

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Novine u prevenciji i lečenju alergijske kijavice kod dece
Innovation in Prevention and Treatment of Allergic Rhinitis in Children

Zorica Živković^{1, 2}, Jasmina Jocić Sojanović¹, Vesna Veković¹, Olivera Ostojić¹

¹ KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Bolnica za dečje plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

² Farmaceutski fakultet, Privredna akademija, Novi Sad, Srbija

Sažetak Alergijski rinitis pogađa više od 500 miliona ljudi širom sveta i može se smatrati vodećim hroničnim respiratornim poremećajem zbog svoje učestalosti, uticaja na kvalitet života, ekonomske važnosti, uticaja na radne/školske sposobnosti, kao i povezanosti sa astmom. Prevalencija alergijskog rinitisa je i dalje u porastu. Terapijske mogućnosti AR rinitisa (ARIA) su brojne i podrazumevaju: 1) edukaciju pacijenta; 2) prevenciju izlaganja alergenima iz okoline i iritansima; 3) farmakološku terapiju; 4) imunoterapiju. Ipak, oko 20% pacijenta lečenih prema smernicama vodiča za AR nemaju adekvatnu kontrolu simptoma bolesti, te terapija AR i dalje predstavlja izazov za kliničare. Zbog toga treba imati na umu i duge terapijske mogućnosti, te poboljšati dostupnost imunoterapije i novih modaliteta u lečenju AR.

Ključne reči: alergijska kijavica, prevencija, lečenje, deca

Summary Allergic rhinitis affects more than 500 million people worldwide and can be considered the leading chronic respiratory disorder because of its prevalence, impact on quality of life, economic importance, effects on work and school performance, as well as the association with asthma. The prevalence of allergic rhinitis is still increasing. Treatment options for AR (ARIA) are numerous and include: 1) patient education; 2) prevention of exposure to allergens and irritants from the environment; 3) pharmacological therapy; 4) immunotherapy. However, about 20% of patients treated under the propositions clinical guide for AR haven't adequate control of symptoms and the therapy of AR remains a challenge for clinicians. Therefore, we should bear in mind the other therapeutic options, and improve the availability of immunotherapy and new modalities in the treatment of AR.

Key words: Allergic rhinitis, prevention, treatment, children

Uvod

Alergijski rinitis (AR) pogađa više od 500 miliona ljudi širom sveta i predstavlja globalni zdravstveni problem (1), koji uzrokuje umanjene kvaliteta života, kao i ograničenje radnih i školskih sposobnosti (2,3).

Lečenje AR i dalje predstavlja izazov za kliničare, pošto mnogi pacijenti nemaju adekvatan odgovor na terapiju. Takođe, težina bolesti je često potcenjena što za posledicu ima i neadekvatno lečenje (4).

Sledeći smernice ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) vodiča, pristup pacijentima sa AR podrazumeva 4 komponente: 1) edukaciju pacijenta; 2) prevenciju izlaganja alergenima iz okoline i iritansima; 3) farmakološku terapiju; 4) imunoterapiju.

U zemljama u razvoju, postoje ograničenja za adekvatan tretman AR, kao što je ograničena dostupnost specijalističkih (alergoloških) ambulanti, nedostatak in vitro i in vivo dijagnostičkih testova, troškovi lečenja ili imunoterapije.

Komorbiditeti, a pogotovo astma, moraju se tretirati uporedo sa AR. ARIA vodiči snažno preporučuju da pacijenti sa AR budu ispitani u smislu postojanja astme, zbog česte udruženosti (5).

Farmakološka terapija AR

Farmakološka terapija AR trebala bi da bude određena prema tipu i težini simptoma svakog pacijenta ponaosob i, idealno, bi trebala da redukuje nazalnu kongestiju, kihanje, i rinoreju tokom dana i noći (6). Lekovi prvog izbora za AR su nesedativni antihistaminici i intranazalni kortikosteroidi. Ostali lekovi koji su prihvatljive efikasnosti i bezbednosti uključuju antagoniste leukotrijenskih receptora (LTRA), kromoline, i topikalne i oralne dekongestive. Subkutana imunoterapija i sublingvalna imunoterapija su efikasne i imaju preventivni i dugotrajni efekat na bolest (5).

Antihistaminici

Oralni antihistaminici

Antihistaminici su osnov u lečenju AR i efikasni su u redukovanju svraba, kijavice, i vodene sekrecije iz nosa (1). Noviji, nesedativni, oralni antihistaminici druge generacije (npr, desloratadin, fexofenadin, loratadin, cetirizin, levo cetirizin, efikasno redukuju kihanje svrab i rinoreju kada se

upotrebljavaju redovno u periodu kada su simptomi najviše izraženi ili pre ekspozicije alergenima (7).

Prva generacija antihistaminika (npr, difenhidramin, hlorfeniramin) generalno je efikasnija u kontroli rinoreje u poređenju sa drugom generacijom, najverovatnije zbog izraženijeg antiholinergičkog efekta, ali je njihova upotreba upravo i ograničena zbog ostalih antiholinergičkih efekata koji uzrokuju suvoću usta, tahikardiju, retenciju urina, kao i zbog njihovog afiniteta za H1 receptore u centralnom nervnom sistemu (CNS) koji prouzrokuju izraženu sedaciju, dnevnu pospanost, umanjeње radnih sposobnosti. Sedativni efekti prve generacije i nekih antihistaminika druge generacije povezani su sa njihovom liposolubilnošću i malom molekularnom masom, koja omogućava prolazak u CNS – visok afinitet za CNS histaminske H1 receptore (8). Antihistaminici prve generacije zbog toga nisu u rutinskoj upotrebi u terapiji AR (9).

Noviji antihistaminici druge generacije imaju minimalno ili nemaju uopšte sedativno dejstvo (zahvaljujući minimalnoj penetraciji u CNS i niskom afinitetu za centralne H1 receptore) i antiholinergički efekti su manje izraženi te imaju prednost u odnosu na antihistaminike prve generacije u većini slučajeva (10,11). Rupatadin je H1 antihistaminik druge generacije, posebno efikasan kod perzistentno alergijskog rinisa, koji još nije dostupan na našem tržištu.

Topikalni antihistaminici

Upotrebom topikalnih antihistaminika (Azelastrin, olopatadin) redukuju se simptomi kao što su kijanje i rinoreja, kod određenog broja pacijenata, ali slabo deluju na nazalnu opstrukciju. Postoje pacijenti koji odbijaju upotrebu kortikopreparata u bilo kom obliku (iz straha od potencijalnih neželjenih efekata), te bi lekovi iz ove grupe mogli biti dobar izbor (12,13).

Dekongestivi

Dekongestivi (efedrin, pseudoefedrin) su simpatomimetici koji dovode do konstrikcije krvnih sudova u nosu, čime se smanjuje nazalna kongestija (10). Intranazalne formulacije deluju brzo, ali je njihova primena ograničena zbog mogućnosti nastanka medikamentoznog rinitisa, koji može nastati i samo nakon par dana redovne upotrebe (10,14). U poređenju sa intranazalnim kortikopreparatima, oralni dekonjestivi imaju skroman efekat na poboljšanje nazalnog protoka (15). Dok njihova, stimulativna svojstva mogu uzrokovati insomniju, uznemirenost i agitaciju (16).

Kortikosteroidi

Intranazalni steroidi

Intranazalni kortikosteroidi su prva-linija terapije umerenog-do-teškog sezonskog i perenialnog AR. INS su jedni od najefikasnijih agenasa u kontroli nazalne opstrukcije nastale u sklopu AR (10). Intranazalni kortikosteroidi generalno se smatraju bezbednim za upotrebu kod odraslih i dece, zahvaljujući njihovoj topikalnoj

primeni i niskoj sistemske bioraspoloživosti (17). Iako se smatraju bezbednim i za dugotrajnu upotrebu, preporučljivo je korišćenje najniže doze kojom se zadovoljavajuće kontrolišu simptomi (18,19). Treba imati na umu ukupnu dozu steroida, naprimer ukoliko se steroidi koriste i za interkurentnu astmu. Sistemska apsorpcija intranazalnih steroida postoji, ali neželjeni efekti tipični za sistemske steroide kao što su osteoporoza, dijabetes i hipertenzija nisu zabeleženi. Triamcinolon, budesonid, flutikazon i mometazon imaju najnižu sistemske bioraspoloživost (20). Korišćenje Beklometazona tokom 1 godine može negativno uticati na rast kod dece, što nije zabeleženo pri korišćenju flutikazona ili mometazona (21,22). Zbog svega navedenog u terapiji AR kod dece treba koristiti INS novije generacije u nižim dozama uz kontrolu njihovog rasta.

INS vrše supresiju mnogih inflamatornih medijatora uključenih u alergijsku reakciju, i efikasno redukuju nazalne simptome uključujući kongestiju, rinoreju, kijanje, i svrab (10,23,24), kao i svrab, suženje i crvenilo očiju (25,26). Efekat INS traje 6-12 sati, a maksimalan učinak se dostiže nakon nedelju i više dana redovne upotrebe (27). Intermitentna upotreba 'po potrebi' pokazala se da može biti od koristi (beklometazon i flutikazon) tokom kratkog perioda (4-6 nedelja) (28).

Oralni steroidi

Terapija sistemskim kortikosteroidima (hidrokortizon, prednizolon) efikasno deluje na sve simptome, uključujući i nazalnu opstrukciju i ima sistemski antiinflamatorni efekat. Ova terapija je zbog potencijalnih ozbiljnih neželjenih efekata retko indikovana i to samo za kratkotrajnu upotrebu (13).

Antagonisti leukotrijenskih receptora

Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA), (montelukast, zafirlukast) takođe su efikasni u terapiji AR, međutim njihova efikasnost je manja u odnosu na INS (29,30). Studija koju su sprovedli Wilson i kolege pokazala je da se kombinacijom LTRA i antihistaminika postiže sličan efekat kao upotrebom INS (31). Upotrebu LTRA treba razmotriti kada terapija oralnim antihistaminicima ili nazalnim kortikosteroidima ostaje bez efekta u kontroli simptoma AR ili postoji loša tolerancija na ovu terapiju (32).

Ostale terapijske mogućnosti

Sodium kromoglikat (kromolin) ublažava kijanje, rinoreju i svrab nosa i predstavlja razumnu terapijsku opciju za određene pacijente.

Anti-IgE antitelo omalizumab takođe se pokazalo korisnim u terapiji sezonskog AR i astme (9).

Imunoterapija

Subkutana imunoterapija podrazumeva ponavljano (nedeljno) davanje subkutanih injekcija sa postepenim povećanjem koncentracije alergena, tokom perioda 6-8 meseci dok se ne postigne doza koja je efikasna u indukciji

imunološke tolerancije na alergen. Ova doza održavanja se zatim dalje svake 3-4 nedelje tokom 3-5 godina. Rezervisana je za pacijente sa teškim AR, kod kojih simptomi nisu zadovoljavajuće kontrolisani farmakoterapijom ili koji imaju neželjene reakcije na primenjivanu terapiju. Ovaj vid terapije je efikasan, ali je povezan sa rizikom koji je manji od 0,1% za nastanak sistemske alergijske reakcije. Ova terapija se sprovodi u klinikama pod kontrolom obučanih lekara, i pacijente bi trebalo observirati 60 min nakon injekcije (30 min u Sjedinjenim Američkim državama).

Sublingvalna imunoterapija zahteva medicinsku superviziju samo pri administraciji prve doze. Ovaj vid terapije pokazao se takođe efikasnim kod dece i odraslih. Ova terapija je bezbednija u odnosu na subkutanu imunoterapiju i neželjeni efekti su uglavnom ograničeni na gornje disajne puteve i gastrointestinalni trakt, retke su anafilaktičke reakcije, a smrtni slučajevi nisu prijavljeni. Povoljni efekti ove terapije perzistiraju nakon tri godine kontinuirane upotrebe, slično kao i kod subkutane imunoterapije (33, 34).

Hirurška terapija

Hirurška intervencija može biti terapijska opcija za određene pacijente sa rinitisom, polipozom ili hroničnim sinuzitisom, koji su refraktarni na standardni medikamentozni tretman (9).

Novine u lečenju

Iako su terapijske mogućnosti AR rinitisa brojne, određeni broj pacijenata pokazao je neadekvatnu kontrolu simptoma bolesti, čime je narušen njihov kavalitet života. Zbog toga se javila potreba da se u kliničku praksu uvedu neke nove terapijske mogućnosti. Obzirom na dokazanu efikasnost antihistaminika i intranazalnih kortikosteroida kombinacija ovih agensa za topikalnu primenu čini se kao razumna opcija u lečenju alergijskog rinitisa. Preparat koji je kombinacija intranazalnog antihistaminika (azelastin) i intranazalnog flutikazon propionata (FP) našao je svoje mesto u terapiji alergijskog rinitisa.

U cilju dokazivanja efikasnosti ove intranazalne formulacije sprovedena je studija koja je poredila efikasnost ovog leka i 2 leka koja su prva linija terapije AR-intranazalnog azelastina i intranazalnog FP. Rezultati ove studije pokazali su da je ova nova terapijska opcija superiornija u odnosu na lekove prvog izbora kao monoterapiju. Pacijenti koji su koristili novu intranazalnu formulaciju postizali su bolju kontrolu simptoma bolesti i njihova kontrola je uspostavljena ranije (34). U cilju procene kliničke efikasnosti nove intranazalne kombinacije azelastina i FP, Klimek i kolege sprovedi su studiju u koju je uključen 1781 pacijent sa alergijskim rinitisom, a koji su procenjivali sopstvene simptome bolesti koristeći vizualno analognu skalu (VAS) jutro pre početka upotrebe leka, a zatim 0,1,3,7 i 14 dana terapije. Ova studija je pokazala da je zadovoljavajuća kontrola simptoma bolesti postignuta već trećeg dana terapije.

Slični rezultati postignuti su u svim ispitivanim uzrasnim grupama pacijenata (adolescenti, odrasli, i stariji odrasli) (35).

Zaključak

Alergijski rinitis može se smatrati vodećim hroničnim respiratornim poremećajem zbog svoje učestalosti, uticaja na kvalitet života, ekonomske važnosti, uticaja na radne/školske sposobnosti kao i povezanosti sa astmom. Prevalencija alergijskog rinitisa je i dalje u porastu. Terapijske mogućnosti su brojne, standardni terapijski postupci su efikasni za neke pacijente ali ipak oko 20% pacijenta lečenih prema smernicama vodiča za AR nemaju adekvatnu kontrolu simptoma bolesti. Zbog toga treba imati na umu i duge terapijske mogućnosti, te poboljšati dostupnost imunoterapije i novih modaliteta u lečenju AR.

Napomena

Rad je podržalo Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije, projekat broj III 41004

Literatura

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens J, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organisation, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (suppl86):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
2. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: casecontrol study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:3817. doi:10.1016/j.jaci.2007.03.034
3. Vandenplas O, D'Alpaos V, Van Brussel P. Rhinitis and its impact on work. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:1459.
4. Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy* 2007;62:1057-63. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01367.x
5. Pawankar R, Walkter Canonica G, MD, Holgate S, Lockey R. White Book on Allergy 2011-2012 Executive Summary. World Health Organization.
6. Storms W. Allergic rhinitis-induced nasal congestion: its impact on sleep quality. *Primary Care Respiratory Journal* 2008; 17(1): 7-18. doi:10.3132/pcrj.2008.00001
7. Small P, Kim H. Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011;7(Suppl 1):S3 doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S3
8. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002;72:409-14. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00907.x
9. Small P, Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Bouchard J, Carr S, Cockcroft D, Denburg J, Desrosiers M, Gall R, Hamid Q, Hébert J, Javer A, Keith P, Kim H, Lavigne F, Lemièr C, Massoud E, Payton K, Schellenberg B, Sussman G, Tannenbaum D, Watson W, Witterick I, Wright E, The Canadian Rhinitis Working Group: Rhinitis: A practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J*

- Otolaryngol. 2007; 36 (Suppl 1): S5-S27. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S3
10. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G *et al.* Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55:116-34. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x
 11. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, Olufade AO, Chapman D, Kramer B. Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. Allergy Asthma Proc 2002;23:391-8.
 12. Quraishi MS, Jones NS, Mason JDT. The nasal delivery drugs. Clinical Otorhinolaryngology 1997;22:289-301.
 13. Jones NS, Fergie N. Allergic rhinitis in children: management guidelines. Bulletin Immunology and Allergy 2004; 3(3): 68-72.
 14. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16:148-55.
 15. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. Rhinology 2005;43:205-09.
 16. Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B *et al.* Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:73-9. doi:10.1016/S1081-1206(10)61713-9
 17. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC *et al.* Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1998;102:598-604.
 18. Walls RS, Hedde RJ, Tang ML, Basger BJ, Solley GO, Yeo GT. Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective. Med J Aust 2005;182:28-33.
 19. Al Sayyad JJ, Fedorowicz Z, Alhashimi D, Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD003163. DOI: 10.1002/14651858.CD003163.pub4
 20. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. Pharmacol Ther 1999;83:153-79
 21. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, *et al.* No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. Allergy Asthma Proc 2002;23:407-13.
 22. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, *et al.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics 2000;105:E22
 23. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF *et al.* Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. Allergy 1997;52:29-32.
 24. Juliusson S, Holmberg K, Karlsson G *et al.* Mast cells and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge. Effects of four weeks' treatment with topical glucocorticoid. Clin Exp Allergy 1993;23:591-9.
 25. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE *et al.* The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2003;24:331-7.
 26. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J *et al.* Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1430-7. doi:10.1016/j.jaci.2007.02.022
 27. Ferguson BJ. Influences of allergic rhinitis on sleep. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:617-29. doi: 10.1016/j.otohns.2004.02.001
 28. Price D, Bond C, Bouchard J, *et al.* International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. Prim Care Respir J 2006;15:58-70. doi:10.1016/j.pcrj.2005.11.002
 29. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lötvall J: Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159: 1814-1818.
 30. Ratner PH, Howland WC, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, Faris MA, Rickard KA: Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90: 536-542. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61847-9.
 31. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ: Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2001;31: 61-68.
 32. Small P, Kim H Allergic rhinitis Allergy Asthma Clin Immunol. 2011; 7(Suppl 1): S3. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S3
 33. Greiner A, Hellings P, Rotiroti G, Scadding G. Allergic rhinitis. Lancet 2011; 378: 2112-22. doi:10.1016/S0140-6736(11)60130-X
 34. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Maltzer E, Bachert C, Price D, Munzel U, Bousquet J. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for treatment of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(5):1282-1289.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.077.
 35. Klimek L, Bachert C, Mösges R, Munzel U, Price D, Virchow JC, Wahn U, Bousquet J. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study. Allergy Asthma Proc. 2015 Jan-Feb;36(1):40-7. doi: 10.2500/aap.2015.36.3823.

Primljeno/Received: 28. 07. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 08. 2016

Correspondance to:

Dr Zorica Živković

KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Bolnica za dečje plućne bolesti i TB

Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd, Srbija

e-mail: zoricazivkovic@yahoo.com
