

POSTAVENÍ KORTIKOSTEROIDŮ V KOMPLEXNÍ TERAPII ALERGICKÉ RÝMY

MUDr. Hana Fišerová

ORL klinika UK 2 LF, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Alergická rýma (AR) patří k nejčastějším onemocněním horních cest dýchacích. Jedná se o alergický zánět výstelky nosní, jehož klinickým projevem je obvykle rinorea, kýchání, svědění či obstrukce. Terapie AR vychází z doporučení Mezinárodního konsenzu léčby alergické rýmy. Kortikosteroidy v topické formě patří zejména vzhledem ke svému silnému protizánětlivému účinku k doporučeným lékům v případě středního a těžkého onemocnění či při dlouhodobých obtížích u dospělých pacientů. U dětí dáváme přednost antihistaminikům či kromonům, nebo jejich kombinaci. Nazální kortikosteroidy nasazujeme při nedostatečné účinnosti této léčby. Systémové kortikosteroidy jsou lékem poslední volby při dosud neúspěšné správné terapii alergické rýmy. Jejich užití bychom se měli u dětských pacientů zcela vyhnout.

Klíčová slova: alergická rýma, kortikosteroidy topické, kortikosteroidy systémové.

THE ROLE OF CORTICOSTEROIDS IN COMPLEX THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis (AR) belongs among the most frequent diseases of the upper respiratory tract. It is allergic inflammation of a nose lining, which clinical signs encompass usually rhinorrhoea, sneezing, itching or an obstruction. The treatment of AR is based on an International Consensus of treatment of allergic rhinitis. Regarding their strong anti-inflammatory action, local corticosteroids are recommended in cases of moderate and severe disease or in case of long-lasting complaints in adult patients. Conversely, systemic corticosteroids are an ultimate choice in, so far ineffective, proper treatment.

Key words: allergic rhinitis, local corticosteroids, systemic corticosteroids.

Úvod

Alergická rýma (AR) patří k nejčastějším onemocněním horních cest dýchacích. Pacienti s jejími projevy tvoří velkou část klientely jak praktických lékařů, tak otorinolaryngologů a alergologů, řidčeji pneumologů. Vzácněji se s jejími symptomy mohou setkat i jiní specialisté. Uda- vaná *prevalence* tohoto onemocnění má stále vzrůstající tendenci. Pohybuje se u dospělých jedinců mezi 10–20 %, u adolescentů se setkáváme s číslem okolo 30 % a nejvyšší výskyt – až 40 % je udáván u malých dětí. Mnohdy se hovoří o „civilizační chorobě“, či o onemocnění „moderní doby“. Tento nárůst nelze vysvětlit změnami na podkladě genetickém, ale hovoří se o nových rizikových faktorech v našem okolí na straně jedné a naopak nedostatku tzv. protektivních faktorů na straně druhé (7). K těmto „ochranným momentům“ je řazen například tradiční životní styl a dostatečná infekční zátěž organismu v raném dětství. K faktorům rizikovým jsou řazeny polutanty (významnou úlohu hrají zplodiny výfukových plynů, oxidy dusíku, síry a ozon), kouření jak aktivní, tak pasivní, nové alergeny domácího i pracovního prostředí a celková změna způsobu života, shrnutá pod pojmem moderní životní styl.

Nezanedbatelným faktorem je i ekonomický dopad alergické rýmy. Přímé náklady na její léčbu tvoří v Evropě částku 1–1,5 bilionu Euro, zatímco nepřímé, reprezentované sníženou pracovní produktivitou, nedostatečným odpočinkem pacienta ve spánku s jeho následnou sníženou koncentrací atd., dosahují 1,5–2 biliony Euro ročně.

Ačkoliv se nejedná o onemocnění život ohrožující, ale o onemocnění, které „zpravidla pouze“ velmi výrazně ovlivňuje kvalitu života a případně i odpočinku pacienta, byla sestavena mezinárodní pracovní skupina odborníků z oborů ORL a alergologie. Ta vytvořila koncem října roku 1999 Mezinárodní konsenzus léčby alergické rýmy. Tento

dokument mimo jiné velmi podrobně rozebírá jednotlivé léčebné preparáty podávané na podkladě nejnovějších medicínských znalostí (evidence based medicine) a dává doporučení k optimální terapii tohoto onemocnění.

Patogeneze

Alergická rýma je charakterizována jako alergický eozinofilní zánět nosní výstelky, který se vyskytuje u geneticky predisponovaných jedinců. Rozvíjí se na podkladě specifické IgE zprostředkované odpovědi na setkání s alergenem. Po přemostění dvou molekul IgE na povrchu mastocytů dochází k jejich degranulaci a uvolnění histaminu. Dalšími významnými mediátory jsou leukotrieny, prostaglandiny a kininy. Těto složité akce se účastní nejrůznější buněčné typy. Jejím klinickým projevem mohou být překrvení nosu, rinorea, kýchání, svědění a obstrukce. Velmi častou komorbiditou alergické rýmy je astma bronchiale či alergická konjunktivitida, méně se setkáváme se sinusitidou. Dosud nejasné jsou ještě vztahy AR a polypózy nosní, či recidivujících a sekreto- rických otitid.

Klasifikace alergické rýmy

V současnosti se užívají dva typy klasifikace alergické rýmy. Starší, klasické a v praxi stále zažité je rozlišení rýmy na *sezónní a celoroční*. Zatímco pro celoroční – nesezónní AR jsou typické chronické problémy v důsledku expozice celoročně se vyskytujícím alergenům, sezónní rýma je charakterizovaná obtížemi pouze v průběhu pylového období. Novější dělení vychází z materiálů ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (1) zabývajících se vlivem alergické rýmy na astma – vychází na sklonku roku 2001 – a je blízké dělení bronchiálního astmatu. Alergická rýma se dle tohoto zdroje rozlišuje na *intermitentní a perzistující*. Příznaky intermitentní alergické rýmy trva-

jí méně než čtyři dny v týdnu nebo méně než čtyři týdny. Vznikají záhy po kontaktu s alergenem. O perzistující alergické rýmě hovoříme pokud se její symptomy vyskytují více než čtyři dny v týdnu a více než čtyři týdny. Důvodem je opakovaná častá, či trvalá expozice alergenu.

V obou typech klasifikace je *shodné dělení alergické rýmy na lehkou, středně těžkou a těžkou*. V případě lehkého onemocnění není narušen spánek ani každodenní aktivity jedince, zatímco u středně těžkého či těžkého průběhu AR může být narušena kvalita odpočinku, každodenní aktivity i schopnost koncentrace pacienta. V naprosté většině případů se setkáváme s nositeli středně těžké a těžké formy (pacient není bez terapie schopen kvalitního života a odpočinku) onemocnění AR.

Diagnostika alergické rýmy

Diagnostika alergické rýmy je založena na typických nosních projevech (sekrece, obstrukce, kýchání – často v salvách a svědění) spojených obvykle s překrvenou sliznicí nosu, která může mít lividní nádechy. Sekrece může být velmi řídká, nebo naopak hustého charakteru s tendencí vytvářet masy.

Z diagnostických testů, prováděných alergologem máme k dispozici kožní testy či průkaz specifického IgE.

Terapie alergické rýmy

Terapie alergické rýmy vychází ze tří zdrojů. Jedná se o konsenzu léčby alergické rýmy, mezinárodními skupinami expertů vypracované dokumenty, vydané v roce 1994 (3) a 2000. Nejnovějším doporučením terapie tohoto onemocnění se zabývají i závěry iniciativy ARIA, které zohledňují při diagnostice a léčbě AR i vzájemné vztahy horních a dolních cest dýchacích.

Podle doporučení Mezinárodního konsenzu (2) z roku 2000, vydaného v časopise *Allergy*, je cílem terapie nikoliv odstranění jednotlivých symptomů, ale komplexní léčba alergického zánětu, který je patogenetickou příčinou alergické rýmy.

Možnosti ovlivnit průběh této choroby lze shrnout do několika bodů:

1. **Omezit kontakt s alergenem** (8) s cílem snížit riziko rozvoje nespecifické hyperreakivity pacienta a případně zmenšit farmakoterapeutické dávky nutné ke kontrole symptomů onemocnění.
2. **Medikamentózní léčba**, která v sobě zahrnuje preparáty ze skupiny kortikosteroidů, antihistaminik, kromonů, dekonjestiv, anticholinergik a pravděpodobně v této indikaci zatím nejméně užívané antileukotrieny. Principy léčby vycházejí ze zásad EBM. Součástí léčby AR je i sprchování sliznice nosní například fyziologickým roztokem, které umožní její očištění, a tím i přímý kontakt s topickými preparáty.
3. **Imunoterapie**, která je jako jediná léčebná metoda schopná kauzálně ovlivnit průběh alergické reakce. Její postavení v terapii alergické rýmy je posouváno spíše do situací, kdy symptomy onemocnění nejsou kvalitně kontrolovány farmaky, nebo je jejich užití kompli-

kováno nežádoucími účinky, či pacient odmítá navrženou léčbu. Zajímavou se jeví vedle subkutánní imunoterapie i její nazální či sublinguální forma aplikace.

4. **Chirurgické ovlivnění** průběhu onemocnění alergickou rýmou je metodou poslední volby, po vyčerpání všech konzervativních postupů. Je cíleno na sliznici dolních lastur.
5. **Edukace dítěte a jeho rodičů** je posledním bodem v tomto výčtu možné terapie AR, ale nikoliv posledním co do jeho významu. Tvoří naopak velmi významnou složku léčby, a měla by být zařazena do počátečních fází terapie hned po stanovení diagnózy. Jak dítěti, tak rodičům je nutné přiměřeně vysvětlit podstatu onemocnění, včetně případných souvislostí s jinými chorobami, léčebné možnosti a očekávaný průběh a odezvu na terapii.

K základním skupinám léků podílejících se na terapii alergické rýmy patří: topické kortikosteroidy, antihistaminika, dekonjestiva, anticholinergika a kromony.

Farmakoterapie alergické rýmy

Kortikosteroidy

Topické kortikosteroidy byly poprvé představeny v r. 1973 (beclomethason). Řadíme k nim dále budesonid, flunisolid, fluocortinbutyl, fluticason propionát, mometason furoat a triamcinolon acetonid. Tvoří ze všech léků skupinu neúčinnějších preparátů na léčbu alergického zánětu – alergické rýmy. Jedná se o léky s relativně pomalým nástupem účinku (12 hodin), kdy maximální efekt lze často pozorovat s odstupem několika dní až týdnů. Působí velmi dobře jak na obstrukci nosu, tak na sekreci, svědění či kýchání. Také ovlivnění očních příznaků je obvykle dostatečné. V případě silné obstrukce nosní je vhodné jejich nasazení doplnit topickým dekonjestivem po dobu zhruba jednoho týdne k zajištění kontaktu léku se sliznicí nosní. Přednost je dávana dle doporučení konsenzu zejména novějším kortikosteroidům (budesonid, mometason furoat a fluticason propionát) pro jejich snadné dávkování (jsou podávány obvykle jednou denně ráno) a při zachování určitých terapeutických zásad lze zpravidla očekávat minimální nežádoucí účinky. Podle výsledků rozsáhlých studií (6) **při užití doporučených intranazálních dávek do 400 µg denně u dospělých pacientů a zhruba polovičních dávek u dětí** (u pacientů předškolního věku se doporučují dávky do 100 µg denně a nasazení nosního steroidu je limitováno věkem 3 let), **se tyto preparáty jeví relativně bezpečnými. Cílem je nasazení minimální účinné dávky k eliminaci příznaků onemocnění. Vždy samozřejmě záleží na typu preparátu, podané dávce a také individuální citlivosti každého jednotlivce.**

Opatrnosti je třeba zejména u pacientů astmatiků, kteří trpí AR, a kde je výsledné podané množství topického steroidu složeno z inhalalační a intranazální části, dle nutných forem aplikace. Při dodržení doporučených dávek zpravidla nedochází k útlumu osy hypotalamo-hypofyzární, a tím k potlačení funkce nadledvin a poklesu plazmatického kor-

tisolu. Výjimku tvoří dexamethason spray a betamethason gtts, které mohou být provázeny systémovými účinky. Stejně tak nebyl prokázán při dodržení doporučené dávky vliv topických steroidů na kostní metabolismus či epitel nosní sliznice. Ojediněle popsána katarakta byla zjištěna u pacientů, kteří opakovaně překračovali dávky doporučené výrobem, nebo užívali systémové kortikosteroidy. Nebyl prokázán ani účinek lokálních kortikosteroidů v doporučené dávce na vzestup nitroočního tlaku nebo rozvoj glaukomu otevřeného úhlu. Dosud se nelze vzhledem k nedostatku informací zcela jednoznačně vyjádřit k vlivu nosních kortikosteroidů na růst pacientů dětského věku. Dlouhodobé studie nejsou k dispozici a jsou často nahrazovány výsledky přes 10 let trvající studie Agertoftové s Pedersenem, kteří se zabývají vlivem inhalačního budesonidu na růst dětských pacientů astmatiků. Z jejich závěrů vyplývá zpomalení růstu dětí během prvního roku po nasazení inhalačního budesonidu bez výsledného ovlivnění dosažené tělesné výšky těchto pacientů v dospělosti. Samozřejmě otázkou zůstává rozdíl mezi vstřebáváním a systémovým účinkem ve formě inhalačního a nebo intranazálního preparátu.

K lokálním nežádoucím účinkům těchto léků patří tvorba krust, pocity sucha či krvácení z nosu (lze obvykle odstranit změnou aplikační formy) a naprosto výjimečně popsána perforace septa. ***Poměr mezi velmi významným klinickým efektem a minimálními nežádoucími účinky při zachování nejnižší účinné dávky určuje topické kortikosteroidy dle Mezinárodního konsenzu léčby AR jako léky první linie v případě středního a těžkého onemocnění alergickou rýmou či dlouhodobých obtížích (nad dva měsíce trvání) u dospělého jedince.*** Velmi účinné je včasné preventivní nasazení léčby. Je třeba znovu zdůraznit naši snahu nalézt minimální účinnou dávku, která vede k zajištění kvalitního života pacienta. Zajímavá je i možnost cyklického podání topického kortikosteroidu při celoroční alergické rýmě. Po zvládnutí symptomů AR terapii přerušujeme a při recidivě obtíží se vracíme zpět k dříve navrženému účinnému léku. Toto terapeutické schéma zlepšuje kompliance pacienta a také snižuje finanční náklady na léčbu.

Systémové kortikosteroidy (4) jsou naopak poslední skupinou léků doporučenou Mezinárodním konsenzem pro léčbu AR. K dispozici není zatím ani dostatek informací týkajících se dávky a způsobu aplikace těchto preparátů. Výrazná účinnost je patrná na všechny symptomy AR, zejména na obstrukci a ztrátu čichu. Efekt léčby je patrný nejen na sliznici dutiny nosní, ale i dutin paranazálních a také případně polypózu nosní. Nicméně účinnost a bezpečnost těchto preparátů není dosud dobře prozkoumána. Jejich užití je možné pouze krátkodobě (maximálně po dobu tří týdnů) a opakování možné nejdříve po třech měsících. Vzhledem k možným celkovým nežádoucím účinkům jsou podávány pouze pacientům s velmi těžkým onemocněním alergickou rýmou, které neodpovídá na adekvátní léčbu. Jejich užití je zcela nevhodné u těhotných žen, dětí či pacientů se známými kontraindikacemi, jako je např. glaukom, herpetická keratitis, diabetes mellitus, osteoporóza, hypertenze atd...

Antihistaminika

Perorální antihistaminika jsou preparáty, které se specificky váží na H1 receptory, aniž by došlo k jejich stimulaci. Dnes se užívají převážně preparáty II. generace (akrivastin, astemizol, azelastin, cetirizin, ebastin, fexofenadin, loratadin, mizolastin a terfenadin), které jsou řazeny k lékům bez a nebo s minimálními sedativními účinky. K novějším preparátům patří desloratadin či levocetirizin, u kterých jsou zmiňovány jejich imunomodulační účinky. Antihistaminika ovlivňují svědění, kýchání a vodnatou sekreci nosní. Jejich vliv na obstrukci je pouze minimální. Účinkují i na celkové příznaky, jako jsou konjunktivitida či kožní projevy alergie.

Cetirizin a fexofenadin se vylučují v převážně nezměněné formě močí či stolicí. Ostatní preparáty II. generace antihistaminik jsou metabolizovány v játrech pomocí enzymového komplexu P 450, a proto je třeba brát v úvahu možné interakce s určitými typy léků. Zejména souběžné podávání antimykotik či některých makrolidových antibiotik, stejně tak jako požití grapefruitové šťávy, mohou vést ke zvýšení koncentrace nemetabolizovaného antihistaminika, a tím prodloužení QT intervalu s následným rizikem srdečních arytmií, které mohou být závažnou komplikací léčby. Opatrnosti je třeba zejména u terfenadinu a astemizolu, které byly ale již v mnoha zemích staženy z prodeje. Zásadou je dodržování doporučených dávek, výběr vhodného preparátu zejména u pacientů s hepatálním onemocněním či rizikem srdečních arytmií a kontrola ostatní medicace. Přednost je dávana lékům podávaným v jedné denní dávce.

Topická antihistaminika (azelastin a levokabastin) jsou ve formě nosního spreje i očních kapek. Jejich efekt je shodný s perorálními preparáty, ale je pouze lokální. Podávání je nutné dvakrát denně. Vedlejší účinky jsou nevýznamné. Azelastin může vést ke krátkodobé změně chuti. Antihistaminika jsou podle konsenzu léčby alergické rýmy lékem první linie v případě mírného průběhu onemocnění či u dětských pacientů.

Kromony

Kromony (kromoglykát dvojsodný a nedokromil sodný) působí zatím ne zcela objasněným způsobem na mastocyty, a tím omezují rozvoj příznaků alergické rýmy. Jejich efekt je spíše mírný, a to jak na obstrukci, svědění, kýchání či sekreci. Pomalý nástup účinku a také nutnost opakovaného podání 4–6× denně je i přes jejich absolutně minimální nežádoucí účinky řadí k preparátům na léčbu pouze mírného onemocnění. Své využití ale nacházejí zejména v léčbě malých dětí, kde spolu s antihistaminiky zaujímají čelní místo.

Dekongestiva

Topická dekongestiva (např. fenylephrin, oxymetazolin, xylometazolin, naphazolin) jsou velmi účinná při obstrukci nosu, ale pro riziko rozvoje rhinitis medicamentosa jsou doporučována pouze krátkodobě po dobu 7–10 dnů. Jsou často doplňkovým lékem k uvolnění nosní průchod-

Schéma 1. Sezónní alergická rýma

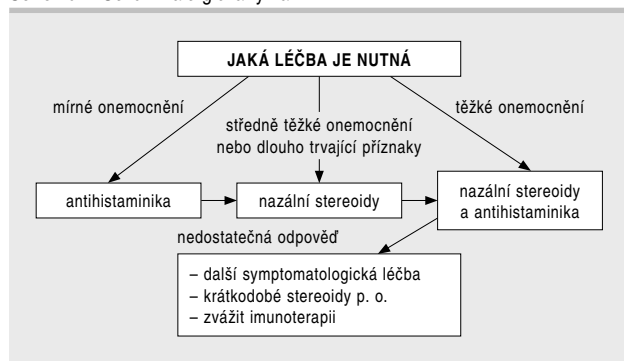
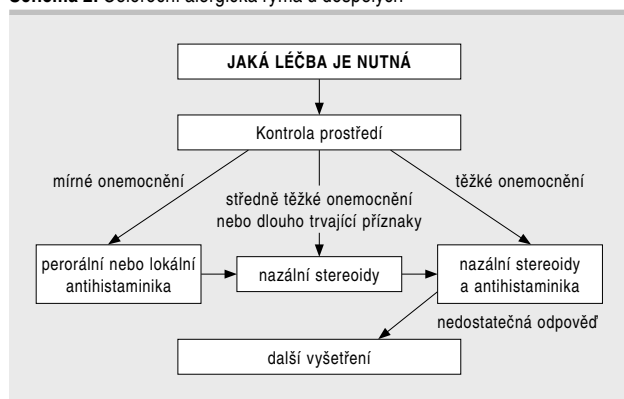


Schéma 2. Celoroční alergická rýma u dospělých



nosti u pacientů s těžkou formou onemocnění. Opatrnosti je třeba u malých dětí do jednoho roku, kde je velmi malá hranice mezi účinnou a toxickou dávkou.

Perorální dekonjestiva (ephedrin, phenylephrin, phenylpropanolamin, pseudoephedrin) účinkují také na nosní obstrukci, ale jejich efekt je menší než u topických preparátů. Pro své nežádoucí účinky (třes, insomnie, palpitace) může být jejich užití limitováno.

Anticholinergika

Anticholinergika (ipratropium bromid) mají vliv pouze na potlačení nosní sekrece charakteru jak alergického, tak zánětlivého. Jejich efekt na sekreci nosní je srovnatelný s antihistaminiky, ale nižší než u topických kortikosteroidů.

Tabulka 1. Charakteristika podávaných léčiv (2).

příznaky	orální antihistaminika	lokální antihistaminika	topické steroidy	nosní dekonjestiva	Ipratropium bromid	nosní kromony
sekrece z nosu	++	++	+++	0	++	+
kýchání	++	++	+++	0	0	+
svědění	++	++	+++	0	0	+
obstrukce	+	+	+++	++++	0	+
oční sympt.	++	0	++	0	0	0
nástup účinku	1 h	15 min	12 h	5–15 min	15–30 min	variabilní
trvání účinku	12–24 h	6–12 h	12–48 h	3–6 h	4–12 h	2–6 h

+ nepatrný účinek, +++ výrazný účinek

Obrázek 1. Endoskopický nález v dutině nosní u zdravého pacienta



Obrázek 2. Endoskopický nález v dutině nosní u pacienta s alergickou rýmou



roidů. Pro svoje úzké spektrum jsou zpravidla doplňkovým lékem malého množství pacientů (tabulka 1).

Součástí konsenzu je schematické a přehledné doporučení léčby jednotlivých typů alergické rýmy. V případě sezónní alergické rýmy je terapie dětí shodná s dospělými pacienty (schéma 1 a 2).

Odlišná je **léčba celoroční alergické rýmy u dětí**. Lékem první volby je antihistaminikum či preparát ze skupiny kromonů nebo jejich vzájemná kombinace. Teprve při nedostatečném účinku nasazené léčby zařazujeme do terapeutického schématu topické steroidy nebo jejich kombinaci s antihistaminiky. Intranazální glukokortikoidy jsou aplikovány v nejmenší účinné dávce a vzhledem k možnému ovlivnění růstu dáváme přednost moderním preparátům s nízkým rizikem nežádoucích účinků. Úlevové preparáty (dekonjestiva, anticholinergika) podáváme dle aktuálních potřeb dítěte spíše krátkodobě.

V záloze je imunoterapie, na jejíž ideální postavení v léčbě AR není dosud jednoznačný názor.

Závěr

Nejnovějším zdrojem, který upřesňuje terapii alergické rýmy a zabývá se také jejím vztahem k astmatu i vzájemným ovlivněním obou těchto chorob (mnohdy se hovoří o alergickém syndromu dýchacích cest) je dokument

ARIA. Shrnuje ucelenou formou všechny dosavadní poznatky, včetně doporučeného diagnosticko-terapeutického přístupu k těmto onemocněním. Navržené postupy vycházejí z medicíny založené na důkazech a týkají se komplexní péče o jedince s alergickým syndromem dýchacích cest.

Podle těchto závěrů je u pacientů s alergickou rýmou nezbytná podrobná anamnéza týkající se stavu dolních dýchacích cest včetně funkčního vyšetření plic a eventuálně doplnění bronchoprovokačních testů.

Zároveň je nutné podrobné vyšetření nosní včetně odběru pečlivé anamnézy a případného důsledného залечení

chronických chorob horních dýchacích cest u všech pacientů s astmatem.

Pouze při pečlivém dodržování těchto zásad můžeme očekávat spokojené rodiče i pacienty, jejichž kvalita života není ani při chronickém onemocnění alergickým syndromem dýchacích cest výraznějším způsobem ovlivněna. Velmi žádoucí je proto účinná spolupráce mezi lékaři první linie, alergology, pneumology a otorinolaryngology. Jejím cílem je společná diagnostika a terapie onemocnění dýchacích cest v celém rozsahu.

Literatura

1. Bousquet J, et al. ARIA document, *LAllergy Clin Immunology* 2001; 108: 147–336.
2. Cawenberge P, et al. Consensus Statement on the treatment of allergic rhinitis, *Allergy* 2000; 55: 116–134.
3. Lund VJ, et al. Interantional Consensus report on the diagnosis and management of rhinitis, *Allergy*, Number 19. Volume 49 (19): 1–34.
4. Mygind N, Laursen L, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy, *Allergy* 2000; 55: 11–15.
5. Novák J. Astma, inhalační kortikosteroidy a jejich některé systémové účinky, *Respirace* 2001; 1.
6. Passalacqua G, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects, *Allergy* 2000; 55: 16–33.
7. Režný J. Alergická choroba- hygienická hypotéza, *Alergie*, 2001; (Suppl 2): 15–24.
8. Petrá V. Prevence alergie, *Alergie* 3, 2001, 208–213.