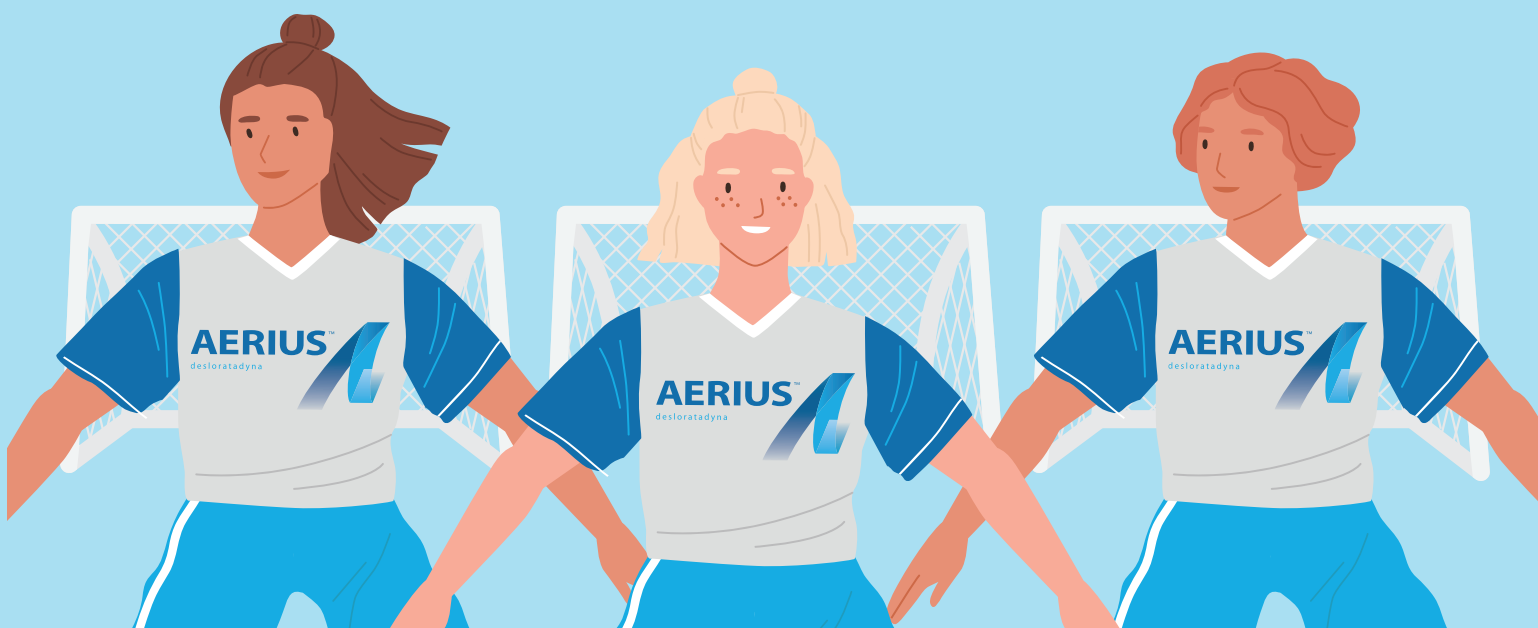
Szacuje się, że schorzenia alergiczne mogą występować u ponad 30% światowej populacji. Objawy kliniczne alergii IgE-zależnej wywołuje przede wszystkim uwalnianie w dużej ilości histamina działająca przez receptory H<sub>1-4</sub>. Podstawą postępowania terapeutycznego w schorzeniach alergicznych są edukacja chorego i jego opiekunów, kontrola czynników środowiskowych i unikanie uczulających alergenów oraz farmakoterapia i immunoterapia. Leki przeciwhistaminowe są stosowane w leczeniu schorzeń alergicznych od wielu lat. Wyróżniamy leki przeciwhistaminowe pierwszej i drugiej generacji. Leki I generacji, z uwagi na niekorzystny profil działań ubocznych, w praktyce nie są wykorzystywane. Leki II generacji, jak desloratadyna, są szeroko wykorzystywane w wielu wskazaniach: ANN, pokrzywka, alergiczny nieżyt spojówek oraz wspomagająco w alergii pokarmowej, cho-

robach skóry przebiegających ze świądem oraz anafilaksji. Desloratadynę cechuje bezpieczeństwo podania nawet czterokrotnie wyższej dawki, minimalne działania uboczne i duża skuteczność w redukcji uciążliwych objawów schorzeń alergicznych.

Choroby alergiczne stanowią jeden z ważniejszych problemów współczesnej medycyny. WHO zalicza je do chorób cywilizacyjnych – występujących powszechnie, związanych z czynnikami środowiskowymi i stylem życia. Szacuje się, że różnie wyrażone objawy alergii mogą występować u ponad 30% światowej populacji, a liczba nowych przypadków stale rośnie<sup>[1]</sup>. Ze schorzeniami alergicznymi nierozdzielnie związane jest pojęcie marszu alergicznego – naturalnej sekwencji schorzeń i progresji objawów klinicznych dokonujących się w czasie<sup>[2]</sup>. U dzieci wyraźniej niż u dorosłych

# AERIUS™

desloratadyna



## 20 lat w Polsce\* i to dopiero początek

**Roztwór doustny 0,5 mg/ml**

● 60 ml ● 150 ml

**Tabletki 5 mg**

● 10 tabl. ● 30 tabl.

Organon Polska Sp. z o.o. z siedzibą przy ul. Marszałkowskiej 126/134, 00-008 Warszawa, wpisana do rejestru przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego przez Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy, pod nr KRS 0000846731, NIP 5272928930.

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved.

ORGANON and the ORGANON Logo are trademarks of the Organon group of companies. Adres kontaktowy: dpoc.poland@organon.com. www.organoncare.pl

\* IQVIA Poland National Sales Data 03/2022. Launch Year: 2002 © 2022 IQVIA and its affiliates. All rights reserved

PL-XPf-110023 | Data przygotowania: kwiecień 2022 r.

Więcej informacji  
na stronie  
[organoncare.pl](https://www.organoncare.pl)



 ORGANON

**NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO:** Aeries 5 mg, tabletki powlekane. Aeries 0,5 mg/ml, roztwór doustny. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletką zawiera 5 mg desloratady. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. 1 ml roztworu doustnego zawiera 0,5 mg desloratady. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420), glikol propylenowy (E1520) oraz alkohol benzylowy. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki powlekane. Roztwór doustny to przejrzysty, bezbarwny roztwór. **SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Aeries tabletki jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych w celu łagodzenia objawów związanych z: alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, pokrzywką. Produkt leczniczy Aeries roztwór jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia w celu łagodzenia objawów związanych z: alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, pokrzywką. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dorosli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej): Zalecana dawka produktu leczniczego Aeries to jedna tabletką raz na dobę. Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie należy przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia. W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergen. Dzieci i młodzież: Nie ma wystarczających danych dotyczących skuteczności desloratady u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aeries 5 mg tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dawkowanie: Dorosli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej): Zalecana dawka roztworu doustnego Aeries to 10 ml (5 mg) raz na dobę. Dzieci i młodzież: Lekarz przepisujący powinien zdawać sobie sprawę, że większość przypadków zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku poniżej 2 lat jest spowodowana zakażeniem i brak jest danych dotyczących leczenia infekcyjnego zapalenia błony śluzowej nosa produktem leczniczym Aeries. Dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat: 2,5 ml (1,25 mg) produktu Aeries w postaci roztworu doustnego raz na dobę. Dzieci w wieku od 6 do 11 lat: 5 ml (2,5 mg) produktu Aeries w postaci roztworu doustnego raz na dobę. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aeries 0,5 mg/ml w postaci roztworu doustnego u dzieci w 1. roku życia. Nie ma wystarczających danych dotyczących skuteczności desloratady u dzieci w wieku od 1. roku życia do 11 lat i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie należy przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia. W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergen. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Dawkę można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na loratadynę. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zaburzenia czynności nerek: Produkt leczniczy Aeries należy stosować ostrożnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Drgawki: Należy zachować ostrożność podczas stosowania desloratady u pacjentów, u których w wywiadzie medycznym lub rodzinnym występowały drgawki oraz szczególnie u małych dzieci, ze względu na większą podatność na występowanie nowych drgawek podczas leczenia desloratadyną. Fachowy personel medyczny może rozważyć zakończenie leczenia desloratadyną u pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią drgawki. Aeries tabletką zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Aeries roztwór doustny zawiera sorbitol (E420). Ten produkt leczniczy zawiera 150 mg sorbitolu (E420) w każdym ml roztworu doustnego. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (E420) (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (E420) (lub fruktozę). Sorbitol (E420) zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Sorbitol jest źródłem fruktozy, pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego. Aeries roztwór doustny zawiera glikol propylenowy (E1520). Ten produkt leczniczy zawiera 100,75 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym ml roztworu doustnego. Aeries roztwór doustny zawiera sól. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Aeries roztwór doustny zawiera alkohol benzylowy. Ten produkt leczniczy zawiera 0,75 mg alkoholu benzylowego w każdym ml roztworu doustnego. Alkohol benzylowy może powodować reakcje rzekomoanafilaktyczne. Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego dłużej niż przez tydzień małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat). Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna). Dzieci i młodzież: Odróżnienie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od innych postaci zapalenia błony śluzowej nosa jest szczególnie trudne u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Pod uwagę należy wziąć brak objawów zakażenia górnych dróg oddechowych lub zmian organicznych, jak również wywiad, badanie przedmiotowe oraz odpowiednie badania laboratoryjne i testy skórne. Około 6% dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 11 lat ma fenotypowo spowolniony metabolizm desloratady i jest narażonych na większą ekspozycję. Bezpieczeństwo stosowania desloratady u dzieci w wieku od 2 do 11 lat, które mają spowolniony metabolizm, jest takie samo jak u dzieci z normalnym metabolizmem. Nie badano działania desloratady u dzieci w wieku <2 lat, które mają spowolniony metabolizm. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: W badaniach klinicznych, w zakresie badanych wskazań, w tym w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej, po podaniu produktu leczniczego Aeries w zalecanej dawce 5 mg na dobę działania niepożądane wystąpiły u 3% pacjentów więcej niż u tych, którzy otrzymywali placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi częściej niż w grupie placebo, były: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w jamie ustnej (0,8%) i bóle głowy (0,6%). Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Dzieci i młodzież: W badaniach klinicznych populacji dzieci desloratadynę w postaci syropu podawano ogółem 246 dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 11 lat. Ogólna liczba działań niepożądanych u dzieci w wieku od 2 do 11 lat była podobna w grupie otrzymującej desloratadynę i w grupie placebo. U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi częściej niż w grupie placebo były: biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). W dodatkowym badaniu przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, przyjmujących dawkę pojedynczą 2,5 mg desloratady w postaci roztworu doustnego, nie zgłaszano działań niepożądanych. Dzieci i młodzież: W badaniu klinicznym, w którym brało udział 578 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat, najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy, który zaobserwowano u 5,9% pacjentów leczonych desloratadyną i u 6,9% pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych częściej niż po podaniu placebo oraz innych działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** *Nieznana* Zwiększone łaknienie. **Zaburzenia psychiczne** *Bardzo rzadko* Omamy, *Nieznana* Nietypowe zachowanie, zachowanie agresywne. **Zaburzenia układu nerwowego** *Często* Ból głowy, *Bardzo rzadko* Zawroty głowy, senność, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, drgawki. **Zaburzenia serca** *Bardzo rzadko* Tachykardia, kołatanie serca, *Nieznana* Wydłużenie odstępu QT. **Zaburzenia żołądka i jelit** *Często* Suchość w jamie ustnej, *Bardzo rzadko* Bóle brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** *Bardzo rzadko* Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby, *Nieznana* Żółtaczka. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** *Nieznana* Nadwrażliwość na światło. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** *Bardzo rzadko* Ból mięśni. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** *Często* Zmęczenie, *Bardzo rzadko* Reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, świąd, wysypka i pokrzywka), *Nieznana* Astenia. **Badania diagnostyczne** *Nieznana* Zwiększenie masy ciała. Dzieci i młodzież: Do innych działań niepożądanych zgłaszanych z nieznaną częstością u dzieci i młodzieży w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu należały: wydłużenie odstępu QT, arytmia, bradykardia, nietypowe zachowanie i zachowanie agresywne. W retrospektywnym obserwacyjnym badaniu bezpieczeństwa stosowania wykazano zwiększoną częstość występowania nowych przypadków napadów drgawkowych u pacjentów w wieku od 0 do 19 lat przyjmujących desloratadynę w porównaniu z okresami, kiedy nie przyjmowali oni desloratady. U dzieci w wieku od 0 do 4 lat skorygowany bezwzględny wzrost częstości występowania wynosił 37,5 (95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI) 10,5–64,5) na 100 000 osobolat przy częstości występowania nowych napadów drgawkowych w populacji pacjentów nieprzyjmujących leku wynoszącej 80,3 na 100 000 osobolat. U pacjentów w wieku od 5 do 19 lat skorygowany bezwzględny wzrost częstości występowania wynosił 11,3 (95% CI 2,3–20,2) na 100 000 osobolat przy częstości występowania napadów drgawkowych w populacji pacjentów nieprzyjmujących leku wynoszącej 36,4 na 100 000 osobolat. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: EU/1/00/160/006, EU/1/00/160/011, EU/1/00/160/063, EU/1/00/160/066. Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Lek wydawany na receptę. Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki produktu leczniczego. Data aktualizacji: 01/2022.

można zaobserwować ewolucję chorób alergicznych wraz z wiekiem – zmienia się nie tylko manifestacja kliniczna, ale także rodzaj alergenów, na które uczulony jest pacjent<sup>[3]</sup>. U młodszych dzieci czynnikami determinującymi objawy kliniczne są głównie alergeny pokarmowe, w późniejszym okresie dominują alergeny wziewne. Atopowe zapalenie skóry uważa się za pierwszy z elementów marszu, kolejne to alergia pokarmowa, astma i alergiczny nieżyt nosa.

Jak wspomniano, poszczególne schorzenia alergiczne są w populacji bardzo częste. Lekarz pierwszego kontaktu, szczególnie pediatra, niemal każdego dnia mierzy się z zagażowaniem schorzeń o podłożu alergicznym. W zależności od rodzaju alergenów, na które uczulony jest pacjent, objawy mogą występować sezonowo lub całorocznie. Niezależnie od ekspozycji na dany alergen, np. w okresie pylenia (trawy, drzewa), objawy alergii mogą występować także po kontakcie z innymi czynnikami, głównie komponentami zawartymi w żywności (mechanizm alergii krzyżowej)<sup>[4]</sup>. Objawy alergii krzyżowej ograniczają się do występujących lokalnie obrzęku błony śluzowej, świądu i pieczenia w obrębie jamy ustnej. U części chorych obserwuje się chrypkę oraz objawy podrażnienia spojówek: świąd, łzawienie, zaczerwienienie oczu. Jest to tzw. anafilaksja jamy ustnej (Oral Allergy Syndrome, OAS), która zazwyczaj ma charakter łagodny, bez tendencji do przechodzenia w ostrą, ogólnoustrojową reakcję alergiczną, ale wymaga leczenia objawowego<sup>[5]</sup>.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) charakteryzuje się suchością, nasilonym świądem skóry i zmianami o typowej dla wieku zmiennej lokalizacji. Świąd skóry uważany jest za jeden z najbardziej dotkliwych objawów AZS. Jest najczęstszą chorobą skóry wieku dziecięcego. Szacuje się, że dotyczy 10–20% dzieci na świecie. Dane z Polski uzyskane w badaniu ECAP wskazują, że zależnie od obszaru geograficznego występuje u 4,7–9,2% dzieci, a być może dotyczy nawet 15% dzieci<sup>[6]</sup>. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, dodatkowo liczne niespecyficzne czynniki mogą pogarszać naturalny przebieg choroby i utrudniać uzyskanie poprawy. W atopowym zapaleniu skóry największe znaczenie mają uczulenie na alergeny pokarmowe: białko jaja kurzego, orzechy laskowe, białko mleka krowiego, u starszych dzieci i dorosłych powietrzno pochodne: roztocza kurzu domowego, pyłki drzew i traw oraz alergeny kota i psa<sup>[7]</sup>.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest najczęstszą przewlekłą chorobą w populacji pediatrycznej. Według danych pochodzących z badania ECAP objawy ANN występują u około 9 milionów Polaków<sup>[6,8]</sup>. Objawy kliniczne wynikają z reakcji zapalnej błony śluzowej jamy nosa. Istnieje kilka klasyfikacji ANN (Tabela 1). Objawom ANN może towarzyszyć

podrażnienie spojówek w postaci świądu, pieczenia, łzawienia i zaczerwienienia oczu.

Objawy mogą być bardzo uciążliwe i znacząco obniżać komfort życia pacjenta. Szczególnie dotkliwa jest postać z przewagą blokady nosa, która u większości chorych wiąże się z zaburzeniami snu i ograniczeniem dziennej aktywności, co z kolei może negatywnie wpłynąć na naukę i wypoczynek. Blisko 60% pacjentów prezentuje objawy przewlekłego, umiarkowanego lub ciężkiego ANN (Tabela 2).

Utrzymywanie się objawów ANN w krótkiej perspektywie wiąże się z zaburzeniami snu, przewlekłym zmęczeniem i pogorszeniem wyników w nauce lub pracy. Przy długotrwałym utrzymywaniu się objawów u dzieci obserwuje się upośledzenie drożności trąbki słuchowej predysponujące do zapalenia ucha środkowego z wysiękiem, przewlekły kaszel, nawracające infekcje dróg oddechowych, pogorszenie kontroli astmy oskrzelowej oraz zapalenie zatok<sup>[9]</sup>.

Do kręgu schorzeń alergicznych zaliczamy także alergię pokarmową i astmę. W tych schorzeniach optymalną kontrolę objawów uzyskuje się poprzez stosowanie odpowiedniej diety (alergia pokarmowa) oraz leków wziewnych (astma oskrzelowa). Znaczenie leków przeciwalergicznych jest ograniczone.

**Tabela 1.** Klasyfikacje ANN

<b>Podział ze względu na częstość występowania objawów:</b>
1. okresowy – <4 dni/tydz. lub <4 msc, 2. przewlekły – minimum 4 dni/tydz. lub minimum 4 msc.
<b>Podział ze względu na nasilenie objawów:</b>
1. łagodny – nie powoduje zaburzeń snu, ograniczenia codziennej aktywności, możliwości uprawiania sportu i wypoczynku, nie wpływa na naukę, brak uciążliwych objawów, 2. umiarkowany-ciężki – występuje przynajmniej jedno z powyższych.
<b>Klasyfikacja kliniczna:</b>
1. Postać z przewagą kichania: <input type="checkbox"/> wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, <input type="checkbox"/> napady kichania, <input type="checkbox"/> świąd, <input type="checkbox"/> zmienna blokada nosa, <input type="checkbox"/> większe nasilenie objawów w dzień, <input type="checkbox"/> często współistnieje z AZS, 2. Postać z przewagą blokady nosa: <input type="checkbox"/> ciężka blokada nosa, <input type="checkbox"/> objawy występują cały czas, bardziej nasilone w nocy, <input type="checkbox"/> rzadko wyciek z nosa i kichanie, <input type="checkbox"/> nie występuje AZS.

Źródło: Medycyna praktyczna, materiały dostępne on-line

**Tabela 2.** Rodzaje ANN i częstość ich występowania

<input type="checkbox"/> przewlekły umiarkowany/ciężki – 59%
<input type="checkbox"/> okresowy umiarkowany/ciężki – 17%
<input type="checkbox"/> przewlekły łagodny – 14%
<input type="checkbox"/> okresowy łagodny – 10%

Źródło: Medycyna praktyczna, materiały dostępne on-line

Poza schorzeniami zaliczanymi do marszu alergicznego bardzo powszechną jednostką o etiologii alergicznej jest pokrzywka. Pokrzywka i alergiczny nieżyt nosa stanowią najczęstsze problemy alergiczne populacji pediatrycznej<sup>[10]</sup>. Klinicznie na skórze chorego obserwuje się swędzące, polimorficzne bąble, o różnym stopniu nasilenia i dynamice powstawania. Wykwity mogą pojawiać się bezpośrednio po kontakcie z czynnikiem uczulającym lub w pewnym odstępie czasowym. Objawy mogą dotyczyć wyłącznie skóry lub współistnieć z obrzękiem naczynioruchowym i objawami ogólnymi. W zależności od czasu utrzymywania się zmian skórnych wyróżniamy pokrzywkę ostrą – do 6 tygodni, najczęściej spowodowana alergią lub lekami, oraz przewlekłą – >6 tygodni, najczęściej rozwijającą się w mechanizmie niealergicznym<sup>[11]</sup>. W praktyce pediatrii POZ wielokrotnie obserwuje się przypadki pokrzywki, najczęściej ostrej. Najczęściej występują pokrzywka alergiczna i polekowa. W wielu przypadkach na podstawie dokładnego badania podmiotowego udaje się ustalić czynnik wywołujący, jednak u części pacjentów ustalenie etiologii pokrzywki jest trudne lub wręcz niemożliwe. Podobnie jak w AZS, u pacjenta z pokrzywką najbardziej dotkliwym objawem jest nasilony świąd skóry, który może utrzymywać się przez długi czas i być powodem zaburzenia funkcjonowania chorego. Podstawą postępowania powinno być ustalenie czynnika odpowiedzialnego za wystąpienie pokrzywki, przerwanie ekspozycji i leczenie objawowe – przeciwhistaminowe, przeciwświądowe, w razie potrzeby przeciwobrzękowe.

Reakcja alergiczna polega na złożonej odpowiedzi układu immunologicznego po kontakcie z alergenem<sup>[12]</sup>. Na poziomie komórkowym dochodzi do masywnego, szybkiego uwalniania substancji odpowiedzialnych za rozwój stanu zapalnego. Największe znaczenie dla przebiegu reakcji alergicznej ma histamina – substancja wytwarzana i magazynowana przede wszystkim w mastocytach<sup>[13]</sup>. W organizmie działa za pomocą swoistych receptorów ( $H_{1-4}$ ). Ich pobudzenie w określonych tkankach wywołuje różne reakcje:

**Tabela 3.** Objawy zależne od działania histaminy

- wodnisty wyciek z nosa,
- blokada nosa,
- zaczerwienienie spojówek,
- łzawienie oczu,
- zwiększenie wydzieliny w oskrzelach,
- obrzęk błon śluzowych,
- pokrzywka,
- skurcz oskrzeli,
- świąd,
- spadek ciśnienia tętniczego (rozszerzenie naczyń),
- biegunka, wymioty, nudności

Źródło: *Medycyna praktyczna, materiały dostępne on-line*

skurcz mięśni gładkich, rozszerzenie naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności, zwiększone wydzielanie śluzu, przekazywanie impulsów pomiędzy neuronami układu nerwowego, regulację funkcji układu immunologicznego. Histamina preformowana w ziarnistościach mastocytów może zostać uwolniona pod wpływem różnych bodźców, głównie na podłożu reakcji alergicznej. W następstwie połączenia alergenu ze swoistym przeciwciałem IgE dochodzi do degranulacji mastocytów i uwolnienia mediatorów reakcji zapalnej. W tabeli przedstawiono objawy zależne od tkankowego działania histaminy (Tabela 3).

Reakcja alergiczna może dokonać się po pierwszym lub kolejnym kontakcie z alergenem. Nasilenie objawów może być różne: od niewielkiego świądu i ograniczonych zmian skórnych, po niewydolność oddechową, niewydolność krążenia i zgon. Objawy mogą dotyczyć jednego narządu czy układu lub obejmować cały organizm. W zależności od komponentu, na który uczulony jest pacjent, stopnia i rodzaju ekspozycji, objawy mogą pojawić się bezpośrednio po kontakcie lub z opóźnieniem.

Jak wspomniano, objawy schorzeń alergicznych wynikają z aktywacji kaskady reakcji zapalnej i uwalniania mediatorów zapalnych (przede wszystkim histaminy) w odpowiedzi na uczulający czynnik. Podstawą postępowania są edukacja chorego i jego opiekunów, kontrola czynników środowiskowych i unikanie uczulających alergenów oraz farmakoterapia i immunoterapia<sup>[14]</sup>. Dla wielu komponentów eliminacja i unikanie są trudne lub wręcz niemożliwe, ponieważ alergeny mogą występować powszechnie i nie ma możliwości ograniczenia ekspozycji (pyłki drzew, traw). Farmakoterapia skutecznie ogranicza uciążliwe objawy i jest podstawowym narzędziem w rękach lekarza POZ. Immunoterapia alergenowo swoista pozwala osiągnąć tolerancję immunologiczną, w dłuższej perspektywie mniejsze nasilenie lub zniesienie objawów alergii, w tym alergii krzyżowej, jednak wymaga długofalowej współpracy z pacjentem i może być prowadzona wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

Leki przeciwhistaminowe są stosowane w leczeniu schorzeń alergicznych od wielu lat. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu tkankowego działania histaminy poprzez wpływ na receptory histaminowe  $H_1$ . Wyróżniamy leki przeciwhistaminowe pierwszej i drugiej generacji.

Leki przeciwhistaminowe I generacji, np. hydroksyzyna, ketotifen, klemastyna, nie są selektywne wobec receptorów  $H_1$ , wykazują aktywność także wobec innych receptorów, np. cholinergicznym czy serotoninergicznym, co jest przyczyną wielu działań niepożądanych. Większość leków tej grupy wykazuje silne działanie ośrodkowe, dlatego są stoso-

wane w zapobieganiu objawom choroby lokomocyjnej, przeciwwymiotnie i anksjolitycznie. Działanie ośrodkowe odpowiada także za związaną z terapią senność. Obecnie leki z tej grupy nie mają większego zastosowania w alergologii.

W leczeniu schorzeń alergicznych u dzieci szeroko wykorzystywane są leki przeciwhistaminowe II generacji, np. cetyryzyna, loratadyna, ebastyna, desloratadyna. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu objawów IgE-zależnej reakcji alergicznej poprzez blokowanie tkankowych receptorów histaminowych  $H_1$ <sup>[15]</sup>. Leki tej grupy, inaczej niż substancje należące do I generacji, można stosować przewlekle z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa i niskie ryzyko tachyfilaksji. Leki przeciwhistaminowe można stosować doustnie, donosowo i dospójówkowo, co ma duże znaczenie kliniczne, np. podanie preparatu do worka spojówkowego przynosi pacjentowi niemal natychmiastową ulgę w przypadku występowania uciążliwych objawów alergicznego zapalenia spojówek<sup>[16]</sup>.

Desloratadyna, jako jeden z najczęściej wykorzystywanych wyrobów, znajduje zastosowanie w terapii zarówno sezonowego, jak i przewlekłego ANN, alergicznego zapalenia spojówek, ostrej i przewlekłej pokrzywki oraz wspomagająco w leczeniu atopowego zapalenia skóry, chorób skóry przebiegających ze świądem, alergii pokarmowej oraz anafilaksji<sup>[17]</sup>.

Chemicznie desloratadyna jest pochodną loratadyny i rupatadyny<sup>[18]</sup>. Jest selektywnym blokerem receptora  $H_1$ , ale wykazuje także szereg działań pozareceptorowych, np. zmniejsza tkankowy napływ komórek zapalnych. Dobrze wchłania się po podaniu doustnym, dobrze penetruje do tkanek, ale nie przenika przez barierę krew-mózg, wobec czego nie wykazuje niepożądanych działań ośrodkowych<sup>[17]</sup>. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 3 h od podania. Okres półtrwania jest długi – wynosi około 27 h, dlatego wystarczające jest podanie leku jeden raz na dobę. Proponuje się podawanie leku w godzinach porannych celem zabezpieczenia pacjenta przed niekorzystnym wpływem uciążliwych objawów na czynności prowadzone w ciągu dnia. Schemat dawkowania jeden raz na dobę jest szczególnie korzystny z uwagi na przejrzystość zaleceń i spodziewaną dobrą współpracę z chorym, szczególnie w populacji pediatrycznej. Działania uboczne desloratadyny to przede wszystkim łagodne objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego – występują rzadko, są pomijalne. Na rynku dostępny jest szeroki wachlarz postaci farmakologicznych, co umożliwi dopasowanie wyrobu do wieku, możliwości i preferencji pacjenta. Jest to szczególnie ważne w pediatrii, gdzie w określonych grupach wiekowych możliwe jest stosowanie wybranych formacji. Dla chorych

< 12 roku życia preferowaną postacią wyrobu jest roztwór, starsze dzieci i osoby dorosłe zazwyczaj zażywają tabletki. Desloratadynę zarejestrowano dla chorych po ukończeniu 2 roku życia.

Desloratadyna jest szeroko stosowana w objawowym leczeniu schorzeń alergicznych. W alergicznym nieżycie nosa, zarówno przewlekłym, jak i sezonowym, już po 30 sekundach od podania powoduje znaczne zmniejszenie lub ustąpienie objawów – kichania, świądu, wycieku wydzieliny z nosa, poprawia się drożność nosa<sup>[19]</sup>. Udowodniono korzystniejsze działanie w przypadku systematycznego, długotrwałego stosowania, także w okresie wolnym od objawów<sup>[20]</sup>. Korzystne jest rozpoczęcie leczenia 2–6 tygodni przed spodziewanym wystąpieniem objawów np. sezonowego ANN. Wyrób można łączyć z lekami działającymi miejscowo.

Lek jest skuteczny w redukcji objawów sezonowego i przewlekłego alergicznego zapalenia spojówek – znosi świąd, zaczerwienienie, łzawienie i pieczenie oczu, zazwyczaj dawkowany jest dwa razy na dobę, może być podawany przewlekle<sup>[16]</sup>.

Leki przeciwhistaminowe II generacji, także desloratadyna, pozostają lekami z wyboru w objawowym leczeniu pokrzywki, zarówno ostrej, jak i przewlekłej<sup>[21]</sup>. Jednorazowa dawka może być nawet czterokrotnie wyższa niż stosowana rutynowo. Podanie leku zmniejsza świąd i hamuje powstawanie wykwitów skórnych. U pacjentów z przewlekłą pokrzywką lek można podawać przewlekle, także w zwiększonej dawce.

Atopowe zapalenie skóry i alergia pokarmowa pozostają wskazaniami względnymi, można podjąć próbę podażi leku, szczególnie przy współistnieniu innych schorzeń alergicznych i nasilonego świądu.

Leki przeciwhistaminowe II generacji są bezpieczne, także w przewlekłej terapii schorzeń alergicznych. Można podawać je także u najmłodszych pacjentów, już od 2 roku życia. Częstość występowania schorzeń alergicznych oraz powikłania wynikające z utrzymujących się objawów powinny skłaniać lekarzy do stosowania w określonych wskazaniach skutecznych leków o dowiedzionym działaniu i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

#### Piśmiennictwo:

1. Czarnobilska, E. and Mazur, M. (2017) „Wpływ zanieczyszczenia środowiska na występowanie chorób alergicznych u dzieci i młodzieży szkolnej w Krakowie,” *Lekarz Wojskowy*, 95(1), pp. 32–39.
2. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. *Children* (Basel). 2021 Nov 19;8(11):1067. doi: 10.3390/children8111067. PMID: 34828780; PMCID: PMC8620020.
3. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march.

- Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Aug;105(2):99-106; quiz 107-9, 117. doi: 10.1016/j.anaai.2009.10.002. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20674819.
- Panaszek B, and Szmagierewski W. „Podstawy patomechanizmu alergii krzyżowej w grupie alergenów pochodzenia roślinnego”. *Alergia* 3.45 (2010): 39–46.
  - Yasuto Kondo, Atsuo Urisu, Oral Allergy Syndrome, *Allergology International*, 2009, 58(4):485–491, doi.org/10.2332/allergolint.09-RAI-0136.
  - Samoliński B, et al. „Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP)”. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology* 1.1 (2014): 10–18.
  - Wanat-Krzak M., Kurzawa R, Karpinska-Mrowiecka M. „Współistnienie i kolejność pojawiania się innych chorób alergicznych u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry”. *Post. Derm. Alerg* 20.3 (2003): 136–142.
  - Samoliński B, et al. „Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP”. *Alergia* 2.40 (2009): 41–44.
  - Rachel, M. (2016). Komplikacje wynikające z nieleczenia alergicznego nieżytu nosa. *Alergoprofil*, 12(2), 62–66.
  - Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Giménez-Arnau A, Kowalski ML, Simons FER, Maurer M, Ryan D, Scadding G. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: 1–24.
  - Zuberbier T., et al. „Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki”. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology* 7.1 (2020): 1–28.
  - Dadas-Stasiak, E., Kalicki, B., & Jung, A. (2010). Najczęściej występujące przyczyny i rodzaje alergii u dzieci w świetle aktualnej epidemiologii. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 2(6), 92–99.
  - Górski, P. (2007). Histamina – mediator najdłużej znany, do dziś niepoznany. *Alergia*, 4, 33–35.
  - Pawankar R., Canonica G. W., Holgate S. T., & Lockey R. F. (2011). *Biała Księga Alergii Światowej Organizacji Alergii 2011–2012 Streszczenie wykonawcze*. World Allergy Organization.
  - Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139–1150.
  - Torkildsen GL, Gomes P, Welch D et al. Evaluation of desloratadine on conjunctival allergen challenge-induced ocular symptoms. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1052–1059.
  - Desloratadyna, produkt Aeries roztwór doustny 0,5 mg/ml, charakterystyka produktu leczniczego, materiały dostępne on-line.
  - Materiały dostępne on-line: <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=1424>.
  - Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2009; 64: 1663–1670.
  - Kruszewski J, Grzelewska-Rzymowska I, Jutel M, Górski P. Lekki przeciwhistaminowe. W: Kruszewski J, Kowalski M, Kulus M (red.). *Standardy w alergologii*. Wydanie III. PTA – Termedia 2019; 163–175.
  - Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk A et al. Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77: 734–766.

Lek. Aleksandra Kupaj<sup>1</sup>, prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Dziecięcy Wojewódzkiego Szpitala Podkarpackiego im. Jana Pawła II w Krośnie

<sup>2</sup>Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy im. Ireny i Jana Rudników w Rabce-Zdroju

## Wpływ bilastyny na poprawę jakości życia u chorych z pokrzywką

*Effect of bilastine on the improvement of the quality of life in patients suffering from urticaria*

### Summary

Urticaria is a common allergic disease defined by the development of wheals, angioedema or both with severe itching. The disabling nature of urticaria can impair quality of life (QoL), disrupt sleep and have a negative impact on performance at work or school. The management of urticaria must point to a complete control of symptoms, taking into account tolerability and the patient quality of life. First-choice treatment are the second-generation H1 antihistamines with a better therapeutic index than the classic ones, even in the high, off-label dosage occasionally required in chronic urticaria. Bilastine, a novel new-generation antihistamine that is highly selective for the H1 histamine receptor with a well-documented efficacy and safety profile, which includes a rapid onset and prolonged duration of action, and less sedative potential than most other second-generation antihistamines.

**Keywords:** bilastine, antihistamines, urticaria, quality of life

**Słowa kluczowe:** bilastyna, leki przeciwhistaminowe, pokrzywka, jakość życia

Pokrzywka jest powszechną chorobą alergiczną z obecnością bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczynioruchowego, którym towarzyszy nasilony świąd. Jej objawy mogą znacząco pogorszyć jakość życia (QoL), zakłócić sen i mieć negatywny wpływ na wydajność w pracy lub szkole. Postępowanie w pokrzywce powinno obejmować pełną kontrolę objawów z uwzględnieniem tolerancji i jakości życia pacjenta. Leczeniem pierwszego wyboru są leki przeciwhistaminowe drugiej generacji H<sub>1</sub>, o lepszym indeksie terapeutycznym niż klasyczne, nawet w przypadku stosowania wysokich dawek wymaganych czasami w terapii przewlekłej pokrzywki. Bilastyna jest jednym z leków przeciwhistaminowych nowej generacji, wysoce selektywnym w stosunku do receptora histaminowego H<sub>1</sub>, o dobrze udokumentowanej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa, który obejmuje szybki początek i wydłużony czas działania oraz mniejszy potencjał sedacyjny w porównaniu do innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji.

Pokrzywka jest heterogenną grupą chorób skóry i tkanki podskórnej, których wspólnym objawem jest

obecność bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczynioruchowego. Nazwa łacińska, urticaria, pochodzi od nazwy rodzajowej pokrzywy zwyczajnej – *Urtica dioica*, której kontakt ze skórą powoduje powstanie zmian skórnych podobnych do bąbli pokrzywkowych. Jest powszechnym schorzeniem, a około 20% populacji doświadcza jej w ciągu całego życia<sup>[1-3]</sup>.

Typowy bąbel pokrzywkowy charakteryzuje się różnej wielkości uniesieniem w części centralnej (śródkórnym obrzękiem) wielkości od kilku milimetrów do kilku centymetrów, który zwykle otoczony jest różowym lub jasnoczerwonym rumieniem. Zmiany są dobrze odgraniczone, dość twarde i towarzyszy im nasilony świąd. Bąble pokrzywkowe mają charakter przemijający – pojawiają się zazwyczaj w ciągu kilku minut, szybko zanikają, a skóra wraca do prawidłowego wyglądu. Przewlekłość pokrzywki polega na nawracaniu wysiewów bąbli w różnych odstępach czasowych<sup>[2]</sup>.

W około 40% przypadków pokrzywce może towarzyszyć obrzęk naczynioruchowy, który dotyczy głębszych części skóry, tkanki podskórnej i/lub błon śluzowych, głównie w obrębie twarzy (okolica warg, powiek), kończyn, tułowia



NOWY PRODUKT Z BILASTYNĄ NA RYNKU!

# Bilagra

bilastyna

Celuje w objawy alergii



Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki<sup>1</sup>

20

**Bilagra 1 tabletkę dziennie** – skuteczna kontrola objawów przez 24 godziny<sup>1</sup>

20

**Bilagra** jest dostępna jako tabletki **20 mg** w opakowaniach **10 i 30 tabletek**

20 mg  
10 i 30  
tabletek



i okolicy narządów płciowych. Zmiany ustępują wolniej, zazwyczaj do 72 godzin, bez pozostawienia śladu<sup>[4,5]</sup>. W odróżnieniu od bąbli pokrzywkowych, obrzękowi naczynioruchowemu częściej niż świąd skóry towarzyszą ból i rozpiekanie.

### Klasyfikacja i patofizjologia pokrzywek

Klasyfikacja pokrzywek opiera się na czasie ich trwania oraz etiologii patofizjologicznej. Wyróżnia się pokrzywkę ostrą, która trwa do 6 tygodni, oraz postać przewlekłą, gdy objawy trwają dłużej niż 6 tygodni<sup>[2,6]</sup>. Pokrzywka ostra dotyka przeważnie dzieci i młodych dorosłych, ale może wystąpić w każdym wieku. Do czynników najczęściej indukujących pojawienie się objawów ostrej pokrzywki należą pokarmy, leki, infekcje oraz jady owadów błonkoskrzydłych<sup>[7]</sup>. Przebieg choroby może być łagodny i samoograniczający, ale z drugiej strony każda pokrzywka może też zapoczątkować groźną reakcję anafilaktyczną. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi EAACI/GA2LEN/EDF/WAO ze względu na etiologię pokrzywkę przewlekłą dzieli się na spontaniczną (gdy niemożliwe jest określenie czynnika sprawczego) oraz indukowaną (z obecnością określonych czynników wywołujących)<sup>[2,7]</sup>.

Złożony patomechanizm pokrzywki nie jest do końca wyjaśniony, ale przyjmuje się, że główną rolę w jej rozwoju odgrywają mastocyty i bazofile znajdujące się w skórze. Ich aktywację może wyzwać wiele czynników w mechanizmie immunologicznym (IgE-zależnym bądź IgE-niezależnym) oraz nieimmunologicznym (Tab. 1)<sup>[8]</sup>.

Aktywacja mastocytów i bazofilów wywołuje ich degranulację i uwolnienie mediatorów prozapalnych, a przede wszystkim histaminy, co powoduje zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych, wynaczynienie osocza i powstanie bąbla pokrzywkowego, a przez podrażnienie zakończeń nerwowych w skórze rozszerzenie naczyń krwionośnych i pojawienie się rumienia. W kolejnym etapie reakcji następuje napływ komórek prozapalnych do zmian pokrzywkowych<sup>[9]</sup>.

**Tabela 1.** Przyczyny pokrzywki

Reakcje IgE-zależne	Reakcje IgE-niezależne	Reakcje nieimmunologiczne
Aeroalergeny	Choroby autoimmunologiczne	Podniesienie temperatury wewnętrznej
Alergeny kontaktowe	Krioglobulinemia	Pseudoalergeny zawarte w żywności
Alergeny pokarmowe	Infekcje (bakteryjne, grzybicze, wirusowe)	Światło
Jad owadów błonkoskrzydłych	Chłoniak	Leki (bezpośrednia degranulacja komórek tucznych)
Leki (reakcja alergiczna)	Zapalenie naczyń	Bodźce fizyczne (zimno, ciepło miejscowe, wibracje, ciśnienie)
Infestacje pasożytnicze		Woda

### Leczenie pokrzywki

Najważniejsze elementy leczenia pokrzywki obejmują unikanie czynników wyzwalających, jeśli takowe zostaną zidentyfikowane, oraz czynników nasilających (tj. stres, alkohol), a w przypadku pokrzywki wtórnej leczenie choroby podstawowej. Lekami pierwszego rzutu są leki antyhistaminowe II generacji, w tym bohaterka niniejszego artykułu – bilastyna.

Jeśli standardowa dawka określona w charakterystyce produktu leczniczego nie powoduje poprawy (objawy utrzymują się przez 2–4 tygodni), należy ją zwiększyć – maksymalnie czterokrotnie (leczenie II rzutu)<sup>[2]</sup>. Jest to postępowanie niestandardowe, niezawarte w informacji o dawkowaniu podanej przez producentów leków (off-label). Warto podkreślić, że lepszym rozwiązaniem jest zwiększanie dawki dostupnych leków przeciwhistaminowych II generacji, które nie powodują sedacji, aż do 4-krotności dawki, zamiast łączenia różnych leków przeciwhistaminowych w tym samym czasie. Jeśli leczenie II linii również nie daje oczekiwanego efektu w ciągu kolejnych 2–4 tygodni, do leczenia dołącza się montelukast, omalizumab, a w dalszej kolejności cyklosporynę<sup>[10]</sup>.

### Wpływ pokrzywki na jakość życia

Pokrzywka, a przede wszystkim jej postać przewlekła, może wiązać się ze znaczym obniżeniem jakości życia pacjenta, oddziałując negatywnie na wiele sfer życia – witalność, sen, aktywność i życie społeczne. Z powodu stresu emocjonalnego pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną często odczuwają lęk, mają objawy depresji i zaburzenia somatyczne<sup>[11]</sup>. Warto również nadmienić, że bąble pokrzywkowe oraz obrzęk naczynioruchowy wpływają na wygląd pacjentów, a przez to negatywnie oddziałują na ich samopoczucie. Pokrzywka wiąże się też z obecnością bólu, dyskomfortu oraz zaburzeń snu, co może prowadzić do zmniejszenia wydajności pracy i nauki. W rezultacie obciążenie społeczne chorobą jest duże, zarówno pod względem bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów opieki zdrowotnej<sup>[11,12]</sup>. Ponadto pokrzywka bywa niewła-

ściwie leczona, na przykład przez długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów, co niesie ryzyko poważnych działań niepożądanych.

W najnowszych wytycznych podkreślono, że ważnym elementem badania podmiotowego jest używanie kwestionariuszy do obiektywizacji aktywności i nasilenia choroby. Pomagają one w ocenie wpływu choroby na jakość życia pacjenta oraz w monitorowaniu skuteczności terapii. Najpopularniejsza jest skala aktywności pokrzywki (UAS – Urticaria Activity Score), a aktualnie rekomendowana jest jej modyfikacja 7-dniowa (UAS7 – Urticaria Activity Score 7). System UAS7 opiera się na ocenie najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych pokrzywki, czyli bąbli i świądu dokumentowanych codziennie przez chorych, a następnie sumowaniu ocen z kolejnych 7 dni (Tab. 2)<sup>[2]</sup>. Analogicznie dla pacjentów z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym do oceny i monitorowania nasilenia choroby rekomendowana jest skala aktywności obrzęku naczynioruchowego (AAS – Angioedema Activity Score)<sup>[3]</sup>. Do kompleksowej oceny komfortu życia chorych z przewlekłą pokrzywką użyteczne są również inne skale: kwestionariusz jakości życia pacjenta z pokrzywką przewlekłą (CU-Q2oL – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire), który dostępny jest też w polskiej wersji językowej, kwestionariusz jakości życia chorych z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL – Angioedema Quality of Life Questionnaire), test kontroli pokrzywki (UCT – Urticaria Control Test) oraz wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI – Dermatology Life Quality Index). Warto przypomnieć, że śwιάd i ból są objawami subiektywnymi, a zmiany pokrzywkowe mają charakter przemijający i chory nie zawsze zostanie zbadany przez lekarza w momencie nasilenia choroby, co utrudnia klinicyście prowadzenie pacjentów z pokrzywką przewlekłą. Dlatego też w codziennej praktyce lekarskiej tak ważne jest wykorzystanie zwalidowanych skal do oceny aktywności choroby i jakości życia pacjentów, by podejmować właściwe decyzje terapeutyczne.

## W poszukiwaniu idealnego leku antyhistaminowego...

Przed wyborem farmakoterapii należy wziąć pod uwagę wiele istotnych czynników, m.in. skuteczność, bezpieczeństwo i opłacalność leczenia, preferencje pacjenta, cele leczenia, przewidywane przestrzeganie zaleceń oraz nasilenie choroby. Jakie więc właściwości powinien mieć „idealny” lek antyhistaminowy:

- ❑ silne i selektywne działanie blokujące receptory H<sub>1</sub>,
- ❑ szybki początek i długi czas działania,
- ❑ wysoka skuteczność w opanowywaniu objawów choroby,
- ❑ brak interakcji z innymi lekami (nie powinien być metabolizowany przez cytochrom P450),
- ❑ brak działania uspokajającego, kardiotoksycznego i aktywności antycholinergiczej,
- ❑ brak możliwości tachyfilaksji.

Niemalże wszystkie te cechy spełnia bilastyna – jeden z nowoczesnych leków antyhistaminowych II generacji o udokumentowanej skuteczności w leczeniu pokrzywki i dobrym profilu bezpieczeństwa.

## Bilastyna – charakterystyka leku

Bilastyna jest pochodną piperydiny, która wysoce swoiście wiąże się z receptorem H<sub>1</sub>, a jej powinowactwo do tego receptora jest wielokrotnie większe w porównaniu z innymi lekami antyhistaminowymi (pięciokrotnie od feksofenadyny i trzykrotnie od cetyryzyny)<sup>[4]</sup>. Jednocześnie na jej korzystny profil bezpieczeństwa wpływa brak oddziaływania na inne receptory związane z białkiem G, w tym muskarynowe, α<sub>1</sub>- i β<sub>2</sub>-adrenergiczne, które mogą być odpowiedzialne za działania niepożądane niektórych leków antyhistaminowych. Bilastyna wykazuje nie tylko działanie przeciwhistaminowe, ale też, podobnie jak desloratadyna, ma właściwości przeciwzapalne<sup>[5]</sup>.

Bilastyna stosowana doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga stężenie maksymalne we krwi

**Tabela 2.** Skala oceny nasilenia pokrzywki w modyfikacji 7-dniowej (UAS-7 – Urticaria Activity Score 7)

Punkty	Bąble	Śwιάd
0	Brak	Brak
1	Łagodne (<20 bąbli/24 h)	Łagodny (obecny, ale niedenerwujący, niekłopotliwy)
2	Umiarkowane (20–50 bąbli/24 h)	Umiarkowany (stanowiący problem, ale niezaburzający codziennej aktywności lub snu)
3	Ciężkie (>50 bąbli/24 h lub zajęta duża powierzchnia skóry)	Ciężki (nasilony śwιάd, ciężki do zniesienia, zaburzający codzienne funkcjonowanie i sen)
Suma punktów: 0–6 (oceny dokonuje się w ciągu 7 minionych dni)		

po około 60–90 minutach, proporcjonalne do zastosowanej dawki<sup>[6]</sup>. Jej dostępność biologiczna po podaniu doustnym w dawce 20 mg oceniona jest na 61%. Podawanie tego leku przez 14 dni nie wywołuje objawów kumulacji leku, a farmakokinetyka ma charakter liniowy. Czas półtrwania bilastyny wynosi około 4 godzin po podaniu dawki jednorazowej, a około 10–14 godzin dla bilastyny stosowanej w kolejnych dawkach (14 dni), co wynika z dwukompartimentowej dystrybucji i powolnej eliminacji leku z kompartmentu obwodowego.

Środek ten nie wchodzi w interakcje z układem enzymów wątrobowych (CYP450) ani jelitowych (CYP1A4, CYP3A4) i nie podlega istotnemu metabolizmowi w organizmie, co sugeruje, że ma bardzo niski potencjał interakcji lekowych. U chorych z upośledzoną czynnością nerek osoczowe stężenie bilastyny stosowanej w dawce terapeutycznej mieści się w zakresie stężeń bezpiecznych niezależnie od wartości współczynnika minutowego przesączania kłębuszkowego (GFR), więc nie wymaga modyfikacji dawki w przypadki niewydolności nerek. Bilastyna nie jest metabolizowana i jest wydalana w dużej mierze w niezmienionej postaci, co oznacza bezpieczeństwo jej stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, jednakże konieczne są dalsze obserwacje kliniczne w tej populacji chorych. Bilastyna jest zatem lekiem przeciwhistaminowym pierwszego wyboru u pacjentów, którzy przyjmują inne leki.

Wykazano spadek biodostępności bilastyny przy równoczesnym spożyciu soku grejpfrutowego, co wynika z indukcyjnego wpływu flawonoidów grejpfrutowych na jelitowy system białkowych transporterów przezblonowych. Przeciwny efekt zaobserwowano przy jednoczesnym podaniu bilastyny i inhibitorów glikoproteiny P-ketokonazolu, erytromycyny lub diltiazemu. Wzrost stężenia bilastyny był szczególnie istotny u pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy stosowali wyżej wymienione leki. Nie stwierdzono natomiast, by bilastyna podawana raz dziennie w dawce 20 mg przez 7 dni zwiększała działanie uspokajające lorazepamu w dawce 3 mg (ocenione w obiektywnych testach psychomotorycznych) u zdrowych ochotników ani nie wykazano dodatkowego wpływu na sprawność psychomotoryczną pacjentów przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu<sup>[6]</sup>. Ponadto wykazano, że bilastyna nie zaburza zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych zarówno po podaniu pojedynczych, jak i wielokrotnych dawek i może być bezpiecznie stosowana podczas prowadzenia samochodu w dawkach do 40 mg<sup>[7]</sup>.

Za wyborem bilastyny spośród innych leków antyhistaminowych przemawia wysoka selektywność wobec receptora histaminowego H<sub>1</sub>, a niewielkie powinowactwo do po-

zostałych receptorów dla innych amin i peptydów. Dzięki tej dużej selektywności bilastyna wywołuje znacznie mniej działań niepożądanych niż inne leki z tej grupy. Jej profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest przewidywalny i stosunkowo mało modyfikowalny przez takie czynniki, jak niedojrzałość organizmu czy wielolekowość, co bardzo mocno przemawia na jego korzyść. Ponadto w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Graffa i wsp. wykazano, że bilastyna, zarówno w dawkach terapeutycznych (20 mg), jak i wyższych (100 mg), nie wpływa na repolaryzację serca, a przez to nie zmienia morfologii załamka T ani długości odstępu QT<sup>[8]</sup>.

### Terapia bilastyną a ocena jakości życia chorych z pokrzywką

Terapia lekami antyhistaminowymi wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym sedatywnego, co bywa na tyle uciążliwe, że chorzy samodzielnie odstawiają lek lub ograniczają jego stosowanie tylko do sytuacji nasilenia objawów. Liczne prace wskazują na negatywny wpływ tych leków na sprawność psychomotoryczną i koncentrację uwagi, co znacząco obniża jakość życia chorych. Brak ubocznego działania sedatywnego należy zatem do najważniejszych właściwości leków, zwłaszcza w razie konieczności stosowania dawek wyższych niż standardowe, i powinno być podstawowym kryterium doboru preparatu w terapii pokrzywki przewlekłej. Wśród leków przeciwhistaminowych II generacji występują spore różnice w ich tolerancji przez chorych, czego dowodem jest m.in. wynik dużego, wieloośrodkowego badania klinicznego prof. Kuny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bilastyny i cetyryzyny wobec placebo. Jak pokazały wyniki badania, zmęczenie (efekt uboczny terapii lekami antyhistaminowymi) występowało aż 12 razy częściej wśród pacjentów stosujących cetyryzynę niż wśród stosujących bilastynę, a redukcja częstości występowania zmęczenia w grupie bilastyny wyniosła aż 91%<sup>[9]</sup>.

Wiele badań klinicznych wykazało, że bilastyna jest skuteczna nie tylko w łagodzeniu objawów, ale także poprawia jakość życia pacjentów<sup>[20–22]</sup>. W pracy Hide'a i wsp. do oceny skuteczności terapii i jakości życia chorych podczas terapii bilastyną wykorzystano DLQI, czyli wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych. Poprawa była obserwowana w globalnym wyniku DLQI, a także w poszczególnych częściach kwestionariusza<sup>[20]</sup>. W retrospektywnym badaniu De'a w populacji indyjskiej ogólny wskaźnik przestrzegania zaleceń wyniósł 100%, żaden pacjent nie doświadczył poważnych działań niepożądanych ani nie przerwał leczenia, co potwierdza dobrą tolerancję długoterminowego leczenia bilastyną<sup>[23]</sup>.

## Podsumowanie

W ostatnich latach ocena jakości życia stała się nie tylko priorytetowym problemem, a wręcz niezbędnym wymogiem w badaniach klinicznych nad oceną skuteczności leczenia, szczególnie chorób alergicznych. Terapia bilastyną skutkuje złagodzeniem objawów pokrzywki, a także poprawą jakości życia. Przyczynia się do tego dobra tolerancja zarówno w dawkach standardowych, jak i większych niż terapeutyczne, mniejsze działanie sedatywne w porównaniu do innych leków antyhistaminowych drugiej generacji i brak działania kardi toksycznego. Ze względu na swoje właściwości farmakokinetyczne, skuteczność i profil bezpieczeństwa bilastyna jest wartym uwagi lekiem w terapii pokrzywki.

## Piśmiennictwo:

1. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C. i wsp.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317–30.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. i wsp.: Wytyczne EAA/CI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7, 1: 1–28.
3. Kasperska-Zajac A., Jagodzińska J.: Etiopatogeneza i diagnostyka pokrzywki przewlekłej. *Alergia Astma Immunologia* 2012, 17 (1): 5–10.
4. Panaszek B., Pawłowicz R.: Pokrzywki i obrzęk naczynioruchowy. A.M. Fal (red): *Alergia, choroby alergiczne, astma. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2011; t. II. 327–349.
5. Pawliczak R.: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Pawliczak R. (red) *Alergologia. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań* 2013. 193–204.
6. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. i wsp.: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol US Am Acad Allergy Asthma Immunol* 2014;133:1270–7.
7. Nowicki R (red.). *ABC pokrzywki. Pokrzywka w pytaniach i odpowiedziach. Poznań: Termedia, 2017*
8. Tabela – Schaefer P.: Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2017;95:717–24.
9. Hennino A., Bérard F., Guillot I. i wsp.: Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30(1):3–11.
10. Marynowski M., Brząkalska O., Kardas G. i wsp.: Leczenie pokrzywki w świetle najnowszych wytycznych EAA/CI/GA2LEN/EDF/WAO. *TERAPIA Alergologia*, 4/2019; 100–102.
11. Staubach P., Dechene M., Metz M. i wsp.: High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91:557–561.
12. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W. i wsp.: *WAO White Book on Allergy: Update 2013, Executive Summary. Milwaukee, WI: World Allergy Organization; 2013.*
13. Weller K.G., Magerl M., Tohme N. i wsp.: Development, validation and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013; 68: 1185–92.
14. Corcostegui R. i wsp.: Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D*, 2005. 6(6): p. 371-84.
15. Corcostegui, R. i wsp.: In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D*, 2006. 7(4): p. 219–3.
16. FaesFarma, *Bilastine Clinical Overview*, 2010.
17. Conen S., Theunissen E. L., Van Oers A. C. i wsp.: Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2011, 25(11), 1517–1523.
18. Graff C., Struijk J. J., Kanters J. K. I wsp.: Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clinical drug investigation* 2012, 32(5), 339–351.
19. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. i wsp.: Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2009.
20. Hide M., Yagami A., Togawa M. i wsp.: Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria: A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. *Allergol Int.* 2017;66:317–25.
21. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. i wsp.: Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy.* 2010;65:516–28.
22. Jáuregui I., Bartra J., del Cuvillo A. i wsp.: Bilastine and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21 Suppl 3:16–23.
23. De A., Godse K., Dhoot D, Sarda A.: Real-Life Experience of Efficacy and Safety of Bilastine in the Refractory Cases of Chronic Spontaneous Urticaria and its Effect on the Quality of Life of Patients. *Indian J Dermatol.* 2021;66(2):159–164.

Mgr farm. Katarzyna Molińska, mgr Joanna Molińska, dr n. med. Izabela Kupryś-Lipińska  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

## Dupilumab w terapii astmy oskrzelowej i atopowego zapalenia skóry

### *Dupilumab in the treatment of bronchial asthma and atopic dermatitis*

#### **Summary**

Monoclonal antibodies are now quite commonly used in the treatment of type 2 inflammatory diseases, including atopic such as atopic dermatitis (AD) or allergic bronchial asthma. It is estimated that asthma affects up to 300 million people worldwide, and the prevalence of AD in industrialized countries has tripled over the past three decades, affecting around 10% of adults and up to 30% of the pediatric population<sup>[1]</sup>. Not only is the incidence of these diseases increasing in the world, but also the degree of their severity, which often makes the standard treatment ineffective and does not allow satisfactory control of the disease to be achieved. This fact forces the necessity to constantly modify the therapy and leads to the search for a more personalized and possibly causal treatment, the more so as many of these diseases often coexist. An example of a monoclonal antibody used in allergology is dupilumab, which has been registered in Poland for the treatment of bronchial asthma and atopic dermatitis, as well as for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP).

**Keywords:** dupilumab, bronchial asthma, atopic dermatitis, biological therapy

**Słowa kluczowe:** dupilumab, astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry, terapia biologiczna

Przeciwciała monoklonalne są obecnie dość powszechnie stosowane w terapii chorób zapalnych typu 2, w tym atopowych, takich jak atopowe zapalenie skóry (AZS) czy alergiczna astma oskrzelowa. Szacuje się, że astma dotyka nawet 300 milionów ludzi na całym świecie, a częstość występowania AZS w krajach uprzemysłowionych w ciągu ostatnich trzech dekad potroiła się, dotykając około 10% dorosłych i nawet do 30% populacji dziecięcej<sup>[1]</sup>. Na świecie wzrasta nie tylko częstość występowania tych chorób, ale również stopień ich nasilenia, co niejednokrotnie sprawia, że zastosowane leczenie standardowe jest nieskuteczne i nie pozwala osiągnąć satysfakcjonującej kontroli choroby. Fakt ten wymusza konieczność ciągłych modyfikacji terapii oraz skłania do poszukiwania bardziej spersonalizowanego i w miarę możliwości przyczynowego leczenia, tym bardziej, że wiele z tych chorób nierzadko współwystępuje ze sobą. Przykładem przeciwciała monoklonalnego stosowanego w alergologii jest dupilumab, który w Polsce uzyskał rejestrację do leczenia astmy oskrzelowej oraz AZS, a także przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa – CRSwNP (Rycina 1).

### **Farmakokinetyka i farmakodynamika**

Dupilumab wyróżnia się spośród innych zarejestrowanych w alergologii przeciwciał monoklonalnych tym, że jest w pełni ludzkim, a nie humanizowanym, rekombinowanym przeciwciałem klasy IgG4 otrzymywanym dzięki wykorzystaniu techniki rekombinacji DNA w komórkach jaja chomika chińskiego. Jego mechanizm działania jest dwutorowy i obejmuje zablokowanie sygnalizacji za pośrednictwem interleukiny 4 (IL-4) i interleukiny 13 (IL-13). Dupilumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora dla IL-4. Łączy się z receptorami typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C), blokując sygnalizację związaną z interleukiną 4. Ponadto hamuje przekazywanie sygnałów zarówno przez IL-4, jak i IL-13 na skutek połączenia z receptorami typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). Interleukiny te są kodowane przez sąsiednie geny, mają też wspólne podjednostki receptora i cząsteczki sygnałowe, co prowadzi do częściowo nakładających się efektów aktywacji komórek. Jednak występuje też szereg odmiennych i unikalnych dla każdej interleukiny odpowiedzi biolo-



**SKUTECZNOŚĆ LECZENIA**

**OSIĄGNIĘTA ULGA**

## PRODUKT LECZNICZY DUPIXENT WSKAZANY JEST

- ▶ W LECZENIU UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY U DOROSŁYCH I MŁODZIEŻY W WIEKU 12 LAT I STARSZEJ, KTÓRZY KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OGÓLNEGO<sup>1</sup>
- ▶ W LECZENIU CIĘŻKIEGO ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY U DZIECI W WIEKU OD 6 DO 11 LAT, KTÓRE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA OGÓLNEGO<sup>1</sup>

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny IL-4 i interleukiny IL-13<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego

**sanofi**

**REGENERON**

**DUPIXENT<sup>®</sup>**  
(dupilumab)  
DŁUGOTRWALA KONTROLA

© 2020 Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. MAT-PL-2201945-1.0-09/2022.

Reklama stanowi całość wraz ze skróconą informacją o leku znajdującą się na stronach 84-85



gicznych<sup>[2,3]</sup>. Obie interleukiny są wydzielane przez limfocyty Th<sub>2</sub>, komórki tuczne, eozynofile czy bazofile. W ostatnich latach zidentyfikowano również inne komórki układu odpornościowego zdolne do wydzielania IL-4 i IL-13, w tym aktywowane wrodzone komórki limfoidalne typu 2 (iLC2), którym obecnie przypisuje się jedną z kluczowych ról w patogenezie astmy. Aktywacja obu cytokin prowadzi do pobudzenia różnicowania komórek B i komórek plazmatycznych, zwiększenia produkcji przeciwciał IgE, a także zmiany klasy syntezowanych przeciwciał w kierunku IgE oraz nasilenia ekspresji MHC II<sup>[3-5]</sup>. IL-13 pośredniczy w procesach przebudowy tkanek, prowadząc do nadmiernego wydzielania śluzu przez komórki kubkowe, inicjując zwłóknienia i zmiany w mięśniach gładkich, a także nadreaktywności dróg oddechowych<sup>[6]</sup>. Ze względu na zdolność do hamowania zapalenia typu 1 IL-4 i IL-13 były początkowo klasyfikowane jako cytokiny „przeciwzapalne”, niestety jak się okazało silnie inicjują procesy zapalne typu 2 stanowiące podłoże patologicznych zmian w chorobach alergicznych<sup>[3,4]</sup>. Receptory typu I i II znajdują się na niemal wszystkich komórkach organizmu, a ich ekspresja zmienia się podczas choroby, co potwierdza istotną rolę sygnalizacji przekazywanej za pośrednictwem IL-4 i IL-13, a także wpływ jej hamowania na organizm, zwiększając tym samym zainteresowanie wykorzystaniem inhibitorów tych szlaków w leczeniu chorób zapalnych typu 2.

W Polsce przykładem takiego leku jest dupilumab, który uzyskał rejestrację w dwóch dawkach wynoszących odpowiednio 200 mg lub 300 mg w 2 ml roztworu w postaci ampułkostrzykawk lub autostrzykawk. Aplikuje się go podskórnym w udo lub brzuch, ewentualnie w ramię, gdy iniekcja jest wykonywana przez drugą osobę, np. pielęgniarkę. Maksymalne stężenie leku w surowicy po podaniu podskórnym jest osiągane po 3–7 dniach od podania, natomiast jego biodostępność waha się w przedziale od 61% do 64% i nie różni się u pacjentów z różnym rozpoznaniem klinicznym, tj. astma, AZS czy CRSwNP. Stosunkowo nieduża, wynosząca 4,6 l, objętość dystrybucji wskazuje, że dupilumab podlega przede wszystkim dystrybucji w układzie naczyniowym, natomiast jego metabolizm zachodzi głównie w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i polega na rozkła-

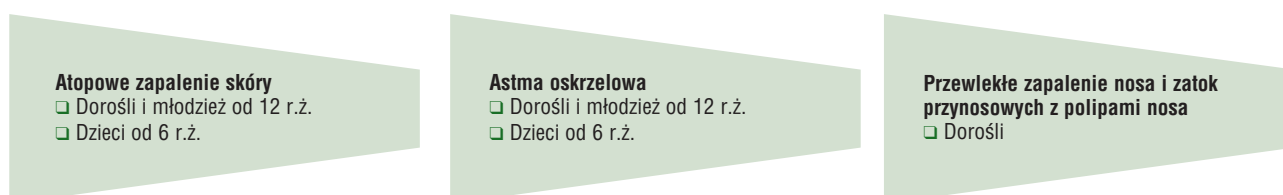
dzie proteolitycznym do niewielkich peptydów i aminokwasów, przy czym ma on miejsce nie tylko w komórkach wątroby, ale w całym organizmie. Fakt ten sprawia, że terapia dupilumabem nie wymaga modyfikacji u pacjentów z niewydolnością wątroby, z wyjątkiem ciężkich zaburzeń. Pierwotna cząsteczka leku ma też dość dużą masę cząsteczkową, dlatego – podobnie jak w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych – nie ulega filtracji kłębuszkowej i nie obciąża nerek u pacjentów z ich dysfunkcją<sup>[2,7]</sup>.

## Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą chorobą skóry o wieloczynnikowej patogenezie, na którą składa się współdziałanie dysfunkcji bariery naskórkowej, genetyki pacjenta, zaburzeń immunologicznych oraz czynników środowiskowych. AZS jest bardzo niejednorodną jednostką kliniczną obejmującą złożone spektrum endotypów w różnych grupach pacjentów i wykazującą różnice w fenotypie klinicznym między populacją dzieci i dorosłych. U pacjentów z AZS dochodzi do nasilenia odpowiedzi immunologicznych typu 2, zaburzeń bariery skórnej oraz nasilonej kolonizacji przez *Staphylococcus aureus*. Zmiany mogą obejmować znaczną powierzchnię ciała i często towarzyszy im bardzo uporczywy świąd, znacznie pogarszający jakość snu, a w konsekwencji również jakość życia takich pacjentów, zwłaszcza ze znacznym nasileniem choroby.

Dupilumab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym do leczenia średniego do ciężkiego stopnia atopowego zapalenia skóry u dorosłych (w 2017 r.), młodzieży od 12 r.ż. (w 2019 r.) oraz u dzieci od 6 do 11 lat (w 2020 r.), u których terapia miejscowa nie pozwala uzyskać odpowiedniej kontroli choroby lub jest niewskazana<sup>[8]</sup>. W Polsce jest zarejestrowany do leczenia dorosłych oraz młodzieży od 12 r.ż. z umiarkowanym do ciężkiego AZS, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, oraz u dzieci od 6 do 11 lat z ciężką postacią AZS<sup>[7]</sup>. Zaleca się, aby u dorosłych terapię rozpocząć od podania dawki nasycającej wynoszącej 600 mg, podanej w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg, a następnie co dwa tygodnie wstrzykiwać po 300 mg. U dzieci

**Ryc. 1.** Wskazania rejestracyjne i grupy wiekowe dla dupilumabu<sup>[7]</sup>





DUPIXENT®

PROSTA DROGA

DO KONTROLI ASTMY

Dupixent jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4 i IL-13 dzięki czemu **zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.**<sup>(1)</sup>



IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak astma, atopowe zapalenie skóry, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa.<sup>(1)</sup>

## PRODUKT LECZNICZY DUPIXENT WSKAZANY JEST:

- » jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej,
- » jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u dzieci w wieku od 6 do 11 lat.<sup>(1)</sup>

<sup>1</sup> Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego

sanofi

REGENERON

© 2020 Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
Wszelkie prawa zastrzeżone.  
MAT-PL-2201945-1.0-09/2022.

Reklama stanowi całość wraz ze skróconą informacją o leku znajdującą się na stronach 84-85

DUPIXENT®  
(dupilumab)

i młodzieży dawkowanie jest uzależnione nie tylko od wieku, ale również masy ciała i zostało przedstawione w tabeli 1<sup>[7]</sup>.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii dupilumabem w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami zostało sprawdzone w badaniu CHRONOS, które objęło 740 dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS randomizowanych 3:3:1 do otrzymywania podskórnie 300 mg leku co tydzień, 300 mg co 2 tygodnie lub placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Wszyscy chorzy biorący udział w CHRONOS (badanie III fazy) stosowali jednocześnie miejscowe kortykosteroidy o niskiej lub średniej sile działania. W trakcie leczenia zaobserwowano zmiany w parametrach laboratoryjnych, w tym zmniejszenie liczby neutrofilii i płytek krwi poniżej normy, które były przemijające i powracały do poziomów zbliżonych do wartości wyjściowych podczas leczenia w ramach badania. Nie były one też związane z żadnymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi. Uzyskano natomiast poprawę kliniczną i znacznie lepszą kontrolę choroby<sup>[9]</sup>.

Simpson i wsp.<sup>[10]</sup> przeprowadzili dwa identyczne, niezależne, randomizowane i podwójnie zaślepione badania trzeciej fazy (SOLO1 i SOLO2) z udziałem dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od stopnia umiarkowanego do ciężkiego, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia miejscowego. Do badania SOLO1 włączono 671 pacjentów, a do SOLO2 708 chorych, których podzielono na 3 grupy otrzymujące podskórnie przez 16 tygodni odpowiednio 300 mg dupilumabu co tydzień albo taką samą dawkę dupilumabu co drugi tydzień na przemian z placebo lub samo placebo co tydzień, przy czym pacjenci w grupach dupilumabu w pierwszym dniu badania otrzymywali dawkę nasycającą wynoszącą 600 mg. W trakcie badania niedozwolone było zastosowanie ogólnoustrojowych leków (tj. systemowe glikokortykosteroidy czy niesteroidowe leki immunosupresyjne), z wyjątkiem sytuacji ratunkowych, co skutkowało jednak natychmiastowym przerwaniem leczenia w badaniu. Można było natomiast w sytuacjach nagłych w celu opanowania zaostrzenia objawów zastosować leki miejscowe. W grupach otrzymujących dupilumab zaobserwowano zmniejszenie

świądu i objawów lęku oraz zaburzeń depresyjnych, a także odnotowano polepszenie jakości życia badanych oraz poprawę szeregu wskaźników obiektywnie odzwierciedlających objawy atopowego zapalenia skóry. Działania niepożądane częściej występowały w grupie leczonej przeciwciałem monoklonalnym w porównaniu z placebo i obejmowały głównie reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zapalenie spojówek, głównie u dorosłych<sup>[10]</sup>, i zapalenie nosogardzieli, przede wszystkim u dzieci<sup>[9]</sup>. W grupie placebo nieznacznie większa była częstość zakażeń skóry, a w każdej grupie zakażenia/infekcje pojawiały się z podobną częstotliwością<sup>[10]</sup>. Ponadto u chorych z AZS leczonych dupilumabem zaobserwowano dość często występowanie innych dermatoz, w tym zmian podobnych do łuszczycy, a powikłania oczne obejmowały dodatkowo zapalenie powiek, zapalenie rogówki, świąd i suchość oczu. W literaturze pojawiają się też doniesienia o nowych przypadkach rozpoznania lub nasilenia już obecnego łysienia plackowatego<sup>[11]</sup>.

Powyższe dane odnoszą się do wyników uzyskanych w trakcie rejestracyjnych badań klinicznych i znalazły również potwierdzenie w danych klinicznych prowadzonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej, co w swojej pracy podsumował Kamata i wsp. Zauważyli oni również, że powikłania oczne w rzeczywistości występują częściej niż w badanych klinicznych (do 62% vs 8–22%), zwłaszcza zapalenie spojówek<sup>[12]</sup>. Należy jednak podkreślić, że ogólnie działania niepożądane w trakcie terapii dupilumabem występowały stosunkowo rzadko, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego i zwykle nie było przyczyną przerwania leczenia. Mimo tego w Polsce refundacją objęte jest niestety tylko leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u pacjentów od 18 r.ż., choć wskazania rejestracyjne dupilumabu w zakresie AZS są znacznie szersze.

## Astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa jest kolejną złożoną i niejednorodną jednostką chorobową o podłożu Th<sub>2</sub>-zależnym związaną z przewlekłym stanem zapalnym, nadreaktywnością dróg oddechowych i zmianami strukturalnymi w ich obrębie pro-

**Tabela 1.** Dawkowanie dupilumabu u pacjentów z AZS<sup>[7]</sup>

Wiek pacjenta	Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki
6–11 lat	15 kg–60 kg	300 mg (1 × 300 mg) 1. dnia, następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co 4 tygodnie, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia
	≥60 kg	600 mg (2 × 300 mg)	300 mg co 2 tygodnie
12–17 lat	<60 kg	400 mg (2 × 200 mg)	200 mg co 2 tygodnie
	≥60 kg	600 mg (2 × 300 mg)	300 mg co 2 tygodnie
≥18 lat	–	600 mg (2 × 300 mg)	300 mg co 2 tygodnie

wadzącymi do przebudowy (remodelingu) dróg oddechowych. Klinicznie charakteryzuje się występowaniem duszności, świszczącego oddechu, kaszlu i ucisku w klatce piersiowej.

W ciągu ostatnich dwóch dekad zidentyfikowano kilka fenotypów astmy uwarunkowanych odrębnymi mechanizmami molekularnymi<sup>[6]</sup>. Wskazaniem do zastosowania dupilumabu jest uzupełniające leczenie podtrzymujące ciężkiej astmy oskrzelowej z zapaleniem typu 2 ze zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i/lub zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu ( $FeNO$ ) u dorosłych i młodzieży od 12 r.ż., u których nie uzyskano wystarczającej kontroli choroby za pomocą dużych dawek wziewnych kortykosteroidów oraz innego leku przeznaczonego do terapii podtrzymującej. Jest on również dopuszczony do leczenia dzieci od 6 r.ż. do 11 r.ż. w analogicznej sytuacji klinicznej, z tą różnicą, że już brak skuteczności średnich dawek wziewnych kortykosteroidów pozwala na jego zastosowanie, co znajduje potwierdzenie w Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>[7]</sup> zaktualizowanej przez Europejską Agencję Leków (EMA) 13 maja 2022 r. Również w maju bieżącego roku dupilumab dołączył do grupy leków biologicznych objętych programem lekowym NFZ w leczeniu chorych z ciężką postacią astmy, niestety na chwilę obecną zgodnie z załącznikiem B.44 najmłodsza grupa wiekowa nie może jeszcze skorzystać z tej możliwości leczenia w ramach refundacji<sup>[7,13]</sup>. Zalecany schemat dawkowania dupilumabu u pacjentów od 12 r.ż. z astmą ciężką to dawka początkowa 400 mg podana w dwóch wstrzyknięciach po 200 mg, a następnie 200 mg co dwa tygodnie. Jeśli pacjent równocześnie wymaga terapii doustnymi glikokortykosteroidami lub z astmą współwystępuje umiarkowane do ciężkiego AZS lub u dorosłego współwystępuje CRSwNP, to dawka początkowa wynosi 600 mg ( $2 \times 300$  mg), a następnie 300 mg co dwa tygodnie. Dawkowanie w astmie ciężkiej w najmłodszej grupie wiekowej zostało przedstawione w tabeli 2.

Skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu u pacjentów z ciężką astmą zależną od doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) ocenił Rabe i wsp. w projekcie LIBERTY ASTHMA VENTURE. Było to międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo badanie obejmujące

210 pacjentów z astmą oskrzelową leczonych dGKS, którym przed randomizacją przez okres 3–10 tygodni ustalono skuteczną dawkę sterydu doustnego, a następnie poddano losowemu przydziałowi do grupy otrzymującej dodatkowo dupilumab (najpierw 600 mg w pierwszym dniu, potem 300 mg) lub placebo co 2 tygodnie przez okres 24-tygodniowej interwencji. Czas ten został podzielony na: 4-tygodniowy okres indukcji, w którym dostosowana dawka dGKS była kontynuowana; 16-tygodniowy (4–20 tygodnia), kiedy dawka dGKS była zmniejszana zgodnie z protokołem co 4 tygodnie; oraz 4-tygodniowy okres podtrzymywania, kiedy to dawka dGKS ustalona w 20. tygodniu interwencji była kontynuowana. Do badania zakwalifikowano pacjentów od 12 r.ż., którzy oprócz dGKS stosowali również terapię inhalacyjną wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów w połączeniu z maksymalnie dwoma innymi lekami kontrolującymi astmę, tj. antagonistą receptora leukotrienu i/lub  $\beta_2$ -agonista. W 24. tygodniu 52% pacjentów z grupy dupilumabu nie stosowało doustnych glikokortykosteroidów w porównaniu z 29% w grupie placebo. Ponadto podawanie dupilumabu pozwoliło na zwiększenie wartości  $FEV_1$  oraz prawie 60% spadek liczby zaostrzeń w porównaniu do grupy placebo. Korzyści były jeszcze większe u osób, które miały wyższą wyjściową liczbę eozynofili we krwi. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach, a najczęściej zgłaszanymi były wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, przejściowe podwyższenie liczby eozynofiliów we krwi oraz reakcje w miejscu podania<sup>[14]</sup>. Sher i wsp. przedstawili wyniki badania TRAVERSE stanowiącego przedłużenie obserwacji u pacjentów, którzy ukończyli badanie VENTURE. Było to wielośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte badanie kontynuujące podawanie 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez okres do 96 tygodni u chorych w wieku  $\geq 12$  lat z ciężką astmą zależną od doustnych glikokortykosteroidów. Zakwalifikowano do niego 97 pacjentów leczonych dupilumab/dupilumab i placebo/dupilumab z badania VENTURE. Uzyskane wyniki wykazały, że dalsze stosowanie dupilumabu pozwoliło utrzymać zmniejszone dawki dGKS uzyskane w macierzy-

**Tabela 2.** Dawkowanie dupilumabu u pacjentów z astmą ciężką<sup>[7]</sup>

Wiek pacjenta	Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa i kolejne
6–11 lat	15 kg do mniej niż 30 kg 30 kg do mniej niż 60 kg 60 kg lub więcej	100 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie 200 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie 200 mg co 2 tygodnie
$\geq 12$ lat	– –	600 mg ( $2 \times 300$ mg) lub 300 mg co 2 tygodnie (u pacjentów na dGKS lub z AZS lub z CRSwNP) 400 mg ( $2 \times 200$ mg) lub 200 mg co 2 tygodnie

stym badaniu oraz uzyskać dalszą redukcję dawki dGKS, przy jednoczesnym niskim wskaźniku liczby zaostrzeń oraz poprawie czynności płuc<sup>[15]</sup>.

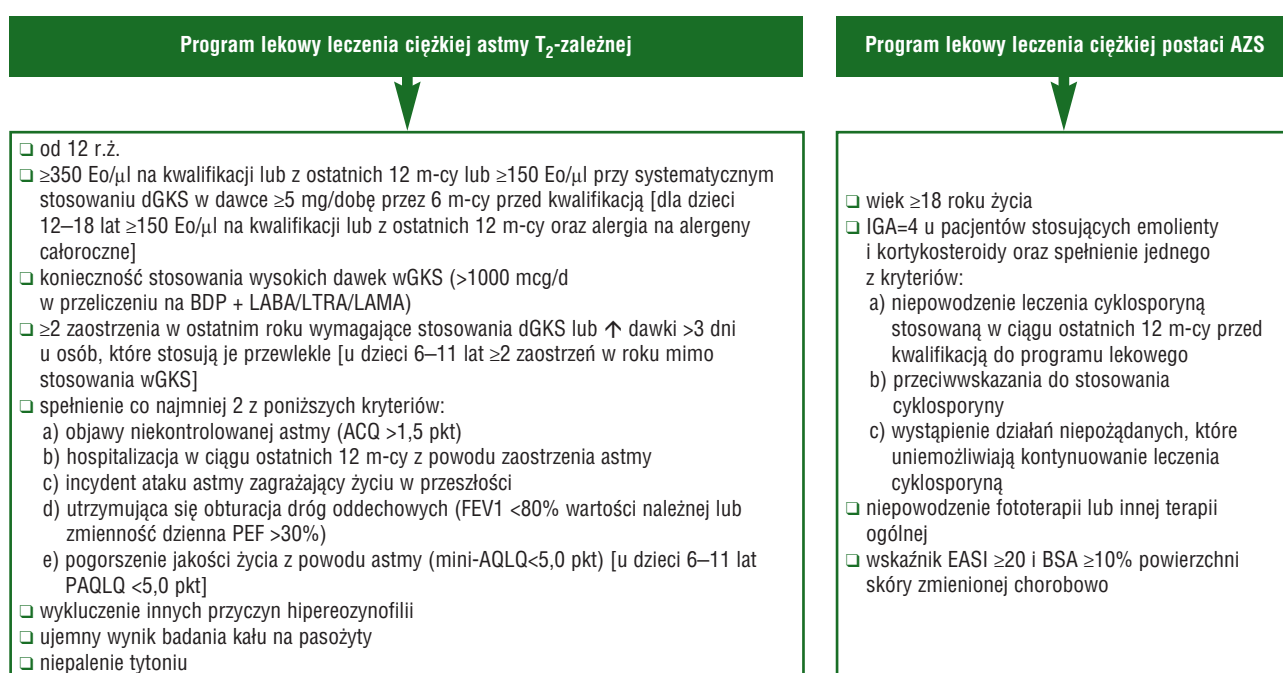
## Podsumowanie

Choroby atopowe są złożoną i niejednorodną grupą o szerokim zakresie fenotypów i endotypów, dlatego podejście terapeutyczne powinno być obecnie jak najbardziej spersonalizowane pod kątem indywidualnego pacjenta i ukierunkowane na występujący u niego fenotyp i/lub endotyp. Dotychczasowe postępowanie terapeutyczne w AZS zależy od wieku pacjenta i ciężkości choroby. Wymaga wielotorowego podejścia uwzględniającego kontrolowanie stanu zapalnego (działanie przeciwzapalne), świądu (działanie przeciwswiądowe), nadkażenia bakteryjnego (działanie przeciwbakteryjne) oraz odbudowę bariery skórnej (zastosowanie emolientów). Leczenie miejscowe atopowego zapalenia skóry może być niewystarczająco skuteczne, zwłaszcza w cięższych stopniach choroby, a tradycyjne farmakoterapie ogólnoustrojowe powodują liczne działania niepożądane, wykazując nawet działania toksyczne. Sytuacja wygląda podobnie w przypadku ciężkiej astmy oskrzelowej, dlatego istnieje duża potrzeba wdrożenia skutecznej i bezpiecznej terapii długoterminowej u takich pacjentów, w związku z czym dupilumab wydaje się idealnym kandydatem spełniającym oba te warunki. Dostępne dane wskazują jednoznacznie, że dupilumab wykazuje bardzo dobry profil

bezpieczeństwa, a korzyści z jego stosowania stanowiąc przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Terapia tym przeciwciałem monoklonalnym pozwala na redukcję dawki doustnych glikokortykosteroidów, zmniejszenie liczby zaostrzeń oraz poprawę kontroli choroby u pacjentów z astmą oskrzelową. Również u pacjentów z AZS można było zaobserwować polepszenie jakości życia w związku ze zmniejszeniem świądu i poprawą jakości snu, co rzutowało także na zmniejszenie odczuwania lęku.

Warto podkreślić, że dupilumab uzyskał obecnie nowe wskazanie, tj. leczenie astmy oskrzelowej u dzieci od 6 do 11 r.ż. Ponadto od maja tego roku został dopuszczony do stosowania w astmie oskrzelowej u pacjentów od 12 r.ż. w ramach programu lekowego NFZ dotyczącego leczenia astmy ciężkiej (wcześniej program dotyczył tylko atopowego zapalenia skóry u pacjentów od 18 r.ż.), poszerzając grono już obecnych tam przeciwciał monoklonalnych i dając nowe możliwości terapeutyczne. Programy lekowe są prowadzone w specjalistycznych ośrodkach, których aktualna lista z podziałem na województwa znajduje się na stronie internetowej NFZ, a kryteria kwalifikacji do nich przedstawia rycina 2<sup>[13,17,18]</sup>. W czerwcu 2022 r. dupilumab został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy lek biologiczny dla dzieci od 6. miesiąca życia do 5 lat w terapii AZS od stopnia umiarkowanego do ciężkiego. EMA jest w trakcie rozpatrywania wniosku regulacyjnego dla tego wskazania<sup>[19]</sup>. Ponadto w maju 2022 FDA zatwierdziła dupilumab do leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych i dzieci od 12 r.ż. i masie ciała co najmniej 40 kg<sup>[20]</sup>.

**Ryc. 2.** Kryteria kwalifikacji pacjentów do programów lekowych NFZ z zastosowaniem dupilumabu<sup>[13,17,18]</sup>



## Piśmiennictwo:

1. Li Z., Radin A., Li M. et al.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 Aug;9(6):742–755.
2. Molińska K., Kupryś-Lipińska I.: Farmakokinetyka i farmakodynamika terapii biologicznych stosowanych w alergologii. *Terapia* 2022; 4(411): 106–111.
3. Czarny J., Sroka-Tomaszewska J., Nowicki RJ.: Dupilumab w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Świat Medycyny i Farmacji* 2021; 11/12(244): 24–30.
4. McCormick SM, Heller NM.: Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine.* 2015 Sep;75(1):38–50.
5. Kupryś I., Kuna P.: Regulacja syntezy immunoglobuliny E. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1997; 51 (6): 651–682.
6. Ricciardolo FLM, Bertolini F., Carriero V.: The Role of Dupilumab in Severe Asthma. *Biomedicines.* 2021 Aug 27;9(9):1096.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 08.08.2022].
8. Salvati L., Cosmi L., Annunziato F.: From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 26;22(19):10381.
9. Wollenberg A., Beck L.A., Blauvelt A, et al.: Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020 May;182(5):1120–1135.
10. Simpson EL., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al.: SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2335–2348.
11. Narla S., Silverberg J.I., Simpson E.L.: Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Mar;86(3):628–636.
12. Kamata M., Tada Y.: A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov.* 2021 Jul 30;1(3):100042.
13. Załącznik B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy. Ministerstwo Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 05.09.2022].
14. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., et al.: Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2475–2485.
15. Sher L.D., Wechsler M.E., Rabe K.F., et al.: Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVERSE Trial. *Chest.* 2022 Jul;162(1):46–55.
16. Wechsler M.E., Ford L.B., Maspero J.F., et al.: Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2022 Jan;10(1):11–25.
17. Molińska J., Kupryś-Lipińska I.: Terapie biologiczne w alergologii w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia. *Terapia* 2022; 4(411): 106–111.
18. Załącznik B.124 – Leczenie chorych z ciężką postacią AZS. Ministerstwo Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 05.09.2022].
19. Komunikat prasowy: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-dupilumab-first-biologic-medicine-children-aged-6-months-5-years-moderate-5848.html> [dostęp: 06.09.2022].
20. Komunikat prasowy FDA: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-eosinophilic-esophagitis-chronic-immune-disorder> [dostęp: 06.09.2022].

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz<sup>1</sup>, dr hab. n. med. Dorota Jenerowicz, prof. nadzw.<sup>1</sup>,  
dr hab. n. med. Anna Olewicz-Gawlik<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Alergicznych i Zawodowych Chorób Skóry, Katedra Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz<sup>2</sup>

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Arleta Kowala-Piaskowska<sup>3</sup>

Zakład Immunologii, Katedra Patomorfologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Jan Sikora

## Atopowe zapalenie skóry. Możliwości zastosowania miejscowego leczenia preparatem takrolimusu jako elementu złożonej terapii w przypadkach o ciężkim przebiegu klinicznym

*Atopic dermatitis. Possibility of applying topical treatment with Tacrolimus as part of complex therapy in severe clinical cases*

### Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and relapsing, multisystemic, inflammatory disease, belonging to the family of atopic diseases. There is a wide spectrum of various endo and phenotypes of AD, and therefore both diagnostic and treatment strategy requires good theoretical and practical background. Highly individualized therapeutical approach is necessary in order to control the course of AD, and obviously updated international and polish guidelines should be followed. Topical calcineurin inhibitors, such as tacrolimus ointment are one of the most important elements in case of moderate to severe AD therapy. It is related to a well defined anti-inflammatory, antiallergic and immunomodulating mode of action of tacrolimus. This paper presents current data concerning topical formulations of tacrolimus and two case reports of AD patients treated according to the European and polish guidelines with 0.1% tacrolimus ointment.

**Keywords:** atopic dermatitis, topical treatment, topical calcineurin inhibitors, tacrolimus

**Słowa kluczowe:** atopowe zapalenie skóry, leczenie miejscowe, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, takrolimus

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową, wielonarządową chorobą zapalną zaliczaną do rodziny chorób atopowych. Ze względu na zróżnicowaną charakterystykę endo- i fenotypową zarówno rozpoznanie, jak też leczenie AZS wymaga ogromnej wiedzy oraz doświadczenia klinicznego. Konieczny jest wysoce zindywidualizowany dobór schematu postępowania terapeutycznego, z uwzględnieniem uznanych powszechnie zasad opracowa-

nych w ramach wytycznych, zarówno międzynarodowych, jak też polskich. Jednym z ważnych elementów leczenia miejscowego jest zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, w tym maści takrolimusu o stężeniu zależnym od wieku pacjenta. Takrolimus charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym, przeciwalergicznym oraz immunomodulującym i znajduje zastosowanie w przypadku chorych o średnio-ciężkim i ciężkim przebiegu klinicznym. W niniejszym

# Protopic®

(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

## Na zaufanie pracuje się latami



Redukuje stan zapalny w przebiegu AZS  
i zapobiega kolejnym zaostrzeniom<sup>1,2</sup>

- Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach klinicznych z udziałem ponad 20 000 pacjentów<sup>3</sup>
- Oryginalna terapia rekomendowana w europejskich i amerykańskich wytycznych leczenia AZS<sup>4,5</sup>
- Doświadczenie kliniczne – od 2003 roku na rynku polskim, ponad 3 mln sprzedanych opakowań<sup>6</sup>

**LEO®**





# Protopic®

(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

**Nazwa produktu leczniczego:** Protopic 0,03% maść, Protopic 0,1% maść. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 g produktu leczniczego Protopic 0,03% maść zawiera 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,03%). 1 g produktu leczniczego Protopic 0,1% maść zawiera 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,1%). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. Postać farmaceutyczna: maść o barwie białej do lekko żółtawej. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Protopic 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. **Leczenie fazy ostrej** Dorosli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej) Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. **Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)** Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. **Leczenie podtrzymujące** Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. **Leczenie podtrzymujące** Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w celu zapobiegania nawrotom i przedłużeniu okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostření choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne). Produkt leczniczy Protopic 0,1% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (16 lat i powyżej). **Leczenie fazy ostrej** Dorosli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej) Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. **Leczenie podtrzymujące** Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w celu zapobiegania nawrotom i przedłużeniu okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostření choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne). **Dawkowanie i sposób podawania** Leczenie produktem Protopic powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. **Dawkowanie** Leczenie fazy ostrej Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwałe. Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwie jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie. **Dorosli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)** Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwalała na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości noszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia. **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki. **Dzieci i młodzież** U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstotliwość stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian (patrz punkt 4.4 CHPL). Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat. **Leczenie podtrzymujące** U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwie jest wdrożenie leczenia podtrzymującego. **Dorosli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)** Pacjenci dorosli powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostření choroby, należy nosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy. W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”). **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”). **Dzieci i młodzież** U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostření choroby, należy nosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby. Maści Protopic nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych. **Sposób podawania** Cienką warstwę maści Protopic należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść Protopic można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgęszczenia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopic nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania (patrz punkt 4.4 CHPL). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W czasie leczenia maścią Protopic należy ograniczać narażenie skóry na działanie promieniowania słonecznego oraz unikać promieniowania ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed promieniowaniem słonecznym, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie produktów zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Protopic nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe. Jeżeli na skórze wystąpi jakakolwiek nowa zmiana, inna niż dotychczasowy wysypk w obrębie leczonej powierzchni skóry, powinien ją ocenić lekarz. Nie zaleca się stosowania maści zawierającej takrolimus u pacjentów z wadą bariery skórnej, taką jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, uogólniona erytrodermia lub skórną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć wchłanianie takrolimusu. W przypadku występowania powyższych chorób, po wprowadzeniu produktu do obrótu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi. Maści Protopic nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności ani u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopic u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2). Pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież powinni w czasie leczenia maścią Protopic pozostawać pod stałą kontrolą, w celu oceny odpowiedzi na leczenie i konieczności kontynuacji leczenia. Po 12 miesiącach ocena ta powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia maścią Protopic u dzieci (patrz punkt 4.2). Nie określono wpływu leczenia maścią Protopic na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.1). Protopic zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonej maścią Protopic nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu, a rola miejscowego działania immunosupresyjnego nie jest znana. Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczeniu nie potwierdzono związku między stosowaniem maści Protopic a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wykluczyć ostatecznych wniosków. Zaleca się stosowanie maści z takrolimusem o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez najkrótszy okres, koniecznie zgodnie z oceną stanu klinicznego (patrz punkt 4.2). Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych zgłaszano nieczęsto (0,8%). Większość tych przypadków była związanych z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbędnie i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak pewności co do etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleoza zakaźna, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Protopic. Pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, należy monitorować w celu potwierdzenia całkowitego ustąpienia limfadenopatii. **Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry.** Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopic w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopic należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Leczenie maścią Protopic jest związane ze zwiększonym narażeniem na zapalenie mieszków włosowych oraz zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex (wypysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew ospodobny Kaposiego) (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związanej z zastosowaniem maści Protopic. W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Protopic nie należy stosować środków zmięczających na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych środków stosowanych miejscowo. Brak doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub środków immunosupresyjnych. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby uniknąć kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zastosowana zostanie na te powierzchnie, należy ją starannie ztrzeć i (lub) splukać wodą. Stosowanie maści Protopic pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane. Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, a nie ręce nie są celem leczenia. Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo, że stężenia we krwi są małe po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). **Uwagi dotyczące substancji pomocniczych:** Protopic maść zawiera butylohydroksytoluen (E321), substancję pomocniczą, która może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry), lub podrażnienia oczu lub błon śluzowych. **Działania niepożądane:** W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częścią reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem Herpes. Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), i niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** często (≥ 1/100, < 1/10) - miejscowe zakażenia skóry niezależnie od specyficznego etiologii obejmujące m.in.: wypysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex, zakażenie wywołane wirusem Herpes, wysiew ospodobny Kaposiego\*, nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) - zakażenie oka wirusem opryszczki\*, Zaburzenia metaboliczne i odżywiania: często - nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). **Zaburzenia układu nerwowego:** często - parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia). **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** często – świąd, niezbyt często (≥ 1/100, < 1/100) – trądzik, częstość nieznaną - trądzik różowaty, plamy soczewicowate. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** bardzo często (≥ 1/10) - pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania, często - ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, częstość nieznaną: obrzęk w miejscu podania. **Badania:** zwiększone stężenie leku (patrz punkt 4.4 CHPL). **Leczenie podtrzymujące** W badaniu klinicznym ocenianym leczenie podtrzymujące (stosowanie maści dwa razy w tygodniu) u dorosłych i u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obserwowano zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością większą niż w grupie kontrolnej; liszajec w miejscu podania (7,7% u dzieci i zakażenia w miejscu podania (6,4% u dorosłych). **Dzieci i młodzież** Częstość, rodzaj i ciężkość reakcji niepożądanych u dzieci są podobne do zgłaszanych u dorosłych. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrótu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działania Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** LEO Pharma A/S, Europeiparken 55, 2750 Ballerup, Dania. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/005, EU/1/02/201/003, EU/1/02/201/006; pozwolenia wydane przez Komisję Europejską, Kategoria **doświadczenia:** Produkt leczniczy wydany w przepisach lekarza. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Data zatwierdzenia ulotki: sierpień 2020. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce: LEO Pharma Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel: 22 244-18-40.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na życzenie.

1. Danby SG, Cork MJ; J Clin Dermatol 2010; 1:33-46. 2. Danby SG, Chittock J, Brown K et al.; Br J Dermatol 2014;170:914-21. 3. Siegfried EC et al., BMC Pediatrics 2016;16:75-90. 4. Eichenfield LF et al., J Am Acad Dermatol 2014 Feb; 70(2):338-5. 5. Ring J et al., JEADV 2012; 26:1045-60. 6. IQVIA 3/2021.



artykule przedstawiamy podsumowanie aktualnych informacji dotyczących takrolimusu oraz dwa przypadki kliniczne skutecznej terapii miejscowej wspomnianym preparatem (maść 0,1%).

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawracającą chorobą zapalną skóry o zróżnicowanym przebiegu charakteryzującą się uporczywym świądem i zmianami skórnymi o typowej morfologii i lokalizacji zależnej od wieku<sup>[1]</sup>. Choroba najczęściej rozwija się u dzieci poniżej 5 roku życia, ale stanowi poważny problem medyczny także u osób dorosłych, istotnie obniżając jakość życia. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych AZS dotyczy do 20% populacji ogólnej<sup>[1,2]</sup>.

Leczenie zewnętrzne AZS opiera się głównie na stosowaniu emolientów, glikokortykosteroidów oraz wprowadzonych do leczenia tej choroby z początkiem XXI wieku inhibitorów kalcyneuryny. Do tej ostatniej grupy należy takrolimus, immunosupresyjny makrolid wytwarzany przez *Streptomyces tsukubaensis*, stosowany od 1994 r. w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu wątroby i nerki<sup>[3]</sup>. Podobnie jak w przypadku wielu innych leków, długoterminowe bezpieczeństwo stosowania zewnętrznego takrolimusu w momencie dopuszczenia preparatu do leczenia AZS było trudne do oszacowania, co spowodowało wydanie w roku 2006 przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) porejestacyjnej decyzji dotyczącej bezpieczeństwa nakazującej umieszczenie ostrzeżenia w Charakterystyce Produktu Leczniczego (boxed warning)<sup>[4]</sup>. Opublikowane w 2020 roku wyniki badania APPLES nie wykazały związku pomiędzy leczeniem miejscowym preparatem takrolimusu zarówno u dzieci, jak i u dorosłych chorych na AZS a ryzykiem rozwoju nowotworów skóry<sup>[5]</sup>. Mechanizm działania takrolimusu

w AZS obejmuje hamowanie aktywacji limfocytów T i produkcji cytokin, m.in. interleukiny: IL-2, IL-4, IL-5<sup>[4]</sup>.

W niniejszej publikacji przedstawiamy dwa przypadki kliniczne AZS o ciężkim przebiegu klinicznym wymagające wprowadzenia kompleksowej terapii miejscowej oraz ogólnej. W obu opisanych poniżej sytuacjach klinicznych jednym z elementów leczenia miejscowego było zastosowanie 0,1% maści takrolimus. Natomiast z uwagi na zaawansowany proces zapalny skóry, o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, poza ogólnym zastosowaniem cyklosporyny, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi terapii ciężkich postaci AZS, pacjentki zostały zaplanowane do terapii w ramach krajowego programu lekowego biologicznym lekiem antycytokinowym – dupilumabem.

### Przypadek I

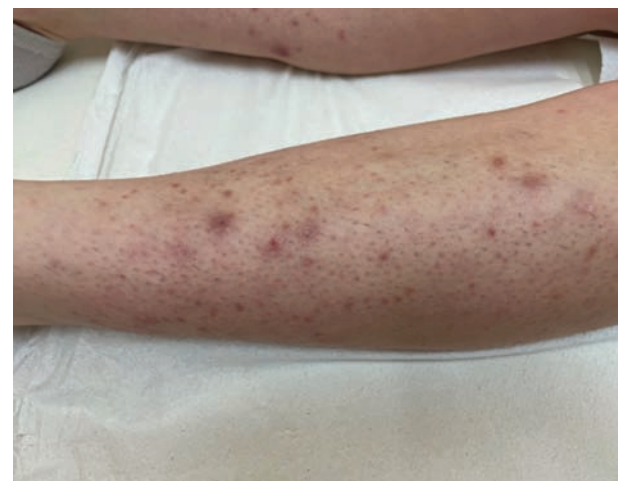
Pacjentka 31-letnia, choruje na AZS od wczesnego dzieciństwa (3 miesiąc życia). Pozostaje pod opieką tutejszej Poradni Przyklinicznej od ponad 10 lat. AZS charakteryzuje się u chorej dość ciężkim, przewlekłym i nawracającym przebiegiem. Stwierdzono alergię powietrzno pochodną wieloważną oraz alergię kontaktową na dwuchromian potasu i siarczan niklu, co może dodatkowo pogarszać przebieg wyprysku. Podjęto próbę immunoterapii swoistej w odniesieniu do alergenów roztoczy kurzu domowego, jednak po 3 latach leczenie przerwano ze względu na brak skuteczności.

Zmiany skórne w postaci rumieniowej i złuszczonej występują u chorej dominująco na twarzy (w tym wypadku lokalizacja powietrzno pochodna) oraz na tułowiu (Ryc. 1). Na udach i podudziach pojawiają się z kolei uporczywe i nawracające wykwity o charakterze zapalenia mieszków włosa-

**Ryc. 1.** Zmiany skórne o charakterze rumienia i złuszczenia w przebiegu atopowego zapalenia skóry zlokalizowane na twarzy



**Ryc. 2.** Zmiany skórne typu zapalenia mieszków włosowych na kończynach dolnych



sowych (folliculitus; Ryc. 2). Często obserwowano tzw. naderwane płatki uszne (rozpadliny w okolicy płatków usznych). Pacjentka stosowała systematycznie emolientoterapię oraz glikokortykosteroidy w formie miejscowej (kremy, maści, lotiony). Ze względu na nawracające epizody zapaleń mieszków włosowych konieczna była okresowa antybiotykoterapia, zarówno w postaci miejscowej (np. kwas fusydowy, mupirocyna), jak i systemowej.

Z uwagi na ciężki przebieg AZS skóry rozważano u pacjentki leczenie układowe cyklosporyną A. Uznano jednak, że ze względu na często nawracające infekcje układu moczowego, a co za tym idzie częste stosowanie różnych antybiotyków (cyprofloksacyna, trimetoprym z sulfametoksazolem, azytromycyna), wdrożenie leku wiązałoby się z możliwymi działaniami niepożądanymi (zwiększone ryzyko zakażeń, interakcje lekowe). W związku z nawracającym charakterem zmian skórnych oraz ich względnie stałą lokalizacją wdrożono terapię proaktywną takrolimusem w maści w stężeniu 0,1%. Chora stosowała preparat na okolicę twarzy, szyi oraz kończyn górnych, początkowo dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie raz dziennie przez kolejne 3 tygodnie. W kolejnym etapie pacjentka aplikowała takrolimus dwa razy w tygodniu raz dziennie pomimo uzyskania poprawy stanu klinicznego. W pozostałe dni prowadziła intensywną terapię emolientową. Leczenie takrolimusem pozwoliło utrzymać kontrolę wyprysku przede wszystkim w okolicach powietrzno pochodnych (twarz, szyja, dekolty). Ze względu na znaczną rozległość zmian skórnych rozpoczęto proces kwalifikacyjny pacjentki pod kątem leczenia biologicznego (dupilumab).

**Ryc. 3.** Zmiany skórne o charakterze wyprysku potnicowego. Na podłożu rumieniowym widoczne są drobne pęcherzyki oraz grudki zlokalizowane zwłaszcza na bocznych powierzchniach palców rąk. Widoczne jest też delikatne złuszczenie naskórka



## Przypadek II

28-letnia pacjentka choruje na AZS od okresu wczesnego dzieciństwa. Pierwsze objawy kliniczne o morfologii wyprysku pojawiły się na skórze twarzy oraz odsiebnych kończyn górnych (symetrycznie obejmując zwłaszcza grzbietowe powierzchnie rąk). Po około miesiącu pojawił się świąd skóry, który stopniowo ulegał nasileniu. U dziecka powodowało to odruch drapania, który z biegiem czasu stanowił ogromny problem w związku z uszkodzeniem ciągłości naskórka i pojawianiem się nawrotowych nadkażeń bakteryjnych skóry.

U dziewczynki rozpoznano tzw. skazę białkową i wdrożono u mamy dietę bezmleczną i bezjajeczną, co nie spowodowało poprawy stanu klinicznego dziecka, a wręcz stan ten stopniowo pogarszał się w zauważalnym stopniu.

Wywiad rodzinny w odniesieniu do chorób atopowych był u dziecka dodatni, gdyż oboje rodzice chorowali na alergiczny nieżyt nosa o całorocznym przebiegu, przy czym u mamy dodatkowo rozwinęły się objawy astmy.

W kolejnych okresach czasowych diagnostyka i leczenie dziewczynki pozostawało już w gestii dermatologa-alergologa (początkowo terapię prowadzono w ośrodku pediatrycznym).

Obecnie pacjentka pozostaje pod opieką Poradni Przyklinicznej Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu.

Na podstawie klasycznego obrazu klinicznego rozpoznano AZS o alergicznym typie (w wieku 7 lat stwierdzono IgE-zależne uczulenie w odniesieniu do alergenów pyłku brzozy, olszy i leszczyny, jak również roztocza kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*).

Po przeanalizowaniu związku pomiędzy uczuleniem na wspomniane alergeny powietrzno pochodne a zaostrzeniami stanu zapalnego skóry zdecydowano się na rozpoczęcie aler-

**Ryc. 4.** Zmiany skórne o charakterze wyprysku potnicowego z wyraźnie zaznaczonym złuszczeniem naskórka

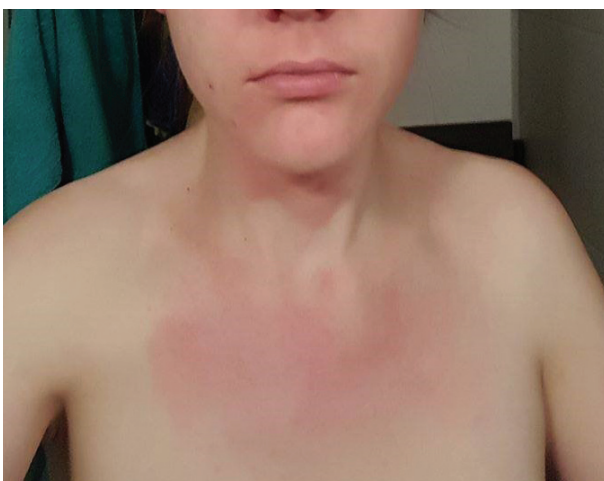


genowo swoistej immunoterapii – ASIT w odniesieniu do alergenów roztoczowych (klasyczna metoda iniekcyjna), którą prowadzono przez okres 5 lat z dobrym efektem klinicznym. Poprawa stanu skóry utrzymywała się do 19 roku życia. W leczeniu stosowano wówczas terapię emolientową, 0,1% maść takrolimusu jako wczesną interwencję, leczenie aktywne oraz aktywną profilaktykę nawrotów, zgodnie z wytycznymi stosowania takrolimusu w terapii AZS. W przypadkach zaostrzeń o dużym nasileniu stanu zapalnego okresowo konieczne było stosowanie miejscowego preparatu glikokortykosteroidowego (mGKS), a mianowicie aceponianu metyloprednizolonu raz dziennie przez kilka dni, celem uzyskania pierwszej fazy poprawy i ograniczenia stanu zapalnego. Następnie leczenie ponownie modyfikowano i podstawowym preparatem przeciwzapalnym oraz immunomodulującym był takrolimus w postaci maści 0,1%, stosowany początkowo dwa razy dziennie, następnie raz dziennie i jako terapia proaktywna dwa razy w tygodniu raz dziennie.

Do momentu ukończenia 25 lat stan kliniczny pacjentki wydawał się stabilny i praktycznie kontrolowany był w zadowalającym stopniu.

Najprawdopodobniej pod wpływem stresu, a następnie wystąpienia objawów zapalenia ucha środkowego po stronie lewej doszło do załamania stanu klinicznego pacjentki. Zaostrzenia o charakterze erytrodermicznym pojawiały się przynajmniej trzy razy w roku, zatem konieczna była kilkukrotna hospitalizacja w celu intensyfikacji leczenia ogólnego. Po zakończeniu laryngologicznej terapii związanej z nawrotowym już wówczas zapaleniem ucha środkowego lewego pacjentka leczona była cyklosporyną w formie doustnej (w dawce 3,5 mg/kg m.c./dobę, w dwóch dawkach podzielonych) przez okres 4 miesięcy. Uzyskano prak-

**Ryc. 5.** Zmiany skórne o morfologii wyprysku u pacjentki chorej na AZS. Okres początkowej fazy zaostrzenia stanu zapalnego skóry



tycznie remisję procesu chorobowego. W tym okresie konieczna była tylko terapia emolientowa oraz wczesna interwencja preparatem takrolimus 0,1% maść w bardzo rzadkich (dwa do czterech epizodów rocznie) przypadkach, zazwyczaj związanych ze stresem.

Na przestrzeni ostatnich trzech miesięcy pojawiły się dodatkowo objawy wyprysku potnicowego rąk (Ryc. 3, 4). Wyniki naskórkowych testów płatkowych były ujemne, czyli ewentualność współistnienia alergii kontaktowej została wykluczona.

W tym samym czasie pacjentka podjęła pracę w piekarni/cukierni i niestety stan kliniczny po pierwszych trzech miesiącach pracy w „trudnych warunkach” dla chorych na AZS stopniowo pogarszał się (Ryc. 5, 6). W leczeniu z powodu nasilającego się świądu skóry oraz zaostrzenia stanu zapalnego skóry w okolicach powietrzno pochodnych zastosowano doustną terapię nowoczesnym lekiem przeciwhistaminowym – bilastyną w dawce 20 mg dwa razy dziennie przez 14 dni, następnie 20 mg raz dziennie, zintensyfikowano terapię emolientową oraz aktywną terapię maścią takrolimus 0,1% dwa razy dziennie. Poprawa jest zauważalna, aczkolwiek w przypadku kontynuacji pracy w warunkach szkodliwych dla chorej istnieje duże prawdopodobieństwo zdecydowanej utraty stabilności kontroli choroby.

W przypadku braku wymaganej kontroli procesu chorobowego u pacjentki planowane jest leczenie dupilumabem w ramach programu lekowego.

### Podsumowanie

AZS jest bardzo trudną jednostką chorobową, zarówno w odniesieniu do prawidłowego rozpoznania, zwłaszcza

**Ryc. 6.** Zaostrzenie stanu zapalnego skóry w okolicach powietrzno pochodnych u pacjentki chorej na AZS



w okresie wczesnego dzieciństwa, jak też ustalenia właściwej strategii terapeutycznej, która powinna być ustalona indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta.

Rozpoznanie tzw. skazy białkowej powoduje błędne skoncentrowanie leczenia na eliminacji białek mleka krowiego z diety matki karmiącej noworodka, jak też w kolejnych etapach rozwoju dziecka kontynuację niepotrzebnych diet eliminacyjnych, które, powodując zaburzenia mikrobiomu w przewodzie pokarmowym, odpowiedzialne są za szeroki panel zaburzeń wielonarządowych.

W leczeniu AZS zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w zależności od stopnia nasilenia procesu chorobowego wskazane jest wdrożenie intensywnej terapii emolientowej, natomiast w miejscowym leczeniu przeciwzapalnym stosowane są dwie grupy preparatów. Są nimi mGKS oraz miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Ta druga grupa leków pozbawiona jest niepożądanych objawów typowych dla mGKS, a w przypadku takrolimusu poza działaniem przeciwzapalnym, przeciwalergicznym oraz immunomodulującym uzyskujemy stopniową regenerację uszkodzonej bariery naskórkowej u chorego na AZS.

Leczenie maścią takrolimusową o stężeniu 0,1% w wielu przypadkach stanowi niezwykle skuteczną metodę opóźnienia rozwoju stanu zapalnego skóry (wczesna interwencja), zahamowanie procesu zapalnego skóry (leczenie aktywne), jak też ograniczenie ryzyka rozwoju nawrotów (terapia proaktywna). Wszelkie zasady dotyczące prowadzenia miejscowej terapii takrolimusem w postaci maści u chorych na AZS zawarte są w obowiązujących nas aktualnych wytycznych opracowanych przez ekspertów międzynarodowych, jak również polskich towarzystw dermatologicznych oraz alergologicznych.

W przypadkach o szczególnie ciężkim przebiegu klinicznym pacjenci wymagają wdrożenia terapii ogólnej. Dotychczas najskuteczniejszym dostępnym w Polsce lekiem była cyklosporyna, stosowana w ściśle określonych dawkach u pacjentów spełniających kryteria wymagane do rozpoczęcia tego typu leczenia. Natomiast obecnie możliwe jest włączenie chorych na AZS o ciężkim przebiegu klinicznym do krajowego programu leczenia biologicznego preparatem antycytokinowym, jakim jest dupilumab.

Daje to oczywiście chorym szansę na poprawę stanu klinicznego oraz jakości ich życia.

Mamy nadzieję, że kolejne, bardzo skuteczne leki będąc małymi cząsteczkami (inhibitory JAK) będą wkrótce dostępne w Polsce dla tej niezwykle trudnej populacji chorych na AZS.

## Piśmiennictwo:

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32738956.
2. Sacotte R, Silverberg JL. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018 Sep-Oct;36(5):595-605. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.007. Epub 2018 May 31. PMID: 30217272.
3. Tacrolimus (FK506) for organ transplants. *Med Lett Drugs Ther*. 1994 Sep 16;36(931):82-3. PMID: 7520968.
4. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013 Aug;15(4):303-10. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9. PMID: 23549982; PMCID: PMC3715696.
5. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, Pollock BH. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):375-381. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.075. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32246968.