



Alergická nádcha z pohľadu najnovších poznatkov

Doc. MUDr. Martin **Hrubíško**, PhD.

OÚSA a SZÚ, Bratislava

Anotácia

V článku približujeme najnovšie poznatky o etiopatogenéze, klasifikácii, diagnostike a terapii alergickej nádchy/rinitídy (AR) v širšom slova zmysle. Hoci väčšina pacientov s chronickou (intermitentnou alebo perzistujúcou) nádchou trpí jej alergickou formou, typickú IgE sprostredkovanú nádchu v dospelosti dokážeme u menej ako polovice z nich. Stručne uvádzame ďalšie možné mechanizmy, ktoré vedú v konečnom dôsledku k rovnakým prejavom. V liečbe zdôrazňujeme lokálne nosové kortikosteroidy a moderné H₁-antihistaminiká (a ich topickú kombináciu) ako farmaká prvej voľby pri všetkých formách AR a alergénovú imunoterapiu ako metódu prvej voľby všade tam, kde sa dokáže príčinný alergén.

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

Allergic rhinitis from the view of newest knowledge

Summary

In the article we focus on contemporary knowledge about etiopathogenesis, classification, diagnosis and therapy of allergic rhinitis (AR). Despite most patients with chronic rhinitis (intermittent or persistent) suffer from allergic form, in adults typical IgE mediated allergy is confirmed in less than half of cases. Other possible mechanisms are listed briefly. In the therapy intranasal corticosteroids and modern H₁-antihistamines (and their topical combination) as first line antiallergic drugs are stressed and allergen immunotherapy in all cases with confirmed causal allergen is emphasised.

Key words: allergic and non-allergic rhinitis/rhinosinusitis, intranasal corticosteroids, H₁-antihistamines, allergen immunotherapy

Úvod

O alergickej nádche sa toho za ostatné roky napísalo v rôznych odborných periodikách dosť. Napriek tomu má zmysel sa opäť na túto problematiku pozrieť, pretože ako sa vyvíjajú naše poznatky o jej nie vždy jednoznačne objasnenej etiopatogenéze, tak sa aj menia naše pohľady na možnosti jej farmakologického ovplyvnenia.

Chronická neinfekčná nádcha - etiopatogenéza

Za takúto nádchu považujeme každú nádchu, ktorá v konečnom dôsledku trvá viac týždňov (zvyčajne viac ako 4) a jednoznačne nemá infekčný pôvod. Podľa priebehu môžeme takúto nádchu deliť na intermitentnú (príznaky sa nevykytujú každý deň) a perzistujúcu (príznaky viac-menej denne), čo si netreba zamieňať s pojmi sezónna a celoročná (pereniálna) nádcha.^(1,2) Obe môžu mať intermitentný alebo perzistujúci charakter, čiže sezónna môže byť perzistujúca a na druhej strane celoročná môže mať intermi-

tentný charakter. Nejde o hru so slovami, lebo na základe uvedeného delenia pristupujeme k liečebnej stratégii. Alergia sa spája s nekontrolovanou tvorbou špecifických IgE protilátok (šIgE) - t. j. protilátok triedy E namierených proti konkrétnemu alergénu, resp. jeho konkrétnej molekulovej štruktúre. V detskom veku, u adolescentov a mladých dospelých sa takéto pozadie chronickej neinfekčnej rinitídy dokáže vo väčšine prípadov (i keď ani tu nie vždy), v dospelosti však v menej ako polovici prípadov.^(3,4) Etiopatogenéza ostatných foriem nádchy je menej jasná. Aj pacienti s inými ako IgE-sprostredkovanými formami rinitídy majú ťažkosti, neraz výrazné a aj ich rinitída je rizikovým faktorom pre astmu,^(5,6) a preto si zaslúžia našu rovnakú pozornosť.

Napriek uvedenému, odporúčania, tzv. *guidelines*, sa zameriavajú iba na alergickú nádchu v užšom slova zmysle, t. j. IgE protilátkami sprostredkovanú.^(2,7,8,9) Ďalším problémom je, že prakticky všetky farmaká neinfekčnej nádchy viazané lekárske predpisom majú podľa tzv. SPC indikáciu iba alergická nádcha (a urtikária). Súčasná "oficiálna farmakoterapia" akoby pozabudla na non-IgE rinitikov, čo spôsobuje, že časti pacientov predpisujeme lieky (topické

nosové steroidy, H₁-antihistaminiká) „mimo zákona“ (*off label*). V príspevku sa preto zameriame na všetky formy neinfekčnej nádchy (rinitídy/rinosinuitídy), ich patogenézu, prejavy, komplikácie a možnosti ich liečby.

Čo všetko budeme považovať za alergickú nádchu 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 (takto to definujú medzinárodné *Guidelines*), 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: ak by sme non-IgE pacientom prisúdili diagnózu nealergickej nádchy, *lege artis* by sme ich nemali ako liečiť - všetky H₁-antihistaminiká a všetky nosové kortikosteroidy sú registrované iba v indikácii alergická nádcha. V ďalšom texte, pokiaľ sa nebude forma rinitídy bližšie špecifikovať, budeme hovoriť o alergickej nádche (AR) v uvedenom širšom slova zmysle.

Definícia alergickej a ostatných foriem neinfekčnej nádchy

Nádcha (rinitída) je pojem zastrešujúci širokú škálu nozologických jednotiek, ktorých patofyziológia je veľmi rozdielna, preto je jej definícia opisná a nehovorí nič o patofyziológii. Nádcha sa 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 (čiastočná alebo úplná obturácia nosových priechodov spôsobená opuchom - kongesciou sliznice).^(2,7,8,9) U väčšiny pacientov s nádchou sa vyskytuje jeden alebo viacero vedľajších - pridružených prejavov: strata čuchu, očné (svrbenie, slzenie, pocit cudzieho telesa v oku, opuch mihalnic), bolesti hlavy, únava, frustrácia zo symptómov. Zápal takmer vždy postihuje aj prepojené sliznice, a preto sa stretáme s pojmami ako rinokonjunktivitída, rinosinuitída.

Pohľad otorinolaryngológie (ORL) na definíciu rinitídy je odlišný, viacej sa zameriava na úzke prepojenie nosa a prínosových dutín (PND) a endoskopický pohľad na sliznicu nosa a PND, a tak definuje chronickú rinosinuitídu (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.⁽¹⁰⁾ Aj táto definícia je veľmi všeobecná, nerozlišuje nádchu podľa etiopatogenézy.

Z pohľadu etiopatogenézy AR (IgE- aj non-IgE- sprostredkovanej) navrhujeme nasledovnú 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, mastocyty, epitelie), ich mediátormi (cytokínmi, chemokínmi) a adhezívnymi molekulami, spôsobujúci hlavné symptómy (svrbenie, kýchanie, sekrécia, upchávanie nosa a symptómy vyplývajúce z postihnutia prínosových dutín a oka) a pridružené symptómy (strata čuchu, bolesti hlavy, únava, frustrácia) počas väčšiny dní v dĺžke minimálne jedného týždňa, ktoré sú spontánne, väčšinou však až po liečbe reverzibilné.

Formy alergickej (AR)/nealergickej (NAR) rinitídy

Na klinických prejavoch IgE aj non-IgE foriem AR sa podieľajú všetky typy imunitných buniek a viaceré mechanizmy, ktoré sú u jednotlivých pacientov rôzne zastúpené a môžu sa kombinovať. U väčšiny pacientov zohrávajú kľúčovú úlohu mastocyty a eozinofily so svojimi mediátormi a dysfunkčný epitel. Mediátory uvoľňované z mastocytov, eozinofilov, buniek prezentujúcich antigén a rôznych typov lymfocytov zodpovedajú za symptómy AR a rozvoj nešpecifickej nosovej hyperreaktivity.

Zápalová odpoveď imunitného systému na podnet - alergénny, infekčný (väčšinou vírusový), či chemicko-fyzikálny (zmeny vlhkosti a teploty vzduchu, prach) má tendenciu pretrvávajúť niekoľko dní až týždňov po prvotnej expozícii stimulom, hovoríme o tzv. minimálnom perzistujúcom zápale.^(11,12) Pri kumulácii podnetov vzniká perzistujúci aktívny zápal. Hlavným preformovaným mediátorom uvoľneným 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 významný aj neurogénny zápal (neuropeptidy).⁽¹³⁾

IgE-sprostredkovaná alergická rinitída

Najlepšie rozumieme patogenézu AR sprostredkovanej IgE protilátkami. Príčinou tvorby špecifických IgE protilátok je atopická genetická predispozícia uplatnená v konkrétnych ekologických podmienkach. V prípade alergickej reakcie sa T lymfocyty vyvíjajú predovšetkým do T_H2 a T_H17 subpopulácií, naopak diferenciácia regulačných T lymfocytov je oslabená.⁽¹⁴⁾ Dôsledkom je diferenciácia B lymfocytov na plazmocytov produkujúce IgE protilátky, zvýšená expresia adhezívnych molekúl na endoteli a epitelii a perzistujúci eozinofilový zápal, ktorý je zvyčajne prítomný v celých dýchacích cestách, to znamená u rinitika 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 T_H2-lymfocyty



ACARIZAX®

12 SQ-HDM perorálny lyofilizát

alergénový extrakt z roztočov
domáceho prachu

Vitajte doma



Účinná liečba roztočmi indukovanej alergickej rinitídy a astmy^{1,2}

✓ významne
menej
sympťomov

✓ zníženie rizika
výskytu exacerbácií
astmy

✓ signifikantne
lepšia kvalita
života

Skrátená informácia o lieku ACARIZAX® 12 SQ-HDM

Lieková forma: Perorálny lyofilizát. Biely až takmer biely kruhový chladom sušený perorálny lyofilizát s výrazným označením. **Zloženie:** Štandardizovaný alergénový extrakt z roztočov domáceho prachu druhu *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM v jednom perorálnom lyofilizáte. **Terapeutické indikácie:** ACARIZAX je indikovaný dospelým pacientom (18 - 65 rokov) s diagnózou na základe klinickej anamnézy a pozitívneho výsledku testu citlivosti na roztoče domáceho prachu (kožný test vpichom (Prick test) a/alebo test špecifického IgE) s minimálne jedným z nasledujúcich stavov: pretrvávajúca stredne závažná až závažná alergická nádcha vyvolaná roztočmi domáceho prachu napriek používaniu liekov na zmiernenie príznakov, alergická astma vyvolaná roztočmi domáceho prachu, ktorá nie je dobre kontrolovaná inhalačnými kortikosteroidmi a ktorá je spojená so stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu. Pred začiatkom liečby sa má u pacienta starostlivo vyhodnotiť stav astmy. ACARIZAX je indikovaný dospelým (12 - 17 rokov) s diagnózou na základe klinickej anamnézy a pozitívneho výsledku testu citlivosti na roztoče domáceho prachu (kožný prick test a/alebo test špecifického IgE) s pretrvávajúcou stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu napriek používaniu liekov na zmiernenie symptómov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich (12 - 17 rokov) je jeden perorálny lyofilizát (12 SQ-HDM) denne. Nástup klinického účinku sa má očakávať 8 - 14 týždňov po začiatku liečby. V medzinárodných liečebných usmerneniach sa na dosiahnutie modifikácie ochorenia pri alergénovej imunoterapii uvádza liečebné obdobie počas 3 rokov. U dospelých sú k dispozícii údaje týkajúce sa účinnosti pre liečbu liekom ACARIZAX s trvaním 18 mesiacov; k dispozícii nie sú žiadne údaje pre liečbu s trvaním 3 roky. Ak sa počas prvého roka liečby liekom ACARIZAX nepozoruje žiadne zlepšenie, neexistuje žiadna indikácia pre pokračovanie v liečbe. **Pediatrická populácia:** Alergická rinitída: Dávkovanie pre dospelých a dospievajúcich (12 - 17 rokov) je rovnaké. Alergická astma: ACARIZAX nie je určený na liečbu alergickej astmy u detí vo veku < 18 rokov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok. Pacienti s FEV₁ < 70 % prediktívnej hodnoty (po adekvátnej farmakologickej liečbe) na začiatku liečby. Pacienti, u ktorých sa počas posledných 3 mesiacov objavila ťažká exacerbácia astmy. U pacientov s astmou a s prítomnosťou akútnej infekcie dýchacích ciest, sa má liečba liekom ACARIZAX oddialiť dovtedy, kým sa infekcia nevylieči. Pacienti s aktívnymi alebo nedostatočne kontrolovanými autoimunitnými ochoreniami, poruchami imunitného systému, imunodeficienciami, imunosupresiou alebo malignými neoplastickými ochoreniami so závažným stavom ochorenia v súčasnosti. Pacienti s závažným zápalom v ústach alebo rankami v ústach. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Astma je známym rizikovým faktorom pre závažné systémové alergické reakcie. Pacientov je potrebné poučiť, že ACARIZAX nie je určený na liečbu akútnej exacerbácie astmy. V prípade akútneho zhoršenia astmy sa má použiť krátkodobou účinnúce bronchodilatans. Ak pacient považuje liečbu krátkodobou účinnúce bronchodilatanciom za neúčinnú alebo ak potrebuje viac vdychov ako zvyčajne, musí sa vyhľadať lekárska pomoc. V prípade výskytu závažných systémových alergických reakcií, závažného zhoršenia astmy, ťažkosti s prehĺtaním, ťažkosti s dýchaním, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle sa má liečba vysadiť a okamžite kontaktovať lekár. U pacientov so závažným zápalom v ústach, rankami v ústach alebo po chirurgickom zákroku v ústach vrátane extrakcie zuba alebo po vypadaní zuba, sa má liečba liekom ACARIZAX oddialiť a prebiehajúca liečba sa má dočasne vysadiť, aby došlo k zahojeniu ústnej dutiny. **Liekové a iné interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí a v literatúre sa neidentifikovali žiadne možné liekové interakcie. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa klinických skúseností s používaním lieku ACARIZAX u gravidných žien. Neexistujú žiadne dostupné údaje týkajúce sa používania lieku ACARIZAX počas laktácie. Neexistujú žiadne klinické údaje s ohľadom na fertilitu pri používaní lieku ACARIZAX. **Nežiaduce účinky:** U pacientov užívajúcich ACARIZAX sa má očakávať najmä výskyt miernych až stredne závažných lokálnych alergických reakcií v rámci prvých niekoľkých dní a ich opätovné odznenie pri pokračovaní v liečbe (1 - 3 mesiace) (pozri časť 4.4). Vo väčšine prípadov sa má nástup reakcie očakávať počas 5 minút po užití lieku ACARIZAX počas každého dňa výskytu a jej zoslabnutie po niekoľkých minútach až hodinách. Môžu sa objaviť závažnejšie orofaryngeálne alergické reakcie. **Zoznam pomocných látok:** želatina (vybího pŕvodu), manitol, hydroxid sodný (na úpravu pH). **Druh obalu a obsah balenia:** Al/Al blister v škatuľke. 10, 30 a 90 perorálnych lyofilizátov. **Spôsob výdaja lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** ALK-Abelló A/S, Bøge Allé 6-8, 2970 Hørsholm, Dánsko. **Registračné číslo:** 59/0472/15-S. **Dátum revízie textu:** August 2020.

Pred predpísaním lieku, prosím, oboznáňte sa so Súhrnom charakteristických vlastností lieku.
Zastúpenie v SR: ALK Slovakia s.r.o., Tomášikova 64, 831 04 Bratislava, tel: 02/54650371, e-mail: admin.alkslovakia@alk.net

Referencie:

1. SPC ACARIZAX®, August 2020
2. KLIMEK L. ET AL., EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY, 2016; VOL. 12, NO. 4, 369-377

Dátum spracovania textu: August 2020

Kód: ACA-INZ-022021-01

Dátum prípravy: Február 2021

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 (podobne ako pri astme) je dysfunkcia epitelu.⁽¹⁵⁾

Non-IgE alergická rinitída

Aj vo väčšine prípadov non-IgE rinitíd (kožné a sérologické testy na detekciu šIgE sú negatívne) sa v postihnutej sliznici zisťuje zvýšené množstvo zápalových buniek a ich mediátorov, vrátane aktívnych eozinofilov. Na rozdiel od IgE sprostredkovaného zápalu sa zvyčajne nepozoruje zvýšené množstvo mRNA pre IL-4 a IL-5, niekedy sa zistí zvýšenie IL-5-mRNA pozitívnych buniek (napr. pri aspirínovej intolerancii). Pacienti sú vedení pod najrôznejšími diagnózami: rinitída nealergická – neinfekčná (NAR, NANIR), hyperreaktívna, nealergická s eozinofiliou (NARES), vazomotorická, idiopatická. V ostatnom čase sa zistilo, že u časti „NAR“ pacientov predsa len ide o prejav respiračnej alergie. V nosovom sekréte a/alebo biopsii mnohých pacientov sa totiž zistila prítomnosť IgE protilátok, respektíve mRNA kódujúcej tieto protilátky. Vzhľadom k absencii systémových znakov senzibilizácie sa takáto AR nazýva lokálnou AR (LAR), ako opozitum atopie sa objavuje pojem entopia.^(4,16) Navyše, štúdie ukázali, že u časti „nealergických pacientov“ dôjde časom k vývoju znakov systémovej alergie.⁽¹⁷⁾ Až u 25% pacientov sa s odstupom 3–7 rokov dokázala inhalačná precitlivenosť. Zistili sa aj ďalšie imunopatologické mechanizmy, ktorých objav znamená, že viacerí pacienti klasifikovaní ako NAR majú vlastne AR, i keď nie primárne spôsobenú IgE mechanizmom. Sem možno radiť pacientov, u ktorých sa zistila významná úloha ľahkých imunoglobulínových reťazcov kappa a lambda.⁽³⁾ Praktickým problémom je, že v rutínnej klinickej praxi nemáme možnosť vyšetrenia či lokálnej produkcie IgE iba v sliznici (LAR), resp. ľahkých imunoglobulínových reťazcov v nosových sekrétoch (NARES).

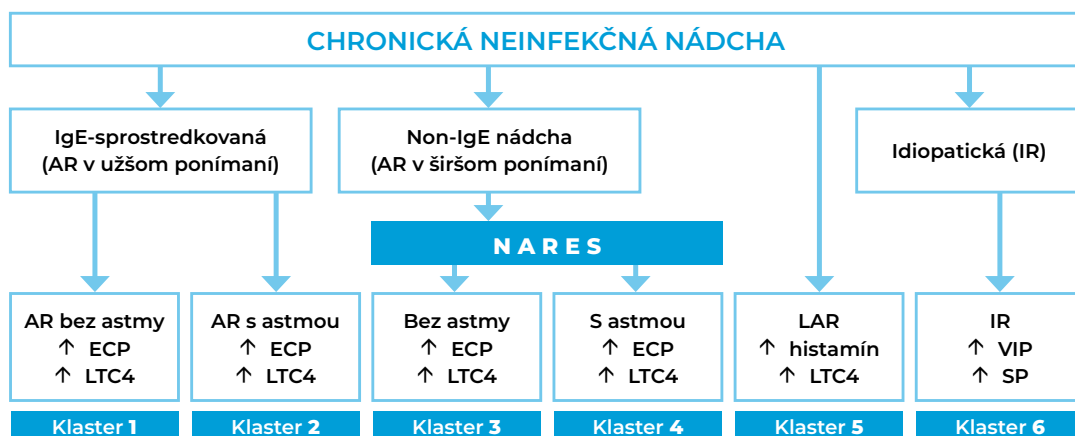
Aktuálny pohľad na fenotypy AR/NAR

Zaujímavý pohľad na fenotypy a endotypy AR/NAR priniesla práca čínskych autorov.⁽¹⁸⁾ Cenné je, že nejde o teoretickú prácu navrhujúcu možné členenie neinfekčnej nádchy na fenotypy a endotypy, ale o experimentálnu prácu na konkrétnych pacientoch, pričom na rozčlenenie vyšetrených do klastrov sa použili štandardné vyšetrovacie metódy podľa medzinárodných odporúčaní pre prick test, stanovenie šIgE voči relevantným aeroalergénom pre daný región zo séra a v prípade negatívneho výsledku z nosových sekrétov, nosové provokačné testy, či funkčné vyšetrenie pľúc. Na základe týchto vyšetrení ľudí trpiacich chronickou neinfekčnou nádchou rozdelili na fenotypy (alergická a nealergická rinitída) a endotypy (AR s astmou/bez astmy, NARES s astmou/bez astmy, lokálna AR, idiopatická rinitída). S príspevom uvedenej práce a prác o lokálnej AR, eozinofilovej nádche s účasťou ľahkých imunoglobulínových reťazcov a na základe vlastných skúseností sme vypracovali schému delenia chronickej neinfekčnej nádchy (Obr. 1).

Liečba alergickej nádchy

Liečbu AR delíme na nefarmakologickú, farmakologickú, alergénovú imunoterapiu a chirurgickú. Do nefarmakologických postupov radíme úpravu/zmenu prostredia a životosprávy, klimatoterapiu - jej význam je 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 dekonjestíva (α-mimetiká). Základné princípy liečby AR schematicky približuje Obr. 2. Farmakami prvej voľby sú lokálne nosové kortikosteroidy (INCS – Intranasal corticosteroids, molekuly beklometazón, budesonid, flutikazónpropionát, flutikazónfuroát, mometazón a triamcinolón), najmä pri závažnejších formách. Nazbieral sa dostatok dôkazov o ich účinnosti a bezpečnosti.^(8,9,19) Všetky prejavy AR

Obrázok 1 – Fenotypy a endotypy chronickej neinfekčnej rinitídy. (spracované s príspevom prác 3, 4, 16 a 18)

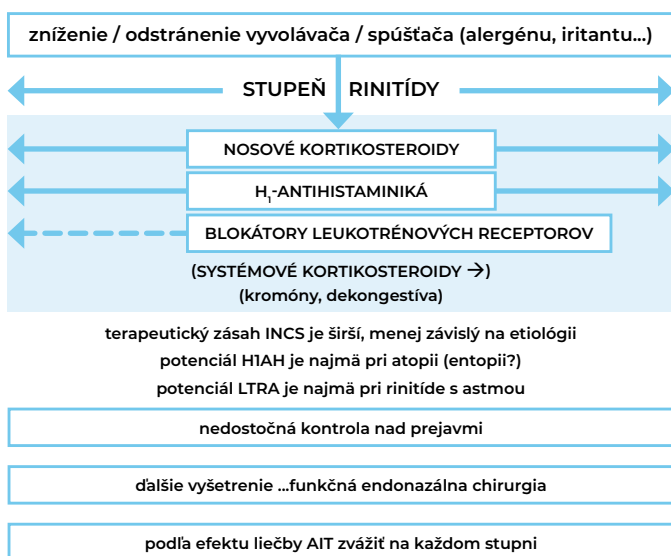


AR – alergická nádcha
NAR – nealergická nádcha
LAR – lokálna alergická nádcha

ECP – eozinofilový kationický proteín
LTC4 – leukotrién C4
VIP – vazoaktívny intestinálny peptid

SP – substancia P

Obrázok 2 – Stratégia liečby alergickej nádchy.



- AIT - alergénová imunoterapia
 H1AH - H₁-antihistaminiká
 INCS - nosové kortikosteroidy
 LTRA - blokátory leukotriénových receptorov

potláčajú INCS viac ako H1AH, v prípade očných prejavov je účinnosť minimálne porovnateľná.⁽²⁰⁾ Zo všetkých farmák najširšie pokrývajú všetky patomechanizmy vedúce k prejavom AR. INCS najúčinnnejšie potláčajú alergénom indukovanú skorú aj neskorú fázu IgE sprostredkovanej zápalovej odpovede, ale aj odpoveď non-IgE typu.⁽²¹⁾

H₁-antihistaminiká (H1AH) sú antialergiká, ktorých používanie má už 80-ročnú históriu. V súčasnosti treba používať iba novšie molekuly bez sedatívneho efektu, nepodliehajúce extenzívnemu pečenevemu metabolizmu (bez potenciálu k interakcii s inými farmakami), s rýchlym nástupom účinku a farmakokinetickým/dynamickým profilom umožňujúcim dávkovanie 1x 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 vynechaniu liečby, jednoznačne sa však odporúča kontinuálne podávanie - pacient sám nedokáže odhadnúť vývoj situácie.

Podľa typu pacienta, respektíve podľa dominancie prejavov môžeme použiť antihistaminikum per os (bilastín, cetirizín/levocetirizín, fexofenadín, loratadín/desloratadín, rupatadín), alebo lokálne do očí a/alebo nosa (azelastín, levokabastín, olopatadín). Lokálne podané majú rýchlejší nástup účinku, použité per os môžu ovplyvniť aj iné (systémové) prejavy alergie a možno ich použiť aj profylakticky.

Blokátory leukotriénových receptorov (LTRA) sa môžu uplatniť v prípade, že sa nádcha kombinuje s astmou. V liečbe samotnej rinitídy sú menej účinné ako INCS či H1AH, a preto by sa nemali používať ako farmaká 1. voľby. Najviac sa uplatnia u polinotikov s astmou a rinitídou, väč-

šinou v kombinácii s H₁-antihistaminikom. Možná je však aj kombinácia s INCS. Nosovú sekréciu spôsobuje dráždenie muskarínových receptorov. V SR žiaľ nie je registrovaný prípravok obsahujúci anticholínergikum ipratropium bromid, ktoré sa vo svete využíva na potlačenie silnej sekrécie. Iné symptómy AR anticholínergiká neovplyvňujú.

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 účinok, preto sa považujú za veľmi bezpečné. Sú však menej účinné ako INCS a H1AH a je potrebná aplikácia až 4x denne, čo znižuje compliance pacientov, a tak sa v súčasnosti odporúčajú už iba ako doplnkové.

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 nosových dutín. Sú k dispozícii v topickej aj v perorálnej forme. Používať by sa mali do 5, maximálne 10 dní, pri častej a viacdňovej aplikácii α -mimetika dochádza k deexpresii α -receptorov, čo vedie k strate účinnosti a prehĺbeniu sklonu k obturácii nosa. Tento stav nazývame *rhinitis medicamentosa*. Alternatívou sú perorálne dekongestíva v kombinácii s H1AH - aj v tomto prípade však ide o liečivá indikované na krátky čas (do 10 dní). Pri perorálnej aplikácii sa s uvedenými nežiaducimi účinkami stretáme menej často, avšak u starších pacientov treba rešpektovať ich kontraindikácie (glaukóm, hypertrofia prostaty).

V prípade symptómov rezistentných na štandardnú liečbu významne obmedzujúcich kvalitu pacientovho života je možné krátkodobo použiť systémové kortikosteroidy (GCS). 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. Zvýšená krvácanosť, spomalené hojenie či zvýšená náchylnosť k infekcii sa pri uvedenej dávke a dĺžke podávania nepotvrdili. V rámci predoperačnej prípravy sa systémové GCS používajú pred plánovanou endonazálnou mikrochirurgiou - odpuchnutá sliznica umožňuje operatérovi lepšiu prehľadnosť terénu. Systémové GCS sa osvedčili aj v prípade manažmentu *rhinitis medicamentosa*. Troj až päťdňová aplikácia 20 mg prednizónu spolu so salinickými sprchami a prechodne 2-násobne zvýšenou dávkou INCS pomôže pacientom zbaviť sa závislosti od dekongestív. Dlhodobu sa potom pokračuje v aplikácii INCS v štandardnej terapeutickej 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 ktoré miernym dekongestívnym účinkom pomáhajú spriechodniť nos, by sa mali po-

užívať iba krátkodobo, najmä v období akútnej (infekčnej) exacerbácie rinitídy, na každodennú (aj dlhodobú) hygienu nosa sú vhodnejšie izotonické roztoky.

Alergénová imunoterapia (AIT) je jedinou liečbou zasahujúcu do prirodzeného vývoja choroby. Základným mechanizmom jej účinku je navodenie tolerancie antigénu. Indikácia AIT v súčasnosti vychádza z celého radu placebo kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií, resp. ich metaanalýz, ktoré potvrdili účinnosť subkutánnej aj sublinguálnej formy u detí aj dospelých. AIT sa odporúča 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 výdavkov (zníženie potreby symptomatickej, prevencia vzniku nových senzibilizácií, prevencia vývoja bronchiálnej astmy a tým potreby ďalšej farmakoterapie). Moderné svetlovodivé flexibilné endoskopické nástroje priniesli významný rozvoj **mikrochirurgie nosa** a prínosových dutín. Cieľom minimálne invazívnej chirurgie je odstrániť patológiu a navodiť fyziologické pomery, napríklad resekciou 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 zvážiť chirurgický zákrok. Vo farmakologickej liečbe, najmä v podávaní INCS, sa má pokračovať aj po chirurgickom zákroku.

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 neprebieha 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 sekrétov 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 kromoglykany, avšak aj tu sa pohľad mení a v ostatných odporúčaníach sa aj u detí považujú za farmaká 1. voľby nosové kortikosteroidy. Používame ich však krátkodobo (niekoľko dní, u detí do 6 rokov kontinuálne nie dlhšie ako 14 dní), po stabilizácii ochorenia ich vynecháme. Aj u predpubertálnych detí ich zvyčajne používame prerušovane. Alternatívou sú HIAH, či už perorálne, alebo lokálne do očí a/alebo nosa. U detí možno tiež použiť LTRA, dôkazov z kontrolovaných štúdií je však málo. Aj u detí (6 r. a starších) s IgE-sprostredkovanou patogenézou a známym kauzálnym alergénom indikujeme alergénovú imunoterapiu.

Záver

Alergická nádcha patrí medzi choroby, ktoré samé o sebe neovplyvňujú mortalitu, ide však o predastmatický stav. Z pohľadu morbiditu a zásahu do kvality života však ide o významnú chorobu. AR postihuje 25–40% populácie ekonomicky rozvinutých krajín. Okrem typických príznakov pacienti trpia frustráciou z únavy, vyčerpanosti a spoločenského obmedzenia, majú zhoršenú pracovnú spôsobilosť, schopnosť sústrediť sa. Na liečbu AR sa vynakladajú nemalé prostriedky - platcovia zdravotnej starostlivosti aj pacienti (doplátky a voľnopredajné liečivá). Preto jej správnej diagnostike a liečbe treba venovať adekvátnu pozornosť.

Použitá literatúra

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 5): S147–S334.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis Otolaryngology, Head and Neck Surgery 2015; 152 (1S): S1–S43.
- Powe D, Kormelink G, Sisson T, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin. Immunol.* 2009; 125: 139-45.
- 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; 33:1374–1379.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic 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.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
- Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Schünemann HJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (5): 1045-62.
- Klimek L, Bachert C, Pfaar O, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J Int* 2019; 28: 255-276.
- 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.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.
- Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunology* 2009; 158: 260–271.
- Bousquet J, Fokkens W, Burney P et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy* 2008; 63: 842–853.
- Kumar Y, Bhatia A. Immunopathogenesis of Allergic Disorders: Current Concepts Expert Rev Clin Immunol. 2013; 9(3): 211-216.
- Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1499–1509.
- Rondon C, Campo P, Galindo L, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012; 67: 1282-1288.
- Roldán C, Dona I, Torres MJ et al. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1098-102.
- Meng Y, Lou H, Wang Y, Endotypes of chronic rhinitis: A cluster analysis study. *Allergy*. 2018;1–11.
- Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(1): 1-12.
- 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, editor. Pharmacotherapy for Nonallergic Rhinitis. <https://emedicine.medscape.com/article/874171-overview>. Updated: Jun 27, 2019, stiahnuté 17.1.2021.