

Aktuálny pohľad imunológa na alergickú nádchu

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, OÚSA, Bratislava

Prehľadný článok približuje najnovšie poznatky o etiopatogenéze, klasifikácii, diagnostike a terapii neinfekčnej – alergickej a nealergickej nádchy. Uvádza sa aktuálne pohľady na klasifikáciu rinitíd, ktorá má význam pri rozhodovaní o terapii. V liečbe sa zdôrazňuje význam lokálnych nosových kortikosteroidov a moderných H1-antihistaminík ako antialergických farmák prvej voľby a alergénovej vakcinácie ako jediného kauzálneho liečebného prístupu s preventívnym účinkom na vývoj ochorenia.

Kľúčové slová: alergická a nealergická rinitída/rinosinuitída, H1-antihistaminiká, nosové kortikosteroidy, alergénová vakcinácia.

Allergic rhinitis – actual immunological perspective

Review article focuses on contemporary knowledge of etiopathogenesis, classification, diagnosis and therapy of non-infective – allergic and non-allergic rhinitis. Actual view on rhinitis classification is accentuated with respect on therapeutic decisions. Intranasal corticosteroids and modern H1-antihistamines as first line anti-allergic drugs and allergen vaccination as the only causal therapy with preventive effect are emphasised.

Key words: allergic and non-allergic rhinitis/rhinosinuitis, H1-antihistamines, intranasal corticosteroids, allergen vaccination.

Via pract., 2015, 12(1): 15–21

Stručná fyziológia nosa

Nos je súčasťou horných dýchacích orgánov a orgánom čuchu. Podieľa sa na adaptácii organizmu na prostredie a spolu s prínosovými dutinami ovplyvňuje zafarbenie hlasu. Základné funkcie nosa sú podiel na fyziologickej ventilácii, ohrev, zvlhčovanie a čistenie vzduchu a čuchová perciepcia. Pri normálnom dýchaní cez nos prúdi pri vdychu 6 – 7 l vzduchu za minútu, pri záťaži 50 až 70 l. Nos podlieha reflexným zmenám pod vplyvom pôsobenia iných orgánov (napr. nosová kongescia následkom zníženej teploty akralnej kože) a súčasne v nose vznikajú reflexy ovplyvňujúce iné orgánové systémy (napr. priedušky, kardiovaskulárny systém, genitálie). Autonómne nervy zodpovedajú za nosový cyklus, pri ktorom sa v intervaloch 2 až 6 hodín striedavo mení priechodnosť pravej a ľavej polovice nosovej dutiny. Za patologických okolností (napr. pri vybočenej priehradke, pri hypertrofovej nosovej mušli) tento prirodzený cyklus vedie k obťažujúcemu upchávaniu jednej nosovej dierky.

Alergická nádcha

Za alergickú nádchu sa bežne považuje každá viac-menej chronická **nádcha neinfekčného pôvodu** spojená s typickými prejavmi. Alergia sa spája s nekontrolovanou tvorbou IgE protilátok, avšak v dospelom veku sa špecifickými IgE protilátkami sprostredkovaný pôvod nádchy dokáže iba v zhruba polovici prípadov; genéza ostatných foriem nádchy je menej jasná. Odporúčania, tzv. *guidelines*, sa zameriavajú iba na alergickú nádchu v užšom slova zmysle, t. j. IgE protilátkami sprostredkovanú (1, 2, 3, 4), avšak

aj pacienti s ostatnými formami rinitídy majú ťažkosti, neraz dokonca väčšie ako alergici a aj ich rinitída je rizikovým faktorom pre astmu (5, 6), a preto si zaslúžia našu pozornosť. Problémom je, že prakticky všetky farmaká neinfekčnej nádchy viazané lekársym predpisom majú podľa tzv. SPC iba indikáciu alergická nádcha. Súčasná „oficiálna farmakoterapia“ akoby pozabudla na non-IgE rinitikov, čo spôsobuje, že minimálne časti pacientov predpisujeme lieky (topické nosové steroidy, H1-antihistaminiká) „mimo zákona“ (*off label*). V ďalšom texte sa preto zameriame na všetky formy neinfekčnej rinitídy/ rinosinuitídy, ich patogenézu, prejavy, komplikácie a možnosti ich liečby.

Definícia alergickej a ostatných foriem neinfekčnej nádchy

Rinitída (nádcha) je pojem zastrešujúci širokú škálu nozologických jednotiek, ktorých patofyziológia je veľmi rozdielna, preto je definícia nádchy opisná a nehovorí nič o patofyziológii. Všeobecne sa nádcha definuje ako **zápal sliznice nosa, charakterizovaný minimálne jedným z nasledovných hlavných príznakov:** svrbenie (alebo iný dráždivý pocit v nose), kýchanie, výtok z nosa (sekrécia – rinorea), upchávanie (čiasťočná alebo úplná obturácia nosových priechodov spôsobená opuchom – kongesciou sliznice), (1, 2). U väčšiny pacientov s nádchou sa vyskytuje jeden alebo viacero **vedľajších – pridružených prejavov:** očné (svrbenie, slzenie, väčšia/menšia strata čuchu, bolesti hlavy). Zápal takmer vždy postihuje aj prepojené sliznice,

a preto sa stretáme s pojmami ako **rinokonjunktivitída**, respektíve **rinosinuitída**.

Za najčastejšiu formu neinfekčnej nádchy sa považuje **alergická nádcha**. Čo všetko budeme považovať za alergickú nádchu však závisí od toho, čo považujeme za alergiu. Ak alergiu definujeme ako každú nezvyčajnú reakciu na podnety z vonkajšieho alebo vnútorného prostredia **sprostredkovanú imunitným systémom**, môžeme väčšinu foriem nádchy neinfekčného pôvodu považovať za alergickú rinitídu. Ak definíciu alergie zúžime iba na imunitnú odpoveď sprostredkovanú špecifickými IgE protilátkami, počet pacientov s alergickou nádchou bude významne nižší.

Autor sa prihovára za širšiu definíciu alergickej nádchy. Môžeme rozlišovať alergickú nádchu sprostredkovanú IgE protilátkami („IgE rinitída“) a alergickú nádchu bez dokázateľnej účasti IgE protilátok („non-IgE rinitída“). Širšia definícia alergickej nádchy má veľký význam z hľadiska indikácie terapie: prakticky všetky H1-antihistaminiká (až na azelastín) a všetky nosové kortikosteroidy sú registrované iba na liečbu alergickej nádchy. Ak by sme non-IgE pacientom prisúdili diagnózu nealergickej nádchy, *lege artis* by sme ich nemali ako liečiť – všetky farmaká sú registrované iba v indikácii alergická nádcha. V ďalšom texte, pokiaľ sa nebude forma rinitídy bližšie špecifikovať, budeme hovoriť o alergickej nádche (skratka AR) vždy v uvedenom širšom slova zmysle.

Z pohľadu patogenézy AR (IgE- aj non-IgE- sprostredkovanej) navrhujeme nasledovnú patofyziologickú definíciu: **AR je geneticky podmienený a v konkrétnom environmente**

iniciovaný zápal sliznice nosa a prínosových dutín a často aj očnej spojivky, sprostredkovaný aktivovanými imunitnými a štruktúrovými bunkami (Langerhansove bunky, makrofágy, T lymfocyty, eozinofily, žirné bunky, epitélie), ich mediátormi (cytokínmi, chemokínmi) a adhezívnymi molekulami, spôsobujúci hlavné symptómy (svrbenie, kýchanie, sekréciu, upchávanie nosa a symptómy vyplývajúce z postihnutia prínosových dutín a oka) a pridružené symptómy (strata čuchu, bolesti hlavy, únava, frustrovanosť) počas väčšiny dní v dĺžke minimálne jedného týždňa, ktoré sú spontánne, väčšinou však až po liečbe reverzibilné.

Pohľad otorinolaryngológie (ORL) na definíciu rinitídy je trocha odlišný a viacej sa zameriava na úzke prepojenie nosa a prínosových dutín (PND), a tak definuje **chronickú rinosinusitídu** (CRS) ako zápal nosa a prínosových dutín charakterizovaný: 1) dvoma alebo viacerými z nasledujúcich symptómov: čiastočná alebo úplná blokáda nosa (kongescia), sekrécia z nosa (rinorea) a/alebo sekrét zatekajúci dozadu, bolesť tváre/hlavy, redukcia alebo strata čuchu; a/alebo 2) jedným alebo viacerými endoskopickými nálezmi: mukopurulentný výtok zo stredného nosového priechodu, edém spôsobujúci obštrukciu najmä v strednom nosovom priechode, polypy; a/alebo 3) CT obrazom zmien sliznice v oblasti ostio-meátovej jednotky a/alebo v oblasti prínosových dutín (7). Táto definícia vychádza z poznatku, že prakticky neexistuje rinitída bez sinusitídy, je však veľmi všeobecná, nerozlišuje nádchu podľa etiopatogenézy.

Patogenéza a patofyziológia

Ako vyplýva z predošlého textu, patogenéza AR je rôznorodá. Na klinických prejavoch sa podieľajú všetky typy imunitných buniek, resp. viaceré mechanizmy, ktoré sú u rozličných pacientov rôzne zastúpené a môžu sa kombinovať. U väčšiny pacientov zohrávajú kľúčovú úlohu **mastocyty** so svojimi mediátormi a významnú úlohu zohráva **dysfunkčný epitel**. Mediátory uvoľňované z mastocytov, eozinofilov, buniek prezentujúcich antigén a rôznych typov lymfocytov zodpovedajú za symptómy alergickej nádchy a rozvoj nosovej **nešpecifickej hyperreaktivity**. Zápalová odpoveď imunitného systému na podnet (alergénny, aj iný – infekčný alebo neinfekčný) má tendenciu pretrvávajúť niekoľko dní až týždňov po prvotnej expozícii stimulu, hovoríme o tzv. **minimálnom perzistujúcom zápale** (8). Pri kumulácii rôznych podnetov vzniká **perzistujúci aktívny zápal**. Hlavným preformovaným mediátorom uvoľne-

ným z mastocytov je **histamín**, na patogenéze symptómov rinitídy sa ďalej podieľajú **leukotriény, prostaglandíny, kiníny** a iné mediátory interagujúce s receptormi na neurónoch a na cievach. Najmä pri non-IgE formách je významná aj účasť neurogénneho zápalu s uvoľňovaním **neuropeptidov** (9).

IgE-sprostredkovaná alergická rinitída

Najlepšie sa preskúmala patogenéza AR vznikajúcej následkom imunitnej reakcie sprostredkovej IgE protilátkami. Príčinou tvorby špecifických IgE protilátok je atopická genetická predispozícia uplatnená v konkrétnych ekologických podmienkach (bez špecifickej kombinácie vyvolávajúcich a spúšťacích faktorov k vzniku klinicky manifestnej alergie nedôjde). V prípade alergickej reakcie sa T lymfocyty vyvíjajú predovšetkým do Th2 a Th17 subpopulácií, naopak diferenciácia regulačných T lymfocytov je oslabená (10). Dôsledkom takéhoto smerovania imunitnej odpovede je diferenciácia B lymfocytov na plazmocytov produkujúce IgE protilátky, zvýšená expresia adhezívnych molekúl na endoteli a epiteli a perzistujúci eozinofilový zápal, ktorý je zvyčajne prítomný v celých dýchacích cestách, to znamená u rinitika (zatiaľ) bez astmy aj v dolných dýchacích cestách.

Sieť chemokínov a cytokínov alergického zápalu charakterizuje nepomer medzi interferónom- γ a interleukínmi IL-4 a IL-5, ktorých hlavným zdrojom sú aktivované Th2-lymfocyty a mastocyty. Aktivované eozinofily potom ďalej produkujú IL-5. Významným producentom cytokínov a chemokínov vedúcich k perzistencii eozinofilového zápalu v nose je aj epitel. Ukazuje sa teda, že jednou z primárnych porúch pri AR (a rovnako aj pri astme) je dysfunkcia epitelu (11).

Alergická rinitída s negatívnymi štandardnými testami detekcie IgE protilátok

Aj vo väčšine prípadov non-IgE rinitíd sa v postihnutej sliznici zisťuje zvýšené množstvo zápalových buniek a ich mediátorov, vrátane aktívnych eozinofilov. Na rozdiel od IgE sprostredkovaného zápalu, pri ktorom sa vždy v zúčastnených bunkách nachádza zvýšené množstvo mRNA pre IL-4, aj IL-5, pri non-IgE zápaloch sa toto nepozoruje, alebo sa zistí iba zvýšenie IL-5-mRNA pozitívnych buniek (ako napríklad pri aspirínovej intolerancii). Prick test alebo sérologické testy na detekciu špecifických IgE protilátok sú u týchto pacientov negatívne. Títo pacienti sú vedení pod najrôznejšími diagnózami: rinitída nealergická – neinfekčná (NAR,

NANIR), hyperreaktívna, nealergická s eozinofiliou (NARES), vazomotorická, idiopatická.

V ostatnom čase sa však objavujú nové poznatky vedúce k pochopeniu patogenézy aj týchto foriem AR umožňujúce cielenejšie liečebné zásahy. Zistilo sa, že minimálne u časti „nealergických“ pacientov predsa len ide o prejav respiračnej alergie. O alergickej genéze svedčí skutočnosť, že v nosovom sekréte a/alebo biopsii mnohých pacientov sa zistila prítomnosť IgE protilátok, respektíve mRNA kódujúcej tieto protilátky. Vzhľadom na absenciu systémových znakov senzibilizácie sa takáto AR nazýva **lokálnou AR**, a ako opozitum atopie sa objavuje pojem **entopia** (12, 13). Existencia entopie však atopiu automaticky nevylučuje: štúdie ukázali, že u časti „nealergických pacientov“ dôjde časom k vývoju znakov systémovej alergie (14). Po prvotnej diagnóze NAR sa v štúdií španielskych autorov s odstupom 3 – 7 rokov až u 25 % pacientov dokázala inhalačná precitlivosť.

Objavujú sa aj ďalšie mechanizmy, ktoré sa uplatňujú pri non-IgE formách AR. Jedným z nich je antigénmi indukovaná aktivácia mastocytov sprostredkovaná **voľnými ľahkými imunoglobulínovými reťazcami** (14). Ukazuje sa, že tento mechanizmus sa uplatňuje najmä pri nádche typu NARES (nealergická, spojená s eozinofiliou). Ďalším dôležitým mechanizmom, ktorý sa uplatňuje u IgE aj non-IgE pacientov, je aktivácia imunitnej odpovede cez **receptory aktivované proteázami** (15). Proteázové receptory (PARs) sa radia medzi základné receptory neadaptívnej imunity, ktoré sa významne uplatňujú pri jej iniciácii. Je zaujímavé, že väčšina známych alergénových molekúl (hlavné alergény roztočov, hmyzu, peľu aj plesní) sú silné proteázy. Signalizácia sprostredkovaná PARs vedie k aktivácii Th2 lymfocytov a k tvorbe IgE protilátok. Tento mechanizmus stimulujúci tvorbu IgE protilátok sa môže významne uplatňovať aj pri už uvedenej entopii. Navyše, v epiteli narušenom proteázami exogénne antigény (patogénne baktérie, vírusy, huby, alergény...) sa môžu rýchlo dostať priamo k dendritovým bunkám, ktoré antigén spracúvajú a potom prezentujú v regionálnych lymfatických uzlinách naivným T-bunkám. Od spôsobu antigénovej prezentácie (na ktorej konkrétnej MHC molekule, pod vplyvom konkrétnych sekretovaných cytokínov) závisí na akú výkonnú lymfocytovú subpopuláciu sa budú naivné T lymfocyty diferencovať. Ak súčasne proteázy aktivujú proteázové receptory, indukujú sa preferenčne špecifické Th2 lymfocyty, ktoré, ako vieme, vedú k perzistujúcemu alergickému zápalu.

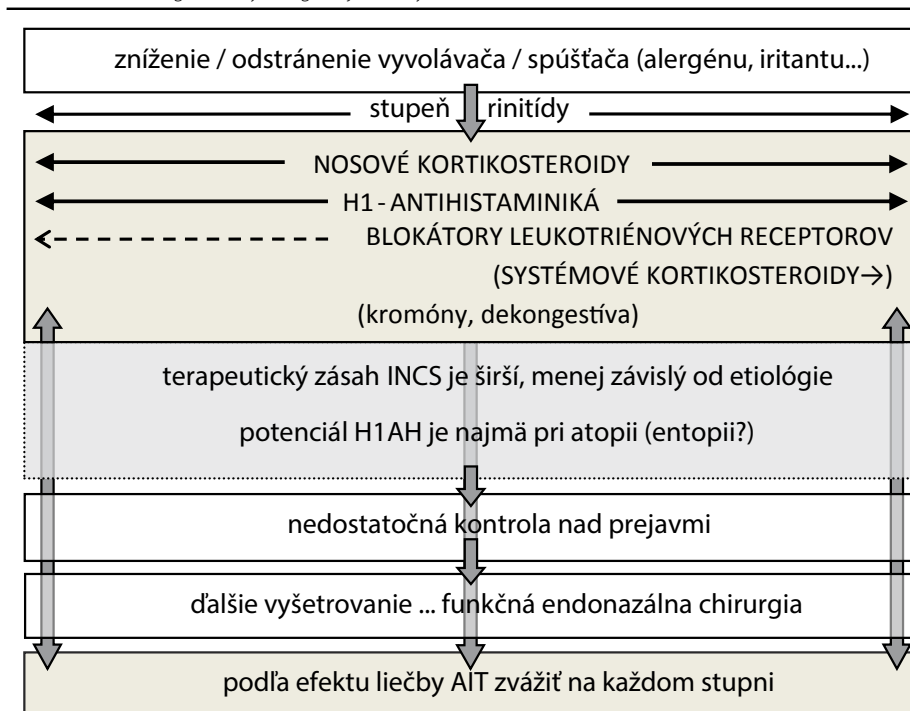
Tabuľka 1. Etiologická klasifikácia nádchy

1. Infekčná <ul style="list-style-type: none"> ■ akútne ■ chronická <ul style="list-style-type: none"> – špecifická – nešpecifická 	3. Alergická – non-IgE <ul style="list-style-type: none"> ■ na podklade voľných ľahkých imunoglobulínových reťazcov (vrátane NARES*) ■ sprostredkovaná proteázami
2. Alergická – IgE <ul style="list-style-type: none"> ■ sezónna <ul style="list-style-type: none"> – peľová (polinóza) – plesňová ■ celoročná <ul style="list-style-type: none"> – roztočová – spôsobená alergénmi zvierat – spôsobená alergénmi hmyzu – plesňová ■ profesijná (alergény v pracovnom prostredí) ■ zmiešaná 	4. Prevažne nealergická / nealergická <ul style="list-style-type: none"> ■ navodená iritantmi ■ postinfekčná ■ aspirínová a iná lieková ■ pri abúze topických dekongestív (rhinitis medicamentosa) ■ hormonálne podmienená <ul style="list-style-type: none"> – tehotenská – pri chorobách štítnej žľazy ■ emocionálna ■ gustatorná ■ atrofická ■ profesijná (iritanty v pracovnom prostredí) ■ idiopatická (hyperreaktívna, vazomotorická)

*NARES: nealergická nádcha s eozinofiliou (non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome)

Tabuľka 2. Klasifikácia nádchy podľa priebehu a závažnosti

Intermitentná symptómy < 4 dni za týždeň alebo < 4 týždne	Perzistujúca symptómy > 4 dni za týždeň a > 4 týždne
mierna <ul style="list-style-type: none"> – normálny spánok – normálne denné aktivity, šport, zábava, odpočinok... – normálna činnosť v práci a v škole – žiadne výrazné obťažujúce symptómy 	stredne ťažká až závažná <ul style="list-style-type: none"> – narušený spánok – narušené denné aktivity, šport, zábava, odpočinok... – problémy pri práci, v škole – obťažujúce symptómy (znižujú kvalitu života)

Tabuľka 3. Stratégia liečby alergickej nádchy

Vysvetlivky: AIT – alergénová imunoterapia; H1AH – H1-antihistaminiká; INCS – nosové kortikosteroidy

Diagnostika alergickej rinitídy

V praxi sa stretáme so všetkými uvedenými formami AR. Diagnóza sa má opierať o podrobnú **anamnézu** vlastného ochorenia (charakter symptómov; kedy, kde – v akom prostredí sa vyskytujú, sezónnosť, spojitosť s fyzikálnymi či chemickými faktormi – vrátane liekov...), ale aj osobnú, rodinnú a sociálnu anamnézu, **fyzické vyšetrenie** a **kožné alergénové testy** a/alebo vyšetrenie **špecifických IgE** protilátok. Alergénové **provokačné testy** sa v rutínnej praxi nevykonávajú; avšak s objavom lokálnej AR narastá ich potreba, a tak sa v blízkej budúcnosti dá očakávať nárast ich používania. Ich realizácia však vyžaduje súčasné vyšetrenie cytológie nosového sekrétu a/alebo rinomanometrie. Okrem alergologickeho vyšetrenia je potrebné odborné ORL vyšetrenie, ktorého súčasťou má byť **rinendoskopia** – iba v rámci nej sa dá zhodnotiť ostiomeátová jednotka. Rutinná **rtg** snímka PND je pre diagnostiku rinosínusitídy a nosových polypov málo výpovedná, a tak ju čoraz viac nahrádza **CT vyšetrenie** PND, ktoré sa v konkrétnych prípadoch môže doplniť o nukleárnu magnetickú rezonanciu (NMR), ktorá má vysokú rozlišovaciu schopnosť v mäkkých tkanivách (indikuje ORL).

Za účelom posúdenia úlohy infekcie môže pomôcť **kultivačné vyšetrenie** nosového sekrétu, resp. sekrétu z PND. Avšak vyšetrenie steru z nosa má minimálnu výpovednú hodnotu (napríklad nález *Staphylococcus aureus* z tampónu z nosa by sám o sebe nemal byť dôvodom na antibiotickú liečbu). **Cytologické** vyšetrenie nosového sekrétu je (na škodu vecí) málo využívaná metóda, hoci napríklad nález eozinofílie v nosovom sekréte môže v prípade negatívnych kožných testov či špecifických IgE protilátok pomôcť indikovať protialergickú – protizápalovú liečbu. Otorinolaryngológ môže doplniť **histologické** a **imunohistochemické** vyšetrenie nosovej sliznice. V konkrétnej situácii (podozrenie na poruchu pohyblivosti cílií) je potrebné vyšetrenie **mukociliového transportu**, jeho využitie je však závislé od dostupnosti. **Rinomanometria** je metóda zameraná na posúdenie priechodnosti nosovej dutiny. Existujú rôzne prístroje, najobjektívnejšie funkčné vyšetrenie priechodnosti nosových priechodov predstavuje akustická rinomanometria.

Diferenciálna diagnóza

Základom je diferenciálne diagnostické odlíšenie jednotlivých typov nádchy (tabuľka 1), nosových polypov a chronickej rinosínusitídy. Prejavy chronickej nádchy môžu vyvolať aj **anatomické anomálie** v nosovej

dutine (deviácie priehradky, hrany na nosovej priehradke – *crista septi nasi*, stredná mušľa s dutinkou – *concha bullosa*, atrézia choány), alebo v nosohltane (adenoidné vegetácie), benígne a malígne tumory v nosovej dutine a nosohltane, prípadne špecifická infekcia (TBC v oblasti nosa je mimoriadne vzácna, ale možná).

U pacienta s AR/CRS rezistentnou na liečbu treba myslieť aj na chronickú nádchu ako súčasť **systémových ochorení**: cystická fibróza, Wegenerova granulomatóza, Sjögrenov syndróm, systémový lupus, Churg-Straussovej syndróm, nodózná polyarteritída, relabujúca polychondritída, fibrotizujúca alveolitída, sarkoidóza a iné. Nádcha nebýva pri systémových chorobách dominujúcim prejavom, avšak v niektorých prípadoch môže ísť o prvý prejav, napr. pri Wegenerovej granulomatóze, pri ktorej sa chronická nádcha vyskytuje až v dvoch tretinách prípadov. Kongescia je v týchto prípadoch hlavným prejavom. Diagnóza sa opiera o biopsiu sliznice nosa, rtg a CT vyšetrenie PND a hrudníka a ďalšie vyšetrenia, vrátane vyšetrenia autoprotílátok. Pri CRS treba tiež myslieť na **poruchu pohyblivosti riasiniek** (Kartagenerov syndróm: bronchiektázie + rinosinitída + *situs viscerum inversus* + infertilita) a na chorobu s patologickým hlienom, tzv. Youngov syndróm (bronchiektázie + chronická sinusitída + infertilita). Pri nevysvetliteľnej rinoree treba myslieť aj na možnosť **výtoku cerebrospinálneho moku** – v predchorobí býva trauma a nevyskytuje sa kongescia.

Klasifikácia alergickej nádchy

Nádchu klasifikujeme podľa etiológie a priebehu. Oba prístupy majú rovnaký význam, od oboch závisí terapeutický postup. Rozlíšenie IgE sprostredkovej a non-IgE AR je rozhodujúce najmä pri zvažovaní alergénovej imunoterapie – ak u pacienta dominujú non IgE mechanizmy, tento profylakticko-liečebný prístup nie je vhodný.

Podľa dĺžky trvania a závažnosti symptómov, delíme v zmysle dokumentu ARIA (3, 4) nádchu na intermitentnú a perzistujúcu a podľa intenzity prejavov na miernu (ľahkú) a stredne závažnú až závažnú (ťažkú). Takáto klasifikácia (tabuľka 2) je však vhodná na kategorizáciu všetkých foriem nádchy, teda IgE aj non-IgE AR, čiže napr. aj vazomotorickej. Z hľadiska optimálneho manažmentu pacienta odporúčame používať obe klasifikácie – etiologickú, aj podľa symptómov, resp. ich kombináciu.

Liečba alergickej nádchy

Liečbu AR rozdeľujeme na nefarmakologickú, farmakologickú, alergénovú imunoterapiu a chirurgickú. Do nefarmakologických postupov

radíme úpravu/zmenu prostredia a životosprávy, klimatoterapiu (jej význam je však bez trvalej zmeny pacientových podmienok sporný) a fyzikálnu liečbu (fototerapia, akupunktúra), ktorej význam je tiež obmedzený. Farmaká AR máme k dispozícii z niekoľkých skupín: H1-antihistaminiká, kortikosteroidy, antileukotriény, kromoglykány a ostatné stabilizátory membrán buniek a dekongestíva (α -mimetiká). Základné princípy liečby AR schematicky približuje tabuľka 3.

Farmakami prvej voľby sú **lokálne nosové kortikosteroidy** (INCS – z angl. *Intranasal corticosteroids*, molekuly beklometazón, budesonid, flutikazónpropionát, flutikazónfuroát, mometazón a triamcinolón). Za roky klinického používania INCS sa nzbieral dostatok dôkazov o ich účinnosti a bezpečnosti (4). Všetky prejavy AR potláčajú INCS viac ako H1AH, v prípade očných prejavov je účinnosť minimálne porovnateľná (17). Prvou voľbou sa stali aj preto, lebo zo všetkých farmák najširšie pokrývajú všetky patomechanizmy vedúce k prejavom AR. INCS najúčinnnejšie potláčajú alergénom indukovanú skorú aj neskorú fázu IgE sprostredkovej zápalovej odpovede, ale aj odpoveď non-IgE typu (18).

„Kortikofóbia“ laickej a žiaľ stále aj významnej časti odbornej verejnosti je dôvodom, prečo sa INCS používajú stále relatívne málo – spotreba H1AH, aj voľnopredajných dekongestív je mnohonásobne vyššia. Minimálne pre novšie molekuly (flutikazón-propionát, flutikazón-furoát, mometazón-furoát) platí, že to nie je namiestne (19). Ich biologická dostupnosť po aplikácii do nosa je aj pri viacnásobne prekročenej dennej dávke menej ako 0,5 %. Sledovanie kortizolémie vylúčilo vplyv terapeutickú dávku INCS na hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovú os. Štúdie, v ktorých sa INCS podávali viac ako 5 rokov, potvrdili aj ich topickú bezpečnosť – nezistil sa žiaden atrofizujúci efekt, naopak, potvrdila sa pozitívna úprava nosového epitelu, vrátane zlepšenia pohyblivosti riasiniek. Ani obavy zo zvýšeného výskytu infekcií po aplikácii INCS, vrátane mykózy, sa v praxi nepotvrdili.

H1-antihistaminiká (H1AH) sú antialergiká, ktorých používanie má už 70-ročnú históriu. V súčasnosti by sa mali používať iba novšie molekuly bez sedatívneho efektu, nepodliehajúce extenzívnemu pečenejovému metabolizmu (bez potenciálu k interakcii s inými farmakami), s rýchlym nástupom účinku a farmakokinetickým/dynamickým profilom umožňujúcim dávkovanie 1-krát denne. V porovnaní s INCS sa H1AH uplatňujú viac ako profylaktické farmaká.

Podávané niekoľko dní pred kontaktom s alergénom (napríklad pred začiatkom peľovej sezóny) zabráni silnému vzplanutiu alergickej zápalovej reakcie. Kolísanie alergénovej záťaže často vedie k vynechávaniu liečby, jednoznačne sa však odporúča kontinuálne podávanie – pacient sám nedokáže odhadnúť vývoj situácie. Okrem klinického efektu H1 blokády samej (symptomatically efekt) treba vyzdvihnúť aj protizápalový účinok novších molekúl.

Podľa typu pacienta, respektíve podľa dominancie prejavov môžeme použiť antihistaminikum per os (bilastín, cetirizín/levocetirizín, fexofenadín, loratadín/desloratadín, rupatadín), alebo lokálne do očí a/nosa (azelastín, levokabastín). Azelastín je jediné farmakum AR oficiálne odporúčané aj pre liečbu vazomotorickej nádchy (20). Lokálne podané H1AH majú rýchlejší nástup účinku, použité per os môžu ovplyvniť aj iné (systémové) prejavy alergie a možno ich použiť aj profylakticky.

Blokátory leukotriénových receptorov (LTRA) si miesto v liečbe AR našli neskôr ako v liečbe astmy. Skúsenosti ukázali, že u mnohých astmatikov sa zlepšili aj symptómy rinitídy, a tak randomizované kontrolované štúdie, ktoré tento efekt potvrdili, nedali na seba dlho čakať (dôkazy sa týkajú predovšetkým montelukastu). Pri porovnaní s INCS a H1AH je však ovplyvnenie symptómov AR slabšie. LTRA sa najviac uplatňujú u polinotikov s astmou a rinitídou, väčšinou v kombinácii s H1-antihistaminikami. Vhodná je však aj kombinácia s INCS.

V prípade symptomatického pacienta by sme teda ako 1. voľbu mali uprednostniť INCS pred H1AH. Antihistaminiká však v indikovaných prípadoch podávame kontinuálne za účelom potlačenia minimálneho perzistujúceho zápalu (8). Z tohto vychádza aj indikácia H1AH u polinotikov, keď ich indikujeme 14 dní predsezónne a kontinuálne počas celej sezóny, nezávisle na aktuálnych symptómoch (čiže aj počas bezsymptomatických dní). Rovnako však môžeme použiť aj INCS a blokátory leukotriénových receptorov (LTRA), u ťažších pacientov môžeme voľiť dvoj- aj troj- kombinovanú liečbu. I keď jednoznačné dôkazy pre navýšenie efektu pri kombinovaní uvedených farmák chýbajú (4, 21), klinické skúsenosti sú dobré. Na druhej strane, ak sa klinický stav nezlepší, treba prehodnotiť diagnózu a pacienta zbytočne nenadliečovať.

Kromoglykány (kromolyn, nedokromil) spolu s niektorými ďalšími látkami (kyselina N-acetyl-aspartyl glutámová, lodoxamid) patria do skupiny stabilizátorov mastocytovej membrány. Účinkujú iba lokálne, nemajú systémový

účinnok, preto sa považujú za veľmi bezpečné. Sú však menej účinné ako INCS a H1AH a je potrebná aplikácia až 4-krát denne, čo znižuje compliance pacientov, a tak sa v súčasnosti odporúčajú už iba ako doplnkové/ alternatívne lieky, a to aj u detí.

Nosovú sekréciu spôsobuje dráždenie muskarínových receptorov, preto na ovplyvnenie tohto symptómu je možné využiť **anticholinergikum** ipratropium bromid, na škodu veci však v SR nie je takýto prípravok registrovaný. Iné symptómy AR anticholinergiká neovplyvňujú.

Dekongestíva sú určené iba krátkodobo pre prípady veľmi obťažujúcej a na ostatnú liečbu rezistentnej obturácie nosa a na krátkodobú aplikáciu pri infekčnej exacerbácii rinosinuitídy za účelom zabezpečenia priechodnosti a drenáže sekrétov z PND. Sú k dispozícii v topickej aj v perorálnej forme. Pre minimálne rozpätie medzi terapeutickou a toxickou dávkou nie sú vhodné u detí do 2 rokov života. Používať by sa mali do 5, maximálne 10 dní, pri častej a viacdňovej aplikácii α -mimetika dochádza k deexpresii α -receptorov, čo vedie k postupnej strate ich účinnosti a niekedy neúmernému zvyšovaniu frekvencie podávania. Tento stav nazývame *rinitis medicamentosa*. Po vynechaní dlhodobu podávaného dekongestíva vzniká tzv. *rebound* fenomén. Alternatívou sú **perorálne dekongestíva v kombinácii s H1AH** – aj v tomto prípade však ide o liečivá indikované na krátky čas (do 10 dní), najmä v prípade exacerbácie v spojení s interkurentnou infekciou. Pri perorálnej aplikácii sa s uvedenými nežiaducimi účinkami stretáme menej často, avšak u starších pacientov treba rešpektovať ich kontraindikácie (najmä glaukóm a hypertrofia prostaty). Kombinácia dekongestíva s H1AH by sa nemala uprednostňovať pred H1AH samým.

V prípade symptómov významne obmedzujúcich kvalitu pacientovho života rezistentných na štandardnú liečbu je možné krátkodobo použiť **systémové kortikosteroidy**. U dospelých sa odporúča dávka 20 – 40 mg prednizónu (alternatívne 16 – 32 mg metylprednizolónu) počas 3 – 14 dní. Liečba by nemala trvať viac ako 3 týždne a nemala by sa opakovať častejšie ako raz za 3 mesiace. V absolútnej väčšine prípadov stačí niekoľkodňová aplikácia, po ktorej nie je potrebné postupné znižovanie dávok. U detí nebýva pri nádche podanie perorálnych kortikosteroidov potrebné, vo výnimočných prípadoch by sme ich mali podávať iba 3 – 5 dní v dávke 1 mg/kg/deň.

V rámci predoperačnej prípravy sa systémové GCS používajú pred plánovanou endona-

zálnou mikrochirurgiou – odpuchnutá sliznica umožňuje operatérovi lepšiu prehľadnosť terénu. Zvýšená krvácanosť, spomalené hojenie či zvýšená náchylnosť k infekcii sú neopodstatnené obavy, ktoré sa nikdy nepotvrdili. Systémové GCS sa osvedčili aj v prípade manažmentu *rinitis medicamentosa*. Troj- až päťdňová aplikácia 20 mg prednizónu spolu so salinickými sprchami a prechodne zvýšenou dávkou INCS (7 – 14 dní 2-krát denne po 2 vstreky do každej dierky nosa) pomôže pacientom zbaviť sa závislosti od dekonjestív. Dlhodobu sa potom pokračuje v aplikácii INCS v štandardnej terapeuticko-dávke. Do svalu alebo do nosových mušlí podávané injekčné GCS sa neodporúčajú!

K dispozícii máme celý rad **salinických roztokov** (nosové sprchy, väčšinou na báze morskej vody), ktoré sa používajú na hygienu nosa. Hypertonické roztoky by sa mali používať iba krátkodobo, najmä v období akútnej (infekčnej) exacerbácie rinitídy, miernym dekonjestívnym účinkom pomáhajú spriechodniť nos, na každodennú (aj dlhodobú) hygienu nosa sú vhodnejšie izotonické roztoky.

Alergénová imunoterapia (AIT), nazývaná tiež desenzibilizácia, je jedinou liečbou zasahujúcou do prirodzeného vývoja choroby. Základným mechanizmom jej účinku je navodenie tolerancie antigénu, čo sa odvíja od ovplyvnenia diferenciácie naivných T lymfocytov na špecifické T regulačné bunky a obmedzenie diferenciácie do Th2 a Th17 subpopulácie. Indikácia AIT v súčasnosti vychádza z celého radu placebo kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií, resp. ich metaanalýz, ktoré potvrdili účinnosť subkutánnej aj sublingválnej formy, u detí aj dospelých. AIT odporúčame zväžiť všade tam, kde sa dokázala špecifickým IgE sprostredkovaná genéza ochorenia a podarilo sa identifikovať príčinný alergén. Skorá indikácia prináša najlepšie klinické výsledky a v konečnom dôsledku aj šetrenie priamych a nepriamych zdravotníckych výdajov (zníženie spotreby symptomatík, prevencia vzniku nových senzibilizácií, prevencia vývoja bronchiálnej astmy a tým spotreby ďalšej farmakoterapie).

V manažmente perzistujúcej AR aj NAR má nezastupiteľné miesto aj **chirurgická liečba**. Moderné svetlovedivé flexibilné endoskopické nástroje priniesli významný rozvoj mikrochirurgie nosa a prinosových dutín. Cieľom minimálne invazívnej chirurgie je odstrániť patológiu a navodiť fyziologické pomery, napríklad resekciami hypertrofickej nosovej mušle, sfunkčnením ostiomeátovej jednotky a pod. Každú perzistujúcu rinitídu má vyšetriť otorinolaryngológ

vykonávajúci endoskopiou, prípadne treba doplniť CT vyšetrenie PND a na základe výsledkov zväžiť (mikro)chirurgický zákrok. Keďže vyvolávače a spúšťače na pacienta pôsobia aj po chirurgickom zákroku, vo farmakologickej liečbe, najmä v podávaní INCS, sa má pokračovať aj po chirurgickom zákroku.

Verejnosť je masívne ovplyvňovaná reklamou na množstvo doplnkových „**alternatívnych**“ prostriedkov z kategórie výživových doplnkov, a tak treba zaujať postoj aj k nim. Stanovisko v medzinárodných odporúčaniach je jednoznačné: *nejestvujú dôkazy na úrovni medicíny založenej na dôkazoch* o účinnosti homeopatie, herbálnej medicíny či fyzikálnych metód a tieto postupy sa neodporúčajú. I keď možno diskutovať o účinnosti klimatickej liečby, fototerapie, či akupunktúry, tieto postupy by nikdy nemali nahrádzať účinnú farmakologickú liečbu.

Liečba detí

Liečba detí sa v princípe nelíši od liečby dospelých, avšak u detí do 2 rokov života chýba dostatok poznatkov vychádzajúcich zo štúdií, postupy vychádzajú prevažne z aproximácie skúseností získaných u starších detí alebo dospelých a z empirie. AR detí má svoje špecifiká, spočiatku často neprebíha pod typickým obrazom rinitídy/rinokonjunktivitídy, ale skôr pod obrazom recidivujúcich infekcií dýchacích ciest. Pozornosť venujeme adekvátnemu dýchaniu cez nos, a tak okrem čistenia salinickými roztokmi a odsávania sa v konkrétnych prípadoch indikuje adenotómia, úprava anatomických anomálií, a tiež chirurgická redukcia objemu hypertrofických mušlí.

Pre svoju bezpečnosť sa ešte stále uvádzajú ako farmaká 1. voľby kromoglykány, avšak aj tu sa pohľad mení a v ostatných odporúčaniach sa aj u detí považujú za farmaká 1. voľby nosové kortikosteroidy. Po stabilizácii ochorenia sa ich však snažíme vynechať. V predškolskom veku nepodávame INCS dlhšie ako mesiac, ale aj u predpubertálnych detí ich zvyčajne používame prerušovane. Alternatívou sú H1-antihistaminiká, či už perorálne, alebo lokálne do očí a/alebo nosa. U detí taktiež možno použiť LTRA, dôkazov z randomizovaných kontrolovaných štúdií je však zatiaľ málo. Podobne ako u dospelých, vhodnou indikáciou sa javí v prvom rade astma s rinitídou, resp. rinitída s astmou. Aj u detských pacientov (zvyčajne 6-ročných a starších) s IgE-sprostredkovanou patogenezou a známym kauzálnym alergénom indikujeme alergénovú imunoterapiu.

Záver

Alergická nádcha patrí medzi choroby, ktoré samé o sebe neovplyvňujú mortalitu. Z pohľadu morbidity a zásahu do kvality života však ide o významnú chorobu. AR postihuje od 3 do 40 % populácie, pričom prevažne platí, že čím vyspelejšia, ekonomicky rozvinutejšia krajina, tým je výskyt vyšší, ide teda o typickú civilizáciu chorobu. Okrem typických príznakov pacienti trpia frustráciou z únavy, vyčerpanosti a spoločenského obmedzenia, majú zhoršenú pracovnú spôsobilosť, schopnosť sústrediť sa. AR je významným faktorom tzv. absenteizmu (sme síce v práci, nie sme však schopní podať adekvátny pracovný výkon). Navyše, na liečbu AR sa vynakladajú nemalé prostriedky – zo strany platcov zdravotnej starostlivosti, aj zo strany pacientov (doplatky plus voľnopredajné liečivá). Preto jej správnej diagnostike a liečbe treba venovať adekvátnu pozornosť.

Literatúra

- Druce HM. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton EM Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby Year-Book; 1998:1005–16.
- Cauwenberge P v, Bachert C, Passalacqua G, et al. Position paper. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000;55:116–134.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(Suppl. 8):8–160.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466–76.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:301–4.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:S201–5.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50(suppl. 23):1–299.
- Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158:260–271.
- Kaliner MA. Nonallergic Rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunology and Allergy*. Clinics of North America. 2011;31:441.
- Mo JH, Nhung YJ, Kim JH. T cell transcriptional factors in allergic rhinitis and its association with clinical features. *Asia Pac Allergy*. 2013 Jul;3(3):186–193.
- Kumar Y, Bhatia A. Immunopathogenesis of Allergic Disorders: Current Concepts Expert. *Rev Clin Immunol*. 2013; 9(3):211–216.
- Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, et al. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1374–9.
- Rondón C, Campo P, Toghias A, et al. Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1460–7.
- Rondón C, Doña I, Torres MJ, et al. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1098–102.
- Powe DG, Kormelink TG, Sisson M, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1): 139–145.
- Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):997–1008.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal Corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal*. 1998;317:1624–1629.
- Ramakrishnan VR, Meyers AD, Woodall BS. Nonallergic Rhinitis. <http://www.emedicine.com/ent/TOPI402.HTM>; Article Updated: Jul 23, 2008.
- Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;Vol.22(1):1–12.
- Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(1):28–35.
- Kim CH, Kim JK, Kim HJ. Comparison of Intranasal Ciclesonide, Oral Levocetirizine, and Combination Treatment for Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;7:e4.

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, OÚSA, Heydukova 10, 812 50 Bratislava
martin.hrubisko@ousa.sk

