

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



GENERÁLNÍ SPONZOR



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 75

MUDr. Ester Seberová

ALERGICKÁ RÝMA

Průvodce ošetřujícího lékaře

2. aktualizované vydání

AUTORKA

■ MUDr. Ester Seberová, RESPIRAL s.r.o., Plzeň

RECENZENT 1. VYDÁNÍ

■ Doc. MUDr. Ondřej Rybníček, Ph.D., II. dětská klinika DN, FN Brno

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Ester Seberová, ALERGICKÁ RÝMA, 2. aktualizované vydání

© Ester Seberová, 2006, 2017

© Maxdorf, 2006, 2017

Illustrations © Maxdorf, 2006, 2017

Cover layout © Maxdorf, 2006, 2017

Cover photo © iStockphoto.com / bernie_photo

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 75

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: DESIGN STUDIO MAXDORF

Tisk: Decibel spol. s r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-548-4

OBSAH

1	Úvod	8
2	Repetitorium	9
2.1	Definice alergické rýmy	9
2.2	Klasifikace alergické rýmy a nomenklatura	9
2.3	Epidemiologie	11
2.4	Etiologie a patogeneze	12
2.5	Dědičnost, genetika	26
2.6	Rizikové faktory a prevence	27
2.7	Klinický obraz a průběh alergické rýmy	42
2.8	Typy alergické rýmy	44
2.9	Vývoj onemocnění, komplikace, prognóza	48
2.10	Pracovní schopnost, sociální aspekty alergické rýmy	52
2.11	Péče o pacienty s alergickou rýmou	55
3	Vyšetření, diferenciální diagnóza	56
3.1	Diagnostika alergické rýmy	56
3.2	Diferenciální diagnóza	62
3.3	Orientace v rámci nemoci	62
4	Farmakoterapie	68
4.1	Cíle léčby alergické rýmy	68
4.2	Přehled léků a lékových skupin	69
4.3	Strategie léčby, postupy léčby	79
4.4	Farmakoterapie jako součást komplexní léčby	83
4.5	Léčba vybraných skupin nemocných	92
4.6	Perspektivy farmakoterapie	96
4.7	Doporučení a rady pro pacienta – edukace	96
4.8	Příklady konkrétní terapie, rekapitulace typických rizik	100
5	Chyby a omyly	105
5.1	Chyby ze strany pacienta	105
5.2	Chyby ze strany lékaře	106
	Literatura	107
	Přehled použitých zkratk	111
	Medailonek autorky	113
	Rejstřík	115

1 ÚVOD

Alergická rýma patří k nejčastějším chronickým onemocněním dýchacích cest, a přesto je zdravotníky i samotnými pacienty velmi často podceňována. Velká část nemocných považuje nosní obtíže za nutnou nepříjemnost a věnuje jim pozornost pouze, když jejich intenzita stoupne na neúnosnou míru. Není proto výjimkou, že chronická rýma je diagnostikována jako vedlejší nález při vyšetření prováděném z jiných důvodů, bohužel často právě pro komplikace, kterým by se při včasné zahájení léčby rýmy mohlo zabránit.

V posledních letech přibývají informace o podstatě alergických chorob, jejich léčbě a jejich vzájemné provázanosti. Zároveň se zvyšuje zájem o alergickou rýmu, kterou nelze hodnotit jako pouhé „banální onemocnění nosní sliznice“, ale spíše jako **jeden z projevů systémového alergického procesu**. Je proto nutno posuzovat ji v kontextu s ostatními projevy alergie v průběhu ontogenetického vývoje a u každého pacienta zvažovat i **riziko dalších komplikací**, zejména riziko rozvoje bronchiálního astmatu.

Tato publikace shrnuje současné poznatky o etiopatogenezi, diagnostice a léčbě alergické rýmy. Zároveň poskytuje základní informace o imunitním systému a alergii obecně v rozsahu, který je nutný k pochopení vztahů mezi alergickou rýmou a dalšími projevy atopie. Jejím cílem je **aktualizovat znalosti odborných lékařů**, kteří se alergickou rýmou denně zabývají (alergologové, otorinolaryngologové), a současně vyplnit určité mezery, které někdy brání ve správném hodnocení a léčbě alergické rýmy **ostatním lékařům**, pro něž je rýma „okrajovou záležitostí“ (praktičtí lékaři, pneumologové a další).

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE ALERGICKÉ RÝMY

Alergická rýma je **zánětlivé onemocnění nosní sliznice** s typickými příznaky:

- **vodnatá hypersekrece**
- **svědění sliznice nosu**
- **kýchání**
- **obstrukce nosu**

Pro alergický zánět, který je příčinou nosních příznaků, je charakteristická přítomnost eozinofilních leukocytů (tzv. **eozinofilní zánět**). Vedle nich se na jeho průběhu účastní velké množství dalších zánětlivých buněk a jejich produktů: cytokinů a mediátorů.

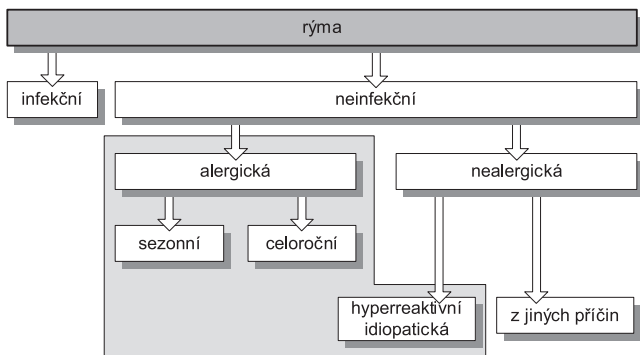
2.2 KLASIFIKACE ALERGICKÉ RÝMY A NOMENKLATURA

Jednoznačné zařazení rýmy je obtížné, protože mechanismy vzniku nosních obtíží bývají u jednotlivých pacientů vícečetné a vzájemně se překrývají. **Klasifikace** chronické rýmy užívaná do nedávné doby vycházela **z etiologických faktorů**. Podle nich se snažíme zařadit rýmu do některé ze základních skupin (obr. 2.1).

V praxi je však nutno počítat s tím, že základní fenotypy (rýma alergická, nealergická a infekční) se velmi často překrývají a výsledkem je rýma smíšená.

Typy rýmy, které jsou uvedeny v rámečku, patří do skupiny rýmy **hyperreaktivní**, a ačkoli je jejich etiologie různá, jejich projevy se shodují s rýmou alergickou.

K hyperreaktivní rýmě však lze zařadit i další typy spadající do kolonky „rýma z jiných příčin“. Tato skupina zahrnuje etiologicky velmi nesourodou skupinu rinopatií, vyvolaných na jedné straně strukturálními změnami nosu a na druhé straně právě zvýšenou reaktivitou pacienta. Patří sem například rýma



Obr. 2.1 Typy chronické rýmy

profesní, hormonální, lékově indukovaná, iritační, alimentární, psychogenní, atrofická. Patogenetickým mechanismem většiny z nich je nesporně **zvýšená reaktivita nosní sliznice pacienta**, u některých dokonce typická alergická reakce I. typu (profesní alergie, některé léky, některé potraviny).

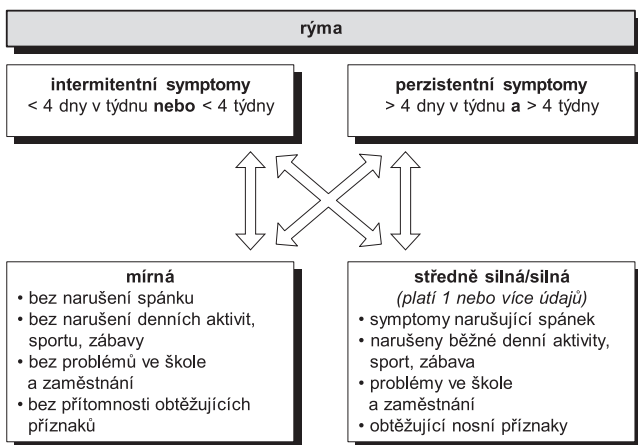
V roce 2001 byl zaveden **nový systém klasifikace** alergické rýmy, který do určité míry odpovídá klasifikaci bronchiálního astmatu. Tento systém je důležitý pro volbu léků při zahájení stupňovité léčby i pro porovnání tíže onemocnění u různých pacientů během jejich sledování.

Nová klasifikace **vychází z frekvence nebo doby trvání a intenzity nosních příznaků** a současně i **z vlivu rýmy na kvalitu života pacientů** (obr. 2.2).

Podle trvání příznaků je rýma hodnocena jako intermitentní nebo perzistující a podle intenzity obtíží jako lehká a středně těžká/těžká.

Intermitentní rýma označuje stav, kdy se nosní příznaky objevují méně než 4 dny v týdnu nebo po celkovou dobu kratší než 4 týdny. U **rýmy perzistující** se příznaky objevují ve více než 4 dnech v týdnu a trvají déle než 4 týdny.

Lehká rýma nenarušuje spánek ani běžné denní aktivity, sport či zábavu, nejsou přítomny obtěžující příznaky a nepůsobí problémy ve škole nebo zaměstnání. Naproti tomu k označení **středně těžká/těžká rýma** je třeba, aby intenzita obtíží splňovala jednu nebo více z následujících podmínek:



Obr. 2.2 Klasifikace alergické rýmy [podle doporučení ARIA]

příznaky narušují spánek, jsou narušeny běžné denní aktivity, sport či zábava, rýma působí problémy ve škole nebo zaměstnání, jsou přítomny obtěžující nosní příznaky.

V praxi se samozřejmě setkáváme s různými variantami: např. mírná rýma může být intermitentní nebo perzistující, stejně tak rýma perzistující může mít různý stupeň intenzity od mírné po těžkou.

K přesné klasifikaci pomohou cílené dotazy kladené pacientovi při odběru anamnézy. Je třeba počítat s tím, že většina nemocných má tendenci nosní obtíže bagatelizovat.

S klasifikací alergické rýmy souvisí i **terminologie**. V současné době by diagnóza měla vždy obsahovat i **stupeň postižení** (např. alergická rýma perzistující, střední intenzity). Kromě toho je z praktických důvodů vhodné upřesnit, zda se jedná o alergickou rýmu **sezonní** nebo **celoroční**.

2.3 EPIDEMIOLOGIE

Se zmínkami o alergické rýmě se setkáváme v literatuře už po staletí, ale do poloviny 20. století byla považována spíše za vzácné onemocnění. V posledním období naopak nastal

velmi výrazný **nárůst prevalence**, který je pozorován celosvětově bez ohledu na jinak nejednotné výsledky epidemiologických studií a koreluje s nárůstem alergických chorob obecně.

Pozn.: Počet atopiků v celosvětové populaci je obrovský, v současnosti je postiženo již více než 35 % lidí a je pozorován velmi rychlý nárůst: za posledních 30–40 let se počet alergiků zdvojnásobil až ztrojnásobil. Obdobná je situace v České republice, kde jsou dostupné údaje spíše podhodnoceny: atopici představují 22–24 % z celkové populace.

Skutečná **prevalence** alergické rýmy není přesně známa. Výsledky jednotlivých epidemiologických studií se do značné míry liší v různých zemích a oblastech, s údaji pohybujícími se mezi 1 a 40 % u alergické rýmy sezonní a 1–18 % u alergické rýmy celoroční. Hodnoty uváděné v našich studiích jsou spíše nižší než jinde ve světě: např. prevalence pylové rýmy u dětí z různých lokalit v ČR se pohybuje od 0,9 do 11,8 %, u dospělých od 2 do 10,5 %.

Všeobecně se však soudí, že čísla, která máme k dispozici, jsou nižší než odpovídá skutečnému stavu. Podle kvalifikovaných odhadů odborníků trpí chronickou rýmou nejméně **20 % dospělých a 10 % dětí**. Jen asi polovina nemocných je podchycena ve zdravotnických zařízeních a soustavně léčena.

Závažná je skutečnost, že alergická rýma postihuje především **mladou populaci**. Nejvíce se s ní setkáváme u dětí starších 5 let a u dospělých v produktivním věku. Riziko onemocnění nosní sliznice je větší u lidí pocházejících z měst a průmyslových oblastí. Kromě místa bydliště je důležité i místo narození, což svědčí o tom, že „banální onemocnění nosní sliznice“ má hlubší kořeny zasahující do období rozvoje imunitního systému v časném dětství.

2.4 ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Alergická rýma vzniká v důsledku alergické reakce na sliznici nosu. Bývá uváděna jako typické modelové onemocnění na podkladě **alergické reakce I. typu (atopické, IgE zprostředkované)**. Mechanismy vzniku, rozvoj, rizika, správná diagnostika i léčba alergické rýmy jsou natolik propojeny

s alergií obecně, že následující text nemůže být omezen pouze na onemocnění nosní sliznice, ale vyžaduje širší objasnění dané problematiky, včetně vysvětlení funkce imunitního systému.

2.4.1 Imunitní systém obecně

■ ALERGIE, ATOPIE, SENZIBILIZACE, ALERGICKÁ REAKCE

Pojem **alergie** zavedl do medicíny v roce 1905 vídeňský dětský lékař Clemens von Pirquet. Alergie (z řeckého allos-ergon = reaguje jinak) označuje stav, kdy organismus reaguje neadekvátně (přecitlivěle) na některé podněty.

Alergická reakce se rozvíjí u jedinců, které označujeme jako atopické. Slovo atopos pochází z řečtiny a znamená odlišný, jiný. **Atopie** značí dědičně založený sklon k nadměrné tvorbě alergických protilátek třídy IgE (imunoglobulinu E).

Atopici při prvním setkání s některými látkami (tzv. **alergeny**) vytvářejí vysoké množství specifické protilátky typu IgE – **senzibilizují se**. Při opakovaných setkáních se stejným alergenem mohou pak reagovat **alergickou reakcí**.

■ FUNKCE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém je složitá soustava orgánů a buněk, jejíž hlavní funkcí je trvalé **udržování stálosti vnitřního prostředí** (homeostázy) a **integritu organismu**. To mu umožňují složky rozpoznávací, výkonná a paměťová.

Rozpoznávací složka je schopna odlišit veškeré cizorodé struktury od vlastních. Cizorodé struktury (tzv. **antigeny**) jsou po rozpoznání **výkonnou složkou** imunitního systému z organismu odstraněny. Ke strukturám rozpoznáným jako vlastní naopak vzniká **tolerance**.

Imunitní systém užívá jednak mechanismy jednodušší, **nespecifické** – k odstranění běžného „balastu“, a jednak mechanismy složitější, **specifické**, založené na přesném rozeznání konfigurace (tj. prostorového uspořádání) určitých povrchových antigenních struktur (tzv. epitopů). Specifické obranné procesy jsou proto cíleně zaměřeny proti konkrétnímu antigenu na základě odpovídající struktury vazebného místa. Vazba specifické protilátky na antigen bývá přirovnávána k zámku a klíči.

Důležitým prvkem je **imunologická paměť**, která uchovává informace o všech důležitých antigenních strukturách, s nimiž se organismus během celého života setkal. Imunologická paměť umožňuje rychlou a účinnou reakci při opakovaném ohrožení stejným antigenem.

Specifický imunitní systém má složku **protilátkovou** (reprezentovanou imunoglobuliny třídy G, A, M, D, E) a složku **buněčnou** (reprezentovanou lymfocyty). **Lymfocyty jsou nejdůležitějšími buňkami imunitního systému**, protože vykonávají **funkce obranné, regulační i paměťové**. Pro správnou činnost imunitního systému jsou však nezbytné i **další buňky**, jejichž úkolem je zachytit a zpracovat antigenní materiál (dendritické buňky, Langerhansovy buňky, makrofágy a další).

Cizorodé antigeny pronikají do organismu z vnějšího prostředí, ale jejich zdrojem jsou i stárnoucí nebo poškozené vlastní buňky. Imunitní systém tedy vykonává **trvalý dozor a úklid** uvnitř našeho těla. Eliminační procesy cizorodých antigenů probíhají, aniž bychom tento proces ovlivňovali nebo jakkoli vnímali. Pokud je cizorodý antigen zvláště nebezpečný (například infekční mikroorganismus), mobilizuje imunitní systém vysoce účinné metody, např. zvýšenou teplotu a celý komplex dějů vedoucích k obrannému zánětu. V takovém případě už boj se škodlivinou vnímáme jako akutní onemocnění, které po likvidaci škodliviny odezní.

Vzniká-li obranná reakce na látku, která pro organismus představuje ohrožení, je taková **reakce přiměřená**. Po likvidaci škodliviny je tato reakce aktivně utlumena a činnost imunitního systému se vrací k normálu.

Základní **poruchy funkce imunitního systému** lze zařadit do několika skupin:

- snížená schopnost obranné reakce (různé typy **imunodeficitů**)
- obranná reakce mylně namířená proti vlastním strukturám (**autoimunitní nemoci**)
- nepřiměřená reakce na běžné neškodné podněty (**alergická reakce**)

■ ALERGICKÁ REAKCE

Alergická reakce znamená **nepřiměřenou obrannou reakci organismu na běžné a pro organismus zcela neškodné látky**. Reakce je tak bouřlivá, že je subjektivně nepříjemně vnímána a může vést i k poruchám funkce orgánů a poškození tkání. Navíc je spojena s nedostatkem samoregulační tlumivé schopnosti imunitního systému, takže má tendenci přetrvávat nebo být opakovaně vyvolána třeba i podnětem jinak podprahové intenzity.

Antigeny, které alergickou reakci vyvolávají, se nazývají **alergeny**. Jsou to běžné látky, které nás všude obklopují. U zdravého jedince (neatopika, nealergika) nevede setkání s nimi k aktivaci imunitního systému a probíhá zcela nepozorovaně.

■ ALERGENY OBECNĚ

Alergeny jsou **látky schopné vyvolat u atopických jedinců tvorbu IgE protilátek, popř. až alergickou reakci**. Jde o širokou škálu běžných a pro nealergika zcela neškodných látek z prostředí, které lze souhrnně definovat právě pouze na základě jejich alergenicity, to je schopnosti organismus senzibilizovat.

Částičky obvykle označované jako alergeny jsou ve skutečnosti **nosiče**, na jejichž povrchu je velký počet vlastních **epitopů** – tj. alergizujících struktur. Schopnost alergizovat je dána především prostorovým uspořádáním epitopu. Na jednom nosiči může být (a ve skutečnosti i bývá) větší počet alergizujících struktur. Tu, která je schopna senzibilizovat většinu alergicky disponovaných jedinců, pak nazýváme hlavním alergenem.

Pozn.: S tím souvisí často pozorovaná skutečnost, že klinické projevy alergie ne vždy zcela souhlasí s výsledkem vyšetření. Stává se např., že pacient, který je klinicky zcela nepochybně alergický na kočku, nevykazuje pozitivitu v kožních testech. Je to způsobeno prostě tím, že právě jemu vadí některý z dalších epitopů, který je přítomen u jeho kočky, ale neodpovídá hlavnímu alergenmu, obvykle používanému k přípravě testovací látky.

Každá **IgE protilátka reaguje specificky** pouze s alergenem, který senzibilizaci vyvolal, případně také s alergenem s velmi podobnou strukturou (tzv. **zkřížená reaktivita**). Zkřížená reaktivita je častá například u příbuzných pylů, ale existuje i mezi alergeny, které na první pohled nemají žádnou podobnost (např. mezi pyly a některými druhy ovoce a zeleniny, mezi latexem a potravinami apod.).

Je-li organismus přecitlivělý pouze na jeden alergen, označujeme alergii jako **monovalentní**. Atopická dispozice alergika však většinou vede k alergii **polyvalentní**, tj. rozšířené i na jiné alergeny. K takové progresi obvykle dochází až v průběhu života, určitý věk dokonce předurčuje k senzibilizaci určitými typy alergenů. Vzhledem k tomu, že rozšíření senzibilizace je stimulováno kontaktem s alergeny, doporučujeme alergikům, aby se silně alergizujícím látkám preventivně vyhýbali, i když na ně zatím přecitlivělí nejsou.

Pozn.: Velmi nevhodná je proto např. přítomnost domácích zvířat, zejména kočky, která je pro atopika zdrojem vysoce agresivních alergenů, v bytě, kde žije dítě s alergickou dispozicí. Nevadí přitom, že zatím trpí zcela jinými projevy alergie, např. pouze polinózou nebo atopickým ekzémem. Při trvalém kontaktu s dalšími silnými alergeny je vystavujeme zbytečnému riziku další senzibilizace.

Vztah mezi imunitním systémem člověka a alergeny není definitivní, ale podléhá stálému vývoji. Všeobecně pozorujeme, že **lidstvo se stává více reaktivní a alergeny více agresivními** (ve smyslu zvýšení jejich schopnosti senzibilizovat). Ačkoli příčiny tohoto jevu nejsou zdaleka dosud objasněny, soudí se, že zodpovědné jsou především různé negativní vlivy z prostředí, například některé složky průmyslového znečištění ovzduší. Zajímavé je, že například pyly rostlin žijících v ekologicky nepříznivých podmínkách obsahují ve větší míře právě ty epitopy, které jsou pro člověka silně senzibilizující, a snáze je uvolňují. Velký význam pro rozvoj alergie má i složení potravy a správné osídlení střevní sliznice pro imunitní systém „užitečnými“ mikroorganismy.

Alergeny **vstupují** do organismu různými **cestami: inhalací, požitím, kontaktem s kůží, vbodnutím apod.** Typ alergenu, vlastnosti nosiče (např. velikost, rozpustnost) a cesta jeho vstupu do organismu spoluurčují typ onemocnění, které

vyvolávají. **Inhalační alergeny** představují obecně samozřejmě **riziko především pro dýchací cesty**, ale i zde lze dále diferencovat: alergeny roztočů, plísní a kočičí alergeny jsou více spojeny se vznikem astmatu, zatímco alergeny pylových zrn vedou (alespoň zpočátku) spíše ke vzniku alergické rýmy.

■ ALERGICKÁ REAKCE I. TYPU

Atopičtí jedinci mají při kontaktu s alergenem ve své genetické výbavě zakódováno: pozor, jde o látku nebezpečnou. Už při prvním setkání zahájí tvorbu vysoce účinných protilátek specifických pro tento alergen (tzv. **reaginů třídy IgE**).

Produkce imunoglobulinu E je výsledkem složitého řetězce dějů v imunitním systému, během nichž inhalovaný alergen proniká vrstvou epitelu do sliznice, kde je zachycen a zpracován tkáňovými buňkami (**dendritické, antigen-prezentující buňky**). Dále je antigen předkládán imunologicky aktivním buňkám bílé krevní řady, **T lymfocytům**, které mají důležitou regulační funkci. Komunikace mezi zúčastněnými buňkami je zprostředkována velkým množstvím chemických působků – **cytokinů**, které aktivují další buněčné populace. V konečné fázi dochází u alergika k aktivaci **B lymfocytů**, které produkují protilátky typu **imunoglobulinu E**, schopné specificky reagovat s příslušným alergenem. U neatópika je spektrum cytokinů produkovaných T lymfocyty odlišné a namísto produkce IgE a senzibilizace organismu je naopak navozena **tolerance antigenu**.

Protilátky IgE byly původně vývojově určeny k likvidaci mimořádně nebezpečných antigenů, např. parazitů. U nealergických jedinců je v naší oblasti jejich množství v těle minimální. U atopických jedinců bývá však jejich produkce nápadně vysoká a zvyšuje se při každém dalším setkání se specifickým alergenem, proti němuž jsou namířeny.

Vlastnosti tohoto „nebezpečného“ alergenu si totiž imunitní systém uloží do paměti, aby byl schopen při každém dalším setkání s ním ihned účinně zareagovat, tj. vytvářet další a další IgE protilátky. Intenzita a rychlost alergické reakce se proto při jejím opakování obvykle zvyšují.

Pozn.: In vivo je reaktivita imunitního systému ovlivněna mnoha různými faktory, takže intenzita opakovaných alergických reakcí nemusí stoupat jako v experimentálních

podmínkách. Opakované reakce na tentýž alergen mohou mít u pacienta ve skutečnosti kolísavou intenzitu.

IgE protilátky samy nemají schopnost alergen likvidovat. Jejich obranný potenciál je dán tím, že se navážou na tzv. efektorové buňky, které obsahují nebo jsou schopny rychle vytvořit celý arzenál látek se silně destrukčními účinky. Vazba specifického IgE na povrch efektorových buněk umožňuje jejich cílené zaměření proti alergenu stejné specificity, jako je navázaná IgE protilátka. **Efektorovými buňkami** imunitního systému v první fázi alergické reakce jsou především **žírné buňky** (mastocyty) a **bazofilní granulocyty**. Tyto obranné buňky jsou hustě rozmístěné na strategicky významných pozicích ve tkáních – všude tam, kde do organismu pronikají cizorodé antigeny (tj. např. v kůži a v povrchových vrstvách sliznic). U nealergika jsou běžnou součástí obranného systému. Atopici mají ve svých tkáních nejen zvýšený počet mastocytů, ale tyto buňky jeví také zvýšenou pohotovost k reakci.

Žírná buňka s molekulami specifických IgE protilátek navázanými na svém povrchu je tedy připravena cíleně (specificky) zareagovat na tento alergen. Znamená to, že **organismus je senzibilizován**. Senzibilizace neznamená nutně alergické onemocnění. Od senzibilizace po první alergické projevy jedinec prožívá **bezpříznakové období**, které může být různě dlouhé, od několika dní až po několik let. Záleží zřejmě na míře genetické dispozice a na vlivu prostředí, v němž se potenciální alergik pohybuje.

Při opakovaných setkáních s alergenem pak většinou dochází k vlastnímu „nastartování“ alergické reakce. Navázáním alergenu na molekuly IgE (jejich přemostěním alergenem) dojde ke složitým biochemickým reakcím směřujícím do nitra výkonné buňky. Výsledkem je **degranulace žírných buněk a bazofilních leukocytů** (vyprázdnění obsahu nitro-buněčných rezervoárů, granulí) s uvolněním tzv. **mediátorů alergické reakce**. Některé z uvolněných působků jsou předem připravené uvnitř buňky, jiné se teprve v průběhu reakce vytvářejí z buněčné membrány. Nejznámějším, ale zdaleka ne jediným mediátorem časně fáze alergické reakce je **histamin**. Vedle něj se na alergické reakci podílejí tryptáza, prostaglandiny, leukotrieny a četné další látky, k jejichž vlastnostem

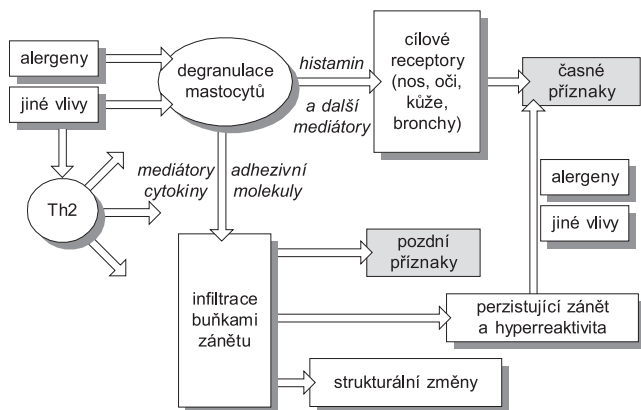
patří schopnost ovlivňovat následující děje (**cytokiny, interleukiny**).

Velmi zjednodušeně lze shrnout, že **uvolněné mediátory alergické reakce a cytokiny mají dvojitou funkci**:

1. Příímým působením na receptory ve tkáních velmi rychle spouštějí děje, které mají vést k rychlému odstranění alergenu (otok, překrvení, zvýšená produkce hlenu, stah hladkého svalstva, podráždění nervových zakončení vedoucí ke svědění, kašli, kýčání). Tyto děje nastávají během několika minut jako tzv. **časná fáze alergické reakce**.
2. Podporují rozvoj místního alergického zánětu, tzv. **pozdní fázi alergické reakce**, k níž dochází během několika dalších hodin.

Přítomné mediátory vedou k lokálnímu zvýšení propustnosti cévní stěny a do místa probíhající reakce jsou aktivně transportovány četné buňky z krevního oběhu. Ty spolu s místními buňkami uvolňují další mediátory, cytokiny a interleukiny, zajišťující pokračování nastartované reakce. Komunikaci mezi buňkami zajišťují adhezivní molekuly, které se v průběhu reakce exprimují na buněčných površích. **Buňkami typickými pro alergický zánět jsou eozinofilní granulocyty**, které jsou zdrojem mimořádně agresivních produktů s destruktivními účinky na okolní tkáň. Právě podle nich je **alergický zánět** označován jako **eozinofilní**. Eozinofily nahromaděné v místě probíhajícího zánětu produkují jednak další cytokiny, které svým vlivem způsobují vniknutí dalších buněk z krevního oběhu do sliznice a udržují alergickou reakci v běhu, jednak velmi toxické zásadité bílkoviny, které působí agresivně především na epitel dýchacích cest. Jejich vlivem dochází k poškození celistvosti epiteliální výstelky, někdy až k odloupávání celých trsů epiteliálních buněk. Tím se zhoršuje obranná funkce epitelu a **zvýšuje se prostupnost sliznice** pro další alergeny. Alergický zánět je **podporován i autonomním nervovým systémem**, jehož vlákna jsou podrážděna histaminem a obnažena v důsledku destrukce epitelu.

Zvýšené množství alergenů opět vstupuje do již probíhající zánětlivé reakce ve sliznici a vzniká tak začarovaný kruh, v němž se celý děj neustále udržuje a obvykle nabývá na intenzitě. Alergický zánět může po několika dalších hodinách



Obr. 2.3 Schéma alergické reakce

ustoupit, pokud ustane působení spouštěcího mechanismu. V praxi je bohužel běžnější dlouhodobé nebo časté opakované působení alergenů, které zánět udržuje jako **chronický**. Ten pak vede k hrubšímu **poškození celistvosti slizniční výstelky, hyperreaktivitě** v důsledku obnažení nervových zakončení a v některých tkáních i k **přestavbovým (remodelačním) změnám** spojeným s nadměrnou tvorbou vaziva při hojivých procesech.

Popsaná reakce probíhá v různých orgánech obdobně. Drobné odlišnosti jsou dány rozdíly ve stavbě orgánů a jejich funkcí, a tím i v zastoupení zúčastněných buněk a jejich produktů (obr. 2.3).

Nejčastěji jsou postiženy tzv. **bariérové orgány**: sliznice dýchacích cest (alergická rýma, astma) a oční spojivka (alergická konjunktivitida). Také sliznice zažívacího traktu je pravděpodobně postižena alergickým zánětem častěji, než je ve skutečnosti diagnostikováno, protože obtíže splývají s trávicími poruchami jiné etiologie (kolikovitě bolesti břicha, průjmy nebo neurčité poruchy trávení). Důležitým bariérovým orgánem je i kůže, která je rovněž velmi často postižena alergickými projevy (kopřivka, atopický ekzém). Mechanis-

mus jejich vzniku je však poněkud odlišný vzhledem k její odlišné stavbě.

Pokud alergen pronikne přímo do krevního oběhu alergika, uvolněné mediátory alergické reakce nepůsobí lokálně v určité tkáni, ale ovlivní životně důležitá centra a může nastat nejzávažnější život ohrožující alergická reakce – **anafylaktický šok**.

■ PŘÍČINY ATOPIE A ALERGIE

Důvod, proč vzrůstající počet jedinců reaguje na běžné neškodné podněty způsobem, který je vlastně vysoce účinnou obrannou reakcí, není dosud plně objasněn. Rozhodujícím momentem je zřejmě **porucha v regulaci odpovídavosti imunitního systému**, kterou vykonávají **T lymfocyty** (přesněji jejich podtřída označovaná Th – anglicky helper, pomocník).

Předpokládá se, že za hyperreaktivitu zodpovídá část pomocných T lymfocytů označená jako Th2 a za normální reaktivitu část lymfocytů označená Th1. Tyto lymfocyty prostřednictvím svých regulačních cytokinů v každém okamžiku určují, jak organismus zareaguje. **U zdravého jedince převažuje vliv Th1, u atopika Th2.**

Během intrauterinního života u plodu převažuje vliv Th2, což je důležité pro fyziologický průběh a ukončení těhotenství. Převaha Th1 je nastavena teprve záhy po narození dítěte a upevňuje se u zdravého jedince v průběhu **dozrávání imunitního systému** v prvních několika letech života.

Dozrávání imunitního systému tedy přináší u zdravého jedince nastolení převahy Th1 lymfocytů nad Th2, což zaručuje normální odpovídavost na antigenní stimulaci. U atopika naopak přetrvává převaha Th2 a s ní sklon k senzibilizaci a pozdějšímu rozvoji alergického onemocnění.

Dozrávání imunitního systému je **řízeno geneticky**, současně je ale **velmi významně ovlivňováno nejrůznějšími vlivy prostředí**. V časném poporodním období určitý typ antigenní stimulace (především vysoká expozice alergenům) podporuje převahu Th2 systému, a tím přetrvání hyperreakivity z období před narozením, zatímco jiné antigeny (především mikrobiálního původu) podporují správný rozvoj Th1, a tím normální reaktivitu.

2.4.2 Alergická reakce na sliznici nosu

■ FYZIOLOGICKÁ FUNKCE NOSU

Nosní dutina a s ní komunikující horní cesty dýchací (vedlejší dutiny nosní, nosohltan, hrtan) tvoří vstupní bránu pro inhalovaný vzduch, který dále postupuje do průdušnice a průdušek. Vzduch přitom neprochází nosem pasivně, ale jeho proudění a doba setrvání v nosní dutině jsou reflexně aktivně regulovány tak, aby byl dostatek času k upravení jeho kvality. Kromě známé **čichové funkce** plní nos i **funkci homeostatickou, která je u člověka mnohem důležitější**. Vzduch je zde **filtrován** (velké nečistoty se zachycují na nosním porostu a většina menších částic velikosti kolem 50 mikrometrů přímo na nosní sliznici, odkud jsou odstraňovány působením mukociliárního systému), **ohříván (případně ochlazen)** na teplotu lidského těla a je téměř 100% **nasycen vodními parami**.

Nosní sliznice je pro výkon své homeostatické funkce vybavena kromě povrchové **výstelky z řasinkového epitelu** (stejně jako v průduškách) také **bohatou cévní pletení**, jejíž náplň reguluje nosní rezistenci, a tím i dobu setrvání vzduchu v nosní dutině, a nosními **žlázkami**, které jsou důležité nejen pro hospodaření s vodou, ale produkují také látky bránící pomnožení škodlivých mikroorganismů. Jsou zde bohatě zastoupeny jak **rozpoznávací**, tak **výkonné struktury imunitního systému**, které ve spolupráci s autonomním **nervovým systémem**, reprezentovaným různými typy nervových vláken a zakončení, reagují v každém okamžiku na kvalitu inhalovaného vzduchu a zabezpečují jeho optimální ošetření.

Nosní dutina tedy představuje **místo prvního záchyty škodlivin** přicházejících do organismu inhalační cestou. Jako škodliviny působí nejen **mechanické částice** různého charakteru (prach, exhaláty, mikroorganismy, alergeny), ale i **fyzikální faktory** (například extrémní kolísání teploty a vlhkosti vzduchu, dráždivé plyny a další). Zdravá sliznice se s touto náloží vypořádá bez vzniku jakýchkoli obtěžujících nosních příznaků, aniž si to uvědomujeme. Jen výjimečně můžeme zaznamenat například sníženou průchodnost nosu ve velkém mrazu nebo kýčání v prostředí se silně dráždivými látkami.

Jiná je **situace u alergiků**. Většina inhalovaných alergenů se totiž zachycuje právě na sliznici nosu. Jsou-li v organismu

na základě předcházející senzibilizace přítomny specifické IgE protilátky, jsou ve velkém množství navázány na žírných buňkách nosní sliznice a alergická reakce vzniká nejdříve právě zde. Podmínky pro ni jsou v nose natolik příznivé, že alergická rýma bývá často uváděna jako typické modelové onemocnění vznikající na podkladě přecitlivělosti I. typu.

■ ALERGICKÁ REAKCE A ROZVOJ NOSNÍCH PŘÍZNAKŮ

Specifické rysy alergické reakce na sliznici nosu jsou dány anatomickými a histologickými poměry v nosní dutině.

Na počátku je navázání alergenu na molekuly specifického imunoglobulinu E, zakotvené v membráně žírné buňky v nosní sliznici jedince senzibilizovaného na tento alergen. Po přemostění nejméně dvou molekul IgE na povrchu efektorové buňky (mastocytu, bazofilu) dochází k její aktivaci a degranulaci. Do okolí buňky se velmi rychle uvolní mediátory časně fáze alergické reakce, z nichž **nejvýznamnější v nosní sliznici je histamin**. Ke vzniku symptomů přispívají však i další působky: leukotrieny, prostaglandiny a destičky aktivující faktor (PAF).

Časná fáze alergické reakce se rozvíjí prudce, bezprostředně nebo do několika málo minut po provokaci. Je pro ni typické **svědění, salvy kýchání a vodnatá hypersekrece následovaná mírnou kongescí sliznice**. Svědění a kýchání jsou vyvolány drážděním zakončení sensorických nervů, hypersekrece reflexně aktivací cholinergních vláken parasymptiku. Kongesce sliznice je způsobena zvýšenou permeabilitou cév, a především **zvýšenou náplní kapilár a kapacitních cév** po podráždění H1 a méně H2 histaminových receptorů.

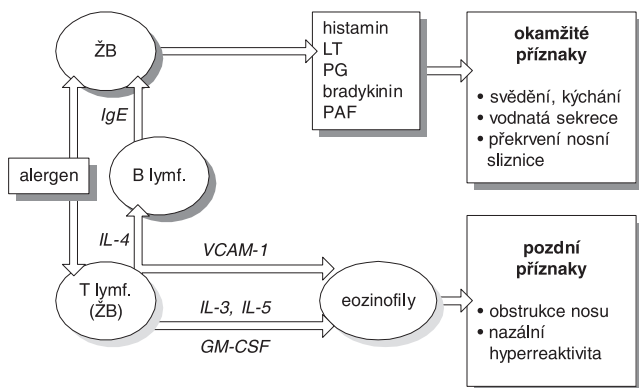
Během časně fáze je secernována také celá řada cytokinů regulujících buněčné interakce, k nimž dále dochází za účasti adhezivních molekul, exprimovaných na povrchu aktivovaných buněk. Děje probíhající v časně fázi alergické reakce tak regulačně zasahují do další, pozdní fáze, která se rozvíjí v průběhu několika hodin.

Pozdní fáze alergické reakce je charakterizována infiltrací sliznice zánětlivými buňkami, které jsou přítomnými chemotaxiny aktivně atrahovány z krevního oběhu. Vzniká **lokální zánět**. Mezi buňkami, které se na jeho vzniku podílejí, dominují eozinofilní granulocyty. Zánětlivé buňky jsou

zdrojem sekundárních mediátorů a cytokinů, amplifikujících probíhající proces a vedoucích k **přetrvávání reakce a dalším atakám nosních obtíží**. Produkty zánětlivých buněk, především eozinofilů, přispívají k destruktivním změnám na povrchu nosní sliznice. Tyto látky mají rovněž schopnost dráždit zakončení sensorických nervů, jimiž je nosní sliznice bohatě zásobena. Podráždění nervů vyvolává antidromní sekreci neuropeptidů, které svým působením rovněž probíhající zánět podporují. Kromě **složky neurální** na nosních obtížích významně participuje i **složka vaskulární**: převaha působení parasympatiku vede k dalšímu zvýšení náplně bohaté cévní pleteně v nosní sliznici, která tak nabývá na objemu a značnou měrou přispívá ke snížení průchodnosti nosu.

Histologické změny typické pro zánětlivou reakci lze prokázat u všech pacientů s alergickou rýmou. Klinicky se pozdní fáze reakce projevuje jen u části z nich, záleží na délce a frekvenci působení vyvolávajícího alergenu. Při vyšší frekvenci expozice alergenu nebo jeho trvalé přítomnosti dochází k chronizaci obtíží, pro niž je typické trvalé zduření nosní sliznice a **hyperreaktivita** na nejrůznější specifické (alergeny) i nespecifické podněty (např. dráždivé výpary, cigaretový kouř, změny teploty apod.). Navození zvýšené reaktivity sliznice u alergika působením alergenu se nazývá **priming efekt**. V praxi tuto situaci pozorujeme např. u pacientů s pylovou alergií, kteří jsou současně senzibilizováni celoročně se vyskytujícím alergenem roztočů a v průběhu roku jej tolerují. V pylové sezoně, kdy je sliznice „primována“ pylovými alergeny, pozorují najednou vznik alergických obtíží i při expozici prachu (obr. 2.4).

Alergická reakce na nosní sliznici má mnoho shodných rysů s reakcí v bronších při astmatu, je zde však několik rozdílů. Velmi stručně lze shrnout, že sliznice nosní má **lepší regenerační schopnost a větší dynamičnost odezvy** na působení škodlivin než sliznice bronchů. Pravděpodobně to souvisí s její fyziologickou homeostatickou funkcí. **Význam histaminu** je zde větší, v časné fázi reakce svým působením na receptorech zodpovídá za vznik všech nosních příznaků. **Pozdní zánětlivá fáze nemusí být** při časově omezeném působení alergenu **klinicky patrná** u všech pacientů, třebaže je vždy



Obr. 2.4 Alergická reakce na sliznici nosu [podle International Consensus report on the diagnosis and management of rhinitis, Allergy 1994]. ŽB – žírné buňky, LT – lymfotoxin, PG – prostaglandin, PAF – platelet activating factor

histologicky prokazatelná jako zvýšená typická infiltrace eozinofilními buňkami. Pokud je rozvinuta, projevuje se jako snížená průchodnost nosu a nespecifická hyperreaktivita sliznice. Hlavním mechanismem nosní neprůchodnosti je **zvýšená náplň nosních kapilárních sinů**. S tím souvisí horší odezva nosní neprůchodnosti na protialergickou a protizánětlivou léčbu a naopak dobrý efekt léků s dekonjestivním účinkem (tj. léků snižujících náplň krevních kapilár). Hladká svalovina ve sliznici nosu na rozdíl od průdušek přítomna není. Ztlustění bazální membrány nosní sliznice ani trvalé remodelační změny nejsou u rýmy tak výrazné jako u bronchiálního astmatu.

Pozn.: Zánětlivé změny různé intenzity lze po nosní stimulaci alergenem pozorovat i ve stěně bronchů – viz dále ARIA.

Na počátku alergické reakce v nosu v typickém případě stojí **alergen**. Degranulace žírné buňky s obdobnými důsledky však může být odstartována i jinými „**nealergickými**“ mechanismy. Na sliznici nosu může například dojít k **přímé histaminoliberaci** součástmi mikrobiálních těl, podrážděním sensorických nervových zakončení po inhalaci dráždivých látek nebo prudkými změnami teploty.