

Wyzwania w leczeniu ANN

Prof. dr hab. n. med.
Krystyna Wąsowska-
Królikowska

Uniwersytet Medyczny Łódź

T E R A P I A

Challenges in the treatment of allergic rhinitis.

S U M M A R Y

Allergic rhinitis (AR) is the most frequent manifestation of allergic diseases, negatively affecting the quality of life. The most burdensome symptom for patients is nasal congestion (blockage of the nose). Histamine, as well as PAF (Platelet Activating Factor), play a crucial role in the pathogenesis of AR. According to the latest ARIA guidelines second-generation oral H1 antihistamines are the first choice in the treatment of AR. The article brought closer profile of a new drug in this group of antihistamines - rupatadine. The molecular structure allows not only for antihistamine but also anti-PAF effects and therefore offers an excellent option for the treatment of allergic diseases. Rupatadine inhibits both the early and the late phase inflammatory response, effectively abolishing itching, rhinorrhea, sneezing and the nasal blockage, more efficiently in comparison to the other H1 antihistamines. Rupatadine is furthermore the first drug with proven efficacy, safety profile comparable to placebo, positive impact on quality of life in children in RCT studies regarding the treatment of chronic allergic rhinitis.

Allergic rhinitis (AR) is the most frequent manifestation of allergic diseases, negatively affecting the quality of life. The most burdensome symptom for patients is nasal congestion (blockage of the nose). Histamine, as well as PAF (Platelet Activating Factor), play a crucial role in the pathogenesis of AR. According to the latest ARIA guidelines second-generation oral H1 antihistamines are the first choice in the treatment of AR. The article brought closer profile of a new drug in this group of antihistamines - rupatadine. The molecular structure allows not only for antihistamine but also anti-PAF effects and therefore offers an excellent option for the treatment of allergic diseases. Rupatadine inhibits both the early and the late phase inflammatory response, effectively abolishing itching, rhinorrhea, sneezing and the nasal blockage, more efficiently in comparison to the other H1 antihistamines. Rupatadine is furthermore the first drug with proven efficacy, safety profile comparable to placebo, positive impact on quality of life in children in RCT studies regarding the treatment of chronic allergic rhinitis.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) stanowi najczęstszą manifestację chorób alergicznych, negatywnie wpływa na jakość życia, a objawem najbardziej uciążliwym dla pacjentów jest upośledzenie drożności nosa (blokada nosa). W patomechanizmie ANN istotną rolę odgrywa histamina, a także PAF (Platelet Activating Factor). Zgodnie z wytycznymi ARIA leki przeciwhistaminowe II generacji są lekami pierwszego wyboru w objawowym (farmakologicznym) leczeniu ANN. W artykule przybliżono charakterystykę nowego leku z tej grupy – rupatadyny. Struktura cząsteczkowa rupatadyny umożliwia nie tylko

działanie antyhistaminowe, ale również anty-PAF, stwarzając w ten sposób bardzo korzystną opcję leczenia. Rupatadyna hamuje wczesną i późną fazę zapalenia, skutecznie znosząc objawy ANN, takie jak świąd, wyciek, kichanie oraz blokadę nosa, bardziej efektywnie w porównaniu z innymi lekami z tej grupy. Rupatadyna jest ponadto jedynym lekiem z potwierdzonym w badaniach klinicznych, korzystnym działaniem w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i pozytywnego wpływu na jakość życia u dzieci z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa.

Wąsowska-Królikowska K.: Wyzwania w leczeniu ANN. *Alergia*, 2014, 4: 32-35

Choroby alergiczne stanowią problem o narastającym zasięgu na całym świecie, określane od końca minionego wieku mianem epidemii (European Allergy White Paper 1997).

Szacunkowe prognozy wskazują na podwajanie się odsetka populacji cierpiącej na te schorzenia w ciągu dekady, co generuje stały wzrost wydatków społecznych. Dynamika wzrostu częstości ich występowania jest największa u dzieci i młodzieży, dlatego choroby alergiczne pozostają wiodącym problemem zdrowotnym w praktyce pediatrycznej (1).

Fizjologiczne odrębności okresu niemowlęcego i wczesnego dzieciństwa powodują, że manifestacja kliniczna chorób alergicznych zmienia się wraz z wiekiem, co określa się terminem „marsz alergiczny”. W pierwszym okresie (1-2 rok życia) dominują objawy ze strony skóry i przewodu pokarmowego, zaś w wieku przedszkolnym i szkolnym manifestuje się astma i alergiczny nieżyt nosa.

Epidemiologia alergicznych nieżytów nosa.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) dotyczy 10-30% populacji świata, tj. około 500-600 mln osób, w tym blisko 25% w Europie. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, w obrębie aglomeracji miejsko-przemysłowych oraz w młodszych grupach wiekowych (1, 2, 3).

Według ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) ANN ma ponad 50% udział w nieżytach nosa ogółem, a częstość jego występowania przedstawia się następująco (4):

- młodzież: 13-14 lat – 24,6%
- dzieci: 6-7 lat – 23,6%
- dorośli: 20-44 lata – 21,0%

Alergiczny nieżyt nosa a ryzyko astmy.

Pomimo iż ANN manifestuje się głównie objawami ze strony nosa, obecnie jest uznawany za chorobę ogólnoustrojową i obejmuje wszystkie piętra układu oddechowego.

Koncepcja wspólnej choroby po raz pierwszy została sformułowana w 1999r z inicjatywy ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma)

Dane świadczące o związku ANN i astmy oskrzelowej są następujące (5):

- 80% pacjentów chorych na astmę ma objawy nieżyty nosa
- 10-40% pacjentów z objawami ANN, szczególnie przewlekłego umiarkowanego/ciężkiego, choruje na astmę
- alergiczny nieżyt nosa jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy

- współwystępowanie nieżyty nosa z astmą oskrzelową wydaje się utrudniać kontrolę astmy

Wpływ alergicznego nieżyty nosa na jakość życia

Przewlekłe utrzymywanie się objawów ANN istotnie zmniejsza wydajność pracy i nauki oraz pogarsza jakość życia zarówno chorych dzieci, jak i osób dorosłych.

U dzieci dodatkowe znaczenie może mieć współistnienie lub powikłania ANN pod postacią wysiękowego zapalenia uszu, przerostu migdałka gardłowego i podniebiennych, nawracającego zapalenia zatok oraz objawy bezdechu sennego, potęgujące drażliwość, niepokój i zaburzenia zachowania (6, 7)

Przedstawiona charakterystyka przebiegu alergicznego nieżyty nosa uzasadnia wyzwania w dążeniu do właściwego rozpoznawania i najbardziej efektywnego leczenia ANN.

Alergiczny nieżyt nosa

Aktualnie obowiązujący dokument, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma ARIA, zaktualizowany w 2008 i 2010r, zawiera ustalenia w zakresie diagnostyki i leczenia ANN.

ANN stanowi zespół objawów klinicznych, spowodowanych IgE-zależną reakcją zapalną błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, u osoby wcześniej uczulonej (5)

Objawy

Manifestacja kliniczna ANN obejmuje:

- wyciek wodnistej wydzieliny anterior/posterior
- uczucie blokady nosa, uznawane przez pacjentów za objaw najbardziej uciążliwy
- świąd nosa
- kichanie

Objawy powyższe trwać muszą ponad godzinę dziennie, przez większość dni, zależnie od charakteru ekspozycji na uczulający alergen.

Często obserwuje się współistnienie łzawienia, swędzenie i zaczerwienienie spojówek.

Klasyfikacja ANN

W zależności od czasu trwania wyróżnia się ANN okresowy (≤ 4 dni w tygodniu, ≤ 4 tygodni) oraz przewlekły (> 4 dni w tygodniu, co najmniej przez 4 kolejne tygodnie). Aktualnie przyjęty zastąpił tradycyjny podział ANN na sezonowy i całoroczny ze względu na nieostry regionalnie i klimatycznie przebieg okresów pylenia roślin.

Intensywność nasilenia uczulenia wyznacza podział ANN na łagodny oraz umiarkowany/ciężki.

Kwalifikacja w tym zakresie zależy od braku (ANN łagodny) lub obecności co najmniej jednego (ANN umiarkowany/ciężki) z poniższych objawów:

- zaburzenia snu
- zaburzenia wykonywania czynności codziennych, uprawiania sportu i wypoczynku
- trudności w wykonywaniu pracy i w nauce
- występowanie objawów stanowiących utrudnienia w życiu codziennym.

Obecnie dyskutuje się nową ocenę stopnia ciężkości ANN, z możliwością szerszej kwalifikacji chorych do kategorii ANN łagodny/umiarkowany, gdy występuje 0 lub 1-3 powyższych objawów (8)

Diagnostyka

Podstawowa diagnostyka ANN obejmuje:

- szczegółowy wywiad lekarski osobniczy i rodzinny
- badanie lekarskie
- testy alergologiczne (skórne prick-test) lub ocenę stężenia swoistych IgE w surowicy, uzasadnioną szczególnie u najmłodszych dzieci).

U dzieci w badaniu podmiotowym uwzględniać należy elementy ryzyka chorób alergicznych (9). Należą do nich przede wszystkim: obciążenie atopią przez krewnych pierwszego stopnia (matka, ojciec, rodzeństwo), karmienie sztuczne w okresie niemowlęcym, narażenie na dym tytoniowy, częstość i charakter infekcji układu oddechowego, ekspozycja na alergeny zewnętrzne i wewnątrzdomowe.

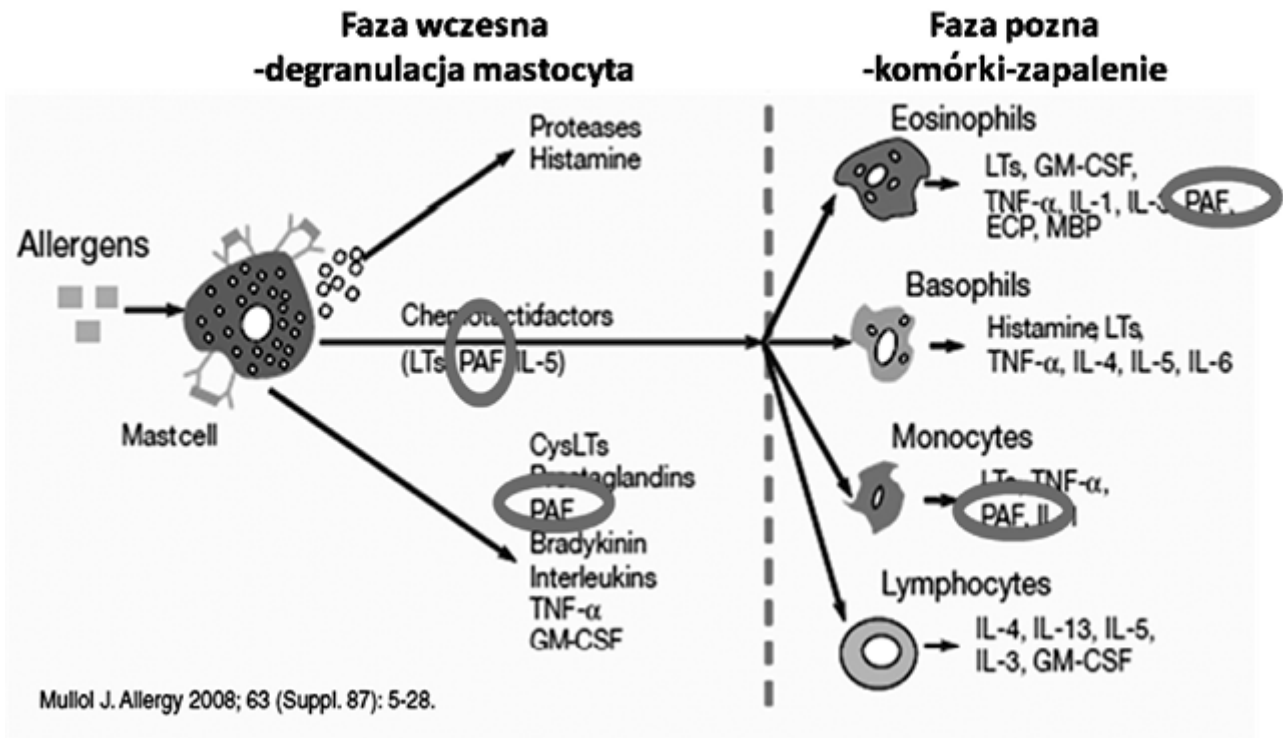
W ustalaniu podejrzenia ANN u dzieci pomocne są również nieswoiste objawy, do których zalicza się:

- cienie alergiczne wokół oczu, stanowiące prawdopodobny skutek zaburzeń krążenia żylnego z powodu zapalnego obrzęku błony śluzowej jamy nosowej
- salut alergiczny – t.zw. przywitanie alergiczne, polegające na częstym podnoszeniu otwartą dłońią koniuszka nosa w celu poprawy drożności i zmniejszenia świądu
- bruzda alergiczna – poprzeczna bruzda między miękkim czubkiem nosa a grzbietem, w konsekwencji alergicznego przywitania
- gapa alergiczna (twarz adenoidalna), jako wynik oddychania przez stale otwarte usta na skutek blokady nosa
- nieprawidłowy zgryz (przodozgryz górny)
- nieprzyjemny zapach z ust

Patomechanizm ANN

Dwufazowy przebieg reakcji alergicznej przedstawiono na rycinie (ryc. 1)

RYC. 1 Dwufazowy przebieg reakcji alergicznej



U osoby uczulonej komórki tuczne w narządzie wstrząsowym opłaszczone są swoistymi immunoglobulinami klasy IgE (sIgE). Konsekwencją kolejnej ekspozycji na uczulający alergen jest ich degranulacja z uwolnieniem licznych mediatorów reakcji alergicznej, która przebiega w dwóch fazach.

W fazie wczesnej (natychmiastowej), wśród mediatorów I typu nadwrażliwości, najważniejsza jest histamina, ale także czynnik aktywujący płytki (Platelet Activating Factor-PAF). PAF uznawany jest obecnie za mediator odgrywający istotną rolę w promowaniu II fazy (zapalnej) reakcji alergicznej.

II faza późna odpowiedzi alergicznej wiąże się z chemotaksją elementów komórkowych nacieku zapalnego (eozynofile, bazofile, monocyty, limfocyty), kaskadowo uwalniających kolejne cytokiny i mediatory, wśród których istotne znaczenie ma PAF.

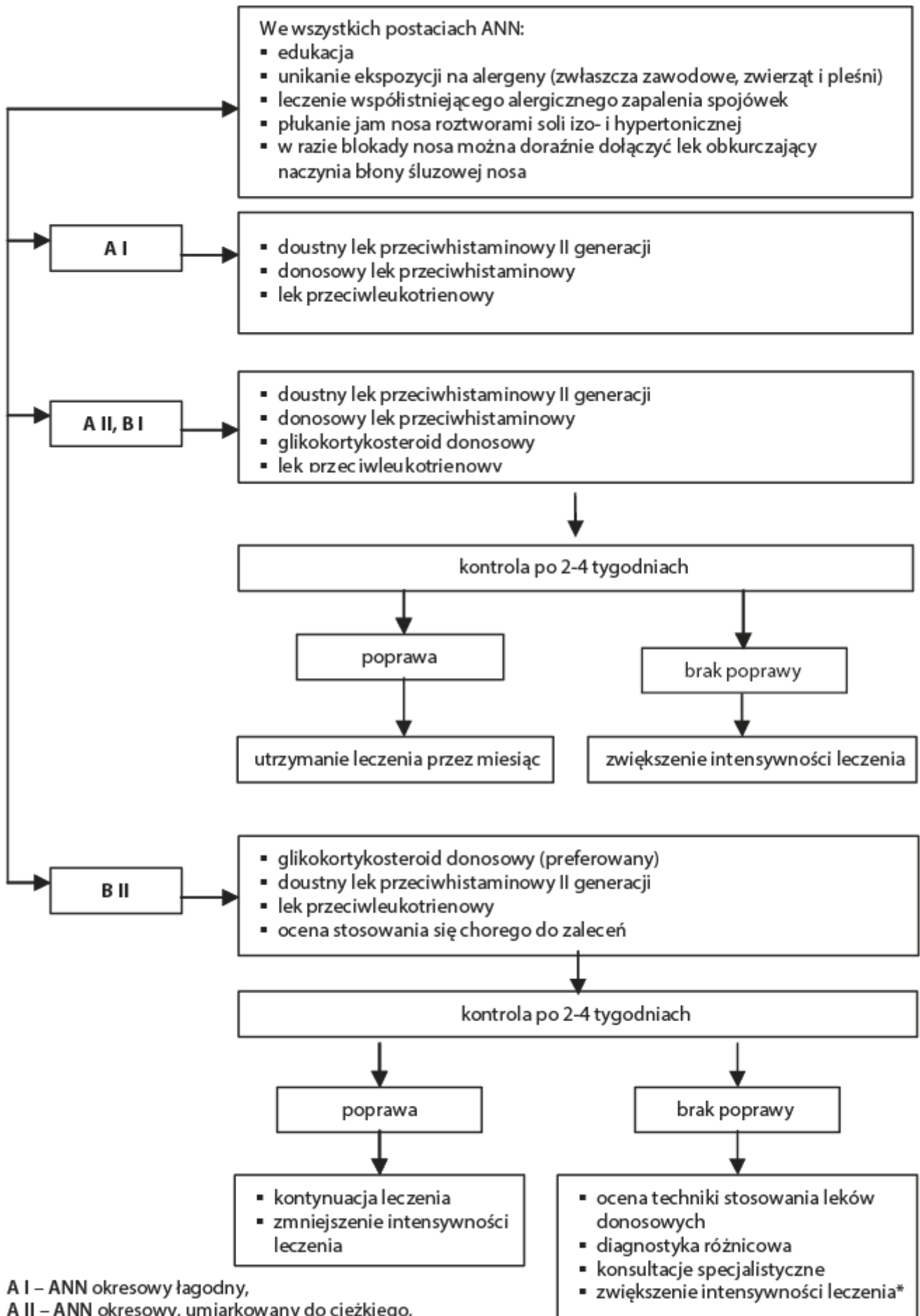
PAF w fazie wczesnej, obok głównie działającej histaminy, odpowiada za wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie i swędzenie nosa, ale przede wszystkim w fazie późnej stanowi istotny czynnik powodujący zatkanie i upośledzenie drożności nosa (blokada nosa), w wyniku obrzęku i przewlekłego naciekania komórek zapalnych.

Leczenie ANN

Pomimo ogromnego postępu nauki, obok programowych działań edukacyjnych i alergenowo-swoistej immunoterapii z określonych wskazań, podstawowe znaczenie ma nadal objawowe leczenie ANN, z zastosowaniem skutecznej farmakoterapii.

Leczenie objawowe alergicznych nieżytów nosa, w oparciu o dokument ARIA, zależy od charakteru i nasilenia objawów klinicznych (ryc. 2)

RYC. 2 Algorytm leczenia alergicznego nieżytu nosa – zmodyfikowane na podstawie ARIA 2008 i 2010



A I – ANN okresowy łagodny,
 A II – ANN okresowy, umiarkowany do ciężkiego,
 B I – ANN przewlekły łagodny,
 B II – ANN przewlekły, umiarkowany do ciężkiego

* Zwiększenie dawki donosowego glikokortykosteroidu lub dodanie do niego leku przeciwhistaminowego w razie współistnienia kichania czy świądu nosa; dodanie leku obkurczającego naczynia krwionośne; krótki cykl doustnych glikokortykosteroidów

W ANN okresowym oraz przewlekłym łagodnym i umiarkowanym leki przeciwhistaminowe II generacji zaliczane są do grupy najwyższej siły rekomendowania (5, 10) i są określane jako leki I rzutu. Ich skuteczność kliniczna jest porównywalna z glikokortykosteroidami stosowanymi donosowo (w odniesieniu do objawów ocznych i ze strony nosa), z wyjątkiem mniejszej efektywności w znoszeniu blokady nosa (ryc. 3).

RYC. 3 Skuteczność kliniczna leków stosowanych w leczeniu ANN

Lek	Kichanie	Świąd	Blokada	Wyciek	Objawy spojówkowe
Steroidy donosowe	++	++	++	++	+
Doustne leki antyhistaminowe	++	++	+/-	++	++
Donosowe leki antyhistaminowe	+	+	+	+	+/-
Doustne leki udrażniające nos	-	-	+	-	-
Donosowe leki udrażniające nos	-	-	++	-	-
Donosowe stabilizatory mastocytów	+	+	+	+	-
Antyleukotrieny	+	+/-	++	+	+/-
Miejskowe cholinolityki	-	-	-	++	-

Leki antyhistaminowe konkurują z histaminą o receptor H1 (antagonizm kompetycyjny), powodując jego stabilizację w stanie inaktywacji, co uniemożliwia pobudzenie H1 pomimo obecności naturalnego agonisty w postaci histaminy (11)

Obecnie zalecane i szeroko stosowane leki przeciwhistaminowe II generacji odznaczają się korzystnymi właściwościami w stosunku do I generacji. Działają selektywnie na receptor H1, nie są lipofilne, co znacząco ogranicza objawy niepożądane ze strony różnych narządów, także ośrodkowego układu nerwowego, takie jak senność, otępienie, zaburzenia koordynacji ruchowej (11, 12)

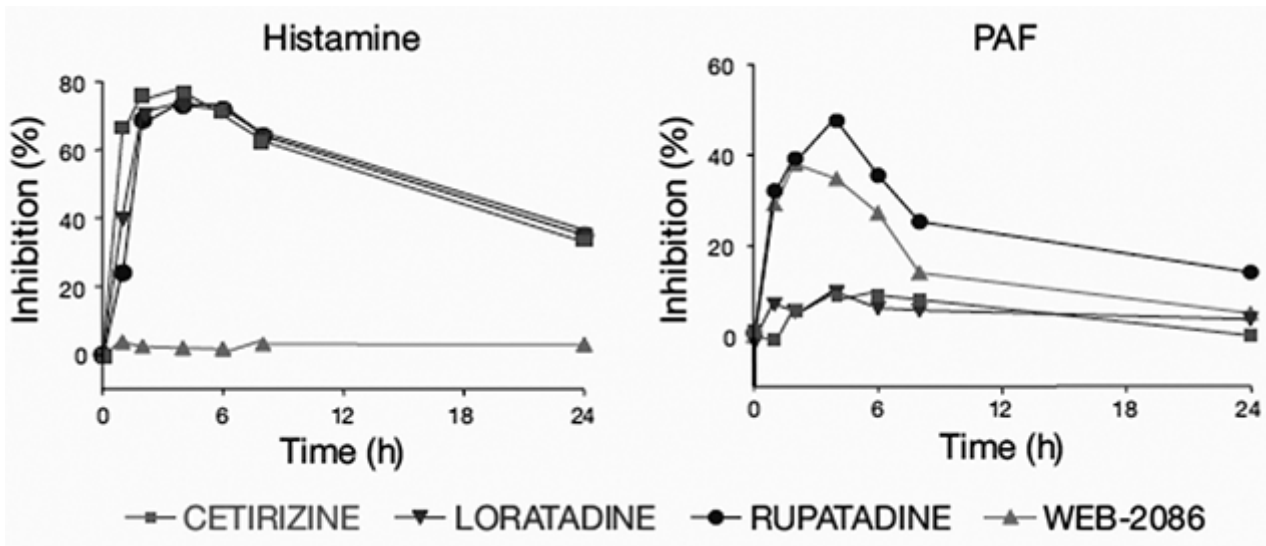
Świadectwem stale dokonującego się postępu, celem osiągnięcia większej skuteczności działania, są zaprojektowane ostatnio nowe leki przeciwhistaminowe II generacji (np. desloratadyna, lewocetyryzyna, bilastyna, rupatadyna), wśród których rupatadyna oznacza się unikalnymi właściwościami.

Rupatadyna

– lek przeciwhistaminowy nowej generacji

Rupatadyna jest innowacyjną cząsteczką hybrydową, która w swoim składzie zawiera dwa elementy. Jest to odwrrotny antagonistą receptora obwodowego H₁, ale również dodatkowo kompetytywny antagonistą receptora dla PAF. Dlatego też, w odróżnieniu od innych leków z tej grupy, rupatadyna obok działania przeciwhistaminowego ma również jako jedyny silne działanie anty PAF (ryc. 4)

RYC. 4 Rupatadyna – działanie antyhistaminowe i anty-PAF



PAF, pochodna fosfatydylocholiny błony komórkowej, odkryta w 1970r, poza wpływem na płytki krwi jest mediatorem zapalenia alergicznego obecnym w obu jego fazach. Stanowi czynnik odpowiedzialny za wiele objawów reakcji alergicznej, m. in. wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, a przede wszystkim chemotaksję eozynofików, monocytów i neutrofilów w obrębie narządu wstrząsowego. Unikalna struktura cząsteczkowa rupatadyny daje zarówno możliwość korzystnego oddziaływania na objawy natychmiastowe ANN (kichanie, swędzenie, wodnisty wyciek z nosa), jak również na blokadę nosa, stanowiącą efekt przewlekłego zapalenia alergicznego (15, 16)

Zmniejszenie obturacji nosa, po prowokacji uczulającym alergenem, związane ze stosowaniem rupatadyny, potwierdzono w rinometrii akustycznej (17)

Rupatadyna, w odróżnieniu od innych leków przeciwhistaminowych II generacji, szybko (T_{max} 45 minut dla tabletek i 30 minut dla roztworu doustnego) wchłania się bezpośrednio z przewodu pokarmowego, a ponadto nie potwierdzono wpływu równoczesnego przyjmowania pokarmu na biodostępność leku.

Daje to szereg korzyści, szczególnie ważnych u dzieci i młodzieży, pod postacią szybkiego osiągnięcia dobrego samopoczucia ze względu na korzystny wpływ na objawy natychmiastowe ANN oraz możliwość zażycia leku łącznie z posiłkiem (śniadanie), bez konieczności wcześniejszego wybudzania (inne leki wymagają 2-godz odstępów od posiłku). Ze względu na korzystny metabolizm rupatadyny, którego końcowym produktem jest desloratadyna, długotrwałe działanie umożliwia przyjmowanie leku jeden raz na dobę (15, 16)

Badanie kliniczne dorosłych pacjentów chorych na sezonowy i przewlekły ANN potwierdziły bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność rupatadyny. Obiektywnym wykładnikiem jest wykazana poprawa jakości życia w ocenie kwestionariuszowej (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) (18, 19)

Ustalona dawka rekomendowana wynosi 10 mg jeden raz na dobę dla pacjentów powyżej 12 r.ż..

Rupatadyna u dzieci

Rupatadyna jest jedynym lekiem przeciwhistaminowym II generacji, który został oceniony w badaniach klinicznych randomizowanych, kontrolowanych placebo u dzieci w grupie wiekowej 6-11 lat z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa. Mają one szczególne znaczenie, ponieważ odmienny systemowy charakter ANN i duża heterogenność objawów nie pozwala na odniesienie wcześniejszych wyników uzyskanych u osób dorosłych na dzieci.

Systemowe działanie rupatadyny potwierdza uzyskane zmniejszenie bąbla histaminowego i rumienia w testach skórnych po 4 tygodniach leczenia (20)

Po raz pierwszy u dzieci z przewlekłym ANN wykazano skuteczność 4-6 tyg. terapii zarówno w odniesieniu do manifestacji ze strony nosa (wskaźnik T4SS-Total Symptom Score), jak i objawów ocznych (zaczerwienienie, łzawienie, swędzenie spojówek) (21)

Szczególnego podkreślenia wymaga stwierdzenie statystycznie znamiennej skuteczności w znoszeniu uciążliwej blokady nosa (22)

Zgodnie z zaleceniami ARIA pełna skuteczność rupatadyny u dzieci została również oceniona pod kątem wpływu leczenia na jakość życia. W oparciu o zastosowanie pediatrycznego kwestionariusza (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – PRQLQ) potwierdzono korzystny wpływ na klasyczne objawy, łącznie z blokadą nosa, oraz szeroki wachlarz innych uciążliwości w życiu codziennym (22, 23).

Równoczesna ocena bezpieczeństwa stosowania rupatadyny u dzieci wykazała dobrą tolerancję leku, bez powodowania senności i zaburzeń koncentracji, co ma szczególne znaczenie w wieku rozwojowym (24)

Lek posiada rejestrację dla dzieci 2-11 lat, z dawkowaniem roztworu 1x na dobę w objętości zależnej od masy ciała: 2,5 ml (2,5 mg) 10 kg \geq i do < 25 kg; 5 ml (5 mg) \geq 25 masy ciała.

Podsumowanie

Alergiczny nieżyt nosa ze względu na narastającą częstość występowania, systemowy charakter schorzenia często współistniejący z astmą oskrzelową oraz negatywny wpływ na jakość życia zarówno pacjentów dorosłych jak i dzieci, stanowi wyzwanie nakazujące stosowanie najskuteczniejszej i bezpiecznej terapii.

Rupatadyna, lek hybrydowy o korzystnej farmakokinetyce i farmakodynamice, wykazuje pełne spektrum działania w ANN, jest skuteczna i bezpieczna w stosowaniu oraz wpływa na poprawę jakości życia u pacjentów dorosłych i dzieci z alergicznym nieżytem nosa. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Krystyna Wąsowska-Królikowska
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Łódź, ul. Sporna 36/50
e-mail: KWK1@op.pl

Wkład pracy: według kolejności autorów. Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)