

Mometazon i desloratydyna w farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa

Mometasone and desloratadine in the pharmacotherapy of allergic rhinitis

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Streszczenie

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest chorobą zapalną nosa o podłożu immunologicznym, która zaburza w istotny sposób jego fizjologiczne funkcje, a także prowadzi do licznych powikłań, takich jak zapalenie zatok czy zapalenie ucha. Farmakoterapia ANN opiera się na stosowaniu takich leków jak: glikokortykosteroidy (GKS), leki przeciwhistaminowe (H1-blokery), leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, bromek ipratropium. Wytyczne polskie i zagraniczne zwracają uwagę na konieczność leczenia ANN w sposób kompleksowy, a nie tylko objawowy. Przywrócenie prawidłowych funkcji błony śluzowej nosa jest możliwe m.in. po przepłukaniu jam nosa, podaniu donosowym GKS (np. mometazonu) oraz podaniu doustnym leków przeciwhistaminowych (np. desloratydyny). Mometazon jest GKS, który wyróżnia się przede wszystkim minimalną dostępnością biologiczną po podaniu donosowym (< 0,5%), najniższym wiekiem rejestracji (pow. 3. roku życia) i szybkim początkiem działania. Desloratydyna jest natomiast nowoczesnym lekiem przeciwhistaminowym II generacji, pozbawionym m.in. działania sedacyjnego, kardiotoksycznego, a liczne badania kliniczne potwierdzają jej skuteczność i bezpieczeństwo zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. Ponadto lek nie interferuje z CYP450 oraz glikoproteiną P, dzięki czemu nie powoduje istotnych klinicznie interakcji lekowych. (*Farm Współ 2017; 10: 242-246*)

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, terapia, mometazon, desloratydyna

Summary

Allergic rhinitis is a nasal inflammation caused by overreaction of the immune system, which significantly disorders its physiological functions and causes numerous complications, such as sinusitis and otitis. The pharmacotherapy of allergic rhinitis is based on drugs such as: glucocorticosteroids (GCs), antihistamines (H1 blockers), anti-leukotriene drugs, cromones, drugs constricting vessels in the nasal mucosa, and ipratropium bromide. According to Polish and foreign guidelines, it is necessary to apply complex rather than symptomatic treatment to patients with allergic rhinitis. Normal function of the nasal mucosa can be restored through rinsing nasal cavities, nasal application of GCs, e.g. mometasone, and oral application of antihistamines, e.g. desloratadine. Mometasone is a glucocorticosteroid that is characterised by the minimum bioavailability when applied nasally (< 0.5%), the lowest registration age (for patients older than 3 years) and rapid onset of action. Desloratadine is a modern second-generation antihistamine without the sedative or cardiotoxic effect. Numerous clinical trials have confirmed its efficacy and safety both to adult and paediatric patients. Apart from that, the drug does not interfere with CYP450 or P-glycoprotein, so it does not cause clinically significant drug interactions. (*Farm Współ 2017; 10: 242-246*)

Keywords: allergic rhinitis, therapy, mometasone, desloratidine

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) może dotyczyć nawet 30% populacji świata (w Polsce do 36,08%) i aż 80% chorych na astmę, jest to zatem istotny problem zdrowotny, który wymaga wdrażania skutecznych metod leczenia [1]. Według rekomendacji ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), jednej z ważniejszych organizacji zajmujących się tym zagadnieniem, ANN jest klinicznie jawną chorobą nosa, która pojawia się po ekspozycji na alergen w wyniku zależnego od przeciwciał immunoglobuliny E (IgE) zapalenia błony śluzowej tego narządu, co w efekcie prowadzi do jej nadreaktywności [2]. Jest to więc choroba zapalna o podłożu immunologicznym, która doprowadza do zaburzenia licznych funkcji nosa (m.in. nawilżanie powietrza wdychanego, ogrzewanie i oczyszczanie powietrza wdychanego, funkcja narządu węchu i miejsca reakcji immunologicznej) [3]. Co istotne, ANN na skutek pojawiających się powikłań (np. polipy nosa, zapalenie zatok obocznych nosa, wysiękowe zapalenie ucha środkowego) jest chorobą ogólnoustrojową, która wymaga złożonego postępowania terapeutycznego. Czas utrzymywania się objawów ANN (m.in. wyciek wodnistej wydzieliny, świąd, kichanie, blokada nosa) pozwala podzielić chorobę na postać okresową (objawy: < 4 dni w tygodniu lub < 4 tygodnie) oraz przewlekłą (objawy: ≥ 4 dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie). Najczęstsze alergeny będące przyczyną postaci sezonowej to pyłki traw, drzew (np. leszczyna, brzoza) i chwastów. Za całoroczny alergiczny nieżyt nosa odpowiadają w głównej mierze roztocza kurzu domowego z rodziny *Dermatophagoide* i *Euroglyphidae*, które występują głównie w materacach łóżkowych i dywanach, a żywią się złuszczonego ludzkiego naskórkiem. Znanymi alergenami są także wydaliny i wydzieliny zwierząt (np. pot, mocz, ślina) oraz pleśń występująca m.in. w łazienkach, kuchniach. Postępowanie z chorym na ANN obejmuje jego edukację w zakresie niezbędnych informacji dotyczących choroby, postępowanie niefarmakologiczne (np. unikanie dymu tytoniowego, alergenów zawodowych, alergenów zwierząt domowych, płukanie nosa roztworem soli izo- i hipertonicznej) oraz farmakoterapię [1].

W aspekcie farmakoterapii ANN wytyczne polskie i zagraniczne zwracają uwagę na konieczność leczenia choroby w sposób kompleksowy, a nie tylko objawowy [5-7]. Aktualnie w terapii ANN wykorzystuje się:

- glikokortykosteroidy (GKS),
- leki przeciwhistaminowe (H1-blokery),

- leki przeciwleukotrienowe,
- kromony,
- leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa,
- bromek ipratropium [1].

GKS podaje się najczęściej w postaci donosowej, rzadko doustnie (najczęściej prednizolon w dawce 25 mg/5-7 dni, tylko u dorosłych). Donosowe GKS, ze względu na silne działanie przeciwzapalne, są właściwie najskuteczniejsze w leczeniu ANN, efektywnie bowiem zmniejszają blokadę nosa, a w konsekwencji poprawiają jakość życia chorych oraz zdolność koncentracji. Niska biodostępność GKS po podaniu donosowym, szczególnie nowszych preparatów, powoduje, że nie obserwuje się działań niepożądanych charakterystycznych dla tej grupy leków po podaniu np. doustnym (wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, wzrost i gęstość mineralną kości). Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych u chorych leczonych donosowymi GKS należy zaliczyć: podrażnienie błony śluzowej nosa i krwawienie (ustępujące najczęściej samoistnie) [1]. Przy wyborze GKS należy jednak uwzględniać różnice w skuteczności klinicznej oraz parametrach farmakokinetycznych między poszczególnymi preparatami, starej i nowej generacji. Szczególną ostrożność należy wykazać przy stosowaniu GKS u dzieci. W Polsce po 3 roku życia można stosować jedynie furoinian mometazonu (tabela I) [8]. Ten steroid zdecydowanie więc wyróżnia się najniższym wiekiem rejestracji (w niektórych krajach jest stosowany u dzieci powyżej 2. roku życia) [4].

Tabela I. Glikokortykosteroidy donosowe stosowane w różnych grupach wiekowych pacjentów [8]

Table I. Nasal glucocorticosteroids applied to different age groups of patients [8]

GKS	Wiek pacjentów
beklometazon, budezonid, furoinian flutikazonu	po 6. r.ż.
propionian flutikazonu	po 4. r.ż.
furoinian mometazonu	po 3. r.ż.
propionian flutikazonu zazelastyną	po 12. r.ż.

Mometazon stosowany donosowo pozwala uzyskać efekt kliniczny u 28% pacjentów już po 12 godzinach od aplikacji (mediana: ok. 1,5 dnia). W przypadku steroidów starszej generacji redukcja objawów występuje dopiero po kilku dniach. Dla

bezpieczeństwa terapii przewlekłej istotne znaczenie ma dostępność biologiczna (F) steroidu po podaniu donosowym (tabela II). W przypadku mometazonu jest ona minimalna ($F \leq 0,5\%$), co właściwie oznacza brak wpływu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, zarówno u dzieci, jak i dorosłych [4]. Istotnie zredukowana biodostępność donosowo podanego mometazonu oznacza, że stężenie leku jest praktycznie nieoznaczalne we krwi [9]. Dodatkowo, mometazon ma najwyższy stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu do beklometazonu, budezonidu, furoinianu flutikazonu i propionianu flutikazonu [4].

Tabela II. Dostępność biologiczna (F) glikokortykosteroidów donosowych [4]
Table II. The bioavailability (F) of nasal glucocorticosteroids [4]

GSK	F
mometazon	$\leq 0,5\%$
flutikazon	$< 0,5\%$
budezonid	33%
beklometazon	44%

Istotnym elementem leczenia ANN, poza zastosowaniem donosowego GKS, jest podanie leku przeciwhistaminowego. Histamina pełni w organizmie wiele korzystnych funkcji, ale jest też mediatorem procesu zapalnego. Amina ta jest wytwarzana w różnych tkankach, m.in. w płucach, błonie śluzowej nosa, skórze i działa na receptory H1, H2, H3, H4. Wpływając na receptory H1 histamina nasila procesy typowe dla wczesnej fazy reakcji zapalnej, które obejmują: zwiększenie przepuszczalności naczyń błon śluzowych (np. nosa), rozszerzenie naczyń krwionośnych w skórze, skurcz mięśni gładkich oskrzeli. Efektem działania histaminy jest pojawienie się szeregu przykrych objawów, takich jak: świąd, ból, obrzęk, zmiany skórne (wysypka, pokrzywka) i inne. Leki blokujące receptory H1 (H1-blokery) mogą zatem znosić wymienione objawy alergii. Aktualnie możemy podzielić je na leki I i II generacji (tabela III). Leki pierwszej generacji poza działaniem na receptory H1, wpływają także na receptory cholinergiczne, dopaminergiczne, serotoninowe, alfa-adrenergiczne, co w efekcie prowadzi do niepożądanych działań ze strony ośrodkowego układu nerwowego (senność), przewodu pokarmowego (zaburzenia gastryczne) czy przyrostu masy ciała ze względu na wzrost apetytu (działanie przeciwserotoninowe).

Wielokierunkowe działanie tej grupy leków wykorzystuje się oczywiście w terapii stanów przebiegających z niepokojem czy świądem (działanie sedacyjne), ze względu na działanie przeciwwymiotne w chorobie lokomocyjnej i innych kinetozach oraz zaburzeniach funkcjonowania błędniaka, a także w przypadkach nadprodukcji wydzieliny w drogach oddechowych. Leki II generacji blokują wybiórczo receptory H1, co w aspekcie leczenia ANN jest ich istotną zaletą. Pacjenci bowiem nie skarżą się na obniżoną zdolność koncentracji, uczucie zmęczenia, suchość w ustach, czy zaburzenia gastryczne [1, 10].

Tabela III. Leki przeciwhistaminowe I i II generacji
Table III. First and second-generation antihistamines

I generacja	Prometazyna Cyproheptadyna Dimetynden Hydroksyzyna Klemastyna Antazolina
II generacja	Loratydyna Dezloratydyna Cetyryzyna/Lewocetyryzyna Azelastyna Lewokabastyna Feksofenadyna Mizolastyna Ketotifen Rupatadyna Bilastyna

Lekiem II generacji, który skutecznie hamuje reakcję zapalną poprzez wybiórcze blokowanie obwodowych receptorów histaminowych H1, jest desloratydyna. Ten aktywny metabolit loratydyny charakteryzuje się także silnym pozareceptorowym działaniem przeciwzapalnym, hamując uwalnianie m.in. IL-3, IL-6, IL-8, TNF, tryptazy, prostaglandyny D2 oraz ekspresję ICAM-1 [4]. Ze względu na brak penetracji do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest pozbawiony działania uspokajającego oraz wywołującego senność [11]. Liczne badania kliniczne potwierdzają jej skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów dorosłych oraz u dzieci. Ponadto desloratydyna charakteryzuje się korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi, takimi jak dobre wchłanianie po podaniu doustnym i długi biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5} = 27$ h), który umożliwia dawkowanie raz na dobę. Brak wpływu desloratydyny na aktywność glikoproteiny P oraz izoenzymów metabolizujących większość ksenobiotyków: CYP3A4 i CYP2D6, wyklucza

cza jej interakcje z licznymi powszechnie stosowanymi lekami (Tabela 4) [12]. Cetyryzyna, lewocetyryzyna i rupatadyna takie interakcje powodują [4]. Co istotne, nie ma też konieczności zmiany dawkowania desloratydy u osób starszych [13]. Ekspozycja na lek w różnych grupach wiekowych dorosłych, jak i dzieci jest podobna [13,14]. W badaniach klinicznych wykazano także brak wpływu pokarmu oraz soku grejpfrutowego na dostępność biologiczną leku, co oznacza możliwość przyjmowania desloratydy niezależnie od posiłku [15-17]. Metabolizm desloratydy przebiega na drodze hydroksylacji z utworzeniem aktywnego metabolitu: 3-hydroksydesloratydy, który następnie ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym [12].

Działania niepożądane leków przeciwhistaminowych, zwłaszcza I generacji, wynikają z penetracji do OUN. Desloratydy nie przechodzi przez barierę krew-mózg (co potwierdzono w badaniach na modelu zwierzęcym i u ludzi), dlatego nie wywołuje sedacji oraz osłabienia funkcji kognitywnych i psychomotorycznych [17,18]. Jest także lekiem przeciwalergicznym pozbawionym niekorzystnych działań kardiologicznych (nie powoduje arytmii, zmian odcinka QT i QR) [19]. Desloratydy w badaniach u dzieci w wieku 2-5 lat wykazała się korzystnym profilem bezpieczeństwa, także w aspekcie wyników badań kardiologicznych [20].

Podsumowując, przywrócenie prawidłowych funkcji błony śluzowej nosa jest możliwe po przepłukaniu jamy nosa, podaniu donosowym glikokortykosteroidu (np. mometazonu) oraz podaniu doustnym leku przeciwhistaminowego (np. desloratydy) [2]. Wybór optymalnej kompozycji lekowej powinien wynikać z potwierdzonej *in vivo* skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania, na co składa się ograniczenie działań niepożądanych oraz korzystne parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku. Według najnowszych wytycznych ARIA w sezonowym alergicznym nieżyciu nosa zaleca się stosowanie donosowego GKS, jak i GKS w kombinacji z doustnym lekiem przeciwhistaminowym (ang. *oral*

H1-antistamine; OAH), zwłaszcza przy nasilonych ocznych objawach alergii. Przy stosowaniu przewlekłym rekomendowane są przede wszystkim nowsze leki przeciwhistaminowe – pozbawione działania sedatywnego. Według powyższych wytycznych farmakoterapia całorocznego nieżyty nosa (ang. *perennial allergic rhinitis*; PAR) powinna opierać się jedynie na donosowym GKS [22].

Tabela IV. Parametry farmakokinetyczne desloratydy [12,13,21]

Table IV. Pharmacokinetic parameters of desloratidine [12,13,21]

t_{max}	3 h
$t_{0,5}$	27 h
wiązanie z białkiem	83-87%
$C_{max, 5mg}$	3,98 $\mu\text{g/L}$
$AUC_{0-24h, 5mg}$	56,9 $\mu\text{g/L}\times\text{h}$
metabolizm	hydroksylacja, glukuronidacja
wydalenie z moczem	41%
wydalenie z kałem	47%

$F_{p.o.}$ dostępność biologiczna po podaniu doustnym; t_{max} , czas wystąpienia stężenia maksymalnego; $t_{0,5}$, biologiczny okres półtrwania; $C_{max, 5 mg}$, stężenie maksymalne po doustnym podaniu desloratydy w dawce 5 mg; $AUC_{0-24h, 5mg}$, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (dla dawki 5 mg).

Konflikt interesów/Conflict of interest

Autorka współpracuje z firmą Sandoz.

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Zasady Postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; 2012.
2. Rapijko P. Kompleksowe leczenie alergicznego nieżyty nosa. *Alergoprofil*. 2015;11(1):6-19.
3. Grad A, Bartoszewicz L, Kalicki B, Jung A. Rozpoznanie i leczenie alergicznego nieżyty nosa. *Pediatr Med Rodz*. 2009;5(3):199-203.
4. Pawliczak R. Alergiczny nieżyt nosa – nowoczesne leczenie w świetle wytycznych. *Alergol Pol*. 2015;2:106-10.
5. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:S1-43.
6. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76.
7. Samoliński B, Arcimowicz M (red.). Polskie Standardy leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. *Alergologia Polska* 2013;1:1-167.
8. Arcimowicz M. Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. *Alergia Astma Immunol*. 2016;21(1):33-43.
9. Nasometin. Charakterystyka produktu leczniczego.
10. Kiss B. Porównanie leków przeciwhistaminowych I i II generacji w praktyce pediatrycznej. *Prakt Lek*. 2012;74(11):1-10.
11. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(4):217-30.
12. Jovesto. Charakterystyka produktu leczniczego.
13. Afrime M, Gupta S, Banfield C, Cohen A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 1:13-9.
14. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B i wsp. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 May;63(5):534-40.
15. Gupta S, Banfield C, Afrime M i wsp. Oral bioavailability of desloratadine is unaffected by food. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(Suppl 1):7-12.
16. Banfield C, Gupta S, Marino M i wsp. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(4):311-8.
17. Norman P, Dihlmann A, Rabasseda X. Desloratadine: A preclinical and clinical overview. *Drugs Today (Barc)*. 2001 Apr;37(4):215-27.
18. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Mar;10(3):547-60.
19. McClellan K, Jarvis B. Desloratadine. *Drugs*. 2001;61(6):789-96.
20. Salmun LM, Herron JM, Banfield C i wsp. The pharmacokinetics, electrocardiographic effects, and tolerability of loratadine syrup in children aged 2 to 5 years. *Clin Ther*. 2000 May;22(5):613-21.
21. Ramanathan R, Reyderman L, Su AD i wsp. Disposition of desloratadine in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2007 Jul;37(7):770-87.
22. Brozek JL, Bousquet J, Agache I i wsp. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 version. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140 (4):950-8.