

Alerjik rinitte montelukast ve desloratadin kombinasyonunun etkinliği

Efficacy of montelukast and desloratadine combination in allergic rhinitis

Cemal Cingi¹, Fatih Oğhan², Halis Ünlü³, Atilla Tekat⁴, Şemsettin Okuyucu⁵

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

²Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya

³Özel Artı Kulak Burun Boğaz Dal Merkezi, İzmir

⁴Özel Efes Kulak Burun Boğaz Merkezi, İzmir

⁵Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

Özet

Alerjik rinit dünya nüfusunun %10-25'ini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Sinüzit, nazal polipozis, orta kulak ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına da yol açabilmesi alerjik rinitin önemini artırmaktadır. Tedavi maliyetlerinin yanı sıra hastalığın yol açtığı işgücü kaybı ve üretkenlikteki azalma nedeniyle, bu hastalığın toplumsal maliyeti çok büyük ölçüdedir. Yaşam kalitesine etkisi ise beklenenin çok üzerindedir. Son yıllarda alerjik rinit tedavisinde yeni gelişmeler sağlanmasında rağmen, araştırmalar hastalığın sıklığında artış olduğunu göstermektedir. Hava yolu enflamasyonunun altında yatan mekanizmalara ilişkin son yıllarda ortaya çıkan gelişmeler, alerjik rinit tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesini sağlamıştır. Montelukast ve desloratadin alerjik rinit tedavisinde kullanılan güçlü etken maddelerdir. Farmakodinamik ve farmakokinetik profillerinin çok iyi olmaları ve yan etkilerinin plaseboya benzer olması gibi nedenlerle aynı sınıftaki etken maddelere göre üstünlükleri bildirilmektedir. Semptom kontrolünün yeterince sağlanamadığı durumlarda her iki ilacın birlikte kullanılmasının alerjik rinitin kontrolünü daha iyi sağlayacağı düşünülmektedir. Kombinasyon tedavisi ile alerjen inhalasyonu sırasında erken ve geç dönemlerde ortaya çıkan histamin ve histamin dışındaki mediatörlerin de, alerjik ve enflamatuvar yanıtları daha güçlü şekilde bastırarak mümkün olabilmektedir. Bu tip hastalarda tedaviye montelukast-desloratadin fiks kombine preparatının günde tek doz eklenmesi rasyonel ve maliyeti azaltan bir yaklaşım tarzı gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Montelukast, desloratadin, alerjik rinit.

Abstract

Allergic rhinitis represents a global health problem affecting 10 to 25% of the population worldwide. The complications i.e. sinusitis, nasal polyps, middle ear and lower respiratory tract infections increase the importance of allergic rhinitis. Besides treatment costs, due to wage loss and decrease in productive capacity it has a huge negative impact on community. It may also seriously affect quality of life. Despite recent developments in its treatment modalities, several studies have indicated that the prevalence of allergic rhinitis is increasing. New knowledge on the mechanisms underlying allergic inflammation of the airways has resulted in better therapeutic strategies for allergic rhinitis. Montelukast and desloratadine has powerful effects on allergic rhinitis. Since studies demonstrate that both products have better pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles, and having side effects similar to placebo, they are better options for this sub-group. The concomitant use of both drugs is believed to provide a better control on the symptoms of allergic rhinitis. The combination therapy possibly provides a more potential reduction in early and late allergic and inflammatory response to histamine and histamine like mediators during allergen inhalation. Including a fixed dose combination of montelukast-desloratadine to the treatment strategy seems to be a more rational and cost effective approach in these groups of patients.

Key words: Montelukast, desloratadine, allergic rhinitis.

İletişim / Correspondence: Prof. Dr. Cemal Cingi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 26480 Meşelik, Eskişehir.

E-posta: ccingi@ogu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: Ekim / October 5, 2011; **Kabul tarihi / Accepted:** Kasım / November 11, 2011;

Online yayın tarihi / Published online: Kasım / November 1, 2012

Çevrimiçi erişim / Online available at:

www.jmedupdates.org

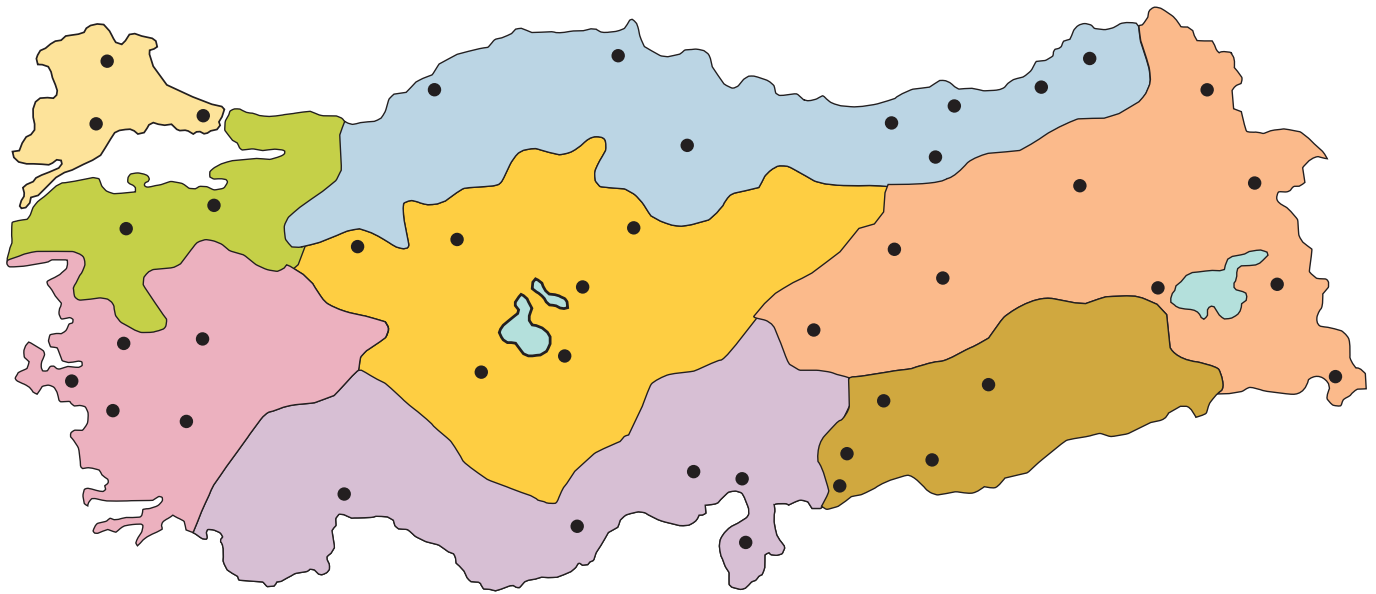
doi:10.2399/jmu.2011001001

Karekod / QR code:



Alerjik rinit kişinin yaşam kalitesini bozan, üst hava yollarının kronik bir hastalığıdır.^[1] Yaşam kalitesine negatif etkileri dışında iş ve okul hayatına olumsuz etkileri, %5-40 arasında bildirilen yüksek prevalansı ve eşlik eden komorbid hastalıkları ile gün geçtikçe önemini artırmaktadır. Alerjik rinitten bahsederken, daha çok semptomların varlığı ve bu semptomların ne sıklıkla görüldüğüne yönelik tanımlar kullanılmaktadır. Alerjik rinite yönelik farklı tedavi seçeneklerine ait kanıt önermeleri ilk kez 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü Çalıştayı sırasında, o güne dek elde edilen geniş bir literatür değerlendirmesi sonucu başlamıştır. Bu veriler kanıta dayalı bir doküman olarak oluşturulmuş olan “*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)” rehberinde toplanmıştır. Daha sonra ARIA 2004 yılında yeni gelişmelerle güncellenmiş, son rapor ise 2008 yılında yayımlanmıştır. Alerjik rinit ARIA'nın güncel yayınlarında burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntısı ile burun çekme ihtiyacının rahatsız edici ve uzun sürerdir olması olarak tanımlanmıştır.^[2] Ayrıca alerjik rinit tanısının doğru konulabilmesi için, var olan semptomların alerjik kökenli olduğunun gerek laboratuvar gerekse de klinik bulgularla desteklenmesi gerekmektedir.^[3] Alerjik rinit persistan ve intermitan olarak alt gruplara ayrılmakla bir-

likte temelde bu durum sadece polenlere ve dönemsel mantarlara karşı gelişen nadir mevsimsel/ dönemsel alerjik rinit olguları dışında iç içe geçmiştir. Birçok olgu detaylı olarak incelendiğinde esasında alerjik rinit şikayetlerinin azalarak da olsa her dönemde devam ettiği, semptomların mevsimsel alerjenler dışında perennial alerjenlerle de tetiklendiği sonucuna ulaşılmaktadır. Bu durum alerjik rinit olgularının sınıflandırılmasında hafif ve orta/ ciddi terimlerinin kullanılmasını ön plana çıkarmıştır.^[3] Toplumlarda alerjik rinit görülme sıklığı %10-25 civarında iken, astım görülme sıklığı %5-10 arasında değişmektedir.^[1,2] Alerjik rinitli hastaların yaklaşık üçte birinde astım görülürken, astımlı hastalarda teşhiste kullanılan parametrelere göre değişkenlikler görülmekle birlikte, %85'e varan alerjik rinit prevalansı bildirilmiştir.^[2] Bu iki hastalık aslında sistemik enflamatuvar yanıtla giden ve birbirlerinin komorbiditeleri olan kompleks bir yapı içerisindedir. Kontrol altına alınamayan alerjik rinit diğer hastalığın da kontrol edilmesini güçleştirerek tedavi cevabı iyice kırılğan hale getirmektedir. Semptomatik vakalarda duyarlı olunan alerjenlere karşı gelişen alerjik yanıtın baskılanması ve antienflamatuvar tedavi her iki hastalıkta da tedavi stratejisinin temelini oluşturmaktadır.^[2,3]



Şekil 1. Türkiye'de alerji prevalansı çalışması: Bölgelere göre çalışma merkezleri.^[5]

Tablo 1. Türkiye’de cinsiyete ve bölgelere göre alerjik rinit insidansı.^[5]

	n	Kişinin tanımı (%)	Hekim tanısı (%)
Erkek	1925	22.3	19.7
Kadın	2200	23.8	20.4
Marmara	1006	27.5	23.4
Akdeniz	504	25.8	21.4
Ege	516	22.7	21.9
İç Anadolu	673	24.1	19.8
Karadeniz	492	20.9	18.5
Güneydoğu Anadolu	381	19.7	16.3
Doğu Anadolu	553	16.3	15.7

ABD’de yapılan bir araştırmada alerjik rinitin ülke ekonomisine yaklaşık 2-5 milyar dolar yük getirdiği bildirilmiştir.^[4] Türkiye için bu ekonomik yükün yıllık 400 bin dolar olduğu tahmin edilmektedir. Cingi ve ark.’nın 2010 yılında gerçekleştirdikleri ve 4125 kişinin katıldığı geniş kapsamlı prevalans çalışması,^[5] bu ekonomik yükü destekler niteliktedir. Yedi bölgede 44 farklı merkezde yürütülen çalışmada bölgelerdeki nüfusu örneklemek amacıyla katılımcıların %25’i Marmara, %16’sı İç Anadolu, %13’ü Doğu Anadolu, %13’ü Ege, %12’si Akdeniz, %12’si Karadeniz ve %9’u Güneydoğu Anadolu bölgelerinden seçilmiştir (Şekil 1). Çalışmaya katılan 1925 kadın tarafından tanımlanan alerjik rinit oranı %22,3; aynı grupta hekim tanısı alanların oranı ise %20,4 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 2200 erkekte ise oranlar sırasıyla %23.8 ve 20.4 olarak saptanmıştır. Bu oranların yüksekliği dikkat çekicidir. Alerjik rinit olgularının %73’ü aralıklı; kalan %27’si ise sürekli olarak gruplandırılmıştır. Kentleşme oranlarını yüksek olduğu bölgelerde dünya geneli ile paralel şekilde alerjik rinitin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (Tablo 1). Çok farklı coğrafi iklimleri ve zengin bitki örtüsü barındıran ülkemizde, alerjik rinit nedeni ile hekime başvuruların artacağı ve tanı-tedavi maliyetlerinin ülke ekonomisine artan bir yük getireceği kesindir.

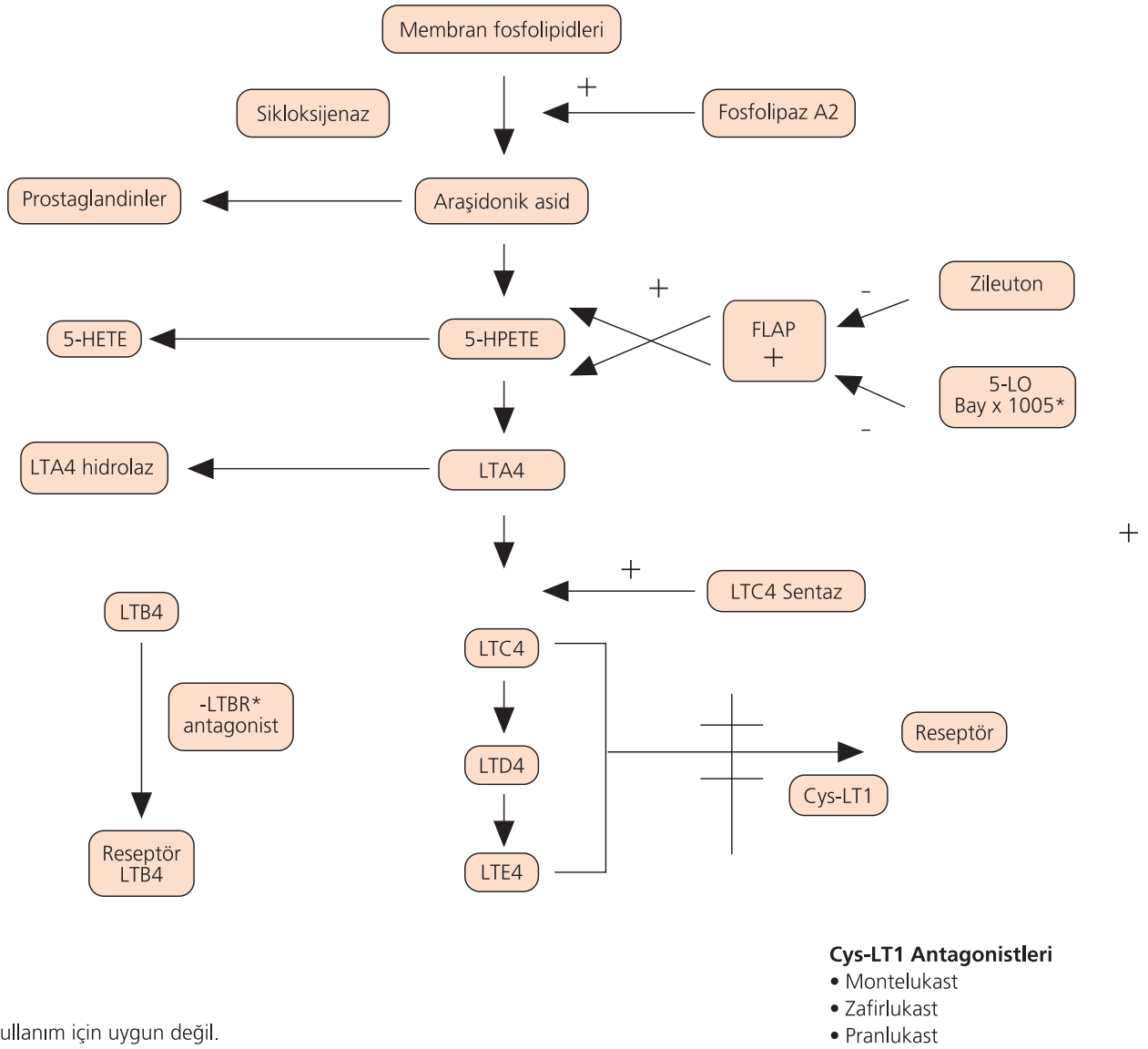
Alerjik rinit tedavisinde alerjen ile nazal mukozanın temasının önlenmesi temel korunma yöntemidir. Korunma mümkün olmadığında semptomların giderilmesinde farmakoterapi uygulanır. Günümüzde en sık kullanılan tedavi ajanları nazal steroidler, antihistaminikler ve lökotrien

reseptör antagonistleridir. Hastalığı doğal seyrini engellemekle birlikte semptomları kontrol altına alarak hastanın yaşam kalitesini ve güncel yaşama uyumunu artırır.

Alerjik Rinitte Patogenez ve Tedavi Yaklaşımı

Alerjik rinit hafif bir tablo gibi görünmesine rağmen, semptomları nedeniyle hastaların yaşam kalitesini ciddi derecede bozan bir hastalıktır. Bu nedenle hayatı tehdit etmemesine rağmen tedavisi önem kazanmaktadır. Tedavi edilmeyen alerjik rinit daha sonraki aşamalarda alerjik olarak karşımıza çıkmaktadır. Alerjik riniti olanlarda astım görülme riski normal topluma göre 4 kat daha fazladır.

Hipersensitivite, immün sistemin karşılaştığı antijenlere karşı organizmaya zarar verecek şekilde yanıt vermesidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkabilmesi için immün sistemin o antijenle daha önceden karşılaşmış olması gerekir. İmmün sistem ikinci kez aynı antijenle karşılaştığında, alerjene karşı immünite veya hipersensitivite şeklinde farklı bir cevap oluşur. İmmünite gelişmiş ise; organizmada hiçbir semptom oluşmadan antijen elimine edilir. Hipersensitivite söz konusu olduğunda ise aşırı bir hücre cevabı ortaya çıkar. Alerjik rinitler tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda oluşur ve mediatör salınımından 2-5 dakika sonra reaksiyon başlar, akut faz 15 dakika içerisinde en üst düzeye ulaşır (Şekil 2).^[6] Genetik yatkınlığı olan kişilerde alerjenle temas sonrasında duyarlaşma gelişir. Bu dönemde hastanın kliniğinde henüz alerjik rinit düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmaz. Kişi daha sonra ay-



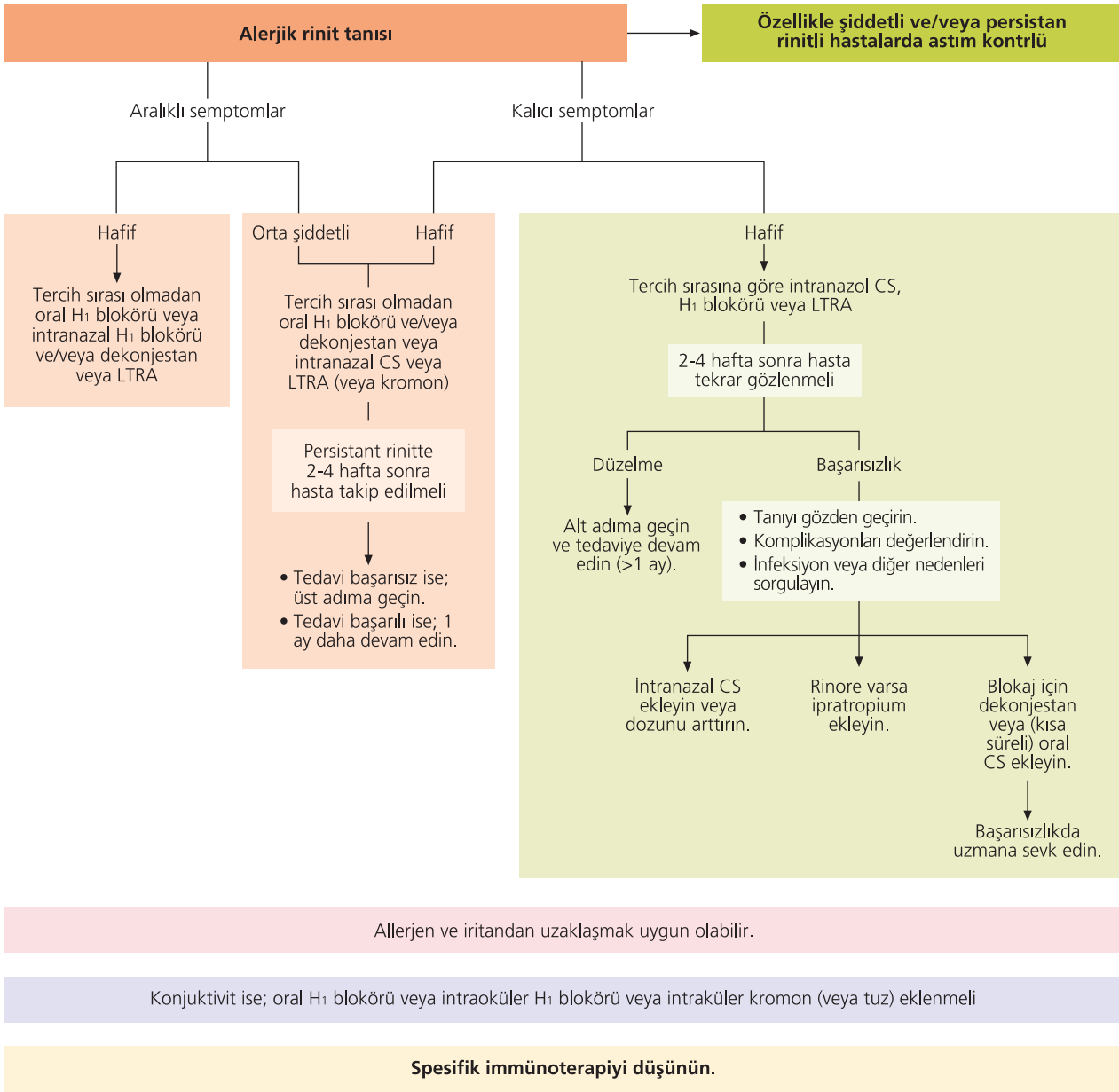
Şekil 3. Araşidonik asit metabolizması ve antagonistlerin etki mekanizmasını içeren lökotrien sentez yolu.^[7] FLAP: 5-Lipoksijenaz-aktive eden protein 5-LO: 5-Lipoksijenaz, 5-HPETE: 5-Hidroksiperoxi-eikosatetraenoik asit, LTC4, LTD4, LTE4: Sisteinil lokotrienler.

Alerjik rinit tedavisinde intermitan ve hafif persistan vakalarda birincil olarak antihistaminikler, orta/ciddi persistan vakalarda ise nazal kortikosteroidler önerilmektedir^[3] (Şekil 4). Bununla birlikte semptom kontrolünün sağlanamadığı olgularda lökotrien reseptör antagonistlerini de içeren kombinasyon tedavileri göz önüne alınmalıdır.^[7] Birçok klinik çalışmada antihistaminiklerle lökotrien re-

septör antagonistlerinin birbirlerine alternatif olarak veya kombine şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir.^[8-17]

Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler, araşidonik asit metabolizmasının iki ana kolundan biri olan 5-lipokigenaz (5-LO) kolundan ilerleyerek oluşurlar^[7] (Şekil 3). Bu kolda ilk olarak üretilen lökot-



Şekil 4. Alerjik rinit tedavi akış şeması (ARIA Rehberi'ne göre).^[3]

rien olan LTA₄ dengesiz bir ürün olup hızlı şekilde en son aşamada oluşan iki farklı lökotrien grubuna yani LTB₄ ve sistenil lökotrienlere (Sis-LT; LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) dönüşür.^[18] Lökotrien grubu mediatör üretimine katkıda bulunan enflamatuvar hücreler eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, makrofajlar ve monositlerdir. Bronşial astım ve alerjik rinitte en önemli enflamatuvar hücre pozisyonunda

olan eozinofiller ve mast hücreleri daha çok LTC₄ üretmektedir. Sistenil lökotrienler kuvvetli bronkokonstrüktör olmalarının yanı sıra nötrofilleri de hızla olay yerine doğru çekerler.^[18] Nötrofiller tarafından bol miktarda üretilen LTB₄'ün ortama salınması ile de var olan bronkokonstrüksiyon ve enflamasyon düzeyleri ayrıca artar. Sistenil lökotrienler etkilerini Sis-LT reseptörleri üzerinden göstermek-

tedir. Bu reseptörler Sis-LTR1 ve Sis-LTR2 olarak iki gruba ayrılırlar.^[19] Bronkokonstrüktör etkiler daha çok Sis-LTR1 üzerinden olmaktadır. Sis-LT tip-1 reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dahil olmak üzere insanın solunum yolunda ve diğer pro-enflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler) bulunur. Lökotrienlerin kendi reseptörleri üzerinde aktifleşmesi ile de bronş düz kaslarında kasılma, mukosilyer klirenste bozulma, mukus sekresyonunda artış, vasküler permeabilite artışına bağlı ödem gelişimi ve başta eozinofiller olmak üzere birçok enflamatuvar hücrenin olay yerine hızla göç etmesi gibi enflamatuvar reaksiyonlar görülür. Alerjik rinitte, Sis-LT'ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjene maruz kaldıktan sonra burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. Sis-LT'lerin intranasal yoldan uygulanması sonucu nazal solunum yolunun direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir. Bronşial astımlı ve alerjik rinitli hastalar normal kişilere göre lökotrienlerin etkilerine karşı 100 ile 1000 kat arasında değişen oranlarda daha hassastırlar.^[19]

Antilökotrien ilaçlar, lökotrien antagonistleri ve lökotrien reseptör antagonistleri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Lökotrien antagonistleri lökotrien üretimini en başta yani 5-LO enzimi seviyesinde keserken, lökotrien reseptör antagonistleri en son aşamada reseptörleri bloke ederek işlev görürler.^[3] Lökotrien antagonisti olarak kullanımda olan tek molekül zileutondur. Zileuton 5-lipooksijenaz enzim inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini bloke eder.^[20] Zileuton sadece ABD'de kullanılan bir lökotrien antagonisti olup bronşial astımlı hastalarda solunum fonksiyonlarını ve alevlenme oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir.^[21] Antilökotrienler akciğer fonksiyonlarını düzeltir, semptomları ve β -agonist gereksinimini azaltır. Ayrıca egzersiz ve sülfür dioksit nedenli bronkospazmda etkilidir. Zileuton %10-30 oranında karaciğer enzimlerinde ve bilirübinde geçici artışa neden olur.^[20] Dispepsi, karın ağrısı ve bulantı gibi yan etkilerinin yanı sıra karaciğer enzimlerinde ilacın kesilmesini gerektirebilecek yükselmeler %5 oranında görülmektedir. Kullanım öncesi ve ilaca başladıktan sonra belli aralıklarla karaciğer enzim seviyelerinin ölçülmesi gerektiği belirtilmektedir.^[22] 12 yaşından büyüklerde ve günde dört kez kullanılması gerekmektedir. Lökotrien reseptör antagonisti olarak kullanımda olan üç molekül

mevcuttur: zafirlukast, pranlukast ve montelukast (Şekil 3). Zafirlukast 7 yaş ve üzerindeki kişilerde, günde iki kez kullanılan bir lökotrien reseptör antagonistidir. Midenin dolu olması bağırsaklardan emilimini negatif etkilemektedir.^[22] En sık görülen yan etkileri farenjit, rinit, gastrit ve baş ağrısıdır. Ayrıca hepatik yetmezliğe varabilecek karaciğer toksisitesi nedeni ile kullanımı FDA tarafından sınırlandırılmış ve belli aralıklarla (2-3 ayda bir) karaciğer enziminin ölçülmesi gerekliliği vurgulanmıştır.^[2,3,22]

Montelukast 1990'ların başında geliştirilen ve piyasaya sürülen bir lökotrien reseptör antagonistidir. Montelukast, oral uygulamadan sonra hızla ve hemen hemen tümüyle emilir. Erişkinlere aç karnına 10 mg alındığında ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 3 saatte ulaşılır ve yarılanma ömrü 2.7-5.5 saat arasındadır.^[23] Oral olarak alındıktan sonra bağırsaklardan %64'ü hızla emilen montelukastın (oral biyoyararlanım) metabolize edilmesini takiben %86'sı feçesle, az bir kısmı da idrar yoluyla atılmaktadır. Oral biyoyararlanım ve C_{maks} standart yemekten etkilenmemektedir. 5 mg tabletini aç karnına alan erişkinlerde ortalama C_{maks} değerine 2-5 saatte ulaşılır. Oral biyoyararlanım montelukast aç karnına alındığında %73 iken, tok karnına alındığında %63'e düşer. Karaciğer ve biliyer yolla bağırsaklardan atılırken oksidatif eliminasyonunda sitokrom P450 izoenzimleri (CYP3A4 ve CYP2C9) rol oynamaktadır. Montelukast kuvvetli bir selektif LTD4 reseptör antagonisti (Sis-LT1) olarak kabul edilmektedir. Montelukast'ın 6 ay ve üzeri gruplarda günde tek doz formunda kullanımı onaylanmıştır. Diğer antilökotrienlerle karşılaştırıldığında daha geniş bir kullanım alanına ve kullanım kolaylığına sahip görünmektedir.^[3] Montelukast çok iyi bir metabolize olmaktadır. Terapötik dozlarda yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları saptanamaz düzeydedir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar, sitokrom P450 3A4 ve 2C9'un montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. Bilinen sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, eritromisin) ve 2C9 inhibitörlerinin (örneğin; flukonazol) montelukast farmakokinetiği üzerine etkileri henüz araştırılmamıştır. İn vitro çalışmalarda terapötik plazma konsantrasyonlarındaki montelukast sitokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6'yı inhibe etmemiştir. Sitokrom P450 sisteminde metabolize edilmesine rağmen

başta kumadin, teofilin ve oral kontraseptifler olmak üzere henüz doz ayarlaması gerektirebilecek herhangi bir ciddi ilaç etkileşimi olduğu yönünde bildirim yapılmamıştır. Sağlıklı erişkinlerde montelukastın plazma klirensi ortalama 45 mL/dakika'dır. Radyoaktif işaretli montelukastın oral dozunu takiben radyoaktivitenin %86'sı 5 günlük fekal birikimde %0.2'den azı idrarda elde edilmiştir. Montelukastın oral biyoyararlanım hesapları da buna eklendiğinde montelukast ve metabolitlerinin hemen hemen tümüyle safrayla atıldığı ortaya çıkmaktadır. Montelukastın kayda değer bir yan etkisi bulunmamaktadır. En sık görülen yan etkisi başağrısı olarak bildirmiş olup, bu yan etkinin oranı plaseboya yakındır. Genel antilökotrien grubu ilaçların piyasaya sürüldüğü ilk yıllarda bu gruptaki ilaçların Churg-Strauss sendromunu tetiklediği yönünde bir şüphe olmakla birlikte son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmaların bulguları bu düşüncüyü destekler nitelikte değildir.^[3,24]

Antihistaminikler

Son 20 yıl içindeki farmakolojik araştırmalar, ikinci kuşak H₁-antihistaminikler adı verilen ve birinci kuşak H₁-antihistaminiklerin aksine minimal sedatif etkiye sahip bileşikler ortaya çıkarmıştır. Oral H₁-antihistaminikler, histaminin aracılık ettiği semptomlara (burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı ve göze ait belirtiler) karşı etkili iken burun tıkanıklığı üzerine etkileri sınırlıdır.^[25] Birinci kuşak antihistaminik ajanlar (klorfeniramin, klorfenoksamin, mepiramin vb) yüksek oranda lipofilik olduklarından kan beyin bariyerini kolayca geçebilmektedirler. Bu özellikten dolayı da en önemli yan etkileri olan sedasyondan kaçınmak mümkün olamamaktadır. Diğer taraftan çok hızlı emildikleri ve metabolize oldukları içinde günde 3-4 kez kullanılmaları gerekmektedir. Son 20 yıldır kullanımda olan ikinci kuşak antihistaminikler ise (azelastin, setirizin, loratadin, desloratadin, levosetirizin vb) kan-beyin bariyerini geçemedikleri için çok daha az sedasyona neden olmaktadır.^[25] Yan etki oranları birinci kuşakla karşılaştırıldığında çok daha düşük seviyededir ve uzun plazma yarılanma ömürleri sayesinde günde tek doz kullanıma uygundur.^[2,3]

Desloratadin, loratadinin biyolojik aktif metaboliti olup en etkili ikinci kuşak antihistaminiklerden biridir. Loratadinden türetildiği için bazı araştırmacılar tarafından 3. kuşak bir antihistaminik olarak da konumlandırıldığı sı-

nflamalar mevcuttur. Güçlü antialerjik özelliklerinin yanı sıra dekonjestan ve antienflamatuvar özellikleri olduğu da gösterilmiştir.^[26] Yeni bir kompetitif tarzda selektif H₁ reseptör blokleri olan desloratadinin antihistaminik aktivitesi birinci jenerasyonlara göre 2.5-4 kat daha fazladır. Desloratadinin H₁ reseptör afinitesi oldukça yüksek olup, H₂ ve muskarinik reseptör afinitelerine göre 15-50 kat daha fazladır. H₁ reseptörlerini bloke ederek göstermiş olduğu antialerjik aktivitesine ek olarak sahip olduğu antienflamatuvar etkileri, mast hücreleri ve bazofiller gibi birçok enflamatuvar hücreden çeşitli mediatörlerin salgılanmasını baskılamak yoluyla olmaktadır. Desloratadin ayrıca sistenil-lökotrienlerin salınımı da dahil olmak üzere IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 PGD₂ ve triptaz gibi mediatörlerin salınımını ve üretilmesini de değişen oranlarda bloke etmektedirler. Desloratadinin başta TNF- α ile tetiklenen eozinofiller olmak üzere enflamatuvar hücrelerin vasküler adhezyonunu ve süperoksid üretimini de durdurduğu in vitro olarak gösterilmiştir.^[27] Desloratadin uygulamasından sonra, plazmadaki ilaç konsantrasyonu 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyona yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır, terminal faz yarılanma ömrü ise yaklaşık 27 saattir. Desloratadinin birikim derecesi, yarılanma ömrü ve günde tek doz uygulama sıklığı ile uyumludur. Desloratadinin biyoyararlanımı 5 ile 20 mg aralığında doz ile orantılıdır. Yiyecekler desloratadin oral liyofilizatın EAA ve C_{max} değerlerini etkilemez; ancak yiyecekler desloratadinin T_{max} değerini 2.5'den 4 saate, 3-OH-desloratadinin T_{max} değerini ise 4'ten 6 saate uzatır. Aynı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispozyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur. Desloratadin H₁ reseptörlerine selektif olan ikinci kuşak bir antihistaminik olduğundan merkezi sinir sistemini etkilemez ve sedasyon yapmaz. Kardiyotoksisitesinin olmaması, antikolinergik özelliğinin bulunmaması, diğer organ sistemlerini etkilememesi, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yemeklerden ve ilaçlardan, yaştan, cinsiyetten ve ırksal farklılıklardan etkilenmemesi gibi özellikleri nedeni ile de birinci kuşak antihistaminiklere bariz üstünlükleri vardır.^[27] Desloratadin, metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlan-

mamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'ü in vivo ortamda inhibe etmez ve in vitro çalışmalar bu tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini ayrıca P-glikoprotein substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte hepatik ve renal yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. 5-20 mg arasında değişen tek oral dozları izleyen C_{max} ve EAA değerleri, dozla orantılı olarak artmıştır. 14 günlük kullanım sonrası birikim derecesi, eliminasyon yarı-ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge çalışması, 14C-desloratadin dozunun yaklaşık %87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda olmak dışıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir. Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin T_{max} ve eliminasyon yarı-ömrü değerlerinin, desloratadine ait değerlere benzediğini göstermiştir. Desloratadinin antialerjik ve antienflamatuvar etkinliği diğer ikinci kuşak antihistaminiklere benzer olmakla birlikte özellikle sedasyon yan etkisi diğer ikinci kuşak antihistaminiklerle karşılaştırıldığında daha azdır.^[2,3]

Mantelukast ve Desloratadin'in Alerjik Rinit Tedavisindeki Yeri

Montelukast

Lökotrien reseptör antagonistleri içerisinde en yaygın kullanılanı montelukasttır. Klinik uygulamalarda montelukastın önemli kullanım alanları astım ve intermitan veya hafif persistan alerjik riniti olan olgulardır.^[28] Güncel ARIA rehberi bu tür vakalarda montelukastı diğer klasik alerjik rinit tedavilerine alternatif olarak önermektedir.^[2] Astıma ek olarak alerjik riniti olan hastaları kapsayan 410 hastanın katıldığı bir çalışmada, inhale kortikosteroid tedavisine montelukast eklenmesi tedavi başarısını artırmıştır.^[29] Bu bulgu, astımla birlikte alerjik riniti olan hastalarda sadece astımın değil alerjik rinitin de tedavi edilmesinin solunum fonksiyonlarını ve astım semptomlarını düzeltmede önemli olduğuna dikkat çekmesi açısından önemlidir. Alerjik rinit hastalarında sisteinil lökotrienler hastalık patogenezinde ve semptom gelişiminde önemli rol oynarlar. Montelukastın özellikle balgamda ve periferik kandaki eozinofil sayıları üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Montelukastın gerek antihistaminikler ve nazal kortikosteroidlerle birebir nite-

Tablo 2. ARIA Rehberi'ne göre alerjik rinit sınıflaması.

İntermitan alerjik rinit
<ul style="list-style-type: none"> • Haftada 4 günden kısa süren semptomlar veya • Ard arda 4 günden kısa süren semptomlar
Persistan alerjik rinit
<ul style="list-style-type: none"> • Haftada 4 günden uzun süren semptomlar ve • Ard arda 4 günden uzun süren semptomlar
Hafif alerjik rinit: Aşağıdakilerden hiçbiri olmamalı
<ul style="list-style-type: none"> • Uykunun bozulması • Günlük aktivitede, eğlencede ve/veya sporda rahat olamama • Evde veya işte rahatsızlık • Rahatsızlık vermese de semptomların varlığı
Orta/ciddi alerjik rinit: Aşağıdakilerden en az biri olmamalı
<ul style="list-style-type: none"> • Uykunun bozulması • Günlük aktivitede, eğlencede ve/veya sporda rahat olamama • Evde veya işte rahatsızlık • Rahatsızlık vermese de semptomların varlığı

likte olsun gerekse de bu ilaçların değişik kombinasyonları ile olsun alerjik rinitte etkinliğini araştıran çok sayıda kontrollü klinik çalışma mevcuttur.^[8-17] Montelukastın sadece alerjik rinitte kullanımı düşünülüyorsa bu yaklaşım tarzının daha çok alerjik rinitle beraber bronşial astımı da olanlar için veya sadece antihistaminiklerle düzelmeyen alerjik rinitli hastalar için rezerve edilmesi daha doğru olur.^[3] Astım ve alerjik riniti birlikte olan 800'ü aşkın hastada mevcut astım tedavisinin üstüne eklenen montelukastın rinite bağlı şikayetleri plaseboya göre belirgin şekilde daha fazla düzelttiği saptanmıştır.^[9] Bu durum diğer birçok çalışmada da gösterilmiştir.^[3,29]

Montelukastın persistan veya perenial alerjik rinitte etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.^[30] Cingi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada^[30] persistan alerjik riniti olan 46 olguda sadece montelukastın etkinliği değerlendirilmiş, sonuç olarak montelukastın plaseboya göre yaşam kalitesi ve rinokonjonktivit yaşam kalitesi sorgulamalarında (RQLQ) belirgin düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Montelukast mevsimsel alerjik rinit hastalarında da tek başına kullanıldığında plaseboya oranla gün içi nazal semptomlarda, gece nazal semptomlarında, göz semptomlarının-

da ve RQLQ de anlamlı etkinlik gösterdiği birçok çalışmada tespit edilmiştir.^[8,9,31] Patel ve ark.^[16] montelukastın perenial alerjik rinitte 6 hafta süreyle kullanımı sonrası alerjik semptomlarda ve RQLQ da pleseboya oranla anlamlı düzelmeye sebep etmişlerdir. Persistan alerjik rinitte burun tıkanıklığı hapşırma ve burun akıntısına göre daha ön plandadır.^[32] Bunda etken daha çok lökotrienlerin sebep olduğu vazodilatasyon ve permeabilitede de artıştır. CysLT1 reseptörlerinin uyarılması da burun akıntısını tetikler.^[33] Montelukast kullanımının RQLQ de anlamlı pozitif etkinliği de burada ortaya çıkmaktadır. Tüm bunlar montelukastın persistan veya perenial alerjik rinitte kullanımının uygunluğunu göstermektedir. Nazal obstrüksiyona etkisi dışında, CysLT1 reseptörleri üzerinden burun akıntısına etkisi, yan etkilerinin plesebodan farkının olmaması, sedasyon yapmaması günümüzde kullanımını arttıran etmenlerden sayılabilir.

Desloratadin

Desloratadin selektif periferik histamin H₁ reseptör antagonisti aktivitesi gösteren, sedasyon yapmayan, uzun etkili bir histamin reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine geçişinin olmaması nedeniyle, periferik histamin H₁ reseptörlerini selektif olarak bloke eder. Desloratadin, yapılan in vitro çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. İnsan mast hücreleri ve bazofillerden IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin salımının inhibisyonu ve endotel hücreleri üzerinde adezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun inhibisyonu bu etkiler arasındadır. Bu gözlemlerin taşıdığı klinik önem, henüz doğrulanmayı beklemektedir. Alerjik rinit sınıflaması kabaca intermittan ve persistan olmak iki ana gruba ayrılırken, her grubunda kendi içerisinde hafif, orta ve şiddetli olmak üzere alt grupları vardır (Tablo 2). Alerjik rinitteki tedavi algoritmaları bu evrelemelere göre yapılmaktadır (Şekil 4). İntermitan rinitin her evresinde ve persistan rinitinde hafif evresinde antihistaminikler ön planda iken orta ve ağır evre persistan rinitte nazal kortikosteroidler tercih edilmektedir. Hastalığın ağırlığına, komorbiditelerine ve tedaviye verdiği cevaba göre lökotrien reseptör antagonistlerini de içeren değişik ilaçlar ve bunların kombinasyonları tedaviye eklenebilmektedir.^[3]

İntermitan Alerjik Rinitte Desloratadinle

Yapılan Çalışmalar

Bousquet ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada^[34] desloratadinin intermitan alerjik rinit üzerindeki etkilerini incelemişler sonuç olarak efektif ve güvenilir bulmuşlardır. Bu çalışma desloratadinin intermitan alerjik rinit üzerindeki etkilerini araştıran ilk ve en geniş vaka serili çalışmadır. Ortalama total-5 semptom skoru desloratadin ile plesebo gruba göre istatistiksel olarak azalmıştır. Bachert ve ark. yaptıkları bir derleme çalışmasında^[35] plesebo oranla desloratadinin total semptom skorları ve konjesyon skorlarında belirgin düşüşe sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Desloratadinin persistan alerjik rinitte etkili olduğu kadar intermitan alerjik rinitte de etkili olduğunu vurgulamışlardır. Meltzer ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada^[36] da hafif-orta mevsimsel alerjik riniti olan 220 hastada desloratadin kullanımı plesebo ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada pleseboya göre desloratadin kullanan hastalardaki total nazal semptom skorları (TNSS) ve TSS anlamlı şekilde daha fazla düzelmiştir. Çalışmanın sonunda desloratadin grubundaki hastaların yaklaşık yarısı semptomlarının eskiye göre çok daha iyi olduğunu ifade ederlerken, plesebo grubunda hastaların dörtte biri iyileşme beyan etmiştir. Pradalier ve ark. tarafından çok merkezli randomize, plesebo kontrollü ve çift-kör olarak yapılan çalışmada^[37] 500'e yakın hasta iki hafta boyunca değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda desloratadin kullanan grup TNSS skorlarında pleseboya göre belirgin düşme kaydedilmiştir. Benzer düzelmeler TSS skorlarında ve rinokonjonktivit yaşam kalitesi sorgulamalarında da (RQLQ) belirlenmiştir.

Persistan Alerjik Rinitte Desloratadinle

Yapılan Çalışmalar

Bousquet ve ark. 2010 yılında yaptıkları geniş vaka serili bir çalışmada^[38] plesebo kontrollü olarak desloratadinin persistan alerjik rinitte efektif ve güvenilir olduğunu bir kez daha ispatlamışlardır. Berger ve ark. yaptıkları çalışmada^[39] en az iki yıldır mevsimsel riniti olan persistan rinitli 331 hasta değerlendirilmiştir. Dört hafta süreli, çift-kör ve plesebo kontrollü olarak yapılandırılan çalışmada hastalara günde tek doz 5 mg oral desloratadin verilerek desloratadinin rinit semptomlarını ne oranda kontrol ettiğinin ölç-

çülmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda çalışmanın ilk gününden itibaren desloratadin kullanan gruptaki TSS, TNSS ve total nonnazal semptom skorlarında (TNNSS) görülen düzelmelerin plaseboya göre anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür. Nazal konjesyon ve astım semptomlarında da ikinci haftanın sonundan başlayarak çalışma bitene kadar devam eden belirgin düzelmeler meydana gelmiştir. Çalışmada desloratadin kullanımına bağlı görülen yan etki oranı plasebo ile aynı bulunmuştur. Yine günümüzde yapılan bir başka çalışmada persistan alerjik rinitli 50 hastada desloratadinin antioksidan etkisinin görüldüğü belirtilmiştir.^[40] Desloratidin süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesini normale çekmiştir.

Tonnel ve ark. 700'e yakın persistan alerjik rinitli hastada yaşam kalitesi üzerine yaptıkları bir çalışmada^[41] desloratadin kullanan hastaların RQLQ skorları plasebo kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmiştir. Bu düzelme çalışmanın ilk haftasında başlayıp, çalışmanın sonuna kadar artarak devam etmiştir. Çalışmada yaşam kalitesi desloratadin ile düzelen hasta oranı %64 iken, plasebo kullananlarda %55 bulunmuştur. Orta-ciddi persistan alerjik riniti olan 600'e yakın hastada yapılan plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise desloratadin kullanan hastalardaki nazal konjesyon, sabahki TNSS skorları, göz semptomları ve kulak ve damak kaşıntıları plasebo kullananlara göre anlamlı şekilde düzelme göstermiştir. Bu bulgular desloratadin kullananlarda semptomların tüm gün boyunca baskılandığını göstermesi açısından önemlidir.^[42] Holmberg ve ark. 2009 da yaptıkları bir başka çalışmada^[43] günde kullanılan 5 mg desloratadinin persistan alerjik rinitle ilgili semptomları baskıladığını ve bunu bir hafta gibi kısa bir sürede gerçekleştirdiğini ve özellikle nazal konjesyon üzerine etkili olduğunu belirtmişlerdir. Sullivan ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada^[44] bu tedavinin düşük maliyetli olduğunu vurgulamışlardır.

Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde persistan alerjik rinit tedavisinde kullanılan desloratadine ait en sık görülen yan etki baş ağrısı (%2-8) olmakla birlikte plasebo ile arasında fark gözlenmemiştir.^[3] İkinci kuşak anti-histaminiklerin var olduğu ülkelerde yan etkilere bağlı yüksek ek tedavi maliyetleri nedeni ile birinci kuşak anti-histaminiklerin kullanılması artık önerilmemektedir.^[2] Antialerjik ve antienflamatuvar etkilerinin daha önceki anti-histaminik ajanlardan çok daha güçlü olması nedeni ile ye-

ni kuşak ajanların sadece bronşial astımı olanlarda hiçbir endikasyonu olmadığına dair kabul gören genel görüş son zamanlarda tekrar tartışmaya açılmıştır.^[45] Bu yönde henüz yeterli klinik çalışma olmamakla birlikte yakın zamanda yürütülmekte olan çalışmaların sonuçlarının bu konuya açıklık getireceği düşünülmektedir.

Montelukast ve Desloratadinin Fiks Kombinasyonu

Ciebiada ve ark. yaptıkları çalışmada^[14] persistan alerjik riniti olan hastalarda tek başına desloratadin, levosetrisin ya da montelukastın kullanımının kombine kullanım kadar etkin olmadığını tespit etmişlerdir. Cingi ve ark. da çalışmalarında^[46] benzer sonuçlar bildirmiştir. Her iki etken maddenin ayrı ilaçlar şeklinde birlikte kullanımının üstünlükleri tartışılmazdır. Henüz her iki etken maddenin fiks kombinasyonları ile yapılan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak iki ilacı ayrı ayrı vermek yerine tek tablette kombine ederek vermenin hastanın yaşam kalitesi açısından yarar sağlayacağı kuşkusuzdur. Diğer önemli bir konu ise hasta uyumudur. Günlük ilaç alım sayısı arttıkça, hastaların ilaca uyumunun azaldığı bilinmektedir. İki etken maddenin tek tablette verilmesi sonucunda elde edilen serum düzeyleri ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT₁) reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dahil olmak üzere insanın solunum yolunda ve diğer pro-enflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler dahil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle CysLT'ler arasında ilişki vardır. Astımda lökotrien aracılı etkiler bronkokonstriksiyon, muköz sekresyon, damar geçirgenliği, ve eozinofil birikimi gibi bir dizi solunum yolu aktivitesini içerir. Alerjik rinitte, CysLT'ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjenle karşılaşma sonrası burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT'lerin intranasal yoldan uygulanması sonucu nazal solunum yolunun direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir. Montelukast biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT₁ reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya β-adrenerjik reseptör gibi farmakolojik bakımdan

önemli diğer havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast, herhangi bir agonistik aktivite göstermeksizin CysLT1 reseptöründe LTC4, LTD4 ve LTE4'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder. Alerjik rinitli hastalarda Desloratadin ise hapşırık, burunda akıntı ve kaşınma, aynı zamanda gözlerde kaşınma, yaşarma ve kızarıklık ve damakta kaşınma gibi semptomların giderilmesinde etkilidir. Desloratadinin mevsimsel alerjik rinite bağlı şikayetlerin hafifletilmesindeki etkinliği, rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skorlar ile gösterilmiştir. En büyük iyileşme, pratikteki problemler ve semptomlar tarafından kısıtlanan günlük aktivitelerde görülmüştür. İnhalasyon kortikosteroid ile tedavi edilen alerjik kökenli astım hastalarında her iki ilacın fiks kombine preparatlarının kullanımının ek klinik yarar sağladığı belirtilmiştir. Kortikosteroid dozu tolere edildiği oranda azaltılabilir. Fiks kombine preparatların ek avantajları hasta uyumunun iyi olması, farklı saatlerde alınan ve özellikle "LT reseptör antagonistleri için gece yatmadan önce, antihistaminikler için ise akşam saatlerinde" şeklinde belirtilen kullanıma gerek kalmadan uygulanabilmesi ve ilaç alımında karşılaşılabilecek unutkanlıkların en aza indirilmiş olması olarak sayılabilir.

Biyokimyasal olarak da eozinofil katyonik protein seviyelerinde düşüşün en iyi montelukastın desloratadin ile kombine kullanımında elde edildiği, yaşam kalitesi ölçümlerinde skorun kombine ajan kullanımında etkin şekilde düştüğü, persistan alerjik rinitli hastalarda daha iyi etkiler sağladığı, mevsimsel alerjik riniti olanlarda kombine kullanımın nazal semptomları azalttığı, eozinofil, nötrofil, IL5 ve IL8 seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğü bilinmektedir.

Sonuç

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) astım tedavisinde 1990 yılından itibaren kullanıma girmiş ve o zamandan beri bu konuyla ilgili 100'den fazla araştırma yayınlanmıştır. Sisteinil LT'ler burunda histaminden çok daha fazla konjesyon oluşturmaktadırlar. Bu nedenle lökotrien reseptör antagonistleri konjesyonu giderebilmektedir. Alerjik rinitli astımlı olgularda yüksek doz inhale steroidlerle karşılaştırıldığında budesonide ilave edilen montelukast ile kombine tedavide hava akımı obstrüksiyonunu etkili bir şekilde azalttığı bildirilmektedir.^[28]

LTRA'ya (montelukast) ek olarak desloratadinin alerjik rinitin her iki tipinde de kullanımlarının etkili olduğu ile ilgili birçok çalışma ile gösterilmiştir. Her iki etken maddenin de terapötik serum konsantrasyonlarını uzun süre devam ettirebilmeleri günde tek doz gibi bir kullanım kolaylığı getirmiştir. Ek olarak bugüne kadar başta desloratadin için sedasyon ve montelukast için de karaciğer toksisitesi olmak üzere herhangi bir kullanımı sınırlayıcı yan etki bildirilmemiş olması bu ilaçların güvenilir olduğunu göstermektedir.^[3]

Desloratadinin alerjik rinitte özellikle intermitan rinitte ve hafif persistan rinitte ön plandadır. Montelukastın alerjik rinitin bu evrelerinde tek başına ikincil bir alternatif veya daha iyi semptom kontrolü için desloratadine ek olarak kullanılması güncel rehberlerde desteklenmiştir.^[3] Özellikle etken mediatörün sadece histamin olmadığı kompleks durumlarda, montelukast/desloratadin kombinasyonu çok akılcı görünmektedir. İki ayrı etken maddenin ayrı ayrı alınması yerine, tek bir tablet olarak kullanılmasının da, hastanın tedavi uyumunu artıracığı kanaatindeyiz.

Montelukast/desloratadin kombinasyonu ile astımdaki alerjik ve enflamatuvar komponentlerin daha iyi bastırıldığı belirtilmektedir. Bu tip hastalarda, mevcut tedavilerle gerek astımı gerekse de alerjik riniti kontrol altında alınamıyorsa, kombinasyon tedavisine geçilmesi rasyonel ve maliyet-etkin bir çözüm gibi gözükmektedir.^[3] Her iki ajanın birlikte kullanımının sinerjistik etki yaptığı görüşü yayınlanmıştır.^[3] Bu konunun tam olarak aydınlatılabilmesi için fiks kombine ajanların tedavide etkinliğini içeren yeni çalışmalar sürdürülmektedir.

Çıkar Çakışması / Conflict of Interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Woods L, Craig TJ. The importance of rhinitis on sleep, daytime somnolence, productivity and fatigue. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:390-6.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
3. Günen H. Astım ve alerjik rinit tedavisinde sinerjistik kombinasyon. *Göğüs Hastalıkları Serisi* 2011;2:1-16.
4. Law AW, Reed SD, Sundry J, et al. Direct costs of allergic rhinitis in the United States: estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:296-300.

5. Cingi C, Topuz B, Songu M, et al. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol* 2010;130:600-6.
6. Cingi C. Alerjik rinit, önemi, tanısı, tedavisi. *KBB'de Trent* 2009; 3:4-11.
7. Bostan Ö. Hafif persistan astımlı çocuklarda lökotrien reseptör antagonisti ile inhale kortikosteroid etkinliğinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2005.
8. Meltzer EO, Malmstrom 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;105:917-22.
9. Nayak AS, Philip G, Lu S, et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter randomized double blind placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:592-60.
10. Philip G, Nayak A, Berger W, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;10:1549-58.
11. Van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, et al. Randomized controlled trial evaluating clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:214-22.
12. Van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003;58:1268-76.
13. Kurowski M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004;59:280-8.
14. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, et al. Comparison of a nasal glucocorticoid, anti-leukotriene and a combination of anti-leukotriene and anti-histamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;109:949-55.
15. Perry TT, Coren J, Philip G, et al. Protective effect of montelukast on lower and upper respiratory tract responses to short-term cat allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:431-8.
16. Patel P, Philip G, Yang W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:551-7.
17. Ciebida M, Ciebida MG, Kmiecik T, et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J Investig Allergol Immunol* 2008;18:343-9.
18. Mastalerz L, Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:103-8.
19. Diamant Z, Mantzouranis E, Bjermer L. Montelukast in the treatment of asthma and beyond. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:639-58.
20. Warner JO, Naspitz CK, Maria CR. Management of chronic asthma in children between 5 and 18 years of age. In: Naspitz CK, Szeffler SJ, Tinkelman DG, Warner JO, editors. *Textbook of Pediatric Asthma: An International Perspective*. London: Martin Dunitz, 2001. p. 149-88.
21. Liu MC, Dube LM, Lancaster J, et al. Zileuton Study Group: Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:859-71.
22. Scow DT, Luttermoser GK, Dickerson KS. Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician* 2007;75:65-70.
23. Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998;56:251-6.
24. Harrold LR, Patterson K, Andrade SE, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2007;16:620-6.
25. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351:2203-17.
26. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:1077-80.
27. See S. Desloratadine for allergic rhinitis. *Am Fam Physician* 2003;68:2015-6.
28. Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006;61:737-42.
29. Cingi C, Songu M. Alerjik rinit tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. İç: *Kulak Burun Boğazda Kanıta Dayalı Tanı ve Tedavi*. Ed: Cemal Cingi. Sebad Yayınları, 2011, Eskişehir.
30. Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:654-58.
31. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1020-8.
32. Jiang RS. Efficacy of a leukotriene receptor antagonist in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Otolaryngol* 2006;35: 117-21.
33. Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 2000;55:7-16.
34. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2009;64:1516-23.
35. Bachert C, van Cauwenberge P. Desloratadine treatment for intermittent and persistent allergic rhinitis: a review. *Clin Ther* 2007;29:1795-802.
36. Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, et al. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis. Results of a single-center, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:363-8.
37. Pradalier A, Neukirch C, Dreyfus I, et al. Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1331-4.

38. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - a GA2 LEN study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:395-402.
39. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE for the Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma* 2002;89:485-91.
40. Sadowska-Woda I, Bieszczad-Bedrejczuk E, Rachel M. Influence of desloratadine on selected oxidative stress markers in patients between 3 and 10 years of age with allergic perennial rhinitis. *Eur J Pharmacol* 2010;640:197-201.
41. Tonnel AB, Holmberg K, Sauvage N, et al. Desloratadine improves health-related quality of life in persistent allergic rhinitis. Presented at 23rd Congress of European Academy of Allergy and Clinical Immunology: June 12-16, 2004, Amsterdam, The Netherlands.
42. Holmberg K. Effectiveness of desloratadine in relieving morning symptoms of perennial allergic rhinitis (PAR). Presented at Annual Scientific Meeting of American College of Allergy, Asthma and Immunology: November 4-9, 2005, Anaheim, California, USA.
43. Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2009;64:1663-70.
44. Sullivan PW, Navaratnam P, Lorber R, et al. The cost-effectiveness of treatment with desloratadine in patients with persistent allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1389-97.
45. Borade PS, Ballary CC, Currie GP, et al. Modern H1-Antihistamines in asthma. *Drugs* 2006;3:253-9 .
46. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, et al. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2010;120:1718-23.

Bu açık erişim makalenin, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan çoğaltma, dağıtma vb. tüm kullanım hakları, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) Lisansı aracılığıyla (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) bedelsiz kullanıma sunulmuştur.

Makalenin atf kiınyesi: Cingi C, Ođhan F, Ünlü H, Tekat A, Okuyucu Ş. Alerjik rinitte montelukast ve desloratadin kombinasyonunun etkinliği. *J Med Updates* 2011;1(1):3-16.