

Alerginio rinito gydymo efektyvumas priklauso nuo tinkamai pasirinkto vaisto

Ieva Bajoriūnienė, Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vidutinio sunkumo, sunkus alerginis rinitas, azelastinas, flutikazonas.

Santrauka. Pastaruoju metu augant alerginėmis ligomis sergančių asmenų skaičiui, didėja ir alerginio rinito (AR) nustatymo dažnumas. Europoje nuo AR kenčia 25 proc. [1], JAV – 30 proc. populiacijos [2]. Nors AR nėra pavojingas gyvybei, tačiau neabejojama jo socioekonominė našta. Išlaidos, tenkančios AR gydymui, atsiliepia tiek ligoniui, tiek valstybei, o varginantys simptomai varžo paciento kasdienę veiklą, darbo galimybes, blogina gyvenimo kokybę. Vien tiesioginės medicinos išlaidos, tenkančios vieno Europos gyventojų, sergančio AR, gydymui per metus yra apie 4260 eurų, JAV – 3,4 mlrd. dolerių visiems AR sergantiems asmenims. Todėl pagrindinis ligonio ir jį prižiūrinčio gydytojo tikslas – kaip įmanoma greičiau sušvelninti AR simptomus arba jų visiškai išvengti, skiriant tinkamą, naujausiais moksliniais tyrimais pagrįstą gydymą. Geru AR gydomuoju poveikiu (efektyviai mažinančiu nosies ir akių simptomus sergant vidutinio sunkumo ar sunkiu AR), vaisto saugumu klinikinuose tyrimuose pasižymėjo *Dymista*[®] (*azelastine hydrochloride/fluticasone propionate*).

ALERGINIS RINITAS – NUO ETIOLOGIJOS IKI GYDYMO

Alerginis rinitas apibrėžiamas kaip alergenų sukeltas ir IgE nulemtas dažniausiai lėtinis nosies gleivinės uždegimas su būdingais požymiais (vienu ar daugiau): nosies užburkimu, vandeningo sekreto varvėjimu iš nosies, čiauduliu, nosies niežuliu [3, 4]. Galimas ir sekreto tekėjimo pojūtis gerklėje, galvos, ausų skausmas, gerklės perštėjimas, sutrikęs miegas. Pagrindiniai AR etiologiniai veiksniai yra šie: namų dulkių erkės (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), naminių gyvūnų (kačių, šunų, triušų, jūrų kiaulyčių ir kt.) epidermis, vabzdžiai (tarakonai), pelėsiniai grybeliai (*Alternaria arternata*, *Penicillium*, *Aspergillus*), medžių (beržų, lazdynų, alksnių ir kt.), žolių (motiejukų, miglių, eraičinų ir kt.) ir piktžolių žiedadulkės, sezoninių mikroskopinių grybų sporos [5], kiti alergenai. AR pagal skirtingas klasifikacijas skiriamas į epizodinį ir nuolatinį nepriklausantį. Remiantis ARIA (angl. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, liet. Alerginis rinitas ir jo įtaka astmai) gairėmis, pastaruoju metu naudojama AR skirstymo į epizodinį ir nuolatinį klasifikacija. Aprašant anksčiau atliktus klinikinius tyrimus, naudojama ir sezoninio bei nuo sezono nepriklausančio AR sąvoka. Epizodinio. Epizodinio AR simptomai trunka ne daugiau kaip 4 dienas per savaitę ir ne ilgiau kaip 4 savaites. Būdingas sezoniškumas ir cikliškumas. Kliniškai epizodinis AR dažniausiai pasireiškia nosies niežuliu, čiauduliu, rinorėja, kartu būna alerginio konjunktyvito požymių. Nuolatinio AR

simptomai vargina daugiau nei 4 dienas per savaitę ir trunka ilgiau nei 4 savaites. Nuolatinis AR tęsiasi beveik ištisus metus, būdingas nosies užgulimas, neretai kartu diagnozuojamas ir rinosinusitas, astma. Pagal ligos eigą AR gali būti lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus. Esant lengvam rinitui, juntami simptomai minimalūs, nevargina paciento, nereikia riboti kasdienės veiklos. Kai rinitas vidutinio sunkumo, sunkus, juntami simptomai pradeda varginti pacientą: sutrinka miegas, ribojama kasdienė veikla, susilpnėja dėmesio koncentracija [5]. Pastebėta, kad ilgainiui keičiasi AR klinikinis vaizdas [6–8]: sunkėja rinito eiga – nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir sunkaus [9], dažnesnės mišrios formos [7], daugiau pacientų įsijautrinę keliems alergenams (polisensibilizacija), atsiranda gydymui atsparių fenotipų (maždaug 30 proc. AR sergančių pacientų) [8].

Įtarus AR, svarbu tiksliai surinkti anamnezę (ypač dėl galimo įsijautrinimo alergenams, kitų alerginių ligų). Apžiūrint pacientą, dažnai pastebima skersinė nosies raukšlė, ratilai paakiuose, „alergijos saliuotas“ [3, 10]. Diagnozei patikslinti atliekami odos dūrio mėginiai – dėl galimo įsijautrinimo konkreitiems alergenams, priekinės rinoskopijos metu apžiūrima nosies gleivinė, tam tikrais atvejais gali būti atliekama ir nosies endoskopija kitoms klinikinių simptomų priežastims paneigti. Papildomos informacijos teikia ir nosies sekreto citologinis tyrimas (įvertinamas eozinofilų kiekis nosies sekrute infekciniam rinitui paneigti). Gali būti tiriamas ir specifinis IgE, jei nėra galimybės atlikti odos dūrio mėginį.

Šiandieninėje farmacijos rinkoje yra daugybė vaistų, skirtų AR gydyti, todėl reikia laikytis tam tikrų gydy-

mo principų [2, 5]: iš aplinkos šalinti alergenų ir nespecifinius dirgiklius (vengti kontakto su įtariamais ar nustatytais alergenais); gydymą vaistais skirti pakopomis, priklausomai nuo ligos sunkumo, vaistus vartoti reguliariai, jei numatomas neišvengiamas kontaktas su alergenu – tikslinga vaistą skirti anksti [3]. Dažniausiai klinikinėje praktikoje gydoma į nosį vartojamais vaistais, kurie yra AR gydymo pagrindas: antihistamininių vaistų ir / ar gliukokortikoidų (GKK) purškais [4, 11, 12]. Lengvos eigos epizodinis rinitas gydomas geriamaisiais arba į nosį purškiamais antihistamininiais vaistais (sumažina niežėjimą, čiaudulį, sekreciją iš nosies, tačiau gana menkai veikia nosies užgulimą). Kartu gali būti skiriama dekonjestantų (ne ilgiau kaip 5–7 dienas). Epizodinis vidutinio sunkumo ar sunkios eigos bei lengvos eigos nuolatinis AR dažniausiai gydomas pirmos eilės vaistais geriamaisiais II kartos H1 antihistamininiais preparatais ir/ar GKK nosies purškais. Vaikams neretai skiriama kromonų, o sergantiems astma – leukotrienų receptorių antagonistų. Svarbu reguliariai atlikti nosies tualeto, taip pat iki 5–7 dienų galima skirti dekonjestantų. Nuolatinis vidutinio sunkumo ar sunkios eigos AR gydomas GKK nosies purškais. Jeigu po 2–4 savaičių būklė nepagerėja laikantis nurodyto gydymo režimo ir nėra infekcijos požymių, tikslinga padidinti į nosį purškiamų GKK dozę. Esant nosies niežuliui, čiauduliui pridėjamas geriamasis II kartos H1 antihistamininis vaistas, o jei nosies gleivinė lieka užburkusi, rekomenduojama pridėti trumpą kursą dekonjestanto ar geriamojo GKK. AR gydymui gali būti taikoma ir specifinė imunoterapija (SIT), atliekama su alergenų, kuriems pacientas yra įsijautrinęs, ekstraktais (ugdomas specifinių alergenų toleravimas). SIT veiksmingumas siekia 80–90 proc., tačiau toks gydymas trunka ilgai – 3–5 metus. SIT sustabdo įsijautrinimą naujiems alergenams, sumažina astmos riziką ir yra laikoma antrinės profilaktikos priemone [3, 13, 14]. Negydant AR, dažnai vystosi komplikacijos: rinosinusitas, vidurinės ausies eksudacinis uždegimas, nosies polipai, klausos sutrikimai, konjunktyvitai [3, 10].

Norint objektyvizuoti AR gydymo efektą, AR nosies ir akių simp-

tomai vetinami balais ryte ir vakare pagal skalę nuo „0“ (simptomų nėra) iki „3“ (sunkūs), simptomų balus sudedant. Nosies simptomų balas (rTNSS) nustatomas pagal nosies užgulimą, nosies niežėjimą, išskyras iš nosies, čiaudulį (didžiausias balas – 24), akių simptomų balas (rTOSS) – pagal akių niežėjimą, akių paraudimą, akių ašarojimą (didžiausias balas – 18).

DYMISTA®

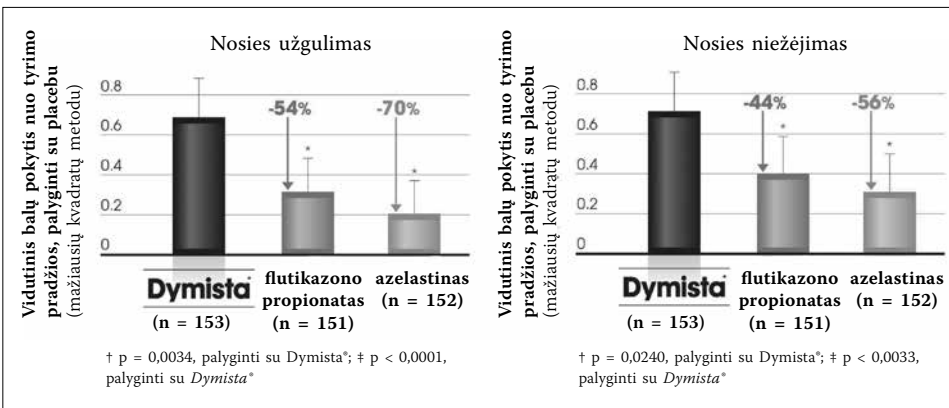
Dymista® skiriama simptominiams vidutinio sunkumo ir sunkiam sezoniniam ir nuolatiniam AR gydyti, kai monoterapija nosies antihistamininiais vaistinėmis preparatais ar GKK purškais yra nepakankamai veiksminga [15]. *Dymista®* nosies purškale yra azelastino hidrochlorido ir flutikazono propionato, kurių veikimo mechanizmai skirtingi, todėl papildo vienas kito poveikį slopinant AR ir rinokonjunktyvito simptomus. Flutikazono propionatas – tai sintetinis GKK, o azelastinas priskiriamas prie stipriai ir ilgai veikiančių antihistamininių vaistinių preparatų, kuriam būdingos selektyvios H1 antagonistinės, putliąsias ląsteles stabilizuojančios ir uždegimą slopinančios savybės. *In vivo* ir *in vitro* tyrimų duomenys rodo, jog azelastinas slopina cheminių mediatorių, dalyvaujančių ankstyvosios ir vėlyvosios stadijos alerginėse reakcijose (leukotrienų, histamino, trombocitus aktyvinančio faktoriaus ir serotonino), sintezę ar atpalaidavimą.

Naujausi klinikiniai tyrimai, įrodantys *Dymista®* saugumą ir efektyvumą

Atliktas ilgalaikis atsitiktinių imčių, paralelinių grupių vaisto saugumo tyrimas MP29-02, kuriame vertintas sudėtinio į nosį purškiamo vaisto – azelastino hidrochlorido ir flutikazono propionato (tyrimo metu žinomo kaip MP29-02, vėliau – kaip *Dymista®*) specialiaje purkštuvė – efektyvumas ir saugumas gydant lėtinį alerginį ir nealerginį (vazomotorinį) rinitą [17]. Tyrimas truko vienerius metus, jame dalyvavo 612 asmenų, lėtiniu rinitu sergančių ne trumpiau kaip vienerius metus. Tiriamieji atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1 – vienos grupės tiriamieji į kiekvieną nosies landą purškė po vieną įpurš-

kimą vaistinio preparato MP29-02 du kartus per parą (bendra azelastino hidrochlorido ir flutikazono propionato paros dozė buvo atitinkamai 548 ir 200 µg); kitos grupės – vieną kartą per parą į kiekvieną nosies landą po 2 įpurškimus flutikazono propionato (bendra paros dozė – 200 µg).

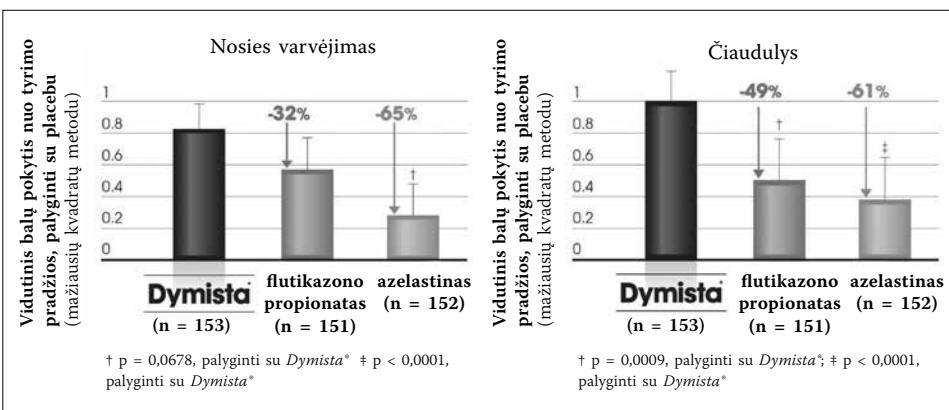
Tiriamąjį vaistinio preparato MP29-02 saugumas ir toleravimas klinikinio tyrimo metu buvo vertinami praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėn. nuo MP29-02 vartojimo pradžios. Vaisto saugumo duomenys buvo vertinami atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių dažnumą, tipą ir sunkumą. Lengvu nepageidaujamu reiškiniu laikyta būklė, kai tiriamasis jautė tam tikrus rinito simptomus, tačiau jie nekėlė diskomforto ir buvo laikomi kliniškai nereikšmingais; vidutinio sunkumo nepageidaujamu reiškiniu – kai tiriamasis jautė diskomfortą dėl AR simptomų, buvo sutrikdyta įprastinė veikla ir laikyta, kad būklės pokyčiai turi tam tikros klinikinės reikšmės; sunkus – kai tiriamasis negalėjo normaliai dirbti arba atlikti įprastų kasdienių darbų, o pakitusios būklės klinikinė reikšmė neabejota [17]. Su tiriamuoju vaistu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnumas buvo mažas tiek MP29-02 (9,4 proc.), tiek flutikazono propionato (11,1 proc.) grupėse. Neišryškėjo ir jokių vėlyvųjų nepageidaujamų reiškinių. Atliekant nuolatinę nosies pertvaros, gleivinės apžiūrą, ypač atkreipiant dėmesį į MP29-02 grupės pacientus, nepastebėta nei nosies gleivinės opėjimo, nei pertvaros perforacijos. Neregistruota ir jokių neįprastų nepageidaujamų akių reiškinių ar kliniškai svarbių laboratorinių pokyčių. Tyrimo MP29-02 metu grupei tiriamųjų buvo tiriama kortizolio koncentracija serume nevalgius, nes, literatūros duomenimis, ilgalaikis inhaliuojamųjų GKK vartojimas gali slopinti antinksčių linijos hipofizės–pagumburio veiklą. Tačiau reikšmingų skirtumų, galinčių sustiprinti hipofizės–pagumburio antinksčių linijos slopinimą vartojant *Dymista®*, lyginant su flutikazono propionatu, nepastebėta. Tyrimo nustatyta, kad reikšmingų skirtumų saugumo atžvilgiu tarp abiejų tiriamųjų grupių (MP29-02 ir flutikazono propionato) nėra, o vaistinis preparatas MP29-02 yra gerai toleruojamas bei saugus vartoti sergant AR [17].



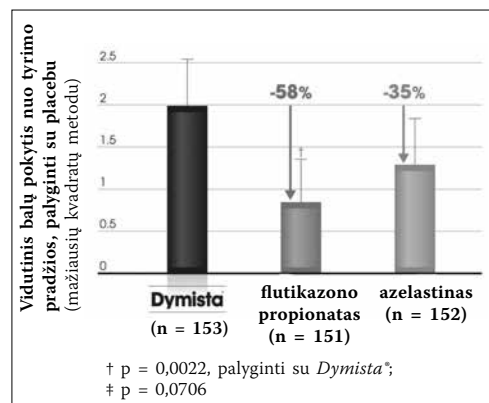
IŠVADOS

Alerginis rinitas – aktuali visuomenės sveikatos problema, lemianti nemenką ekonominę naštą. AR gydymo efektyvumo, o svarbiausia – liginio gyvenimo kokybės klausimas sėkmingai sprendžiamas pasirinkus tinkamą vaistą. *Dymista*[®] efektyvumą ir saugumą patvirtina atlikti klinikiniai tyrimai. *Dymista*[®] veiksmingiau už rinkoje esančius pirmos eilės vaistus palengvina nosies simptomus (rTNSS), akių simptomus (rTOSS) tiek sergantiems vidutinio sunkumo, tiek sunkios eigos AR, lyginant su atskirai vartojamam flutikazono propionatui ar azelastinui. *Dymista*[®] papildomo efektyvumo suteikia ne tik sudėtinės vaistinės medžiagos, bet ir purkštuvo technologija [22, 23].

1, 2 pav. Nosies užgulimo ir niežėjimo gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas



3, 4 pav. Nosies varvėjimo ir čiaudulio gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas



5 pav. Alerginio konjunktyvito gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas

viso tyrimuose dalyvavo 4617 pacientų. Tyrimais siekta palyginti *Dymista*[®] ir atskirai vartojamų azelastino bei flutikazono propionato nosies purškalo veiksmingumą ir saugumą vidutiniu ar sunkiu sezoniniu AR sergantiems pacientams; įvertinti ilgalaikio *Dymista*[®] vartojimo saugumą. Tyrimo pradžioje pacientams buvo nustatyti rTNSS – 18–19 (didžiausias – 24) ir rTOSS – 11–12 (didžiausias – 18). Vaistų efektyvumas vertintas pagal rTNSS balą (ryte + vakare), rTOSS (ryte + vakare); individualiai vertinti nosies ir akių simptomai. *Dymista*[®] vartojusiems pacientams nosies simptomai sumažėjo labiau nei vartojusiems flutikazono ar azelastino nosies purškalus (1, 2, 3, 4 pav.) [19].

Dymista[®] veiksmingiau už GKK nosies purškalus palengvina ir konjunktyvito simptomus (5 pav.).

Palyginus tyrimo metu gautus tiriamojo vaisto efektyvumo duomenis, pastebėta, kad *Dymista*[®] veiksmingai gydo AR nepriklausomai nuo ligos sunkumo, o lyginant su azelastinu ar flutikazono propionatu, AR simptomai sumažėja 6 dienomis greičiau [1].

TREATMENT EFFICIENCY OF ALLERGIC RHINITIS DEPENDS ON PROPERLY CHOICE OF DRUG

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: moderate/severe Allergic rhinitis, Azelastine, Fluticasone.

Summary. Allergic rhinitis is a prevalent, underestimated, and undertreated condition, affecting 25 percent people in Europe [1] and about 30 percent in US [2]. Although allergic rhinitis is not life-threatening disease, but there is no doubt of its socio-economic burden. Direct medical cost per one person with allergic rhinitis is about 4260 euros per year. Allergic rhinitis worsens the quality of life as well. Therefore, a main goal of patient and physician is to reduce the symptoms of allergic rhinitis as soon as possible or completely avoid them by giving adequate the latest research-based treatment. *Dymista*[®] (Azelastine hydrochloride/Fluticasone propionate) effectively reduces the nose (rTNSS) and ocular (rTOSS) symptoms in patients with moderate and severe allergic rhinitis.

LITERATŪRA

- Derendorf H, Meltzer EO, Hermann R et al. Clinical Development of an Advanced Intranasal Delivery System of Azelastine hydrochloride and Fluticasone propionate. Monograph. Drugs of Today, 2014, 50(1):15-31.
- „Kvėpuok.lt“ internetinė prieiga <https://www.kvepuok.lt/alerginis-rinitas-ir-astma/issami-informacija-apie-alergini-rinita.aspx>.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Organization, GA(2)LEN and Aller-Gen). Allergy. 2008; 63(Suppl 86):160-8.
- Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. Am J Rhinol. 2007;21:70-9.
- Verižnikovienė K. Alerginio rinito ypatumai ir gydymas. Farmacija ir laikas, 2005, 3:25-6.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 23) redakcijoje.