

Liečba chronickej spontánnej urtikárie, kde robíme chybu

MUDr. Anna Šepitková, MPH

Klinika dermatovenerológie UNLP a LF UPJŠ Košice

Chronická spontánna urtikária je ochorenie, ktoré výrazne znižuje kvalitu života, ovplyvňuje psychosociálny status pacienta. Vzhľadom na rozsiahlu diagnostiku, ktorá nie je vždy opodstatnená, predstavuje vážny medicínsko-ekonomický problém. Je charakterizovaná tvorbou svrbivých, prchavých urtikariálnych lézií (pomfov) v trvaní viac ako 6 týždňov. Výsevy urtik sa objavujú denne alebo takmer každý deň na rozličných častiach tela, nepretrvávajú viac ako 24 hodín. Môžu byť sprevádzané angioedémom, niekedy angioedém môže byť len samotným klinickým prejavom uvedenej nosologickej jednotky. Terapeuticky sa uplatňuje tzv. trojlíniová liečba – nesedatívne druhogeneračné H1 antihistaminiká, ich navýšenie až do 4-násobku dennej dávky a biologická liečba omalizumab.

Kľúčové slová: chronická spontánna urtikária, H1 antihistaminiká, omalizumab

Treatment of chronic spontaneous urticaria, where we make a mistake

Chronic spontaneous urticaria is a disease that significantly reduces the quality of life and affects the patient's psychosocial status. Due to the extensive diagnosis, which is not always justified, it represents a serious medical-economic problem. It is characterized by the formation of itchy, fleeting urticarial lesions (pomps) lasting more than 6 weeks. Urticaria seeds appear daily or almost every day in different parts of the body, they do not last more than 24 hours. They can be accompanied by angioedema, sometimes angioedema can be the only clinical manifestation of the mentioned nosological unit. Therapeutically, the so-called three-line treatment – non-sedating second-generation H1 antihistamines, their increase up to 4 times the daily dose and biological treatment omalizumab.

Key words: chronic spontaneous urticaria, H1 antihistamines, omalizumab

Dermatol. prax, 2023;17(3):100-106

Úvod

Urtikária je heterogénna skupina ochorení, ktorá je charakteristická tvorbou urtikariálnych lézií typicky ružovej alebo červenej farby, pomerne ostrého ohraničenia, plochého tvaru, niekedy mierne vyvýšené nad niveau kože. Uvedené primárne eflorescencie sú podmienené ohraničeným edémom v hornom kóriu, veľkosťou môžu variovať od niekoľkých milimetrov až po splývajúce geografické lézie. Typické je splývanie a oplošťovanie urtik v časovom horizonte 30 minút až 24 hodín od vzniku a vznik nových prejavov v iných nepostihnutých lokalitách (1, 2). Sú veľmi svrbivé, niekedy pálivé, exkoriácie u jedincov však nebývajú prítomné, pretože dochádza skôr k treniu prejavov ako ku škrabaniu (3). Svrbenie má variabilnú intenzitu, býva provokované teplým prostredím, zvyčajne sa zhoršuje vo večerných a nočných hodinách, čo vedie k narušeniu spánku (4). Typická je premenlivosť a prchavosť urtikariálnych prejavov. Urtikariálna lézia pri vitropresii mizne, niekedy možno v strede pozorovať žltkastú insudáciu séra (5, 6). Urtiky miznú ad integrum bez zvyškových prejavov do 24 hodín. Mastocyty po degranulácii zostávajú v tzv. refraktérnej fáze, ktorá trvá niekoľko hodín, preto v mieste

po odznení urtikárie istý čas nevznikajú nové prejavy (7). Asi u tretiny prípadov je s urtikariálnymi léziami prítomný angioedém, v 10 % prípadov sa angioedém môže vyskytovať samostatne, je podmienený edémom v spodnej časti dermy a hypodermu, vyskytuje sa väčšinou periorálne, periorbitálne, avšak môže postihovať aj iné časti tela vrátane slizníc, jeho regresia je pomalšia, zvyčajne do 72 hodín (8, 9). U viac než 30 % pacientov sa objavujú psychické komorbidity ako úzkosť a depresie (3). Odhadom asi polovica týchto pacientov trpí aspoň na jednu psychickú poruchu. Ochorenia ako obsedantno-kompulzívna choroba, depresia, úzkostná porucha osobnosti majú u pacientov s chronickou urtikáriou v porovnaní s kontrolnou skupinou omnoho vyššiu prevalenciu (10, 11).

Klasifikácia urtikárie

V roku 2009 boli spoločnou iniciatívou dermatologickej sekcie Európskej akadémie alergiológie a klinickej imunológie (EAACI), Globálnej európskej siete pre alergiu a astmu (GA2LEN), Európskeho dermatologického fóra (EDF) a Svetovej alergologickej organizácie (WAO) vytvorené postupy na definovanie, klasifikáciu, diagnostiku a liečbu urtikárie, postupne

prebiehala ich aktualizácia (12), v súčasnosti sú odporúčané postupy EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, ktoré vyšli na jeseň 2021 (3). Podľa dĺžky trvania rozlišujeme akútnu a chronickú urtikáriu. Pri trvaní ochorenia viac ako 6 týždňov ide o chronickú urtikáriu. V detstve sa vyskytuje najmä akútna urtikária vyvolaná najmä potravinami a infekciami, v dospelosti prevažuje chronická urtikária (2). Uvádza sa, že u detí trpiacich opakovane na akútnu urtikáriu sa v 20 – 30 % neskôr v dospelosti vyvinie chronická urtikária (13). Chronická urtikária tvorí takmer 30 % všetkých urtikárií (5, 14). Urtikariálne lézie pri chronickej urtikárii sú klinicky neodlíšiteľné od urtikárií pri akútnej forme ochorenia, ale častejšie sú bledšie, menšie, bez tendencie k splývaniu (15, 16). Podľa etiológie rozlišujeme dva typy – indukovateľnú chronickú urtikáriu (CINDU), kam zaraďujeme chladovú urtikáriu, tepelnú urtikáriu, solárnu urtikáriu, symptomatický dermatografizmus, oneskorenú tlakovú urtikáriu, vibračný angioedém, cholinergnú urtikáriu, akvagénnu a kontaktnú urtikáriu (8). Lézie pri CINDU trvajú väčšinou pár minút a zvyčajne do dvoch hodín miznú (9). V histologickom obraze nie je prítomný žiaden bunkový infiltrát, väčšinou

odpovedajú na liečbu antihistaminikami a, naopak, zvyčajne sú rezistentné na liečbu kortikoidmi (17, 18).

Chronická spontánna urtikária (CSU) nemá známy spúšťač faktor, prejavuje sa urtikáriou s alebo bez angioedému, trvanie je viac ako 6 týždňov. V minulosti bola označovaná ako chronická idiopatická urtikária (19). Profesor Maurer vyriekol známu vetu: „Spontánna urtikária nie je alergia“. Infekcie v oblasti horných dýchacích ciest a gastrointestinálneho traktu boli v niektorých prípadoch s CSU spájané, ale táto asociácia je skôr koincidentálna ako kauzálna (20). CSU tvorí 80–90 % všetkých chronických urtikárií (3). Prevalencia sa pohybuje na úrovni 0,5–1 % s predominciou u žien, ženy bývajú postihnuté dvakrát častejšie ako muži (21, 22). Vyskytuje sa vo všetkých vekových skupinách s maximom medzi 20. – 40. rokom života, teda v produktívnom veku (8). Celoživotná prevalencia sa odhaduje na 8,8–20 %, u 30 % populácie sa počas života vyskytne aspoň raz urtikariálny výsev (23, 24). Častejší výskyt býva zaznamenaný u pacientov s autoimunitnými ochoreniami (autoimunitnou tyreoiditídou, reumatoidnou artritídou, vitiligom, systémovým lupusom, celiakiou, diabetes mellitus 1. typu apod.) (25, 26). U dospelých s chronickou urtikáriou bola pozorovaná vyššia prevalencia atopickej dermatitídy, astmy a sennej nádchy, u detí s chronickou urtikáriou je prevalencia atopie rovnaká ako v zdravej populácii. V nedávno realizovanej štúdií bola opisovaná asociácia chronickej urtikárie s dráždivým črevom, ako možná príčina bola zvažovaná úloha aktivovaných mastocytov. Až 75 % chronických urtikárií odznie do 1–5 rokov, 20 % prípadov pretrváva viac ako 10 rokov. Lézie nepretrvávajú viac ako 24 hodín, čo je dôležitý diferenciálny diagnostický znak od urtikariálnej vaskulitídy, pri ktorej je perzistencia prejavov viac ako 24 hodín a v mieste lézií pretrvávajú hyperpigmentácie. Nie je zriedkavý súbežný výskyt CSU a CINDU (3).

Etiológia a patogenéza

Pri CSU je v 55 % prípadov príčina neznáma, v 45 % sa opisuje autoimunitný podklad. V prípade druhej skupiny sa u 35–40 % pacientov vyskytujú IgG protilátky proti alfa podjednotke receptorov s vysokou afinitou pre IgE (FcεRI), 5–10 %

pacientov má IgG protilátky proti IgE a do 33 % pacientov má autoprotiátky proti tyreoidperoxidáze anti TPO (27). Pri aktívnom ochorení je prítomný znížený počet bazofilov v krvi (28). V uvedenej skupine pacientov je možné provokovať vznik pomfov po injekcii autológneho séra (29). V patofyziológii sa uplatňujú aktivované mastocyty, ktoré uvoľňujú histamín a iné vazodilátory a cytokíny, dochádza k aktivácii senzorickeho nervu, k vazodilatacii a plazmatickej extravazácii. Nejde o špecifické zmeny, takisto sú prítomné aj pri zápalových reakciách. Príčiny a mechanizmy, ktoré vedú k uvedenej aktivácii mastocytov a uvoľneniu prozápalových mediátorov, nie sú doposiaľ objasnené (30). U niektorých pacientov s chronickou urtikáriou bola dokázaná pozitívna asociácia s určitými HLA DR a DQ alelami, ktoré nachádzame pri autoimunitných ochoreniach (4). V literatúre sa opisuje aj závislosť aktivity chronickej urtikárie od zmien koncentrácie pohlavných hormónov, tzv. autoimunitná progesterónová urtikária, ktorá sa objavuje 7–10 dní pred menštruáciou, tento typ urtikariálneho výsevu má tendenciu zlepšiť sa v tehotenstve (31).

CSU a COVID-19/vakcinácia proti SARS-CoV-2

Infekcie ako aj vakcinácia vo všeobecnosti môžu fungovať ako spúšťač urtikariálneho výsevu. V literatúre je opísaných viacero prípadov nových výsevov pri už stabilizovanej CSU, ale takisto prvých výsevov po infekcii COVID-19. De Montoya et al. (32) publikovali 8 prípadov CSU po vakcinácii proti COVID-19, u 7 pacientov bol výsev *de novo*. V inej štúdií bol zaznamenaný u 4 zo 60 pacientov s CSU v remisii v liečbe H1 antihistaminikami a omalizumabom opätovný urtikariálny výsev po vakcinácii proti COVID-19 (33). Lascialfari et al. (34) pozorovali v skupine 26 detských pacientov s CSU a COVID-19 u 5 zhoršenie, eventuálne relaps CSU (34). U dvoch z 26 detských pacientov s CSU bol zaznamenaný relaps po vakcinácii proti COVID-19. Vo všeobecnosti výsevy u pacientov s CSU sú často zaznamenané aj po iných vakcináciách v dôsledku stimulácie imunitného systému. CSU nie je kontraindikáciou na žiadnu vakcináciu

(vrátane vakcinácie proti COVID-19) a vakcinácie podľa vakcinačného kalendára by nemali byť prerušené u týchto pacientov. U pacientov sa odporúča zvýšenie dávky H1 antihistaminík pred samotnou vakcináciou pre minimalizáciu rizika opätovného výsevu. V prípade objavenia urtikariálneho výsevu po vakcinácii je dôležité odobratie dôkladnej anamnézy na diferencovanie urtiky v rámci CSU a urtikárie spojenej s anafylaxiou (35).

Aktivita ochorenia

Hodnotenie aktivity ochorenia je dôležité pre hodnotenie závažnosti, priebehu ochorenia, reakcie na terapiu a umožňuje porovnanie závažnosti u viacerých pacientov s uvedenou diagnózou (36). Na uvedené hodnotenie slúži UAS7 – Urticaria Activity Score (tabuľka 1) (37). Spočíva v hodnotení denných výsevov urtikariálnych pomfov a intenzity svrbenia v priebehu 7 po sebe nasledujúcich dní, denné skóre sa pohybuje v úrovni 0–6, celkové skóre sa pohybuje v rozmedzí 0–42 (8). Ak je týždenné skóre UAS7 menšie ako 6, ide o urtikáriu dobre zvládateľnú, UAS7 v rozmedzí 7–15 svedčí pre miernu urtikáriu, UAS7 medzi 16–27 pre stredne ťažkú urtikáriu, v prípade UAS7 nad 28 ide o ťažkú formu CSU (tabuľka 2) (38). Chronická spontánna urtikária výrazne zasahuje do kvality života pacienta, má negatívny vplyv na objektívny fyzický stav pacienta, ale aj na emocionálne, sociálne a praktické aspekty života (39). Na hodnotenie, eventuálne objektivizáciu všetkých týchto aspektov slúži dotazník kvality života súvisiaci s chronickou urtikáriou, tzv. CU-Q2oL – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire a dotazník kvality života súvisiaci s angioedémom, tzv. AE-QoL – Quality of Life Questionnaire for patients with recurrent swelling episodes (37, 40). V štúdiách sa využíva skórovací systém UCT – urticaria control test, uvedené skóre pozostáva zo štyroch otázok, jednotlivé odpovede sa hodnotia bodmi 0–4, celkový sumár UCT sa pohybuje v rozmedzí 0–16, 16 bodov svedčí pre úplnú kontrolu nad ochorením. Biomarkery na posúdenie aktivity ochorenia zatiaľ nie sú dostupné, perspektívne sa uvažovalo o D-diméroch, substancii P, sú však potrebné ďalšie výskumy v danej oblasti (38).

Tabuľka 1. UAS 7 – Urticaria Activity Score (2, 29)

Závažnosť	Skóre	Pomfy	Pruritus
	0	žiadne	žiadny
mierna	1	< 20 pomfov/24 hodín	mierny – neobťažujúci
stredná	2	20 – 50 pomfov/24 hodín	stredný – obťažujúci, ale neovplyvňujúci bežnú dennú činnosť ani spánok
ťažká	3	> 50 pomfov/24 hodín	intenzívny – znemožňujúci bežné denné aktivity a narušujúci spánok

Diagnostika

Základom každej diagnostiky je odber dôkladnej anamnézy (tabuľka 3) a fyzikálne vyšetrenie. Pri fyzikálnom vyšetrení vzhľadom na prchavosť prejavov je vhodná realizácia fotodokumentácie (3). V bežnej ambulantnej praxi je možné realizovať vyšetrenie dermografizmu, okrem klasickej realizácie je možné použiť tzv. Frick test (plastová pomôcka so štyrmi výčnelkami rôznej výšky), je to vhodné pri kvalitatívnom a semikvantitatívnom hodnotení dermografickej urtikárie (41). V rámci laboratórnej diagnostiky je odporúčané vyšetrenie parametrov na vylúčenie zápalového ochorenia (KO + diferenciál, CRP, FW), obširnejšia diagnostika nie je odporúčaná, cieľené vyšetrenia sa realizujú na základe anamnestických údajov. Necieľené laboratórne vyšetrenia nie sú odporúčané (42). Infekcie a chronické zápalové procesy síce môžu byť prítomné u pacientov s CSU, asociácia doposiaľ nebola potvrdená (43). Niektorí autori odporúčajú vyšetrenie IgG proti tyreoperoxidáze, celkové IgE a vyšetrenie sérovej tryptázy (2, 3). Priamy dôkaz funkčných autoprotilátok proti IgE je možné realizovať metódou ELISA, avšak táto metóda nie je doposiaľ bežne dostupná (44). Pri chronickej spontánnej urtikárii s každodennými symptómami sú iba vzácné príčinou alergie 1. typu, tento typ alergie možno zvažovať u pacientov s občasnými výsevmi. Naopak, u pacientov s každodennými výsevmi môžu do úvahy prichádzať tzv. pseudoalergické reakcie na nesteroidné antiflogistiká, potraviny, potravinárske aditíva (45). Medzi potraviny s vysokým obsahom histamínu patria napríklad červené víno, rybie konzervy (tuniak), kyslá kapusta, alkohol, vaječný bielok, syry a jahody (29). V praxi sa často veľká pozornosť zameriava práve na pátranie po potravinovom alergéne, vo všeobecnosti je u pacientov s urtikáriou

Tabuľka 2. Hodnotenie závažnosti urtikárie podľa hodnôt UAS7 (41)

Závažnosť urtikárie	Skóre UAS7
dobre zvládateľná	menej alebo rovné 6
mierna	7 – 15
stredne ťažká	16 – 27
ťažká	28 – 42

Tabuľka 3. Anamnestické údaje (41)

Čas vzniku	kedy prvýkrát, pri dlhodobom trvaní čas vzniku
Frekvencia	ako často? sú dni/týždne bez výsevu?
Trvanie pomfov	prchavý alebo pretrváva 24 hodín? zanecháva hyperpigmentácie?
Angioedém	súčasný? tráviace, dýchacie ťažkosti? anafylaktické?
Subjektívne ťažkosti	pruritus, pálenie, bolestivosť, intenzita – núti k škrabaniu? budí sa v noci?
Celkové symptómy	teploty, artralgie, myalgie, cefalea, bolesti brucha, únava
Lokalizácia	kde presne, v mieste tlaku? trenia? provokačné faktory – cieľne (fyzikálne, potraviny)
Spúšťače	cvičenie, trenie, voda, potraviny, nápoje, infekcie, menštruácia, výsevy rovnaké/rôzne cez pracovný týždeň/víkendy/dovolenku, kedy výraznejšie – ráno/večer, cestovanie, sezóna
Užívané lieky	
Doterajšia liečba	
Aký liek	kto ordinoval, dávka, čas užívania, kontinuita užívania
Efekt	zmiernenie frekvencie/intenzity/rozsahu, dni bez výsevu, koľko, kontrola áno/nie, samoliečba
RA	alergie, atopia, tyreopatia, urtiky, angioedém
OA	alergie, atopie, chronické kožné choroby, interné choroby
LA	NSAIDs, kvapky, čapíky, voľnopredajné, vaginálne, alternatívne produkty
Abúzy	fajčenie, alkohol, káva, drogy
Fókusy, Vakcíny	infekty, vakcíny
Operácie	endoprotézy, implantáty, stenty, plomby, piercing
SA	práca, hobby, šport, zvieratá, perie
Pridružené stavy	stres, poruchy spánku, GIT, depresie

častejšia senzibilizácia na aeroalergény ako na potravinové alergény (46). Navyše potravinová alergia na rozdiel od akútnej urtikárie je len zriedkavo príčinou chronickej urtikárie (43, 47). V prípade konkrétnych symptómov realizujeme obširnejší panel vyšetrení – pri tráviacich ťažkostiach vyšetrujeme stolicu na antigén *Helicobacter pylori*, realizujeme parazitologické vyšetrenie stolice, odber zameraný na panel vírusových hepatítid, imunoalergiológické vyšetrenie, na vylúčenie fokálnej infekcie výtery z krku, nosa, vyšetrenie moču, gynekologické vyšetrenie (41). Nádorové ochorenia bývajú príčinou CSU len veľmi raritne, preto skrining malignít sa bežne nerealizuje. Kožná biopsia sa rutinne v diagnostike CSU nevyužíva, realizuje sa iba pri podozrení na urtikariálnu vaskulitídu (3). Urtikariálna vaskulitída sa vyskytuje u 1 – 5 % pacientov s chronickými urtikariálnymi výsevmi, častejšie bývajú postihnuté ženy vo veku 20 – 70 rokov (48). V histologickom obraze včasných

lézií (do 24 hod.) je prítomný neutrofilný infiltrát s inváziou neutrofilov do cievnej steny, leukocytokláciou (fragmentácia jadier leukocytov) a depozitov fibrínu. V ložiskách trvajúcich viac ako 120 hodín je cievna stena infiltrovaná eozinofilmi, neutrofilmi alebo lymfocytmi a monocytmi bez leukocytoklázie, perivaskulárne v infiltráte dominujú lymfocyty (tabuľka 4). Pri podozrení na autoimunitný charakter sa odporúča vyšetriť antinukleárne protilátky ANA (SLE), ENA a ANCA (4). Takisto vyšetrenie jednotlivých zložiek komplementu – C3, C4, C1q, CIK, prípadne protilátky proti C1q (41). Je možné realizovať test s autológnym sérom, ktorý býva pozitívny u 30 – 50 % pacientov s CSU, pri uvedenom teste sa aplikuje 0,05 ml séra intradermálne na volárnu stranu predlaktia. Ako negatívna kontrola je možné použitie fyziologického roztoku, ako pozitívna kontrola slúži histamín. Výsledok sa hodnotí za 30 minút a za pozitívny sa považuje pomfus o 1,5 mm väčší ako kontrola s fyziologic-

Tabuľka 4. Rozdiely medzi CSU a urtikariálnou vaskulitídou (Viktorínová, ref. výber 2/2013)

Hlavné črty	CSU	Urtikariálna vaskulitída
Charakteristika pomfov		
trvanie	do 24 hodín	viac ako 24 hodín
purpura	nie	áno
pálivá bolesť	nie	áno
svrbenie	áno	niekedy
hyperpigmentácie	nie	áno
Celkové symptómy		
artralgie	niekedy	áno
febrility, subfebrility	nie	áno
bolesti brucha	niekedy	áno
nefritída	nie	áno
obštrukčná choroba dýchacích ciest	nie	áno
Laboratórne nálezy		
zvýšená sedimentácia	niekedy	áno
vzostup proteínov akútnej fázy	niekedy	áno
znížená hladina C3 v sére	nie	niekedy
zvýšené CIK	nie	niekedy
Histologický obraz kože		
edém cievnej steny	niekedy	áno
invázia leukocytov do cievnej steny	niekedy	áno
extravazácia erytrocytov	nie	áno
leukocytoklázia	nie	áno
depozita fibrínu	niekedy	áno
Nálezy pri priamej imunofluorescencii		
C3 zložka komplementu	nie	áno
imunoglobulíny	niekedy	áno
fibrín	niekedy	áno
Odpoveď na liečbu antihistaminikami	áno	niekedy

kým roztokom. Je možné využitie uvedeného testu len u dospelých pacientov, ale ide o nešpecifické vyšetrenie, ktoré nie je plne štandardizované (29). Nebol dokázaný rozdiel v príčinách chronickej spontánnej urtikárie medzi deťmi a dospelými, diagnostický prístup u detí je preto rovnaký (45).

V prípade angioedému v rámci diferenciálnej diagnostiky je nevyhnutné zamerať sa na základné klinické rozdiely medzi angioedémom mediovaným histamínom a angioedémom mediovaným bradykinínom, ktoré majú odlišný terapeutický prístup (49). Pri histamínernom angioedéme je charakteristický pruritus a odpoveď na antialergickú liečbu, diagnózu podporí prítomnosť urtikárie, tá však nemusí byť prítomná. Je ju nutné odlišiť od erytema marginatum, ktorý nesvrbí a je prodrómom hereditárneho angioedému, C4 zložka komplementu je v tomto prípade v medziach normy. Pri angioedémoch mediovaných bradykinínom pruritus chýba a takisto aj terapeutická odpoveď na antihistaminiká a kortikoidy (50). V rámci anamnézy je potrebné pátrať po možných spúšťa-

čoch, pri ich neprítomnosti je potrebné myslieť na chronickú spontánnu urtikáriu s dominantným fenotypom angioedému a čo najskôr začať účinnú liečbu podľa odporúčani (51). Je nevyhnutné vylúčenie spúšťačích faktorov, vysadenie ACE inhibítorov, vyšetrenie hladiny a funkcie C1 inhibítora, vyšetrenie C4 zložky komplementu, alfa/beta tryptázy, histamínu, v moči histamínu a jeho metabolitu N – metylhistamínu (52). Pri pozitívnej rodinnej anamnéze na hereditárny angioedém je vhodné genetické vyšetrenie na mutácie – sekvenovanie génu SERPING I alebo génov pre faktor XII (41). Zbytočné vyšetrenia môžu lekára odkloniť od správnej diagnózy a interpretácia nejednoznačných, eventuálne hraničných výsledkov môže byť problematická a zavádzajúca. Diagnostický algoritmus by mal byť cielený bez zbytočných laboratórnych, zobrazovacích a klinických vyšetrení bez zjavného korelátu k anamnestickým údajom (50).

Diferenciálna diagnostika

V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné myslieť na diagnózy ako

urtikariálna vaskulitída, Gleichov syndróm (urtikária, angioedém, eozinofília), Schnitzlerovej syndróm (nesvrbivé urtikárie, monoklonálna gamapatia, periodické horúčky, artritídy, zápaly, chronické meningitídy), urticaria pigmentosa, začínajúce lézie pri bulóznom pemfigoide (53). Osobitnou skupinou sú urtikariálne syndrómy a choroby, teda ochorenia, kde urtikárie sú jedným z príznakov ochorenia. Pri týchto ochoreniach je často v pozadí autoinflatória etiológia, kedy dochádza k nekontrolovanému sterilnému zápalu bez primárnej účasti mikróbov či autoimunity. Radíme medzi ne kryopyrinopatie, Muckleov-Wellsov syndróm, syndróm periodickej horúčky, syndróm hyperimmunoglobulinémie D označovaný ako syndróm deficitu mevalonát-kinázy. Tieto urtikárie sú nesvrbivé, bez angioedémov a histologicky je prítomný neutrofilný infiltrát, preto sa zvyčajne označuje ako neutrofilné urtikárie (41).

Liečba

Liečba a zvládnutie CSU je náročné, ide o medziodborovú problematiku, primárne sa pacienta môže ujať dermatológ alebo imunoalergiológ. Cieľom liečby je získať kontrolu nad prebiehajúcim ochorením, dosiahnutie kompletnej absencie kožných príznakov, zmiernenie subjektívnych ťažkostí, zlepšenie kvality života pacienta. Je nevyhnutné pacienta poučiť o ochorení, možnostiach a limitáciách liečby, latencii nástupu a rozsahu efektu liečby, prognóze, preventívnych a režimových opatreniach (51). V prvom rade je nutné vylúčiť infekcie, zápalové procesy, vysadenie podozrivých liekov. Ide najmä o nesteroidné antiflogistiká, v minulosti výrazne presadzovaná diéta bez tzv. pseudoalergénov (12). Diétna opatrenia je potrebné zvažovať vysoko individuálne na základe anamnestických údajov, na prísne obmedzený čas, minimálne však na tri týždne, zhodnotiť ich reálny prínos, bez zbytočného oddiaľovania efektívnej terapie (41, 50). Vzhľadom na to, že pri chronickej spontánnej urtikárii nie je možné zistiť príčinu, využíva sa najčastejšie symptomatická liečba. Túto liečbu vzhľadom na absenciu príčinného faktora začíname čo najskôr.

H1 antihistaminiká

H1 antihistaminiká sa podľa farmakokinetických a farmakodynamických vlastností delia do dvoch skupín, H1 antihistaminiká 1. generácie, ktoré sú rozpustné v tukoch, prenikajú cez hematoencefalickú bariéru, čo má za následok ich sedatívny účinok. Podliehajú pečlivému metabolizmu, čo vedie k početným liekovým interakciám, a to najmä s analgetikami, hypnotikami, sedatívami, ale aj alkoholom. H1 antihistaminiká 2. generácie (tabuľka 5) sa považujú za bezpečné lieky, ktoré pre svoj lipofóbny charakter, relatívne vysokú molekulovú hmotnosť prenikajú cez hematoencefalickú bariéru len minimálne, majú selektívnu a vysokú afinitu k H1 receptorom, nepozoruje sa pri nich antimuskarínový, antisérotonínový a anti-alfa-adrenergický účinok. Výsledky štúdií potvrdzujú, že uvedené antihistaminiká majú početné antialergické a protizápalové účinky, po orálnom užití sa dobre vstrebávajú a najvyššie plazmatické koncentrácie dosahujú v priebehu 1 – 3 hodín (54). V prvej línii sa využívajú H1 antihistaminiká 2. generácie v dávke 1-krát denne perorálne. U viac než 50 % pacientov je táto liečba nepostačujúca (12). Je nevyhnutné poučiť pacienta o dennom kontinuálnom užívaní, nielen nárazovo, intermitentne pri výseve, eventuálne podľa potreby. Je možné využitie bilastínu, cetirizínu, levocetirizínu, loratadínu, desloratadínu, fexofenadínu, rupatadínu. Neboli doposiaľ realizované porovnávacie štúdie, preto nie je preferované žiadne z uvedených antihistaminík, dôležité je ich včasné nasadenie (3). Kombinácia rôznych účinných látok sa vzhľadom na rozdielne farmakologické vlastnosti neodporúča (55).

Ak symptómy aj napriek uvedenej liečbe pretrvávajú aj po dvoch týždňoch, v druhej línii sa odporúča zvýšiť dennú dávku uvedených antihistaminík až na štvornásobok dennej dávky. Aj keď uvedené zvýšenie dennej dávky nie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností liekov, u pacientov bola zaznamenaná dobrá terapeutická odpoveď a nebolo zaznamenané významné zvýšenie nežiaducich účinkov (39). Keďže ide o off-label použitie, pacient by mal byť o uvedenej skutočnosti oboznámený. Vyššie dávky nebývajú spojené so sedá-

Tabuľka 5. H1 antihistaminiká 2. generácie (29)

H1 antihistaminikum 2. gen.	Bežná dávka – dospelí	Bežná dávka – deti
Cetirizín	10 mg 1-krát denne	2 – 6 rokov: 2,5 mg 2-krát denne 6 – 12 rokov: 5 mg 2-krát denne
Levocetirizín	5 mg 1-krát denne	2 – 6 rokov: 1,25 mg 2-krát denne od 6 rokov: 5 mg 1-krát denne
Loratadín	10 mg 1-krát denne	2 – 12 rokov nad 30 kg: 10 mg 1-krát denne 2 – 12 rokov pod 30 kg: 5 mg 1-krát denne
Desloratadín	5 mg 1-krát denne	1 – 5 rokov: 1,25 mg 1-krát denne 6 – 11 rokov: 2,5 mg 1-krát denne
Fexofenadín	120 mg 1-krát denne 180 mg 1-krát denne	od 12 rokov: 120 mg 1-krát denne
Rupatadín	10 mg 1-krát denne	od 12 rokov: 10 mg 1-krát denne
Bilastín	20 mg 1-krát denne	od 12 rokov: 20 mg 1-krát denne

ciou, väčšia opatrnosť je nutná v gravidite a období laktácie, u detí, u pacientov s preexistujúcou bradykardiou či predĺženým QT intervalom (3). Teoretickým vysvetlením, prečo časť pacientov s CSU nereaguje na štandardné dávky antihistaminika, ale reaguje až na vyššie dávky, je fakt, že u týchto pacientov sa môžu vyskytovať funkčné zmeny v expresii a/alebo afinite H1 receptorov (41). U detí bola preukázaná účinnosť a bezpečnosť pri bilastíne, cetirizíne/levocetirizíne, loratadíne/desloratadíne, fexofenadíne a rupatadíne, je nutné brať zreteľ na dolnú vekovú hranicu pri jednotlivých liekoch (tabuľka 5). U detí je nevyhnutná opatrnosť pri navyšovaní medikácie, v literatúre sú údaje o možnom navyšovaní dennej dávky pri cetirizíne/levocetirizíne a loratadíne/desloratadíne (3). U starších pacientov sú preferované bilastín a fexofenadín, ktoré nie sú metabolizované cez cytochróm P450, uvedené antihistaminiká sú klasifikované ako antihistaminiká, ktoré neprenikajú do mozgu (56). U pacientov s ťažkým zlyhávaním obličiek je nutné pristupovať k liečbe antihistaminikami, konkrétne pri desloratadíne so zvýšenou opatrnosťou, antihistaminiká – cetirizín a levocetirizín sú u týchto pacientov absolútne kontraindikované (57).

Podávanie antihistaminík v gravidite je možné po posúdení benefitu proti riziku. V bežnej klinickej praxi sa často v terapii gravidných žien indikujú antihistaminiká prvej generácie, najmä z dôvodu farmakovigilancie bez znepokojivých dát. Avšak vzhľadom na výsledky početných štúdií sú v gravidite preferované H1 antihistaminiká 2. generácie pre ich lepší bez-

pečnostný profil a minimálne nežiaduce účinky. V gravidite je preferované užívanie loratadínu a cetirizínu, ale s nutnou opatrnosťou pri navyšovaní dávky (3). H1 antihistaminiká 2. generácie patria medzi tzv. lieky skupiny B-štúdie – na zvieratách nepreukázali riziko pre plod, neexistujú však štúdie u tehotných žien (41). U dojčiacich žien sa uvedené lieky vylučujú do materského mlieka, pri väčšine je to do 2 % z celkovej dávky podávanej matke. Po užití H1 antihistaminík 1. generácie matkou môže mať dojčené dieťa príznaky ospalosti alebo, naopak, dráždivosti až útlm dýchania (58). Kombinácia viacerých H1 antihistaminík 2. generácie, ako aj H1 antihistaminík 1. a 2. generácie sa neodporúča (20). H1 antihistaminiká 1. generácie sa nepovažujú za správny terapeutický postup CSU (50). Zaujímavosť je, že žiadne z antihistaminík nebolo nikdy zaradené do oficiálneho zoznamu liekov zakázaných svetovo antidopingovou agentúrou (WADA) (54).

Omalizumab

Ak symptómy pretrvávajú aj naďalej po 1 – 4 týždňoch navýšenej dávky H1 antihistaminík 2. generácie, odporúča sa liečba monoklonálnou anti-IgE protilátkou omalizumabom.

Na základe schválení European Medicines Agency – EMA dňa 28. 2. 2014 je uvedený liek indikovaný na liečbu CSU u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 a viac rokov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1 antihistaminikami. Na trhu je už od roku 2005, keď sa začal využívať v liečbe bronchiálnej astmy. V dosiaľ publikovaných prácach bola preukázaná účinnosť v liečbe cholinergnej, chladno-

vej, tepelnej a neskorej tlakovej urtikárie a symptomatického dermatografizmu (45). Omalizumab je humanizovaná rekombinantná monoklonálna anti-IgE protilátka. Rekombinantnou technológiou bola pripravená molekula, ktorá je z 95 % tvorená ľudským imunoglobulínom IgG1, ku ktorému je v oblastiach hypervariabilných úsekov pripojená myšia anti-IgE protilátka (12). Uvedené liečivo formuje imúnne komplexy s voľnými IgE protilátkami na oblasti, ktoré reagujú s receptormi s vysokou afinitou (FcεRI) na mastocytoch a bazofiloch. Po uvedenom naviazaní už IgE protilátka nedokáže interferovať s FcεRI, a tak nedochádza k spusteniu alergickej kaskády. Omalizumab rýchle znižuje koncentráciu voľného IgE takmer k nule (25). Dávka omalizumabu nezávisí od celkovej hodnoty IgE, liečebná odpoveď je skorá, nastupuje už po 12 hodinách od aplikácie (2). Ide o liek s bezpečným profilom, využíva sa v liečbe dospelých a adolescentov po 12. roku života (59). Je indikovaný u pacientov s hodnotou UAS viac ako 28 a u ktorých nebola zaznamenaná dostatočná terapeutická odpoveď na liečbu H1 antihistaminikami 2. generácie vo zvýšenom dávkovaní. Odporúčaná dávka u pacientov s CSU je 300 mg injekcia podávaná subkutánne každé štyri týždne, liek je indikovaný na dlhodobú liečbu. Jeden liečebný cyklus pozostáva zo 6 dávok, indikujúci lekár má pravidelne prehodnocovať pokračovanie liečby (12). U pacientov s relapsom ochorenia je možné opakovanie liečebného režimu. Efekt biologickej liečby pri opakovaných cykloch je rovnako dobrý ako pri prvom cykle. Maximálna tolerovaná dávka nebola stanovená, najvyššia dávka podávaná pacientom bola 44 000 mg počas 20 týždňov, pri tejto dávke sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky (45). Terapiu omalizumabom pacienti dobre tolerujú, medzi najčastejšie nežiaduce reakcie patria bolesť, opuch a začervenanie v mieste vpichu, bolesti hlavy, infekcie horných dýchacích ciest. Najzávažnejšou reakciou je anafylaktická reakcia, jej výskyt sa opisuje pri uvedenej liečbe na úrovni 0,1 – 0,2 %. Je vhodné pacienta sledovať po podaní ešte dve hodiny po prvej injekcii, v prípade opakovaných podaní po jednej hodine. Kontraindikáciou tejto terapie je precitlivosť na uvedenú účinnú látku alebo

na pomocné látky obsiahnuté v uvedenej injekcii (12). Čo sa týka podávania v tehotenstve a počas dojčenia, nie sú dostatočné údaje, preto sa neodporúča (45). Terapeutická odpoveď je rýchla, obvykle včasná do štyroch týždňov po podaní prvej dávky – tzv. včasní responderi alebo neskorá až po 3. mesiaci liečby – tzv. neskorí responderi (60). Turk et al. (61) predpokladali, že u čiastočných responderov možno dosiahnuť benefit liečby buď zvýšením dávky, alebo skrátením intervalu medzi jednotlivými podaniami. Predpokladali u uvedených pacientov buď vyššiu hodnotu IgE, alebo vyššiu hmotnosť ako možnú príčinu čiastočnej terapeuticko-odpovede na omalizumab v porovnaní s pacientami, ktorí odpovedali na uvedenú liečbu včasnejšie. Klinické zlepšenie je nezávislé od veku, pohlavia, prítomnosti angioedému, prítomnosti a hodnoty antityreoideálnych protilátok a trvania choroby (62). Ak nie je ani uvedená liečba účinná, je možné využitie cyklosporínu A a montelukastu (25). Ak nedochádza k žiadnemu terapeutickému efektu ani po 6 mesiacoch liečby, odporúča sa off-label liečba cyklosporínom A v dávke 3,5 – 5 mg/kg v kombinácii s H1 antihistaminikami 2. generácie, terapeutická odpoveď nastáva v priebehu 4 až 8 týždňov (2, 55). Cyklosporín A je cyklický polypeptid s imunosupresívnym účinkom, ale pomer benefitu a rizika je lepší v porovnaní s dlhodobou liečbou kortikoidmi (63). Vzhľadom na nežiaduce účinky je nutný monitoring krvného tlaku a laboratórne kontroly renálnych parametrov, odporúčajú sa kontroly každé 4 – 6 týždňov, u pacientov s hypertenziou a renálnou dysfunkciou je kontraindikovaný, u diabetikov bez pridružených komorbíd môže byť s opatrnosťou indikovaný (64). Liečba kortikosteroidmi sa odporúča iba krátkodobo (maximálne 7 – 10 dní) pri exacerbácii prejavov v dávke prednizónu 20 – 50 mg denne (39). Na liečbu CSU a symptomatického dermatografizmu je možné k liečbe antihistaminikami pridať fototerapiu UVB, UVA, PUVA na 1 – 3 mesiace (7). Lokálna aplikácia kortikosteroidov nie je vhodná, výnimku tvoria tlakové urtikárie na chodidlách, kedy je ich využitie možné (45). Lokálne sa môžu aplikovať tekuté púdru, chladivé emulzie s obsahom zinku, eventuálne ďalších protisvrbivých prísad ako ichtamol, tanín.

Nové terapeutické možnosti v súčasnosti v prebiehajúcich štúdiách zahŕňajú IgG1 anti-IgE monoklonálne protilátky (ligelizumab), chemoatraktanty-molekuly exprimované na povrchu Th2 buniek (AZD1981), inhibitory Bruton-tyrozínkináz (remibrutinib, fenebrutinib, rilzabrutinib), inhibitory Jánusových kináz (TLL018), anti-interleukín 5 receptora (benralizumab), anti-interleukín 5 (mepolizumab), humanizované anti-KIT IgG1 monoklonálne protilátky (barvolizumab), anti-týmusový stromálny lymfopoetín (tezepelumab), monoklonálne protilátky (AK002), topické inhibitory tyrozínkinázy (GSK2646264) (65, 66).

Záver

Chronická spontánna urtikária je ochorenie, ktoré výrazne negatívne ovplyvňuje kvalitu života, často u pacientov dochádza k poruchám spánku, narušeniu denných aktivít a s tým spojeným znížením výkonnosti v práci a škole. Omalizumab je účinná a bezpečná forma liečby CSU. U 50 % pacientov postačuje jeden liečebný cyklus, u zvyšnej polovice je potrebné podanie viacerých liečebných cyklov. Uvedená terapia umožňuje pacientom návrat k pôvodnej kvalite života bez obmedzenia akýchkoľvek spoločenských aktivít.

Kde teda robíme chybu? Liečbu je potrebné začať včas bez zbytočného zaťažovania pacienta početnými neodstatnenými vyšetreniami, neaplikovať liečbu prvogeneračnými H1 antihistaminikami, nepodávať viaceré druho-generačné H1 antihistaminiká súčasne, pri neúspechu liečby antihistaminikami a vylúčení iných známych príčin ochorenia včas začať liečbu omalizumabom.

Pri uvedenej diagnóze je vysokým prínosom existencia odporúčených postupov, ktoré výrazne prispievajú k zlepšeniu celkového diagnosticko-terapeutického manažmentu.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Petrovajová M, Danilla T. Urtikária- definícia, etiopatogenéza, klasifikácia a terapia. *Pediatrica pre prax.* 2014;15(6):228-231.
2. Kozárová A, Nemilová Š. Urtikária a angioedém. *Dermatológia pre prax.* 2021;15(4):136-140.

3. Švarcová E. Chronická urtikária – diferenciálna diagnostika a liečba. *Medicína pro praxi*. 2022;19(3):197-200.
4. Viktorinová M. Kopřivky vyvolané imunologickými mechanizmami. Referátový výber z dermatovenerologie. 2012;54(4):72-79.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-1426.
6. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:196-205.
7. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2021 Sep 18. doi:10.1111/all.15090. Epub ahead of print. PMID :34536239.
8. Šustrová E. Chronická spontánná urtikária. *Via practica*. 2016;13(4):157-158.
9. Saini SS, Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: The devil's itch. *J Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2019;6(4):1097-1106.
10. Deacock SJ. An Approach to the patient with urticaria. *Clin Exp. Immunol*. 2008;153:151-161.
11. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002;46:645-657.
12. Karlová I. Shrnutí našich zkušeností léčby chronické spontánní kopřivky omalizumabem. *Dermatologie pro praxi*. 2019;13(4): 184-186
13. Maurer M, Church MK. Management and treatment of chronic urticaria. *JEADV*. 2015;29(suppl 4):16-32.
14. Peroni A, Colato Ch, Schena D, et al. Urticaria lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous disease. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2010;62(4):541-555.
15. Asero R, Riboldi P, Tedeshi A. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun. Rev*. 2007;7:71-76.
16. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new total to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life questionnaire. *Allergy*. 2005;60:1073-1078.
17. Kaplan AP, Greaves M. Diagnosis of difficult urticaria and angioedema. In: Greaves K, editor. *Urticaria and angioedema*. New York: Informa Health Care;2009. 260 p.
18. Sibenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009;123:672-679.
19. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *Br. J. Dermatol*. 2013;168:455-456.
20. Prusíková D. Chronická spontánní urtikárie léčená bilastinem. *Dermatologie pro praxi*. 2017;11(2):79-82.
21. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. Chronische Urtikaria. Prevalenz, Verlauf, Prognosefaktoren und Folgen. *Hautarzt*. 2010;61(9):750-757.
22. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-330.
23. Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol*. 2010;35(8):869-873.
24. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol*. 1972;27(3):236-240.
25. Karlová I. Využití omalizumabu v dermatologii. *Dermatologie pro praxi*. 2016;10(2):66-69.
26. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;129:1307-1313.
27. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*. 2009;39:777-787.
28. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin. Immunol*. 2004;114:465-474.
29. Brodská P. Kopřivka – klasiifikace, diagnostika, léčba. *Česko-slovenská dermatologie*. 2014;89(2):55-62.
30. Shocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Astma Proc*. 2006;27:90-95.
31. Baranová Z. Akútna a chronická urtikária. *Derma*. 3. tisícročia. 2011;9(1-2):16-19.
32. De Montoye L, Herman A, Baeck M. Chronic spontaneous urticaria following COVID 19 vaccination. *JAAD Case Rep*. 2022;25:35-38.
33. Piccone V, Napolitano M, Martora F, et al. Urticaria relapse after mRNA COVID-19 vaccines in patients affected chronic spontaneous urticaria and treated with antihistamines plus omalizumab. A single center experience. *Dermatol. Ther*. 2022;35(11):e15838.
34. Lascialfari G, Sarti L, Barni S, et al. Relapse or worsening of chronic spontaneous urticaria during SARS-CoV 2 infection and vaccination in children: A telemedicine follow up. *Allergol. Immunopathol (Madr)*. 2022;50(Spl2):1-7.
35. Magen E, Shalom G, Waitman D, et al. Chronic spontaneous urticaria following vaccination. *Int J. Adv. Res*. 2018;6(2):1434-1439.
36. Buchvald D. Niektoré nové aspekty chronickej urtikárie. *Dermatológia pre prax*. 2014;8:93-96.
37. Mlynek A, Zaleska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63:77-780.
38. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid and diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *JEADV*. 2015;29(Suppl. 4):38-44.
39. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. European Academy of Allergy and clinical Immunology ;Global Allergy and Astma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organisation. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69: 868-887.
40. Weller K, et al. Development, validation and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68:1185-1192.
41. Benáková N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikárie. Aktualizovaný přehled a interpretace doporučených postupů v praxi. *Česko-slovenská dermatologie*. 2015;90(5):198-212.
42. Štork J. et al. Urtikárie. *Dermatovenerologie, Praha: Galén Karolinum*, 2008. 131 s.
43. Dabija D, Tadi P, Danosnos GN. Chronic Urticaria. In: *Stat Pearls*[online]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2022.
44. Maurer M, Parish LC. The dermatology view of hereditary angio-oedema: practical diagnostic and management considerations. *JEADV*. 2013;27:133-141.
45. Alexandrová P, Zeleková D, Hercogová J. Akutní a chronická kopřivka(klasifikace, diagnostika a léčba). *Česká dermatovenerologie*. 2015;5(2):100-106.
46. Chang KL, Yang YH, Yu HH, et al. Analysis of serum total IgE and eosinophils in children with acute and chronic urticaria. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2013;46(1):53-58.
47. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *Br. J. Dermatol*. 2012;166(4):747-752.
48. Viktorinová M. Urtikariální vaskulitida. Referátový výber z dermatovenerologie. 2013;55(2):50-54.
49. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, et al. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(29-30):489-496.
50. Bobčáková A, Petrovičová O, Jeseňák M. Angioedém ako hlavný prejav chronickej spontánnnej urtikárie- kazuistika. *Dermatológia pre prax*. 2022;16(2):68-70.
51. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/apaaci guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766.
52. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L, et al. Diagnóza a manžment angioedému. *Kardiol. Rev. Int. Med*. 2018;20(4):286-293.
53. Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie. 1.díl. *Mladá fronta, a.s.*, 2019. 254-260s. ISBN 978-80-204-5321-1
54. Nemšová J. Antihistaminiká v klinickej praxi. *Derma*. 2017;17(3):3-7.
55. Bauer A, Dickel H, Jakob T, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J. Int*. 2021;30(2):64-75.
56. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistaminines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int. J. Mol. Sc*. 2019;20(1):213.
57. Dávila I, del Cuvillo A, Millol J, et al. Use of second generation H1 antihistamines in special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2013;23(Suppl 1):1-16.
58. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, et al. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. *Birth Defects Res. Part. A. Clin. Mol. Teratol*. 2009;85(2):137-150.
59. Chang TW, Chen C, Lin CJJ, et al. The potential pharmacologic mechanism of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin. Immunol*. 2015;135:337-342.
60. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;137(2):474-481.
61. Turk M, Carneiro-Leao L, Kolhir P, et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: Questions and answers. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2020;8:113-124.
62. Turkmen M, Coban M, Dogan S, et al. The efficacy of omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria: A retrospective analysis. *Rurkderm-Turk. Arch. Dermatol. Venerology*. 2019;53:65-67.
63. Vena GA, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2006;55:705-709.
64. Kaplan A. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2012;4(6):326-331.
65. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and immunology*. 2020;125(4):380-387.
66. Lin WK, Lin SJ, Lee WR, et al. Effectiveness and safety of immunosuppressants and biological therapy for chronic spontaneous urticaria: a network meta-analysis. *Biomedicine*. 2022;10(9):2152.

MUDr. Anna Šepitková, MPH

Klinika detmatovenerológie
UNLP a LF UPJŠ Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
anna.sepitkova@unlp.sk

