

Moderní aspekty alergické rýmy

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Alergická onemocnění jsou chápána jako systémová onemocnění s orgánovými příznaky. Alergická rýma je definována jako soubor nosních příznaků, vznikajících na podkladě IgE – zprostředkovaného zánětu po alergenové expozici nosní sliznice. Základní charakteristikou alergické rýmy je perzistující eozinofilní zánět provázený typickými klinickými projevy. Alergická rinitida se rozvíjí na podkladě četných vlivů zevního prostředí u geneticky disponovaného jedince. Projevy rýmy mohou být spontánně reverzibilní nebo ustupují po léčbě. Plán vedení léčby alergické rýmy obsahuje edukaci pacienta a eliminaci alergenů, farmakoterapii, specifickou alergenovou imunoterapii. Sublingvální tabletová forma alergenové imunoterapie (pyly trav, roztoči domácího prachu) je moderní alternativou léčby subkutánní. Tato léčba snižuje závažnost alergických příznaků, snižuje riziko vzniku nových alergických senzibilizací a inhibuje rozvoj klinického astmatu u pacientů léčených pro alergickou rýmu.

Klíčová slova: alergická rýma, farmakoterapie, alergenová imunoterapie.

Modern aspects of allergic rhinitis

Allergic diseases are seen as systemic diseases with organ symptoms. Allergic rhinitis is defined as a group of nasal symptoms, arising from an underlying IgE-mediated inflammation following exposure of the nasal mucosa to allergens. The basic feature of allergic rhinitis is a persistent eosinophilic inflammation accompanied by typical clinical manifestations. Allergic rhinitis develops on the basis of numerous environmental factors in a genetically predisposed individual. The symptoms of rhinitis may be spontaneously reversible or resolve following treatment. The management of allergic rhinitis involves patient education, elimination of allergens, pharmacotherapy, and specific allergen immunotherapy. Sublingual tablet dosage form of allergen immunotherapy (grass pollens, house dust mites) is a modern alternative to subcutaneous treatment. This treatment reduces the severity of allergy symptoms, lowers the risk of developing new allergic sensitizations, and prevents the development of clinical asthma in patients treated for allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, pharmacotherapy, allergen immunotherapy.

Ač alergická onemocnění jsou prezentována svými klinickými orgánovými projevy, je dnes alergie chápána jako systémové onemocnění. Pro svou početnost v populacích celého světa začala být označována jako „novodobá epidemie“. Jestliže je dnes obecně přijímána informace o tom, že každý čtvrtý v populaci je alergik, Světová zdravotnická organizace uvádí, že v další generaci to může být každý druhý (1).

Alergická rinitida (rinokonjunktivitida) jeví v posledních 4 dekádách výrazně vzestupnou prevalenci. V současnosti postihuje 15 až 30 % populace (dle ročního období a lokality) a patří mezi 10 nejčastěji udávaných důvodů pro

návštěvu praktického lékaře. Alergická rýma svými klinickými příznaky zasahuje do sociální sféry života pacientů, podílí se na školní absenci dětských alergiků, snižuje produktivitu práce dospělých pacientů. Podíl perzistujících forem alergické rýmy se v České republice pohybuje kolem 70 % z celkového počtu rinitiků. Kvalita života jedinců s perzistující alergickou rýmou je dle dotazníkových studií stejně tak negativně ovlivněna jako kvalita života nemocných se středně těžkým bronchiálním astmatem (postižena je zejména oblast vitality pacientů). Choroba je provázena řadou přidružených onemocnění. V dětském věku je u alergických rinitiků udávána

až 3x vyšší incidence zánětů středouší, v dětské a dospělé populaci je alergická rýma spojená až ve 35 % se sinusitidami. Nemocní s alergickou rýmou mají až 3–4x vyšší riziko v průběhu života dospět k alergickému postižení dolních cest dýchacích – k bronchiálnímu astmatu (2–5).

Alergeny a spouštěcí faktory

Pro vznik a průběh alergických onemocnění má význam vliv domovního prostředí. Koncentrace polutantů domovního prostředí je v průměru 2x až 5x vyšší než v prostředí vnějším. Nejčastější biologické částice v ovzduší interiérů jsou viry, bakterie, plísňe, roztoči, živočišné epi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Irena Krčmová, Ph.D., irena.krcmova@fnhk.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(2): 74–80
Článek přijat redakcí: 20. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2018

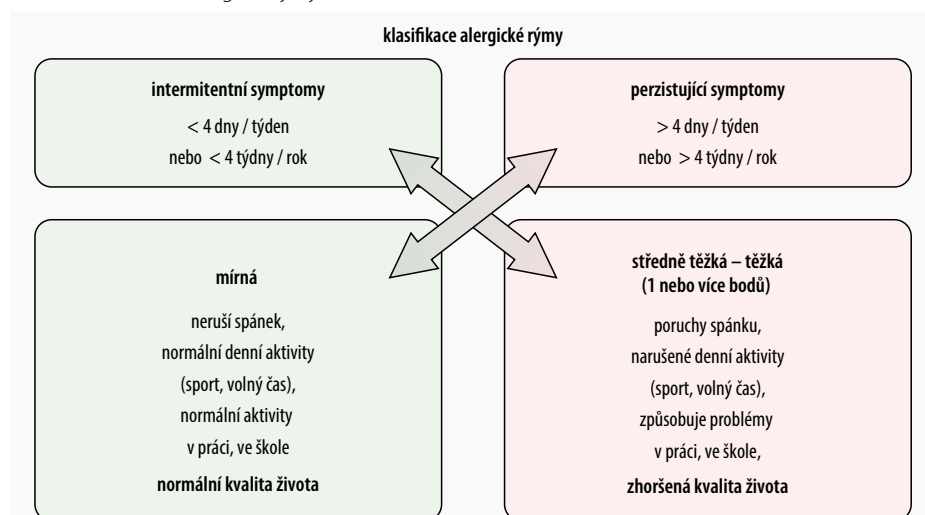
télie, exkrementy hmyzu a domácích zvířat. Řada z těchto látek bílkovinné povahy se uplatňuje jako alergeny. Současně chemické vlivy vnitřního prostředí napomáhají primární senzibilizaci, narušují slizniční povrchy a podporují procesy již vytvořeného alergického zánětu. Může se jednat o emise ze systému vytápění, zdroje organických těkavých látek, anorganické polutanty (CO_2 , CO , NO_2 , SO_2 , O_3). Rizikové pro alergika je zejména vdechování respirabilních částic tabákového kouře, expozice pasivnímu kouření je považována za nebezpečnější. Hlavní alergeny interiérů jsou obsaženy v exkretech roztočů, které kontaminují respirabilní prašný aerosol a pronikají do dýchacích cest. V našich podmínkách je hlavním druhem *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*. Typickou vlastností roztočových alergenů je jejich enzymatická aktivita, neboť se jedná s převahou o proteázy. Zvláštní agresivní postavení mají alergeny kočky, zejména protein ze slin. Pro alergika je nebezpečná jeho respirabilní frakce (menší než $2,2 \mu\text{m}$) (6).

Nárůst alergických onemocnění dýchacích cest je pozorován zejména v industrializovaných zemích. Vysokomolekulární profesní antigeny jsou schopny senzibilizovat jedince stejnými mechanismy jako alergeny (např. latex), nízkomolekulární alergeny (hapteny) v konjugaci s proteiny. Taktéž expozice dopravě, zvláště výfukovým plynům naftových motorů, může být příčinou zesílení odpovědi vůči alergenům. Pozornost je věnována **synergickému účinku dieselových částic v kombinaci s pylovými a roztočovými alergeny**, neboť mohou na svém povrchu vázat alergeny, a hrát tak roli potenciálních nosičů se zvýšením depozice v plicích. Současně se zvýšením hygienické životní úrovně nechtěně potlačujeme vliv mikrobů na dozrávání a stimulaci našeho imunitního systému. Výrazně negativně se projevuje kouření (polycyklické uhlovodíky, oxid uhelnatý a uhličitý, oxidy síry, nikotin a akrolein). Rizikový je nikotinismus matek jak v období před porodem, tak i v období dětství alergického dítěte (6, 7).

Alergická rýma – definice a patofyziologie

Alergická rýma je definována jako soubor nosních příznaků, vznikajících na podkladě IgE-zprostředkovaného zánětu po alergenové expozici nosní sliznice. Základní charakteristikou alergické rýmy je perzistu-

Obr. 1. Klasifikace alergické rýmy



jící eozinofilní zánět provázený typickými klinickými projevy, jako je svědění, kýchání, vodnatá sekrece, nosní obstrukce. Projevy mohou být spontánně reverzibilní nebo ustupují po konzervativní léčbě (3).

Alergická rinitida se rozvíjí na podkladě četných vlivů zevního prostředí u geneticky disponovaného jedince. V současné době jsou více studovány epigenetické vlivy, které mohou způsobovat změny v genové expresi, a tedy následně i ve fenotypu alergika. Podstatou alergické rino-konjunktivitidy je postupující zánětlivá buněčná infiltrace sliznice, která v sobě zahrnuje řadu imunitních pochodů. U značné části pacientů s alergickou rýmou hrají významnou roli eozinofilní granulocyty. Při neléčeném eozinofilním zánětu dochází k neustálé aktivaci, interakci, diferenciaci eozinofilních a bazofilních leukocytů, mastocytů, T lymfocytů a epitelálních buněk. Jsou uvolňovány mediátory aktivovaných buněk, z nichž hlavní roli má histamin a cysteinylové leukotrieny. Proces je při stálé alergenové stimulaci udržován komunikací imunitního systému a kostní dřeně. Zapojen je i nervový systém, kdy při slizničním zánětu dochází k iritaci neuroreceptorů a produkci neurokinů podporujících dále lokální zánět (8, 9).

U perzistujících alergické rýmy vedle specifické reaktivity s vazbou na spouštěcí alergen existuje paralelně další mechanismus – nespecifická reaktivita. Jedná se o komplex klinických symptomů, které vznikají bez potřeby interakce alergen-protilátka. Tato reakce je spouštěna fyzikálními faktory (teplota, vlhkost), chemickými působky, které ovlivňují přímo lokální membránové receptory imunokompetentních nebo

jiných buněk, senzickou inervaci nebo působí přímo na efektorové struktury. Pacienti, u kterých je přítomna nespecifická nosní hyperreaktivita, reagují na nosní provokaci nespecifickými faktory (acetylcholin, SO_2 , studený vzduch, histamin, metacholin). Specifická i nespecifická komponenta reaktivity nosní sliznice se u perzistujících eozinofilních zánětů forem vzájemně prolínají.

Je důležité si uvědomit, že zánětlivé změny na nosní sliznici probíhají u neléčeného pacienta s perzistující rýmou i v obdobích, kdy je expozice alergenům nízká a nosní příznaky jsou nevýrazné. Tzv. „**minimální perzistující zánět**“ přítomný na sliznici alergiků, pokud není kontinuálně léčen, je významným rizikovým faktorem pro rozvoj bronchiálního astmatu.

Až 60–70 % pacientů s alergickou rýmou (zejména s vazbou na pyl) má i projevy oční: alergickou konjunktivitidu. Alergický proces zahrnuje i další příznaky či komorbidity. Patří k nim bolesti hlavy, nespavost, chrápání, snížená výkonnost a poruchy koncentrace. Klinický obraz alergické rýmy bývá sdružen s projevy sinusitidy, otitidy, nosní polypózy či bronchiálního astmatu. Na podkladě zkřížené reaktivity některých druhů pylů s určitými alergeny ovoce, zeleniny či druhů koření může mít pacient tzv. orální alergický syndrom či další projevy potravinové alergie (4, 8, 9).

V klinické praxi se setkáváme s fenotypem pacientů, kteří se nám jeví jako alergici, ale dle prick testů a laboratorních nálezů neprokážeme alergický terén. Jedná se s převahou

o nemocné s postupným vznikem nosní polypózy a nealergického eozinofilního astmatu. V etiopatogenezi nealergické eozinofilní rýmy byl popsán typ buněk, tzv. innate lymphoid cells (zkratka ILC), které jsou velmi podobné Th lymfocytům, ale nepotřebují ke své aktivaci alergenní podnět. Tato skupina lymfoidních buněk je schopna obdobné produkce prozánětlivých cytokinů včetně IL-4, IL-5, IL-13 jako jsou Th2 lymfocyty, ale bez přítomnosti kontaktu s alergenem. Léčba těchto rinitiků směřuje zejména k nazálním kortikosteroidům.

Alergická rýma – klasifikace

Klasifikace alergické rýmy dle období výskytu příznaků či dle vazby na senzibilizující alergen na rýmu sezónní, celoroční a profesní je dnes považována za nevhodnou zejména z hlediska správného nastavení terapie. Současná klasifikace alergické rýmy je založena na intenzitě a délce trvání příznaků, které mají vliv na kvalitu života. Dělení **rýmy na intermitentní či perzistující a tíži lehkou až středně těžkou/těžkou se jeví jako srozumitelné a účelné** (3). Vyjádření alergických vazeb je nadále vhodné ponechat

jako součást diagnózy a je důležité se rozhodnout a určit, zda jedinec je pouze senzibilizován či je skutečně na daný spouštěč již zjevně alergický se vznikem příznaků (3, 4, 8).

Alergická rýma – diagnostika

Diagnostika a diferenciální diagnostika alergické rinokonjunktivitidy vede od pečlivé anamnézy, přes kožní (prick) testy, laboratorní vyšetření až k vyloučení bronchiálního astmatu.

Rodinná anamnéza je důležitá, neboť se jedná o geneticky vázané onemocnění. Důležitá je osobní anamnéza z hlediska spouštěčů alergické rýmy (alergeny vnitřního a vnějšího prostředí, vazba na roční období, profesní alergen, nikotinismus). Zaměřujeme se na příznaky, jako je svědění, kýchání, vodnatá nosní sekrece, nosní obstrukce. Důležité jsou příznaky i mimo nosní sliznici, jako je svědění a zarudnutí očí, pálení horního patra, pocit dráždivosti v krku a zevních zvukovodech. Při výrazné nosní kongesci rinitik udává pocit tlaku ve vedlejších nosních dutinách, bolesti hlavy, poruchu čichu a nedoslýchavost. Stav jsou provázené sníženou fyzickou a duševní výkonností, poruchami spánku.

V rámci diferenciální diagnostiky bychom měli vyloučit rýmu nealergickou s eozinofilií (tzv. NARES) či rýmu infekční, dále rýmu indukovanou léky, rýmu hormonální, cholinergní, atrofickou a další.

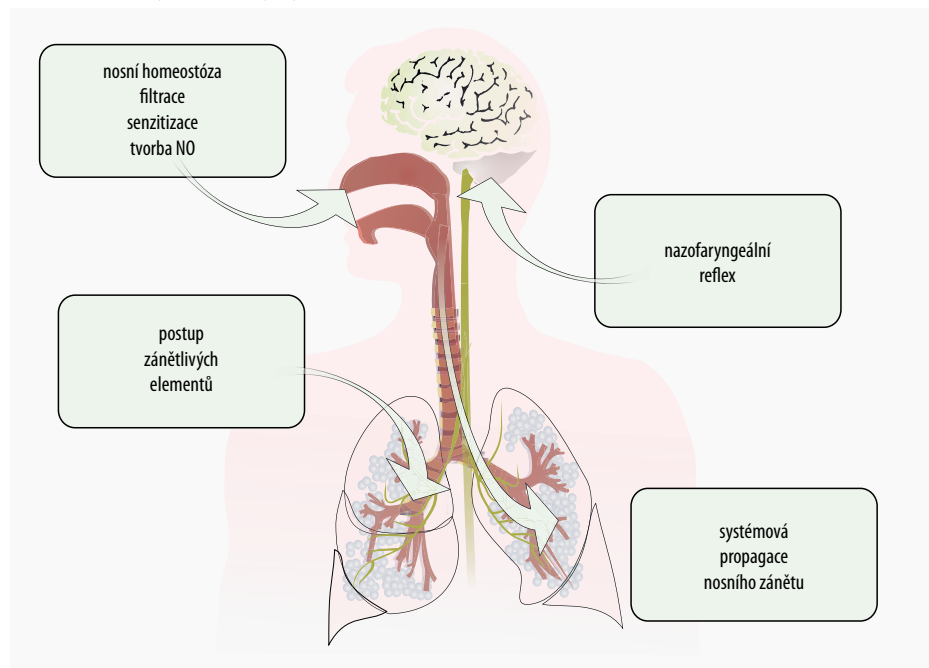
V algoritmu vyšetření je důležité ORL vyšetření pro posouzení stavu nosní sliznice, zhodnocení anatomických poměrů taktéž z hlediska diferenciální diagnostiky. Zejména jednostranná nosní obstrukce by měla být vždy vyšetřena otorinolaryngologem k vyloučení mechanické příčiny (deviace septa, unilaterální nosní polyp, cizí těleso, tumor) (9, 10).

Zásadní je vyšetření ventilačních parametrů u každého rinitika, neboť spirometrie a eventuálně bronchomotorické testy odhalí nejčastější komorbiditu alergické rýmy – bronchiální astma.

Vztah alergické rýmy a nejčastější komorbiditidy – alergického astmatu

Alergická rýma je imunopatologický stav rizikový z hlediska rozvoje bronchiálního astmatu. Eozinofilní zánět nosní sliznice se může propagovat distálně, nemocní s alergickou rýmou mají až 3–4x vyšší riziko v průběhu života dospět k bronchiálnímu astmatu (6).

Obr. 2. Příznaky alergické rýmy



Obr. 3. Vztah alergické rýmy a rozvoje bronchiálního astmatu

příznaky alergické rýmy intermitentní a perzistující

frekvence potíží	intermitentní < 4 dny / týden nebo < 4 týdny / rok	perzistující > 4 dny / týden nebo > 4 týdny / rok
nosní obstrukce	občas	vždy (významná)
rinorea	vodnatá (častá)	seromukózní (variabilní)
kýchání	vždy	občas
hyposmie	občas	často
poškození očí	často	vzácně
astma	občas	často
chronická rinosinusitida	občas	často

Kromě atopické dispozice obou onemocnění je diskutováno několik mechanismů vedoucích k progresi eozinofilního zánětu do dolních cest dýchacích. Při perzistující rinitidě a nosní kongesci pacient upřednostňuje dýchání ústy a dochází k selhání homeostatické (protektivní) funkce nosu. Do dolních cest dýchacích je transportován vlhkostně a tepelně neupravený vzduch s alergizujícími a iritujícími částicemi. Současně nedochází k inhalaci NO, který je produkován nosní sliznicí a sliznicí paranasálních dutin, a hraje protektivní roli v dolních cestách dýchacích (antivirový a bakteriostatický efekt, podporuje oxygenaci a bronchodilataci dolních dýchacích cest). Lokální alergický eozinofilní zánět nosní sliznice se může propagovat distálně. Cesta zánětlivých elementů (buněk, mediátorů) může být jak intraluminální, tak hematogenní. Dalším spojujícím článkem obou onemocnění je diskutovaný nazofaryngo-bronchiální reflex. Významným pojítkem zánětu horních a dolních dýchacích cest jsou virová onemocnění (respirační syncytiální viry, virus parainfluenzy a rinoviry). Viry indukovaná produkce prozánětlivých cytokinů přispívá k akceleraci alergického zánětu (9).

Alergická rýma – plán léčby

Plán vedení léčby alergické rýmy obsahuje edukaci pacienta a eliminaci alergenů, farmakoterapii a alergenovou imunoterapii. Alergenová imunoterapie je specifický léčeb-

ný přístup, neboť svým imunomodulačním vlivem je schopna postupně navodit toleranci vůči spouštěcímu alergenu a omezit progresi choroby. Svou podstatou se na rozdíl od farmakoterapie jedná o léčbu kauzální.

V některých případech může být indikován chirurgický výkon (mukotomie, septoplastika, FESS).

Je nutné si uvědomit, že léčíme geneticky disponovaného jedince, proto sledování a terapeutické vedení pacienta s diagnózou perzistující rinokonjunktivitidy je dlouhodobé. Z hlediska farmakoterapie můžeme dělit **léky na úlevové a preventivní** (8).

a) úlevové léky k potlačení akutních příznaků

Nejčastější skupinou jsou antihistaminika, mohou se užívat místně (nosní spreje, oční kapky) nebo celkově ve formě tablet či sirupu. Jsou účinná v potlačení svědění nosu, kýchání, vodnaté sekrece. V oční formě brání slzení, svědění, otokům víček. Proti otoku nosních sliznic se někdy neubráníme aplikací dekongestiv, která se však nesmí na nosní sliznici aplikovat dlouhodobě. Dekongescenční nosní kapky patří mezi volně dostupné léky, dochází k jejich nadužívání. Vzhledem k volné dostupnosti nazálních α -mimetik je tato terapeutická skupina v populaci nadužívána, ač má mnohé kontraindikace (glaukom, hypertrofie prostaty, hypertenze, ICHS, hypertyreóza). Jejich dlouhodobá aplikace vede ke snížení citlivosti α -receptorů a následně častější aplikaci léku. Při vynechání léčby dochází

k tzv. rebound fenoménu a opětné aplikaci léku. Mnoho pacientů se dostavuje do našich ordinací s projevy nosní obstrukce a jejím podkladem je rhinitis medicamentosa (10).

b) preventivní léky – s protizánětlivým účinkem

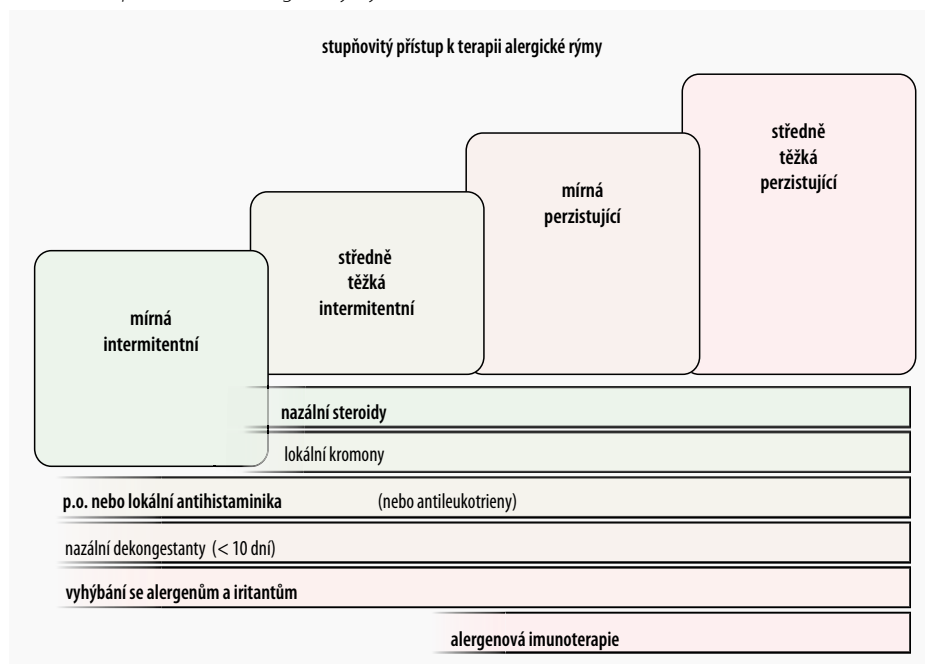
Léčba je stupňovitá – ve zjednodušené formě můžeme říci, že u **rýmy intermitentní** (lehké, středně těžké až těžké) jsou základem v léčbě **antihistaminika** a dle odezvy na léčbu nazální kortikosteroidy. V současných terapeutických schématech jsou preferována antihistaminika, která mají širší imunomodulační vlastnosti a vysokou afinitu a selektivitu k H_1 receptorům. Je třeba zdůraznit, že antihistaminika I. generace (např. dithiaden) jsou léčbou překonanou.

U **rýmy perzistující** (středně těžké až těžké) zahajujeme léčbu vždy **nazálními kortikosteroidy**. Užití nazálních kortikosteroidů v léčbě středně těžké až těžké perzistující rýmy je dnes považováno za volbu první linie vzhledem k jejich dokladovanému protizánětlivému efektu při minimalizaci nežádoucích účinků. Biologická dostupnost nazálních KS je nízká – méně než 1 % aplikované dávky. Nazálních kortikoidů není nutné se obávat ani v seniorském věku (ani z hlediska rozvoje katarakty či glaukomu). Na trhu je taktéž kombinovaný přípravek s obsahem nazálního antihistaminika a kortikosteroidu, který spojuje výhodně terapeutické účinky obou lékových skupin (azelastin/fluticason propionát).

Alergická konjunktivitida doprovází až v 70 % alergickou rinitidu. Oční příznaky jsou lékaři s převahou poddiagnostikovány, neboť pacienti si často sami kupují dostupné oční léky. Při léčbě nazálními kortikosteroidy je uváděno zmírnění očních příznaků. S potlačením slizničního nosního zánětu je snižována iritace neuroreceptů. Tímto nedochází k aktivaci nazo-okulárního reflexu a rozvoji očních příznaků neurogenní cestou (17). **Kromony** užívané v nosní, popřípadě oční formě, mají slabší protizánětlivou aktivitu. Jedná se o bezpečnou terapii, ale aby byly účinné, je nutné je podávat pravidelně 3–4x denně, což může snížit spolupráci pacienta. Do léčby alergické rýmy se také začleňují **antileukotrieny**, které blokují účinky prozánětlivých leukotrienů.

V léčbě alergické rýmy nelze zapomenout na **podpůrnou léčbu hypertonicími solnými** roztoky (např. mořská voda, přiro-

Obr. 4. Stupňovitá léčba alergické rýmy



Tab. 1. Účinek léků v léčbě alergické rinokonjunktivitidy

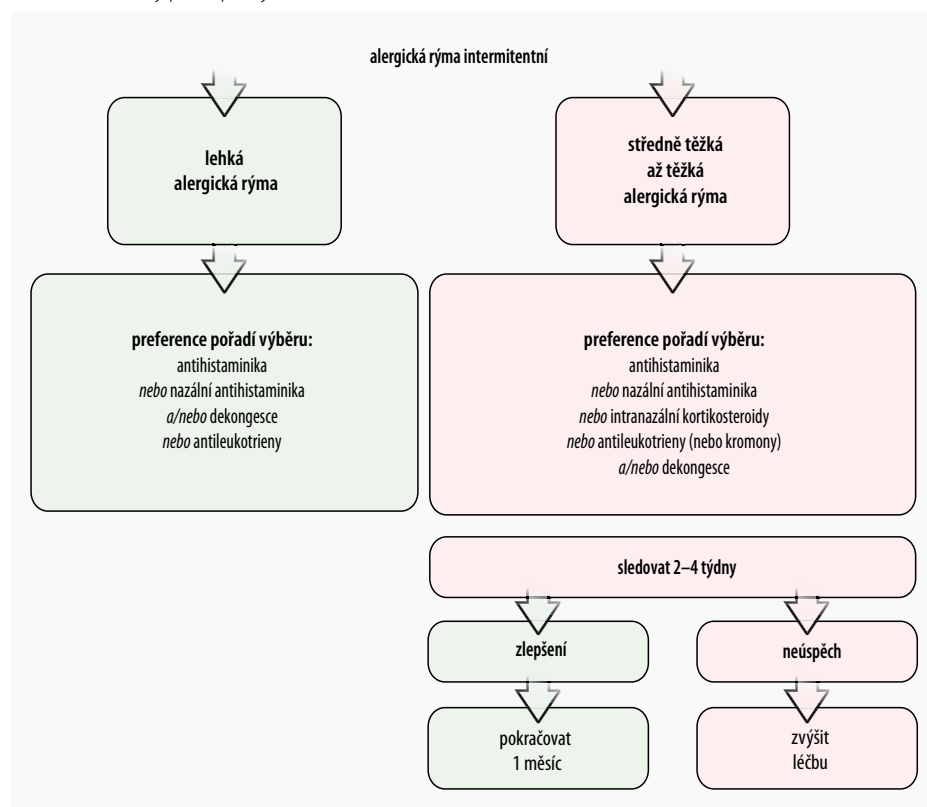
	kýchání	sekrece	obstrukce nosu	svědění nosu	oční příznaky
H1-antihistaminika					
Perorální	++	++	+	+++	++
Nazální	++	++	+	++	0
Oční	0	0	0	0	+++
Kortikosteroidy					
Nazální	+++	+++	+++	++	++
Kromony					
Nazální	+	+	+	+	0
Oční	0	0	0	0	++
Dekongestiva					
Nazální	0	0	++++	0	0
Perorální	0	0	+	0	0
Oční	0	0	0	0	++
Anticholinergika	0	++	0	0	0
Antileukotrieny	0	+	++	0	++

Upraveno dle Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63(Suppl 86): 8–160.

zené minerální vody, vytvořené solné roztoky). Klimatizované prostory mohou způsobit rychlé vysychání sliznice se vznikem nosních mikrotraumat. Aplikované solné hypertonické roztoky pomáhají odstranit mechanické problémy v oblasti nosní dutiny (např. inkrustace), urychlují odplavení polutantů, přispívají ke zvlhčení sliznice, a tím následně mohou snižovat riziko kolonizace virovou, či bakteriální infekcí (17, 26). Při léčbě seniorů je důležité si

uvědomit, že pocit nosní suchosti a kongesci mohou způsobovat nežádoucí účinky léků, jako jsou diuretika, betablokátory, anxiolytika, léky proti vertigu. Ač je zvlhčování nosní sliznice léčbou pouze symptomatickou, je ve stáří žádoucí (5, 10, 11).

V současné době farmakoterapie alergické rinokonjunktivitidy obsahuje několik terapeutických skupin s různým účinkem na nosní a oční příznaky – viz Tab. 1.

Obr. 5. Léčebný postup – rýma intermitentní


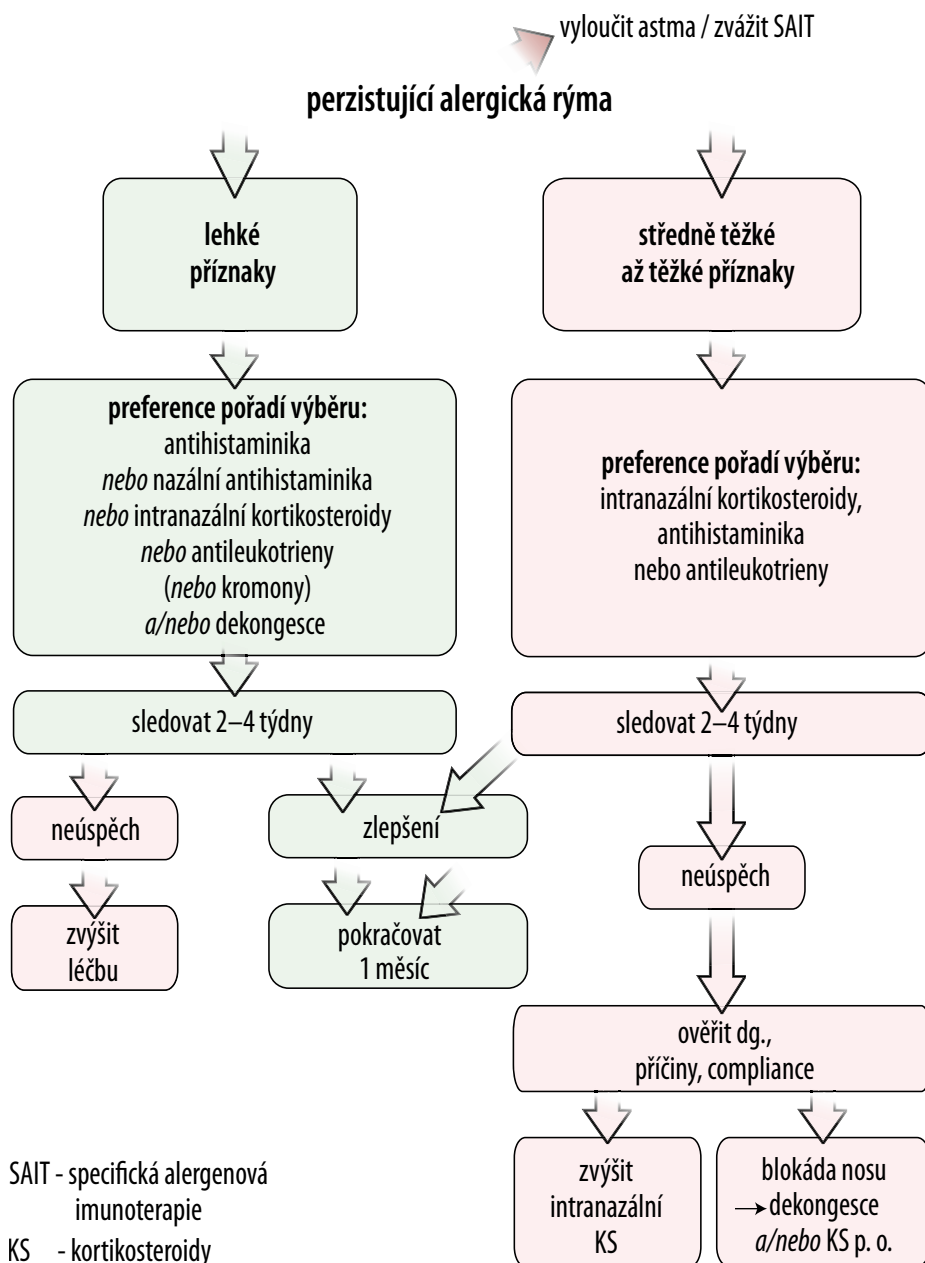
Alergická rýma – kauzální léčba alergenovou imunoterapií

Jedinou léčbou, která moduluje imunitní odpověď alergika, je **imunoterapie alergenovými vakcínami (AIT)**. Tento kauzální léčebný postup je svým účinkem schopen tlumit proces alergizace pacienta s postupným navozením tolerance vůči příčinnému „přírodnímu“ alergen. Je dostupná v injekční formě subkutánní a ve formě sublingvální – v kapkách či tabletách. AIT je vhodná jak pro děti od 5–6 let věku, tak pro dospívající a dospělé s vazbou na pylové skupiny, roztoče domácího prachu, domácí mazlíčky. Ovlivňuje nejen symptomy rinokonjunktivitidy, ale jsou také doloženy krátkodobé a dlouhodobé přínosy při rozvoji astmatu. Imunomodulace alergického onemocnění cestou AIT vede ke snížení závažnosti onemocnění, snížení užívání farmakoterapie, má efekt v prevenci budoucích senzibilizací a dlouhodobý léčebný účinek. Preferována jsou dlouhodobá terapeutická schémata (nejméně po dobu 3 let) (12, 13, 14).

V r. 1911 byl v časopise Lancet publikován první klíčový článek o AIT s názvem *Prophylactic Inoculation against Hay Fever* autora Leonarda Noona. Dnes je AIT součástí standardizovaných doporučených postupů a její účinnost byla potvrzena metodami medicíny založené na důkazech. Její podstatou je subkutánní či sublingvální aplikace přesně definovaných dávek standardizovaného extraktu alergenu, který je důvodem pacientových obtíží. V současnosti je pro kvalitní výrobce vakcín doporučována standardizace na celkovou alergenní potenci, tj. na biologickou aktivitu a na množství hlavního alergenu, vyjádřené ve hmotnostních jednotkách (ug/ml). Terapeuticky jsou dnes užívané vakcíny známého složení a s prokázanou účinností, proěřenou adekvátně prováděnými a placebem kontrolovanými studiemi. Podstatné je dlouhodobé podávání terapeutického alergenu s časovým horizontem 3 let s dosažením **imunologické tolerance**. Je důležité si uvědomit, že ač léčebně zasahujeme do konkrétních diagnóz, AIT **primárně ovlivňuje alergii v jejím imunopatologickém základu**, a tím její orgánové projevy s remisí onemocnění.

V posledních letech se dostává do popředí z hlediska dostupnosti i bezpečnosti neinjekční forma alergenové imunoterapie – sublingvální aplikace. Světová alergologická organizace (WAO) publikovala již v roce 2009

Obr. 6. Léčebný postup – rýma perzistující



významný dokument o sublingvální alergenové imunoterapii (dále SLIT), ve kterém byla zásadně doložena její účinnost, bezpečnost i efekt srovnatelný s léčbou injekční. Poslední variantou SLIT po „kapkovém alergenů“ je forma sublingválních tablet se standardizovaným obsahem alergenů (15).

Mechanismy odpovědné za efekt AIT jsou stále záležitostí odborných diskuzí.

Navození dlouhodobé imunitní tolerance k alergenům může být popsáno jako imunologické změny v reakcích paměťových alergen-specifických T a B lymfocytů, jakož i navýšení prahových hodnot aktivace žírných buněk a bazofilů, které již nenavozují alergické příznaky.

Regulační T buňky (Treg) byly identifikovány jako klíčové regulátory imunologických procesů v navození periferní tolerance vůči alergenům. Posun alergen-specifických efektorových T buněk směrem k regulačnímu fenotypu se jeví jako klíčový ve vývoji zdravé imunitní odpovědi na alergeny a charakterizuje úspěšný výsledek AIT. Přirozeně se vyskytující Treg buňky FoxP3 + CD4 + CD25 + inducibilní Treg lymfocyty typu 1 (Tr1) přispívají k řízení alergen-specifické imunitní odpovědi několika hlavními způsoby, které lze shrnout jako potlačení dendritických buněk, které podporují tvorbu efektorových T buněk; potlačení aktivity buněk zejména TH₂ a TH₁₇; snížení produkce alergen-specifického IgE a indukce IgG4; potlačení

aktivity mastocytů, bazofilů a eozinofilů a potlačení migrace efektorových T buněk do tkání. S vazbou na imunotoleranci vůči alergenům jsou hlavními klinickými benefity prevence nových senzibilizací a omezení progresu k závažnějším onemocněním, jako je rozvoj astmatu s vazbou na alergickou rýmu. Nové strategie imunitní intervence pravděpodobně budou cílit na molekulární mechanismy alergenové tolerance a vzájemnou regulaci podskupin efektorových a regulačních T lymfocytů. Zvýšení bezpečnosti při zachování nebo dokonce zvýšení účinnosti je hlavním cílem výzkumu nového vývoje vakcinace alergenem a zlepšení léčebných schémata v AIT (12, 13, 16).

Léčebný účinek AIT závisí na správném výběru pacienta vhodného k terapii, typu alergie a léčebného alergenového extraktu (vakcíny) a na kumulativní dávce. Ideální doba trvání léčby je 3–5 let. Včasná a časná léčba zvětšuje naději na úspěšnosti AIT. Především u polysenzibilizovaných pacientů je významným pomocníkem rozhodujícím o zahájení terapie a jejím efektu tzv. molekulární komponentová diagnostika, která nám pomáhá určit primární zdroj senzibilizace (17).

V naší zemi máme k dispozici standardizované léčivé přípravky tří kvalitních výrobců (ALK, Stallergenes Greer, Allergy Therapeutics – pouze injekční forma).

Sublingvální tabletová forma AIT – moderní terapie alergické rinokonjunktivitidy

Sublingvální tabletová forma imunoterapie (pyly trav, roztoči domácího prachu) je významným pokrokem v kauzální léčbě alergií. Zásadní je, že recentně byly publikovány nové důkazy o dlouhodobém nemoc-modifikujícím účinku alergenových tablet. Tato léčba snižuje závažnost alergických příznaků, snižuje riziko vzniku nových alergických senzibilizací a inhibuje rozvoj klinického astmatu u pacientů léčených pro alergickou rýmu.

V případech celoroční alergie na roztoče domácího prachu jsou k dispozici tablety s obsahem lyofilizátu (standardizovaného alergenového extraktu vakcíny) vyrobené z těl a výměšků roztočů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*. Uvedení tabletové formy roztočové vakcíny – přípravku Acarizax (SQ HDM SLIT-tablet) předcházely studie, dokumentující klinickou účinností i bezpečnost terapie.

U skupiny 922 dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou perzistující alergickou rýmou vyvolanou roztoči a volným přístupem k farmakoterapii, léčených po dobu 12 měsíců tabletovou roztočovou vakcínou, došlo k signifikantnímu zlepšení symptomového a medikačního skóre. Efekt byl patrný už po 14 týdnech a přetrvával po celou dobu. U jiné skupiny 124 alergiků léčených 24 týdnů stejnou imunoterapií, ale bez přístupu k farmakům, byla prokázána statisticky významná účinnost léčby při pobytu probandů v provokační komoře (9, 10). Acarizax je indikován k léčbě středně těžké až těžké alergické rýmy u pacientů s vazbou na roztoče domácího prachu ve věku 12 až 65 let. Nástup klinického účinku lze očekávat v intervalu 8–14 týdnů, k dosažení modifikace onemocnění je vhodná délka léčby 3 roky (18, 19).

Významným pokrokem je zařazení tablet s obsahem roztočů domácího prachu do léčby dospělých astmatiků s roztočovou alergií. Recentní publikace z roku 2016 potvrzuje vhodnost zařazení AIT do spektra péče o astmatika zvláště tam, kde je souběh s alergickou rinokonjunktivitidou, a zdůrazňuje především význam této léčby u alergie na roztoče domácího prachu. Dle studií s roztočovými tabletami léčba signifikantně snížila riziko středně těžkých až těžkých exacerbací astmatu ve srovnání s pla-

cebem a umožnila redukcí dávky inhalačních kortikosteroidů (20, 21).

K tabletové léčbě pylové alergie mají na širší alergici v současnosti k dispozici přípravky Oralair („5 grass tablet 300 IR“) či Grazax („single grass tablet 50“). Tříletá předsezónní + kosezónní léčba přípravkem „5 grass tablet 300 IR“ vykazuje léčebný efekt již v prvním roce terapie a tento účinek přetrvává po celé léčebné období i další dva roky po jejím ukončení (22). Léčba přípravkem Grazax má jiné terapeutické schéma. Jedná se o imunomodulační postup tříletý kontinuální, který jako jediný má dokladovaný dlouhodobý účinek označený jako „**nemoc-modifikující**“ efekt (23, 24). Recentní doporučení Evropské společnosti pro alergologii a klinickou imunologii (EAACI) z r. 2017 k dosažení dlouhodobého preventivního efektu léčby doporučuje nejméně tříletý kontinuální režim podání a nevymezují se ani v dalším pokračování léčby až pětileté v indikovaných případech (25).

Obě pylové tablety jsou indikovány již u dětí od 5 let výše a dávkování v dětské populaci se neliší od dávek dospívajících a dospělých alergiků. Léčba by měla být zahájena nejlépe 4 měsíce před započítáním sezóny pylu trav.

Závěr

V minulosti byla rýma považována za klinicky banální onemocnění, v současnosti je zřejmé, že je významným rizikovým faktorem pro rozvoj bronchiálního astmatu. Léčebný přístup k alergickému pacientovi má složku farmakologickou a nefarmakologickou, která zahrnuje režimová opatření, včetně úpravy bytového, školního i pracovního prostředí. Alergenová imunoterapie je exkluzivní imunomodulační terapeutický postup prováděný specialisty oboru alergologie a klinické imunologie. Jedná se o účinnou kauzální léčbu, která může modifikovat přirozený průběh alergických onemocnění a navodit vznik alergen-specifické imunologické tolerance. Vyrůstající dostupnost terapeutických alergenů s prokázanou kvalitou, účinností a bezpečností zvyšuje u regulačních orgánů obecné akceptování alergenové imunoterapie jako pevně stanovené a nezastupitelné součásti léčby alergie. Tato léčba mění průběh alergického onemocnění, snižuje riziko vzniku nových alergických senzibilizací a inhibuje rozvoj klinického astmatu u pacientů léčených pro alergickou rýmu. Na rozdíl od farmakoterapie navozuje alergenovou toleranci, jejímž výsledkem je dlouhotrvající ústup příznaků přetrvávající až několik let po jejím ukončení.

LITERATURA

1. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009 Jan; 64 (1): 123–148.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy* 2008; 63(Suppl 86): 8–160.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov; 108 (5 Suppl): S147–334.
4. Cauwenberge P, et al.: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Allergy*; 2000; 55 (2): 116–134.
5. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 May; 101(5): 633–637.
6. Global initiative for asthma. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
7. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Nov 2.
8. Petrů V, Chrobok V, Klozar J. Alergická rýma: Zásady dia-

- gnostiky a léčby Mediforum, 2. přepracované vydání, 2010, nakladatelství Maxdorf, s. r. o.
9. Nayak AS. The asthma and allergic rhinitis link. *Allergy Asthma Proc*. 2003 Nov-Dec; 24(6): 395–402.
10. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 17; 140(4): 278–289.
11. Krčmová I, Malá E. Užiti solných roztoků v souběžné léčbě alergické rýmy, *Alergie* 2011; 1: 66–73.
12. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: AAAAI/EAACI/PRACTAL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288–1296.
13. Rybníček O, Seberová E, et al. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT), Doporučení ČSAKI 2009, edit. ČIPA, o. p. s., vyd. Tegis.
14. Wahn U, Klimek L, Ploszczek A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 886–893.
15. Špičák V, Petrů V. Století specifické alergenové imunoterapie 1911–2011. *Alergie* 2011; 13(Supl. 1): 1–7.
16. Petrů V. Novinky v alergenové imunoterapii. *Interní medicína pro praxi*. 2017; 19(2): 78–81.
17. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1): 75–81.
18. Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of

- the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(2): 444–451.
19. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 35(6): 1494–1501.
20. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 568–575.
21. Virchow JC, Becker V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315(16): 1715–1725.
22. Didier A, Wahn U, Horak F, et al. Five grass pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1309–1324.
23. Dahl R, Roberts G, de Blic J, et al. SQ grass sublingual allergen immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 92–104.
24. Valovirta E, Cronjäger R, Petersen TH, et al. Top-line results from the five-years landmark Grazax asthma prevention (GAP) trial in children. *Allergy* 2016; 71(suppl 102): 98–99.
25. EAACI AIT guidelines II, dostupné na www.eaaci.org