

Unikatowe rozwiązanie w leczeniu alergicznego nieżytu nosa

Innovative solution for the treatment of allergic rhinitis

dr n. med. Piotr Rapiejko

¹ Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

² Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Streszczenie: Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest najczęstszą niezakaźną chorobą górnych dróg oddechowych. Dla wielu chorych jest on poważnym problemem zdrowotnym uniemożliwiającym prawidłowe funkcjonowanie społeczne, naukę i pracę. Największe trudności w leczeniu alergicznego nieżytu nosa pojawiają się w ciężkiej postaci choroby charakteryzującej się nasilonymi objawami klinicznymi oraz przy braku współpracy z chorym, mogącej wynikać z konieczności jednoczesnego przyjmowania wielu leków.

Celem terapii alergicznego nieżytu nosa jest zarówno usunięcie objawów miejscowych poprzez lokalne zablokowanie reakcji alergicznej, jak i kompleksowe leczenie z włączeniem elementów profilaktyki, w tym profilaktyki farmakologicznej. Z praktycznego punktu widzenia w większości przypadków alergicznego nieżytu nosa właściwe wydaje się jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych (donosowo lub doustnie) i donosowych glikokortykosteroidów. Duża skuteczność donosowych glikokortykosteroidów (GKS) w usuwaniu wszystkich objawów zapalenia alergicznego nie budzi wątpliwości. Jednak początek ich działania obserwowany jest dopiero po kilku godzinach od aplikacji, a pełne efekty kliniczne – po kilku dniach regularnego stosowania.

Preparat złożony zawierający azelastynę i propionian flutykazonu otrzymał w badaniach klinicznych bardzo pozytywne opinie. Zmniejszenie ogólnego nasilenia objawów chorobowych u chorych z alergicznym nieżytem nosa, u których zastosowano preparat zawierający azelastynę i propionian flutykazonu, nastąpiło o 7 dni wcześniej niż w przypadku chorych stosujących tradycyjne leczenie. Zarówno umiarkowaną, jak i ciężką postać alergicznego nieżytu nosa lepiej kontrolowano za pomocą leczenia złożonego niż standardowego.

Abstract: Allergic rhinitis is a frequent noninfectious disease of upper respiratory tract. For many sufferers it is a serious health problem causing inconvenience in everyday life. Treatment of serious form of disease, with intensified clinical symptoms, is a challenge. Lack of patient's compliance rising from the necessity of taking more than one drug at a time, is also a problem.

The aim of therapy in allergic rhinitis is removing local symptoms by local blocking of allergic reaction as well as complex treatment, together with elements of prophylaxis. From the practical point of view the application of antihistaminic agents (nasal and oral) parallel to nasal steroids seems to be appropriate. It is especially important in patients with intensified allergic symptoms, accompanied with oedema of nasal mucosa, leading to nasal blockade. The application of nasal steroids as the only agent in patients with intensified allergic symptoms do not guarantee immediate relief and may lead to poor patient's compliance.

The combination of azelastine and propionate fluticasone gained a very good grades in clinical studies. Treatment with the combination form allowed to achieve the decrease in total symptoms score in patients with allergic rhinitis 7 days earlier than traditional treatment. Both moderate and severe forms of allergic rhinitis were better controlled with the combination form than with traditional treatment.

Słowa kluczowe: alergia, alergiczny nieżyt nosa, terapia, azelastyna, PF, MP29-02

Key words: allergy, allergic rhinitis, therapy, azelastine, FP, MP29-02

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest najczęstszą niezakaźną chorobą górnych dróg oddechowych. Odsetek osób cierpiących na alergiczny nieżyt nosa waha się od 11,8% w Oviedo (Hiszpania) do 46,0% w Melbourne (Australia) [1]. W badaniach epidemiologicznych ECAP (*Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce*) przeprowadzonych przez zespół pod kierownictwem prof. Bolesława Samolińskiego w grupie 20 454 respondentów częstość występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa została oceniona na 28,8% [2]. Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa znacząco zmniejsza wydajność pracy i nauki oraz niekorzystnie wpływa na życie społeczne chorych [3, 4].

W najnowszych zaleceniach zespołów ekspertów Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA 2010 – uaktualnienie) sugeruje się stosowanie w alergicznym nieżycie nosa przede wszystkim donosowych glikokortykosteroidów (GKS) [4]. Z uwagi na zapalny charakter schorzenia oraz dostępność nowoczesnych, bezpiecznych glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo na błonę śluzową nosa takie działanie jest w pełni uzasadnione. Jak prawie każda grupa leków, donosowe GKS mają jednak swoje wady; zasadniczą jest stosunkowo późny efekt działania. Działanie donosowych GKS rozwija się stosunkowo wolno, bo dopiero po blisko 8–12 h, a maksymalny efekt kliniczny jest widoczny po kilku dniach ich stosowania. Z tego powodu u wielu chorych zalecane jest jednoczesne stosowanie donosowych GKS oraz donosowych i (lub) doustnych leków przeciwhistaminowych (LP). Z kolei konieczność jednoczesnego przyjmowania przez chorych kilku leków donosowych nie zawsze jest przez nich akceptowana z powodów praktycznych.

Optymalne byłoby więc stosowanie preparatu łączącego zalety szybko działającego donosowego leku przeciwhistaminowego z silnie działającym, a jednocześnie bezpiecznym donosowym glikokortykosteroidem. Takie możliwości daje połączenie, w postaci donosowego preparatu, propionianu flutykazonu oraz azelastyny, czyli dwóch znanych i powszechnie stosowanych preparatów donosowych.

Reakcja zapalenia alergicznego

Reakcja zachodząca w błonie śluzowej nosa w przebiegu zapalenia alergicznego jest ostra i natychmiastowa, a jej przebieg ma złożony charakter. Objawy chorobowe pod postacią wycieku wodnistej wydzieliny, świądu i kichania, a następnie obrzęku błony śluzowej nosa są wynikiem interakcji uwolnionych mediatorów ze strukturami gruczołowymi,

nerwowymi i naczyniowymi błony śluzowej [5]. Zatrzymanie reakcji alergicznej we wstępnej fazie jest możliwe już po kilkunastu minutach dzięki zastosowaniu miejscowo działających leków przeciwhistaminowych, a w nieco dłuższym okresie – po zastosowaniu doustnych leków przeciwhistaminowych. Reakcji tej można też zapobiec przez wcześniejsze regularne (10–14 dni przed ekspozycją na alergen) stosowanie donosowych glikokortykosteroidów [6].

We wczesnej fazie reakcji alergicznej mastocyty i komórki nabłonka uwalniają wiele czynników o działaniu chemotaktycznym, takich jak cytokiny, mediatory LTB₄ i PAF, a to z kolei prowadzi do rozpoczęcia złożonego procesu zapalnego. Już krótko po zainicjowaniu reakcji alergicznej pojawiają się w błonie śluzowej nacieki złożone z różnych komórek zapalnych [5, 7]. Objawy reakcji natychmiastowej ustępują zwykle kilkanaście minut po przerwaniu kontaktu z alergenem, jednak zapoczątkowany proces zapalny toczy się nadal jako tzw. faza późna [7].

Dla późnej fazy reakcji zapalenia alergicznego charakterystyczna jest obecność komórek zapalnych w miejscu reakcji alergicznej [5, 7]. Objawami późnej fazy reakcji alergicznej są: zatkanie nosa, wyciek wydzieliny z nosa oraz kichanie [7–10]. U chorych, którzy są narażeni na trwający kilka dni lub tygodni kontakt z alergenem, rozwijają się zaawansowane zmiany zapalne i nieswoista nadreaktywność błony śluzowej nosa [7].

Powyższe obserwacje stały się przyczyną zmiany koncepcji leczenia alergicznego nieżyty nosa i wprowadzenia do pierwszej linii terapii donosowych glikokortykosteroidów [10]. W przypadku nagłego wystąpienia objawów alergicznych (nagły początek sezonu pylenia) oraz przy nasilonych objawach alergicznych w trakcie sezonu celowe jest zastosowanie leków przeciwhistaminowych miejscowo podawanych na błonę śluzową nosa i spojówki, charakteryzujących się szybkim początkiem działania [11]. Jeśli reakcja alergiczna nie zostanie przerwana przez leki szybko działające, to postępujący obrzęk błony śluzowej nosa może doprowadzić do upośledzenia drożności przewodów nosowych i uniemożliwić dotarcie leków podawanych w postaci aerozoli na błonę śluzową nosa, np. donosowych glikokortykosteroidów.

Leczenie alergicznego nieżyty nosa wg zaleceń PoSLeNN i ARIA

Farmakoterapia powinna być bezpieczna, skuteczna i łatwa w użyciu [6]. Celem terapii jest zarówno usunięcie objawów miejscowych, jak i lokalne zabło-

kowanie zapalnej reakcji alergicznej. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy brać pod uwagę rodzaj nieżyty nosa, nasilenie objawów chorobowych oraz farmakokinetykę stosowanych leków.

Najczęściej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa stosowane są doustne leki przeciwhistaminowe. Mimo że zarówno w rekomendacjach ARIA z 2010 r., jak i Polskich Standardach Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN) z 2013 r. sugerowane jest stosowanie u dorosłych i u dzieci w pierwszej linii terapii ANN donosowych glikokortykosteroidów, to chorzy często ograniczają się do przyjmowania wyłącznie doustnych leków przeciwhistaminowych.

Wpływ glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo na niedrożność nosa oraz ich właściwości przeciwzapalne dają im olbrzymią przewagę nad innymi grupami leków. Donosowe glikokortykosteroidy z uwagi na silne działanie przeciwzapalne stosowane są jako leki pierwszego rzutu w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych i u dzieci.

Glikokortykosteroidy donosowe powinno się stosować regularnie, a u większości chorych z alergicznym nieżytem nosa w celu osiągnięcia maksymalnego efektu należy rozważyć rozpoczęcie leczenia ok. 7–10 dni przed okresem ekspozycji na alergen – przed sezonem pylenia [6, 9, 10]. Działanie donosowych GKS rozwija się jednak stosunkowo wolno, bo po blisko 8–12 h, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty w ciągu kilku dni. Rozpoczęcie stosowania donosowych GKS (bez dołączenia innych grup leków) w fazie nasilonych objawów alergicznych (szczególnie w przypadku nasilonej blokady przewodów nosowych) może w pierwszych dniach leczenia nie przynieść wyraźnej poprawy klinicznej i prowadzić do zaprzestania terapii przez chorego. Dołączenie w pierwszych dniach leczenia (szczególnie przy nasilonej blokadzie nosa) miejscowo działających leków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej małżowin nosowych może przynieść choremu praktycznie natychmiastową poprawę drożności nosa i jednocześnie ułatwić penetrację donosowych GKS do jam nosa. Jednak z uwagi na szereg niepożądanych działań donosowych leków obkurczających naczynia krwionośne preparaty te mogą być stosowane jedynie w krótkim okresie, nieprzekraczającym 5 dni [6]. Jednocześnie w najnowszym dokumencie ARIA 2010 zaleca się, aby leków tych z uwagi na niepożądane działania nie stosować u dzieci w wieku przedszkolnym [6].

Alternatywą są donosowe leki przeciwhistaminowe. Miejscowo stosowane leki przeciwhistaminowe (azelastyna, lewokabastyna, olopatadyna) są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu ANN jak doustne

leki przeciwhistaminowe [6], a jednocześnie szybciej usuwają objawy ANN. Azelastyna podana donosowo działa już po 15 min, a podana dospojówkowo już po 3 min [15]. Autorzy Polskich Standardów Leczenia Nieżytów Nosa [6] stwierdzają, że jeżeli ANN nie udaje się dobrze kontrolować za pomocą donosowych glikokortykosteroidów, to dodanie donosowego leku przeciwhistaminowego może to poprawić, co udowodniono w badaniach nad stosowaniem azelastyny i flutykazonu [12, 13], a opisywano już we wcześniejszych badaniach [15]. Najnowsze badania wskazują szerokie możliwości ich wykorzystania w ANN. W opublikowanych w 2012 r. w prestiżowym „Allergy and Asthma Proceedings” badaniach zespołu pod kierunkiem W. Carr wykazano, że azelastyna i propionian flutykazonu miały podobną skuteczność w zmniejszaniu wszystkich objawów ANN poza wyciekami z nosa [12]. W badaniach wzięło udział 610 chorych z umiarkowanym do ciężkiego sezonowym ANN. Badanie miało na celu porównanie 137 µg azelastyny (w postaci aerozolu) z 50 µg propionianu flutykazonu. Oba leki podawano donosowo w 1 dawce 2 razy na dobę. Azelastyna i propionian flutykazonu w znacznym stopniu redukowały nasilenie objawów nosowych poziomu wyjściowego. Propionian flutykazonu był skuteczniejszy niż azelastyna w łagodzeniu wycieku, ale azelastyna miała porównywalną skuteczność we wszystkich pozostałych objawach [12]. Nie wykazano ani klinicznej, ani statystycznie znamiennej różnicy między azelastyną a propionianem flutykazonu w zmniejszaniu objawów wpływających na jakość życia chorych z ANN [12]. Autorzy badania uważają, że donosowo stosowana azelastyna może być uważana za równie skuteczną w kontroli objawów ANN jak donosowy propionian flutykazonu [12]. W innych badaniach Carr i wsp. [13] porównywali efekt kliniczny działania azelastyny i propionianu flutykazonu u chorych z umiarkowanym i ciężkim ANN i wykazali, że azelastyna stosowana donosowo może być uważana za lek o takiej samej skuteczności w leczeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jak glikokortykosteroid – propionian flutykazonu stosowany donosowo.

Hampler i wsp. [14] wykazali z kolei wyraźny wpływ podawanej donosowo azelastyny na drożność nosa, przy jednoczesnym braku działań sedatywnych, oraz znacznie szybszy efekt terapeutyczny w stosunku do donosowych glikokortykosteroidów [14]. Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa uwzględniają ten fakt i w schemacie leczenia okresowego ANN, zarówno o przebiegu łagodnym, jak i umiarkowanym do ciężkiego, donosowe leki przeciwhistaminowe uwzględniono jako rekomendowane obok doustnych

Tabela 1. Leki stosowane w terapii alergicznego nieżyty nosa, na podstawie Polskich Standardów Leczenia Nieżytów Nosa [6] w modyfikacji autora.

Grupa leków	Kichanie	Świąd	Wodnista wydzielina	Blokada nosa	Objawy oczne	Zapalenie
anty-H ₁ (LP) <i>p.o.</i>	++	+++	++	+/-	++	+/-
anty-H ₁ (LP) <i>i.n.</i>	++	+++	++	+	++	+/-
GKS <i>i.n.</i>	+++	++	+++	++	++	+++
GKS <i>i.n.</i> + LP <i>i.n.</i> (połączenie)	+++	+++	+++	++	++	+++
GKS <i>p.o.</i>	+++	++	+++	++	+++	+++
br. ipratropium <i>i.n.</i>	-	-	+++	-	-	-
α-mimetyki <i>i.n.</i>	-	-	-	++	-	-
α-mimetyki <i>p.o.</i>	-	-	-	+	-	-
anty-LT	+	+	++	++	++	+
anty-IgE	++	++	++	++	++	++
kromony	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-
0,9% NaCl	+/-	+/-	+/-	-	-	-

p.o. – doustnie; *i.n.* – donosowo.

leków przeciwhistaminowych (LP) i donosowych GKS (bez zaleceń co do kolejności włączania) [6].

Donosowe zastosowanie azelastyny w terapii ANN (obok donosowych GKS i doustnych LP) znacząco poprawia współpracę z chorym na ANN dzięki zapewnieniu mu poczucia bezpieczeństwa i pewności, że nawet w przypadku nasilonych objawów alergicznych w jego dyspozycji znajduje się preparat o działaniu rozpoczynającym się już kilkanaście minut po zastosowaniu [11]. W przypadku chorych z ANN występującym sporadycznie (np. kontakt z alergenem raz w tygodniu) azelastyna podawana donosowo mogłaby być jedynym stosowanym lekiem [11]. Zaletami donosowo podawanych leków przeciwhistaminowych są skoncentrowanie dawki leczniczej w miejscu toczącego się procesu zapalenia alergicznego (wzrost miejscowej skuteczności i ominięcie krążenia wrotnego) oraz eliminacja lub ograniczenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych [11]. Ważne są również bardzo szybki początek działania postaci donosowej – 15 min od podania – oraz brak ryzyka polekowego nieżyty nosa [11].

Jako że działanie tych dwóch grup leków (tj. donosowych GKS i donosowych LP) tak doskonale się uzupełnia, w codziennej praktyce leki te są często podawane łącznie. Zastosowanie donosowo preparatu złożonego, w którego skład wchodzi lek przeciwhistaminowy oraz glikokortykosteroid, powinno skutkować efektem sumowania zalet obu grup leków.

W tabeli 1 przedstawiono (za PoSLeNN) wpływ poszczególnych grup leków na objawy ANN. Ważnym

elementem, nieuwzględnionym w tabeli, jest czas, po którym konkretny preparat rozpoczyna działanie, oraz czas, po którym możemy oczekiwać efektów klinicznych, a także to, czy dany preparat może być stosowany przewlekle. Wyniki badań preparatu MP29-02 (zawierającego propionian flutykazonu w dawce 50 µg oraz 137 µg azelastyny) wskazują na jeszcze większy efekt, niż wynikałoby to z sumowania zalet donosowych GKS i donosowych LP.

MP29-02 to unikatowy, innowacyjny preparat, który nie jest prostym połączeniem dotychczas występujących leków, ale zupełnie nowym lekiem. Efekt ten osiągnięto dzięki synergii azelastyny i propionianu flutykazonu, formulacji oraz nowoczesnemu dozownikowi. Objętość pojedynczej dawki preparatu 0,14 ml wydaje się optymalna z praktycznego punktu widzenia.

Meltzer i wsp. w pracy opublikowanej w 2013 r. na łamach prestiżowego pisma „International Archives of Allergy and Immunology” i prezentującej wyniki badań w grupie 610 chorych na ANN umiarkowanej i ciężkiej twierdzą, że preparat MP29-02 ma szybsze i bardziej kompleksowe działanie na wszystkie objawy ANN niż osobno stosowane azelastyna i propionian flutykazonu [16]. Autorzy sugerują, że taki kompleksowo działający preparat powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia ANN [16]. Na podstawie przeprowadzonych badań skuteczności i bezpieczeństwa preparatu łączącego azelastynę i propionian flutykazonu uważają, że badany preparat MP29-02

z uwagi na bardzo wysoką skuteczność i bezpieczeństwo oraz szybkość działania powinien być stosowany w pierwszej linii terapii ANN o nasileniu umiarkowanym i ciężkim [12–16].

Piśmiennictwo:

- Lipiec A., Komorowski J., Sybilski A. et al.: *Epidemiologia chorób alergicznych. [W:] Alergia, choroby alergiczne, astma. Tom 1. Fal A. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 112-126.*
- Samoliński B., Sybilski A.J., Raciborski F. et al.: *Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. Otolaryngol. Pol. 2009, 63(4): 324-30.*
- Bachert C., van Cauwenberge P., Khaltayev N.; *World Health Organization: Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy 2002, 57(9): 841-55.*
- Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.: *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARLA) guidelines: 2010 revision. J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 126: 466-476.*
- Samoliński B., Rapiejko P.: *Odpowiedź wczesna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. Post. Dermatol. Alergol. 2010, 27(3): 170-172.*
- Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.). Alergologia Polska 2013, S1.*
- Samoliński B., Rapiejko P.: *Odpowiedź późna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. Post. Dermatol. Alergol. 2010, 27(3): 173-176.*
- Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C. et al.: *Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy 2013, 68(1): 1-7.*
- Rapiejko P.: *Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa – jak leczyć nasilenie dolegliwości? Alergoprofil 2010, 6(4): 4-7.*
- Rapiejko P.: *Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób nosa i zatok przynosowych. Terapia 2012, 12: 61-66.*
- Rapiejko P.: *Zastosowanie azelastyny w postaci sprayu do nosa poprawia współpracę z chorymi na alergiczny nieżyt nosa. Alergoprofil 2013, 9(2): 5-10.*
- Carr W.W., Bernstein J., Lieberman P., et al.: *A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2012, 129: 1282-1289.*
- Carr W.W., Ratner P., Munzel U. et al.: *Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptoms control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2012, 33: 450-458.*
- Hampler F.C., Rather P.H., Van Baval J. et al.: *Double blind, placebo controlled study if azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010, 105: 168-173.*
- Horak F., Ziegelmayer U.P.: *Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis. Expert Rev. Clin. Immunol. 2009, 5(6): 659-669*
- Meltzer E., Ratner P., Bachert C. et al.: *Clinically Relevant Effect of a New Intranasal Therapy (MP29-02) in Allergic Rhinitis Assessed by Responder Analysis. Int. Arch. Allergy Immunol. 2013; 161: 369-377.*

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Rapiejko

Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny

04-349 Warszawa, ul. Szaserów 128

e-mail: piotr@rapiejko.pl