

Alergiczny nieżyt nosa – nowe wyzwania przed sezonem pylenia

Allergic rhinitis – new challenges before the pollen season

dr hab. n. med. Zbigniew Doniec, prof. IGIChP¹, dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP²

¹ Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju
Instytut Medyczny, Podhalańska Państwowa Uczelnia Zawodowa w Nowym Targu

² II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Streszczenie:

Alergiczny nieżyt nosa (ANN), stan zapalny śluzówek nosa i zatok przynosowych, jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób (dotyczy nawet do 25–35% populacji). Charakterystyczne objawy to: kichanie, świąd i zaczerwienienie nosa, zatkanie nosa, wodnisty wyciek z nosa. Objawy ANN mogą utrudniać koncentrację i prowadzić do problemów z uczeniem się, nieuwagi, drażliwości i zaburzeń nastroju, a nawet problemów społecznych i rodzinnych. Sezonowy ANN jest spowodowany alergenami pyłków drzew, traw, chwastów. Terapia ANN obejmuje profilaktykę, np. ograniczenie aktywności na dworze w okresie pylenia roślin i stosowanie oczyszczaczy powietrza w pomieszczeniach zamkniętych, leczenie farmakologiczne (lekami przeciwhistaminowymi II generacji i donosowymi glikokortykosteroidami) oraz leczenie przyczynowe, jakim jest immunoterapia alergenowa. Podawanie leków przeciwhistaminowych II generacji rozpoczęte przed sezonem pylenia roślin jest bardziej korzystne dla pacjenta niż leczenie rozpoczęte dopiero po wystąpieniu pierwszych objawów choroby. Takie postępowanie jest skorelowane z hamowaniem ekspresji receptora H₁ (mRNA H1R) w błonie śluzowej nosa. Najlepszą skuteczność wykazano przy podawaniu leków przeciwhistaminowych 2–4 tygodnie przed sezonem pylenia pyłków. Obecnie zaleca się samoleczenie pacjentów z ANN za pomocą specjalnie stworzonych aplikacji. Takie podejście ma za zadanie przyspieszyć początek terapii oraz ewentualną intensyfikację, w zależności od nasilenia objawów ANN. W przypadku dzieci zawsze należy pamiętać o bezpieczeństwie i ramach rejestracyjnych preparatów. Wiele leków stosowanych u młodzieży i dorosłych nie ma rejestracji u dzieci przedszkolnych. Strategia profilaktycznego, przedsezonowego stosowania antagonistów receptora histaminowego H₁ wydaje się obecnie uzasadnioną i atrakcyjną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN.

Abstract:

Allergic rhinitis (AR), inflammation of the mucosa of the nose and paranasal sinuses is one of the most common chronic diseases (up to 25–35% of the population). The characteristic symptoms are sneezing, itchy and red nose, nasal congestion, and runny nose. The symptoms of AR can make it difficult to concentrate and lead to learning problems, inattention, irritability and mood disorders, and even social and family problems. Seasonal AR is caused by allergens of pollen from trees, grasses, and weeds. Treatment of allergic rhinitis includes prophylaxis, e.g., limiting activity outside during the pollen season and the use of air purifiers in closed places, pharmacological treatment (second-generation antihistamines and intranasal glucocorticosteroids) and the causal treatment of allergen immunotherapy. The administration of the second-generation antihistamines started before the pollen season is more helpful for the patient than the treatment started only after the first symptoms of the disease appeared. This procedure is correlated with the inhibition of the expression of the H₁ receptor (H1R mRNA) in the nasal mucosa. The best efficacy was demonstrated when administering antihistamines 2–4 weeks before the pollen season. Currently, it is recommended to self-medicate patients with AR using specially developed applications. This approach is intended to accelerate the onset of treatment and possible intensification depending on the severity of the symptoms of AR. In children, always remember about the safety and registration framework of preparations. Many drugs used in adolescents and adults are not registered in preschool children. The strategy of prophylactic, preseasonal use of histamine H₁ receptor antagonists currently seems to be a justified and attractive therapeutic option in the treatment of AR.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, leczenie, dzieci, leki przeciwhistaminowe

Key words: allergic rhinitis, treatment, children, antihistamines

Alergiczny nieżyt nosa

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest stanem zapalnym śluzówek nosa i zatok wywołanym powszechnie występującymi alergenami wziewnymi, niektórzy chorzy uczuleni na alergeny pyłków mogą reagować również na alergeny pokarmowe. Charakterystyczne objawy to: kichanie, świąd i zaczerwienienie nosa, zatkanie nosa, wodnisty wyciek z nosa. U chorych z alergią na pyłki roślin mogą występować również objawy ze strony oczu: łzawienie, zaczerwienienie spojówek, świąd i obrzęk powiek. Do klinicznego rozpoznania choroby upoważnia utrzymywanie się dwóch lub więcej z wymienionych objawów ponad godzinę dziennie przez mniej niż 4 dni w tygodniu przez ponad 2 tygodnie, potwierdzenie stanowi wykazanie alergicznego tła dolegliwości. Ocenia się, że objawy ANN można rozpoznać u ponad 20% populacji dzieci i dorosłych, a choroba jest najczęstszym schorzeniem o etiologii alergicznej [1]. ANN może występować okresowo lub przewlekłe, a przebieg choroby może być łagodny albo też umiarkowany i ciężki, kiedy dochodzi do istotnego upośledzenia jakości życia chorego. ANN jest nierzadko chorobą bagatelizowaną, mogącą jednak niekorzystnie wpłynąć na jakość życia i wiele jego codziennych aspektów. Objawy występujące w ciągu dnia, które mogą utrudniać koncentrację i prowadzić do problemów z uczeniem się, są konsekwencją objawów nocnych. Występują w wyniku zaburzeń prawidłowej architektury snu, osłabiając zdolność dziecka do normalnego funkcjonowania w ciągu dnia, powodują nieuwagę, drażliwość i zaburzenia nastroju, a nawet problemy społeczne i rodzinne. ANN spowodowany przez pyłki roślin określa się jako sezonowy – objawy powtarzają się zazwyczaj co roku w określonych miesiącach odpowiadających sezonowi pylenia rośliny, na którą chory jest uczulony. Alergeny to najczęściej pyłki traw (np. wiechłina łąkowa, kupkówka pospolita, kostrzewa łąkowa, tymotka łąkowa i żyto), chwastów (np. bylica pospolita, babka lancetowata) oraz drzew (np. brzoza, leszczyna, jesion, wierzba, dąb), rzadziej zarodniki pleśni, głównie *Cladosporium* (zwykle w czasie koszenia traw) i *Alternaria* (w czasie koszenia zbóż) [1].

Terapia ANN obejmuje profilaktykę, np. ograniczenie aktywności na zewnątrz w okresie pylenia roślin i stosowanie oczyszczaczy powietrza w pomieszczeniach zamkniętych, leczenie farmakologiczne oraz leczenie przyczynowe, jakim jest immunoterapia alergenowa. Skutecznym podstawowym leczeniem farmakologicznym pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby jest podawanie leków przeciwhistaminowych II generacji, chociaż glikokortykosteroidy donosowe są bardziej skuteczne w kontrolowaniu

objawów umiarkowanego i ciężkiego okresowego ANN oraz każdego przewlekłego ANN. Niektóre z leków przeciwhistaminowych stanowiących podstawę leczenia ANN wykazują również dodatkową aktywność przeciwzapalną, np. feksofenadyna hamuje produkcję LTC(4), LTD(4), LTE(4), PGE(2) i PGF(2 α), cyklooksyoazę 2, tromboksan, ogranicza generowanie tlenku azotu (NO) poprzez hamowanie iNOS, zmniejsza stężenie cytokin, cząsteczek adhezyjnych i enzymów kształtujących proces zapalny (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, RANTES, I-TAC, MDC, TARC, MMP-2, MMP-9, tryptaza), a także hamuje naciek eozynofilów [1, 2].

Czy warto leczyć wcześniej przed sezonem pylenia?

Obserwacje kliniczne i badania potwierdziły, że rozpoczęte przed sezonem pylenia roślin podawanie leków przeciwhistaminowych II generacji może być bardziej korzystne dla pacjenta niż leczenie rozpoczęte dopiero po wystąpieniu pierwszych objawów choroby. Wykazano, że leczenie profilaktyczne powoduje większą poprawę kliniczną i zmniejszenie nasilenia objawów niż tradycyjna terapia, co jest skorelowane z hamowaniem ekspresji receptora H_1 (mRNA H_1R) w błonie śluzowej nosa. Receptor H_1 (H_1R) pośredniczy w aktywacji komórki, a stymulacja ekspresji genu H_1R poprzez aktywację PKC δ , prowadzi do zwiększenia ekspresji receptora [3]. Taką skuteczność kliniczną wykazano przy podawaniu leków przeciwhistaminowych 2–4 tygodnie przed sezonem pylenia pyłków cydru w porównaniu z leczeniem tylko w okresie pylenia roślin. W szczytowym okresie pylenia skorelowane ze sobą objawy kichania i wodnistej kataru, a także ekspresja mRNA H_1R zostały znacznie zahamowane [3]. Liczba objawów na początku sezonu pylenia znacznie się zmniejsza, jeśli leczenie wdrożono przed rozpoczęciem pylenia roślin; mniejsza jest liczba mastocytów i eozynofilów w błonie śluzowej, obniża się próg wrażliwości nosa na stymulację alergenową [4]. Obserwacje kliniczne potwierdzają również badania wykazujące, że w szczytowym okresie pylenia ekspresja IL-5 mRNA w błonie śluzowej nosa pacjentów otrzymujących przedsezonową profilaktyczną terapię lekami przeciwhistaminowymi jest znacznie niższa w porównaniu z pacjentami leczonymi od ujawnienia się objawów choroby. Wykazano ponadto korelację między ekspresją IL-5 mRNA a objawami i ekspresją H_1R mRNA [5]. Badania, które porównywały efekty kliniczne podawania leków przeciwhistaminowych od 2 do 6 tygodni przed rozpoczęciem sezonu pyłkowe-

go, wykazały, że takie leczenie było bardziej skuteczne klinicznie, a ocena farmakoekonomiczna potwierdziła niższe koszty terapii w porównaniu z leczeniem rozpoczętym dopiero przy wystąpieniu pierwszych objawów sezonowego ANN. Podsumowując, strategia profilaktycznego, przedsezonowego stosowania antagonistów receptora histaminowego H₁ wydaje się obecnie uzasadnioną i atrakcyjną opcją terapeutyczną.

Czy warto leczyć wcześniej przed sezonem pylenia?

W praktyce codziennej pediatrii dziecko z wydzieliną w przewodach nosowych, blokadą, swędzeniem nosa to bardzo częsty przypadek. Nieżyt błony śluzowej nosa stanowi jedną z najczęstszych chorób dzieci. Jednak w grupie pediatrycznej nasze postępowanie musi być ściśle związane z przeprowadzeniem diagnostyki różnicowej. Badania epidemiologiczne pokazują, że w grupie najmłodszych dzieci nieżyty nosa występują głównie na podłożu infekcji, zwykle wirusowej, natomiast wraz z wiekiem dziecka znacznie uczulenia na aeroalergeny (całoroczne i sezonowe) wzrasta (ryc. 1) [6–8].

Rycina 1. Przyczyny nieżytów nosa u dzieci w zależności od wieku (na podstawie [9] w modyfikacji autorów).

Dzieci przedszkolne	Dzieci szkolne	Młodzież
Alergiczny nieżyt nosa Objawy związane z ekspozycją na alergeny		
Infekcyjny nieżyt nosa Najczęściej o etiologii wirusowej		
Nialergiczny, nieinfekcyjny nieżyt nosa ekspozycja na czynniki drażniące, refluks żołądkowo-przelykowy, polekowy, hormonalny, naczynioruchowy, neurogeny, idiopatyczny		

Kluczowe znaczenie ma bardzo szczegółowy wywiad medyczny, ze szczególnym uwzględnieniem początku i nasilenia objawów [1]. Typowe objawy ANN, bez powikłań, pojawiające się przy kontakcie z aeroalergenami (np. w okresie pylenia drzew lub traw) sugerują ANN. W takich przypadkach nie jest wymagana dalsza diagnostyka [9]. Bardzo istotne znaczenie ma szybkie wdrożenie postępowania tera-

peutycznego. Zgodnie ze standardami podstawowymi lekami są leki przeciwhistaminowe (doustne i donosowe) i przeciwzapalne – GKS (donosowe) [6, 7, 9, 10]. Szczególnie rekomendowane jest wczesne zastosowanie zwłaszcza leków przeciwhistaminowych II i III generacji, najlepiej jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów alergii. Jeśli dziecko cierpi na sezonowy ANN i wiemy, kiedy możemy się spodziewać objawów (przewidywalne okresy pylenia roślin), możemy zastosować leczenie przeciwalergiczne 1–2 tygodnie przed spodziewanym wzrostem stężenia alergenów. Takie postępowanie wydaje się najbardziej efektywne [10, 11]. Obecnie towarzystwa alergologiczne zalecają również samoleczenie pacjentów z ANN za pomocą specjalnie stworzonych aplikacji [11, 12]. Takie podejście ma za zadanie przyspieszyć początek leczenia oraz jego ewentualną intensyfikację w zależności od nasilenia objawów ANN. Zwłaszcza w dobie pandemii COVID-19 i coraz powszechniejszych telewizytów ta forma terapii jest preferowana [13]. U dzieci również możemy rozważyć takie podejście, niemniej jednak zawsze należy pamiętać o bezpieczeństwie i ramach rejestracyjnych preparatów. Zwróćmy szczególną uwagę na to, że wiele leków stosowanych u młodzieży i dorosłych (nawet leków OTC) nie ma rejestracji u dzieci w wieku przedszkolnym. To istotna bariera w farmakoterapii, o której nie wolno nam zapomnieć.

Podsumowanie

Alergiczny nieżyt nosa to stan zapalny błony śluzowej nosa, któremu towarzyszą takie objawy, jak: kichanie, swędzenie, wodnisty katar i niedrożność nosa. Mogą również występować objawy ze strony oczu: obustronne zaczerwienienie spojówek, świąd i łzawienie. Często w naszych warunkach klimatycznych alergią na pyłki roślin może mieć znacznie szersze spektrum objawów, w tym: charakterystyczne pocieranie nosa dłonią ku górze, tzw. salut alergiczny, mowę nosową, oddychanie przez usta i upośledzenie słuchu. ANN jest jedną z najczęstszych chorób i zwykle utrzymuje się przez całe życie. Szacuje się, że częstość występowania ANN wynosi ok. 25% u dzieci i do 35% u dorosłych, a choroba jest często niedodiagnozowana. Rozpoznanie ANN istotnie zwiększa ryzyko rozpoznania astmy oskrzelowej [14]. U podstaw objawów choroby leży złożony, uwarunkowany genetycznie proces zapalny indukowany IgE zależną odpowiedzią układu odpornościowego na alergeny zewnątrzpochodne, głównie powietrzno pochodne (aeroalergeny). Badania dodatkowe są konieczne

do potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy alergenami a objawami choroby. Punktowe testy skórne, potwierdzające mechanizm IgE-zależny choroby, to zwykle pierwszy etap diagnostyki, kolejne to badania alergenowo-swoistych przeciwciał IgE w surowicy krwi coraz chętniej uzupełniane badaniami molekuł alergenowych (diagnostyka molekularna). W przypadkach trudności diagnostycznych wykonywane są również testy prowokacji donosowej. Najczęstsze alergeny przyczynowe ANN to: pyłki roślin, roztocza kurzu domowego, pleśń, alergeny odzwierzęce, insekty, objawy mogą być również wywołane przez alergeny pokarmowe (reakcje krzyżowe). Objawy choroby mogą mieć charakter okresowy (utrzymują się krócej niż 4 dni w tygodniu lub nie dłużej niż przez 4 kolejne tygodnie) bądź przewlekły (utrzymują się powyżej 4 dni w tygodniu i powyżej 4 tygodni). Łagodny przebieg choroby nie wpływa na codzienną aktywność ani nie obniża jakości życia pacjenta, jednak uciążliwość i charakter objawów w ANN o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu może w istotnym stopniu upośledzać jakość jego życia.

ANN spowodowany przez pyłki roślin określa się jako sezonowy – objawy powtarzają się zazwyczaj co roku w określonych miesiącach, wykazują wyraźną sezonowość. Ich nasilenie pozostaje w ścisłym związku z okresami pylenia poszczególnych gatunków roślin, na które jest uczulony pacjent. Farmakoterapia ANN obejmuje stosowanie doustnych i miejscowych leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów podawanych donosowo, a także leków antyleukotrienowych (przy współistnieniu astmy oskrzelowej). Leki przeciwhistaminowe hamują efekty działania histaminy na receptory H_1 (H_1 -blokery), w tym wyciek wydzieliny z nosa, kichanie i świąd nosa, objawy spojówkowe, w mniejszym stopniu wpływając na drożność i blokadę nosa. Niektóre leki wykazują dodatkowe właściwości przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Zalecane jest stosowanie leków II i III generacji, o istotnie lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z lekami I generacji, które obarczone są działaniami niepożądanymi, głównie ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Glikokortykosteroidy donosowe (GKS-n) są najbardziej skutecznymi lekami w farmakoterapii ANN, o szerokiej aktywności przeciwzapalnej, jednak ze względu na ich mechanizm działania do osiągnięcia pełnych efektów konieczne jest systematyczne stosowanie tych leków przez co najmniej 7–10 dni. Obserwacje i badania kliniczne wykazały, że rozpoczęte od 2 do 6 tygodni przed sezonem pylenia roślin podawanie leków przeciwhistaminowych II generacji

może być bardziej korzystne dla pacjenta niż leczenie rozpoczęte dopiero po wystąpieniu pierwszych objawów choroby, ponieważ zmniejsza liczbę i nasilenie objawów klinicznych, jak również obniża koszty terapii. Również badania wpływu takiej terapii na skorelowaną z objawami choroby ekspresję receptora H_1 w śluzówce nosa i poziom IL-5, potwierdziły korzystne efekty leczenia. Strategia profilaktycznego, przedsezonowego stosowania antagonistów receptora histaminowego H_1 wydaje się obecnie uzasadnioną i atrakcyjną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN.

Piśmiennictwo

1. Sybilski AJ. *Choroby alergiczne u dzieci*. Medical Education, Warszawa 2018.
2. Axelrod D, Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J Asthma Allergy*. 2008; 1: 19-29. <http://doi.org/10.2147/jaa.s3092>.
3. Mizuguchi H, Kitamura Y, Kondo Y et al. Preseasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses nasal symptoms and expression of histamine H_1 receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010; 32(10): 745-8. <http://doi.org/10.1358/mf.2010.32.10.1533687>.
4. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children *Clin Ther*. 2004; 26(11): 1876-89. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.11.003>.
5. Kitamura Y, Mizuguchi H, Ogishi H et al. Preseasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses IL-5 but not IL-33 mRNA expression in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis caused by Japanese cedar pollen. *Acta Otolaryngol*. 2012; 132(4): 434-8. <http://doi.org/10.3109/00016489.2011.644804>.
6. Samoliński B, Arcimowicz M. Polskie standardy leczenia nieżyłtów nosa (PoSLeNN). *Alergologia Polska* 2013; S1: 1-167.
7. Bousquet J, Anto JM, Bachert C et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(96): 1.
8. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol*. 2009; 63: 324-30.
9. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68: 1102-16.
10. Bousquet J, Khaltav 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.
11. Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbidity chronic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9: 44.

12. Bousquet J, Anto JM, Bachert C et al. *ARIA digital anamorphosis: Digital transformation of health and care in airway diseases from research to practice. Allergy. 2020. <http://doi.org/10.1111/all.14422>. Online ahead of print.*
13. Samoliński B, Krzych-Falta E, Wojas O et al. *COVID-19 – rekomendacje dla alergologów i laryngologów. Alergoprofil. 2020; 16(1): 3-7.*
14. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(4): 950-8. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.*

ORCID:

Zbigniew Doniec – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3896-1053>Adam J. Sybilski – ID – <http://orcid.org/0000-0003-2389-277X>

Wkład autorów/Authors' contributions:

Wszyscy autorzy mają taki sam wkład w powstanie artykułu.

Konflikt interesów/Conflict of interests: Nie występuje.

Finansowanie/Financial support: Nie występuje.

Etyka/Ethics: Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license..

*Adres do korespondencji***dr hab. n. med. Zbigniew Doniec**

Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób

Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

34-700 Rabka-Zdrój, ul. prof. Jana Rudnika 3B