

UTILIZAREA LORATADINEI (CLARITINA) ÎN TRATAMENTUL RINITEI ALERGICE PERENE

Diana Dumitrașcu*, Doina Verzea**, I. Itu**

REZUMAT

S-au luat în studiu bolnavi cu rinită cronică perenă, cu alergii la acarieni și mucegaiuri. Studiul s-a desfășurat în octombrie 1994-martie 1995. Bolnavii au fost urmăriți fără tratament o săptămână, după care li s-a administrat zilnic medicație antihistaminică fie 10 mg loratadină (Claritin[®]) în doză unică, fie 4 mg clemastină (Tavegy[®]) de 2 ori/zi timp de 8 săptămâni. Cu ambele medicamente s-a constatat o diminuare a scorului simptomelor. Obstrucția nazală a fost influențată statistic semnificativ de către loratadină comparativ cu clemastina ($p < 0,02$). La lotul cu clemastină am constatat o frecvență mai crescută a efectelor adverse, cel mai frecvent menționat au fost somnolența și scăderea capacității de concentrare. De asemenea, la lotul de clemastină am avut cele mai multe abandonări ale tratamentului și suplimentarea tratamentului cu medicație vasoconstrictoare.

În concluzie: ambele medicamente sunt eficiente în tratamentul rinitei cronice. Loratadina are însă și avantajul influențării obstrucției nazale, a unui mod de administrare facil și al unui număr redus de efecte secundare.

Cuvinte cheie: rinită alergică, loratadină, clemastină

ABSTRACT

Loratadine in perennial allergic rhinitis treatment

From Oct. 1994 until March 1995 a study was performed on patients with chronic perennial rhinitis, acarian and mould allergy.

After a week free from treatment the patients received during 8 weeks either loratadine (Claritin[®]) 10 mg once daily or clemastine (Tavegy[®]) 4 mg twice daily. Both medications lowered the symptoms score. Loratadine reduced significantly ($p < 0,02$) nasal obstruction, comparatively to clemastine.

The side effects had a higher frequency in the clemastine group, especially drowsiness and loss of concentration. In the clemastine group the abandonments were more frequent and also the need to supplement the treatment with vasoconstrictor drugs.

In conclusion: both drugs are effective for the treatment of chronic rhinitis, but loratadine has also a favorable influence on nasal obstruction and the advantage of an easy usage and less adverse effects.

Key words: allergic rhinitis, loratadine, clemastine

Introducere

Medicamente blocante ale receptorilor histaminici H1 au fost utilizate de peste 50 ani. Halpern a fost primul care a sintetizat un antagonist H1 în 1944 (1). Datorită eficienței lor, blocantele receptorilor H1 (AH1) reprezintă prima linie de medicație în rinoconjunctivite alergice și urticarie. AH1 sunt clasificate în funcție de structura chimică și efectele terapeutice (Tabel I). Generația a II-a de AH1, deși au în

comun anumite caracteristici: selectivitate înaltă pentru receptorii H1, lipsa penetrării barierei hematoencefalice, prezintă totuși proprietăți individuale care le conferă efecte terapeutice unice, legate de metabolizare, eliminare, efectul asupra moleculelor de adeziune etc. (2).

Rinita alergică (RA) este una dintre afecțiunile cu o prevalență variabilă, de la o țară la alta: 0,5-28% pentru copii și 0,5-15% la adulți, dar aceste limite largi par a se datora și criteriilor diferite de diagnostic și adresabilitate variată a populației la serviciile medicale (3,4). În țările dezvoltate, consultațiile la medicul de familie, pentru RA sezonieră (produsă mai ales de polen) variază de la 11/1000 (Danemarca) la 86/1000 (Australia) (3). Nu există studii similare referitoare la RA perenă, produsă de cele mai multe ori de *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. per*). Într-un studiu efectuat pe 5349 lodonezi cuprinși între 16-65 ani, s-a estimat o prevalență a tuturor formelor de RA de 24%, dintre care doar 13% aveau numai simptomele RA perene (50% dintre ei fiind atopici), iar 8% dintre bolnavi aveau simptomele RA perene cu exacerbarea sezonieră a simptomatologiei (68% dintre ei erau atopici) (5).

Scopul lucrării este evaluarea eficienței terapeutice a loratadinei (Claritin[®]-Schering

Tabel I - Clasificarea antagoniștilor receptorilor H1 ai histaminei (în funcție de efectele lor asupra sistemului nervos central și clasa chimică)

Clasa antagoniștilor H1	Clasa chimică: Reprezentant
Generația I (cu efecte sedative)	Etilendiamine: Clorpiramian (Nilfan) Mepiramină
	Etanolamiane: Clorfenoxamina Clemastina
	Alchilamine: Clorfeniramina
	Fenotiazine: Prometazina
	Piperazine: Oxatomida
Generația II (fără efecte sedative)	Piperidine: Terfenadina Astemizol Loratadina Azatadina
	Piperazine: Ceterizina
	Alchilamine: Acrivastina

* Dr. Diana Dumitrașcu, Universitatea de Medicină și Farmacie "Prof. Iuliu Hațieganu", Clinica III Medicală, Alergologie, Cluj-Napoca

** Dr. Doina Verzea, I. Itu, Clinica III Medicală, Farmacie, Cluj-Napoca

Ploug) în tratamentul RA perene la praful de casă (*D. per*).

Material și metodă

S-au luat în studiu 40 bolnavi cu RA la *D. per* prezență la Cabinetul de Alergologie al Clinicii III Medicale în perioada 01.10.1994-31.03.1995. Lotul a fost compus din bolnavi selecționați randomizat: 21 femei și 19 bărbați, cu vârste cuprinse între 24 -53 ani, vârsta medie 33 ani. Bolnavii au fost împărțiți în două subloturi: 20 bolnavi tratați cu 10 mg/zi de loratadină, administrată o dată/zi și 20 bolnavi tratați cu 4 mg clemastină, administrată de două ori/zi. Din punct de vedere al componenței bolnavilor, cele două loturi au fost apropiate: lotul tratat cu loratadină: 11 femei/9 bărbați; vârsta 24-49; vârsta medie 34 ani; lotul tratat cu clemastină: 10 femei/

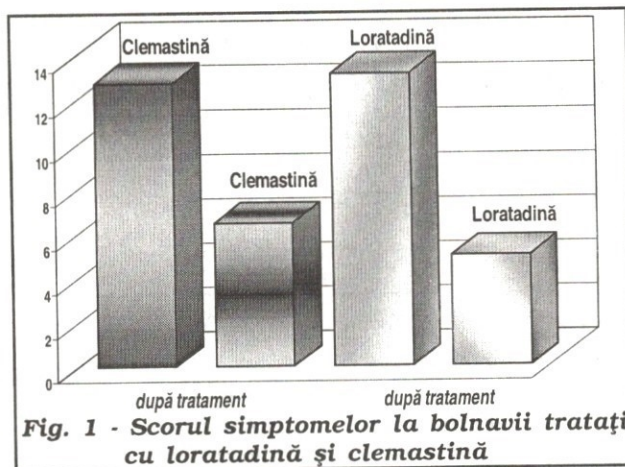


Fig. 1 - Scorul simptomelor la bolnavii tratați cu loratadină și clemastină

Tabel II - Lotul bolnavilor cu rinită perenă tratați cu antihistaminice

Lotul bolnavilor (nr. total)	Sexul		Vârsta medie a bolnavilor	Vechimea bolii	Boli asociate (otită, conjunctivită)
	F	B			
Bolnavii care au urmat studiul: 36	18	18	33 ani	12 luni	7
Loratadina 19	10	9	34 ani	10 luni	3
Clemastină 17	8	9	32 ani	14 luni	4

10 bărbați; vârsta 20-53 ani; vârsta medie 32 ani (tabel II). Rezultatele au fost comparate între cele două loturi. Bolnavii au fost selecționați prin: anamneză înalt sugestivă unei afecțiuni alergice și prin pozitivitatea testelor cutanate prick (TCP) la *D. per*. Au fost excluși din studiu bolnavii ce au prezentat simptome sugestive de astm bronșic în antecedente. Bolnavii au fost rugați să-și alcătuiască un jurnal zilnic cu evaluarea simptomelor provocate de RA. Simptomele au fost evaluate cu un scor variind de la 0 (lipsa simptomului) până la 4 (foarte sever): 1 = ușor; 2 = moderat; 3 = sever. S-au evaluat rinoreea, strănutul, pruritul nazal, obstrucția nazală, cefaleea, simptome asociate (oro-faringiene, oculare, auriculare). Bolnavii au fost rugați să-și noteze necesitatea utilizării unei medicații suplimentare (de regulă vasoconstrictoare nazale) și apariția unor efecte secundare produse de medicația administrată. Studiul a durat timp de 9 săptămâni; o săptămână de evaluare anterior administrării medicației și 8 săptămâni cu medicație antihistaminică. Studiul a fost simplu orb. Controlul medical s-a efectuat la intrarea în studiu, la 7 zile fără medicație, la 14, 28, 42 și 56 zile cu medicație.

Rezultate

Dintre cei 40 bolnavi, 4 au abandonat studiu (un bolnav - 5% - din lotul tratat cu loratadină și 3 bolnavi - 15% - din cel tratat cu clemastină - 10%). Nici unul dintre bolnavi nu a fost scos din studiu datorita efectelor secundare produse de tratament. Rezultatele tratamentului sunt prezentate în Fig. 1. Scorul total al simptomelor (loratadină: $x \pm DS = 12,89 \pm$

1,77; clemastină: $x \pm DS = 12,64 \pm 2,19$) a scăzut semnificativ la cele două loturi (loratadină: $x \pm DS = 5,15 \pm 1,69$; clemastină: $x \pm DS = 6,41 \pm 1,23$) comparativ cu perioada fără tratament ($p < 0,001$ - pentru ambele medicamente) (scorul simptomelor corespunde săptămânii a doua de tratament). Scăderea simptomelor a fost evidentă din primele zile de tratament și s-a menținut pe tot timpul studiului. La lotul tratat cu loratadina s-a constatat o reducere a simptomatologiei mai evidentă, comparativ cu cel tratat cu clemastină ($p < 0,02$) (Fig. 1). Analiza pe simptome (Tabel III) a arătat o reducere semnificativ mai înaltă a rinoreei, strănutului pruritului nazal și obstrucției nazale pentru loratadină ($p < 0,001$). La lotul tratat cu clemastină s-au redus semnificativ rinoreea, strănutul, fenomenele conjunctivale ($p < 0,001$) în timp ce obstrucția nazală a fost influențată într-o măsură mai mică ($p < 0,01$). Compararea celor două loturi arată ameliorarea obstrucției nazale de către loratadină net semnificativă ($p < 0,001$). Utilizarea de medicație vasoconstrictoare a fost mai crescută la lotul tratat cu clemastină (10 bolnavi - 58%), comparativ cu cel tratat cu loratadină (3 bolnavi - 15%). Efectele secundare semnalate de bolnavi au fost: stare de amețeală/ somnolență, cefalee, sângerare nazală, uscăciunea mucoaselor. Simptomele legate de amețeală, somnolență au fost mai accentuate la lotul tratat cu clemastină, restul simptomelor au fost similare la ambele loturi (tabel IV).

Discuții

Medicația AH1 a fost utilizată pentru tratamentul RA de peste 30 ani. Tratamentele cu AH1 vechi au fost dominate de numeroase efecte secundare, supărătoare, care au limitat utilizarea lor (somnolență, amețeala, efectele de tip anticolinergic etc.). În ultimii 15 ani s-au introdus o serie de medicamente AH1 noi, lipsite de efecte secundare ale AH1 clasice: AH1 nesedative, de generație a II (terfenadina, astemizolul, loratadina, cetirizina, acrivastina, mizolastina etc.). Conform Consensului Internațional referitor la diagnosticul și tratamentul rinitei (6) medicația AH1 este medicația de bază în tratamentul RA sezoniere. Studii simple ale eficienței AH1 s-au efectuat pentru tratamentul RA sezoniere (7,8,9,10) și în mai mică măsură pentru RA perenă (11,12,13). Consensul Internațional recomandă utilizarea AH1 nesedative doar

Tabel III - Efectul medicației antihistaminice asupra simptomelor în rinită cronică perenă

Simptome	Lotul tratat cu loratadină (x ± DS)		Lotul tratat cu clemastină (x ± DS)	
	Anterior	După tratament	Anterior	După tratament
Obstrucție nazală	3,47 ± 0,59	1,84 ± 0,81***	3,4 ± 0,59	2,7 ± 0,82
Rinoree	3,36 ± 0,74	1,05 ± 0,88*	3,35 ± 0,7	1,11 ± 0,89
Stănut	2,63 ± 0,87	0,68 ± 0,72*	2,04 ± 0,89	1 ± 0,68
Prurit nazal	1,73 ± 0,84	0,73 ± 0,63*	1,52 ± 0,84	0,82 ± 0,61
Conjunctivită	1,42 ± 1,09	0,63 ± 0,66*	1,58 ± 0,84	0,47 ± 0,6
Alte simptome asociate	0,52 ± 0,67	0,21 ± 0,4*	0,58 ± 0,77	0,29 ± 0,45

Tabel IV - Efectele adverse ale medicației antihistaminice administrate la bolnavi cu rinită cronică perenă

Efecte adverse	Lotul tratat cu Loratadină (nr. bolnavi)	Lotul tratat cu Clemastină (nr. bolnavi)
Somnolență	1	8
Scăderea capacității de concentrație	0	6
Cefalee	1	3
Uscăciunea mucoasei nazale	2	5
Sângerare nazală	1	2
Utilizarea de medicație vasoconstrictoare topică	3	10

pentru formele intermitente (6). Problema tratamentului RA perene este importantă atât din punctul de vedere al bolnavului (starea sa de bine, calitatea vieții), cât și din punct de vedere economic (consumul de AH1 topice crește anual cu 5%, iar a celor sistemice cu 9%) (14). Găsirea medicației cu relația optimă între cost-eficiență-efecte indesezirabile, pentru o afecțiune cu caracter peren, reprezintă un deziderat realizabil doar prin studii multiple, comparative. În studiul nostru ambele AH1 au fost eficiente în reducerea simptomatologiei, efectul fiind mai evident pentru loratadină ($p < 0,02$) (Fig. 1). Utilizarea unei singure doze zilnice (loratadina) crește complianța pacienților - în studiul nostru 3 bolnavi (15%) din lotul tratat cu clemastină au abandonat tratamentul, comparativ cu doar un bolnav (5%) din lotul tratat cu loratadină. Simptomele cel mai evident influențate de tratamentul AH1 au fost strănutul, rinoreea și pruritul nazal. În ceea ce privește obstrucția nazală (simptomul principal acuzat de bolnavii cu rinită cronică) a fost influențat favorabil mai evident de către loratadină (Tabel III). Ambele AH1 au acționat și pe simptomele asociate (oculare, faringiene). Diferența marcată între cele două AH1 a fost prezentă la evaluarea efectelor secundare: lotul cu clemastina a prezentat mai frecvent sedare, senzație de astenie comparativ cu cel tratat cu loratadina și a asocierii medicației vasoconstrictoare (Tabel IV). Restul efectelor nedorite au fost apropiate pentru ambele AH1.

Concluzii

1. Rinita perenă se poate trata cu AH1 orale: loratadină și clemastină
2. Loratadina este mai eficientă în ameliorarea simptomatologiei rinitei alergice perene
3. Loratadina are efecte secundare mai reduse în cursul tratamentului cronic.

BIBLIOGRAFIE

1. Itu I., Dumitrașcu D., Breviar de alergologie, Ed. Medicală, București, 1996: 102-105
2. Simons FER., A new classification of H1-receptor antagonists, *Allergy*, 1997; 50: 7-11
3. Siebbald B., Strachan DP., Epidemiology of rhinitis, In: Busse W & Holgate ST eds. *Asthma and Rhinitis*. Blackwell Science, Inc. Cambridge, Massachusetts, USA, 1995:32-44
4. Davies R. Perennial Rhinitis, In: Mackay I. Rhinitis ed. Mechanism and Management, Royal Society of Medicine Services Ltd, London, 1989: 117-140
5. Siebbald B., Rink E., Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis; clinical presentation and medical history, *Thorax* 1991; 46:895-901
6. *** International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis Allergy, 1994, 49, 19, *Suppl*:1-34
7. Baniv Ch., Comparative efficacy of once daily loratadine versus terfenadine in the treatment of allergic rhinitis, *J Int med Res.*, 1989; 17:150-156
8. Bertrand B., Clement P., Daele J., Halloy JL., Michel O., Piesens M., Double-blind parallel-group comparison of once a day terfenadine and loratadine in seasonal allergic rhinitis, *A multicentric study. Acta Ther* 1990; 16:351-362
9. Dumitrașcu D. Itu I., Treatment of seasonal allergic rhinitis with cetirizine, *Clujul Medical*, 1994, 67, 3-4: 373-377
10. Nielsen L., Johnsen CR., Bindslev-Jensen C., Poulsen IK., Efficacy of acrivastine in the treatment of allergic rhinitis during natural pollen exposure: onset of action, *Allergy*, 1994; 49: 630-636
11. Bruttman G., Charpin D., Germouty J., Horak F., Kunkel G., Wittmen G., Evaluation of the efficacy and safety of loratadine in perennial allergic rhinitis, *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 83:411-416
12. Frolund L., Etholm B., Irander K. et al., A Multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis, *Allergy* 1990: 45: 254-261
13. Carlsen KH, Kramer J., Fagertun HE, Larsen S., Loratadine and terfenadine in perennial allergic rhinitis, *Allergy*, 1993: 48: 431-436
14. Horak F., Stubner UP, New trends in Allergic Rhinitis, *ACI International*, 1998, 10,3: 81-87