

# A opäť tu máme sezónne alergie

**Doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.**

OKIA OÚSA, Bratislava

Sezónnou alergiou sa myslí najmä tzv. „senná nádcha“, čo je však pojem veľmi nepresný. Správne je hovoriť o polinóze, čo je respiračná alergia spôsobená alergénmi peľu tzv. polinóznymi rastlín. Alergénom teda nie je samotná breza, tráva, či bylina, ale konkrétne proteíny obsiahnuté v ich peľových zrnkách, pri kontakte s ktorými si geneticky disponovaní jedinci vytvárajú voči nim špecifické IgE protilátky (šIgE). Ich prítomnosť v organizme možno dokázať tzv. prick testom (kožný vpichový test včasnej precitlivenosti detegujúci prítomnosť šIgE na povrchu kožných mastocytov) a/alebo pomocou laboratórnych techník zameraných na ich detekciu v sére.

## Patogenéza

Pokiaľ nemáme na mysli nádchu pri prechladnutí, pojem rinitída/nádcha zastrešuje širokú škálu nozologických jednotiek s veľmi rozdielnou patofyziológiou. Najčastejšou formou je IgE protilátkami sprostredkovaný zápal. Príčinou tvorby špecifických IgE protilátok je atopická genetická predispozícia uplatnená v konkrétnych ekologických podmienkach, pri ktorej sa T lymfocyty vyvíjajú predovšetkým do Th2 a Th17 subpopulácií. Výsledkom je diferenciácia B lymfocytov na plazmocytov produkujúce IgE protilátky a eozinofilový zápal, ktorý je zvyčajne prítomný v celých dýchacích cestách, to znamená aj u rinitídy bez príznakov astmy ho možno detegovať v dolných dýchacích cestách. Čoraz viac sa spoznávajú aj ďalšie možné mechanizmy alergickej nádchy. Bližšie ich uvádzame v tabuľke 1.

## Etiológia sezónnej alergickej nádchy

Peľ, ako prirodzená súčasť prostredia, sprevádza ľudstvo od nepamäti. V 20. storočí nadobudol peľ medicínsky význam v súvislosti s polinózou (= alergickou nádchou vyvolanou alergénmi peľu) a jej klinickými prejavmi. Treba však povedať, že peľ za polinózu nemôže. To ľudstvo zmenilo svojou činnosťou prostredie aj štýl života v priebehu posledného storočia takou mierou, ako sa to nestalo za celé stáročia predtým. Tieto zmeny súhrnne nazývajú „westernizácia“ vedú k dysregulácii imunitného systému, ktorá spôsobuje u geneticky disponovaných jedincov prevahu lymfocytovej odpovede typu Th2 a Th17, ktorej následkom je o.i. perzistujúci alergický zápal s tvorbou špecifických IgE protilátok. Klinickým dôsledkom je zvýšená prevalencia alergóz, vrátane sezónnej alergie, polinózy.

Zmenené životné prostredie však negatívne neovplyvňuje iba človeka (ako súčasť živočíšnej ríše), ale aj rastliny. Vegetácia rastúca v prostredí s vysokým obsahom spodín spalovacích motorov alebo iných polutantov produkuje peľ s vyšším obsahom senzibilizujúcich proteínov. Možnou príčinou je skutočnosť, že viaceré peľové alergény sa radia medzi tzv. stresové proteíny. Ďalší mechanizmus, prispievajúci k zvýšenej alergenicite peľu rastlín rastúcich v znečistenom prostredí, je rozrušenie obalových vrstiev peľových zŕn, z ktorých sa tak ľahšie uvoľňujú molekuly alergénov. Tieto sa potom naviažu na prachové častice v ovzduší a takto sa priamo na nosiči dostávajú na sliznice dýchacích ciest.

Polinózne druhy rastlín, t.j. také, ktorých peľ spôsobuje polinózu, sa z prakticko-didaktických dôvodov rozdeľujú na dreviny, trávy a byliny. Toto delenie odzrkadľuje 3 hlavné obdobia kvitnutia: jarné, letné a jesenné<sup>3</sup>. Medzi drevinami strednej Európy sú najvýznamnejšími zdrojmi peľových alergénov druhy čeľade brezovité. I keď hovoríme o alergénoch skorej jari, treba upozorniť, že v nižšie položených oblastiach Slovenska liesky zakvitajú už v priebehu januára, čiže ešte počas kalendárnej zimy! Mnohých ľudí v tomto období ani nenapadne, že im začala „senná nádcha“ a skôr si myslia, že prechladli. Alergológ sa neraz stretáva s pacientom, ktorý bol opakovane liečený pre domnelú

infekciu dýchacích ciest antibiotikami. Na kvitnutie liesky nadväzujú vo februári – v marci jeľša a v priebehu apríla brezy a hraby. Hoci jednotlivé druhy kvitnú iba približne 2–3 týždne, výskyt peľu v ovzduší trvá podstatne dlhšie. Jednak trvá, kým sa peľové zrná rozpadnú a ich alergény podľahnú prirodzenej degradácii, a tiež sa uplatňuje prúdenie vzduchu z oblastí kde ten, ktorý druh kvitne skôr alebo neskôr – peľové zrná vietor prenáša stovky kilometrov. Tak napríklad, hoci v tomto roku v južných oblastiach Slovenska brezy dokvitkli okolo 20. apríla, peľ brezy sa vo významnom množstve v ovzduší vyskytoval ešte aj 20. mája, pretože v predošlom období skoro 2 týždne prevládali severozápadné vetry, ktoré sem „dofúkali“ peľ až zo Škandinávie a z Fínska. Peľová sezóna brezovitých drevín teda v našich podmienkach trvá vyše 4 mesiacov.

Tabuľka 1. Etiopatogenetická klasifikácia nádchy<sup>2</sup>

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



Farmakami prvej voľby sú lokálne nosové kortikosteroidy (INCS – z angl. Intranasal corticosteroids; molekuly beklometazón, budesonid, flutikazónpropionát, flutikazónfuroát, mometazón a triamcinolón). V súčasnosti máme dostatok dôkazov o ich účinnosti a bezpečnosti<sup>5</sup>. Všetky prejavy AR potláčajú INCS viac ako antihistaminiká<sup>6</sup>, pretože zo všetkých farmák najširšie pokrývajú všetky patomechanizmy vedúce k prejavom AR. „Kortikofóbia“ laickej a, žiaľ, stále aj významnej časti odbornej verejnosti nie je odôvodnená. Použitá celková dávka kortikosteroidu je pri aplikácii do nosa nízka a biologická dostupnosť kortikosteroidov je po aplikácii do nosa obmedzená, pri molekulách ako flutikazón-propionát, flutikazón-furoát či mometazón-furoát je menej ako 0,5 %<sup>7</sup>. Štúdie, v ktorých sa INCS podávali viac ako 5 rokov, potvrdili aj ich topickú bezpečnosť – nezistil sa žiaden atrofizujúci efekt, naopak, potvrdila sa pozitívna úprava nosového epitelu, vrátane zlepšenia pohyblivosti riasiniek. Ani obavy zo zvýšeného výskytu infekcií po aplikácii INCS, vrátane mykózy, sa v praxi nepotvrdili.

H<sub>1</sub>-antihistaminiká (H1AH) sú antialergiká, ktorých používanie má vyše 70-ročnú históriu. Používať by sa mali iba novšie molekuly bez sedatívneho efektu, nepodliehajúce extenzívnemu pečenejnému metabolizmu (bez potenciálu k interakcii s inými farmakami), s rýchlym nástupom účinku a farmakokinetickým / dynamickým profilom umožňujúcim dávkovanie raz denne. V porovnaní s INCS sa H1AH viac uplatňujú ako profylaktické lieky. Podávané niekoľko dní pred kontaktom s alergénom (pred začiatkom peľovej sezóny) zabráni silnému vzplanutiu alergickej zápalovej reakcie. Kolísanie alergénovej záťaže často vedie k vynechávaniu liečby, jednoznačne sa však odporúča kontinuálne podávanie.

Podľa typu pacienta, resp. podľa dominancie prejavov, môžeme použiť antihistaminikum per os (bilastín, cetirizín / levocetirizín, fexofenadín, loratadín / desloratadín, rupatadín), alebo lokálne do očí a/alebo nosa (azelastín, levokabastín). Lokálne podané H1AH majú rýchlejší nástup účinku, použité per os môžu ovplyvniť aj iné (systémové) prejavy alergie a možno ich použiť aj profylakticky.

U mnohých astmatikov liečených blokátormi leukotriénových receptorov (LTRA) sa zlepšili aj symptómy rinitídy, čo potvrdili randomizované kontrolované štúdie. Pri porovnaní s INCS a H1AH je však ovplyvnenie symptómov nádchy slabšie. LTRA sa najviac uplatňujú u polinitikov s astmou a rinitídou, väčšinou v kombinácii s H1AH a/alebo s INCS. Kromóny (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 4-krát denne, čo znižuje adhérenciu pacientov k liečbe, a tak sa v súčasnosti odporúčajú už iba ako doplnkové/alternatívne lieky, a to aj u detí.

Dekongestíva ( $\alpha$ -mimetiká) sú určené iba krátkodobo pre prípady veľmi obtážujúcej a na ostatnú liečbu rezistentnej obturácie nosa. Sú k dispozícii v topickej aj v perorálnej forme. Používať by sa mali do 5, maximálne 10 dní, pri častej a viacdňovej aplikácii dochádza k deexpresii  $\alpha$ -receptorov, čo vedie k postupnej strate ich účinnosti a niekedy neúmernému zvyšovaniu frekvencie podávania. Tento stav nazývame rinitis medicamentosa. Po vynechaní dlhodobo podávaného dekongestíva vzniká tzv. rebound fenomén (úplné upchatie nosa). Alternatívou sú perorálne dekongestíva v kombinácii s H1AH – aj v tomto prípade však ide o liečivá indikované iba na krátky čas (do 10 dní). Pri perorálnej aplikácii sa s uvedenými nežiaducimi účinkami stretávame menej často, avšak u starších pacientov treba rešpektovať ich kontraindikácie (glaukóm, hypertrofia prostaty).

V prípade symptómov významne obmedzujúcich kvalitu života rezistentných na štandardnú liečbu možno krátkodobo použiť systémové kortikosteroidy. U dospelých sa odporúča dávka 20–40 mg prednizónu (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. K dispozícii máme celý rad salinických roztokov (väčšinou na báze morskej vody), ktoré sa používajú na hygienu nosa. Hypertonické roztoky používame krátkodobo v období akútnej (infekčnej) exacerbácie rinitídy, na každodennú hygienu nosa sú vhodnejšie izotonické roztoky.

Alergénová imunoterapia (AIT, desenzibilizácia) je jedinou liečbou zasahujúcou do prirodzeného vývoja choroby. Základným mechanizmom účinku je navodenie tolerancie antigénu, čo sa odvíja od ovplyvnenia diferenciácie naivných T lymfocytov na špecifické T regulačné bunky a obmedzenie diferenciácie do Th2 a Th17 subpopulácie. Indikácia AIT vychádza z celého radu placebo kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií, ktoré potvrdili účinnosť a bezpečnosť subkutánnej aj sublingválnej formy. AIT odporúčame zväžiť všade tam, kde sa dokázala špecifickým IgE sprostredkovaná genéza choroby a podarilo sa identifikovať príčinný alergén. AIT vedie k dlhodobému zníženiu symptómov, obmedzuje vznik nových senzibilizácií a vývoj rinitídy do astmy<sup>8</sup>.

#### LITERATÚRA

1. Mo JH, Nhung YJ, Kim JH. T cell transcriptional factors in allergic rhinitis and its association with clinical features. *Asia Pac Allergy*. 2013 Jul; 3(3): 186–193.
2. Hrubisko M. Aktuálny pohľad imunológa na alergickú nádchu. *Via practica* 2015; 12(1): 15–21.
3. Hrubisko M. Polinóza - aktuálny problém aj v XXI. storočí. Časť II.: prehľad polinózných druhov stromov, tráv a bylín. *Klin. Imunol. Alergol.* 1997, 7, 4, s. 12-16.
4. Cauwenberge P v, Bachert C, Passalacqua G et al. Position paper. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134.
5. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
6. 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.
7. Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(1): 1-12.
8. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012; 2:8.