

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Wpływ leków stosowanych w alergicznym nieżycie nosa na ośrodkowy układ nerwowy

The effect of drugs used in allergic rhinitis on the central nervous system

Grzegorz Walkiewicz, Milena Jankowska, Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Oddział Nauk Biomedycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to powszechnie występujące schorzenie wywołane przez alergeny i nadmierną odpowiedź immunologiczną organizmu. Dotychczasowe terapie związane z ANN nie są wolne od efektów ubocznych, także tych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego. Głównymi symptomami zauważanymi podczas leczenia nieżytu nosa to: senność, sedacja, wysuszenie błony śluzowej, zmiany nastroju czy zaburzenia koncentracji i koordynacji ruchowej. Niniejsza praca ma charakter przeglądowy, w której podsumowano aktualny stan wiedzy na temat wpływu obowiązującego leczenia ANN na hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego.

SŁOWA KLUCZOWE

alergiczny nieżyt nosa, ośrodkowy układ nerwowy, leki przeciwalergiczne.

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is a common condition. It is associated with allergens and an excessive immune response of the body. Previous therapies associated with AR are not free of side effects, including those involving the central nervous system. The main symptoms observed during the treatment of rhinitis are: drowsiness, sedation, drying of the mucosa, mood changes or impaired concentration and coordination. This work is a review that summarizes the current state of knowledge about the effect of current AR treatment on the inhibition of central nervous system activity.

KEY WORDS

allergic rhinitis, central nervous system, antiallergic drugs.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak, Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Oddział Nauk Biomedycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, bud. II, kl. II, pok. 177,
e-mail: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl

WPROWADZENIE

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zależne od immunoglobuliny E zapalenie błony śluzowej nosa, które powstaje w wyniku ekspozycji na alergen. Alergiczny nieżyt nosa jest przewlekłym schorzeniem, które według Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) dotyka ok. 40% populacji świata, w tym 23–30% populacji europejskiej. Według polskich badań epidemiologicznych „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP) w Polsce na ANN choruje prawie 9 milionów mieszkańców [1, 2]. Rozprzestrzenione komórki T typu 2 (Th2) po aktywacji powodują typowe objawy alergii: swędzenie, przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa. Symptomy te przekładają się także na obniżenie jakości życia, co wpływa na sen, aktywność społeczną i funkcje psychomotoryczne [3]. Leczenie ANN opiera się na usuwaniu lub unikaniu alergenów, immunoterapii, farmakoterapii oraz interwencji chirurgicznej. W leczeniu farmaceutycznym stosuje się głównie leki przeciwhistaminowe, a także antagonistów receptorów leukotrienowego, środki zwężające naczynia krwionośne oraz donosowe glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym [4].

KLASYFIKACJA ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA I DIAGNOSTYKA

Alergiczny nieżyt nosa klasyfikowany jest głównie jako wieloletni, objawiający się przez cały rok, lub sezonowy, występujący w określonym sezonie. Nie wszyscy chorzy wpasowują się do tego schematu, ponieważ niektóre alergeny, w tym pyłki, mogą być wieloletnie w cieplejszym klimacie, a sezonowe w chłodniejszych klimatach. Ze względu na tę rozbieżność ANN jest klasyfikowany na podstawie czasu trwania objawów (okresowy lub przewlekły) i ich ciężkości (łagodny, umiarkowany, ciężki) (ryc. 1) [5].

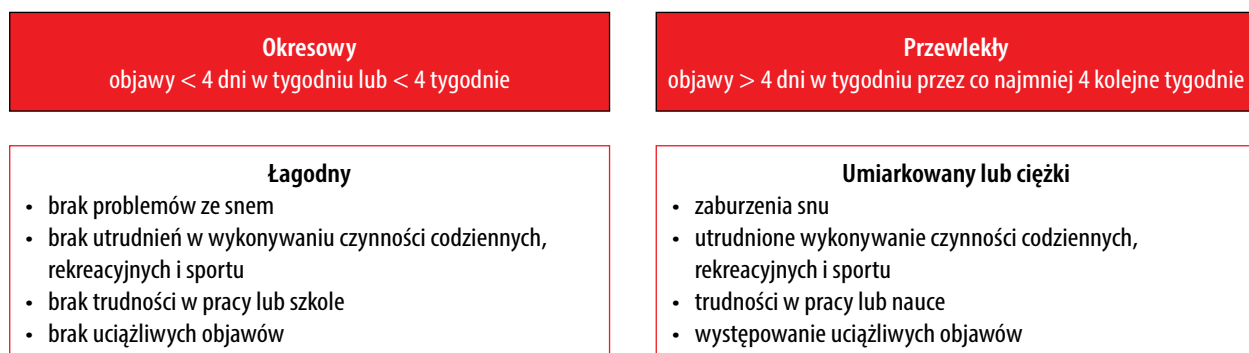
Początkowy etap procesu diagnostycznego stanowi zapoznanie się z historią kliniczną pacjenta oraz badanie lekarskie. Diagnoza opiera się na pobraniu rozmazu z nosa,

gdzie wydzielina jest badana pod mikroskopem, a także na wykonaniu testów alergicznych na skórze, które pozwalają na wykrycie obecności przeciwciał przeciwko konkretnemu alergenowi. Na potwierdzenie wystąpienia ANN wykonuje się również badanie zatok za pomocą tomografii komputerowej [6].

MEDIATORY REAKCJI ZAPALNEJ W ALERGICZNYM NIEŻYCIE NOSA I OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

W reakcjach alergicznych w nosie pośredniczą odpowiedzi antygen-przeciwciało, gdy alergeny oddziałują ze specyficznymi cząsteczkami immunoglobuliny E (IgE) związanymi z nosowymi komórkami tuczными i bazofilami. U alergików liczba tych komórek i ich reaktywność są zwiększone. Podczas inhalacji alergeny unoszące się w powietrzu dostają się do nosa i są przetwarzane przez limfocyty, które wytwarzają IgE swoiste dla antygeny, tym samym uwrażliwiając gospodarza na te czynniki. Po ponownej ekspozycji IgE związana z komórkami tuczными wchodzi w interakcje z alergenem, wyzwalając uwalnianie mediatorów stanu zapalnego w nadmiernych ilościach, co powoduje różne zmiany patologiczne i nasilenie objawów ANN [7] (tab. 1).

Po ekspozycji na alergen obserwuje się reakcje natychmiastowe i późne. Natychmiastowa reakcja zachodzi w ciągu kilku sekund do kilku minut, co powoduje szybkie uwolnienie wstępnie uformowanych mediatorów i nowo wytworzonych mediatorów z kaskady kwasu arachidonowego, gdy błona komórek tucznych jest zaburzona. Te mediatory natychmiastowej nadwrażliwości obejmują histaminę, niektóre leukotrieny, prostaglandynę D2, tryptazę i kininy [8]. Ponadto stwierdzono, że komórka tuczna jest źródłem kilku cytokin, które prawdopodobnie są związane z przewlekłością zapalenia błony śluzowej, która charakteryzuje alergiczny nieżyt nosa. Stymulacja nerwów czuciowych powoduje swędzenie, a kichanie następuje poprzez stymulację odruchową odprowadzających szlaków błędnych. Substancja neu-



RYCINA 1. Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa według czasu trwania i nasilenia objawów

TABELA 1. Zmiany patologiczne i objawy alergicznego nieżytu nosa wraz z ich mediatorami reakcji zapalnej wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy

Objaw	Zmiana patologiczna	Mediator
świąd	stymulacja nerwów czuciowych	histamina (H1), prostaglandyny
niedrożność nosa	obrzęk błony śluzowej z powodu przepuszczalności naczyń i rozszerzenia naczyń krwionośnych	histamina (H1), kininy, TNF- α , leukotrieny (LTC, LTD, LTE), peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP), białka powierzchniowo czynne (SP)
kichanie	stymulacja nerwów czuciowych	histamina (H1), leukotrieny (LTC, LTD, LTE)
nieżyt nosa	zwiększone wydzielanie śluzu	histamina poprzez odruch muskarynowy, leukotrieny (LTC, LTD, LTE), białka powierzchniowo czynne (SP), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)
nadwrażliwość i długotrwałe przekrwienie	reakcja późnej fazy	czynniki prozapalne, eikozanoidy, czynniki chemoaktywne, interleukiny: IL-1, IL-5, IL-6, IL-12, TNF- α , czynnik aktywujący płytki krwi (PAF)

ropeptydowa P i związany z genem kalcytoniny peptyd z nieadrenergicznych, niecholinergicznych nerwów wpływają bezpośrednio na obrzęk naczyniowy i poprzez modulację napięcia współczulnego [9]. Histamina powoduje nieżyt nosa, swędzenie, kichanie i niedrożność, przy czym niedrożność jest tylko częściowo blokowana przez czynniki blokujące H1 lub H2 [10]. Niedrożność nosa jest również powodowana przez kininy, prostaglandynę D2 i leukotrieny C4/D4. Kininy, gdy są podawane bezpośrednio, powodują raczej ból niż swędzenie. Te mediatory zapalne przyczyniają się również do rozszerzenia naczyń krwionośnych, zwiększonej przepuszczalności naczyń i wytwarzania zwiększonych wydzielin nosowych [11].

Niektóre cytokiny biorące udział w patofizjologii alergicznego nieżytu nosa, takie jak IL-1 β i TNF, indukują neurotoksyczność poprzez podwyższone wytwarzanie glutamianu, co powoduje śmierć komórek neuronalnych oraz tak zwaną ekscytotoksyczność [12]. Poza mózgiem IL-1 β jest wielofunkcyjnym regulatorem odpowiedzi zapalnej. Wśród niezliczonych działań IL-1 β steruje wydzielaniem białek ostrej fazy z wątroby, rekrutuje neutrofile, stymuluje proliferację i różnicowanie komórek B i T oraz stymuluje uwalnianie hormonów z osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. IL-1 β jest w stanie wywołać wszystkie klasyczne objawy ostrego obwodowego zapalenia, gdy poziomy w krążeniu wzrosną do zaledwie 10 ng/kg [13]. Podwyższenie poziomu IL-1 β w mózgu powinno być wiarygodnym biomarkerem dla zapalenia neurologicznego [14]. Pomiar IL-1 β wraz z kilkoma innymi prozapalnymi cytokinami kluczowymi w przebiegu nieżyty nosa, takimi jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), IL-6 i IL-12, cytowano jako dowód patologicznego zapalenia neurologicznego w spektrum zaburzeń, w tym autyzmu, schizofrenii, choroby Alzheimera (AD) oraz depresji [15–18].

LEKI STOSOWANE W PRZEBIEGU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

Obecnie stosuje się wiele leków do leczenia ANN, do których zalicza się: leki przeciwhistaminowe, antagonistów receptora leukotrienowego, doustne i donosowe glikokortykosteroidy (tab. 2) [19].

Leki przeciwhistaminowe, które blokują receptor H1 typu 1 (H₁-blokery), są najskuteczniejsze u pacjentów z objawami histaminozależnymi wraz ze współtowarzyszącymi objawami ze strony oczu [4]. Pierwsze na rynek zostały wprowadzone leki przeciwhistaminowe I generacji. Mają one działanie depresyjne, uspokajające, a nawet otepiające. Są one nieselektywne, ponieważ blokują zarówno receptor H₁, jak również, po przejściu przez barierę krew–mózg, receptory serotoninerdyczne, cholinergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne. Do leków przeciwhistaminowych I generacji zalicza się m.in. klemastynę, mepiraminę. Leki przeciwhistaminowe II generacji wykazują powinowactwo tylko do receptora H₁. Charakteryzują się dłuższym okresem półtrwania, a także mają mniejszą zdolność do przechodzenia przez barierę krew–mózg. Do leków przeciwhistaminowych II generacji należą m.in. cetyryzyna, azelastyna [4, 20].

PRZENIKANIE LEKÓW NA ALERGICZNY NIEŻYT NOSA PRZEZ BARIERĘ KREW–MÓZG (BBB)

Goldman udowodnił, że barwnik wstrzyknięty do krwiobiegu szczura zabarwił całe ciało, z wyjątkiem mózgu i rdzenia kręgowego [21]. Dzieje się tak, ponieważ większość narządów organizmu jest perfundowana przez naczynia włosowate wyściełane komórkami śródbłonna. Komórki te zbudowane są z porów, które pozwalają na szybki przepływ małych molekuł do płynu śródmiąższowego organów z układu krążenia. W śródbłonce naczyń

TABELA 2. Leki stosowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa [19]

Leki stosowane w leczeniu ANN	Mechanizm działania	Przykłady
doustne leki przeciwhistaminowe	hamują interakcję histaminy z receptorami H1; przy wysokich stężeniach mikromolarnych mogą również hamować stymulowane histaminą uwalnianie cytokin oraz hamować lub antagonizować inne mediatory reakcji alergicznych	loratadyna, cetyryzyna, desloratadyna, ilewocetyryzyna
antagoniści receptora leukotrienowego	wpływają na aktywność leukotrienów cysteinylowych powiązanych z wytwarzaniem śluzu, przekrwieniem nosa i rekrutacją komórek zapalnych, która charakteryzuje ANN	montelukast, zafirlukast, pranlukast
donosowe leki przeciwhistaminowe	wykazują aktywność antagonistyczną wobec H1; działają stabilizująco na komórki tuczne, przeciwapalne i antyleukotrienowe; ich działanie neutralizuje wzrost przepuszczalności naczyń i wycieku płynu włóscinkowego	azelestyna, lewokabastyna, olopatadyna
donosowe glikokortykosteroidy	hamują rekrutację makrofagów, komórek Langerhansa, komórek T, komórek tucznych i eozynofiliów do błony śluzowej nosa; jest to najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem ekspresji ICAM-1 na komórkach nabłonka nosa	beklometazon, budesonid, flutykazon, mometazon

mózgu i rdzeniu kręgowym brakuje tych porów, ponieważ komórki śródbłonka naczyń włosowatych mózgu są uszczelnione przez ciągłe ścisłe połączenia, powstałe w wyniku interakcji kilku białek transbłonowych, które wystają i uszczelniają ścieżkę wewnątrzkomórkową. Tak więc BBB znacznie utrudnia wejście z krwi do mózgu praktycznie wszystkich cząsteczek, z wyjątkiem tych, które są małe i lipofilowe, lub tych, które dostają się do mózgu poprzez aktywny mechanizm transportowy, szczególnie z niezbędnymi składnikami odżywczymi, prekursorami i kofaktorami [21].

Leki przeciwhistaminowe I generacji cechują się słabą selektywnością receptorów i mogą nieselektywnie wiązać się m.in. z receptorami muskarynowymi (objawami są suchość błon śluzowych, zaburzenia oddawania moczu), serotyninowymi (objawem jest zwiększony apetyt), α -adrenergicznymi (objawami są tachykardia, zawroty głowy), a także z kanałami potasowymi serca. Leki te są lipofilowe i mogą swobodnie przenikać przez BBB, a dzięki przejściu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) blokują fizjologiczne działanie histaminy [22].

Właściwości fizykochemiczne glikokortykosteroidów sugerują, że mogą one szybko przenikać przez błony komórkowe. Założono, że łatwo przenikają do OUN poprzez bierną dyfuzję. Obecnie wiadomo, że glikokortykosteroidy oddziałują z transporterami glukozy w komórkach ludzkich czy transporterem wypływu i glikoproteiną P [23].

METABOLIZM LEKÓW NA ALERGICZNY NIEŻYT NOSA A OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Większość enzymów metabolizujących leki znajduje się w wątrobie, ale część z nich także w innych tkankach,

takich jak mózg [24]. Metabolizm oksydacyjny przez enzymy cytochromu p450 (CYPs) jest podstawową metodą metabolizmu leków. Są to enzymy monoooksygenazy obejmujące bardzo zróżnicowaną nadrodzinę hemoprotein. Duża część leków terapeutycznych działających na OUN jest metabolizowana przez CYP, głównie przez członków rodziny CYP2, do aktywnych lub nieaktywnych metabolitów [25].

W badaniu Saruwatari i wsp. zbadali znaczenie genotypu 2D6 cytochromu P450 (CYP) dla działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych H1 i poziomu sedacji. Ich wyniki sugerują, że obecność allelu CYP2D6*10 jest czynnikiem ryzyka rozwoju działań niepożądanych indukowanych przez H1-leki przeciwhistaminowe [26].

Okres półtrwania antyhistamin H1 w mózgu może być dłuższy niż w osoczu, dlatego konieczna jest ostrożność. Pomiar wysycenia receptora H1 (HIRO) od 3 do 23 godzin po podaniu uspokajających leków przeciwhistaminowych, difenhydraminy (50 mg) i ketotifenu (1 mg) wykazał, że ich okres półtrwania wynosił odpowiednio ok. 30 i 45 godzin. Okresy półtrwania tych leków w osoczu wynosiły 6 do 8 godzin [27]. Okresy półtrwania w mózgu były ok. 5 razy dłuższe niż w osoczu, co pokazuje, że okresy półtrwania w tkankach i we krwi mogą być różne. Uspokajające leki przeciwhistaminowe wpływają na okołodobowy cykl snu lub czuwania, co opóźnia pojawienie się snu REM podczas snu lub skraca czas snu, natomiast senność i upośledzenie działania obserwuje się następnego dnia jako skutek. Te obserwacje sugerują udział farmakokinetyki mózgu w uspokajającym działaniu tych leków [27].

Metabolizm glikokortykosteroidów jest ważnym elementem leczenia nieżyty nosa. Hormony steroidowe są biologicznie aktywnymi związkami, kontrolującymi wiele

procesów fizjologicznych poprzez hormonalne szlaki sygnałowe i przyczyniającymi się do regulacji transkrypcji P450 metabolizujących leki. Każda zmiana aktywności P450 wpływa na szybkość aktywacji lub inaktywacji leków. Narażenie na ksenobiotyki (leki, zanieczyszczenie środowiska) może powodować zmiany w funkcjonowaniu układu hormonalnego zarówno bezpośrednio jako agonistów lub antagonistów hormonów, jak i pośrednio zmieniać tempo metabolizmu hormonów, a także stężenie krążących hormonów. Modułacja ekspresji P450 przez ksenobiotyki może wpływać na dalszy metabolizm nie tylko obcych chemikaliów, lecz także hormonów steroidowych. Zaburzenia metabolizmu hormonów prowadzą do zaburzenia homeostazy organizmu, a także pośrednio do objawów ze strony układu nerwowego, takich jak bezsenność, agresja, depresja lub myśli samobójcze [28, 29].

STOSOWANIE LEKÓW NA ALERGICZNY NIEŻYT NOSA A WYSTĘPOWANIE OBJAWÓW ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

Alergiczny nieżyt nosa nie ogranicza się do objawów nosowych. W badaniu dotyczącym pacjentów z uporczywym alergicznym nieżytem nosa wykazano, że 74% ze 166 pacjentów miały objawy stresu psychologicznego związane z tą chorobą [30]. W innym badaniu stwierdzono, że synteza i wydzielanie cytokin, takich jak interleukina 2 (IL-2), IL-6 i interferon γ (IFN- γ), jest indukowany przez stres psychiczny [31]. Stres psychiczny prowadzi do nierównowagi dwóch grup komórek pomocniczych T: Th1 i Th2. Wzrost Th2 powoduje, że organizm jest bardziej podatny na alergeny, dlatego też rozwój alergicznego nieżytu nosa obejmuje aspekt zarówno biologiczny (alergen), jak i czynniki psychiczne (stres, lęk i depresja).

Nian-ShengTzeng i wsp. przeprowadzili badanie kohortowe z udziałem 186 588 pacjentów, z których 46 647 cierpiało na choroby alergiczne, natomiast 139 941 pacjentów dobrano jako grupę kontrolną pod względem płci i wieku. Zauważono, że u 5038 badanych z chorobami alergicznymi (10,8%) wystąpiły zaburzenia psychiczne w porównaniu z 9376 (6,7%) w grupie kontrolnej, ze statystycznie istotną różnicą ($p < 0,001$) [32]. W badaniu Kima i wsp. wykazali, że nawet po skorygowaniu o współistniejące choroby alergiczne czynniki, takie jak stres, depresyjny nastrój, myśli samobójcze oraz inne powody konsultacji psychologicznych, były skorelowane z ANN [33].

Coraz częściej stosowane ze względu na zwiększoną dostępność w Polsce w leczeniu chorób alergicznych są glikokortykosteroidy. W 2019 r. lek, którego substancją czynną jest glikokortykosteroid donosowy – mometazon, został wprowadzony do aptek przez dwie firmy.

Niestety nadużywanie tego rodzaju leków wiąże się z efektami ubocznymi, także tymi dotyczącymi OUN. Etiologia i patogeneza tych efektów dla mózgu są słabo poznane. Neuropsychiatryczne działania niepożądane glikokortykosteroidów są złożone, nieprzewidywalne i obejmują większość kategorii psychopatologii [34]. Efekty te są spowodowane szeroką ekspresją receptora glukokortykosteroidowego w mózgu, a ich długotrwała modulacja może prowadzić do zmian funkcjonalnych i anatomicznych, które mogą być odpowiedzialne za obserwowane skutki uboczne [35]. Występowanie i początek takich objawów są dość zmienne w zależności od różnych czynników i rodzajów badania. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: mania, depresja, stany psychotyczne lub mieszane, zaburzenia deficytu poznawczego i niewielkie zaburzenia psychiczne (drażliwość, bezsenność, lęk, labilny nastrój). U dzieci natomiast skutki te często objawiają się jako zmiany w zachowaniu [36, 37]. Dodatkowo nadmierne używanie glikokortykosteroidów wiąże się ze zmniejszeniem objętości i upośledzeniem funkcji hipokampa, a także problemami z pamięcią oraz uczeniem się [38].

Leki przeciwhistaminowe H1 powodują psychologiczne skutki uboczne, w tym halucynacje, niepokój, psychozy i stupor katatoniczny; jednak ich najbardziej rozpowszechnioną i poważną wadą jest sedacja [39]. Leki przeciwhistaminowe mogą powodować senność nawet u 25% dorosłych, szczególnie przy wysokich stężeniach w surowicy [40]. Bezpieczniejsze ze względu na wysoko ograniczony transport przez barierę krew-mózg są leki przeciwhistaminowe II generacji [41]. Wśród leków II generacji stosowanych w leczeniu nieżytu nosa są bilastyna, feksofenadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna i ebastyna. Loratadyna i desloratadyna, należące do typu grupy aminowej, wykazują aktywność antycholinergiczną, podczas gdy bilastyna, feksofenadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna i ebastyna należące do typu grupy karboksylowej, cechują się wysoką swoistością w stosunku do aktywności antagonistycznej wobec receptora H1. Na podstawie zajętości receptora H1 w mózgu, który jest wskaźnikiem właściwości uspokajających, feksofenadynę i bilastynę należące do grupy nieuspokajającej można wyróżnić jako „leki przeciwhistaminowe niepenetrujące”. Ponadto leki przeciwhistaminowe niepenetrujące mózgu nie mają właściwości uspokajających nawet w przypadku zastosowania dwukrotności zwykłej dawki, a zatem są uznawane za leki przeciwhistaminowe pierwszego rzutu w ANN [4].

Kolejną grupą leków stosowanych w przypadku nieżytu nosa są środki modyfikujące leukotrieny (LTMA), w tym montelukast, zafirlukast i zileuton, które są zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do leczenia astmy i ANN. Zdarzenia neuropsy-

chiatryczne związane ze środkami modyfikującymi leukotrieny zostały zaznaczone przy stosowaniu montelukastu [42], chociaż obecnie nie ma konkretnych danych potwierdzających szkodliwy wpływ LTMA na zdrowie psychiczne [43].

Leki znajdujące zastosowanie w leczeniu nieżyty nosa i o oddziaływaniu na układ nerwowy to donosowe leki obkurczające błonę śluzową nosa. Najczęściej stosowanym takim środkiem jest pseudoefedryna. Najpowszechniejsze skutki uboczne obejmują: nerwowość, bezsenność, drażliwość, ból głowy i kołatanie serca. Ponadto leki te mogą podnosić ciśnienie krwi, podwyższać ciśnienie śródgałkowe i nasilać niedrożność dróg moczowych [44]. Ponadto jeśli pacjenci będą nadal stosować po odstawieniu leki obkurczające błonę śluzową nosa przez kilka miesięcy, rozwinie się postać nieżyty nosa, która może być trudna do skutecznego leczenia [20].

PODSUMOWANIE

Większa liczba badań na temat działania leków stosowanych w leczeniu ANN wykazała, że leki te mają zdolność wpływania pośrednio lub bezpośrednio na OUN. Najbardziej niebezpieczne dla funkcjonowania ludzkiego mózgu są leki antyhistaminowe pierwszej generacji, chociaż jest to grupa leków już dawno wprowadzona na rynek, a ich funkcja oraz możliwe oddziaływania są bardzo dobrze udokumentowane. Widocznymi skutkami tego typu oddziaływań są objawy zaburzeń ze strony OUN u pacjentów, takie jak senność lub zmiany nastroju.

Łatwy dostęp do leków i często ich nadużywanie albo niestosowanie się do zaleceń farmaceuty lub lekarza skutkuje pogorszeniem efektu działania leków przeciwalergicznych. Z kolei ich nadużywanie, szczególnie widoczne na przykładzie leków obkurczających błonę śluzową nosa, takich jak pseudoefedryna, może prowadzić do nasilenia objawów ANN oraz występowania objawów ze strony układu nerwowego.

Pomimo znanych licznych działań niepożądanych stosowanie glikokortykosteroidów jest rozpowszechnione ze względu na szerokie spektrum wskazań klinicznych. Psychiatryczne działania niepożądane są niedoszacowane, dlatego nie zawsze jest możliwe określenie dawki skutecznej, a jednocześnie najbezpieczniejszej.

Rozwój ANN obejmuje zarówno aspekt biologiczny, jak i psychologiczny. Dotychczasowe leczenie ANN nie jest pozbawione silnego oddziaływania na układ nerwowy, a także ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych i psychotycznych u pacjentów.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Arcimowicz M. Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. *Alergia Astma Immunologia* 2016; 21: 33-43.
2. Yang S, Wu J, Zhang Q, et al. Allergic rhinitis in rats is associated with an inflammatory response of the hippocampus. *Behav Neurol* 2018; 8750464. doi: 10.1155/2018/8750464.
3. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int* 2017; 66: 205-19.
4. Kawachi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 213.
5. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14 Suppl 2: 31-41.
6. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, et al. Component-resolved diagnosis in allergic rhinitis and asthma. *J Appl Labor Med* 2019; 3: 883-98.
7. Kiboneka A, Kibuule D. The immunology of asthma and allergic rhinitis. *Rhinosisinusitis* 2019. doi: 10.5772/intechopen.86964.
8. Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (5 Suppl): S135-8.
9. Nowicki M, Ostalska-Nowicka D, Kondraciuk B, et al. The significance of substance P in physiological and malignant haematopoiesis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 749-55.
10. Raphael GD, Meredith SD, Baraniuk JN, et al. The pathophysiology of rhinitis. II. Assessment of the sources of protein in histamine-induced nasal secretions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 791-800.
11. Baraniuk JN. Alergiczny nieżyt nosa – współczesne poglądy na patofizjologię. *Alergia Astma Immunologia* 1998; 9.
12. Sarin S, Udem B, Sanico A, et al. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 999-1014.
13. Crown J, Jakubowski A, Gabrilove J. Interleukin-1: biological effects in human hematopoiesis. *Leuk Lymphoma* 1993; 9: 433-40.
14. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-147.
15. Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, et al. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 533-6.
16. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 40-5.
17. Barak V, Barak Y, Levine J, et al. Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6: 61-9.
18. Kim YK, Suh IB, Kim H, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107-14.
19. Bjermer L, Westman M, Holmström M, et al. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 24.
20. Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther* 2017; 178: 148-56.
21. Alavijeh MS, Chishty M, Qaiser MZ, et al. Drug metabolism and pharmacokinetics, the blood-brain barrier, and central nervous system drug discovery. *NeuroRx* 2005; 2: 554-71.
22. Hossenbaccus L, Linton S, Garvey S, et al. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 39.

23. Mason BL, Pariante CM, Jamel S, et al. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions. *Endocrinology* 2010; 151: 5294-305.
24. Miksys S, Tyndale RF. 2011 CCNP Heinz Lehmann Award paper: Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain. *J Psychiatry Neurosci* 2013; 38: 152-63.
25. Porcelli S, Fabbri C, Spina E, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 1101-15.
26. Saruwatari J, Matsunaga M, Ikeda K, et al. Impact of CYP2D6*10 on H1-antihistamine-induced hypersomnia. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 995-1001.
27. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7: e00499.
28. Dvorak Z, Pavek P. Regulation of drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes by glucocorticoids. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 621-35.
29. Monostory K, Dvorak Z. Steroid regulation of drug-metabolizing cytochromes P450. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 154-72.
30. Chen S, Qu SH, Zhang Y, et al. Impact of acupuncture for allergic rhinitis on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 372.
31. El Hennawi DEDM, Ahmed MR, Farid AM. Psychological stress and its relationship with persistent allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 899-904.
32. Tzeng NS, Chang HA, Chung CH, et al. Increased risk of psychiatric disorders in allergic diseases: a nationwide, population-based, cohort study. *Front Psychiatry* 2018; 9: 133.
33. Kim DH, Han K, Kim SW. Relationship between allergic rhinitis and mental health in the general Korean adult population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 49-54.
34. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (Suppl1): S94.
35. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
36. Sansone RA, Sansone LA. Allergic rhinitis: relationships with anxiety and mood syndromes. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8: 12-7.
37. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Pulido-Guillén NA. Rhinitis as an associated factor for anxiety and depression amongst adults. *Brazil J Otorhinolaryngol* 2017; 83: 432-8.
38. Conrad CD, McLaughlin KJ, Harman JS, et al. Chronic glucocorticoids increase hippocampal vulnerability to neurotoxicity under conditions that produce CA3 dendritic retraction but fail to impair spatial recognition memory. *J Neurosci* 2007; 27: 8278-85.
39. Simons FE. H1-receptor antagonists: safety issues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 481-8.
40. Simons FE, Simons KJ. H1 receptor antagonist treatment of chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 975-80.
41. Holmberg K, Pipkorn U, Bake B, et al. Effects of topical treatment with H1 and H2 antagonists on clinical symptoms and nasal vascular reactions in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1989; 44: 281-7.
42. Philip G, Hustad CM, Malice MP, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 699-706.e8.
43. Law SWY, Wong AYS, Anand S, et al. Neuropsychiatric events associated with leukotriene-modifying agents: a systematic review. *Drug Saf* 2018; 41: 253-65.
44. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.