

## Stosowanie loratadyny w leczeniu ambulatoryjnym pacjentów od 2. do 18. roku życia

The use of loratadine in the therapy of ambulatory patients aged from 2 to 18 years

Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel.: 32 252 60 91, faks: 32 252 60 91, e-mail: chj@poczta.fm

Badanie zostało przeprowadzone przez Europharma M. Rachtan Sp. z o.o., sfinansowane z grantu ufundowanego przez firmę Sandoz Polska

### Streszczenie

**Wstęp:** Loratadyna, antagonist receptoru histaminowego H<sub>1</sub> II generacji, jest stosowana w leczeniu chorób alergicznych u dorosłych i dzieci od 2. roku życia. Celem badania była analiza struktury wskazań terapeutycznych, skuteczności i tolerancji preparatów loratadyny stosowanych ambulatoryjnie w populacji pediatrycznej. **Materiał i metody:** W badaniu ankietowym wzięło udział 44 730 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, leczonych preparatami loratadyny. **Wyniki:** Preparaty loratadyny stosowano z powodu alergicznego przewlekłego (23%) lub sezonowego (52,5%) nieżyty nosa, przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (15%), ostrego zakażenia układu oddechowego (3,9%), astmy oskrzelowej (1,9%), atopowego zapalenia skóry (1,9%), ostrej pokrzywki, również polekowej (1,4%), oraz polipów błony śluzowej nosa (0,4%). U dzieci do 12. roku życia z masą ciała <30 kg najczęściej stosowano syrop (48,8%), u dzieci większych głównie tabletki (u 65,5% dzieci do 12. roku życia z masą ciała >30 kg i u 98,2% w wieku 13-18 lat). Podczas wizyty kontrolnej 97,4% pacjentów zażywało lek zgodnie z zaleceniami. Pozostali (2,6%) stosowali lek nieregularnie, odstawili lek po ustąpieniu objawów lub z powodu działań niepożądanych. Preparaty loratadyny były skuteczne (uzyskano co najmniej umiarkowaną poprawę) u 94,6% pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, 90,3% pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa i 87,8% z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Nietolerancję stwierdzono u 9% leczonych, najczęściej u dzieci <12. roku życia z masą ciała <30 kg (18,1%). **Wnioski:** 1) U dzieci preparaty loratadyny są stosowane głównie w terapii alergicznego sezonowego nieżyty nosa. 2) Wykazują skuteczność w leczeniu alergicznego sezonowego i przewlekłego nieżyty nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. 3) Objawy nietolerancji są najczęstsze u małych dzieci.

**Słowa kluczowe:** loratadyna, dzieci, wskazania terapeutyczne, skuteczność, tolerancja

### Summary

**Background:** Loratadine, a histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist of II generation, is used in allergic diseases therapy in adults and children older than 2 years. The aim of this study was to analyse the therapeutic indications, efficacy and tolerance of loratadine in the outpatient paediatric population. **Material and methods:** Forty-four thousand seven hundred and thirty patients aged 2-18 years, treated with loratadine participated in the survey. **Results:** Indications for loratadine were: chronic allergic (23%) or seasonal (52.5%) rhinitis, chronic idiopathic urticaria (15%), acute respiratory tract infections (3.9%), asthma (1.9%), atopic dermatitis (1.9%), acute urticaria (1.4%) and nasal polyps (0.4%). Syrup was most commonly used in children younger than 12 years with body mass below 30 kg (48.8%), while tablets – mainly in bigger children (in 65.5% of children younger than 12 years with body mass over 30 kg and in 98.2% aged 13-18 years). Ninety-seven point four percent patients followed the therapeutic recommendations during the follow-up. In the remaining group (2.6%) were using drug irregularly, discontinued treatment after symptoms subsided or due to adverse reaction. Loratadine was effective (at least moderate improvement achieved) in 94.6% patients with seasonal allergic rhinitis, in 90.3% cases with chronic allergic rhinitis and 87.8% with chronic idiopathic urticaria. Intolerance was found in 9% of patients, most often in children younger than 12 years with body mass below 30 kg (18.1%).

**Conclusions:** 1) Loratadine is mainly used in children for therapy of seasonal allergic rhinitis. 2) It is effective in seasonal and chronic allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria therapy. 3) The symptoms of intolerance are most common in young children.

**Key words:** loratadine, children, therapeutic indications, efficacy, tolerance

## WSTĘP

Loratadyna jest selektywnym antagonistą obwodowego receptora histaminowego H<sub>1</sub> II generacji. W przeciwieństwie do I generacji leków antyhistaminowych nie wykazuje działania uspokajającego i jest pozbawiona działania antycholinolitycznego i przeciwserotoninowego<sup>(1,2)</sup>. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego, jest metabolizowana przez wątrobę, a produkty przemiany, również aktywne farmakologicznie, są wydalane przez nerki<sup>(1,3,4)</sup>. Lek może być stosowany raz na dobę, ponieważ jego czas połowicznej eliminacji wynosi 8-11 godzin, a czynnych metabolitów – 17-24 godzin<sup>(1)</sup>.

Preparaty loratadyny stosowane u dzieci nie powodują zaburzeń rytmu serca i przewodnictwa oraz nie upośledzają procesu uczenia się<sup>(5,6)</sup>.

Przeprowadzone badania kliniczne dowiodły skuteczności loratadyny w leczeniu alergicznego sezonowego<sup>(5,7)</sup> i przewlekłego nieżyty nosa u dzieci powyżej 2. roku życia<sup>(8)</sup>. Skuteczność preparatów loratadyny w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w populacji pediatrycznej nie została dotychczas poparta wynikami randomizowanych badań klinicznych.

W porównaniu z innymi lekami antyhistaminowymi loratadyna nie ustępuje skutecznością cetyryzynie<sup>(9)</sup>, terfenadynie<sup>(10,11)</sup>, feksofenadynie<sup>(12)</sup> w leczeniu alergicznego przewlekłego lub sezonowego nieżyty nosa. Wyższą skuteczność leczenia w alergicznym nieżycie nosa można uzyskać, stosując leki antyhistaminowe łącznie z glikokortykosteroidami, lekami antyleukotrienowymi lub pseudoefedryną<sup>(3)</sup>.

Celem niniejszego badania była analiza struktury wskazań terapeutycznych oraz skuteczności i tolerancji preparatów loratadyny stosowanych w lecznictwie ambulatoryjnym w populacji pediatrycznej.

## MATERIAŁ I METODY

W badaniu o charakterze ankietowym wzięło udział 588 lekarzy, w tym 40,3% specjalistów medycyny rodzinnej, 36,5% pediatrów, 18,4% laryngologów i 4,8% alergologów. Do udziału w badaniu zaproszono 44 730 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat leczonych (z uwzględnieniem przeciwwskazań) jednym z preparatów loratadyny. Nie było kryteriów wykluczających pacjentów z udziału w badaniu. Badanie nie ingerowa-

ło w prowadzoną farmakoterapię, którą pozostawiono do indywidualnej decyzji lekarza.

Ankieta badania obejmowała pytania o podstawowe dane demograficzne (wiek, płeć, miejsce zamieszkania), wskazanie do stosowania preparatu loratadyny, stosowaną postać farmaceutyczną leku (syrop, zawiesina, tabletki), zalecaną dawkę dobową i okres stosowania, wcześniej przyjmowane leki antyhistaminowe i okres ich aplikowania. Ponadto pytano o zalecenie kontroli i ewentualne skierowanie do poradni specjalistycznej. W przypadku zgłoszenia się na wizytę kontrolną zbierano informacje na temat stosowania preparatu loratadyny, skuteczności prowadzonego leczenia (ustąpienie objawów; znaczna, umiarkowana, niewielka poprawa; trudno powiedzieć, czy uzyskano poprawę; brak poprawy), tolerancji preparatów loratadyny (bardzo dobra, dobra, umiarkowana, zła) oraz ewentualnie o przyczynach przerwania leczenia.

Zebrane ankiety przekazano firmie Europharma w celu przygotowania bazy danych. Analiza danych objęła strukturę demograficzną chorych, wskazania, wcześniej stosowane leki antyhistaminowe oraz oceniane przez lekarzy skuteczność i tolerancję prowadzonego leczenia. Analizę statystyczną wykonano, korzystając z oprogramowania Statistica 7,0 PL. Wyniki przedstawiono w postaci wartości odsetkowych. Wyodrębnione grupy porównywano w oparciu o test  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$  uznano za znamienne statystycznie.

## WYNIKI

W badanej grupie chorych (tabela 1) preparaty loratadyny stosowano z powodu alergicznego przewlekłego (23%) lub sezonowego (52,5%) nieżyty nosa. Częstym wskazaniem była również przewlekła pokrzywka idiopatyczna (15%). Ponadto loratadynę ordynowano z powodu ostrego zakażenia układu oddechowego (3,9%), astmy oskrzelowej (1,9%), atopowego zapalenia skóry (1,9%), ostrej pokrzywki, również polekowej (1,4%) i polipów błony śluzowej nosa (0,4%). Najczęściej preparaty loratadyny stosowano z powodu objawów występujących przewlekłe (52,6%). Wcześniej podawane leki antyhistaminowe zestawiono w tabeli 2.

## ZALECANE POSTACI FARMACEUTYCZNE

Najczęściej zalecaną postacią farmaceutyczną były tabletki (69%). Zawiesinę i syrop zalecano z podob-

<b>Wiek [%]</b>	
2-12 lat z masą ciała <30 kg	27
2-12 lat z masą ciała >30 kg	57,3
13-18 lat	15,7
<b>Płeć – chłopcy/dziewczynki [%]</b>	48/52
<b>Miejsce zamieszkania [%]</b>	
wieś	13,9
miasto do 50 tys.	13
miasto 51-200 tys.	34,4
miasto powyżej 200 tys.	38,7
<b>Leczenie prowadzone przez [%]</b>	
lekarza medycyny rodzinnej	40,3
pediatrę	36,5
alergologa	4,8
laryngologa	18,4

Tabela 1. Charakterystyka grup chorych leczonych ambulatoryjnie preparatami loratadyny

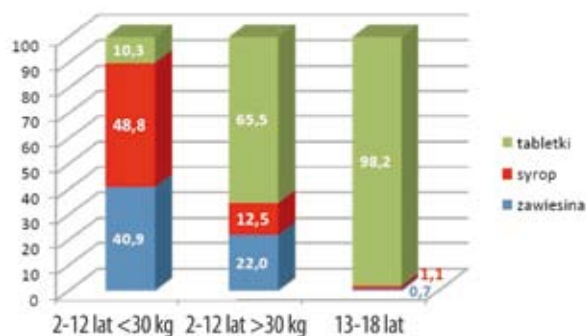
ną częstością (15,1% i 15,9%). Najczęściej stosowaną postacią farmaceutyczną u dzieci do 12. roku życia z masą ciała <30 kg był syrop (48,8%). U dzieci większych stosowano głównie tabletki (u 65,5% dzieci do 12. roku życia z masą ciała >30 kg i u 98,2% w wieku 13-18 lat) (rys. 1).

Średnia zalecana dawka preparatów loratadyny wynosiła  $9,1 \pm 3,2$  mg; w grupie 2-12 lat przy masie ciała <30 kg –  $6,1 \pm 2,2$  mg, przy masie >30 kg –  $8,9 \pm 2,3$  mg, w grupie 13-18 lat –  $10,6 \pm 2,9$  mg. Ordynując stosowanie zawiesiny lub syropu, najczęściej zalecano dawkę 5 mg (odpowiednio 87,8% i 66,5%). Rzadko zalecano dzielenie tabletek (1,1%).

### SKUTECZNOŚĆ I TOLERANCJA PREPARATÓW LORATADYNY

Wizytę kontrolną zalecono 94,8% pacjentów (średnio po  $41 \pm 46$  dniach). Skierowanie do poradni specjalistycznej (głównie do poradni alergologicznej) otrzymało 35,2% pacjentów, najczęściej z alergicznym sezonowym nieżytem nosa (38,7%).

Na wyznaczoną wizytę kontrolną zgłosiło się 77% pacjentów. Nie stwierdzono różnic w częstości zgłaszania się na wizytę w zależności od ustalonego rozpoznania. Wśród pacjentów, którzy zgłosili się na wizytę, 97,4% deklaroowało, że stosowało preparat loratadyny



Rys. 1. Stosowane postaci farmaceutyczne preparatów loratadyny

zgodnie z wydanymi zaleceniami. W grupie, która nie dostosowała się do zaleceń (2,6%), 47,4% stosowało lek nieregularnie, 21,1% odstawiło lek po ustąpieniu objawów, a 31,6% przerwało leczenie z powodu wystąpienia działania niepożądanego.

Preparaty loratadyny były skuteczne (uzyskano co najmniej umiarkowaną poprawę) u 94,6% pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, 90,3% pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa i 87,8% z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (rys. 2).

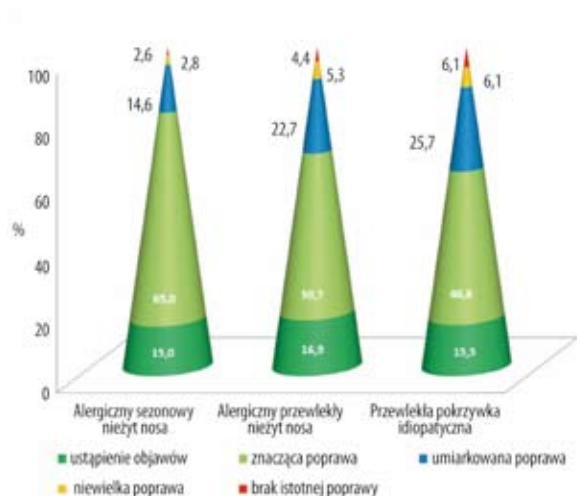
Tolerancję preparatów loratadyny oceniono jako bardzo dobrą (49%), dobrą (40,5%) oraz złą w 9% przypadków (rys. 3). Złą tolerancję zgłaszano najczęściej u dzieci do 12. roku życia z masą ciała <30 kg (18,1%), rzadziej u dzieci do 12. roku życia z masą ciała >30 kg (7,6%) i w wieku 13-18 lat (4,6%). Złą tolerancję zgłaszano częściej u chłopców niż u dziewczynek (10,1 vs 7,0%;  $p < 0,001$ ).

### OMÓWIENIE

W niniejszym badaniu ankietowym wykazano, że w lecznictwie ambulatoryjnym preparaty loratadyny u dzieci są stosowane głównie z powodu alergicznego sezonowego nieżyty nosa (52,5% pacjentów). Zgodnie z oczekiwaniami preparaty loratadyny są również często zalecane w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa (23%) i w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej (15%). Terapia prowadzona z zastosowaniem preparatów loratadyny pozwoliła na uzyskanie ustąpienia objawów lub znaczącej poprawy u 94,6% pacjentów z sezonowym

	Alergiczny przewlekły nieżyt nosa	Alergiczny sezonowy nieżyt nosa	Przewlekła pokrzywka idiopatyczna
Cetyryzyna	43,7%	51,2%	41,7%
Loratadyna	22,3%	24,7%	7%
Klemastyna	16,2%	9,7%	23,5%
Fenoksyfenadyna	12,8%	3,8%	8,7%
Lewocetyryzyna	1,2%	1,8%	4,4%
Cyproheptadyna	0,4%	0,3%	<0,1%
Prometazyna	0,4%	<0,1%	<0,1%
Ketotyfen	13%	2,5%	14,8%

Tabela 2. Wcześniej stosowane preparaty antyhistaminowe



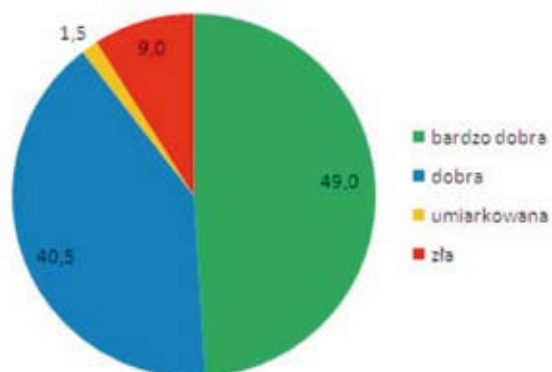
Rys. 2. Efekt leczenia z zastosowaniem preparatów loratadyny w badanej grupie pacjentów

alergicznym nieżytem nosa, 90,3% pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa i 87,8% z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Objawy złej tolerancji zgłoszono w 9% przypadków, częściej u chłopców (10,1%). Złą tolerancję preparatów loratadyny najczęściej odnotowywano w grupie dzieci do 12. roku życia z masą ciała <30 kg (18,1%).

Raportowana skuteczność preparatów loratadyny w terapii alergicznego sezonowego i przewlekłego nieżyty nosa jest nieco wyższa od wyników opublikowanych badań randomizowanych w populacjach pediatrycznych. Lutsky i wsp. stwierdzili ustąpienie objawów lub znaczącą poprawę u 82% leczonych dzieci w wieku 3-6 lat z alergicznym sezonowym nieżytem nosa<sup>(11)</sup>. Podobnie Boner i wsp. wykazali dobry lub bardzo dobry efekt terapeutyczny preparatu loratadyny u 83,3% dzieci z alergicznym sezonowym nieżytem nosa w wieku 6-14 lat<sup>(13)</sup>. Inne badania wskazują na nieco niższą skuteczność (55-61%) tych preparatów<sup>(14)</sup>. Porównanie wyników wymienionych badań jest trudne ze względu na subiektywną ocenę dobrego efektu terapeutycznego czy znaczącej poprawy.

Znacznie trudniejsze jest odniesienie raportowanej skuteczności preparatów loratadyny w przypadku przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Brak opublikowanych badań spełniających kryteria EBM (*evidence-based medicine*) w populacji pediatrycznej powoduje konieczność porównania uzyskanych wyników z wynikami nielicznych badań klinicznych obejmujących niewielkie grupy dorosłych chorych<sup>(2,4,15,16)</sup>. W badaniach tych całkowite ustąpienie lub znaczne zmniejszenie objawów klinicznych obserwowano u około 64% pacjentów<sup>(2)</sup>.

Bardzo istotnym aspektem niniejszego badania była ocena tolerancji przeprowadzona na dużej populacji dziecięcej – 44 730 badanych. Objawy złej tolerancji zgłoszono w 9% przypadków. Częstość działań niepo-



Rys. 3. Tolerancja preparatów loratadyny w badanej grupie pacjentów

żądanych u dzieci w badaniach klinicznych jest zróżnicowana. W części badań prowadzonych na małych grupach pacjentów nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych<sup>(8)</sup>, w innych pojawiają się doniesienia o bólach głowy<sup>(5,12)</sup>, osłabieniu, spowolnieniu, i senności występujących u 10% leczonych<sup>(5)</sup>. W żadnym badaniu, ze względu na wielkość obserwowanych grup, nie przeanalizowano czynników wpływających na występowanie działań niepożądanych. Przeprowadzenie takiej analizy było możliwe w prezentowanym badaniu. Złą tolerancję można interpretować jako wystąpienie działania niepożądanego. Wyższą ich częstość (18,1%) stwierdzono wśród najmłodszej grupy dzieci (2-12 lat z masą ciała <30 kg). Wykazano również, że objawy niepożądane występują nieco częściej u chłopców niż u dziewczynek. Na uwagę zasługuje również grupa dzieci – 3,9% grupy badanej, w której preparaty loratadyny zastosowano z powodu ostrego zakażenia układu oddechowego, prawdopodobnie jako lek wspomagający w leczeniu zakażenia dróg oddechowych. Zastosowanie loratadyny w tym przypadku wykracza poza wskazania uwzględnione w materiałach rejestracyjnych. Postępowanie takie w opinii lekarzy praktyków skraca czas utrzymywania się objawów zakażenia, nie tylko u chorych z podłożem atopowym<sup>(3)</sup>. Opinii tej nie można zweryfikować na podstawie badań EBM, ponieważ hipoteza ta nie była dotychczas przedmiotem badań. Istnieją jednak przesłanki uzasadniające takie postępowanie. Leki antyhistaminowe posiadają działanie przeciwzapalne polegające na zmniejszeniu uwalniania mediatorów zapalnych przez mastocyty i bazofile, hamowaniu ekspresji molekuł adhezyjnych i chemotaksji eozynofilów<sup>(3)</sup>. Z drugiej strony u dzieci z często nawracającymi zakażeniami górnych dróg oddechowych stosowanie preparatów loratadyny nie zmniejszało częstości zakażeń w porównaniu z placebo<sup>(17)</sup>.

Przeprowadzona analiza ma ograniczenia metodologiczne, są one związane z niezgłoszeniem się na wizytę kontrolną 23% pacjentów. Tym samym analiza może być obciążona pewnym błędem, ponieważ nie wiadomo, jakie były skuteczność i tolerancja preparatów loratadyny wśród chorych, którzy nie zgłosili się na wizytę kontrolną.

### WNIOSKI

1. U dzieci preparaty loratadyny są stosowane głównie w terapii alergicznego sezonowego nieżyty nosa.
2. Preparaty loratadyny są skuteczne w leczeniu alergicznego sezonowego i przewlekłego nieżyty nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.
3. Objawy nietolerancji preparatów loratadyny najczęściej występują u małych dzieci.

### PIŚMIENICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Slater J.W., Zechnich A.D., Haxby D.G.: Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999; 57: 31-47.
2. Belaich S., Bruttman G., DeGreef H. i wsp.: Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy* 1990; 64: 191-194.
3. Jahnz-Różyk K.: Cetyryzyna a zakażenia dróg oddechowych w opinii polskich lekarzy. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 21: 454-458.
4. Pons-Guiraud A., Nekam K., Lahovsky J. i wsp.: Emedastine difumarate versus loratadine in chronic idiopathic urticaria: a randomized, doubleblind, controlled European multicentre clinical trial. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16: 649-654.
5. Salmun L.M., Herron J.M., Banfield C. i wsp.: The pharmacokinetics, electrocardiographic effects, and tolerability of loratadine syrup in children aged 2 to 5 years. *Clin. Ther.* 2000; 22: 613-621.
6. Bender B.G., McCormick D.R., Milgrom H.: Children's school performance is not impaired by short-term administration of diphenhydramine or loratadine. *J. Pediatr.* 2001; 138: 656-660.
7. Yang Y.H., Lin Y.T., Lu M.Y. i wsp.: A double-blind, placebo-controlled, and randomized study of loratadine (Clarityne) syrup for the treatment of allergic rhinitis in children aged 3 to 12 years. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2001; 19: 171-175.
8. Sienna-Monge J.J., Gazca-Aguilar A., Del Rio-Navarro B.: Double-blind comparison of cetirizine and loratadine in children ages 2 to 6 years with perennial allergic rhinitis. *Am. J. Ther.* 1999; 6: 149-155.
9. Tarchalska-Kryńska B., Zawisza E.: Test for efficacy of cetirizine and loratadine as a treatment for seasonal allergic rhinitis in a 6 week cross-over comparative study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62: 573-577.
10. Ciprandi G., Iudice A., Tosca M.A. i wsp.: Comparative effects of terfenadine and loratadine in the treatment of hay fever. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1991; 1: 368-372.
11. Lutsky B.N., Klöse P., Melon J. i wsp.: A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 6-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 1993; 15: 855-865.
12. Prenner B.M., Capano D., Harris A.G.: Efficacy and tolerability of loratadine versus fexofenadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a double-blind comparison with crossover treatment of nonresponders. *Clin. Ther.* 2000; 22: 760-769.
13. Boner A.L., Richelli C., Castellani C. i wsp.: Comparison of the effects of loratadine and astemizole in the treatment of children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1992; 47: 98-102.
14. Dolovich J., Moote D.W., Mazza J.A. i wsp.: Efficacy of loratadine versus placebo in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 1994; 73: 235-239.
15. Dubertret L., Murrieta Aguttes M., Tonet J.: Efficacy and safety of mizolastine 10 mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1999; 12: 16-24.
16. Leynadier F., Duarte-Risselin C., Murrieta M.: Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. URILOR study group. *Eur. J. Dermatol.* 2000; 10: 205-211.
17. Grimfeld A., Holgate S.T., Canonica G.W. i wsp.: Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1665-1672.