

Izbrane učinkovine kemijskega izvora v terapiji vnetij nosu, obnosnih votlin, ušesa in grla

Selected synthetic drugs for the treatment of rhinitis, sinusitis, ear and throat inflammation

Marko Anderluh

Povzetek: Med boleznimi ušes, nosu in grla prevladujejo alergijski rinitis ter infekcijske bolezni. V prispevku zato predstavljamo sintezne učinkovine v terapiji omenjenih bolezni, ki sodijo med novejšje antagoniste histaminskih H_1 receptorjev, antagoniste levkotrienskih receptorjev, nazalne kortikosteroide in antibiotike.

Ključne besede: *alergijski rinitis, sinuzitis, otitis, laringitis, antagonisti H_1 histaminskih receptorjev, antagonisti levkotrienskih receptorjev, nazalni kortikosteroidi, antibiotiki*

Abstract: Allergic rhinitis and infective sinusitis, otitis and laryngitis are among most common ear, nose and throat illnesses. The present paper deals with newest synthetic drugs classified H_1 histamine antagonists, leukotriene receptor antagonists, intranasal corticosteroids, and antibiotics.

Keywords: *allergic rhinitis, sinusitis, otitis, laryngitis, H_1 histamine antagonists, leukotriene receptor antagonists, intranasal corticosteroids, antibiotics.*

1 Uvod

Bolezni ušes, nosu in grla ali otolaringološke bolezni (bolezni ORL) so zelo heterogene bolezni, ki jih združuje skupno anatomsko področje (1). Velikokrat izzvenijo same ali ob samozdravljenju, nezdravljene kronične bolezni pa lahko povzročijo trajne poškodbe. Zaradi njihove pogostosti in velikega nabora zdravil, ki so na razpolago, zahtevajo posebno pozornost farmacevta, ki lahko s pravilnim svetovanjem značilno pripomore k ozdravitvi in pravilni terapiji. Med temi obolenji po pojavnosti prevladujejo alergijski rinitis ter infekcijske bolezni. Tako npr. v ZDA ocenjujejo, da je prevalenca alergijskega rinitisa v celotni populaciji med 8,8 in 16 odstotki (2). V nadaljevanju prispevka zato predstavljamo učinkovine v terapiji vnetij nosu, obnosnih votlin, ušesa in grla, ki sodijo med novejšje antagoniste histaminskih H_1 receptorjev, antagoniste levkotrienskih receptorjev, nazalne kortikosteroide in novejšje antibiotike.

1.1 Rinitis

Rinitis ali vnetje nosne sluznice je zelo pogosto in etiopatogenetsko zelo raznoliko obolenje, ki ga v grobem ločimo na naslednje vrste:

- alergijski rinitis
- nealergijski rinitis
- infekcijski rinitis
- vazomotorni rinitis (1, 3).

Poleg te delitve, lahko vnetje nosne sluznice delimo še po trajanju na akutno in kronično. Akutno vnetje nastane hitro, ima izrazite znake, vendar se običajno tudi enako hitro pozdravi (ponavadi v času enega tedna). Kronično vnetje je dolgotrajno in nemalokrat prikrito, saj simptomi bolezni niso nujno izraziti, kot so zmerna bolečina ali gnojni izcedek iz nosu. Takšno kronično gnojno vnetje lahko nastane tudi po zdravljenju z antibiotiki, ki niso učinkovito odstranili patogenih bakterij z mesta okužbe (4).

1.2 Alergijski rinitis

Alergijski rinitis ločimo na sezonski alergijski rinitis ali seneni nahod in celoletni alergijski rinitis. Pri prvem gre za preobčutljivostno reakcijo na cvetni prah v spomladanskem času cvetenja rastlin, med tem ko celoletni alergijski rinitis lahko povzroča vrsta alergenov, ki niso povezani z letnim časom (3). Pogostokrat poteka sočasno z astmo in/ali atopičnim dermatitisom (4). Po diagnozi na osnovi klinične slike ali s kožnimi testi, začnejo zdravljenje običajno s prekinitvijo stika z alergenom (če je to seveda mogoče), čemur sledi farmakoterapija v odvisnosti od intenzivnosti obolenja. Blage do zmerne oblike alergijskega rinitisa zdravimo z antagonisti histaminskih H_1 receptorjev, pri čemer lahko dodajamo lokalne ali sistemske dekongestive. Ob slabi odzivnosti na terapijo lahko dodajamo antagoniste levkotrienskih receptorjev ali nazalne kortikosteroide, izjemoma tudi sistemske kortikosteroide (5).

1.3 Vnetje nosu in obnosnih votlin, ušesa in grla

Sinuzitis je infekcijsko vnetje sluznice obnosnih votlin, ki navadno nastane s širjenjem vnetja iz nosne votline ob vnetju nosne sluznice. Spremljajo ga zamašen nos, izcedek iz nosu, občutek napetosti v glavi, bolečine in slabši voh (6). Gre za izjemno pogosto obolenje večinoma virusnega izvora. V 0,5 do 2 odstotkih primerov se prelevi v akutno gnojno vnetje, ki nastopi kot posledica okužbe z bakterijami: najpogosteje gre za okužbo s *Haemophilus influenzae* ali *Streptococcus pneumoniae*, manj pogosto pa za okužbo z α - in β -hemolitičnimi streptokoki, *Staphylococcus aureus* ali z anaerobi (7, 8). Zdravljenje virusnega sinuzitisa je usmerjeno k zmanjšanju vnetnih znakov, zlasti nabrekliosti sluznice, k znižanju telesne temperature, dekongestiji in k izboljšanju prevodnosti nosu ter zato splošnega počutja. Poleg spiranja sluznice z raztopino natrijevega klorida, aplikacije nazalnih dekongestivov in šibkih analgetikov/antipiretikov ga lahko zdravimo tudi z antihistaminiki zaradi njihovega protivnetnega delovanja. Sinuzitise povzročene z bakterijami zdravimo z antibiotiki, včasih tudi kirurško. Priporočljivo je vzeti bris ter izbrati najustreznejši antibiotik na osnovi antibiograma, kar pa ni najpogostejša praksa. V večini primerov se predpisujejo antibiotiki širokega spektra (6, 8).

Vnetje ušesa lahko v grobem razdelimo na vnetje srednjega ušesa (otitis media), vnetje sluhovoda in vnetje notranjega ušesa (otitis interna, labirintitis) (9, 10). Vnetje ušesa je največkrat sinonim za vnetje srednjega ušesa, ki je pogosto predvsem pri otrocih zaradi bližine žrelnece. Ker je žrelnica povezana s srednjim ušesom preko evstahijeve cevi, se preko slednje okužbe lahko prenesejo v srednje uho. Okužbe povzročajo razni virusi ali bakterije, lahko pa nastopijo tudi mešane okužbe. Med bakterijami gre največkrat za okužbe povzročene s sevi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis* (10). Okužbe zdravimo z antibiotiki, dekongestivi ter šibkimi

analgetiki/antipiretiki. Antihistaminiki so ravno tako uporabni, saj zmanjšajo simptome vnetja, predvsem otekline in izcejanje. Odrasli pogosteje zbolejajo za vnetjem kože sluhovoda. Vnetje notranjega ušesa je nevarno, a na srečo razmeroma redko in prizadane lahko tako otroke kot odrasle. Zdravijo ga bolnišnično z visokimi odmerki antibiotikov (9).

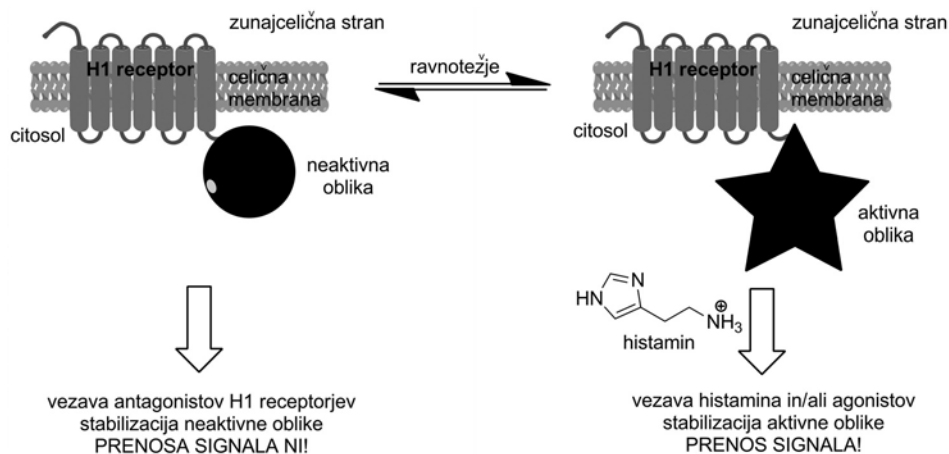
Laringitis je vnetje grla, ki ga povzročajo večinoma virusi (rinovirusi, virusi influence in parainfluence, adenovirusi, koronavirusi) in bakterije (predvsem *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ali streptokoki) in se kaže z bolečino, hripavostjo, vročino in afonijo (11). Lahko nastopi tudi zaradi fizikalnih in kemičnih vzrokov: pretirano glasen govor ali petje, kajenje, pitje žganih ali mrzlih pijač. Pri milih simptomih zdravljenje ni potrebno, ob močnejših simptomih pa poteka z antibiotiki, vendar le v primeru bakterijske okužbe (12).

2 Antagonisti H₁ histaminskih receptorjev

Antagoniste H₁ histaminskih receptorjev uporabljamo za zmanjšanje ali odpravo posledic perifernega delovanja vnetnega mediatorja histamina, ki se sprošča med alergijsko reakcijo. Imenujemo jih tudi antihistaminiki (ali tudi H₁ antagonisti), pri čemer se ta termin nanaša samo na antagonist H₁ receptorjev, četudi poznamo tudi antagonist H₂ histaminskih receptorjev (13).

2.1 Mehanizem delovanja antagonistov H₁ histaminskih receptorjev

Pri tipu I alergijske preobčutljivostne reakcije gre za vezavo alergenih antigenov z IgE protitelesi na površini mastocitov in bazofilcev. Komplex mastocit(bazofilcev)-protitelo-antigen vodi v kompleksen niz dogodkov vodi v celici, katerega posledica je degranulacija in sproščanje histamina in drugih kemičnih mediatorjev iz mastocitov ali bazofilcev. Histamin



Slika 1: Poenostavljen model učinka histamina na H₁ histaminske receptorje: H₁ receptorji so konstitutivno aktivni, saj obstaja ravnotežje med aktivno in neaktivno obliko receptorja tudi ob odsotnosti liganda. Histamin stabilizira aktivno obliko, z antagonisti H₁ receptorjev zavremo konstitutivno aktivnost, saj po vezavi stabilizirajo neaktivno obliko receptorja H₁.

Figure 1: A simplified model of the effect of histamine on histamine H₁ receptors: they are constitutively active, as there is a balance between active and inactive form of the receptor in the absence of ligand. Histamine stabilizes the active form of histamine, while H₁ antagonists abolish constitutive activity completely, as they stabilize an inactive form of the receptor.



Slika 2: Multipotentnost delovanja antagonistov H₁ histaminskih receptorjev. **a)** Terapevtski učinki: preko H₁ histaminskih receptorjev, kalcijevih kanalčkov ter posredno z inhibicijo jedskega dejavnika NF-κB; **b)** stranski učinki: preko cele vrste receptorjev, kot so H₁ histaminski, muskarinski, α-adrenergični in serotoninski receptorji ter hERG kalijevi kanalčki v srčni mišici (15).

Figure 2: Multipotency of histamine H₁-receptor antagonists. **a)** Positive therapeutic effects: through H₁ histamine receptors, calcium channels, and indirectly by inhibiting nuclear factor NF-κB, **b)** side effects: through a variety of receptors, like histamine H₁, muscarinic, α-adrenergic and serotonin receptors, and the hERG potassium ion channels in myocardium (15).

deluje na 4 tipe receptorjev: H₁, H₂, H₃ in H₄ histaminske receptorje, ki so razširjeni tako na periferiji kot v centralnem živčevju (14). Simptomi vnetne reakcije nastopijo predvsem zaradi delovanja histamina na periferne histaminske receptorje H₁. Sproščen histamin preko histaminskih receptorjev H₁ poveča prepustnost žilja in zato povzroča kongestijo, poleg tega pa še vazodilatacijo, hipotenzijo, zardevanje, tahikardijo, bronhokonstrikcijo in potenciranje bolečine (15).

Histaminski receptorji H₁ so metabotropni ali s proteinom G sklopljeni receptorji, ki v notranjost tarčnih celic posredujejo signale preko aktivacije fosfolipaze C. Ta katalizira biosintezo sekundarnih glasnikov inozitol trifosfata in diacilglicerola. Zanimivo je, da enake sekundarne glasnike inducira aktivacija adrenergičnih α₁-receptorjev, četudi povzročajo popolnoma nasprotno učinke, kot je krčenje žilne gladke muskulature in zato povišanje krvnega tlaka. Histaminski receptorji H₁ imajo konstitutivno intrinzično aktivnost, saj tudi ob odsotnosti histamina posredujejo signale v notranjost celice. To si lahko razlagamo z obstojem dveh oblik receptorja – aktivno in neaktivno (Slika 1). Antagonisti H₁ histaminskih receptorjev se vežejo na H₁ receptorje, stabilizirajo njihovo neaktivno obliko in zato zavrejo tudi njihovo konstitutivno aktivnost. Poimenovanje »antagonisti« je torej delno zmotno, saj so po mehanizmu delovanja inverzni agonisti H₁ receptorjev (Slika 1) (16).

Večina antagonistov H₁ receptorjev ne deluje zaviralno le na H₁ receptorje, temveč tudi na kalcijeve kanalčke ter posredno na jedski dejavnik NF-κB. Poleg tega stranski učinki lahko nastopijo kot posledica delovanja na muskarinske, α-adrenergične in serotoninske receptorje ter hERG kalijeve kanalčke v srčni mišici (Slika 2) (15).

2.2 Predstavniki antagonistov H₁ histaminskih receptorjev

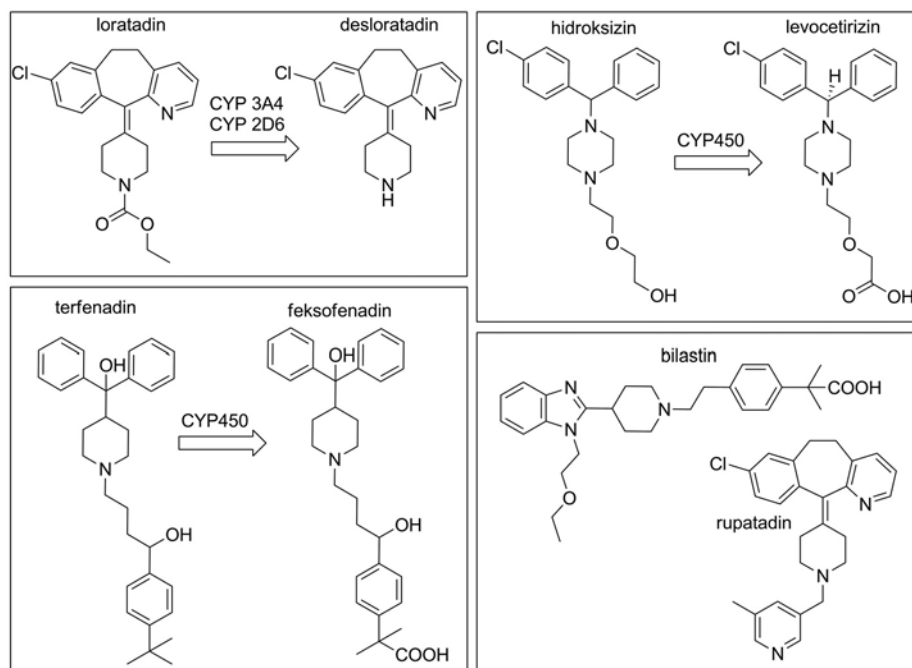
Antagoniste H₁ histaminskih receptorjev ali antihistaminike delimo po kemizmu v 6 skupin: etanolamini, etilendiamini, alkilamini, piperazini, piperidini in fenotiazini (16). S stališča farmakodinamskega delovanja je bolj uporabna delitev na 1. in 2. generacijo; predstavniki 1. generacije prehajajo hematoencefalno bariero in povzročajo stranske učinke zaradi delovanja v centralnem živčevju, med tem ko predstavniki 2. generacije ne prehajajo hematoencefalne bariere v znatni meri, zato je tudi pojavnost in intenziteta stranskih učinkov na centralno živčevje močno zmanjšana (Preglednica 1). Določeni avtorji novejših učinkovine, kot so levocetirizin, feksofenadin, desloratadin, rupatadin in bilastin uvrščajo v 3. generacijo antagonistov H₁ histaminskih receptorjev, vendar obstajajo deljena mnenja o smotnosti te delitve (3).

Predstavniki 2. generacije so večinoma učinkoviti metaboliti predstavnikov 1. generacije ali predhodnikov iz 2. generacije. Tako je cetirizin učinkovit

Preglednica 1: Razdelitev antagonistov H_1 histaminskih receptorjev po kemijskih razredih in generacijah (15).

Table 1. Classification of histamine H_1 antagonists based on their chemical classes and generations (15).

Kemijski razred	Funkcionalna/časovna delitev	
	1. generacija	2. generacija
Alkilamini	klorfeniramin, dimetinden, feniramin, triprolidin	akrivastin
Piperazini	buciklizin, ciklizin, hidroksizin, meklizin, oksatomid	cetirizin, levocetirizin
Piperidini	azatadin, ciproheptadin, difenilpiralin, ketotifen	astemizol, loratadin, desloratadin, ebastin, terfenadin, feksofenadin, levokabastin, mizolastin, olopatadin, bepotastin, bilastin, rupatadin
Etanolamini	klemastin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, feniltoloksamin	
Etilendiamini	antazolin, pirlamin, tripelenamin	
Fenotiazini	metdilazin, prometazin, tietilperazin	
Drugi	doksepin (registriran kot antidepresiv)	azelastin, emedastin, epinastin



Slika 3: Strukturne formule novejših antagonistov H_1 histaminskih receptorjev in njihovih prekursorjev ali učinkovitih enantiomerov.

Figure 3: Structural formulas of newer H_1 -receptor antagonists and their precursors, or their effective enantiomers.

metabolit hidroksizina, desloratadin je učinkovit metabolit loratadina, feksofenadin pa učinkovit metabolit terfenadina (Slika 3).

Razlog za periferno selektivnost predstavnikov 2. generacije je v večini primerov dejstvo, da pri fiziološkem okolju s $pH=7,4$ obstajajo v obliki ionov dvojčkov, kar je razvidno iz prisotnosti tako kislinskih kot bazičnih funkcionalnih skupin v njihovi strukturi. Loratadin in njegov metabolit desloratadin sicer ne vsebujeta kisle skupine, a sta substrat za P-glikoproteinsko črpalko na hematoencefalni barieri, zaradi česar jih ta uspešno črpa iz centralnega živčevja (16). Najnovejša antagonist H_1 histaminskih receptorjev sta rupatadin, prvič registriran v Španiji l. 2003 in bilastin, registriran v EU l. 2010 (17). Predvsem za bilastin velja, da je zelo varen, selektiven in učinkovit sistemski antagonist H_1 histaminskih receptorjev s hitrim nastopom delovanja in nizko pojavnostjo stranskih učinkov (18).

S farmakokinetičnega stališča so antagonisti H_1 histaminskih receptorjev zelo ugodne učinkovine (Preglednica 2) (15). Imajo visoko biološko uporabnost, začnejo učinkovati 1-3 ure po zaužitju, imajo pa tudi razmeroma dolge razpolovne čase. Temu primerno je trajanje njihovega učinka, ki traja vsaj 24 ur, zaradi česar jih apliciramo 1-krat dnevno.

Med predstavniki 2. generacije, so pri astemizolu in terfenadinu poročali o pojavu potencialno usodnega stranskega učinka na srce (21). Učinkovini namreč inhibirata hERG kalijeve kanečke, kar lahko pripelje do podaljšanja QT intervala in do potencialne smrti zaradi ventrikularne fibrilacije. Obe učinkovini sta zato bili umaknjeni s trga (15).

Med topikalne antihistaminike za intranazalno in oftalmično uporabo uvrščamo azelastin, levokabastin in olopatadin. Topikalni antihistaminiki delujejo bistveno hitreje kakor sistemsko delujoči, saj učinek nastopi v času nekaj minut, a jih moramo aplicirati večkrat dnevno (vsaj 2x dnevno)

Preglednica 2: Farmakokinetični in farmakodinamični parametri izbranih antagonistov H₁ histaminskih receptorjev (15, 19, 20).

Table 2: The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected H₁-receptor antagonists (15, 19, 20).

Učinkovina	T _{1/2} [h]	Začetek delovanja/ trajanje [h]	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje	Prednost pred predhodnikom
loratadin	7,8	2/24	10 mg /1x dnevno	-
desloratadin	27	2/24	5 mg /1x dnevno	½ odmerka glede na loratadin - manj stranskih učinkov?
cetirizin	6,5-10	1/24	5-10 mg/1x dnevno	bolj polaren analog hidrosizina, manj ČŽS učinkov
levocetirizin	7 ± 1,5	1/24	5 mg /1x dnevno	levosučni enantiomer cetirizina, ½ odmerka
feksofenadin	14,4	2/24	60 mg /2x dnevno 120 ali 180 mg /1x dnevno	ni učinka na hERGkalijeve kanalčke
rupatadin	5,9	1/24	10 mg /1x dnevno	derivat loratadina s hitrejšim začetkom delovanja
bilastin	9,3	1/24	20 ali 40 mg/1x dnevno	strukturno podoben feksofenadinu, nizka toksičnost, ne interagira s CYP450

zaradi odplavljanja učinkovine iz nosne sluznice. Novejši učinkovini med topikalnimi antihistaminiki sta alkaftadin in bepotastin (22).

2.3 Terapevtska uporabnost antagonistov H₁ histaminskih receptorjev

Antagonisti H₁ histaminskih receptorjev (antihistaminiki) zmanjšujejo simptome rinitisa, kot so srbenje nosu, voden izcedek iz nosu, kihanje in solzenje oči (23). Iz mehanizma sledi, da antagonisti H₁ receptorjev najbolje zavirajo simptome alergijske reakcije, če jih apliciramo pred stikom z alergenom, saj je ključno zaviranje perifernih učinkov histamina še preden do njih pride. V primeru hudih alergijskih reakcij, kot so anafilaksija in angioedem, učinek antihistaminikov ne zadostuje, zato je potrebna aplikacija adrenalina in/ali lokalnih ali sistemskih kortikosteroidov (3).

Prva generacija antagonistov H₁ histaminskih receptorjev se je pojavila v terapiji alergijskega rinitisa pred več kot pred 50-imi leti (3). Njihovo uporabo so omejevali razmeroma pogosti stranski učinki, kot so somnolenca ter zmanjšanje psihofizičnih sposobnosti kot posledica centralnih antiholinergičnih in antihistaminergičnih učinkov (24). Predstavniki 1. generacije, predvsem antihistaminiki piperazinskega tipa (ciklizin, klorciklizin, meklizin, buklizin in hidrosizin) so posledično uporabni proti morski boleznini, saj imajo ugoden centralni učinek proti vrtoglavici slabosti in bruhanju. Antihistaminiki 2. generacije so novejši učinkovine z bistveno večjo selektivnostjo za periferne receptorje H₁, saj slabo prehajajo hematoencefalno bariero ter ne delujejo ali v manjši meri delujejo na holinergične receptorje. Omenjena selektivnost bistveno zmanjša pojav neželenih učinkov, medtem ko še vedno zagotavlja učinkovito lajšanje simptomov alergijskega rinitisa. Ravno zaradi tega so zdravila 1. izbora za terapijo blagih in srednje intenzivnih simptomov alergijskega rinitisa ter v kombinaciji z nazalnimi kortikosteroidi za terapijo hujših oblik alergijskega rinitisa. Zaradi pomanjkanja dekongestivnega učinka se antihistaminiki pogosto kombinirajo z nazalnimi dekongestivi z delovanjem na adrenergične receptorje. Antihistaminiki so dokazano učinkovitejši od kromoglikata ali nedokromila v terapiji alergijskega rinitisa. Obstajajo trdni dokazi o njihovi učinkovitosti na temelju obsežnih kliničnih študij (23). Občasno slabši terapevtski učinek antihistaminikov je povezan z dejstvom, da ob alergijski reakciji sočasno deluje veliko dejavnikov vnetja kot so npr. levkotrieni, zato je smotrna sočasna terapija z antagonisti levkotrienskih receptorjev, ki so terapevtsko ekvivalentni antihistaminikom (25). Za težje primere alergijskega rinitisa uporabljajo

lokalne ali redkeje sistemske kortikosteroide (3, 15). Čeprav poročajo o uporabi antihistaminikov za odpravljanje simptomov infekcij zgornjega respiratornega trakta (npr. v terapiji prehlada), pri otitisih in sinusitisih ter tudi pri astmi, literatura tega ne podpira v celoti, vendar obstajajo razlike med avtorji (23). Tako so v klinični študiji ob sočasni terapiji alergijskega rinitisa in astme s kortikosteroidi ali/in antihistaminiki ugotovili, da se zmanjša pogostost hudih napadov astme in zato potreba po hospitalizaciji (26).

V Republiki Sloveniji so trenutno registrirani pripravki z naslednjimi antihistaminiki: dimenhidrinat, klemastin, dimetinden, tietilperazin, cetirizin in njegov levosučni evtomer levocetirizin, feksofenadin, loratadin in njegov metabolit desloratadin ter rupatadin (27). Med topikalnimi antihistaminiki sta registrirana azelastin in levokabastin. Po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), je v letu 2011 bil daleč najpogosteje predpisovan loratadin (5.053.632 DDD; »defined daily dose« ali definiran dnevni odmerek), nato desloratadin (3.625.140), cetirizin (1.887.672) in levocetirizin (1.879.880) (podatki ZZZS). Pri tem velja omeniti, da klinične študije, ki so primerjale različne antihistaminike 2. generacije, dokazujejo njihovo terapevtsko ekvivalentnost, saj ni opaziti signifikantnih razlik v učinkovitosti odpravljanja simptomov alergijskega rinitisa med posameznimi predstavniki (15, 22). Izbira antihistaminika 2. generacije je tako prepuščena zdravnikovi odločitvi predvsem z vidika varnosti oz. potencialnih stranskih učinkov, farmakokinetičnih parametrov in dostopnosti zdravila.

3 Antagonisti levkotrienskih receptorjev

Antagonisti levkotrienskih receptorjev so novejši učinkovine indicirane predvsem v terapiji astme, po novih smernicah pa je montelukast indiciran v terapiji tako senenega nahoda kot celoletnega alergijskega rinitisa (28).

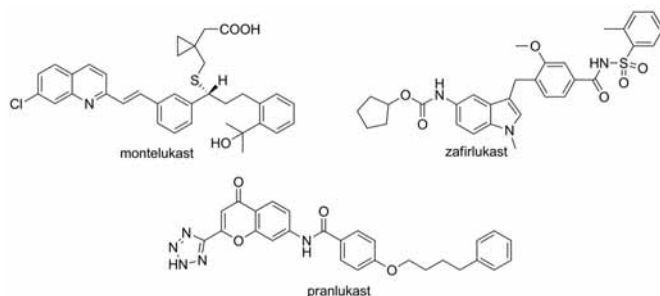
3.1 Mehanizem delovanja antagonistov levkotrienskih receptorjev

Levkotrieni (LTC₄, LTD₄ in LTE₄) so vnetni mediatorji, ki nastajajo iz arahidonske kisline po 12- ali 5-lipooksigenazni poti predvsem v aktiviranih celicah imunskega sistema, kot so nevtrofilci, makrofagi, eozinofilci, bazofilci in mastociti (29). Vežejo se na vsaj 2 podtipa levkotrienskih receptorjev CysLT₁ in CysLT₂, med katerimi je

pomembnejši CysLT1. CysLT1 receptor je metabotropni receptor sklopljen s proteinom G, ki aktivira adenilatno ciklazo in zato ob poveča znotrajcelično koncentracijo sekundarnega prenašalca cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP). Aktivacija levkotrienskih receptorjev tako povzroča krčenje gladkih mišic bronhijev, izločanje sluzi v sluznici zgornjih dihal, edem dihalnih poti, migracijo eozinofilcev in sledečo poškodbo na sluznici dihal. Z zaviranjem 5-lipooksigenazne poti (zaviralec zileuton) ali antagonizmom na levkotrienskih receptorjih CysLT1 tako zaviramo zgoraj omenjene procese, kar je ugodno v terapiji astme in/ali alergijskega rinitisa, bronhospazma povzročene s povišano telesno aktivnostjo in urtikarije (29). Zaradi omenjenega mehanizma delovanja je ugodno, če zdravljenje začnemo pred nastopom rinitisa in/ali akutnih epizod astme.

3.2 Predstavniki antagonistov levkotrienskih receptorjev

Poznamo 3 predstavnike antagonistov levkotrienskih receptorjev; montelukast, zafirlukast in pranlukast (Slika 4). Slednji je registriran le na Japonskem (29), prva dva pa sta registrirana tudi v Republiki Sloveniji (27).



Slika 4. Strukturne formule antagonistov levkotrienskih receptorjev.

Figure 4. Structural formulae of leukotriene receptor antagonists.

Poročajo, da so vsi trije predstavniki ekvivalentni po svoji učinkovitosti, a obstajajo ključne razlike v jakosti delovanja in v farmakokinetičnih lastnostih (30, 31). Iz podatkov v Preglednici 3 lahko zaključimo, da montelukast omogoča le 1-krat dnevno odmerjanje, kar je ugodno s stališča compliance. Poleg tega je doseganje ustreznih plazemskih nivojev pri pranlukastu bolj podvrženo dnevnim fluktuacijam (31).

Preglednica 3: Farmakokinetični in farmakodinamični parametri izbranih antagonistov levkotrienskih receptorjev (28, 30, 31, 32).

Table 3: The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected leukotriene receptor antagonists (28, 30, 31, 32).

Učinkovina	T _{1/2} [h]	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje
zafirlukast	12-20	20 mg/2x dnevno
montelukast	2,7-5,5	4, 5, 10 mg /1x dnevno
pranlukast	1,5	225 mg/2x dnevno

3.3 Terapevtska uporabnost antagonistov levkotrienskih receptorjev

Antagonisti levkotrienskih receptorjev so novejšje učinkovine indicirane predvsem v terapiji astme, po novih smernicah pa je montelukast indiciran tudi v terapiji tako senenega nahoda kot celoletnega alergijskega rinitisa, kar pa ne velja za zafirlukast in pranlukast (28). V Republiki Sloveniji je v letu 2011 bil montelukast po porabi daleč pred zafirlukastom (120.930 proti 603 DDD, podatki ZZS). Poleg 1-krat dnevnega odmerjanja in širšega nabora indikacij, je ugodna lastnost montelukasta tudi relativna odsotnost stranskih učinkov (28). Montelukast je v terapiji alergijskega rinitisa po učinkovitosti ekvivalenten antagonistu H₁ histaminskih receptorjev. Ker je primarno indiciran v terapiji astme, ga nekateri avtorji priporočajo v primeru sočasne astme in alergijskega rinitisa kot monoterapijo ali v kombinaciji z antagonistom H₁ histaminskih receptorjev (28). Kljub temu FDA ni ugodila vlogi Schering-Plough-a in Merck-a za trženje pripravka s kombinacijo učinkovin loratadin in montelukast za zdravljenje alergijskega rinitisa (33).

4 Nazalni kortikosteroidi

Nazalni kortikosteroidi so učinkovine prvega izbora pri hujših oblikah alergijskega rinitisa ali dopolnilna terapija ob sočasni aplikaciji antagonistov H₁ histaminskih receptorjev (3).

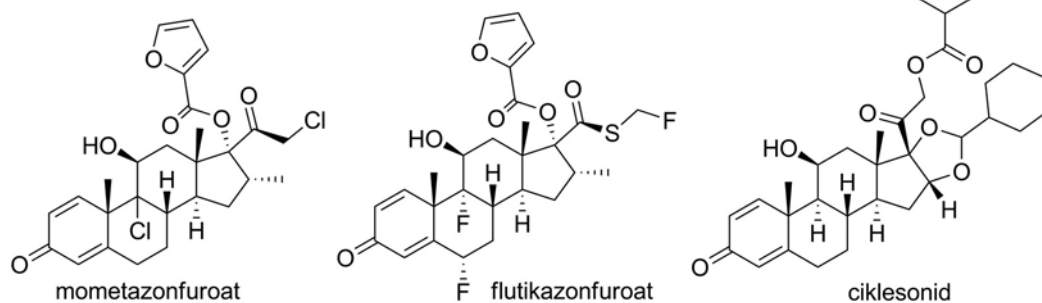
4.1 Mehanizem delovanja nazalnih kortikosteroidov

Kortikosteroidi ali glukokortikoidi so sintezni analogi kortizola, endogenega glukokortikoida, ki ga izloča nadledvična žleza. Spekter učinkov kortizola je obsežen, saj deluje sistemsko na številne metabolne, imunske, kardiovaskularne, razvojne in homeostatske mehanizme (34). Kortizol in njegovi sintezni analogi izražajo svoje učinke preko vezave na glukokortikoidne receptorje; gre za citosolne ali jedrne proteine, ki po vezavi kortikosteroidov dimerizirajo in sodelujejo pri regulaciji genske transkripcije. Zaradi omenjenega mehanizma učinek kortikosteroidov nastopi šele nekaj ur po aplikaciji, a je zato dolgotrajen. V terapiji alergijskega rinitisa izkoriščamo imunosupresivno in protivnetno delovanje kortikosteroidov. Njihov imunosupresivni učinek pri alergijskem rinitisu je povezan predvsem z zaviralnim delovanjem na migracijo eozinofilcev in ostalih celic vnetnega odgovora, poleg tega pa zavirajo izločanje vnetnih citokinov, ki vodijo v zmanjšan humoralni odziv (3). Njihovo protivnetno delovanje je povezano z zmanjšano ekspresijo ciklooksigenaze in s povečano ekspresijo lipokortina-1, ki deluje zaviralno na sproščanje arahidonske kisline iz fosfolipidov ter tako po dveh poteh zavirajo biosintezo prostaglandinov in levkotrienov (34).

4.2 Predstavniki nazalnih kortikosteroidov

Kortikosteroidi so dolgo časa znane učinkovine, novejši kortikosteroidi pa temeljijo na tvorbi estrov že znanih učinkovin. Tako sta flutikazon furoat in mometazon furoat estra flutikazona in mometazona s furan-2-karboksilno kislino (Slika 5).

Omenjena estra sta metabolno stabilna z nizko stopnjo systemskega učinka po nazalni aplikaciji. Ciklesonid je predzdravilo, s katerim so zmanjšali pojavnost systemskih stranskih učinkov na naslednji način: ciklesonid je izrazilo lipofilen, zato se ob prehodu v plazmo močno veže



Slika 5: Strukturne formule novjših kortikosteroidov.

Figure 5: Structural formulae of recent corticosteroids.

na plazemske proteine in težko oddifundira, v nosni sluznici pa se lokalno ob delovanju esteraz v epitelijalnih celicah sprosti njegov metabolit desciklesonid (35). Najnovejši kortikosteroid ciklesonid je na področju EU bil prvič registriran leta 2004 v Veliki Britaniji za terapijo obstruktivnih pljučnih bolezni, leta 2006 pa je bil v ZDA registran za terapijo alergijskega rinitisa v obliki nazalnega aerosola (36).

Preglednica 4: Farmakokinetični in farmakodinamični parametri izbranih kortikosteroidov (27, 28, 37).

Table 4: The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected corticosteroids (27, 28, 37).

Učinkovina	Jakost – večkratnik učinka hidrokortizona	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje
flutikazon	12-20	0,4 mg/1x ali 2x dnevno
flutikazon furoat	3000	27,5-55 µg/1x dnevno
mometazon furoat	~100	50-100 µg/1x dnevno
budezonid	~100	50-100 µg/1x ali 2x dnevno
ciklesonid	1200	40, 80, 160 µg/1x dnevno

V razvoju so selektivni agonisti glukokortikoidnih receptorjev za topikalno aplikacijo, ki bi ob enaki jakosti učinka kot kortikosteroidi imeli manj stranskih učinkov. Učinkovina maprakorat je selektiven agonist glukokortikoidnih receptorjev v 2. fazi kliničnih testiranj (38).

4.3 Terapevtska uporabnost nazalnih kortikosteroidov

Nazalni kortikosteroidi so najučinkovitejša alternativa pri odpravljanju simptomov alergijskega rinitisa. Lahko jih uporabljamo neprekinjeno za preventivo ali na osnovi potrebe, pri čemer zadnji način uporabe ni tako učinkovit (39). Študije štirih različnih nazalnih kortikosteroidov (budezonid, flutikazon propionat, mometazon furoat, triamcinolon acetamid) niso dokazale signifikantnih razlik pri učinku odpravljanja simptomov alergijskega rinitisa, četudi obstajajo razlike v jakosti delovanja (39). Ob upoštevanju 1-krat dnevnega odmerjanja je pojavnost stranskih učinkov majhna, pa vendar moramo biti pozorni na tanjšanje nosne sluznice in možnost predrtja nosnega septuma (3). Zaradi tega svetujejo uporabo nazalnih kortikosteroidov v omejenem času od 5-7 dni, oziroma le ob pojavu hudih simptomov alergijskega rinitisa. V Republiki Sloveniji so registrirani pripravki za nazalno uporabo z naslednjimi učinkovinami: budezonid, flutikazon, flutikazonfuroat in mometazon (27).

Po podatkih ZZS se največ predpisuje zdravilo z mometazonom, opazen pa je trend naraščanja porabe zdravila s flutikazonfuroatom.

5 Antibiotiki za zdravljenje okužb nosu, obnosnih votlin, ušes in grla

Bakterijska vnetja nosu in obnosnih votlin, ušesa in grla zdravimo z antibiotiki. Okužbe lahko povzročijo tako po Gramu pozitivne in negativne bakterije, zato se ambulatno prepisujejo širokospektralni antibiotiki, ob pojavu rezistentnih sevov pa svetujejo izbiro antibiotika na osnovi antibiograma iz brisa sluznic (6).

5.1 Predstavniki antibiotikov

Pri zdravljenju bakterijskih vnetij nosu in obnosnih votlin, ušesa in grla pogosto predpisujejo znane antibiotike iz skupine penicilinov (amoksicilin, amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino), tetraciklinov (doksiciklin), makrolidov (eritromicin, azitromicin, klaritromicin), ketolidov (telitromicin), cefalosporinov (cefepodoksime, cefprozil, cefuroksim aksetil, cefdinir) in fluorokinolonov (ciprofloksacin, gatifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin) (8). Novejše učinkovine v terapiji od leta 2000 so predstavljene v Preglednici 5 in vključujejo: linezolid, telitromicin, daptomicin, tigeciklin, retapamulin, ceftobiprol, telavancin, besifloksacin in ceftarolin fosamil (40, 41). Med temi učinkovinami je le telitromicin bil eksplicitno indiciran v terapiji sinuzitisa (FDA je to indikacijo umaknila) (40), pri ostalih pa indikacije večinoma obsegajo okužbe kože, mehkih tkiv in pljučnice. Kljub temu lahko pričakujemo, da se bo pri večini omenjenih antibiotikov razširilo terapevtsko področje, saj ima večina učinkovin ugodne farmakokinetične lastnosti, kar omogoča njihovo sistemsko rabo za zdravljenje infekcij na različnih anatomsko oddaljenih področjih telesa.

Od omenjenih novjših antibiotikov sta le telitromicin in linezolid registrirana v Republiki Sloveniji (27).

5.2 Terapevtska uporabnost antibiotikov

Akutne okužbe zgornjih dihal so predvsem virusnega izvora, poškodovana sluznica pa predstavlja dobro osnovo za naknadni razvoj bakterijskih okužb (8, 42). Pri tem je izjemnega pomena pravilna diagnoza, vendar ločevanje med virusno in bakterijsko okužbo ni enostavno, parv tako je težavno ločevanje otroškega infekcijskega in alergijskega rinitisa. Ob pravilni diagnozi svetujejo v ZDA terapijo s širokospektralnimi penicilini, tudi s doksiciklinom in kombinacijo

Preglednica 5: Izbrani novejši antibiotiki (27, 40, 41).

Table 5: Selected new antibiotics (27, 40, 41).

Učinkovina	Leto 1. registracije (EMA ali FDA)	Farmakološko-kemijska skupina	Dnevni odmerek (DDD)/odmerjanje	Indikacija	Spekter
linezolid	2000	oksazolidinon	1200 mg/2x dnevno	okužbe kože, mehkih tkiv, pljučnice	večina G+ bakterij, tudi MRSA, VRE
telitromicin	2001	ketolid	800 mg/1x dnevno	akutni sinusitis, respiratorne infekcije	večina G+ in nekatere G- bakterije
daptomicin	2003	lipopeptid	4-6 mg/kg /1x dnevno	okužbe kože, mehkega tkiva, endokarditis	G+ bakterije, tudi MRSA, VRE
tigeciklin	2005	tetraciklin	100 mg bolus + 50 mg/2x dnevno IV	okužbe kože, abdominalna	zelo širokospektralni, večina G+ in G- bakterij
retapamulin	2007	pleromutilin	topikalna aplikacija/2x dnevno	okužbe kože, impetigo	večina G+ bakterij, tudi MRSA,
doripenem	2007	karbapenem	500 mg/3x dnevno IV	abdominalne infekcije, pljučnice, infekcije urinarnega trakta	zelo širokospektralni, večina G+ in G- bakterij
ceftobiprol	2008, umaknjen s trga	cefalosporin 5. generacije	/	/	širokospektralni, večina G+ (tudi MRSA) in nekatere G- bakterije
telavancin	2009	lipoglikopeptid	10 mg/kg /1x dnevno IV	okužbe kože in podkožja	G+ bakterije, tudi MRSA
besifloksacin	2009	fluorokinolon	oftalmološka uporaba/kapljice za oči	okužbe oči - konjuktivitis	večina G+ in nekatere G- bakterije
ceftarolin (fosamil)	2010	cefalosporin 5. generacije	400-600 mg/2x dnevno IV	okužbe kože, pljučnice	širokospektralni, večina G+ (tudi MRSA) in G- bakterij

sulfametoksazol-trimetoprim. Slednja je pri nas indicirana za infekcije urogenitalnega trakta. V primeru perzistentnih okužb se svetuje sprememba antibiotika na osnovi antibiograma, pri čemer svetujejo azitromicin, levofloksacin ali visoke odmerke kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline (8). Posebna previdnost je potrebna pri rabi antibiotikov zaradi razvoja rezistence, zaradi česar so predstavljene novejši učinkovine zadnja obrambna vrsta pred okužbami z rezistentnimi sevi.

6 Zaključek

V tekočem spomladanskem času sta alergijski ali infekcijski rinitis zelo pogosti obolenji. S tem namenom so bile predstavljene novejši učinkovine s povdankom na terapiji alergijskega rinitisa z določenimi parametri, ki lahko olajšajo izbiro primerne terapije. Predstavljeni so bili uveljavljeni in tudi novejši antibiotiki, ki bodo šele našli svoje mesto v terapiji nosu, obnosnih votlin, ušesa in grla.

7 Literatura

- Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga 1984: 90-108.
- Plaut M, Valentine MD. Allergic Rhinitis. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1934-1944.
- Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R. Ear, Nose and Throat Diseases. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1994: 207-253.
- Bruni FM, De Luca G, Venturoli V, Boner AL. Intranasal Corticosteroids and Adrenal Suppression. Neuroimmunomodulation 2009; 16: 353-362.
- Viva: Alergijski rinitis. Dostopno na: <http://www.viva.si/Bolezni/Alergije/4021/Alergijski-rinitis>.
- Viva: Vnetje sinusov. Dostopno na: <http://www.viva.si/Uho-grlo-nos-Otorinolaringologija/2355/Vnetje-sinsov>.
- Gwaltney JM Jr, Sydnor AJ Jr, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1981; 90: 68-71.
- Picirillo JF. Acute Bacterial Sinusitis. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 902-910.

- Viva. Vnetje ušesa. Dostopno na: <http://www.viva.si/Uho-grlo-nos-Otorinolaringologija/2410/Vnetje-ušesa?index=3>.
- Hendley JO. Otitis Media. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1169-1174.
- Slovenski medicinski e-slovar. Elektronska izdaja v1.0. Lek d.d., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.
- Viva. Vnetje ušesa. Dostopno na: <http://www.viva.si/Bolezni/Uho-grlo-nos-Otorinolaringologija/4476/Akutno-vnetje-grla-Laryngitis-acute>.
- In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 Ed. The McGraw-Hill Companies, 2011: Chapter 32.
- Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J. Allerg. Clin. Immunol. 2003; 112: 15-22.
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2203-2217.
- Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin. Experiment. Allergy 2002; 32(4): 489-498.
- Bronson J, Dhar M, Ewing W, Lonberg N. Chapter 26, To Market, To Market-2010. Annu. Rep. Med. Chem. 2011; 46: 433-502.
- Jáuregui I, García-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antépara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012; 8(1) :33-41.
- Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. Expert Opin. Pharmacother. 2006; 7: 1989-2001.
- Spletne strani proizvajalca bilastina, dostopno na: <http://www.faes.es/faes-farma.lasso?LANG=en&FA=a0e97f70983a4b24>.
- Roy M, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. Circulation. 1996 Aug 15;94(4):817-23.
- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 128: 1139-1150.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108: Suppl 5:S147-S334.
- Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: S622-7.
- Meltzer EO, Malstrom K, Lu S et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 917-922.

26. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennesy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 415-419.
27. Pečar-Čad S. Register zdravil Republike Slovenije XII. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2010.
28. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 122: S1-S84.
29. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1841-1854.
30. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;106(3): 500-506.
31. Brocks DR, Upward JW, Georgiou P e tal. The single and multiple dose pharmacokinetics of pranlukast in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 51: 303-308.
32. Odmerjanje pranlukasta. Dostopno na: <http://www.rad-ar.or.jp/siori/english/kekka.cgi?n=1410>.
33. Merck, objava za javnost: Schering-Plough/Merck Pharmaceuticals Receives Not-Approvable Letter from FDA for Loratadine/Montelukast. Dostopno na: http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2008_0425.html.
34. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1711-1723.
35. Mutch, E; Nave R, McCracken N, Zech K, Williams FM. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73: 1657-1664.
36. FDA; FDA Approves New Treatment for Allergies. Dostopno na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108773.htm>.
37. New Perspectives on Nasal Corticosteroids. Medscape Allergy & Immunology © 2006 Medscape, LLC. Dostopno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/549744>.
38. Cavet ME, Harrington KL, Ward KW, Zhang JZ. Mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, inhibits hyperosmolar-induced cytokine release and MAPK pathways in human corneal epithelial cells". *Mol. vision* 2010; 16: 1791-1800.
39. Comparison of Once-Daily Intranasal Corticosteroids for the Treatment of Allergic Rhinitis: Are They All the Same? *Medscape General Medicine.* 2006; 8(1): 23. Dostopno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/521067>.
40. FDA portal – podatki o zdravilnih učinkovinah. Dostopno na: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>.
41. EMA portal – podatki o zdravilnih učinkovinah. Dostopno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=
42. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection. Dostopno na: <http://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>.