

Bezpieczeństwo stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych I generacji w okresie laktacji

The safety of use of oral first-generation H1-antihistamines during lactation

Paulina Gajownik¹, Edyta Szalek²

¹ Uczestnik projektu o charakterze wdrożeniowym w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER): *Masters of Didactics*, studentka V roku kierunku *Farmacja*, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Leki przeciwhistaminowe I generacji należy ostrożnie stosować w okresie laktacji ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, takich jak: bezdech, bezsenność, rozdrażnienie, niechęć do karmienia, nadmierna sedacja, senność czy wymioty. Większość działań niepożądanych tej grupy leków wynika z obwodowego i ośrodkowego blokowania receptora H1, a także wpływu na receptory adrenergiczne, cholinergiczne, dopaminergiczne i serotoninergiczne. Obecnie w leczeniu wykorzystuje się głównie działania uboczne leków I generacji, ponieważ dobrze sprawdzają się w objawowym leczeniu lęku (np. hydroksyzyna), zaburzeń snu (np. difenhydramina) czy choroby lokomocyjnej (np. prometazyna). W terapii alergii ustąpiły one miejsca nowszym lekom i w okresie karmienia piersią preferowane są leki przeciwhistaminowe II generacji, które charakteryzuje lepszy profil bezpieczeństwa. Należą do nich: cetyryzyna i jej izomer optyczny – lewocetyryzyna, a także loratydyna i jej aktywny farmakologicznie metabolit – desloratydyna. Mimo długiej obecności leków I generacji na rynku farmaceutycznym wciąż jednak brakuje dokładnych badań i danych, które określałyby stopień ekspozycji na lek u karmionego piersią dziecka podczas terapii matki. (*Farm Współ 2020; 13: 90-97*)

Słowa kluczowe: leki przeciwhistaminowe, I generacji, laktacja, działania niepożądane

Abstract

First-generation antihistamines should be used carefully during lactation due to the risk of occurrence of adverse reactions in the baby such as apnoea, insomnia, irritability, breastfeeding reluctance, excessive sedation, drowsiness and vomiting. Most of the body's adverse reactions to this group of drugs result from the peripheral and central blocking of the H1 receptor, as well as the influence on adrenergic, cholinergic, dopaminergic and serotonergic receptors. Currently the side effects of first-generation drugs are mainly used in medicine, because they are efficacious in the symptomatic treatment of anxiety (e.g. hydroxyzine), sleep disorders (e.g. diphenhydramine) and motion sickness (e.g. promethazine). However, they have been superseded by newer drugs in allergy treatment. Therefore, second-generation antihistamines are preferred during breastfeeding, because they have a better safety profile. These are e.g. cetirizine and its optical isomer – levocetirizine, as well as loratadine and its pharmacologically active metabolite – desloratadine. Despite the long presence of first-generation drugs on the pharmaceutical market, so far they have not been tested thoroughly to provide data on the degree of a breast-fed child's exposure to a drug while its mother is undergoing a therapy. (*Farm Współ 2020; 13: 90-97*)

Keywords: antihistamines, 1st generation, lactation, adverse effects

Leki przeciwhistaminowe są wykorzystywane w terapii przeciwalergicjnej już od ponad 70 lat, a sama histamina została odkryta w 1937 roku przez Staub i Bovet [1]. Leki te, w zależności od właściwości,

zasadniczo dzieli się na I i II generację.

Leki przeciwhistaminowe I generacji wykazują działanie nieselektywne, co oznacza, że poza blokowaniem receptora H1 (obwodowo i ośrodkowo), wpły-

wają także na inne receptory, takie jak adrenergiczne, cholinergiczne, dopaminergiczne i serotoninergiczne [2]. Dobre przechodzenie tych leków przez barierę krew-mózg i wpływ na ośrodkowy układ nerwowy odpowiada za szereg ich działań niepożądanych, które ograniczają m.in. zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. Do najważniejszych działań niepożądanych tej grupy leków należą: suchość błon śluzowych, zaburzenia rytmu serca, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia widzenia, senność, ośpienie, zaburzenia widzenia, pamięci i zaburzenia koordynacji ruchowej, tachykardia, zawroty głowy oraz zwiększenie apetytu [3-5]. Wadą tej grupy leków są także liczne interakcje z innymi lekami oraz alkoholem [6].

Ze względu na liczne działania niepożądane tej grupy leków, w terapii doustnej odczynów alergicznych stosowane są przede wszystkim leki przeciwhistaminowe II generacji: cetyryzyna, loratydyna, i feksofenadyna, które oddziałują tylko z obwodowymi receptorami H1. Inne leki II generacji to: mizolastyna, lewokobastyna, emadastyna, azelastyna oraz pochodne posiadające dodatkowe, pozareceptorowe działania przeciwzapalne: desloratydyna, lewocetyryzyna i bilastyna [2,6]. Lekiem przeciwhistaminowym II generacji wykazującym pozareceptorowe działanie przeciwzapalne oraz dodatkowy mechanizm działania anty-PAF (zdolność blokowania receptora dla czynnika aktywującegoę płytki) jest rupatadyna [5].

Leki przeciwhistaminowe I generacji

Hydroksyzyna (Hydroxyzine) jest nieselektywnym lekiem przeciwhistaminowym I generacji. Jej zastosowanie obejmuje objawowe leczenie lęku u dorosłych, premedykację przed zabiegami chirurgicznymi oraz objawowe leczenie świądu [7]. Według najnowszego wydania klasyfikacji Briggs'a hydroksyzyna jest zaliczana do substancji leczniczych prawdopodobnie kompatybilnych z karmieniem piersią [8], także według klasyfikacji Hale'a należy do grupy leków uznanych za bezpieczne (kategoria L2) [9]. Małe, okazjonalne dawki hydroksyzyny nie powinny spowodować żadnych działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt. Duże dawki lub przedłużone stosowanie leku może wywołać senność u dziecka i zmniejszoną produkcję mleka u matki [10]. Badania dotyczące wydzielania hydroksyzyny do mleka matki, mimo jej wieloletniego stosowania, nadal nie są dostępne. Masa

cząsteczkowa leku (374,90) wskazuje na przechodzenie leku przez barierę krew-mleko. Ponadto wiadomo także, że głównym metabolitem hydroksyzyny jest cetyryzyna, która penetruje do mleka, dlatego według Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu zawierającego hydroksyzynę, zalecane jest zaprzestanie karmienia piersią, jeżeli konieczne jest leczenie tą substancją lub rozważenie terapii innym lekiem [7]. W przypadku konieczności stosowania hydroksyzyny w okresie laktacji, należy jednak monitorować dziecko pod względem objawów sedacji, suchości w jamie ustnej, zaparć, zatrzymania moczu i niedociśnienia [9].

Należy też pamiętać, że ze względu na mechanizm działania i metabolizm, hydroksyzyna może powodować liczne interakcje. Leki działające depresyjnie na OUN (Ośrodkowy Układ Nerwowy), jak również alkohol, mogą powodować nasilenie działania leku przeciwhistaminowego. Ponieważ hydroksyzyna jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6, należy uważać szczególnie podczas przyjmowania leków, które są substratami tego enzymu. Są to między innymi metoprolol, kodeina i tramadol. W jednej z dróg metabolizmu hydroksyzyny uczestniczy izoenzym CYP3A4 lub CYP3A5. W związku z tym, należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego przyjmowania leków należących do grupy inhibitorów/induktorów tych izoenzymów [7]. W trakcie kuracji hydroksyzyną należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV ze względu na ryzyko reakcji fotouczuleniowych [11].

Prometazyna (Promethazine) jest stosowana głównie w objawowym leczeniu nudności, wymiotów i choroby lokomocyjnej. Według klasyfikacji Hale'a lek zaliczany jest do kategorii L3, a więc leków prawdopodobnie bezpiecznych w okresie karmienia piersią [9]. Nie istnieją jednak badania, które potwierdziłyby wystąpienie działań niepożądanych u karmionych niemowląt. Według klasyfikacji Briggs'a jest to substancja lecznicza prawdopodobnie zgodna z karmieniem piersią [8]. Zgodnie z wytycznymi WHO (ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia), prometazyna w pojedynczych dawkach jest lekiem kompatybilnym w okresie laktacji, należy jednak unikać wielokrotnego stosowania leku oraz monitorować niemowlę pod kątem wystąpienia senności [12]. Nie ma danych, które jednoznacznie wskazywałyby na przenikanie prometazyny do mleka matki. Mimo niewielkiej masy cząsteczkowej (284,43) lek wykazuje wysoki stopień wiązania z białkiem (powyżej 85%),

co ostatecznie może ograniczać jego penetrację przez barierę krew-mleko [13]. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego prometazynę – podczas terapii matki u karmionego piersią dziecka może wystąpić drażliwość i pobudzenie [14]. Z tego względu lek należy stosować rozważnie, stale obserwując dziecko pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: rozdrażnienie, sedacja, bezdech, upośledzone przyjmowanie pokarmu, suchość w ustach lub rozważyć zamianę prometazyny na inny, bezpieczniejszy lek [9].

Szczególną ostrożność w stosowaniu prometazyny powinny zachować kobiety chore na astmę, zapalenie oskrzeli lub rozstrzenia oskrzeli, ponieważ lek może powodować upośledzenie odkrztuszania poprzez wysuszenie i zgęstnienie wydzieliny oskrzelowej. Ze względu na nieselektywność działania prometazyny, może ona wchodzić w interakcje z innymi lekami. Prometazyna nasila działanie leków uspokajających, nasennych i przeciwcholinergicznymi. Łączne stosowanie prometazyny z inhibitorami MAO (inhibitory monoaminooksydazy) powoduje wzrost stężenia obu leków we krwi. W czasie stosowania prometazyny należy również unikać spożywania alkoholu [14] oraz ekspozycji na promieniowanie słoneczne (lek fotouczulający) [11].

Klemastyna (Clemastine) znajduje zastosowanie w łagodzeniu objawów alergii skórnych, obrzęku naczyń ruchowego i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [15]. Jest lekiem należącym do grupy potencjalnie toksycznych dla karmionego dziecka (według klasyfikacji Briggs'a) [8], podobnie określa ją klasyfikacja Hale'a (kategoria L4 – leki potencjalnie niebezpieczne w okresie karmienia piersią) [9]. Możliwe jest przyjmowanie w okresie laktacji małych, okazjonalnych dawek klemastyny, jednak z uwagi na konieczność minimalizowania potencjalnych działań niepożądanych u dziecka, należy stosować ją przed snem, po ostatnim karmieniu piersią [10]. Klemastyna wyróżnia się dość długim biologicznym okresem półtrwania $t_{0,5}$. W okresie laktacji powinno się wybierać leki o możliwie jak najkrótszym $t_{0,5}$, ze względu na możliwość kumulacji leku w organizmie [13] i wystąpienie działań niepożądanych u karmionego dziecka. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, stosowanie klemastyny nie jest zalecane u dzieci w 1 roku życia. Świadczy to także o konieczności unikania stosowania leku w okresie laktacji, ponieważ przenika on do mleka matki, w którym osiąga stężenie od 0,25 do 0,5 warto-

ści stężenia we krwi matki [15]. Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie innego leku u kobiety karmiącej piersią, należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia u dziecka objawów, takich jak senność i drażliwość [9].

Jednoczesne stosowanie klemastyny z barbituranami, anksjolitykami i neuroleptykami może prowadzić do nasilenia hamującego działania na OUN. Nie zaleca się także równoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznymi, inhibitorów monoaminooksydazy, jak również spożywania alkoholu. Ponieważ klemastyna może mieć wpływ na wyniki testów skórnych, zleca się przerwanie stosowania leku na co najmniej 3 dni przed planowanymi testami alergicznymi. Fumaran klemastyny może być bezpiecznie stosowany z lekami ulegającymi metabolizmowi przy udziale enzymów wątrobowych, ze względu na to, że nie jest ich inhibitorem/induktorem [15].

Aktualnie główne zastosowanie **difenhydraminy** (Diphenhydramine) obejmuje łagodzenie przejściowych zaburzeń snu [16]. W klasyfikacjach Briggs'a i Hale'a została określona jako lek bezpieczny, prawdopodobnie kompatybilny z karmieniem piersią [8,9]. Małe, sporadyczne dawki difenhydraminy w okresie laktacji nie powinny powodować działań niepożądanych u karmionego dziecka (sedacja, zaparcia, suchość jamy ustnej [9]), jednak ze względu na brak wystarczających danych przemawiających za bezpieczeństwem leku, jeśli to konieczne, korzystne jest stosowanie go przed snem, po ostatnim karmieniu piersią lub zastosowanie alternatywnego leku. Preferowane są leki przeciwhistaminowe niesedujące [10]. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, difenhydramina jest przeznaczona do stosowania wyłącznie przez osoby dorosłe oraz dzieci powyżej 16 roku życia [16]. Potwierdzeniem ograniczenia wiekowego do stosowania leku były wyniki m.in. badania, w którym lek oceniono pod kątem wpływu na procesy poznawcze u pacjentów pediatrycznych. Stwierdzono, że difenhydramina wywołuje dysfunkcje na poziomie OUN oraz senność [19].

Ponieważ difenhydramina wpływa na wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie jej z lekami powodującymi wydłużenie odcinka QT (przeciwwyrytmiczne klasy Ia, III) oraz wywołującymi częstoskurcz komorowy. Szczególną ostrożność podczas stosowania leku powinny zachować również osoby z niewydolnością nerek i wątroby. Ze względu na nasilenie działania uspokajającego, należy unikać jednoczesnego stoso-

wania difenhydraminy z lekami nasennymi i przeciwłękowymi oraz z lekami przeciwocholinergicznymi, ze względu na działanie muskarynowe. Difenhydramina jest metabolizowana przez izoenzym CYP2D6 – jest jego substratem o wysokim powinowactwie, ale także jego inhibitorem. Mogą wystąpić interakcje z lekami, które są również metabolizowane przez ten izoenzym (metoprolol, kodeina, wenlafaksyna). Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania jej pacjentom uznanym za wolnych lub bardzo wolnych metabolizerów CYP2D6 [9]. Difenhydramina jest substancją całkowicie usuwaną przez nerki. Leku nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszym bądź równy 25 ml/min) [20]. Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji fotouczuleniowej, należy unikać ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe [11].

Ketotifen (Ketotifen) jest jednym z bardziej interesujących leków przeciwhistaminowych, ponieważ zaklasyfikowanie go do jednej z generacji tych leków do tej pory stanowi problem. Podczas gdy jedni autorzy publikacji uważają go za przedstawiciela I generacji [3,19], inni bezwzględnie klasyfikują go do II [9,21]. Obecnie główne działanie leku obejmuje zapobieganie astmie oskrzelowej oraz objawowe leczenie alergicznego zapalenia spojówek [22]. Według klasyfikacji Hale'a, ketotifen należy do grupy leków prawdopodobnie bezpiecznych w okresie laktacji (L3) [9], podobnie według klasyfikacji Briggs'a określono go jako „prawdopodobnie kompatybilny”, jednak wciąż brakuje wystarczających danych, które potwierdziłyby jego bezpieczeństwo [8]. Ketotifen jest dostępny w postaci tabletek, syropu oraz kropli do oczu. Bezpieczeństwo stosowania leku w okresie laktacji może potwierdzać fakt, że wg Charakterystyk Produktu Leczniczego dopuszcza się stosowanie substancji u pacjentów pediatrycznych (tabletki i krople do oczu – powyżej 3 roku życia, syrop – już od 3 miesiąca życia) [22-24]. Z drugiej strony, ketotifen stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami, stanowi dobrą kontrolę łagodnej i umiarkowanej astmy u dzieci, powodując przy tym niewielkie działania niepożądane takie jak zwiększenie masy ciała czy sedację [19]. Podczas badań na modelu zwierzęcym stwierdzono możliwość przenikania ketotifenu do mleka matki, jednak w przypadku podania miejscowego do worka spojówkowego (krople do oczu), nie ma możliwości osiągnięcia oznaczalnego stężenia w mleku kobiecym [24]. Nie ma danych, które określałyby, w jakim stopniu ketotifen przenika do mleka

matki po podaniu doustnym, dlatego należy unikać jego stosowania w okresie karmienia piersią [22].

W trakcie terapii ketotifenem nie należy stosować pochodnych biguanidu (metformina) ze względu na ryzyko wystąpienia trombocytopenii. Przypuszcza się, że ketotifen może być odpowiedzialny za obniżenie progów drgawkowego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką. Ketotifen może również nasilać działanie leków hamujących czynność OUN i leków przeciwzakrzepowych, a także leków rozszerzających oskrzela, dlatego należy zmniejszyć liczbę dawek tych leków w okresie przyjmowania ketotifenu [22,23].

Najbardziej powszechne zastosowanie **cyproheptadyny** (Cyproheptadine) – stymulowanie apetytu w przebiegu zaburzeń odżywiania i jadłowstrętu psychicznego (anoreksja) – wynika z występowania jej działań ubocznych [22,23]. Lek stosowany jest także w terapii chorób alergicznych z towarzyszącym świądem [22]. Podobnie do poprzednich przedstawicieli I generacji, cyproheptadyna została określona jako prawdopodobnie kompatybilna i potencjalnie bezpieczna w okresie laktacji [8,9]. Należy jednak unikać jej stosowania podczas karmienia piersią, ze względu na brak danych na temat przenikania leku do mleka kobiecego oraz możliwość powodowania groźnych działań niepożądanych dla karmionego niemowlęcia (sedacja, suchość jamy ustnej, wymioty) [9,22]. Także wg bazy LACTMED cyproheptadyna nie jest zalecana w okresie karmienia piersią ze względu na możliwość zahamowania laktacji [10]. Mimo szerokiego stosowania substancji w grupie pacjentów pediatrycznych, wciąż brakuje badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci poniżej drugiego roku życia [24]. Charakterystyka Produktu Leczniczego również zaleca stosowanie preparatu u dzieci powyżej drugiego roku życia, co może potwierdzać konieczność unikania przyjmowania leku także w trakcie karmienia piersią [22].

Cyproheptadyna w dawce 16-24 mg dziennie, dzięki działaniu przeciwserotoninowemu, może przyczyniać się do obniżenia stężenia prolaktyny w surowicy krwi w leczeniu zespołu braku miesiączki i mlekotoku [9]. Należy zwrócić szczególną uwagę na jednoczesne stosowanie leku z inhibitorami MAO – nasilają działanie cholinolityczne, lekami działającymi hamująco na OUN – nasilają działanie sedatywne oraz SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; Selektywne Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny*)

– powodują nawroty depresji i objawów towarzyszących. Podczas kuracji cyproheptadyną wskazane jest również unikanie spożywania alkoholu, a także unikania ekspozycji na promieniowanie UV (substancja fotouczulająca) [11]. Długotrwałe stosowanie leku może prowadzić do występowania zaburzeń hemopoety takich jak: leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia lub niedokrwistość hemolityczna [22].

Obecnie **chlorfeniramina** (Chlorphenamine) jest dostępna wyłącznie w postaci preparatów złożonych, najczęściej z paracetamolem, stosowanych głównie w objawowym leczeniu przeziębienia i grypy z towarzyszącym obrzękiem błony śluzowej nosa, kichaniem, bólem głowy i gardła [25]. Jest lekiem prawdopodobnie kompatybilnym oraz potencjalnie bezpiecznym w okresie laktacji [8,9]. Wiadomo, że chlorfeniramina, tak jak inne leki I generacji, przenika w niewielkich ilościach do mleka matki. Nie ma badań, które jednoznacznie potwierdzają bezpieczeństwo stosowania tej substancji dla karmionego niemowlęcia. Istnieje także ryzyko hamowania laktacji przez chlorfeniraminę, dlatego nie zaleca się stosowania jej przez karmiącą kobietę [25]. W miarę możliwości należy rozważyć terapię innym, niesedującym lekiem przeciwhistaminowym. Jeżeli jest to jednak konieczne, lek należy przyjmować w pojedynczych, okazjonalnych dawkach, w godzinach wieczornych, po ostatnim karmieniu, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka (sedacja, zmiany w reakcji dziecka na karmienie) [10].

Ze stosowaniem preparatów złożonych z chlorfeniraminą wiąże się możliwość występowania licznych interakcji. Jedną z najczęściej łącznie stosowanych substancji jest paracetamol, który w zbyt dużych dawkach oraz w połączeniu z alkoholem może powodować hepatotoksyczność. Jednoczesne stosowanie preparatu z kwasem acetylosalicylowym może prowadzić do rozwinięcia się niewydolności i trwałego uszkodzenia nerek (nefropatia analgetyczna). Jednoczesne stosowanie z chlorfeniraminą leków takich jak: trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne oraz barbiturany, może prowadzić do nasilenia działania depresyjnego na OUN, inhibitory MAO mogą powodować nasilenie działania przeciwcholinergicznego natomiast leki fotouczulające mogą być odpowiedzialne za nasilenie efektu addytywnego [25].

Tripolidyna (Triprolidine), podobnie do chlorfeniraminy, występuje tylko w postaci preparatów złożonych. Substancjami występującymi wspólnie z nią

są między innymi chlorowoderek pseudoefedryny czy bromowoderek dekstrometorfanu. Preparaty z triprolidyną znajdują zastosowanie w objawowym leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa i objawów towarzyszących przeziębieniu i grypie, a także w leczeniu kataru siennego i naczynioruchowym obrzęku błony śluzowej nosa. Stosowanie ich nie jest zalecane u dzieci poniżej siódmego roku życia (w postaci syropu) oraz poniżej dwunastego roku życia (w postaci tabletek) [26,27]. Tripolidyna, została uznana jako lek najbezpieczniejszy, którego stosowanie nie powoduje negatywnych skutków dla karmionego niemowlęcia (kategoria L1) [9], i jest uznana za lek kompatybilny w okresie laktacji [8]. Względna dawka triprolidyny przyjęta przez dziecko – RID (*Relative Infant Dose*) – wynosi około 1,8% pojedynczej dawki przyjętej przez matkę (2,5 mg). Jest ona zdecydowanie zbyt niska by uznać ją za klinicznie znaczącą dla dziecka [9]. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że substancja może przenikać do kobiecego mleka w około 0,06-0,2% pojedynczej – 2,5 mg – dawki przyjętej przez matkę. Ze względu na współistnienie w preparacie innych substancji oraz na udokumentowaną możliwość przenikania ich do mleka, należy unikać stosowania tych leków w okresie karmienia piersią poza uzasadnionymi przypadkami, gdy korzyść dla matki przewyższa potencjalne zagrożenie dla karmionego niemowlęcia [27].

Ponieważ leki zawierające triprolidynę są preparatami wieloskładnikowymi, należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania interakcji z innymi lekami. Ponieważ triprolidyna nasila działanie hamujące na OUN, należy unikać jednoczesnego stosowania leków sedujących a także alkoholu. Ze względu na występowanie pseudoefedryny, nie należy samodzielnie, bez konsultacji z lekarzem prowadzić kuracji preparatem u osób chorych na cukrzycę, zaburzeniami rytmu serca, nadciśnieniem tętniczym czy nadczynnością tarczycy. Ze względu na występowanie triprolidyny, należy zachować czujność podczas przyjmowania preparatu przez chorych na astmę oskrzelową, przewłokłą obturacyjną chorobę płuc czy zwężenie odźwiernika. Jednoczesne stosowanie preparatu złożonego z lekami pobudzającymi układ współczulny (leki anemizujące błonę śluzową, trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, leki hamujące łaknienie, leki psychotropowe, inhibitory monoaminoooksydazy) może prowadzić do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi [26,27]. Mając na uwadze fakt, że triprolidyna znajduje

Tabela I. Klasyfikacje bezpieczeństwa i charakterystyka doustnych leków przeciwhistaminowych I generacji w okresie laktacji [7,9,14-16,19-22, 25-28,31]

Table I. Classification of the safety of the first generation antihistamines during lactation [7,9,14-16,19-22,25-28,31]

Lek	Klasyfikacje leków w okresie laktacji		Parametry leku					Korekta dawki	Metabolizm wątrobowy	
	kategoria Hale'a	kategoria e-lactancia	RID [%]	M/P	MW	t _{0,5} [h]	Fp.o. [%]			f [%]
hydroksyzyna	L2	bardzo niskie ryzyko	bd	bd	374,90	7-20 (~14)	80	bd	w przypadku niewydolności wątroby	tak
prometazyna	L3	niskie ryzyko	bd	bd	284,43	12	88	93	bd	bd
klemastyna	L4	niskie ryzyko	5,2	0,25-0,5	343,90	21 [15] 10-12 [9]	39	95	bd	bd
difenhydramina	L2	niskie ryzyko	0,7-1,4	bd	255,36	2,4-9,3 ~4,3	40-60	80-85	w przypadku niewydolności wątroby	tak
ketotifen	L3	niskie ryzyko	bd	bd	425,50	21	50	75	bd	bd
cyproheptadyna	L3	niskie ryzyko	bd	bd	287,40	16	bd	99	w przypadku zaburzeń czynności wątroby	tak
chlorfeniramina	L3	niskie ryzyko	bd	bd	274,80	14-25 ~20	25-45	70	bd	tak
dimetynden	bd	wysokie ryzyko	bd	bd	bd	6	70	90	bd	tak
triprolidyna	L1	bardzo niskie ryzyko	1,8	0,5-1,2	278,40	4,8-5,8 [31] ~3,2 [27]	bd	bd	bd	tak

RID (ang. *relative infant dose*) – względna dawka przyjmowana przez karmione dziecko; M/P (ang. *milk/plasma ratio*) stosunek stężenia leku w mleku do stężenia leku we krwi matki; MW (ang. *molecular weight*) – masa cząsteczkowa; t_{0,5} – biologiczny okres półtrwania; F_{p.o.} – dostępność biologiczna po podaniu doustnym; f – stopień wiązania z białkiem; bd – brak danych, L1 - Lek najbardziej bezpieczny, L2 - Leki najbezpieczniejsze, L3 - Leki prawdopodobnie bezpieczne, L4 - Leki prawdopodobnie szkodliwe, L5 - Lek szkodliwe.

się w grupie leków fotoczułających, należy unikać promieniowania ultrafioletowego w trakcie kuracji preparatami zawierającymi tę substancję [11].

Dimetynden (Dimetindene) jest starym lekiem, który obecnie ma niewielkie znaczenie w leczeniu stanów alergicznych. Najczęściej występuje w postaci maści lub kropli doustnych i jest stosowany w objawowym leczeniu pokrzywki, świądu w przebiegu atopowego zapalenia skóry, alergicznego wyprysku kontaktowego i kataru siennego, a także w celu łagodzenia objawów po ukąszeniu owadów [28]. Przez wiele lat odgrywał on jednak ważną rolę w zwalczaniu świądu [29]. Mimo długiej obecności na rynku farmaceutycznym, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w szczególnych grupach pacjentów takich jak: kobiety ciężarne, kobiety w okresie laktacji czy dzieci do 12 roku życia, nie są dostępne. Ciężko jest więc ocenić go jako lek potencjalnie kompatybilny w okresie karmienia piersią bądź bezpieczny dla karmionego dziecka. Bezpieczeństwo terapii dimetyndenem zostało ocenione tylko przez klasyfikację bazy e-lactancia. Stosowanie leku niesie za sobą wysokie ryzyko dla karmionego niemowlęcia ze względu na znaczne działanie uspokajające i antymuskarynowe. Zaleca się kurację lekiem o udowodnionym bezpieczeństwie zarówno dla matki jak i dla dziecka oraz bez działania sedującego. Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie innego preparatu, należy przyjmować najmniejsze, skuteczne dawki dimetyndenu unikając przedłużonego stosowania, jednocześnie obserwując dziecko pod kątem nadmiernej senności i problemów z karmieniem [30]. Należy zachować szczególną ostrożność podając preparat niemowlętom poniżej pierwszego roku życia ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu sennego

(warunkowana przez silne działanie uspokajające leku). Nie wiadomo w jakim stopniu dimetynden przenika do mleka kobiecego, jednak w badaniu na zwierzętach stwierdzono obecność małej ilości substancji w mleku [28]. Z tego względu, kobietom karmiącym zaleca się stosowanie innych preparatów przeciwhistaminowych lub jeśli to możliwe, rozważne zastosowanie substancji miejscowo w postaci maści [30].

Jednoczesne stosowanie dimetyndenu z inhibitorami monoaminooksydazy może skutkować nasilonym działaniem przeciwholinergicznym i hamującym OUN. Przyjmowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków antycholinergicznymi (rozszerzające oskrzela, spazmolitycznie działające na układ pokarmowy, rozszerzające źrenice) może natomiast zwiększać ryzyko zaostrzenia jaskry lub zatrzymania moczu [28].

Publikacja została przygotowana w ramach projektu o charakterze wdrożeniowym w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER): *Masters of Didactics*.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address:
✉ Paulina Gajownik
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 53
✉ paulinagajownik@interia.pl

Piśmiennictwo/References

1. 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.
2. Wytyczne kolegium lekarzy w alergicznym nieżycie nosa. Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa, <https://www.klwrp.pl/strona/129/leczenie-ann-2012/pl> [dostęp: 9.05.2020].
3. Tarchalska-Kryńska B. Leki przeciwhistaminowe H1 stosowane w terapii chorób alergicznych. *Nowa Med.* 1999;1:14-8.
4. Church DS, Church MK. Pharmacology of Antihistamines. *World Allergy Organ J.* 2011;4(3):22-7.
5. Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Biuletyn nr 5/2011 - pismo Okręgowej Izby Lekarskiej, <http://rejestr.nil.org.pl/xml/oil/oil50/gazeta/numery/n2011/n201105/n20110513> [dostęp: 9.05.2020].
6. Church MK, Tiongco-Recto M, Ridolo E, et al. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Op.* 2020;36(3):445-54.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Hydroksyzyna (Hydroksyzinum), Atarax, 10 mg, tabletki powlekane, http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-04_2012_06_atarax__tabletki_chpl.pdf, data wejścia: 10.05.2020.

8. Briggs GG, Freeman RK (red.). *Drugs in pregnancy and Lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
9. Hale TW. *Hale's Medications Mothers' Milk. A Manual of Lactational Pharmacology*. Springer Publishing Company; 2019.
10. *Drugs and Lactation Database (Lactmed)*, data wejścia: 13.05.2020.
11. Jerome I, Levine MS. Medications That Increase Sensitivity To Light: A 1990 Listing” - Leki zwiększające wrażliwość na światło: wykaz dla roku 1990, http://www.amonitmedicalspa.pl/wp-content/uploads/2017/07/Lista_lekow_Fotouczulajacych.pdf, data wejścia: 12.05.2020.
12. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs, https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/55732/en/, data wejścia: 15.05.2020.
13. Kowol-Trela K, Mijas J, Nehring-Gugulska M. Czy mleko matki zawsze jest bezpieczne dla dziecka? *Farmakoterapia matki karmiącej*. *Post N Med*. 2017;9:500-3.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Prometazyna (Promethazinum), Diphergan, 25 mg, tabletki drażowane, <https://www.gdziepolec.pl/produkty/23840/diphergan-syrop/charakterystyka-produktu>, data wejścia: 15.05.2020.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Klemastyna (Clemastinum), Clemastinum Hasco, 1 mg, tabletki, http://chpl.com.pl/data_files/2012-10-08_ChPL_Clemastinum_Hasco_tabl._16.08.2012.pdf, data wejścia: 16.05.2020.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Difenhydraminy chlorowoderek (Diphenhydramini hydrochloridum), Nodisen, 50 mg, tabletki, <https://www.gdziepolec.pl/produkty/98404/nodisen-tabletki/charakterystyka-produktu>, data wejścia: 18.05.2020.
17. del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):28-40.
18. del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(1):3-12.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ketotifen (Ketotifenum), Ketotifen WZF, 1 mg, tabletki, <http://chpl.com.pl/#detail=1695!51295153> [dostęp: 22.05.2020].
20. KETOTIFEN WZF, 1 mg/5 ml, syrop, <https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-ketotifen-wzf-syrop-201509pl.pdf> [dostęp: 22.05.2020].
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ketotifen (Ketotifenum), Zaditen, 0,25 mg/ml, krople do oczu, roztwór, <http://chpl.com.pl/#detail=3509!5163>, data wejścia: 22.05.2020.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cyproheptadyny chlorowoderek (Cyproheptadini hydrochloridum), Peritol, 4 mg, tabletki, <https://www.gdziepolec.pl/produkty/60724/peritol-tabletki/charakterystyka-produktu> [dostęp: 26.05.2020].
23. McGoven T, McNamee J, Marcus S, et al. When Too Much Is Enough: Pediatric Cyproheptadine Overdose with Confirmatory Level. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1(3):205-7.
24. Sant'Anna A, Hammes P, Porporino M, et al. Use of Cyproheptadine in Young Children with Feeding Difficulties and Poor Growth in a Pediatric Feeding Program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):674-8.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Chlorfeniraminy maleinian (Chlorphenamini maleas), Tabcin Trend, 2mg + 30mg + 250mg, kapsułki miękkie, <http://chpl.com.pl/#detail=6081134!8113> [dostęp: 28.05.2020].
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Triprolidyny chlorowoderek (Triprolidini chydrochloridum), Acatar Acti-Tabs, 60mg + 2,5mg, tabletki, <http://chpl.com.pl/#detail=3074159!7671> [dostęp: 1.06.2020].
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Triprolidyny chlorowoderek (Triprolidini chydrochloridum), Actifed, (1,25mg + 30mg + 10mg) /5ml, syrop, <https://www.gdziepolec.pl/produkty/2010/actifed-syrop/charakterystyka-produktu>, data wejścia: 1.06.2020.
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Dimetyndenu maleinian (Dimetyndeni maleas), Fenistil, 1mg/ml, krople doustne, roztwór, <https://www.gdziepolec.pl/produkty/29503/fenistil-krople/charakterystyka-produktu?docId=114717>, data wejścia: 5.06.2020.
29. Szuba TJ (red.). *Aptekarz. Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie*. 2001; 11/12(9): 219.
30. <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/dimetindene-maleate-systemic-use/product/> [dostęp: 18.06.2020].
31. Findlay JW, Butz RF, Sailstad JM, et al. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18(6):901-6.