

Rinitída a astma – alergické choroby jedných dýchacích ciest

Doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Alergická nádcha a priedušková astma sú choroby dýchacích ciest, ktoré charakterizuje častý spoločný výskyt, patogenéza s mnohými zhodnými črtami a stúpajúci trend vo výskyte, čo ich radí medzi tzv. civilizované choroby. Iniciatíva ARIA (Alergická rinitída a jej vplyv na astmu) poukazuje na potrebu jednotiacieho pohľadu na tieto tzv. respiračné alergózy. Prehľadný článok sumarizuje hlavné myšlienky ARIA, užitočné do našej každodennej praxe, pričom zdôrazňuje potrebu súčasnej diagnostiky aj liečby alergickej rinitídy a astmy. Bez stabilizácie choroby horných dýchacích ciest nedosiahneme kontrolu nad astmou, a podobne, pri pretrvávaní prejavov astmy sa ani pri voľnom nose nebude pacientovi dýchať dobre.

Kľúčové slová: alergická nádcha, priedušková astma, jednotné dýchacie cesty

Allergic rhinitis and asthma – united airway disease

Allergic rhinitis and bronchial asthma are airway diseases characterised by common incidence, pathogenesis with many identical characteristics and increasing prevalence, what rates them among civilizing diseases. ARIA initiative (Allergic rhinitis and its impact on asthma) refers to need of common view on both these respiratory allergic diseases. Review article summarizes main ideas of ARIA useful for everyday clinical practice, emphasizing the need for simultaneous diagnostics and therapeutic management of rhinitis and asthma. Without stabilising the upper airway disease, control of asthma is not possible, and similarly, even in the case of „free nose“, in the case of persisting asthmatic symptoms, patient breathing will not be comfortable.

Key words: allergic rhinitis, bronchial asthma, united airways

Via pract., 2016, 13(3): 102–105

Úvod

Alergická nádcha a priedušková astma sú choroby dýchacích ciest, ktoré charakterizuje častý spoločný výskyt, patogenéza s mnohými zhodnými črtami a stúpajúci trend vo výskyte, čo ich radí medzi tzv. civilizované choroby. Je to už 17 rokov, odkedy vznikla iniciatíva ARIA – Alergická rinitída a jej vplyv na astmu (Allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA), ktorá poukázala na potrebu jednotiacieho pohľadu na tieto tzv. respiračné alergózy, medzi ktoré sa rinitída aj astma radia. Nezaškodí si preto pripomenúť jej hlavné myšlienky, ktoré sú veľmi užitočné do našej každodennej praxe. Kým si však priblížime koncept „jedných dýchacích ciest“, najprv si stručne zhrnieme najnovšie poznatky o alergickej rinitíde a astme.

Alergická nádcha

Alergická nádcha (rinitída, skratka AR) je pojem zastrešujúci širokú škálu nosologických jednotiek s pestrou patofyziológiou. Všeobecne sa nádcha definuje ako zápal sliznice nosa, charakterizovaný minimálne jedným z nasledovných hlavných príznakov (1): kýchanie, svrbenie (alebo iný dráždivý pocit v nose), výtok z nosa (sekrécia – rinoorea), upchávajúce (obturácia spôsobená opuchom – kongesciou sliznice). U väčšiny pacientov s nádchou sa vyskytuje jeden alebo viacero pridružených prejavov: očné (svrbenie, slzenie, pocit cudzieho

Tabuľka 1. Etiopatogenetická klasifikácia nádchy

1. Infekčná <ul style="list-style-type: none"> ■ akútna ■ 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 (<i>rhinitis medicamentosa</i>) ■ hormonálne podmienená <ul style="list-style-type: none"> – tehotenská – pri chorobách štítnej žľazy ■ emocionálna ■ gustatorná (napríklad vyvolaná horúcou stravou) ■ atrofická ■ profesijná (iritanty v pracovnom prostredí) ■ idiopatická (hyperreaktívna, vazomotorická)

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

telesa v oku, opuch mihalnic), väčšia/menšia strata čuchu, svrbenie uší, bolesti hlavy, poruchy spánku, únava, frustrovanosť. Zápal takmer vždy postihuje aj prepojené sliznice, a preto sa stretávame s pojmami ako rinokonjunktivitída či rinosinusitída.

Ako AR sa zvyčajne nazýva každá viac-menej chronická nádcha neinfekčného pôvodu, spojená s vyššie uvedenými prejavmi. V dospelom veku sa však špecifickými IgE protilátkami sprostredkovaný pôvod nádchy dokáže iba v približne polovici prípadov; genéza ostatných foriem nádchy je menej jasná (rôzne formy rinitíd uvádzame prehľadne

v tabuľke 1). Odporúčania (guidelines) sa zameriavajú iba na alergickú nádchu v užšom slova zmysle (sprostredkovanú IgE). Non-IgE formy rinitídy ostávajú akousi „Popoluškou“, avšak aj pacienti s týmito formami rinitídy majú ťažkosti, aj ich rinitída je rizikovým faktorom astmy, a teda samozrejme, potrebujú adekvátnu liečbu.

Z pohľadu patogenézy AR 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

mi a štruktúrovými bunkami (bunky prezentujúce antigén, T lymfocyty, eozinofily, mastocyty, epitelie), ich mediátormi (cytokínmi, chemokínmi) a adhezívnymi molekulami, spôsobujúci hlavné a pridružené symptómy (pozri vyššie), ktoré sú spontánne, väčšinou však až po liečbe reverzibilné. Takto definovanou AR trpí 20 – 40 % populácie, na čo upozornil kolektív viacerých uznávaných autorov už pred rokmi (2). Širšia definícia AR má význam aj z hľadiska indikácie terapie: prakticky všetky H1-antihistaminiká (až na azelastín) a všetky nosové kortikosteroidy sú registrované iba na liečbu AR. Ak by sme non-IgE pacientom prisúdili diagnózu nealergickej nádchy, *lege artis* (podľa tzv. SPC) by sme ich nemali ako liečiť

Najlepšie sa preskúmala AR vznikajúca následkom imunitnej reakcie sprostredkovej **IgE protilátkami**. Príčinou tvorby špecifických IgE protilátok je atopická genetická predispozícia, uplatnená v konkrétnych environmentálnych podmienkach (bez špecifickej kombinácie vyvolávajúcich a spúšťacích faktorov k vzniku klinicky manifestnej alergie nedôjde). Najčastejšími zdrojmi inhalačných alergénov sú peľové zrnká, výkaly roztočov, epitelie zvierat a spóry plesní. V prípade alergickej reakcie sa T lymfocyty vyvíjajú predovšetkým do Th2 a Th17 subpopulácií, naopak, diferenciácia regulačných lymfocytov je oslabená. 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. Okrem atopickej konštitúcie je pri AR charakteristická (rovnako aj pri astme) vrodená dysfunkcia epitelu (3).

Aj vo väčšine prípadov **non-IgE rinitíd** sa v postihnutej sliznici zisťuje zvýšené množstvo rôznych zápalových buniek a mediátorov vrátane aktívnych eozinofilov. Prick test alebo sérologické testy na detekciu špecifických IgE protilátok sú však u týchto pacientov negatívne. Pacienti s nedokázateľnou IgE patogenézou rinitídy bývajú vedení pod najrôznejšími diagnózami: rinitída nealergická – neinfekčná (NAR, NANIR), hyperreaktívna, nealergická s eozinofiliou (NARES), vazomotorická – idiopatická. Názov idiopatická vyjadruje našu neschopnosť zistiť pri terajšej úrovni poznania príčinu, čo neznamena, že príčina nejestvuje. V ostatnom čase sa však objavujú nové poznatky vedúce k lepšiemu pochopeniu patogenézy aj „idiopatických“ foriem AR.

Zistilo sa, že u časti pacientov predsa len ide o prejav respiračnej alergie. O alergickej genéze svedčí skutočnosť, že v nosovom sekréte a/alebo

biopsii mnohých „NAR“ 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 (4, 5). Existencia entopie však atopiu automaticky nevylučuje: štúdie ukázali, že u časti „nealergických pacientov“ dôjde časom k vývoju znakov systémovej alergie. Po prvotnej diagnóze NAR sa v štúdií španielskych autorov s odstupom 3 – 7 rokov až u 25 % pacientov pomocou prick testu alebo stanovením špecifických IgE protilátok dokázala inhalačná precitlivosť (6).

Objavujú sa aj ďalšie mechanizmy. Jedným z nich je antigénmi indukovaná aktivácia mastocytov, sprostredkovaná voľnými ľahkými imunoglobulínovými reťazcami (7). 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 (PARs). PARs sa radia medzi mechanizmy neadaptívnej imunity, ktoré sa podobne ako receptory pre molekulové vzory mikroorganizmov významne uplatňujú pri aktivácii adaptívnej imunitnej odpovede (8). 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.

Alergény s proteázovou aktivitou sa môžu uplatňovať aj ďalším mechanizmom: ich proteolytická aktivita štiepi medzibunkové spojenia, čím ovplyvňuje interakciu medzi epitelovými a dendritovými bunkami (9). V epiteli narušenom proteázami sa exogénne antigény (baktérie, vírusy, alergény) môžu rýchlo dostať priamo k dendritovým bunkám, ktoré antigén spracúvajú a potom prezentujú v regionálnych lymfatických uzlinách naivným T bunkám. Ak súčasne dôjde k aktivácii proteázových receptorov, indukujú sa preferenčne „alergické“ Th2 lymfocyty.

Diagnóza AR sa opiera o podrobnú anamnézu, fyzické vyšetrenie a alergénové testy (prick test a/alebo laboratórne testy stanovujúce špecifické IgE protilátky v sére – s inhalačnými a vo vybraných prípadoch aj s potravinovými alergénmi), a samozrejme, otorinolaryngologické (ORL) vyšetrenie. Provokačné testy s alergénom sa rutinne nevykonávajú, ale v prípade negatívnych kožných a laboratórných testov na IgE by boli rozhodne prínosom. K laboratórnym testom možno doplniť test aktivácie bazofilov alergénmi. Vo vybraných prípadoch sa indikuje CT vyšetrenie prínosových dutín, ktoré sa môže doplniť aj o nukleárnu magnetickú rezo-

nanciu, ktorá má vysokú rozlišovaciu schopnosť v mäkkých tkanivách. Kultivačné vyšetrenie steru z nosa má obmedzenú výpovednú hodnotu (napríklad nálež *Staphylococcus aureus* z tampónu z nosa neznamena, že tento mikroorganizmus je príčinou rinitídy). V špeciálnych prípadoch (chronická nádcha neobjasnenej genézy, komplikovaná zvýšenou infekčnou chorobnosťou, pansinusitídou) možno pri ORL vyšetrení zvážiť odber vzorky sliznice na histologické a imunohistochemické vyšetrenie a na vyšetrenie mukociliového transportu. Rinomanometria je metóda zameraná na posúdenie priechodnosti nosovej dutiny, rutinne sa však nevykonáva.

Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky je potrebné vylúčiť nosové polypy, anatomické anomálie či benigne a maligne tumory v nosovej dutine alebo v nosohltane, prípadne špecifickú infekciu (TBC v oblasti nosa je vzácna, ale možná). U pacienta s rinitídou rezistentnou na liečbu treba myslieť na chronickú nádchu ako súčasť systémovej choroby (cystická fibróza, Wegenerova granulomatóza, Sjögrenov syndróm, SLE, Churg-Straussovej syndróm, nodózna polyarteritída, relabujúca polychondritída, fibrotizujúca alveolitída, sarkoidóza), tiež treba myslieť na poruchu pohyblivosti riasiniek. Pri nevysvetlenej rinoree treba vylúčiť výtok cerebrospinálneho moku (v anamnéze býva trauma, nevyskytuje sa kongescia).

Priedušková astma

Priedušková astma (AB) je chronickou, zvyčajne celoživotnou a najmä neadekvátne liečená závažnou, potenciálne fatálnou chorobou. V posledných desaťročiach sa poznatky o jej patogenéze a liečbe významne rozšírili a astma sa stala chorobou, ktorá, ak je správne liečená, umožňuje väčšine postihnutých žiť plnohodnotný život. Astma postihuje 1 – 18 % populácie. Vo väčšine krajín sa za ostatných 50 rokov pozoroval narastajúci trend a odhady na rok 2025 sa blížia k pol miliarde chorých na astmu (10). Rozdiely vo výskyte medzi jednotlivými krajinami sú veľké, od hodnôt pod 1 % až po 25 % populácie. Slovensko nemá situáciu v incidencii a prevalencii astmy presne zmapovanú, avšak podľa niektorých prieskumov venovaných tejto problematike patríme medzi krajiny s priemerným výskytom – odhaduje sa na 4 – 6 % pre dospelú populáciu, v populácii detí a mladistvých do 18 rokov života na 8 %.

Pri ostatnej revízii Globálnej iniciatívy pre liečbu astmy sa **definícia** astmy zjednodušila a priblížila klinickej praxi (10): bronchiálna astma je heterogénne ochorenie postihujúce 1 – 18 % populácie rôznych krajín, zvyčajne charakterizované chronickým zápalom v dýchacích cestách. Definuje ju výskyt respiračných symptómov, akými sú hvíz-

danie, dýchavičnosť, tieseň na hrudníku a kašeľ, ktoré sú variabilné z hľadiska intenzity aj priebehu a spájajú sa s variabilnou expiračnou limitáciou.

Patogenéza astmy nie je dodnes plne objasnená. Vzhľadom na jej rôzne formy je isté, že v patogenéze, podobne ako pri rinitíde, sa uplatňujú mnohé mechanizmy, pričom u každého pacienta môže ísť o ich jedinečnú kombináciu. Týmto sa vysvetľuje pestrý klinický obraz a rôznorodosť odpovede na liečbu. Uplatňujú sa všetky mechanizmy uvedené pri rinitíde s tým, že ešte viac ako alergická zložka (v zmysle IgE sprostredkovanej alergie) sa zdôrazňuje dysfunkčný epitel (11). Navyše, pri astme zohráva významnú úlohu aj tkanivo hladkých svalov priedušiek, ktoré sa zapája do zápalového procesu, charakterizuje ho hypertrofia a proliferácia (12, 13), ďalej tiež dysfunkcia sekrečných žliazok, ktoré tiež hypertrofujú a zmnožujú sa, následkom čoho vzniká pre astmatikov charakteristické zahlienenie (14).

Diagnóza astmy sa zakladá na výskyte charakteristických symptómov premenlivých v intenzite aj čase a na dôkaze variabilného obmedzenia výdychového prietoku alebo objemu vzduchu. Pre astmu je typický viac ako jeden príznak, zhoršovanie príznakov v noci alebo pri vstávaní a pri kontakte s charakteristickými spúšťačmi (vírusová a iná infekcia, alergény, fyzikálne/chemické faktory). Potvrdenie variability expiračného prietoku je zásadnou podmienkou diagnózy astmy, pričom však toto možno overiť viacerými postupmi. Buď sa pri stanovení diagnózy aspoň raz zistí znížený jednosekundový výdychový objem (FEV1), respektíve znížený pomer FEV1 a vitálnej kapacity (FEV1/FVC), alebo sa dokáže variabilita vrcholového expiračného prietoku vzduchu (PEF) o viac ako 20 %. Astma je však natoľko v čase premenlivou chorobou, že sa tieto charakteristiky bronchiálnej obštrukcie nemusí podariť zistiť. Za dôkaz astmy sa preto alternatívne považuje aj pozitívny bronchodilatačný test (po inhalácii 400 µg salbutamolu stúpné FEV1, alebo sa potvrdí signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií po 4 týždňoch protizápalovej liečby – v jednom aj druhom prípade o viac ako 12 %, respektíve viac ako 200 ml), alebo pozitívny bronchoprovokačný test (po inhalácii histamínu alebo acetylcholínu, prípadne špecifického alergénu). Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky treba vylúčiť všetky ostatné choroby priedušiek prejavujúce sa kašľom, piskotmi, dychovou tiesňou a obštrukciou, predovšetkým chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, ktorá sa odlišuje patogenézou a najmä fixovanou obštrukciou priedušiek.

Spoločný výskyt nádchy a astmy

Prevalencia AR a AB sa za ostatných 50 rokov výrazne zvýšila. Príčinou tohto vzostupu je drama-

tická zmena životného štýlu: nedostatok pohybu a zmena stravovacích návykov so vznikom metabo-lického syndrómu, zmeny životného prostredia, kvantitatívna a kvalitatívna zmena mikrofóry – tzv. westernalizácia. O tom, či sa choroba prejaví v nose (a okolí) alebo v prieduškách, prípadne v celom rozsahu dýchacích ciest, rozhodujú genetické vložky. O väzbe geneticky zakódovanej dispozície na alergickú reakciu (atopie) so zápalom dýchacích ciest svedčí vyšší výskyt astmy a/alebo rinitídy u pacientov (alebo u detí pacientov) s atopickým ekzémom.

Astma a rinitída sa u jedného pacienta často vyskytujú spoločne. Podľa epidemiologických štúdií 50 – 90 % astmatikov má niektorú z foriem AR (oproti 20 % v celej populácii). Opačne, 15 – 40 % pacientov s AR má astmu (oproti 1 – 18 % v celej populácii). U 25 – 45 % rinitikov sa dokáže bronchiálna hyperreaktivita (v bežnej populácii do 25 %). Výskyt AR v osobnej alebo rodinnej anamnéze je rizikovým faktorom vzniku astmy a naopak. Ak sa vyskytuje iba astma alebo iba rinitída, je skorý vznik druhej choroby pravdepodobný.

V patogenéze zápalu horných aj dolných dýchacích ciest sa uplatňujú rovnaké mechanizmy, majú spoločné prejavy, vyvolávače a spúšťače, a preto musíme liečiť vždy „celého pacienta“. Delenie dýchacích ciest na horné (HDC) a dolné (DDC) je didaktické a praktické, avšak jednotlivé etáže dýchacích ciest do seba plynule prechádzajú a choroby, ktoré HDC a DDC postihujú, majú spoločnú etiopatogézu a navzájom sa ovplyvňujú. Koncepcia jedných dýchacích ciest zdôrazňuje potrebu integrovaného pohľadu na celé dýchacie cesty a nie iba na jeden orgán, i keď symptómy z jeho postihnutia dominujú (15). Stupeň zápalu v HDC ovplyvňuje zápal v DDC a naopak. Alergénová provokácia nosa vedie k hyperreaktivite v distálnych dýchacích cestách, rovnako aj alergénová provokácia priedušiek vedie k zápalovej odpovedi v nose.

Na podráždenie reagujú nos a priedušky podobne. Skorá reakcia na podráždenie spôsobuje v nose svrbenie, kýchanie a zvýšenú sekréciu. Naplnenie kapacitných ciev a edém sliznice vedú k obštrukcii nosových prieduchov. Priedušky reagujú na podráždenie kašľom, tvorbou hlienu, edémom sliznice a bronchospazmom, čo tiež vedie k obštrukcii. Kýchanie, kašeľ a obštrukcia nosa a priedušiek prebiehajú u mnohých pacientov súčasne, s individuálne rôznou intenzitou. V neskorej fáze reakcie dochádza v nose aj v prieduškách k dlhodobému zníženiu prietoku vzduchu a objavuje sa nešpecifická hyperreaktivita. Vo fyziologickej odpovedi HDC a DDC však jestvuje aj významný rozdiel: na fyzickú záťaž reagujú nos a trachea u zdravých, rinitikov aj astmatikov rozší-

rením priesvitu. Naopak, priesvit priedušiek, najmä u astmatikov, sa po námahe zužuje.

Nezávisle od vyvolávajúcej noxy, sliznica disponovaných jedincov (dysfunkčný epitel) reaguje zápalom, v ktorom ústrednú úlohu zohrávajú imunitné, epitelové a u astmatikov aj hladké svalové bunky, ich cytokíny a chemokíny a adhezívne molekuly. Pri chorobách označovaných súhrnne ako respiračné alergie sa pozoruje nadmerná diferenciácia a aktivita eozinofilov, mastocytov a Th1, Th2 a Th17 lymfocytových subpopulácií, respektíve ich cytokínov, naopak, populácia T regulačných buniek je oslabená. Zdôrazňujeme to preto, aby sa nespochybňovala rozhodujúca úloha protizápalovej liečby AR a AB – topické kortikosteroidy ako lieky 1. voľby. Navyše, v prípade známeho kauzálneho alergénu treba zvážiť alergénovú imunoterapiu.

Koncept jedných dýchacích ciest, prevencia rozvoja respiračnej alergie

Spomínaná iniciatíva ARIA (15) vychádza z konceptu jedných dýchacích ciest. V časoch atomizovanej medicíny, keď sa špecialista venuje úzko iba „svoju problému“, si iniciatíva kladie za cieľ poukázať na potrebu spoločnej liečebnej stratégie. To znamená: u pacienta s AR zvážiť diagnózu AB, u pacienta s AB zvážiť AR – spraviť príslušné vyšetrenia a podľa výsledkov liečiť obe „etáže“ dýchacích ciest súčasne.

S inovovanou verziou ARIA z roku 2012 sa zbúrali viaceré mýty (16). Zaujímavý je pohľad na otázku, či sme schopní predchádzať vzniku respiračnej alergie. Opakovane sa potvrdil iba profylaktický vplyv výlučného dojčenia počas prvých mesiacov života dieťaťa a význam nefajčenia (komponenty cigaretového dymu okrem iného zvyšujú riziko senzibilizácie). Farmakologickú profylaxiu vzniku alergie sa napriek očakávaniam nepodarilo dosiahnuť. Jedinou opakovane overenou účinnou profylaxiou je alergénová imunoterapia (AIT) – samozrejme iba u jedincov s kauzálnym vzťahom IgE sprostredkovanej alergie k chorobe a správne vybraným alergénom. AIT je účinná v ovplyvnení symptómov AR aj AB, bráni vzniku nových senzibilizácií a vývoju respiračnej alergie z rinitídy do astmy, a to u detí aj dospelých.

V rámci prevencie vzniku a rozvoja alergie sa zvykli tehotným, dojčiacim a deťom odporúčať hypoalergénne diéty a budúcim rodičom a/alebo rizikovým deťom úpravy životného prostredia – tzv. bezalergénové prostredie. Ukázalo sa však, že danými opatreniami dosiahneme skôr opak, neprimeraná izolácia pred potenciálnymi alergénmi bráni prirodzenému vzniku tolerancie a následne vedie k senzibilizácii a vzniku chorôb z imunitnej

dysregulácie vrátane alergií. Výnimkou sú roztoče bytového prachu – stále prevažujú argumenty za snahu o obmedzenie ich výskytu – s expozíciou stúpa riziko senzibilizácie. Samozrejme ale platí, že v prípade jedinca už alergického na konkrétny alergén sa snažíme alergén v jeho prostredí odstrániť alebo aspoň znížiť.

Liečba alergickej rinitídy a astmy u jedného pacienta

Pri spoločnom výskyte AR a AB je potrebná liečba oboch chorôb. Treba zdôrazniť, že i keď **nosové kortikosteroidy** (INCS) a **H1-antihistaminiká** (H1AH) môžu zlepšiť priebeh AB a aj liečba astmy má istý (malý) potenciál priaznivo ovplyvniť priebeh AR, nemôžeme od liečby ochorenia HDC očakávať priamy antiastmatický účinok, opačne ešte menej. V praxi sa stále stretávame s chybou, že sa H1AH indikujú na liečbu astmy, dokonca ako prvá voľba. Pri astme sú však vzhľadom na dôkazy z množstva klinických štúdií, ako aj z každodennej klinickej praxe prvou voľbou inhalačné kortikosteroidy (ICS). V liečbe AR sú prvou voľbou INCS: potláčajú všetky patomechanizmy vedúce k prejavom AR viac ako H1-antihistaminiká a v súčasnosti máme dostatok dôkazov aj o ich bezpečnosti. Z H1-antihistaminík treba používať novšie molekuly bez sedatívneho efektu, bez liekových interakcií, s elimináciou umožňujúcou dávkovanie 1 x denne.

Dôležité je, že všetky antirinitiká a antiastmatiká možno navzájom kombinovať. Dôležitá je odpoveď na otázku, či sa pri súčasnej aplikácii INCS a ICS nezvyšuje potenciál nežiaducich systémových účinkov. Vzhľadom na minimálnu biologickú dostupnosť novších INCS (prípravky na báze flutikazónu či mometazónu) pri kombinácii INCS + ICS nehrozí významné navýšenie systémového steroidového efektu. Iná situácia je pri starších molekulách typu beklometazónidipropionátu. Vzhľadom na vyššiu systémovú dostupnosť a slabší metabolizmus prvého prechodu pečenoú nie je kontinuálna kombinovaná liečba beklometazónom do nosa a do priedušiek vhodná.

Blokátory leukotriénových receptorov (LTRA) sa najviac uplatňujú u polinotikov s astmou a rinitídou, väčšinou v kombinácii s H1-antihistaminikami. V liečbe samej rinitídy sú v monoterapii menej účinné ako INCS aj ako H1-antihistaminiká. Pri nedostatočnej kontrole astmatika liečeného ICS možno zvážiť kombináciu s LTRA. Napriek prvotným predpokladom, že ide o farmaká vhodné iba pri miernejších formách astmy, môžu sa uplatniť na každom stupni jej závažnosti. U „pískajúcich detí“ môže ísť o prvú voľbu, zvlášť ak sa v patogenéze uplatňuje vírusová infekcia.

Kromoglykány (kromolyn, nedokromil) patria do skupiny stabilizátorov mastocytovej membrány, aplikujú sa iba lokálne, nemajú systémový účinok. V porovnaní s INCS a H1AH sú menej účinné. Je potrebná aplikácia až 4 x denne, čo znižuje adhérenciu pacientov k liečbe, a tak sa v súčasnosti odporúčajú už iba ako doplnkové/alternatívne lieky.

V prípade symptómov rezistentných na štandardnú liečbu, obmedzujúcich kvalitu života pacienta je možné krátkodobou použitím **systémové kortikosteroidy** (GCS). V prípade torpidnej rinitídy sa u dospelých odporúča dávka 20 – 40 mg prednizónu (alternatívne 16 – 32 mg metylprednizolónu) počas 3 – 14 dní. Liečba sa nemá podávať dlhšie 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. Systémové GCS sa používajú aj pri predoperačnej príprave pred plánovanou endonazálnou mikrochirurgiou a osvedčili sa aj v prípade *rinitis medicamentosa* (náchdy vznikajúcej následkom nadužívania dekonjestív). V prípade nestabilnej, respektíve exacerbovanej astmy sa systémové GCS dávajú až do dávky 1 mg/kg váhy a deň, takisto čo najkratší čas.

Antialergickú liečbu u sezónnych pacientov indikujeme minimálne týždeň pred očakávaným nástupom sezóny a kontinuálne počas celej sezóny nezávisle od aktuálnych symptómov (aj počas bezsymptómových dní). V prípade závažnejších prejavov skúsime kombináciu farmák, ak sa však klinický stav nezlepší, treba prehodnotiť diagnózu a pacienta zbytočne nenadliečovať. Z nových modalít treba ešte spomenúť liečbu monoklonovou **anti-IgE** protilátkou (omalizumab), ktorá môže priaznivo ovplyvniť priebeh AR aj AB. Treba ju zvážiť u alergických astmatikov rezistentných na farmakologickú liečbu. Pre pacientov s eozinofilovými chorobami dýchacích ciest, najmä závažnou, na terapiu rezistentnou eozinofilovou astmou, prichádza na trh monoklonová **anti-IL-5 protilátka** (mepolizumab).

Alergénová imunoterapia (AIT) je jedinou liečbou zasahujúcou do prirodzeného vývoja choroby (kauzálny alergén sa podáva za účelom navodenia imunologickej tolerancie). Odporúča sa zvážiť ju všade tam, kde sa dokázala špecifickým IgE sprostredkovaná genéza choroby a podarilo sa identifikovať príčinný alergén. Jej indikácia patrí do rúk špecialistu alergológa – imunológa. Koincidencia AB a AR s dokázaným kauzálnym alergénom je jednoznačnou indikáciou na AIT – nečakáme, či bude, alebo nebude farmakoterapia dostatočne efektívna.

Verejnosť je masívne ovplyvňovaná reklamou na množstvo doplnkových **alternatívnych** prostriedkov z kategórie výživových doplnkov, a tak

treba zaujať postoj aj k nim: nejestvujú dôkazy na úrovni medicíny založenej na dôkazoch o účinnosti homeopatie, herbálnej medicíny či fyzikálnych metód v liečbe AR či AB, a tak tieto postupy neodporúčame. I keď možno diskutovať o účinnosti klimatickej liečby, fototerapie či akupunktúry, tieto postupy by nikdy nemali nahrádzať účinnú farmakologickú liečbu.

Literatúra

1. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):S1–43.
2. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. 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.
3. Wagener AH, Zwinderman AH, Luiten S, et al. dsRNA-Induced Changes in Gene Expression Profiles of Primary Nasal and Bronchial Epithelial Cells from Patients with Asthma, Rhinitis and Controls. *Respiratory Research.* 2014;15(9).
4. Powe DG, Jagger C, Kleinjanw A, et al. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1374–1379.
5. Rondón C, Doña I, López S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63:1352–1358.
6. Rondón C, Doña I, Torres MJ, et al. Evolution of patients with non-allergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1098–1102.
7. 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;125:139–45.
8. Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):997–1008.
9. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nature Reviews Immunology.* 2008;8(3):193–204.
10. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Pocket Guide for Physicians and Nurses [online]. 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2014_Jun11.pdf>.
11. Loxham M, Davies DE, Blume C. Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(11):1299–313.
12. Khan MA. Inflammation signals airway smooth muscle cell proliferation in asthma pathogenesis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2013;8:11.
13. Bara A, Ozier J, de Lara T, et al. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *European Respiratory Journal.* 2010;36:1174–1184.
14. Warner SM, Knight DA. Airway Modeling and Remodeling in the Pathogenesis of Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(1):44–48.
15. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466–76.
16. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1049–62.

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
martin.hrubisko@ousa.sk

