

Leki przeciwhistaminowe w ciąży *Antihistamins in pregnancy*

Katarzyna Korzeniowska¹, Mariola Pawlaczyk², Michał Pawlaczyk³, Anna Jabłecka¹

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Profilaktyki Chorób Skóry, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Zmiany zachodzące w organizmie kobiet ciężarnych prowadzą do szeregu zmian skórnych, które podzielić można na fizjologiczne, zaostrzenie przebiegu chorób występujących już przed ciążą oraz dermatozy typowe dla ciąży. Choroby o podłożu alergicznym, przede wszystkim atopowe zapalenie skóry, na ogół zaostrzają swój przebieg w ciąży, a po porodzie stan chorych ulega poprawie. Dermatozom specyficznym dla ciąży oraz chorobom skóry, które w tym okresie mogą nasilać objawy, bardzo często towarzyszy uporczywy świąd. Farmakoterapia ciężarnych to złożony problem. Nieliczne badania kliniczne prowadzone wśród kobiet w ciąży, ze względów etycznych i prawnych powodują, że zdecydowana większość danych o bezpieczeństwie terapii w tej populacji pacjentek pochodzi z obserwacji prowadzonych na modelach ciężarnych zwierząt, a czasami z przypadkowych zastosowań leku przez kobietę nieświadomą ciąży. W każdym przypadku stosowania leków w ciąży, korzyści dla matki wynikające z jego stosowania powinny znacznie przewyższać zagrożenie dla płodu. Według Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków, spośród leków przeciwhistaminowych do kategorii B zakwalifikowano ceteryzynę, loratydynę, klemastynę, cyproheptadynę, difenhydraminę, natomiast antazolinę, feksofenadynę, hydroksyzynę, prometazynę, ketotifen i lewoceteryzynę zaliczono do kategorii C. (*Farm Współ* 2013; 6: 23-27)

Słowa kluczowe: ciąża, farmakoterapia, leki przeciwhistaminowe

Abstract

Changes in pregnant females' body may lead to numerous skin findings which can be classified as physiologic skin changes, alteration of pre-existing skin diseases and the specific dermatoses of pregnancy. Allergic diseases, mainly, atopic dermatitis, generally exacerbate the course during pregnancy, and improve after delivery. Pharmacotherapy of pregnancy is a complex problem. The number of clinical trials on pregnant female patients is limited both from ethic and low reasons. Due to that the safety data concerning pharmacotherapy in this group of patients comes from the study on pregnant animals' models or accidental use of medications by unconscious pregnant females. Every time when treating pregnant women one have to consider the benefit-risk ratio that should overcome the potential danger to the foetus. According to the United States Food and Drug Administration cetirizine, loratidine, clemastine, cyproheptadine, diphenhydramine are classified to category B whereas antazoline, fexofenadine, hydroxyzine, promethazine, ketotifen i levocetazine are placed in category C. (*Farm Współ* 2013; 6: 23-27)

Keywords: pregnancy, pharmacotherapy, antihistamines

Prawidłowy rozwój i wzrastanie płodu wiąże się z wieloma zmianami adaptacyjnymi, zarówno hormonalnymi, jak i immunologicznymi przekształcającymi dotychczasowe warunki homeostazy organizmu kobiety, zapobiegając odrzuceniu płodu [1]. Kompleksowe zmiany hormonalne, immunologiczne, metaboliczne i naczyniowe zachodzące w ustroju kobiet ciężarnych prowadzą do szeregu zmian skórnych, które podzielić można na zmiany fizjologiczne, zaostrzenie przebiegu chorób występujących już przed ciążą oraz dermatozy typowe dla ciąży [2]. Ciąża może powodować złagodzenie objawów niektórych dermatoz, na przykład łuszczycy, związanej etiopatogenetycznie z odpowiedzią immunologiczną typu Th1, która w ciąży wykazuje tendencje do remisji, a nawroty następują zwykle po porodzie. Choroby o podłożu alergicznym, przede wszystkim atopowe zapalenie skóry, na ogół zaostrzają swój przebieg w ciąży, a po porodzie stan chorych ulega poprawie. Wśród chorób skóry typowych dla okresu ciąży, zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną w 2006 roku [3,4] wymienia się pemfigoid ciężarnych (*pemphigoid gestationis*), wielopostaciowe osutki ciężarnych (*polymorphic eruption of pregnancy*), atopowe osutki ciężarnych (*atopic eruption of pregnancy*) oraz wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy*). Dermatozom specyficznym dla ciąży oraz chorobom skóry, które w tym okresie mogą nasilać objawy, bardzo często towarzyszy uporczywy świąd. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego po stosowaniu emolientów i miejscowych preparatów przeciwświądowych, należy rozważyć terapię ogólną lekami przeciwhistaminowymi. Włączenie farmakoterapii, w tym szczególnie w okresie życia kobiety, wymaga rozważenia wielu czynników: okresu ciąży i związanego z nim etapu rozwoju płodu, drogi podania leku i stopnia jego wchłaniania oraz przechodzenia przez łożysko. Decyzja powinna uwzględniać posiadaną wiedzę o wpływie leku na organizm matki i potencjalnych konsekwencjach dla płodu. Ponadto należy pamiętać o zmienionej fizjologicznej farmakokinetyce wielu podawanych leków, w przypadku których w celu zapewnienia skutecznej farmakoterapii wymagana jest modyfikacja wielkości dawek, jak i częstości ich podawania [5]. Jednak w wielu sytuacjach klinicznych leczenie matki wpływa korzystnie na płód, ze względu na jej dobre samopoczucie i pełnię zdrowia, co zapewnia płodowi optymalne warunki rozwoju [6].

Aspekt bezpiecznego leczenia w ciąży jest konsekwencją tragicznych skutków stosowania w tej populacji pacjentek leku nasennego – talidomidu.

W 1979 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – US FDA (United States Food and Drug Administration), uwzględniając bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży, podzieliła je na 5 kategorii, przedstawionych w tabeli 1.

Tabela 1. Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży według FDA [6-8]

Table 1. The safety of medication during pregnancy according to FDA

kategoria	czynnik ryzyka dla płodu
A	Badania kontrolowane przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód
B	Leki, z którymi wykonane eksperymenty na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania na płód, nie wykonano jednak badań kontrolnych u kobiet w ciąży lub leki, których szkodliwe działanie na płód zostało stwierdzone na zwierzętach, lecz nie znalazło potwierdzenia u kobiet w ciąży.
C	Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane leków na płód, lecz brak jest odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych lub leki, z którymi nie przeprowadzono wystarczających badań na zwierzętach i brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu.
D	Odpowiednie i kontrolowane badania lub obserwacje wykazały, że leki te podawane w okresie ciąży stanowią zagrożenie dla płodu. Leki z tej kategorii można stosować u kobiet w ciąży w stanach zagrażających życiu matki i tylko w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne.
X	Leki o udowodnionym działaniu szkodliwym na płód. Stosowanie tych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub kobiet, które mogą i chcą zajść w ciążę.

Leki przeciwhistaminowe stosowane są w terapii chorób alergicznych od 1937 roku, w którym Staub

i Bovet odkryli histaminę. Działanie leków z tej grupy polega na blokowaniu receptorów histaminowych H1. Rezultatem stymulacji tych receptorów jest między innymi skurcz mięśni gładkich, wzrost przepuszczalności nabłonka i naczyń krwionośnych, obrzęk, zwiększone wydzielanie śluzu, hipotensja, tachykardia i skurcz oskrzeli, pobudzenie receptorów kaszlu i innych. Efekty immunomodulacyjne istotne dla przebiegu reakcji alergicznych są rezultatem wpływu histamin na receptory H2 i H4. Zaletą tych leków jest możliwość ich stosowania w różnych postaciach farmaceutycznych - do podawania ogólnego (preparaty doustne oraz roztwory do iniekcji) oraz miejscowego (krople do oczu, krople i aerozole do nosa, żel lub maść). Dostępne są też preparaty złożone, w skład których często wchodzi dodatkowo pseudoefedryna [10-13]. Wybiórczość blokowania receptorów H1, właściwości farmakokinetyczne oraz tzw. wpływy pozareceptorowe dzielą te leki na dwie generacje.

Leki antyhistaminowe I generacji (tabela 2), oprócz wpływu na receptory H1, wykazują także powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotoniner-

gicznych, α -adrenergicznych i dopaminergicznych, co skutkuje występowaniem licznych, i istotnych dla zdrowia chorych, objawów niepożądanych. Sedacja pojawiająca się u 20-60% pacjentów stosujących leki I generacji, to efekt ich powinowactwa do tych receptorów oraz przenikania przez barierę krew-mózg. Stosowanie difenhydraminy, klemastyny czy prometazyny, które są silnymi inhibitorami receptorów muskarynowych, związane jest z ryzykiem wystąpienia tzw. zespołu antycholinergicznego, objawiającego się przyspieszeniem czynności serca, suchością skóry i błon śluzowych, rozszerzeniem źrenic, zatrzymaniem moczu, agitacją. Często występującymi działaniami niepożądanymi są: suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia i trudności w oddawaniu moczu; stąd leki pierwszej generacji były przeciwwskazane u chorych na jaskrę i z przerostem gruczołu krokowego [9,10,13].

Leki przeciwhistaminowe II generacji (tabela 3) nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoniner-
gicznych, α -adrenergicznych ani dopaminergicznych oraz nie przenikają przez barierę krew-mózg lub przenikają tylko w znikomym stopniu.

Tabela 2. Ważniejsze leki przeciwhistaminowe I generacji [7,14,15]

Table 2. More important first generation antihistamines

Substancja lecznicza	Postać farmaceutyczna	Kategoria ryzyka wg FDA	Uwagi
Antazoline	roztwór do wstrzyknięć krople do oczu krople do nosa płyn do natryskiwania na skórę	C	Lek przenika przez łożysko
Clemastine	roztwór do wstrzyknięć syrop tabletki	C	
Cyproheptadine	syrop tabletki	B	Producent nie zaleca stosowania leku w ciąży
Dimethindene	aerozol do nosa krople doustne żel	B	Nie zaleca się stosowania w ciąży postaci podawanych p.o. Preparatów stosowanych miejscowo nie stosować w I trymestrze ciąży. Unikać stosowania na rozległej powierzchni w pozostałym okresie ciąży.
Diphenhydramine	krople do nosa tabletki	C	
Hydroxyzine	roztwór do wstrzyknięć syrop tabletki	C	Nie podawać podczas porodu.
Ketotifen	krople do oczu syrop tabletki	C	
Promethazine	Syrop tabletki	C	

Tabela 3. Ważniejsze leki przeciwhistaminowe II generacji [7,14,15]

Table 3. More important second generation antihistamines

Substancja lecznicza	Postać farmaceutyczna	Kategoria ryzyka wg FDA	Uwagi
Azelastine	aerazol do nosa krople do oczu	C	
Cetirizine	krople doustne tabletki syrop	B	
Desloratidine	roztwór doustny tabletki	C	Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania w ciąży.
Fexofenadine	tabletki	C	Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania w ciąży.
Levocetirizine	roztwór doustny tabletki syrop	C	
Loratidine	syrop tabletki	B	Brak odpowiednich badań dotyczących stosowania u kobiet w ciąży; nie stosować w ciąży.

Brak działania sedatywnego oraz antycholinergicznego to efekt ich selektywności oraz braku wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Skuteczność niektórych leków II generacji wynika z ich wpływu na receptory H1 oraz szeregu działań pozareceptorowych, np. desloratydyna, lewoceteryzyna czy bilastyna wykazują pozareceptorowe działanie przeciwzapalne. Natomiast rupatadyna, oprócz wpływu na receptor histaminowy, posiada również zdolność blokowania receptora dla czynnika aktywującego płytki (PAF) [9,10,13].

Podsumowanie

Farmakoterapia ciężarnych to złożony problem. Nieliczne badania kliniczne prowadzone wśród kobiet w ciąży, ze względów etycznych i prawnych powodują, że zdecydowana większość danych o bezpieczeństwie terapii w tej populacji pacjentek pochodzi z obserwacji prowadzonych na modelach ciężarnych zwierząt, a czasami z przypadkowych zastosowań leku przez kobietę nieświadomą ciąży. W każdym przypadku korzyść dla matki wynikająca ze stosowania każdego leku powinna znacznie przewyższać zagrożenie dla płodu. FDA do kategorii B zakwalifikowała: cetyryzynę, loratydynę, klemastynę, cyproheptadynę, difenhydraminę. Cetyryzyna preferowana jest jako lek bezpieczny w II i III trymestrze ciąży. Ze względu na brak badań nad stosowaniem loratadyny u kobiet w ciąży, powinna być ona stosowana tylko w przypadkach bezwzględnej konieczności, mimo

że lek stosowano bezpiecznie u ciężarnych zwierząt w dawkach znacznie wyższych niż terapeutyczne u ludzi [16]. Według FDA do kategorii C zaliczono: antazolinę, feksofenadynę, hydroksyzynę, prometazynę, ketotifen i lewoceteryzynę [17,18]. Jak dotąd brak danych na temat embriotoksyczności czy teratogenności bilastyny i rupatadyny. Badania toksyczności bilastyny na szczurach nie wykazały efektów niepożądanych u płodów, mimo iż zwierzęta leczone były znacznie wyższymi dawkami niż te rekomendowane dla ludzi [19]. Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji ciężarnych na działanie rupatadyny wyklucza w chwili obecnej stosowanie tego leku u kobiet w ciąży [20].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 854 92 16

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Karczewski M, Kaszkowiak M, Nycz P, Wiktorowicz K. Interakcja płód-matka z punktu widzenia immunologa. *Przegl Ginekol Poł* 2006;6:17-25.
2. Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:405-12.
3. Warshauer E, Mercurio M. Update on dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol* 2013;52:6-13.
4. Ambros-Rudolph CM, Mulleger RR, Vaughan Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:395-404.
5. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: Part 1. Teratology. *Obstet Gynecol* 2009;113:166-88.
6. Banhidý F, Lowry BR, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005;2:100-6.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drug in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Szałek E, Grześkowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farm Wsp* 2008;1:109-15.
9. Emeryk A. Leki przeciwhistaminowe w chorobach alergicznych – co jest ważne dla lekarza i pacjenta? *Alergia* 2009;1:29-32.
10. Emeryk A. Leki przeciwhistaminowe u dzieci. *Alergia* 2010;2:11-4.
11. Zawisza E, Bardadin J. Receptory H1, H2, H3, H4 i leki antyhistaminowe. *Post Nauk Med.* 2007;11:453-5.
12. Kruszewski J. Leki przeciwhistaminowe 2010/2011. *Alergia* 2011;1:24-6.
13. Zawisza E. „Dobre i złe” leki antyhistaminowe. *Alergia* 2009;3:25-7.
14. index.mp.pl
15. Kulczycka L, Woźniacka A. Leczenie dermatologiczne w okresie ciąży i laktacji. *Postępy Hig Med Dośw* 2010;64:67-77.
16. Hale E, Pomeranz MK. Dermatological agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002;41:197-203.
17. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26(1):19-23.
18. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):109-22.
19. Lucero ML, Arteché JK, Sommer EW, Casadesus A. Preclinical toxicity profile of oral bilastine. *Drug Chem Toxicol* 2012;35(Suppl.1):25-33.
20. <http://www.panaceabiotec.com/product-pdf/Ralif.pdf>