

Senność i ból głowy u 7-letniego dziecka leczonego bilastyną. *Somnolence and headache in an 7-year-old child being treated with bilastine*

Katarzyna Korzeniowska

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

Streszczenie

Wstęp. Choroby alergiczne stanowią poważny problem zdrowia publicznego. Jedną z tych chorób jest alergiczny nieżyt nosa, w leczeniu której stosuje się między innymi leki przeciwhistaminowe. Bilastyna jest selektywnym lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, który po raz pierwszy został zatwierdzony w Unii Europejskiej w 2010 roku do leczenia objawowego leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u pacjentów w wieku 12 lat lub więcej. Ostatnio lek ten został zatwierdzony w Europie do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 12 lat. **Materiał i metody.** Artykuł przedstawia przypadek 7-letniego pacjenta, u którego w trakcie stosowania bilastyny wystąpiły działania niepożądane – ból głowy i senność. **Wyniki.** U pacjenta w ciągu sześciu dni stosowania leku występowały powikłania polekowe. Lek ostawiono, do terapii włączono dobrze tolerowaną desloratadynę. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku. (*Farm Współ 2022; 15: 237-241*) doi: 10.53139/FW.20221530

Słowa kluczowe: bilastyna, działania niepożądane leku, alergiczny nieżyt nosa

Summary

Background. Allergic diseases are a severe public health problem. One such disease is allergic rhinitis, usually treated with antihistamines. Bilastine is a second-generation selective antihistamine first approved in the European Union in 2010 for the symptomatic treatment of allergic rhinoconjunctivitis (seasonal and perennial) and urticaria in patients 12 years of age or older. Recently, this drug has been approved in Europe for use in children aged 6 to 12 years. **Material and methods.** The article presents a case of a 7-year-old patient who developed adverse effects – somnolence and headache – during the use of bilastine. **Results.** The patient experienced drug-induced complications within six days of taking the drug. The drug was discontinued, and well-tolerated desloratadine was introduced. **Conclusions.** The described case confirms the risk of adverse effects of bilastine. (*Farm Współ 2022; 15: 237-241*) doi: 10.53139/FW.20221530

Keywords: bilastine, adverse drug reaction, allergic rhinitis

Choroby alergiczne, takie jak alergiczny nieżyt nosa (ANN; ang. *allergic rhinitis*, AR) i spojówek oraz pokrzywka diagnozowane są na całym świecie, a częstość ich występowania wzrasta zwłaszcza wśród dzieci. Znaczny wzrost zachorowalności spowodował, że schorzenia alergiczne stały się problemem społecznym – w Stanach Zjednoczonych i innych krajach rozwiniętych ANN diagnozuje się od 10 do 30% dzieci i dorosłych. U większości osób objawy ANN pojawiają się przed 20 rokiem życia, u połowy w wieku 6 lat [1]. Wyniki programu ECAP (Epidemiologia Chorób

Alergicznych w Polsce), przeprowadzonego przez prof. Bolesława Samolińskiego w grupie prawie 20 tys. respondentów, wykazały, że alergia występuje u 40% Polaków zamieszkujących duże miasta, a objawy ANN u około 20% dzieci. Wśród dzieci 6–7-letnich na okresowy ANN chorowało średnio około 11%, a na przewlekły ANN około 13% tej populacji. Zachorowalność była większa wśród mieszkańców aglomeracji miejskich niż na wsi. U dzieci w wieku 2–4 lat ANN występował częściej niż astma [2].

Alergiczny nieżyt nosa jako odrębna jednostka

chorobowa w literaturze medycznej pojawił się w 1828 roku, gdy Bostock po raz pierwszy użył pojęcia „gorączka sienna” (ang. *hay fever*) w stosunku do objawów chorobowych atakujących górne drogi oddechowe [3]. Choroba ta to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez IgE zależną reakcję zapalną błony śluzowej nosa w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Do głównych symptomów ANN należą wyciek wodnistej wydzieliny, świąd i uczucie blokady nosa oraz napadowe kichanie. Objawy ANN pojawiają się po ekspozycji na określony alergen, najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej powoduje uwolnienie histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie od kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie, świąd, a nieco później zatkanie nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m.in. eozynofiliów, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej – występuje po 6–12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa. Przewaga wycieku wodnistej wydzieliny z nosa i kichania sugeruje sezonowy ANN, a zatkanie nosa – przewlekły ANN. W zależności od rodzaju alergenu, będącego powodem dolegliwości wyróżnia się sezonowy i całoroczny nieżyt nosa. Sezonowy alergiczny nieżyt nosa związany jest z pyłkami roślin wiatropylnych (trawy, drzewa, chwasty), które pojawiają się tylko w określonych porach roku, głównie wiosną i latem. Ich stężenie w dużym stopniu zależy od warunków atmosferycznych: wiatru, temperatury, deszczu. W dni gorące, suche i bezwietrzne stężenie pyłków jest największe co nasila dolegliwości. Całoroczny alergiczny nieżyt nosa ma związek z ekspozycją głównie na alergeny roztoczy kurzu domowego, których nisza ekologiczna uwarunkowana jest przez czynniki atmosferyczne i mieszkaniowe. W warunkach wysokiej temperatury i dużej wilgotności ich rozwój jest szczególnie intensywny. U 70% chorych uczulonych na alergeny roztoczy objawy nasilają się w nocy i wczesnych godzinach porannych. W patogenezie cało-

rocznego ANN znaczenie mają też alergeny zwierząt (psa, kota, gryzoni, koni czy karaluchów) i zarodników grzybów pleśniowych. W ocenie nasilenia objawów można wykorzystać wzrokową skalę analogową (VAS w zakresie 0–100) – wartości >60–70 mm wskazują na ANN umiarkowanego lub ciężkiego stopnia [4-7].

Leczenie niefarmakologiczne polega na unikaniu ekspozycji na alergeny, płukaniu nosa lub rozpylaniu w nosie fizjologicznego lub hipertonicznego roztworu soli lub jałowej wody morskiej. Farmakoterapia ANN ma charakter stopniowany. W razie pogorszenia przebiegu choroby intensyfikuje się leczenie, w przypadku poprawy kontroli objawów choroby terapię redukuje się. U dzieci ≥ 12 . roku życia zasady farmakoterapii są takie same jak u dorosłych.

W tej grupie wiekowej w sezonowym ANN można zastosować donosowy glikokortykosteroid (GKS) – sam bądź w połączeniu z doustnym lub donosowym lekiem przeciwhistaminowym. W całorocznym ANN sugeruje się rozpoczęcie leczenia od samego GKS donosowego bez dodawania leku przeciwhistaminowego (doustnego bądź donosowego). Sugeruje się, aby stosowanie GKS donosowego i/lub leku przeciwhistaminowego rozpocząć 10–14 dni przed przewidywanym wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych u dzieci z sezonowym ANN (przed przewidywaną ekspozycją na uczulający alergen) i kontynuować przez cały okres ekspozycji (nawet wiele miesięcy) [4-7].

Leki przeciwhistaminowe (H1-blokery) ze względu na udział histaminy w reakcjach alergicznych stosowane są w terapii wiele chorób alergicznych. Pierwsza generacja tych leków (np. klemastyna, prometazyna, hydroksyzyna) to leki nieselektywne, które oprócz blokady receptorów H1 blokują receptory cholinergiczne, serotonergiczne, dopaminergiczne i adrenergiczne. Blokada różnych receptorów bardzo często okazuje się skuteczna w chorobach alergicznych skóry, jednak jest również przyczyną zwiększonej liczby działań niepożądanych wywoływanych przez te leki. Głównym działaniem niepożądanym, które istotnie wpływa na terapię lekami I generacji jest hamowanie ośrodkowego układu nerwowego, objawiające się sennością, otępieniem i zaburzeniami koordynacji ruchowej.

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji (np. cetryzyna, loratadyna, lewocetryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, bilastyna) nie przenikają lub słabo przenikają przez barierę krew–mózg i mają powinowactwo głównie do receptorów H1. Leki te charakteryzują się: wybiórczym, silnym i długim działaniem, wysoką

skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa [8-9].

Opis przypadku

U 7 letniego chłopca przewlekłe niechorującego, z powodu wycieku wodnistej wydzieliny z nosa, kichania i uczucia zatkania nosa zastosowano bilastynę w dawce 10 mg/dobę. Przed włączeniem leku u dziecka bez konsultacji z lekarzem stosowano wapno oraz krople do nosa z ksylometazoliną nie uzyskując poprawy klinicznej (leki odstawiono). W drugim dniu stosowania bilastyny opiekunowie zaobserwowali u dziecka nadmierną senność w ciągu dnia, sam pacjent skarżył się na ból głowy (stosowano paracetamol). Objawy występowały podczas kolejnych 6 dni stosowania leku. Pomiary temperatury nie wykazały wartości powyżej 36,8°C. Po konsultacji z lekarzem lek odstawiono, do terapii włączono desloratadynę (bez powikłań). W wywiadzie brak działań niepożądanych po innych lekach. Pacjent szczepiony wg kalendarza szczepień.

Dyskusja

Bilastyna jest selektywnym lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, który po raz pierwszy został zatwierdzony w Unii Europejskiej w 2010 roku do leczenia objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u pacjentów w wieku 12 lat lub więcej. Lek jest dostępny w około 100 krajach na całym świecie, a ostatnio został zatwierdzony w Europie do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 12 lat. Bilastynę cechuje wysoka specyficzność w stosunku do receptorów H1 i znikome powinowactwo do innych receptorów (nie wiąże się z receptorami muskarynowymi) co determinuje jej właściwości przeciwhistaminowe i przeciwalergiczne. Zaletą leku jest szybki początek działania i długi czas działania. Bilastyna jest podawana doustnie raz dziennie, lek szybko wchłania się z przewodu pokarmowego osiągając około 60% dostępność biologiczną. Parametr ten ulega zmniejszeniu przez pokarm – o 30% w przypadku tabletek w dawce 20 mg i o 20% w przypadku tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 10 mg. Lek wiąże się z białkami osocza w 84–90%, nie podlega znaczącemu metabolizmowi w wątrobie, około 95% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (67%) lub moczem (33%). Średni okres półtrwania bilastyny w fazie eliminacji wynosi około 12–14,5 godziny. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby oraz u osób w podeszłym

wieku. Brak metabolizmu wątrobowego leku oraz jego słabe oddziaływanie z układem enzymatycznym cytochromu P450 ogranicza możliwość interakcji lek-lek. Bilastyna jest substratem dla P-glikoproteiny, która ogranicza jej przejście przez barierę krew-mózg co zmniejsza prawdopodobieństwo wpływu leku na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i wystąpienia polekowej sedacji. Lek jest także substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP). Nie jest substratem dla innych białek nośnikowych, takich jak BCRP lub transporterów nerkowych OCT2, OAT1 i OAT3 [10-13].

Skuteczność bilastyny potwierdziło podsumowanie danych dostępnych do lutego 2019 roku dotyczących jej stosowania w leczeniu zaburzeń alergicznych w różnych grupach wiekowych, w tym u młodszych i starszych osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Odnotowano, że lek poprawia jakość życia pacjentów. Analiza ta wykazała także, że bilastyna jest na ogół dobrze tolerowana, nawet przy podawaniu w dawkach przekraczających standardowe (20 mg/dobę). Ponadto zaobserwowano, że lek ten nie wykazuje działania antycholinergicznego i kardi toksycznego, nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego i wykazuje minimalne właściwości uspokajające [10]. Również analiza farmakokinetyki i bezpieczeństwa bilastyny u dzieci w wieku 6–11 lat przeprowadzona przez Rodriguez i wsp. potwierdza zasadność stosowania pediatrycznej dawki leku (10 mg) i podobny profil bezpieczeństwa bilastyny w porównaniu z *placebo*. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 5\%$) w grupie otrzymującej bilastynę *vs. placebo* były: ból głowy (13,4 *vs.* 12,6%), alergiczne zapalenie spojówek (9,9 *vs.* 9,4%), kaszel (8,9 *vs.* 7,9%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,9 *vs.* 4,7%), zapalenie gardła (7,4 *vs.* 6,8%), alergiczny nieżyt nosa (6,4 *vs.* 10,0%), gorączka (5,0 *vs.* 10,0%) i infekcja wirusowa (4,5 *vs.* 5,2%) [14]. Opublikowany w 2022 roku przegląd pięciu badań z ponad 2000 uczestnikami wykazał, że najczęstszymi powikłaniami odnotowanymi podczas stosowania bilastyny były bóle głowy, senność i zmęczenie; częstotliwość występowania bólu głowy nie różniła się w porównaniu do *placebo* [15-20]. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania bólu głowy między podawaną bilastyną lub cetyryzyną [17-18], desloratadyną [16] oraz feksofenadyną [20]. W czterech analizowanych badaniach nie stwierdzono różnic w częstości występowania senności między *placebo* a bilastyną [15-18,20]. Odnotowano także, że

bilastyna rzadziej powoduje senność niż cetyryzyna [17-18]. Brak różnic w częstości występowania senności dotyczył porównania bilastyny z desloratadyną [15-16] i feksofenadyną [15,20]. W trzech analizowanych badaniach nie stwierdzono różnic w występowaniu uczucia zmęczenia między bilastyną a *placebo* [15-18], cetyryzyną [15,17-18] i desloratadyną [15-16]. We wszystkich 5 badaniach nie zgłoszono żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego ani zgonu [15-20].

Leki przeciwhistaminowe działające na receptor histaminowy H1 odgrywają ważną rolę w poprawie i utrzymaniu jakości życia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Te z nich, które stosowane są jako leki pierwszego rzutu nie powinny mieć działania depresyjnego/sedacyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Właściwości uspokajające (senność i upośledzenie sprawności) są związane z hamowaniem ośrodkowych neuronów histaminowych. Leki przeciwhistaminowe dzieli się na podstawie wiązania z mózgowym receptorem H1 (ang. *brain H1 receptor occupancy*, H1RO) na grupy nie działające uspokajająco (H1RO <20%), słabiej uspokajające (H1RO od 20 do 50%) i uspokajające (H1RO ≥50%). Bilastyna chociaż jest zaliczana do grupy nie działającej uspokajająco, u niektórych pacjentów może wywołać takie działanie. [21].

Podsumowanie

Rosnąca częstość występowania chorób alergicznych w ciągu ostatnich lat sprawiła, że stanowią one jeden z kluczowych problemów współczesnej medycyny i są powszechnie uważane za choroby cywilizacyjne. ANN stanowi jedną z częstszych przyczyn wizyt w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu. Dlatego niezbędna jest nie tylko znajomość jego podstawowych objawów ale także metod postępowania, w tym skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

- Schuler Iv CF, Montejó JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):981-93.
- Samoliński B. Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. *Alergia.* 2009;2:41-4.
- Finn R, Bostock J. Hay fever, and the mechanism of allergy. *Lancet.* 1992;340:1453-5.
- <https://forumpediatrii.pl/artykul/alergiczny-niezyt-nosa-u-dzieci> (data dostępu: 15.12.2022)
- <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne> (data dostępu: 15.12.2022)
- <https://www.mp.pl/pediatria/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/alergiczny-niezyt-nosa> (data dostępu: 15.12.2022)
- <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.167.8>. (data dostępu: 15.12.2022)
- Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ. Second generation antihistamines: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):358-64.
- Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):956-70.
- Church MK, Tiongo-Recto M, Ridolo E, et al. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(3):445-54.
- Bosma R, van den Bor J, Vischer HF, et al. The long duration of action of the second generation antihistamine bilastine coincides with its long residence time at the histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol.* 2018;5(838):107-11.
- Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N, et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:585-97.
- <https://indeks.mp.pl/leki> (data dostępu: 15.12.2022)
- Rodríguez M, Vozmediano V, García-Bea A, et al. Pharmacokinetics and safety of bilastine in children aged 6 to 11 years with allergic rhinoconjunctivitis or chronic urticaria. *Eur J Pediatr.* 2020;179(5):801-5.
- Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK, et al. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;12:731201.
- Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64(1):158-65.

17. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. 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. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338-47.
18. Sastre J, Mullol J, Valero A, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):121-30.
19. Novák Z, Yáñez A, Kiss I, et al. . Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):493-8.
20. Okubo K, Gotoh M, Asako M, et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97-105.
21. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213.