

DEFINICIJA, ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Alergijski rinitis (AR) je alergenom pokrenuta, IgE posredovana hronična inflamacija sluzokože nosa. Simptomatski poremećaj nazalne sluznice koji se odlikuje nazalnom sekrecijom, svrabom, kihanjem i nazalnom obstrukcijom. To je najčešća manifestacija atopijske reakcije na inhalacione alergene u okviru tzv. atopijske trijade, koju čine alergijski rinitis, astma i atopijski dermatitis.



Kao i druge atopijske bolesti, veoma je rasprostranjen i predstavlja globalni zdravstveni problem, sa rastućom prevalencijom. Epidemiološki podaci ukazuju na zabrinjavajući porast ne samo u razvijenim zemljama, već i u zemljama u razvoju, posebno kod dece. Urbanizacija, industrijalizacija, zagađenje i klimatske promene ubrzano povećavaju prevalenciju alergijskih bolesti. Uloga atopije, za koju se zna da predstavlja najznačajniji predisponirajući faktor u nastanku alergijskih bolesti, ni do danas nije u potpunosti razjašnjena. Obilje podataka ukazuje da se radi o multifaktorijelno uslovljenim bolestima gde sredinski faktori intereaguju sa naslednim i određuju nastanak i oblik alergijske bolesti.

U Evropi, prema podacima EAACI (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology), više od 150 miliona građana pati od hroničnih alergijskih bolesti od kojih polovina nije dijagnostikovana ili je pogrešno dijagnostikovana i lečena. Procenjuje se da će do 2025. godine više od 50% stanovnika Evrope patiti od alergijskih bolesti. Učestalost alergijskog rinitisa je različita u različitim zemljama i prema nekim podacima od alergijskog rinitisa boluje 25 % - 40 % svetske populacije, odnosno preko 500 miliona ljudi širom sveta, svih etničkih grupa i uzrasta. Prevalenca u Evropi se kreće se oko 20%. Učestalost je najmanja u dece ispod 5 godina, raste i dostiže pik u adolescenciji mladom odraslom dobu, potom opada postepeno sa starenjem. Najveća incidenca je u uzrastu od 15-25 godina. Procenjuje se da od alergijskog rinitisa u Srbiji boluje oko 400.000 osoba. Ovi podaci obavezuju zdravstvenu i čitavu društvenu zajednicu, posebno primarnu zdravstvenu zaštitu, na pravovremenu dijagnostiku i pravilno lečenje.

KLASIFIKACIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Rinitis je bolest multifaktorijelne etiologije, predstavlja kompleksan i heterogen sindrom koji nastaje interakcijom genotipa i sredinskih faktora, ispoljen u različitim kliničkim fenotipovima u čijoj osnovi su različiti mehanizmi, tj. endotipovi. Fenotip rinitisa određuju težina (blagi, umereno težak/težak, SCUAD-Severe Chronic Upper



office@medscape.rs



medscape.rs

Airway disease), trajanje (akutni, hronični, intermitentni, perzistentni) i vreme ispoljavanja bolesti (sezonski, perenijalni, profesionalni), kao i tip simptoma ("runners", "blockers"), njihova kontrola (kontrolisani, nekontrolisani) i odgovor na terapiju ("responders", "non-responders"). U osnovi endotipa rinitisa stoji predominantni tip inflamacije i pripadajući citokini.

Rinitis se može podeliti na različite načine. Uobičajeno se deli na na infektivni, neinfektivni i mešovite forme. U podgrupi neinfektivnih rinitisa nalaze se alergijski rinitis sa sistemskom atopijom i lokalni alergijski rinitis i različite forme nealergijskih rinitisa

Po novim ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) smernicama AR je prema vremenu nastanka i trajanju tegoba klasifikovan na intermitentni i perzistentni. Na osnovu ove podele, pacijenti koji imaju simptome duže od četiri dana u nedelji ili više od četiri nedelje tokom godine, imaju perzistentni oblik AR. U zavisnosti od težine simptoma i njihovog uticaja na kvalitet života, obe forme AR mogu biti blage, umerene i teške forme.

KLINIČKA SLIKA ALERGIJSKOG RINITISA

Tipični simptomi i znaci kod obolelih od AR su pojačana, vodenasta sekrecija iz nosa (rinoreja), svrab nosa, kijanje, često po više puta u seriji i nazalna kongestija. Kod nekih pacijenata javlja se svrab nepca i ušnih kanala. Zbog slivanja sekreta u ždrelo javlja se često i suvi kašalj. Teskobu u grudima, otežano disanje i gušenje imaju osobe koje pored alergijskog rinitisa imaju i pridruženu astmu. Sezonski alergijski rinitis je u preko 50% slučajeva praćen i očnim simptomima (crvenilo i svrab, pojačano lučenje suza), tada govorimo o alergijskom rinokonjunktivitisu. Simptomi se pogoršavaju sa povećanjem ekspozicije alergenu odgovornom za alergiju (npr. nakon košenja trave, ili spavanja na perjanom jastuku). Karakteristične simptome može da prati i malaksalost, ekscitiranost, anksioznost, depresija, pad koncentracije, poremećaji spavanja (otežano disanje na nos tokom noći uzrokuje dnevnu zamornost, somnolenciju, narušene kognitivne funkcije). Simptomi AR značajno narušavaju kvalitet života i ometaju sve aspekte svakodnevnog funkcionisanja, smanjuju kvalitet sna kao i radnu sposobnost, izazivaju hronični umor i razdražljivost. Često se klinička slika AR pogrešno povezuje sa virusnom etiologijom, pa iako je veoma rasprostranjen, često ostaje dugo neprepoznat u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

PATOFIZIOLOGIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Klinička prezentacija AR posledica je klasičnog ranog tipa alergijskog odgovora, IgE posredovane reakcije preosetljivosti, koja se odvija u dve faze, ranoj i kasnoj fazi alergijskog odgovora. Degranulacija mast-ćelija je kritični momenat u započinjanju procesa alergenom pokrenutog zapaljenja. Neposredno nakon kontakta i provokacije uzročnim alergenom (najčešći alergeni su grinje iz kućne



office@medscape.rs



medscape.rs

prašine, životinjska dlaka i perut, poleni drveća, trava i korova), u sluznici nosa se iz efektorskih ćelija, mastocita, oslobađaju preformirani inflamatorni medijatori (histamin, leukotrijeni, prostaglandini, kinini i dr.) i pokreće sinteza *de novo* medijatora (cisteinil-leukotieni i dr.). Oslobođeni medijatori izazivaju vazodilataciju i povećavaju propustljivost krvnih sudova, što ima za posledicu edem mukoze, povećanje mukusne produkcije i simptome i znake rinitisa. Ključna ćelija rane faze alergijskog odgovora je mast ćelija, a kasne faze eozinofil. Aktivirani hemotaksijski faktori i adhezioni molekuli dovode u inflamiranu sluznicu različite ćelije, predominantno eozinofile, koji autokrinom sekrecijom citokina (IL-5, IL-13) dalje podstiču i amplifikuju započete procese i održavaju inflamaciju koja se karakteriše formiranjem inflamatornog infiltrata sa predominacijom eozinofila (hronična faza alergijske inflamacije). AR je posredovan ne samo direktnim efektima hemijskih medijatora koji se oslobađaju iz inflamatornih ćelija sluznice koju infiltrišu, već i medijatorima porekla epitela ali i neuralnom modulacijom nakon antigen antitelo reakcije. Signali koje prenose senzorni nervni šeci, tj. aferentna vlakna trigeminusa u nosu prenose se do centralnog nervnog sistema i eferentnim parasimpatičkim vlaknima do krvnih sudova i žlezda. Na ovaj način izazvana kasna faza inflamacije je osnova ispoljavanja hiperreaktivnosti sluznice u nosu. Nazalna hiperreaktivnost (NHR) predstavlja povećanu senzitivnost nazalne mukoze, praćenu nazalnim simptomima, nakon ekspozicije različitim nespecifičnim stimulusima. NHR je značajna klinička karakteristika alergijskog rinitisa, prisutna u preko 2/3 pacijenata, zbog koje pacijenti najčešće nisu zadovoljni lečenjem. Patofiziologija NHR nije u potpunosti razjašnjena, predpostavlja se da je u osnovi neurogena inflamacija i oslobađanje različitih neuropeptida kao što je supstanca P, kalcitonin G regulatorni protein iz aferentnih nervnih završetaka, nakon aktivacije TRP jonskih kanala. Vezivanje supstance P za neurokinin receptor-1 na mast ćelijama dovodi do oslobađanja medijatora IgE nezavisnim mehanizmom. Aferentna nervna vlakna reaguju i na histamin, jer su na njima ekspimirani H1 receptori. Ovaj *cross-talk* između neurona i mast ćelija je osnov za pojavu simptoma kod pacijenata i u situaciji kada postoji ekspozicija samo nespecifičnim iritansima, tj. i u odsustvu ekspozicije relevantnom(im) alergenima. Navedeni mehanizam je osnov pojave simptoma i u podgrupi pacijenata sa nealergijskim, neinfektivnim rinitisom, tzv. idiopatskim rinitisom.

URTIKARIJA

Druga značajna alergijska bolest koja predstavlja veliko opterećenje za Zdravstveni Sistem, društvo i obolele pojedince je i koprivnjaca, urtikarija.

Akutna urtikarija ispoljava se karakterističnim promenama po koži u vidu vaskularnih papula ili urtika koje su praćene svrabom, koje se javljaju većinu dana u nedelji, manje od šest nedelja. Za života urtikarija pogoduje između 15 i 25% ljudi. Incidenca AU je veća kod ljudi sa atopijskom konstitucijom i najčešće je udružena sa drugim bolestima.

Hronična urtikarija se odlikuje pojavom promena na koži tipa urtika u vremenskom periodu dužem od šest nedelja. Prevalenca hronične urtikarije se kreće između



office@medscape.rs



medscape.rs

0,5 i 1% u opštoj populaciji. Za hronični oblik urtikarije se u zadnje vreme koriste termini hronična spontana urtikarija (HSU) i hronična inducibilna urtikarija.

Najčešće i pored opsežnog ispitivanja koje zahteva strpljenje i lekara i pacijenta, uzrok ne bude pronađen, i to je slučaj kod 30% (trećina) pacijenata.

Kada se uzroci pronađu, medju njima se izdvajaju 3 glavne grupe, to su infekcije, autoreaktivnost i intolerancija. Novija istraživanja dovela su ne samo do revizije u klasifikaciji i nomenklaturi hronične urtikarije, vec i do novih preporuka i algoritma lečenja. Novija generacija nesedirajucih H1-AH je usvojena kao prva terapijska linija u lečenju HSU i po evropskim i po američkim smernicama. Ukoliko standardna doza H1-AH ne kupira simptome, savetuje se povećanje doze 4 puta.

HISTAMIN

Najvažniji među inflamatornim medijatorima koji posreduju u nastanku navedenih bolesti je histamin. Jedan od najintenzivnije proučavanih molekula u biomedicini, ključni posrednik u nastanku alergijskog rinitisa i koprivnjače. Histamin je biogeni amin koji nastaje iz aminokiseline histidin. Sir Henry Dale, britanski fiziolog, otkrio je histamin je 1910 godine. Otkriće i sinteza histamina (prvobitni naziv H supstanca) i potom opis fizioloških i patoloških efekata in vivo (kontrakcija glatke muskulature broinhija, creva, vazodilatacija, pad tenzije...), predstavlja jedno od ključnih otkrića u daljim farmakološkim i imunološkim istraživanjima. Identifikovan je kao ključni medijator anafilakse 1932 godine. Nalazi se kao preformisani medijator u granulama mastocita, ključni je medijator rane faze alergijske inflamacije, koji je odgovoran za preko 50% simptoma koji su odgovor na pokrenutu alergijsku inflamaciju. Važan je medijator neposredne alergijske preosetljivosti, učestvuje u reakcijama zapaljenja, u želucu stimuliše sekreciju hloridne kiseline, a u mozgu funkcioniše kao neurotransmitter.

U organizmu postoje tri depoa histamina: mastociti u tkivima i bazofilni leukociti u perifernoj krvi, mukoza gastrointestinalnog trakta i neke regije mozga. Histamin ostvaruje svoje efekte posredstvom svojih receptora koji su eksprimovani na brojnim ćelijama. Delujući na specifične receptore, histamin ispoljava različita fiziološka i patološka dejstva. Do danas je poznat repertoar od 4 histaminskareceptora. H1 receptori se nalaze na endotelnim i glatkomišićnim ćelijama. Stimulacija ovih receptora indukuje hidrolizu fosfoinozitola i povećanje intracelularnog kalcijuma, što uzrokuje bronhospazam, a u endotelu krvnih sudova stimuliše oslobađanje NO i sledstvenu vazodilataciju. Oslobađanje histamina, lokalno ili sistemski, izaziva različite kliničke manifestacije: svrab, ospu po koži, najčešće urtikariju, angioedeme, bronhospazam i anafilaksu, što se najčešće dešava kod alergijskih reakcija. Svi efekti histamina koji se odigravaju posredstvom ovih receptora mogu se blokirati H1 antihistaminicima. H2 receptori se nalaze u mukozi želuca (stimulacija sekrecije kiseline), u ćelijama srčanog mišića (pojačavanje kontraktilnosti i ubrzanje pulsa) i u nekim ćelijama imunološkog sistema. Efekti histamina koji idu preko ovih receptora mogu se blokirati H2-antihistaminicima. H3 receptori se nalaze u mozgu,



office@medscape.rs



medscape.rs

mienteričnom pleksusu i plućima, a lokalizovani su pretežno presinaptički. Za sada nema blokatora H3 receptora.

KONCEPT OBOLJENJA UDRUŽENIH DISAJNIH PUTEVA

Uvek treba imati na umu da gornji i donji disajni putevi predstavljaju kontinuum respiratornog trakta i jedan organski sistem. Udruženost alergijskog rinitisa i drugih bolesti disajnih puteva je česta, a najviše je ispitivana veza rinitisa i astme. U podlozi alergijskog rinitisa i astme je isti patofiziološki mehanizam, koji se s obzirom na funkcionalne razlike gornjih i donjih disajnih puteva manifestuje različitim simptomima. Smatra se da je alergijski rinitis faktor rizika za nastanak astme, jer je primećeno da zapaljenje napreduje iz gornjih u donje disajne puteve. Neka ispitivanja ukazuju da oko 40% obolelih od alergijskog rinitisa u daljem toku bolesti dobija i astmu. Istovremeni razvoj bolesti javlja se u oko 25% bolesnika. Koncept „jedan disajni put – jedna bolest“ (united airway diseases) najbolje ilustruje mehanizme i značaj povezanosti gornjih i donjih disajnih puteva. Prema ovom konceptu rinitis i astma nisu dve odvojene bolesti, već jedinstvena bolest sa manifestacijama na nivou gornjih (nos) i/ili donjih disajnih puteva (pluća), koje se mogu ispoljiti u različitim periodima života.

DIJAGNOZA ALERGIJSKOG RINITISA

Dijagnoza AR postavlja se na osnovu tipičnih anamnestičkih podataka i kliničke slike, kao i rezultata ciljanog alergološkog ispitivanja.

Zlatni standard u dijagnostici je kutani PRICK test koji ima visok bezbedonosni profil i veliku efikasnost. Test se jednostavno izvodi, tako što se na kožu volarne strane podlaktice pomoću lancete u površinskom sloju kože (stratum corneum) aplikuju komercijalni rastvori standardnih inhalacionih alergena, čime nastaje ekspozicija epidermisa specifičnim alergenima. Kao rezultat ostvarenog kontakta i reakcije alergen-antitelo dolazi do oslobađanja medijatora iz efektorskih ćelija u koži (mastocita i bazofila), koji na mestu pozitivne reakcije dovode do pojave papule i eritema. Poređenjem te reakcije sa pozitivnom kontrolom (reakcija na mestu histamina) i negativnom kontrolom (fiziološki rastvor) očitava se rezultat nakon 15 minuta. Pozitivan test predstavlja nastanak papule i eritema na mestu uboda prečnika minimum 3 mm. Test je pouzdan i široko dostupan, nije skup i praktično je inicijalni test koji koristimo u potvrdi dijagnoze. U svakom slučaju, dijagnoza se postavlja na osnovu tipičnih tegoba, koje sugerišu alergijsku genezu u kombinaciji sa navedenim testovima.



office@medscape.rs



medscape.rs

LEČENJE

Lečenje AR je kompleksno i ima za cilj kontrolu najznačajnijih simptoma bolesti na različitim nivoima. Strategija lečenje alergijskog rinitisa se zasniva na komplekmentarnoj primeni nekoliko pristupa: edukaciji pacijenta, koja je uvek indikovana, primeni mera prevencije, tj. izbegavanju alergena kad god je moguće, farmakoterapiji i alergenskoj imunoterapiji-koja predstavlja specifičan vid imunomodulatornog lečenja.

FARMAKOTERAPIJA

Što se farmakoterapije tiče, ne postoji jedan idealan lek za lečenje alergijskog rinitisa. Postoje internacionalno prihvacene smernice za lečenje alergijskog rinitisa sa većim brojem ponuđenih terapijskih opcija, koje je potrebno skrojiti i prilagoditi prema svakom pacijentu ponaosob, a prema individualno ispoljenim tegobama i karakteristikama bolesti. Idealan lek za AR bi trebalo da bude efikasan u otklanjanju simptoma i rane i kasne faze alergijske reakcije, tj. da antagonizuje efekte histamina, kao ključnog medijatora rane faze i kupira histaminom posredovane kardinalne simptome kao što su kijanje, svrab i rinoreja, ali i simptome koji nisu direktno posredovani histaminom, kao što je nazalna kongestija, koja je posredovana i drugim oslobodjenim medijatorima odgovornim za formiranje inflamatornog ćelijskog infiltrata, tj. hemotaksu, adheziju i transendotelijalnu migraciju inflamatornih ćelija iz nazalne vaskulature u nazalnu mukozu, tj. da kupira hroničnu alergijsku inflamaciju.

Od svih farmakoterapijskih opcija u lečenju alergijskog rinitisa najviši stepen preporuka imaju visokoselektivni, nesedirajući H1 antihistaminici (H1-AH) nove druge generacije, kao što je desloratadin, intranazalni kortikosteroidi (INKS) i slani rastvori (izotonični i hipertonični).

Antihistaminici su indikovani kao prva farmakoterapijska linija. Efikasni su protiv kijanja, svraba i pojačane sekrecije iz nosa. H1-AH svoje efekte ostvaruju posredstvom receptora koji se nalaze na različitim tkivima i organima i deluju kao inverzni agonisti receptora histamina. H1 receptori su G protein vezni receptori, sa inaktivnom i aktivnom konformacionom formom koje koegzistiraju u ekvilibrijumu. H1 receptori vezuju histamin kao primarni endogeni ligand, kodirani su na hromozomu 3. Receptori histamina postoje u dve konformacione forme (aktivna i inaktivna) i tri različita stanja: stanje ravnoteže koje podrazumeva balans između dve konformacije, stanje prevage aktivne konformacije, nastaje putem dejstva agonista i stanje predominantno inaktivne forme receptora koja nastaje delovanjem inverznog agonista (H1-AH). Stepenn aktivnosti receptora, tj. aktivacije u odsustvu histamina je njihova "konstitutivna aktivnost", tj. spontanu aktivnost koja je nezavisna od okupiranosti, tj. zauzimanja receptora sa agonistom. Inaktivna i aktivna konformacija receptora su u konstantnoj ravnoteži. Snažni agonista se selektivno vezuje za aktivnu konformaciju, čime ravnotežu pomera ka aktivnoj konformaciji što dovodi do pojačanog odgovora. Snažni inverzni agonisti (H1-AH) se vezuju selektivno za inaktivnu konformaciju, i stabilizuju je, čime smanjuju imunski



office@medscape.rs



medscape.rs

odgovor. Prema tome, H1-AH deluju kao inverzni agonisti, a ne kao kompetitivni antagonisti receptora, kako se ranije smatralo. Vezuju se za i stabilizuju inaktivnu formu receptora, isključuju receptore (*turn off*) i dovode ih u stanje inaktivne forme, bez sposobnosti transdukcije ekstracelularnih signala i pokretanja intracelularnih signalnih mehanizama, što se pre svega odnosi na modulaciju aktivnosti transkripcijskog faktora NF- κ B i modulaciju influksa kalcijuma na nivou kalcijumskih kanala.

Moderni antihistaminici imaju sposobnost otklanjanja neposrednih ranih simptoma, kao što su kihanje, rinoreja, svrab nosa i vazodilatatornu komponentu nazalne kongestije, ali i isposobnost dugoročne kontrole simptoma, tj. sposobnost kontrole nazalne blokade kao posledice hronične inflamacije. Dakle, pored antagonizovanja efekata histamina ispoljavaju i antiinflamacione i antivirusne efekte. Neki antiinflamatorni efekti su posledica interakcije H1-AH sa H1 receptorima, dok su drugi receptor nezavisni.

Moderni H1-Antihistaminici 21. veka treba da bude efikasan, ne-sedirajući i nekardiotoksičan. Poželjno je da se brzo absorbuje i distribuira do target tkiva i organa, sa dobrom bioraspodjelivošću i poluživotom dovoljnim da može da se dozira jednom dnevno i da ispoljava kliničke efekte tokom 24 h, koji će se održavati ponavljanim davanjem, tj. nastavkom terapije. Poželjno je da ne zahteva prilagođavanje doze u odnosu na renalnu i hepatičnu funkciju, da nema interakovanja sa drugim lekovima, posebno u odnosu na lekove sa pređašnjim iskustvom (ketokonazol, makrolidni antibiotici), koji menjaju hepatični metabolizam.

Danas, postoje molekuli koji ispunjavaju veći broj navedenih zahteva i koji se približavaju željenom profilu, kao što je desloratadin. Desloratadin ispunjava kriterijume EAACI-ARIA za kliničku efikasnost i neželjena dejstva antihistaminika (bez sedacije ili oštećenja kognitivne ili psihomotorne funkcije, bez antiholinergijskih efekata, bez povećanja telesne mase, bez neželjenih dejstava vezanih za srce).

Desloratadin je druga generacija, nesedirajućih H1-AH koji je prvi put postao dostupan za lečenje alergijskog rinitisa 2001. godine. Odobren je za lečenje AR bez obzira na trajanje ili sezonalnost simptoma. Desloratadin, aktivni metabolit loratadina, ispoljava antihistaminsko, antiinflamatorno i antivirusno delovanje, sa dokazanom efikasnošću u lečenju intermitentnog i perzistentnog AR i urtikarija kod odraslih i dece uzrasta od prve godine i starijih. Pored antagonizovanja efekata histamina ispoljava i antiinflamatorne efekte koji su povezani sa modulacijom brojnih citokina, adhezionih molekula i efektorskih ćelija, pre svega eozinofila. Desloratadin je moćan i selektivan inverzni agonist H1-receptora, bez klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija sa hranom, lekovima ili crevnim transportnim proteinima, niti ometanja citohrom P 450 3A (CYP3A) enzimskog sistema. Efikasnost desloratadina prema ARIA klasifikaciji je pokazana ne samo kod pacijenata intermitentnim, već i kod onih sa perzistentnim AR. Kod ovih pacijenata, terapija desloratadinom pruža brzo, efikasno i trajno olakšanje ukupnog simptom skora i pojedinačnih nazalnih simptoma, uključujući i nazalnu kongestiju. Nazalna kongestija je uporan simptom AR, težak za lečenje i opterećujući za pacijenta. Pokazano je da desloratadin ima značajan efekat na nazalnu kongestiju i u sezonskom, a posebno u celogodišnjem alergijskom rinitisu. Desloratadin ispoljava 24-časovnu



office@medscape.rs



medscape.rs

efikasnost sa značajnim poboljšanjem kvaliteta života, svakodnevnih aktivnosti i spavanja, radne ili produktivnost u školi. Pruža dobar profil bezbednosti i podnošljivosti i ne ispoljava antiholinergičnu aktivnost, sedativne efekte, niti kognitivna ili psihomotorna oštećenja. Desloratadin, na taj način, zadovoljava sve ARIA / EAACI kriterijume i preporučuje se kao prva linija lečenja i kod intermitentnog i perzistentnog AR.

Farmakodinamika. Desloratadin, aktivni metabolit loratadina, je klasifikovan kao snažan i selektivan, nesedativan antihistaminik dugog dejstva, zahvaljujući kompleksnom načinu delovanja. Malo promenjena hemijska struktura desloratadina rezultirala je najmanje 14 puta jačim afinitetom vezivanja za H₁-receptore i brzim dejstvom u odnosu na loratadine i najmanje 10 puta jačim afinitetom vezivanja za H₁-receptore i brzim dejstvom u odnosu na cetirizin.

Prema podacima iz *in vivo* i *in vitro* istraživanja, ihibira sintezu ili oslobađanje hemijskih medijatora koji učestvuju u ranoj i kasnoj fazi alergijskih reakcija, čime prevenira tegobe. Ima višestruki mehanizam delovanja, osim antihistaminskog, ispoljava i antivirusne i antiinflamatorne efekte, tako da ima preventivan, simptomatski i kauzalni efekat. Omogućava brzu kontrolu kako nazalnih, tako i okularnih suimptoma, kao i ublažavanje simptoma (pruritis i smanjenje veličine i broja urtika kod hronične urtikarije. Dugo vreme delovanja (24h) omogućava komforno doziiranje jednom dnevno, kao i fleksibilnost primene (po potrebi).

Farmakokinetika. Desloratadin dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 3 sata. Koncentracija u plazmi postaje merljiva nakon 30 minuta od oralne primene. Hrana i sok od grejpfruta nemaju uticaj na bioraspoloživost desloratadina. Desloratadin se metaboliše u aktivni metabolit, 3-hidroksidesloratadin koji se dalje podvrgava glukuronidaciji. Iako enzimi odgovorni za konverziju u 3-hidroksidesloratadin nisu identifikovani, poznato je da neki pojedinci (7%), tzv. *spori metabolizatori*, mogu biti skloniji dozno zavisnim neželjenim efektima (pospanost). Desloratadin i 3-hidroksidesloratadin su približno 85% vezani za proteine. Poluvreme eliminacije desloratadina i 3-hidroksidesloratadin je 27 sati, sto omogućava primenu jednom dnevno. Podjednako se izlučuje urinom i fecesom.

Metabolizam i interakcija sa drugim lekovima. Desloratadin nema sedativno dejstvo, niti interakcija sa hranom ili lekovima. Ne metaboliše se putem hepaticnih enzima citochrom P450 3A4 ili 2D6 (loratadin se metaboliše putem citochrom P450 enzimskog sistema i ima potencijal za interakcije sa lekovima koji se metabolišu putem ovih enzima kao što su erythromycin, ketoconazole i dr.). Takodje, ne interaguje sa transportnim proteinima (Organic Anion Transporter - OATP), što govori u prilog minimalnog potencijala za interakcije sa drugim lekovima. Kombinacija azitromicina, eritromicina ili ketokonazola sa desloratadinom ne utiče na bezbednosni profil desloratadina.

Desloratadin pokazuje odličan bezbednosni profil, povoljniji u odnosu na Cetirizin i Loratadin. Primarni razlog za odabir antihistaminika druge generacije je odsustvo sedativnog efekta i uticaja na obavljanje svakodnevnih aktivnosti. U studijama koje su ispitivale efekat desloratadina na vožnju, budnost i psihomotorne performanse



office@medscape.rs



medscape.rs

i sposobnost letenja, nije bilo razlike u odnosu na placebo, što ukazuje da desloratadin ne utiče na kogniciju i/ili budnost. Do danas nema objavljenih podataka o kardiotsičnosti desloratadina (produženju KT intervala ili *torsade de pointes*), čak i u devet puta većim dozama od terapijske doze.

Lek Desloratadin Sopharma dostupan je u obliku film tableta-Sophalor (5 mg) i oralnog rastvora-Desloratadin (0,5mg/mL). Indikovano je u lečenju sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa i urtikarije. Lek Desloratadin Sopharma efikasan je u otklanjanju i ublažavanju simptoma alergijskog rinitisa kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od godinu dana. Efikasno otklanja simptome AR u okviru 24 sata. Ovi simptomi uključuju kihanje, svrab i curenje iz nosa, svrab nepca i crvenilo. Takođe se koristi za ublažavanje simptoma povezanih sa urtikarijom. Ti simptomi uključuju koprivnjaču i svrab kože.

Sopharol film tablete primenjuju se kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih, preporučena doza je 1 film tableta jednom dnevno. Preporučena doza Desloratadin Sopharma oralnog rastvora kod dece uzrasta od 1 do 5 godina je 2,5 mL, jednom dnevno. Za decu uzrasta od 6 do 11 godina preporučena doza je 5 mL oralnog rastvora jednom dnevno, a doza za odrasle i adolescente (stariji od 12 godina) je 10 mL oralnog rastvora, jednom dnevno. Uzima se nezavisno od obroka ili druge terapije.

Zaključak: Desloratadin Sopharma je potentan, selektivan, brzog početka i dugog dejstva, H1-AH druge generacije, koji je dostupan u obliku tableta i oralnog rastvora. Indikovano je u lečenju sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa/konjunktivitisa i urtikarije kod odraslih, adolescenata (starijih od 12 godina) i dece starije od godinu dana. Jedini antihistaminik odobren kod dece od prve godine života. Dugodelujući H1-antihistaminik sa selektivnom perifernom aktivnošću, ne prolazi hematoencefalnu barijeru i nema sedativnog efekta. Primenuje se jednom dnevno u dve formulacije: tablete i peroralni rastvor. Efikasan u lečenju AR i urtikarije u uzrastu iznad 1 godine. Poboljšava kvalitet života pacijenata sa AR i hrničnom urtikarijom. U saglasnosti je sa preporukama EAACI-ARIA.



office@medscape.rs



medscape.rs

Reference:

1. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A, et al. *The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: the MASK study*. Allergy 2018; 73:505–10.
2. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. *Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases*. Clin Transl Allergy 2017; 7:22.
3. Gracia IE, Sanchez NP, Bogas G, Campo P and Rondon C. *How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians*. J Clin Med 2019;8: 1062.
4. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dukewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. *Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report*. Allergy 2015;70: 474-94.
5. Altintoprak N, Kar M, Muluk NB, Oktemer T, Ipci K, Birdane L, et al. *Update on local allergic rhinitis*. Int J Pediatric Otorhinolaryngology 2016;87: 105-9.
6. Walter Canonica G. and Michael Blaiss: *Antihistaminic, Anti-Inflammatory, and Antiallergic Properties of the Nonsedating Second - Generation Antihistamine Desloratadine: A Review of the Evidence*, WAO Journal 2011; 4:47–53.



office@medscape.rs



medscape.rs