

Alergiczny nieżyt nosa w ujęciu alergologicznym

Allergic rhinitis – in terms of laryngological

dr n. med. dent. Robert Szamborski

specjalista otorynolaryngolog

Dyrektor Centrum Medycznego Multi-Medica

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 09.02.2015

Słowa kluczowe: *alergia, alergiczny nieżyt nosa, nieżyt nosa, diagnostyka różnicowa, leki antyhistaminowe, glikokortykosteroidy, immunoterapia, EPOS, ARIA.*

Streszczenie: *Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa wzrosła na świecie i jest wśród przewlekłych schorzeń dróg oddechowych chorobą wymagającą aktywnej interwencji. Artykuł skupia się na mechanizmach, symptomatologii i leczeniu alergicznego nieżytu nosa. Histamina jest głównym mediatorem reakcji, w których pośredniczy IgE. W niniejszym artykule autor przedstawia najnowsze i najpopularniejsze klasyfikacje objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Aktualne metody zapobiegania i leczenia są opisane z uwzględnieniem raportów ARIA (Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę).*

Key words: *allergy, allergic rhinitis, rhinitis, differentiation diagnosis, antihistaminics, glyocorticosteroids, immunotherapy, EPOS, ARIA.*

Abstract: *The prevalence of allergic rhinitis has recently increased in the world and is one of the chronic respiratory diseases requiring active intervention. The paper focuses on the mechanisms, symptomatology and treatment of allergic rhinitis. Histamine is the main mediator in IgE mediated reaction. In this article author presents the newest classification and most popular symptoms of allergic rhinitis. Actual methods of prevention and treatment are also described due to ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) report.*

Wprowadzenie

Nos to początkowy fragment górnego odcinka układu oddechowego. Mimo że jest jednym z najmniejszych narządów człowieka, to pełni bardzo istotną rolę. Odpowiada za szereg ważnych funkcji, które zapewniają prawidłowe działanie, nie tylko górnych dróg oddechowych, ale całego organizmu:

- oddechową
- obronną (reakcje immunologiczne)
- węchową
- rezonacyjną
- kosmetyczną.

Nos stanowi naturalną drogę, którą powietrze wnika do organizmu podczas oddychania. Regulacja przepływu nosowego jest wynikiem generowania oporów kontrolujących przepływ wdychanego i wydychanego powietrza poprzez czynniki niezmiennicze (anatomiczne) oraz dynamiczne (fizjologia błony śluzowej nosa).

Prawidłowe oddychanie przez nos poprawia fizjologię płuc. Oddychanie przez nos to większy wydatek energetyczny niż oddychanie przez usta. W jamach nosa powietrze napotyka na opór; ok. 50% całkowitego oporu oddechowego w układzie oddechowym. Zwiększony wysiłek oddechowy, wymuszony oddycha-

niem przez nos, oznacza wolniejsze i głębsze oddechy, zapewniając więcej czasu na wymianę gazową, większego stopnia rozprężenie pęcherzyków płucnych oraz lepszą dystrybucję surfaktantu. Oddychanie przez nos powoduje dostarczanie 10-20% więcej tlenu do organizmu, niż oddychanie ustami. Wpływa również na poprawę efektywności pracy serca, gospodarkę kwasowo-zasadową i prawidłowy tonus mięśni brzucha. Prawidłowa czynność jam nosowych generuje, poprzez układ limbiczny, subiektywne odczucie dobrego samopoczucia [1-5].

W ciągu doby przez nasz nos przepływa ponad 10 000 litrów powietrza z prędkością przepływu od 3 do 30 m/s (od 10 do 108 km/godz.). Przygotowanie powietrza odbywa się poprzez proces nawilżania, oczyszczania oraz podgrzewania powietrza oddechowego [3,5]. Bogata sieć naczyń krwionośnych i liczne gruczoły błony śluzowej umożliwiają nawilżanie i ogrzewanie powietrza. Wdychane powietrze zostaje ogrzane do temp. ok. 31-35°C i nawilżone w nosogardle do ok. 95-98% [6].

Upośledzenie drożności nosa i zmiana toru oddechowego na ustny wpływa niekorzystnie na stan błony śluzowej jamy ustnej, krtań i dolnych dróg oddechowych, powodując podrażnienie i wysychanie [6]. Oczyszczanie powietrza następuje w przedsionku nosa (filtr włosowy) oraz jamach nosa w warstwie śluzu pokrywającego błonę śluzową. Cząsteczki zanieczyszczeń wychwycone przez lepki śluz (ponad 95% pyłów i 99% gazów rozpuszczalnych w wodzie) są przesunięte do nosogardła dzięki transportowi śluzowo-rzęskowemu [3,5].

Uszkodzenie komórek błony śluzowej nosa przez procesy zapalenia alergicznego, infekcję wirusową lub bakteryjną, zanieczyszczenia powietrza czy czynniki fizykochemiczne, pro-

wadzi do wystąpienia objawów klinicznych, określanych jako nieżyt nosa. Nieżyty nosa mogą w istotny sposób wpływać zarówno na funkcjonowanie innych narządów czy układów, jak również generować istotne pogarszanie się jakości życia.

„Katar sienny”

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to przewlekła choroba, wywołana przez IgE-zależną reakcję zapalną błony śluzowej nosa na skutek kontaktu przeciwciał z obecnym w otoczeniu alergenem. Ta gotowość do nadmiernej reakcji zapalnej ze strony błony śluzowej utrzymuje się stale i w okresie kontaktu chorego z alergenem wywołuje u niego reakcję alergiczną. Pierwszy szczegółowy opis alergicznego nieżyty nosa pochodzi z przełomu XIX i XX w. Chorobę tę określano mianem „hay fever”, czyli „gorączka sienna”, ponieważ uważano wtedy, że siano jest najczęstszą przyczyną tej choroby. Angielski lekarz Charles Blackley, który chorował na pyłkownicę, potwierdził, że za objawy gorączki siennej odpowiedzialne są ziarna pyłku niektórych roślin. Stąd do dzisiaj sezonowa postać alergicznego nieżyty nosa, wywołana kontaktem z pyłkiem roślin, potocznie nazywana jest katar siennym.

Alergiczny nieżyt nosa spełnia wszystkie kryteria definicji nieżytów nosa, zaproponowane przez grupę roboczą pod kierunkiem V. Lund w Kopenhadze w 1994 r., podczas Kongresu Światowego i Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego, jako zapalenie błony śluzowej nosa, w przebiegu którego występuje co najmniej jeden z następujących objawów [7]:

- niedrożność nosa
- obecność wydzieliny w nosie
- świąd
- kichanie.

W badaniu mikroskopowym ANN to odczyn zapalny w postaci komórek naciekowych oraz zmienionych komórek nabłonkowych [8].

Epidemiologia

ANN jest najczęstszą chorobą o podłożu alergicznym i jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Schorzenie to dotyczy od 10% do 30% populacji i częstość jego występowania systematycznie wzrasta [9]. Polskie badanie populacyjne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykazało, że częstość występowania alergicznego nieżytu nosa wyniosła średnio 36,08%, w tym ok. 10% u dzieci i 20% u młodzieży. W regionach wielkomiejskich ANN był 2-krotnie częstszy niż w wiejskich. ANN stwierdzono w miastach u 22% dorosłych, 25% młodzieży i 24% dzieci. U ok. 74% badanych ANN współistnieje z astmą oskrzelową. ANN był zauważalny szczególnie w grupie „młodych dorosłych” (20-45 lat), najbardziej aktywnych zawodowo [10]. W Europie choruje na ANN ok. 47 mln ludzi [11].

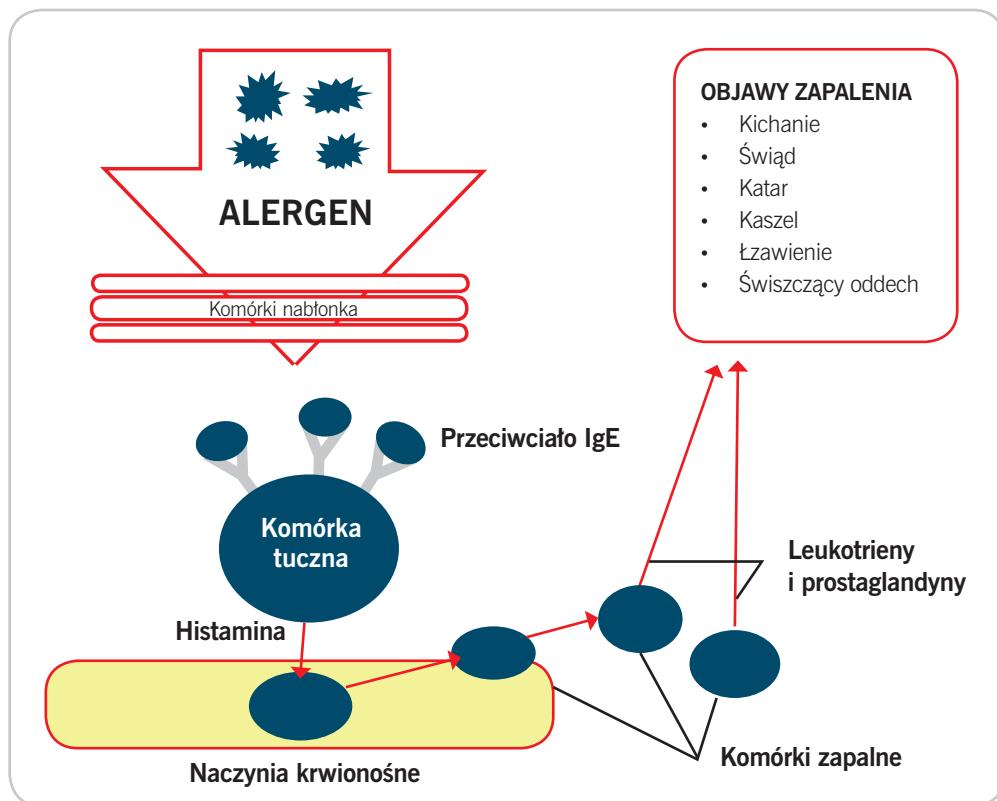
Alergiczny nieżyt nosa często współwystępuje z astmą oskrzelową lub wyprzedza jej pojawienie się. Sam nie jest chorobą śmiertelną, ale w znacznym stopniu upośledza komfort życia. Catoroczny ANN bardziej obniża jakość życia niż łagodna i umiarkowana postać astmy oskrzelowej [12]. ANN jest chorobą powszechnie niedodiagnozowaną i niedoleczoną. Tylko ok. 60% dorosłych osób cierpiących z powodu nieżytu nosa zgłasza się do lekarza po pomoc [13]. Sześciolateńskie badania obserwacyjne wykazały, że u 10% chorych z alergicznym nieżytem nosa dochodzi do ustąpienia objawów, u 50% objawy stają się łagodniejsze, u 30% nie ulegają zmianie, a u 10% nasilają się [14]. Bezpośrednie koszty związane z leczeniem alergicznego nieżytu nosa w krajach Unii Europejskiej wynoszą 1,3 mld €, a koszty pośrednie 1,7 mld € [11].

Reakcja alergiczna

U podłoża alergicznego nieżytu nosa leży IgE-zależny proces zapalny. Reakcja alergen-przeciwciała w błonie śluzowej przebiega natychmiastowo i ma złożony charakter. Objawy chorobowe są wypadkową interakcji uwolnionych mediatorów oraz struktur naczyniowych, nerwowych i gruczołowych błony śluzowej.

Reakcja alergiczna przebiega w dwóch fazach. Faza wczesna (*early-phase alergen reaction* – EAR) rozpoczyna się w ciągu sekund – minut od momentu ekspozycji na alergen i trwa 60-90 minut. To wynik pobudzenia komórek, mastocytów [15] i makrofagów [16], opłaszczonych swoistymi IgE (rys.1).

Czas pojawienia się reakcji zależy od: stopnia uczulenia (zaęszczenia IgE na powierzchni mastocytów), drogi ekspozycji, liczby mastocytów, rodzaju alergenu. Związane na opłaszczonej komórce cząsteczki IgE dają początek serii zjawisk biochemicznych, które prowadzą do wydzielania, uwolnienia mediatorów zapalnych, takich jak histamina, heparyna, enzymy proteo- i glikolityczne, zgromadzonych w ziarnistościach. Dochodzi także do wytworzenia takich mediatorów jak prostaglandyna D2 (PGD2), leukotrien C4 (LTC4), adenozyliny i wolnych rodników tlenowych [17]. Uwolniona podczas degranulacji histamina rozszerza naczynia krwionośne oraz zwiększa ich przepuszczalność. Pojawia się obrzęk w wyniku przemieszczającego się osocza. Powstaje naciek zapalny, jako wynik przenikania do przestrzeni pozanaczyniowej komórek zapalnych, które pobudzają także włókna NANC, wywołując świąd i nasilając skurcz oskrzeli. Podobnie działają neuropeptydy. Uwolniona histamina i inne mediatory zapalne powodują skurcz mięśni gładkich oskrzeli i zwiększają wydzielanie śluzu przez gruczoły śluzowe dróg oddechowych. Przy stężeniu histaminy w surowicy



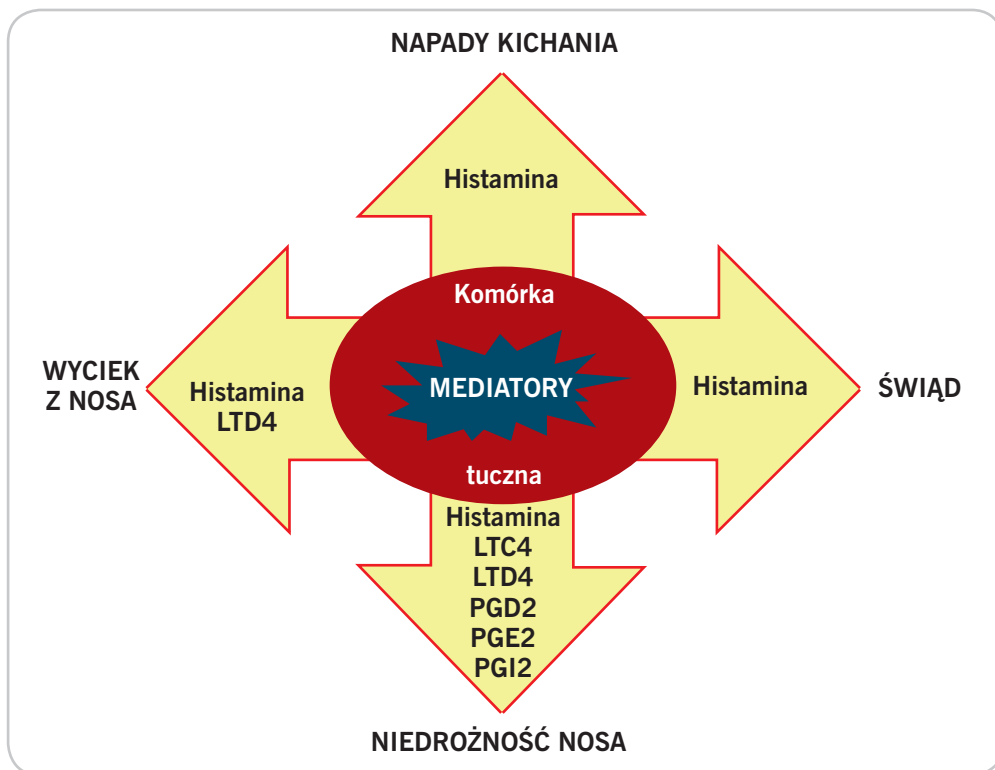
Rysunek 1. Patogeneza ANN

krwi $> 1\text{ ng/ml}$ i $< 4\text{ ng/ml}$ pojawia się ból głowy, zaczerwienienie skóry i przyspieszenie akcji serca. Przy stężeniu $> 4\text{ ng/ml}$ następuje spadek ciśnienia tętniczego na skutek rozszerzenia naczyń krwionośnych i wzrostu ich przepuszczalności [18]. Główne objawy fazy EAR w kolejności czasowej to:

- w pierwszej minucie świąd
- w drugiej-trzeciej minucie kichanie i wodnisty surowiczy wyciek
- a w ok. dziesiątej minucie upośledzenie drożności nosa i przekrwienie błony śluzowej [19] (rys. 2).

Jeśli kontakt alergenów z błoną śluzową zostanie przerwany i nie będzie powtarzany, to objawy zaczną ustępować po ok. 20-30 minutach [17].

Uwolnione cytokiny i chemokiny w fazie EAR oraz metabolity kwasu arachidonowego zapoczątkowują fazę późną LAR (*late-phase allergien reacton*). Faza LAR rozpoczyna się kilkadziesiąt minut po ekspozycji i osiąga największe nasilenie 6-10 godz. później. Za fazę LAR odpowiedzialne są leukotrieny cisteinylowe, PAF, hemokiny i cytokiny (TNF, IL-1B, IL-4,5,6,8,13, MIP-1B, MCP-1). Faza późna może mieć podobny przebieg kliniczny do fazy wczesnej, często jest mniej nasilona i trwa dłużej. Główne objawy fazy LAR dotyczące błony śluzowej nosa to: niedrożność nosa (zatkanie), naciek zapalny, przekrwienie, wodnisty wyciek. Stopień ograniczenia drożności nosa w fazie LAR jest proporcjonalny do liczby komórek, zwłaszcza eozynofików [20]. W fazie EAR zasadniczą ko-



Rysunek 2. ANN – mediatory i objawy

mórką jest mastocyt, a w fazie LAR bazofile, granulocyty kwasochłonne i limfocyty T. Faza LAR związana jest z intensywnym naciekiem zapalnym [18]. Dlatego w zmienionych koncepcjach leczenia ANN wprowadzono do pierwszej linii terapii donosowe glikokortykosteroidy [21].

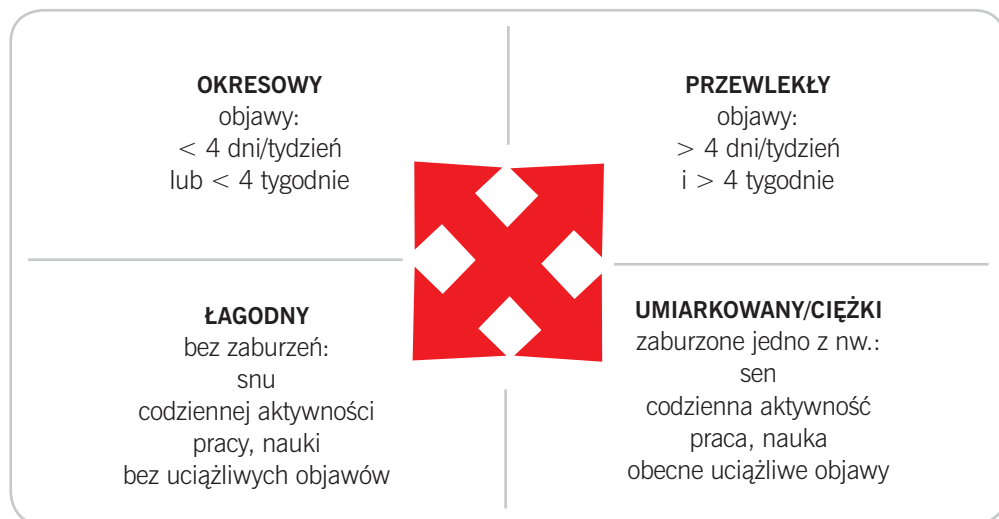
Podział ANN

Tradycyjny podział ANN ze względu na wywołujące go alergeny i czas ekspozycji to nieżyt: sezonowy, całoroczny i zawodowy. Zaproponowany nowy podział opiera się na skali nasilenia objawów i czasie ich trwania. W dokumencie ARIA międzynarodowej grupy roboczej wyróżnia się ANN: łagodny okresowy, łagodny przewlekły, umiarkowany/ciężki okresowy i umiarkowany/ciężki przewlekły (rys. 3).

Nowy podział sugeruje stopniowane leczenie uzależnione od nasilenia i czasu trwania objawów. Taka zmiana podyktowana była także faktem, iż w niektórych regionach alergeny pyłków roślinnych i zarodniki grzybów występują przez większą część roku oraz że objawy całorocznej alergii może charakteryzować sezonowa zmienność. Oczywiście nie można stosować zamiennie określeń sezonowy i okresowy oraz całoroczny i przewlekły [22].

Współczesna diagnostyka

Współczesna diagnostyka ANN ma na celu ustalenie rozpoznania oraz potencjalnej przyczyny wywołującej objawy choroby. Prawidłowo zebrany wywiad pomaga ukierunkować diagnostykę (rys. 4) [23]. Świąd, kichanie,



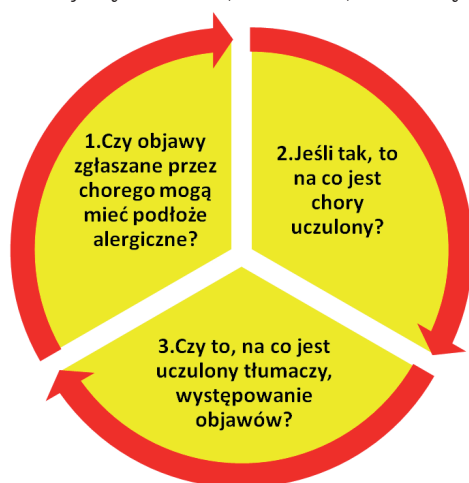
Rysunek 3. Charakterystyka objawów ANN

wodnista wydzielina, niedrożność nosa, zapalenie spojówek to typowe objawy ANN.

Podczas badania podmiotowego należy zwrócić uwagę na: czas trwania dolegliwości (sezonowość objawów), okoliczności początku choroby, czynniki łagodzące i nasilające objawy (na zewnątrz czy wewnątrz pomieszczeń), kontakt z alergenem, wcześniejsze leczenie i jego skuteczność, dolegliwości towarzyszące (kaszel, duszność, świszczący

oddech), wywiad rodzinny, stosowane leki. Badanie przedmiotowe to pełne badanie lekarskie z uwzględnieniem badania laryngologicznego, obejmujące rynoskopię przednią, endoskopię jam nosa i nosogardła. Jeśli nie jest możliwe wykonanie endoskopii przez lekarza prowadzącego, a badany nie był konsultowany przez laryngologa, powinna być zlecona konsultacja laryngologiczna.

Rozpoznanie ANN opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych objawów w wywiadzie chorobowym i potwierdzeniu alergicznego podłoża dolegliwości za pomocą testów wykrywających obecność sIgE (testy skórne, przede wszystkim punktowe lub poziome przeciwciał we krwi). Pomocne w diagnostyce mogą być algorytmy wg ARIA (rys. 5 i 6). Oznaczanie stężenia całkowitego IgE w surowicy ma niską wartość predykcyjną i w związku z tym nie jest zalecanym badaniem przesiewowym do wykrywania alergii u chorych z nieżytem nosa. Duże znaczenie ma natomiast oznaczenie sIgE w surowicy – wartość tego badania jest porównywalna z testami skórnymi. Prowokacje donosowe



Rysunek 4. Podstawowe pytania wywiadu

są wykorzystywane głównie w przypadku rozbieżności między danymi z wywiadu a wynikami badań dodatkowych oraz w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę lub zawodowego nieżyty nosa [24].

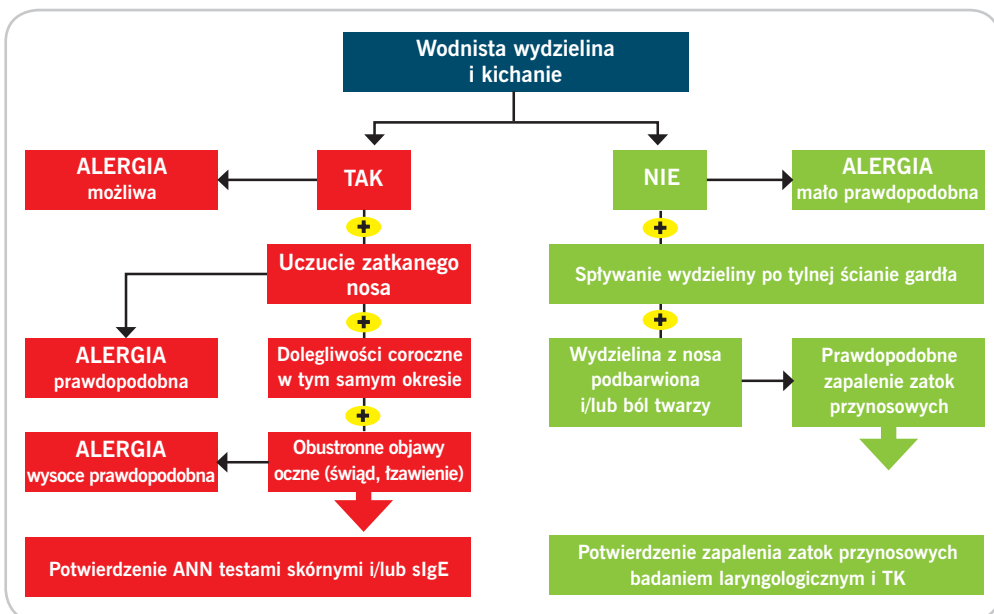
W diagnostyce różnicowej ANN należy przede wszystkim uwzględnić:

1. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów nosa lub z polipami nosa (w tym polip choanalny).
2. Czynniki mechaniczne/strukturalne:
 - skrzywienie przegrody nosa
 - przerost małżowin nosowych
 - przerost migdałka gardłowego
 - odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany nosa
 - ciała obce
 - zarośnięcie nozdrzy tylnych.
3. Guzy.
4. Ziarniniaki.
5. Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego.
6. Inne nieżyty nosa (np. naczynioruchowy, zawodowy i inny).

Profilaktyka i leczenie ANN

W leczeniu ANN stosuje się trzy główne metody: unikanie alergenów, leczenie farmakologiczne i immunoterapię swoistą.

Podstawą profilaktyki i leczenia jest eliminacja szkodliwych alergenów wziewnych i pokarmowych, jeśli jest możliwa. Najczęstszym alergenem wywołującym objawy ANN są roztocza kurzu domowego. Zmniejszenie stężenia alergenów w domu chorego nie jest łatwe, ale należy stosować podstawowe zasady, takie jak: eliminacja dywanów, zasłon, pierza, pluszowych zabawek; używanie specjalnych rodzajów pościeli i materacy; częste wietrzenie pomieszczeń; zmniejszenie wilgotności powietrza w mieszkaniu; używanie specjalnych odkurzaczy oraz środków chemicznych zwalczających roztocza. Unikanie ekspozycji na alergeny środowiska zewnętrznego (pyłki roślin lub alergeny grzybów) jest trudne, gdyż często dochodzi do nagromadzenia się tych alerge-



Rysunek 4. Algorytm rozpoznania ANN

<p>ANN objawy podstawowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wodnisty wyciek • Napadowe kichanie • Zatkany nos • Świąd nosa • +/- Zapalenie spojówek 	<p>objawy niezwiązane z ANN</p>
<p>ANN objawy towarzyszące</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lekkie zaburzenia powonienia • Chrapanie, bezsenność • Przewlekły kaszel • Spływanie wydzieliny • Senność w ciągu dnia 	
Klasyfikacja i ocena stopnia ciężkości ANN		Skieruj chorego do właściwego specjalisty

Rysunek 5. Objawy charakterystyczne i niecharakterystyczne dla ANN wg ARIA

nów wewnątrz mieszkań. Chorym na pyłkownicę zaleca się szczelne zamykanie okien w ciągu dnia, a otwieranie w nocy, kiedy stężenie pyłków jest mniejsze. Nie należy suszyć prania na powietrzu. Niekiedy zaleca się stosowanie masek na twarz lub specjalnych okularów ochronnych, które mają za zadanie ograniczyć dostęp alergenu do błony śluzowej.

W leczeniu farmakologicznym alergicznego nieżyty nosa bierzemy pod uwagę:

- rodzaj i dawkę leku w zależności od nasilenia objawów
- efektywność ekonomiczną leczenia
- preferencje pacjenta
- współistnienie innych jednostek chorobowych.

Leki można podawać zarówno miejscowo, jak i w postaci doustnej. O wyborze formy leczenia decydujemy wspólnie z pacjentem, uwzględniając oprócz przewidywanej skuteczności także prawdopodobieństwo stosowania się do naszych zaleceń. W farmakoterapii ANN zasadniczą rolę odgrywają leki przeciwhistaminowe oraz stosowane donosowo glikokortykosteroidy.

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

W 2010 r. ukazało się uaktualnienie rekomendacji panelu ekspertów raportu ARIA, dotyczące m.in. stosowania leków przeciwhistaminowych, zarówno doustnych, jak i miejscowych, w leczeniu ANN [25]. Według tych zaleceń w leczeniu ANN powinno się stosować leki przeciwhistaminowe nowej generacji (nie wywołują sedacji oraz nie wchodzi w interakcję z cytochromem P450). Leki przeciwhistaminowe nowej generacji, ze względu na zdecydowanie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, powinny być stosowane przed lekami starszej generacji.

Eksperci wskazują na pierwszeństwo zastosowania doustnych leków przeciwhistaminowych przed lekami antyleukotrienowymi w leczeniu sezonowego i przewlekłego ANN u dzieci. Do tej pory wprowadzono do leczenia wiele preparatów przeciwhistaminowych, które w zależności od posiadanych właściwości dzielimy na leki przeciwhistaminowe I i II generacji (tabela 1).

Leki przeciwhistaminowe odgrywają podstawową rolę we współczesnej terapii alergicznego nieżyty nosa. Ich zasadnicze działanie

polega na blokowaniu receptorów histaminowych H_1 . Nowoczesne leki przeciwhistaminowe, określane jako leki II generacji, wpływają nie tylko na objawy wywołane przez histaminę, ale wykazują także działanie przeciwzapalne i immunomodulujące.

Obecnie szeroko stosuje się nowoczesne H_1 -blokery, które w odróżnieniu od leków I generacji charakteryzują się wysoką selektywnością w stosunku do receptora H_1 i nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotonergicznycy, α -adrenergicznych ani dopaminergicznycy oraz prawie nie przenikają bariery krew-mózg. Dzięki selektywności i nieprzenikaniu do OUN są pozbawione działania przeciwocholinergicznego i u większości pacjentów nie wywołują sedacji. Bezpieczeństwo ich stosowania jest również uwarunkowane brakiem działania proarytmicznego. Oprócz antagonizmu w zakresie receptora histaminowego mogą one powodować hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i bazofilów (leukotrienów, histaminy, tryptazy, cytokin) oraz zmniejszać napływ komórek zapalnych, szczególnie eozynofiliów, do miejsca reakcji zapalnej.

Do nowoczesnych leków przeciwhistaminowych zalicza się bilastynę, loratadynę, cetyryzynę, feksofenadynę, mizolastynę, lewocetyryzynę, desloratadynę i rupatadynę.

Wykazano, że bilastyna, jako odwrotny agonista receptora HR1, to substancja, która wysoce swoiście wiąże się z tym receptorem. Nie wiąże się natomiast z receptorami HR2-4 oraz nie wykazuje powinowactwa do 30 innych receptorów związanych z białkiem G, w tym do serotoniny, bradykininy, leukotrienu D4, muskarynowych M3, $\alpha 1$ -adrenoreceptorów i $\beta 2$ -adrenoreceptorów, które mogą być odpowiedzialne za działania niepożądane niektórych leków przeciwhistaminowych. Te właściwości bilastyny mają istotny, korzystny wpływ na profil jej bezpieczeństwa i tolerancji w terapii. Silne powinowactwo (siła wiązania) bilastyny do receptora HR1, pięciokrotnie większe niż feksofenadyna i trzykrotnie większe niż cetyryzyna, ma znaczenie dla siły i utrzymywania się efektu klinicznego w czasie [26]. Działanie przeciwhistaminowe bilastyny jest zbliżone do cetyryzyny i silniejsze od feksofenadyny. Podobnie jak w przypadku desloratadyny, bilastyna wykazuje działanie przeciwzapalne, co zaobserwowano w reakcji Schultza i Dale'a [27]. W badaniach klinicznych zauważono, że bilastyna stosowana doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga stężenie maksymalne we krwi po ok. 1-1,5 godz., proporcjonalne do zastosowanej dawki [28]. Dostęp-

Leki przeciwhistaminowe

[Tabela 1]

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE I GENERACJI	Antazolina, chlorfeniramina, cinnarizina, klemastyna, cyproheptadyna, dimenhydrinat, dimetynden, hydroksyzyna, ketotifen, prometażyna
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE II GENERACJI	Azelastyna, cetyryzyna, emedastyna, lewokabastyna, mizolastyna, feksofenadyna, loratadyna
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE II GENERACJI + POZARECEPTOROWE DZIAŁANIE PRZECIWPALNE	Desloratadyna, lewocetyryzyna, bilastyna
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE II GENERACJI + POZARECEPTOROWE DZIAŁANIE PRZECIWPALNE + ANTY-PAF	Rupatadyna

ność biologiczna tego leku po podaniu doustnym (20 mg) oceniono na 61%. Podawanie przez 14 dni nie wywołało objawów kumulacji leku. W surowicy krwi obwodowej 84-90% leku wiąże się z białkami. Wykazano, że substancja ta w przeważającej większości jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem – wprost proporcjonalnie do czynności nerek (ok. 1/3) i z kałem (ok. 2/3), 96% podanej dawki w ciągu 24 godz. U ludzi nie wpływa na aktywność i nie jest metabolizowana ani przez układ enzymów wątrobowych (CYP450), ani jelitowych (CYP1A4, CYP3A4). Oznacza to bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu bilastyny na układ krążenia. Lek ten jest dobrze tolerowany, a jego wpływ na funkcje psychomotoryczne jest na poziomie placebo. Można go zlecać u dorosłych i dzieci powyżej 12. r.ż.

Rupatadyna, oprócz blokowania receptora H_1 , wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do czynnika aktywującego płytki (*platelet activating factor*, PAF), który odgrywa znaczącą rolę w wywoływaniu objawów ANN. Powoduje on rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń, a w konsekwencji wyciek wodnistej wydzieliny z nosa i obrzęk błony śluzowej nosa.

Leki przeciwhistaminowe o działaniu miejscowym to: ebastyna, emedastyna, azelastyna i olopatadyna.

ZALECENIA I REKOMENDACJE

Nowoczesne leki przeciwhistaminowe stosuje się raz dziennie rano lub wieczorem. Pojedyncza dawka zwykle zapewnia kontrolę objawów ANN. 2-krotnego podawania wymagają leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo do nosa lub oczu, co jednak dla większości chorych nie jest bardzo uciążliwe, a korzyść z ich stosowania przeważa nad niedo-

godnością. Leki przeciwhistaminowe II generacji charakteryzują się szybkim początkiem działania (0,5–2 godz.) i długim czasem trwania – do 24 godz. Donosowe leki przeciwhistaminowe zaczynają działać jeszcze szybciej – nawet po kilku minutach, ale muszą być podawane dwa razy dziennie.

Redukcję objawów ANN przez leki przeciwhistaminowe potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Oprócz hamowania wycieku z nosa, swędzenia nosa i kichania, zmniejszenie blokady nosa potwierdzono w odniesieniu do feksofenadyny, cetyryzyny, lewocetyryzyny i desloratadyny [29-35].

Ze względu na wyższą skuteczność zaleca się stosowanie donosowych glikokortykosteroidów przed doustnymi lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu zarówno sezonowego, jak i przewlekłego ANN u dzieci i dorosłych. Leki przeciwhistaminowe podawane donosowo, według ekspertów, należy stosować u dorosłych i dzieci jedynie w sezonowym ANN ze względu na stosunkowo wysoką skuteczność w redukcji nasilenia objawów nieżytu, przy równoczesnym niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Donosowe leki przeciwhistaminowe nie powinny być natomiast wykorzystywane w leczeniu przewlekłego ANN, ze względu na wątpliwą skuteczność w redukcji objawów oraz możliwe działania niepożądane.

Zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych nowej generacji przed preparatami miejscowymi w leczeniu sezonowego i przewlekłego ANN u dzieci i dorosłych. Wynika to prawdopodobnie z wyższych preferencji pacjentów w kierunku zażywania leków drogą doustną oraz możliwości uniknięcia gorzkiego smaku po donosowym podaniu antyhistaminiku, przy równoczesnym niskim ryzyku wystąpienia senności po doustnych lekach przeciwhistaminowych nowej generacji.

Leki miejscowe mogą być zastosowane, jeśli pacjent preferuje taką drogę podania lub pojawiają się efekty uboczne po lekach doustnych. Zaleca się jednak podawanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidów zamiast donosowych leków przeciwhistaminowych w leczeniu ANN.

Z kolei donosowe leki przeciwhistaminowe mają pierwszeństwo przed miejscowymi preparatami kromonów.



Rekomendacje ekspertów poruszyły również problem stosowania preparatów łączonych – doustnych leków przeciwhistaminowych i obkurczających błonę śluzową nosa (cetyryzyna + pseudoefedryna, loratadyna + pseudoefedryna). Nie zaleca się regularnej terapii tymi lekami u chorych z ANN, aczkolwiek u pacjentów z niedostateczną kontrolą objawów, stosujących jedynie doustny lek przeciwhistaminowy, mogą być one stosowane jako leki ratunkowe [36].

IMMUNOTERAPIA SWOISTA

To metoda polegająca na podawaniu pacjentom stopniowo zwiększanych dawek odpowiednio dobranego wyciągu alergenowego, w celu złagodzenia objawów wywoływanych ponownym kontaktem z alergenem. Jest to leczenie, które może prowadzić wyłącznie specjalista alergolog i jest ono skuteczne u chorych z ANN oraz astmą oskrzelową. Po raz pierwszy zostało zastosowane w 1911 r. przez Noona i Freemana w celu leczenia pyłkowicy [37].

Immunoterapia ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów oraz stanowi próbę zahamowania kaskady stanu zapalnego. Lekarz alergolog każdorazowo dobiera schemat i drogę podania szczepionki (donosowa, podskórna, podjęzykowa, doustna) indywidualnie dla każdego pacjenta. Należy podkreślić, że leczenie to jest bardziej skuteczne u dzieci i osób młodych niż u starszych.

Podsumowanie

ANN to tylko jedna z możliwych manifestacji alergii, która może objawiać się również innymi schorzeniami ze strony układu oddechowego i oczu. Jest jedną z bardziej rozpowszechnionych chorób, która ze względu na istotny wpływ na jakość życia chorego wymaga starannego leczenia. Terapia ANN ma charakter długotrwały i powinna być dobrana odpowiednio do wieku i indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem metod pozwalających wpłynąć na naturalny przebieg chorób alergicznych.  

Piśmiennictwo:

1. Barelli P.A., Kern E.B., Loch W.E.E., Steiner A. (red.): Rhinology: The Collected Writings of Maurice H. Cottle, M.D. American Rhinology Society, 1987.
2. Eccles R.: Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol 2000, 120: 580–595.
3. Sommer F., Kröger R., Lindemann J.: Numerical simulation of humidification and heating during inspiration within an adult nose. Rhinology 2012, 50: 157–164.
4. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.): Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. Alergologia Polska 2013, S1: 1–167.
5. Lindemann J., Keck T., Wiesmiller K. i wsp.: Nasal air temperature and airflow during respiration in numerical simulation based on multislice computed tomography scan. Am J Rhinol 2006, 20: 219–223.
6. Rapięko P., Paczesny D., Jachowicz R., i wsp.: Temperature and humidity profile in nasal cavity. Pol. J. Environ Studies 2006, 15:665-669.
7. Lund V.J.: International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994, 49: 1-34.
8. Meltzer E., Orgel H., Jalowayski A.: Cytology. w: Myginda N., Naclerio R.M.: Allergic and Non-Allergic Rhinitis - Clinical Aspects. Munksgaard 1993: 66-81.
9. Warner J.O.: Allergic rhinitis is an extremely common problem, but prevalence rates widely vary between countries. Pediatr Allergy Immunol 2010, 21 (1 Pt 2):105–106.
10. Samoliński B., Sybilski A.J., Raciborski F. i wsp.: Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. Otolaryngol Pol 2009, 63: 324–330.
11. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe. Ed. D. Van Moerbeke. The UCB Institute of Allergy, Brussels 1997.
12. Juniper E.F. i wsp.: Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 98: 843-5.
13. Sibbald B., Rink E.: Labelling of rhinitis and hay fever by doctors. Thorax 1991, 46: 378-81.

14. Weeke E.R.: Epidemiology of allergic diseases in children. *Rhinol.* 1992, 13 (Suppl.): 5-12.
15. Murry J.J., Tonnel AB., Brash AR., i wsp. Prostaglandin D2 is released during acute allergic bronchospasm in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98: 275-328.
16. Tonnel AB, Joseph M, Gosset P. i wsp. Stimulation of alveolar macrophages in asthmatic patients after local provocation test. *Lancet* 1983; 1: 1406-1408.
17. Samoliński B., Rapiejko P. Odpowiedź wczesna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postępowanie Dermatologiczne* 2010; 27: 170-172.
18. Pawliczek R. Patofizjologia alergii i astmy. W: *Alergia i choroby alergiczne, asma* Fal AM (red). *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2010.
19. Lebel B., Bousquet J., Morel A., i wsp. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 869-877.
20. Pastorello EA., Riario-Sforza GG., Incorvaia C., i wsp. Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:85-92.
21. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani CE., i wsp. Allergic Rhinitis and Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-476.
22. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl); 147-334.
23. Kruszewski J. Diagnostyka alergologiczna. W: *Diagnostyka rynologiczna*. Krzeski A. (red.). *medycyna Praktyczna, Kraków* 2009.
24. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. i wsp.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and Alergen). *Allergy* 2008, 86: 8-160.
25. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. i wsp.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 3: 466-476.
26. Corcostegui R., et al., Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and *in vitro* antihistaminic activity. *Drugs* 2005, 6(6):p.371-384.
27. Corcostegui R., et al., *In vivo* pharmacological characterization of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs* 2006, 7(4):p.219-231.
28. Jauregizar N., et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet*, 2009. 48(8):p.543-544.
29. Ciprandi G., Cosentino C., Milanese M. i wsp.: Fexofenadine reduces nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2001 Nov, 56 (11): 1068-1070.
30. Wilson A.M., Haggart K., Sims E.J., Lipworth B.J.: Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002 Oct, 32 (10): 1504-1509.
31. Horak F., Stubner P., Ziegelmayer R. i wsp.: Controlled comparison of the efficacy and safety of cetirizine 10 mg o.d. and fexofenadine 120 mg o.d. in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 May, 125 (1): 73-79.
32. Schenkel E., Corren J., Murray J.J.: Efficacy of once-daily desloratadine/pseudoephedrine for relief of nasal congestion. *Allergy Asthma Proc* 2002 Sep-Oct, 23 (5): 325-330.
33. Nayak A.S., Schenkel E.: Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001 Nov, 56 (11): 1077-1080.
34. Berger W.E., Schenkel E.J., Mansfield L.E., Desloratadine Study Group: Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 Nov, 89 (5): 485-491.
35. Horak F., Stubner P., Ziegelmayer R., Harris A.G.: Comparison of the effects of desloratadine 5-mg daily and placebo on nasal airflow and seasonal allergic rhinitis symptoms induced by grass pollen exposure. *Allergy* 2003 Jun, 58 (6): 481-485.
36. Tworek D., Kuna P., i wsp.: Nowoczesne leczenie alergicznego nieżytu nosa lekami przeciw-histaminowymi. *Terapia*: 2011; R. 19, nr 4, s. 95-97.
37. Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911, 1572-1573.

dr n. med. dent. Robert Szamborski
sza.ro@op.pl