

ALERGIJSKI RINITIS I ALERGIJSKI KONJUKTIVITIS - FARMAKOTERAPIJSKI PRINCIPI

DEFINICIJA, ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Rinitis je simptomatski poremećaj nazalne sluznice koji se odlikuje nazalnom sekrecijom, svrabom, kihanjem i nazalnom obstrukcijom.

Alergijski rinitis (AR) je alergenom pokrenuta, IgE posredovana hronična inflamacija sluzokože nosa. 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 prevalencu 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 interreaguju 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 i mladjem 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 ovog hroničnog oboljenja.

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 ciji osnovi su različiti mehanizmi, tj. endotipovi. Fenotip rinitisa određuju težina (blagi, umereno težak/težak, SCUAD- Severe Chronic Upper 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. Uobicajeno 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.

Ranije je AR bio podeljen na sezonski i perenijalni. Sezonski AR karakteriše sezonsko javljanje tegoba, dok su kod perenijalnog tegobe prisutne tokom cele godine. Uopšteno, sezonsko ispoljavanje tegoba se najčešće vezuje za periode polenacije drveća, trava i korova, a celogodisnje (perenijalno) za alergene zatvorenog prostora, tj. grinje kućne prašine, mada su tegobe kod osoba preosetljivih na veći broj alergena najčešće celogodišnje. 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, kihanje, 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. Teskoba 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), kada 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 zamorljivost 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, tj. dovode do emocionalne disfunkcije.

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, ranj 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 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 karakterise formiranjem inflamatornog infiltrata sa predominacijom eozinofila (hronična faza alergijske inflamacije). AR je posredovan ne samo direktnim efektima hemijskih medijatora koji se oslobadaju iz inflamatornih celija sluznice koju infiltrišu, već i medijatorima porekla epitela ali i neuralnom modulacijom nakon antigen antitelo reakcije. Signali koje prenose senzorni nervni zavrseci, tj. aferentna vlakna trigeminusa u nosu prenose se do centralnog nervnog sistema i eferentnim parasimpatičkim vlaknima do krvnih sudova i zleza. Na ovaj način izazvana kasna faza inflamacije je osnova ispoljavanja hiperreaktivnosti sluznice u nosu. Nazalna hiperreaktivnost (NHR) predstavlja povećanu senzitivnost nazalne mukoze, praćenu nazalnim simotomima, 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 različitihuropeptida kao što je supstanca P, kalcitonin G regulatorni protein iz aferentnih nervnih zavrsetaka, nakon aktivacije TRP jonskih kanala. Vezivanje supstance P za neurokinin receptor-1 na mast celijama 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.

Histamin

Najvažniji među inflamatornim medijatorima je histamin. Histamin je biogeni amin koji nastaje iz aminokiseline histidine. Sir Henry Dale, britanski fiziolog otkrio je histamin je 2010 godine. Otkrice i sinteza histamina (prvobitni naziv H supstanca) i potom opis fizioloških i patoloških efekata *in vivo* (kontrakcija glatke muskulature bronhija, 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 neurotransmiter. 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 ekspimirani na brojnim celijama. Delujući na specifične receptore, histamin ispoljava različita fiziološka i patološka dejstva. Do danas je poznat repertoar od 4 receptora za histamin. 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, 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. Ovaj koncept ukazuje i na potrebu jedinstvenog sagledavanja ovih bolesti, kako u pogledu dijagnostike, tako i u pogledu lečenja.

ALERGIJSKI KONJUNKTIVITIS/RINOKONJUNKTIVITIS

Alergijski konjunktivitis predstavlja inflamaciju konjunktive izazvanu inhalacionim alergenima. Može da bude posebni entitet, ili sastavni deo kliničke slike alergijskog rinokonjunktivitisa. U konjunktivi osoba sa alergijskim konjunktivitisom nalazi se veći broj mast-ćelija, koje su obložene lokalnim antitelima iz klase imunoglobulina E, stvorenim nakon izlaganja antigenu. Ponovnim kontaktom sa alergenom aktiviraju se mast-ćelije i oslobađaju medijatori, koji dovode do oštećenja konjunktive. Kliničkom slikom dominiraju svrab, crvenilo konjunktiva, suzenje očiju i otok kapaka. Zbog tipične kliničke slike, dijagnoza sezonskog alergijskog konjunktivitisa nije teška. Ako je udružen sa rinitisom, rezultat kožnih proba na polene je skoro uvek pozitivan, kao i specifičnih antitela iz klase imunoglobulina E. Dijagnoza perenijalnog konjunktivitisa je teža, a rezultat kožnih proba na Dermatophagoides pteronyssinus je pozitivan, u slučaju postojanja i alergijskog rinitisa.

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. Rezultat kožnog testa je u dobroj korelaciji sa rezultatima *in vitro* testova koji se dobijaju vađenjem uzorka krvi i određivanjem prisustva specifičnih antitela za različite alergene. Ovi testovi su skupi, zahtevaju opremu tj. laboratoriju i nisu svuda dostupni, međutim, u pojedinim slučajevima su jedini način za postavljanje dijagnoze (kod pacijenata koji su započeli terapiju H1 antihistaminicima, imaju promene po koži koje ne dozvoljavaju obavljanje kožnog testa i sl.). U slučaju kada pacijenti imaju izražene tegobe, a rezultati navedenih ispitivanja nisu konkluzivni, na raspolaganju je i specifični rinoprovokacioni test, kod koga se alergenski ekstrakti ukapavaju direktno na sluzokožu nosa i u narednim minutima se sagledava pojava tipičnih simptoma alergijske reakcije, čime se u kontrolisanim uslovima imitira prirodna ekspozicija alergenima. U svakom slučaju, dijagnoza se postavlja na osnovu tipičnih tegoba, koje sugerišu alergijsku genezu u kombinaciji sa navedenim testovima.

LEČENJE

Lečenje AR je kompleksno i ima za cilj kontrolu najznačajnijih simptoma bolesti na različitim nivoima.

Strategija lečenje alergijskog rinitisa se zasniva na komplementarnoj 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

Sto se farmakoterapije tiče, ne postoji jedan idealan lek za lečenje alergijskog rinitisa. Postoje internacionalno prihvacene smernice za lečenje alergijskog rinitisa sa većim brojem ponudjenih 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 kihanje, svrab i rinoreja, ali i simptome koji nisu direktno posredovani histaminom, kao što je nazalna kongestija, koja je posredovana i drugim oslobođenim 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 H1 antihistaminici (H1-AH), intranazalni kortikosteroidi (INKS) i slani rastvori (izotonični i hipertonični).

Antihistaminici su indikovani kao prva farmakoterapijska linija. Efikasni su protiv kihanja, svraba i pojačane sekrecije iz nosa, ali sa manjim efektom na nazalnu blokadu i anosmiju (gubitak čula mirisa), koji su čest klinički problem u hroničnom rinitisu. 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). Stepen 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 odgovor. Prema tome, H1-AH deluju kao inverzni agonisti a ne kao kompetitivni antagonisti, 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 transkripcionog faktora NF-kB i modulaciju influksa Ca na nivou kalcijumskih kanala.

Moderni antihistaminici imaju sposobnost otklanjanja neposrednih ranih simptoma, kao što su kijanje, rinoreja, svrab nosa i vazodilatatornu komponentu nazalne kongestije, ali i sposobnost 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 H-AH sa H1 receptorima, dok su drugi receptor nezavisni.

Mehanizam inhibitornog efekta H1-AH na akumulaciju i aktivaciju inflamatornih ćelija u vezi je sa njihovom sposobnošću da suprimiraju aktivnost NF-kB. NF-kB je transkripcioni faktor koji se vezuje za promotorne regione mnogih gena koji su odgovorni za produkciju brojnih proinflamatornih citokina i adhezionih molekula. NF-kB može biti aktivisan različitim inflamatornim medijatorima, uključujući Histamin i TNF alfa. U kliničkim studijama je pokazano da nekoliko H1-AH (etirizine, azelastin, levokabastin, loradadin) redukuje nazalnu i konjunktivalnu ekspresiju ICAM-1 kod pacijenata sa sezonskim AR. Ako su ovi efekti posledica interakcije sa H1 receptorima, onda će se ispoljiti kod svih H1-AH koji su u kliničkoj primeni, stepen efekta će zavisiti od potentnosti i doze H1-AH. Postoje oblici H1-AH za oralnu i topikalnu primenu (intranazalnu, okularnu). Oralni antihistaminici novije generacije imaju povoljan bezbedonosni profil sa smanjenim efektima na CNS i kardiovaskularnim nuspojavama. Samostalno se mogu koristiti kod blagog oblika AR. Preporuke su da se intermitentni i blagi perzistentni rinitisi leče intranazalnim antihistaminicima (kao što je azelastin-hidrohlorid).

Azelastin-hidrohlorid je potentan, selektivan, antihistaminik druge generacije, koji je dostupan u obliku intranazalnog spreja i kapi za oči. Indikovano je u lečenju sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa i konjunktivitisa.

Farmakodinamika. Azelastin, derivat ftalazinona nove strukture, je klasifikovan kao snažan antihistaminik dugog dejstva, zahvaljujući kompleksnom načinu delovanja. Prema podacima iz *in vivo* i *in vitro* istraživanja, inhibira 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 antiinflamatorne efekte, stabilizuje membranu mastocita, ispoljava antileukotienske efekte, tako da ima preventivan, simptomatski i kauzalni efekat, bez obzira na način primene leka. Omogućava brzu kontrolu kako nazalnih, tako i okularnih simptoma. Dugo vreme delovanja (do 12 sati) omogućava komforno doziranje dva puta dnevno, kao i fleksibilnost promene (po potrebi).

Farmakokinetika. Sistemska bioraspoloživost intranazalne upotrebe azelastin hidrohlorida je oko 40%, sa maksimalnom koncentracijom (C_{max}) u plazmi između 2-3h.

Nakon ponovljene nazalne aplikacije (0,14mg) u svaku nozdrvu dva puta dnevno, nivoi azelastina u plazmi su 0,26 nanograma/mL. Nivoi aktivnog metabolita – desmetilazelastina su detektovani na ili ispod donjeg limita kvantifikacije. Nakon ponovljene okularne upotrebe, vrednosti Cmax u plazmi u stanju ravnoteže su veoma niske i bile su ispod ili na granici limita kvantifikacije. Na osnovu oralne primene leka, poluvreme eliminacije je oko 22h. Farmakokinetički parametri azelastina ne zavise od starosne dobi, pola ili oštećenja jetre, međutim kod pacijenata sa umerenom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <50mL/min) vrednosti Cmax se povećavaju na 70-75%.

Metabolizam i interakcija sa drugim lekovima. Metabolizam azelastina se odvija preko citohrom P450 enzimskog sistema. Oralne doze azelastina, koje su korišćene u studijama gde je praćena interakcija azelastina sa drugim lekovima, dovode do koncentracije azelastina u plazmi koja je četiri do osam puta veća u odnosu na maksimalnu koncentraciju azelastina u plazmi postignutu nakon intranazalne upotrebe. To govori u prilog minimalnom potencijalu azelastina za interakciju sa drugim lekovima pri topikalnoj upotrebi.

Azelastin u formulaciji intranazalnog spreja. je indikovano u lećenju sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa kod odraslih i dece starije od 6 godina. Efikasnost azelastine u formulaciji intranazalnog spreja je ispitivana u brojnim studijama. U poređenju sa oralnim antihistaminicima, intranazalni sprej donosi brzo olakšanje nazalnih simptoma, a ima i superiornost u smanjenju nazalne kongestije. Smanjenje ukupnog skora simptoma, kao i skora za major simptome prilikom poređenja efikasnosti azelastin intranazalnog spreja i tabeta desloratadina, nastupilo je brže tokom terapije azelastinom. Početak delovanja je bio 15min u poređenju sa desloratadinom, čiji je početak delovanja bio tek nakon 150 min. Efikasan je i kod pacijenata koji ne reaguju na oralne antihistaminike. Pokazao se kao efikasan terapijski modalitet u lećenju pacijenta sa umerenim do teškim simptomima sezonskog alergijskog rinitisa sa nezadovoljavajućim terapijskim odgovorom na loratadin. U studijama gde je praćena efikasnost azelastin intranazalnog spreja u lećenju vazomotornog rinitisa, azelastin signifikantno smanjuje ukupni skor simptoma vazomotornog rinitisa u poređenju sa placebo. Njegovi efekti traju i do 12h, što omogućava praktičan režim doziranja. Preporučena doza je azelastin 1 spreja za nos je po jedna aplikacija (0,14 mL) u svaku nozdrvu dva puta dnevno (što odgovara dnevnoj dozi od 0,56 mg azelastin-hidrohlorida). S obzirom na brz početak delovanja (15min), može da se koristi i po potrebi. Gorak ukus je najčešći neželjeni efekat koji se pojavljivao sa statistički značajnom incidencom u odnosu na placebo.

Azelastin u formulaciji kapi za oči. se koristi u lećenju simptoma sezonskog (za odrasle i decu stariju od 4 godine) i nesezonskog alergijskog konjunktivitisa (kod odraslih i dece starije od 12 godina). Efikasnost azelastina u formulaciji 1 kapi za oči ogleđa se u statistički značajnom uklanjanju simptoma alergijskog konjunktivitisa, u promptnom (3min) i dugom (8h-10h) delovanju. Uobičajena doza azelastine u formulaciji kapi za oči je jedna kap u svako oko dva puta dnevno (ujutru i uveće). Lekar može povećati dozu do 4 puta dnevno, ukoliko je potrebno (ukoliko su simptomi ozbiljni). Prijavljeni neželjeni efekti ukazuju na dobru tolerabilnostove formulacije. Najčešće se javlja blaga i prolazna iritacija oka (pećenje, svrab, suženje oka).

Zaključak. Topikalna primena azelastina omogućava dopremanje leka direktno na mesto inflamacije, gde je i najviše potreban. U poređenju sa sistemskom primenom antihistaminika, veće koncentracije azelastina se aplikuju lokalno što povećava antialergijski i antiinflamatorni efekat. Takođe, rizik interakcije sa konkomitantnim lekovima, kao i mogućnost sistemskih neželjenih dejstava je značajno smanjen.

Intranazalni kortikosteroidi (INKS) u kombinaciji sa antihistaminicima koriste se u lečenju umerenog i teškog oblika AR. Za razliku od sistemskih glikokortikoida koji se uzimaju oralno, intranazalni glikokortikoidi imaju manje neželjenih efekata, jer je njihovo delovanje lokalno

Antagonisti leukotrienskih receptora imaju određeni blaži uticaj na nazalnu kongestiju i mogu se koristiti kao terapija drugog ili trećeg reda u kombinaciji sa antihistaminicima i INKS, naročito kod pacijenata koji imaju i pridruženu bronhijalnu astmu.

Toaleta nosa slanim rastvorima dovodi do mehaničkog uklanjanja alergena sa nazalne sluzokože, a takodje ima i dejstvo kao blagi dekongestant.

Bitno je napomenuti da je farmakoterapiju neophodno koristiti kontinuirano duži vremenski period, sve dok su prisutni simptomi bolesti. Pravilna upotreba terapije može značajno poboljšati kvalitet života kod pacijenata sa AR.

Reference:

1. Friedlaender M, Harris J, LaVallee N, Russel H, Shilstone J. Evaluation of the onset and duration of effect of Azelastine eye drops (0,05%) versus placebo in Patients with allergic conjunctivitis using an allergen challenge model. *Ophthalmology*. 2000; 107(12): 2152-2157. 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. Kortekaas Krohn I, Callebaut I, Alpizar Y. A, Steelant B, Van Gerven L, Skov P. S. et al. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy* 2018;73:1084–1093.
4. Klimek L, Bousquet J, Price D. Safety evaluation of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) for allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:117–129.
5. Bousquet J, Bachert C, Bernstein J, et al. Advances in pharmacotherapy for the treatment of allergic rhinitis; MP29-02 (a novel formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) fills the gaps. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:913-928.