

# EFICIENȚA ȘI SIGURANȚA TRATAMENTULUI CU KESTINE® (EBASTINA) ÎN URTICARIA ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Olga Simionescu \*, D. Forsea \*\*

## REZUMAT

Ebastina (Kestine®) este un antagonist de receptori H1 nesedativ, cu efect retard și cu debut rapid al acțiunii. Studiul de față a cuprins 120 de pacienți cu urticarie acută și 7 cu urticarie cronică ce s-au adresat Clinicii I Dermatologice a Spitalului Clinic „N. Gh. Lupu” în intervalul 21 mai - 16 iunie 1999. În vârstă de minimum 12 ani, fiecare pacient a primit 2 comprimate a câte 10 mg Kestine (Rhone-Poulenc Rorer), în administrare zilnică, durata totală a tratamentului fiind de 7 zile în urticaria acută și de 8 săptămâni în cea cronică. Dintre aceștia, 31 de pacienți au urmat un tratament corticoterapeutic i.v. (HHC 200 mg) - în momentul prezentării în urgență cu fenomene de angioedem. Nici un pacient nu a urmat un tratament corticoterapeutic sistemic. S-a urmărit siguranța și eficiența tratamentului pe baza unui algoritm ce presupune cuantificarea pruritului, a numărului de papule și a formei acestora. Efectul antihistaminic a 20 mg Kestine® zilnic este excelent. În plus, leziunile urticariene se remit rapid și nu există sedare centrală.

**Cuvinte cheie:** urticarie, Ebastina, doza terapeutică, antihistaminic H1

Urticaria este manifestarea cutanată cel mai frecvent întâlnită în cadrul anafilaxiei. Există un număr mare de medicamente antihistaminice de generație secundă, care concurează cu histamina pentru situsurile receptorilor, determinând un blocaj reversibil al activității de inducere a histaminei.

Dezavantajul utilizării acestora constă în principal în limita impusă de doza terapeutică (10 mg zilnic). Lucrarea de față s-a bazat pe concluzii anterioare conform cărora Ebastina poate fi administrată în doze de până la 50 mg zilnic, cu un profil de siguranță cert. Propunem astfel o doză de 20 mg zilnic, dovedind un control sigur asupra simptomatologiei în urticarie, în condițiile unui profil cardiovascular sigur, a unei acțiuni retard cu instalare rapidă și a unei lipse de sedare centrală.

Pornind de la mecanismul Hipersensibilității I Gell-Coombs, în afara acestei medicații antihistaminice, în tratamentul urticariei se mai utilizează corticoizii care nu previn apariția reacției alergice antigen-anticorp, dar care scad efectele acesteia, în special în faza de răspuns tardiv. În studiul de față s-a evitat utilizarea concomitentă a antihistaminicelor și corticoizilor, cu câteva excepții, în urgență (fiecare pacient primind max. 200 mg HHC în administrare i.v.).

Antihistaminicele de generația I (etanolamine, etilendiamine, alkilamine, piperazine, fenotiazine) oferă o

## ABSTRACT

### Efficiency and safety of ebastine (Kestine) treatment in acute and chronic urticaria

Ebastine (Kestine®) is a rapid onset and long-lasting, non-sedating histamine-receptor antagonist. 127 patients were included in this study (120 with acute urticaria and 7 with chronic urticaria). All these patients were treated in the 1-st dermatological Clinic of „N. Gh. Lupu” hospital during may 21st - july 16th 1999.

Each patient of at least 12 years old received 20 mg of Kestine (b.i.d.), the total length of the treatment being of seven days in acute forms and two months, respectively, in chronic forms. 31 of these patients received a steroid therapy (intravenous route) - for angioedema. None of these patients received a systemic steroid treatment. The efficiency and safety were measured using a clinical schedule concerning the intensity of pruritus, the number, size and shape of papules. The antihistaminic effect of Kestine® (Rhone-Poulenc Rorer) 20 mg daily is excellent. Furthermore, the remission of urticarial lesions is rapid, without central sedation.

**Key words:** urticaria, Ebastine, recommended dosage, histamine-receptor antagonist.

scădere rapidă a simptomelor, dar prezintă numeroase reacții adverse:

- sedare centrală (traversează bariera hemato-encefalică);
- efecte gastro-intestinale (greață, vărsături, constipație, diaree);
- interacțiuni cu alcoolul și cu alte medicamente;
- efecte colinergice (uscăciunea mucoaselor, retenție urinară, constipație, tahicardie, consecutiv blocării receptorilor muscarinici).

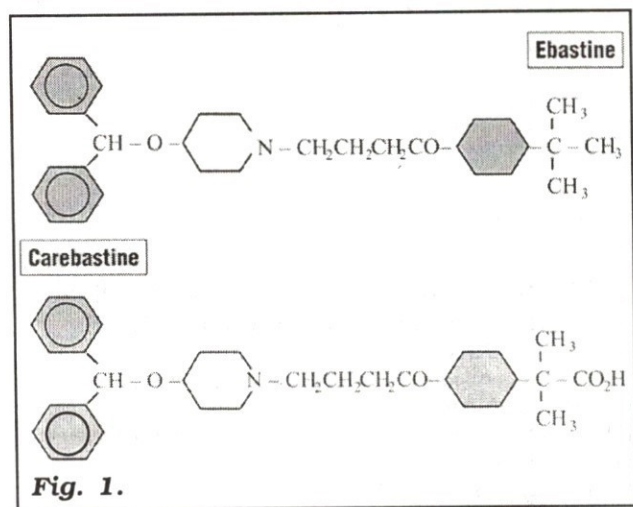
Antihistaminicele de generația a II-a (Acrivastina, Astemizol, Cetirizina, Clemastina, Loratadina, Terfenadina) oferă reducerea pruritului la un nivel comparativ cu cele de generația I, schemele de administrare fiind mai convenabile (1 - 2 ori/zi, comparativ cu 4 ori/zi a agenților mai vechi). Ele au acțiune selectivă pe receptorii H1 periferici, cu scăderea toxicității centrale și a sedării centrale, prin lipsa traversării barierei hemato-encefalice. Sunt considerate astăzi medicamente de primă linie în tratamentul urticariei acute și cronice.

**Ebastina** este o oxipiperidină nouă ce combină eficiența așa-numitelor antihistaminice de generația I (care au sedare) cu lipsa de sedare a antihistaminicelor de generație a II-a. Structura sa este distinctă față de toate celelalte antihistaminice de generație secundă, fiind bazată pe structura

\*Olga Simionescu - asistent universitar Clinica I Dermatologie UMF „Carol Davila” București, Doctor în Medicină, Medic specialist dermatolog

\*\*profesor doctor Dan Forsea - Clinica I Dermatologică UMF „Carol Davila” București, Președintele Societății Române de Dermatologie, Membru al Academiei de Științe Medicale

oxipiperidinică a unui prototip de generația I, difenilpralina (fig. 1).



La atomul de azot al inelului piperidinic s-a introdus un lanț lung alifatic ce conferă moleculei:

- durată crescută de acțiune
- lipsa de sedare centrală
- un profil cardiovascular sigur.

Activitatea sa farmacologică se dezvoltă numai după ce a fost metabolizată la carebastină.

### Scopul studiului:

Urmărirea eficienței și siguranței tratamentului cu Ebastina (**Kestine** - Rhone - Poulenc - Rorer) în urticaria acută și cronică - la o doză terapeutică de 20 mg zilnic, 7 zile consecutive pentru urticaria acută și 8 săptămâni pentru urticaria cronică.

*Motivul alegerii dozei:* spre deosebire de alte antihistaminice de generația a II-a, Kestine® poate fi administrat până la 50 mg zilnic (de 5 ori doza terapeutică).

Studii anterioare au arătat că creșterea dozei nu afectează vigilența și performanțele psihomotorii, tensiunea arterială, alura ventriculară sau debitul salivar, iar la doze de până la 30 mg nu se descriu interacțiuni cu alcoolul sau cu diazepamul.

### Material și metodă

#### I. Selecția pacienților

##### Criteria de includere

- vârsta de peste 12 ani
- leziuni urticariene prezente sau observate în cel puțin 2 zile/săptămână:
  - pentru minimum 6 săptămâni consecutive în absența tratamentului
  - pentru minimum trei săptămâni în cazul terapiei cortizonice
  - pentru 7 zile consecutive în cazul altui tratament, inclusiv antagoniști de H1 (anterior)
- pacienți capabili să respecte medicația
- pacienți cu urticarie cronică idiopatică, urticarie fizică sau colinergică

##### Criteria de excludere:

- sensibilitate cunoscută la Ebastină sau la excipienți
- femei gravide, în perioada de alăptare, cu risc de graviditate în perioada studiului
- pacienți asimptomatici
- pacienți la care urticaria este parte din tabloul clinic al: infecțiilor parazitare, lupusului eritematos și altor colagenoze, neoplaziilor, angioedemului ereditar
- insuficiențe: renală, hepatică, hematologică, ale funcției cardiace
- utilizare de antihistaminice cu 7 zile anterior prezentării la medic
- noncomplanța la tratament

#### II. Planul studiului:

1. număr de pacienți admiși: 120 cu urticarie acută și 7 urticarie cronică
2. durata studiului: 21 mai - 16 iulie 1999
3. locul desfășurării: Clinica I Dermatologică a Spitalului Clinic „N. Gh. Lupu” București
4. frecvența vizitelor: trei vizite la interval de 24 de ore, precum și o vizită finală (la 7 zile pentru pacienții cu urticarie acută și la 8 săptămâni pentru pacienții cu urticarie cronică).
5. medicație interzisă în administrare concomitentă:
  - alți antagoniști de H1
  - antidegranulante mastocitare
  - corticoizi topici sau sistemici (cu excepția HHC injectat intravenos în urgență)
  - decongestionante nazale sau orale
  - imunoterapie
  - antibiotice macrolide și azoli (este controversată alungirea intervalului QT la pacienții ce primesc concomitent Eritromicina și Ebastina și este certă lipsa de alungire a aceluiași interval la Azitromicină).
  - medicamente ce interacționează cu Ebastina (**Mattila, Kuitunen și Pletan** demonstrează de pildă lipsa interacțiunilor farmacodinamice și farmacocinetice a ebastinei și alcoolului la subiecții sănătoși, iar **Mattila, Aranko, Kuitunen** arată că efectele Diazepamului asupra performanțelor psihomotorii la subiecții sănătoși nu sunt crescute prin administrarea de Ebastină).
6. Caracterul studiului: deschis, randomizat, necomparativ, uncentric, desfășurat pe o perioadă scurtă de timp.

#### III. Metode de măsurare a eficienței: cuantificarea printr-o scală clinică a:

- *pruritului*: 0 - absent, 1 - minor, 2 - moderat, 3 - sever
- *numărului de papule*: 0 - absente, 1 - mediu (1 - 5 neconvergente), 2 - moderat (6 - 15), 3 - sever (peste 16, convergente)
- mărimea, formei și dimensiunii papulelor.
- severității simptomelor
- evaluarea globală a tratamentului: 1 - îmbunătățire majoră; 2 - îmbunătățire minoră; 3 - nici o schimbare sau înrăutățire.

#### IV. Metode de măsurare a siguranței: tipul și numărul de reacții adverse raportate; EKG pentru 15 pacienți.

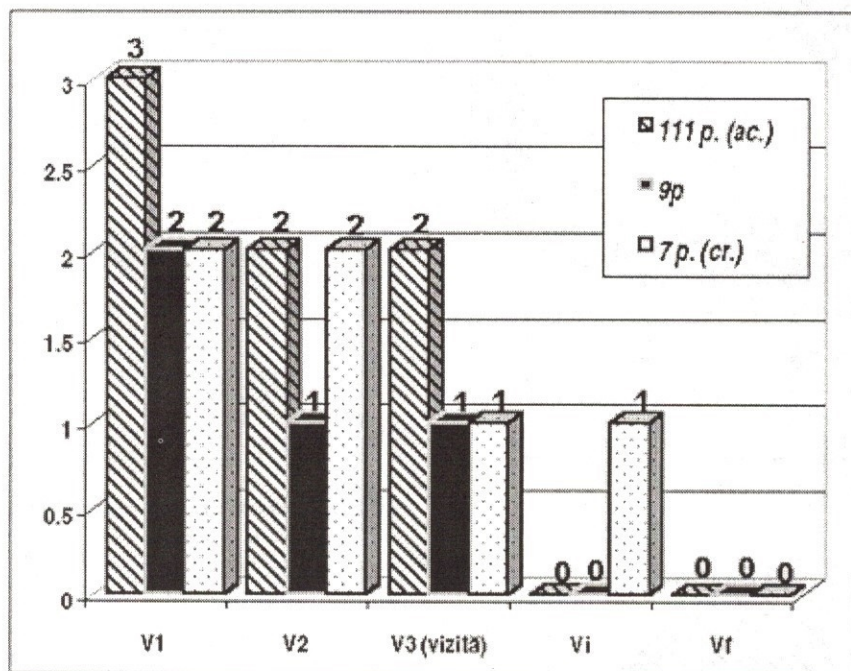
##### Rezultate privind eficiența:

● *prurit*: din 120 de pacienți cu urticarie acută la prima vizită (inclusiv în studiu) 111 au avut scorul 3, deci un prurit sever. La următoarele două vizite consecutive, scorul pruritului s-a redus la 2, iar la vizita finală nu a mai fost înregistrat prurit (fig. 2). Un număr redus de pacienți (9) a avut în momentul prezentării la medic scorul 2, scăzând după prima doză la 1 și negativându-se la vizita finală. La pacienții cu urticarie cronică, pruritul a diminuat încă de la a doua vizită.

● *numărul de papule* s-a redus semnificativ în ambele forme de urticarie, pe perioada vizitelor (fig. 3)

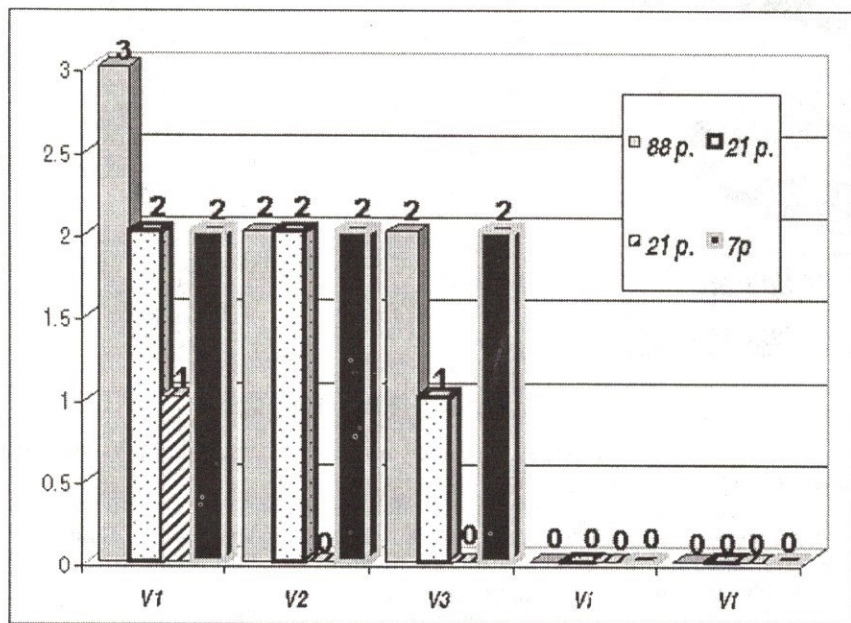
● *dimensiunea papulelor*: majoritatea pacienților cu urticarie acută au avut un scor 2, iar cei cu forma cronică de boală un scor 1 (fig. 4).

● *forma papulelor* s-a corelat cu etiologia (fig. 5), 85 de pacienți având un trigger alimentar, și 17 pacienți având elemente figurate ce incriminează o etiologie postmedicamentoasă.



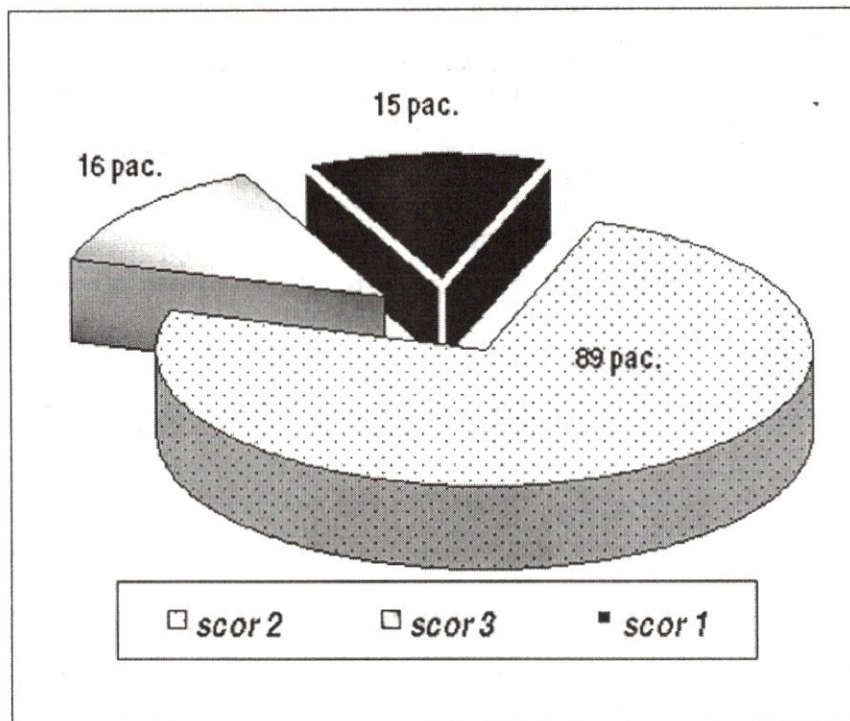
**Fig. 2. Rezultate eficiență Prurit**

- acută: 120 pacienți
- 111 pacienți
- 9 pacienți
- cronică: 7 pacienți

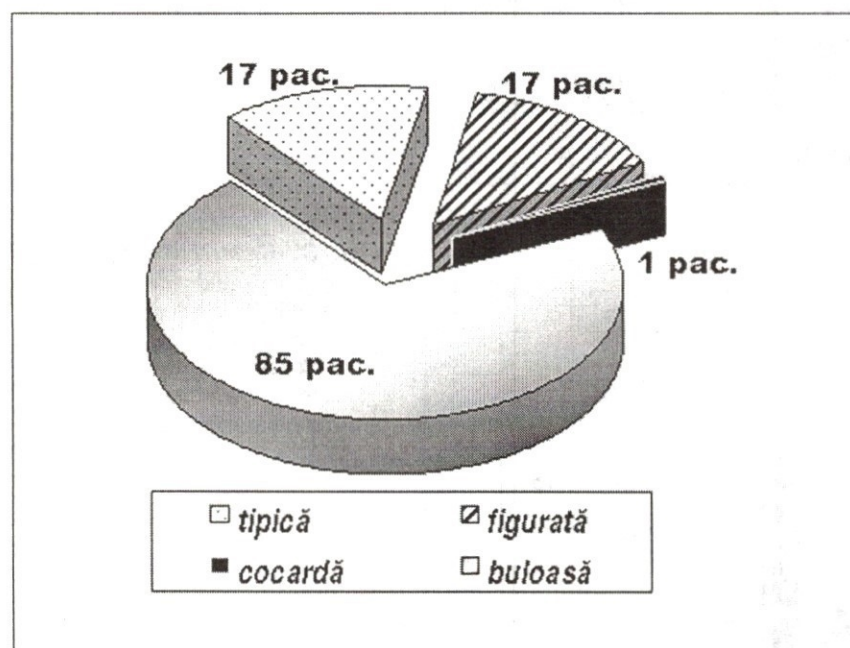


**Fig. 3. Rezultate eficiență Număr papule**

- acută: 120 pacienți
- 88 pacienți
- 21 pacienți
- 11 pacienți
- cronică: 7 pacienți



**Fig. 4. Rezultate eficiență**  
 Dimensiunea papulelor  
 - acută: 120 pacienți  
 - cronică: 7 pacienți



**Fig. 5. Rezultate eficiență**  
 Forma papulelor  
 - 120 pacienți

**Rezultate privind siguranța:**

● 18 pacienți au avut reacții adverse minore, cum ar fi: somnolența, astenie, urcăciune a gurii. Nici un pacient nu a avut reacții adverse majore, nici un pacient nu a fost exclus din studiu. Nici un pacient din cei 15 la care s-a făcut electrocardiograma nu a înregistrat variații ale intervalului QT.

**Discuții:** S-a urmărit eficiența și siguranța tratamentului cu Ebastina (Kestine®) la 120 de pacienți cu urticarie acută și la 7 pacienți cu urticarie cronică, printr-o serie de parametri clinici cuantificați printr-o scală de la 9 la 3 și de la 1 la 3.

Rezultatele au arătat o reducere importantă a parametrilor înregistrați.

**Concluzii:** Kestine® este un antihistaminic de generație a II-a cu efect excelent anti-pruritic la o doză de 20 mg zilnic. Efectul este instalat precoce, având un profil cardiovascular sigur, o lipsă de sedare centrală și o acțiune retard. Studiul de față deschis, necomparativ, unicentric, a fost desfășurat pe un număr mare de pacienți, dar într-un interval scurt de timp, motiv pentru care ne propunem în viitor inițierea și a altor studii privind Ebastina (de pildă, urmărirea profilului cardiovascular la doze superioare valorii de 20 mg).

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. **Ankier S.I., Warrington S.J.:** A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of ebastine against hayfever in general practice patients, *J. Intern. med.* 1989; 226: 453 - 458

2. **Brookhuis K.A., de Vries G., de Waard D.:** Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg doses, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 36: 67 - 70

3. **Huang M.Y., Wilson J., Argenti D., Heald D.,**

**Ziemniak J.:** Comparative pharmacokinetics of ebastine/carebastine in liver cirrhosis and healthy volunteers following administration of a 10 mg ebastine tablet, *Pharmaceutical Research*, 1993; 10 Suppl. S - 390

4. **Torrent J., Barbanoj M.J., Izquierdo I., Segura J., Jane F.:** Ebastine pharmacokinetics, antihistamine effect in man, *Rev. Pharmacol. Clin. Exp.* 1998; 5: 181

5. **Van Rooy P., Janssens M.:** Comparison of through effects of five non-sedating antihistamines on histamine-induced wheal and flare reactions, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87 (1 part 2): 151

**APOPTOZA - MECANISME MOLECULARE**

*Dr. Elena Moldoveanu, Prof. Dr. Laurențiu Mircea Popescu, Editura Carol Davila 1999*

Lucrarea „Apoptoza - mecanisme moleculare“, autori dr. Elena Moldoveanu și Prof. dr. L.M. Popescu, apărută la Ed. „Carol Davila“, acoperă o zonă de interes maxim în ultimii ani, numărul articolelor publicate ajungând la aproape 3500 în 1997 față de 64 în 1989.

Deși în prezent o imagine de ansamblu asupra procesului este greu de format, autorii punctează câteva etape esențiale: inițiere și gene implicate (P21, P53), faza de execuție și numeroșii modulatori ai fenomenului. Printre aceștia pot fi enumerați: cistein proteazele, protein-kinaza C, adenzin monofosfatul, ceramidele, inozitol fosfatul, citokinele (TNF-alfa, TGF-beta). Un capitol separat este acordat proteinelor din familia BCL-2.

Este tratat pe larg și rolul central al mitocondriei în faza de execuție a apoptozei prin producerea radicalilor liberi de oxigen, eliberarea citocromului C, controlul exercitat asupra nucleului.

Sunt redate sintetic și modalitățile practice de evaluare a apoptozei: metode de vizualizare a degradării ADN, de evaluare a activității endonucleazelor, citometria de flux și evidențierea electronmicroscopica folosind marcarea cu anexina.

Un ultim capitol subliniază importanța problemei prin implicarea apoptozei în patogeniza și tratamentul unor boli precum cancerul, SIDA, infecțiile virale, bolile autoimune, neurovegetative și hematologice.

Autorii reușesc astfel să trateze o temă extrem de complexă într-o formă concisă, bine documentată, care nu rezumă doar lucrările cuprinse în cele peste 20 de pagini de referințe bibliografice, ci are meritul de a aduce noi puncte de vedere, rezultate ale muncii de cercetare depusă de autori.

Apoptoza devine un domeniu fascinant al viitorului, al terapiei în domenii ca medicina critică, suferințele cerebrale acute.

*Dr. Dan Alexianu*