

Zastosowanie leków przeciwhistaminowych w schorzeniach otolaryngologicznych

Application of antihistamines in ear, nose and throat disorders

Krzysztof Buczyłko

Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Buczyłko

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 382–384

Słowa kluczowe: nieżył nosa, zapalenie krtani, ucha, leczenie, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, azelastyna, olopatadyna.

Abstract

This study was a review of the antihistamines (AH) in allergic rhinitis (AR). Most patients had comorbid ocular symptoms, asthma and anxiety. Fifty-five percent consulting for the first time were diagnosed with AR, of whom 2/3 also had conjunctivitis and 1/3 asthma. In other study 3/4 asthma patients had AR and 1/4 did not. Every five required in the preceding year a treatment in emergency departments. The routine use of antihistamines for treating otitis exudativa in children cannot be recommended. Antihistamines were the most commonly prescribed or recommended symptomatic medicines in sinusitis (1/4 of the patients). About 30% reported sleep disturbance, increased to 44% in sedating AH (sAH) users, with reduced cognition and productivity loss. As histamine is a wake-promoting amine known to decrease during sleep, decreased histamine could mediate daytime sleepiness. Seventeen young men with AR underwent dynamic brain PET under a single dose of olopatadine (acute scan), and after repeated administration for 4 week (chronic scan). The acute scan showed a slight decrease in H(1) receptor binding potential across the cerebral cortex (by 15%), the chronic scan – a marked decrease (by 45%). 3/4 of patients taking a nonsedating AH (nsAH) plus an intranasal corticosteroid (ingcs) had moderate or severe disease. Antihistamines was the main treatment taken (nsAH in 38% and sAH in 23% of subjects). Intranasal AH therapy: use of azelastine plus ngcs is effective in both AR and nonallergic rhinitis. Olopatadine and azelastine were similarly well tolerated. The recent availability of some nsAH as over-the-counter products places them as the first-line treatment for moderate AR. Ingcs are the treatment of choice for severe form. Allergic rhinitis was treated with a AH (77%), ingcs (66%), vasoconstrictors (38%), and/or LTRA (42%). In the studies reviewed, desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine were effective in relieving the nasal congestion. This effect began as early as day 2, was consistent and progressive throughout treatment. In children, there is favour of continuous treatment with both nsAH and ingcs for controlling symptoms during allergen exposure, but not when symptoms are negligible.

Key words: rhinitis, laryngitis, otitis, therapy, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, azelastine, olopatadine, bilastine

Wprowadzenie

Kiedy pół wieku temu stawiano pytanie: „czy możliwe jest leczenie nieżyty nosa lekami doustnymi?” [1], odpowiedź nie była wcale oczywista. Dziś ten dylemat mamy dawno za sobą i rozważa się coraz doskonalsze opcje doustnych leków przeciwhistaminowych (LPH) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Podobny skok wiedzy

nastąpił w rozumieniu fizjopatologii nosa i narządów ściśle związanych z jego funkcją, takich jak zatoki przynosowe, jamy ucha środkowego, gardło, krtań, tchawica czy oskrzela. Warto zobaczyć, co zdarzyło się w laryngologicznym obszarze zastosowania LPH w ostatnich 12 mies., na podstawie danych naukowych wybranych w bazie PubMed pod hasłem „antihistamines AND ENT”.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Buczyłko, NZOZ Centrum Alergologii, ul. Mikołaja Kopernika 67/69, 90-553 Łódź, tel. +48 42 633 44 02, faks +48 42 633 90 76, e-mail: buczylo@rubikon.pl

Epidemiologia – czy tylko nieżyt nosa?

Ponad 2/3 chorych ma objawy ciężkie i uporczywe, niekiedy powikłane astmą oraz lękiem (*anxiety*). Niemal wszyscy cierpią na objawy nosowe i oczne oraz odczuwają niekorzystny wpływ na codzienną aktywność [2]. Ponad połowę chorych konsultowanych w Hiszpanii po raz pierwszy zdiagnozowano jako ANN, przy czym ok. 2/3 miało dodatkowo zapalenie spojówek, a ponad 1/3 astmę. Nieoczekiwanie co 5. z nich miał w wywiadzie pobyt na oddziale ratunkowym co najmniej raz w minionym roku [3]. W innym badaniu spośród 950 chorych na ANN 3/4 towarzyszyła astma [4]. Nie znaleziono doniesień z 2009 r. o leczeniu LPH gardła, krtani, zatok przynosowych czy ucha. Według danych Cochrane z 2008 r. nie są one zalecane w wysiękowym zapaleniu ucha [5]. W badaniach niemal 10 tys. zleceń lekarskich u chorych z infekcją dróg oddechowych (powyżej 30% przeziębienie, po ok. 20% zapalenie krtani, zatok przynosowych, oskrzeli, 10% zapalenie migdałków) u wszystkich ujawniono użycie cetyryzyny. Uzasadnieniem były właściwości przeciwzapalne leku, alergia w wywiadzie lub jej objawy [6]. Wcześniej (2007 r.) w ostrym zapaleniu zatok LPH z sympatykometykami lub bez nich były najczęściej przepisywane objawowo (1/4 chorych) [7].

Cel – leczenie objawów czy poprawa jakości życia?

Około połowa stosuje dwa lub więcej medykamentów [2]. W ocenie LPH uwzględnia się w badaniach zarówno objawy nosowe (niedrożność, wyciek, świąd, kichanie), jak i pozanosowe (świąd oczu, łzawienie, zaczerwienienie spojówek, świąd uszu i/lub podniebienia). Suma wymienionych dolegliwości składa się na tzw. całkowitą punktację objawów wzbogacaną kwestionariuszem jakości życia zależnej od choroby [8].

Nowe leki – sedatywne czy niesedatywne w świetle neurofizjologii

Histamina jest aminą pobudzającą czuwanie. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) zmniejsza się podczas snu, a w części mediuje senność w ciągu dnia w przebiegu narkolepsji. Potwierdzono zmniejszenie jej stężenia w PMR w narkolepsji u ludzi. Był on bardziej ewidentny w przypadkach z małym stężeniem hipokretyny 1 w PMR [9]. Proporcje niesedatywne LPH (nsLPH) do sedatywnych LPH (sLPH) wynosiły w badaniach europejskich z 2009 r. odpowiednio 38 do 23%. Chorzy relacjonowali większe kłopoty ze snem podczas używania sLPH, ponadto skarżyli się na zaburzenia koncentracji [10]. W Hiszpanii 3/4 badanych przyjmuje nsLPH oraz donosowe glikokortykosteroidy (nGKS) [2]. Badaniom dynamicznej mózgowej emisyjnej tomografii pozytonowej (*positron emission tomography* – PET) poddano 17 młodych ludzi z użyciem (11)C-doksepinu, następnie jednej dawki olopa-

tadyny 5 mg (tzw. ostry skan), powtarzanej 2 razy po jednej przez 4 tyg. (przewlekły skan). W ostrym skanie wykryto lekkie obniżenie potencjału wiązania receptorów H1 w korze mózgowej (15% w płatach czołowych), w skanach przewlekłych zmniejszenie było wyraźne (45% silniej niż w skanach ostrych). Jednocześnie nie zauważono żadnych zmian sedatywnych w zachowaniu badanych [11].

Samoleczenie czy porada specjalisty

Wielu chorych na ANN podejmuje kurację samodzielną, niekiedy z poradą farmaceuty. Uważają oni swe objawy za zbyt banalne, aby kłopotać lekarzy lub wystarczą im leki OTC (*over-the-counter*), sprzedawane bez recepty w wielu krajach Europy. Po zbadaniu 610 pacjentów z Francji, Niemiec i Wielkiej Brytanii okazało się, że LPH OTC przyjmuje mniej niż 1/3 z nich. Samoleczenie okazuje się niewystarczające [10]. Specjalistyczne leczenie ANN to LPH (77%), nGKS (66%) i/lub leki antyleukotrienowe (42%), i/lub obkurczające (38%) [4].

Miejscowe zastosowanie leków przeciwhistaminowych

Postacie galenowe tych preparatów pozwalające na zastosowanie doustne, donosowe i dospójówkowe stanowią wciąż kamień węgielny leczenia alergii [12]. Donosowe LPH są ważną opcją, skuteczną zarówno w AR, jak i NAR. Zgodnie z rejestracją azelastyna w obu rodzajach nieżytku przynosi szybką ulgę i w połączeniu z lokalnymi steroidami (nGKS) znosi zarówno typowe objawy histaminowe, jak i blokadę nosa [13]. Olopatadyna znana dotychczas jako lek dospójówkowy przebadana w formule donosowej wykazała skuteczność podobną do azelastyny, znacząco lepszą niż placebo [14].

Wpływ na niedrożność nosa

Leki przeciwhistaminowe są bardziej skuteczne w okresowym niż przewlekłym ANN, przy czym zdaniem DuBuske [12] nie wpływają znacząco na blokadę nosa. Obecnie, gdy coraz większa liczba LPH jest dostępna w ramach OTC z powodu bezpieczeństwa porównywalnego z I generacją, stają się one najbardziej preferowaną linią terapii. W najbardziej aktualnym piśmiennictwie nie brakuje jednak opinii podtrzymujących stare tezy. Kemp [15] z Sydney uważa, że unikanie alergenów jest w praktyce trudne, odczulanie zarówno podskórne, jak i podjęzykowe u dzieci – kontrowersyjne, a LPH skuteczne wobec objawów zależnych od histaminy (świąd, wyciek, kichanie) mniej przydatne niż nGKS w leczeniu blokady nosa. W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie oceniono wpływ desloratadyny, feksofenadyny oraz lewocetyryzyny na ów najtrudniejszy do leczenia objaw nieżytku – niedrożność przewodów nosowych. Wszystkie badane nsLPH przynosiły znaczącą ulgę w porównaniu z placebo. Ko-

rzystny efekt pojawiał się wprawdzie najwcześniej w 2. dobie, lecz był trwały, a nawet powiększał się w trakcie leczenia. Wymienione leki są właściwą opcją w leczeniu blokady nosa u chorych na ANN [16].

Strategia – leczyć długo czy krótko?

Wielu lekarzy staje przed dylematem, jak długo należy podawać LPH, zwłaszcza dzieciom. Zdaniem ekspertów belgijskich u dzieci cierpiących na ANN istnieją wystarczające dowody celowości przewlekłego podawania zarówno LPH, jak i nGKS podczas ekspozycji alergenowej, nie należy zalecać kontynuacji takiego leczenia, gdy objawy ustąpią, ponieważ nie wykazano profilaktycznej skuteczności farmakoterapii czy zapobiegania rozwojowi nowych chorób uczuleniowych. Podobne konkluzje poczyniono odnośnie do dorosłych. Podkreślono konieczność badań przesiewowych w kierunku astmy w każdym przypadku ANN. Nie odnotowano działań niepożądanych skojarzonej terapii LPH oraz nGKS [17].

Ograniczenia leków przeciwhistaminowych

Powysiłkowy skurcz oskrzeli (PSO) jest poważnym problemem u chorych na astmę. Związki tego schorzenia i ANN są obecnie dobrze udokumentowane. Porównano wpływ desloratadyny i placebo na PSO u osób z ANN i astmą. Lek ten nie wykazał wpływu na PSO [18]. Chorzy na astmę i ANN otrzymujący antyhistaminik powinni stosować β_2 -mimetyki lub leki antyleukotrienowe do terapii objawów wywołanych wysiłkiem.

Nowe leki przeciwhistaminowe a bezpieczeństwo

Wciąż trwają poszukiwania skuteczniejszych i bezpieczniejszych LPH. Wśród nich oceniono m.in. bilastynę w dawce 20 mg raz dziennie, której właściwości w oparowaniu okresowego ANN nie odbiegały od 5 mg desloratadyny. Incydenty działań niepożądanych odnotowano odpowiednio u 20,6% pacjentów po bilastynie, u 19,8% po desloratadynie wobec 18,8% po placebo [8]. Cytowane, wiarygodne badanie ujawnia bardzo wysokie bezpieczeństwo stosowania nowoczesnych nsLPH. Duży odsetek dyskomfortu chorych, którym podawano placebo, ujawnia jednocześnie istotny wpływ samej choroby na jakość życia.

Leki przeciwhistaminowe w połączeniach lekowych

Zastosowanie nsPH desloratadyny w połączeniu z pseudoefedryną może być skuteczną i wygodną opcją dla chorych szczególnie odczuwających niedrożność nosa [19].

Piśmiennictwo

- Fette G. Is oral treatment of rhinitis possible? *Med Welt* 1961; 45: 2364-5.
- Mullol J. A survey of the burden of allergic rhinitis in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 27-34.
- Navarro A, Colás C, Antón E, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 Suppl 2: 7-13.
- Taegtmeyer AB, Steurer-Stey C, Spertini F, et al. Allergic rhinitis in patients with asthma: the Swiss LARA (Link Allergic Rhinitis in Asthma) survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1073-80.
- Coleman C, Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001727.
- Jahnz-Rózyk K. Cetirizine and respiratory tract infections in opinion of Polish doctors. *Pol Mer Lekarski* 2006; 21: 454-8.
- Pulkki J, Rautakorpi U, Huikko S, et al. Recommended and prescribed symptomatic treatment for acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. *Rhinology* 2007; 45: 197-201.
- Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64: 158-65.
- Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 2009; 32: 175-80.
- Scadding G, Williams A. Is reliance on self-medication and pharmacy care adequate for rhinitis patients? *Int J Clin Pract* 2009; 63: 98-104.
- Senda M, Kubo N, Adachi K, et al. Cerebral histamine H1 receptor binding potential measured with PET under a test dose of olopatadine, an antihistamine, is reduced after repeated administration of olopatadine. *J Nucl Med* 2009; 50: 887-92.
- DuBuske L, Kowal K. Update on prescription and over-the-counter histamine inverse agonists in rhinitis therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 140-8.
- Kaliner MA. A novel and effective approach to treating rhinitis with nasal antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 383-90.
- Shah SR, Nayak A, Ratner P, et al. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther* 2009; 31: 99-107.
- Kemp AS. Allergic rhinitis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 63-8.
- Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2009; 31: 921-44.
- Church MK, Watelet JB; Belgian SIGMA Group. Treating allergic rhinitis: continuous versus on-demand regime? Executive summary of the Supportive Initiatives for the Global Management of Allergy (SIGMA): report from the Belgian Working Group. *B-ENT* 2009; 5 Suppl 12: 1-25.
- Manjra AI, Nel H, Maharaj B. Effect of desloratadine on patients with allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction: a placebo controlled study. *J Asthma* 2009; 46: 156-9.
- Anolik R. Desloratadine and pseudoephedrine combination therapy as a comprehensive treatment for allergic rhinitis and nasal congestion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 683-94.