

Całoroczne nieżyty górnych dróg oddechowych

Perennial upper respiratory airways diseases

lek. Maciej Rygalski^{1,2} prof. dr hab. n. med. Edward Zawisza^{1,2}

¹ Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych, Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki, SPZO, Warszawa

² Prywatny Gabinet Alergologiczny, Warszawa

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 06.08.2014

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, diagnostyka, leczenie.

Streszczenie: Diagnostyka i terapia całorocznych nieżytów górnych dróg oddechowych jest zagadnieniem trudnym, wymagającym wiedzy i doświadczenia. Zachorowania obejmują 20% populacji i są jedną z częstych przyczyn wizyt u lekarza pierwszego kontaktu. Należy różnicować pomiędzy rhinitis a rhinosinusitis. Dokładnie zebrany wywiad pomoże w tym różnicowaniu. Przyczyna rhinitis może być alergiczna, niealergiczna i mieszana. Leczenie obejmuje leki przeciwhistaminowe, steroidy, antybiotyki, immunoterapię, probiotyki i inne środki. Jeżeli choroba jest oporna na leczenie, można rozważyć wykonanie zabiegu chirurgicznego.

Key words: perennial upper respiratory airways diseases, diagnosis, treatment.

Abstract: Diagnosis and treatment of upper airways diseases requires knowledge and skills to manage the patients. Rhinitis affects >20% of the population and is a common reason patients visit their primary care physician. Proper therapeutic intervention initially requires differentiating rhinitis from acute and chronic rhinosinusitis. After establishing rhinitis as the etiology of a patient's symptoms, a careful, thoughtful history and physical examination aids the cause. Rhinitis can be allergic, nonallergic, or mixed (having features of both allergic and nonallergic rhinitis). Therapeutic interventions vary, depending on the etiology of rhinitis include antihistamines, steroids, antibiotics, immunotherapy, histaglobuline, probiotics and many other remedies. Symptoms that are refractory to avoidance and pharmacotherapy warrant referral to an allergist or otolaryngologist for consideration of immunotherapy or surgical intervention. In many cases, adhering to an evidence-based therapeutic treatment algorithm will allow physicians to effectively manage rhinitis [1,2,3].

Wprowadzenie

Całoroczne nieżyty górnych dróg oddechowych obejmują objawy wycieku wodnistego z nosa, kichania, blokady nosa, przekrwienia i świądu spojówek, napady suchego, szczekającego kaszlu. Mogą być one wywołane przez alergeny wziewne lub pokarmowe.

Nieżyty górnych dróg oddechowych i towarzysząca im astma są schorzeniem częstym, odpowiadającym za 15% niechirurgicznych

przyjęć do szpitali [4,5,6,7]. Rozpoznanie astmy jest prawdopodobne, kiedy u pacjenta wystąpią:

- nawrotowe lub przewlekłe świsty (szczególnie przy wydechu)
- duszności
- nawrotowy lub przewlekły kaszel
- częste zapalenie oskrzeli
- częste zapalenie płuc.

Ustalenie rozpoznania jest prawie pewne, gdy objawy duszności ustępują po inhalacji

lekami beta-mimetycznymi lub po 10-dniowej kuracji wysokimi dawkami kortykosterydów.

Jeżeli pomimo tego leczenia objawy nie ustępują, należy rozpatrywać następujące jednostki chorobowe:

- pierwotną dyskinezę rzęsek
- mukowiscydozę
- aspirację ciała obcego
- dysfunkcję więzadeł głosowych
- nawykowy kaszel
- refluks żołądkowo-przełykowy
- przepuklinę rozworu przełykowego
- zaburzenia funkcji i anatomii przełyku
- dysplazję oskrzelowo-płucną
- POCHP
- gruźlicę
- nowotwory zlokalizowane w klatce piersiowej
- zespół rakowiaka [8,9,10,11].

W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym są zmiany temperatury lub wpływ pyłów miejskich i przemysłowych na błonę śluzową górnych dróg oddechowych (*rhinitis vasomotorica*) [12,13,14].

W diagnostyce różnicowej trzeba wziąć pod uwagę zanikowy nieżyt nosa, w którym leki antyhistaminowe i inhibitory leukotrienów nie odgrywają żadnej roli [15].

Sterydoterapia

Glikokortykoidy łączą się z aminokwasami zlokalizowanymi na receptorze GR. Terapeutyczna rola glikokortykoidów wynika z ich silnego działania przeciwzapalnego. Dotyczy to leków stosowanych doustnie i w inhalacji.

Trzeba pamiętać, że dawki kortykosteroidów doustnych potrzebnych do opanowania astmy oskrzelowej są wysokie. U dzieci powyżej 13. r.ż. i u osób dorosłych wymagają one np. encortonu w dawce 80 mg na dobę doustnie, tzn. 2 x 40 mg (rano i wieczorem). Jeżeli

występuje drażliwość lub bezsenność, redujemy dawkowanie jedynie do dawki dziennej. Nie ma badań, które określałyby dokładne dawkowanie. Lekarz podaje takie dawki, które wynikają z jego doświadczenia. Zwykle dawki niższe nie przynoszą poprawy. Dawka przynosząca poprawę jest jednocześnie dawką, którą utrzymuje się zwykle przez kilka tygodni. Po kilkutygodniowym leczeniu stopniowo zmniejsza się dawki steroidu [16].

Glikokortykoidy inhalacyjne działają szybciej, bardziej skutecznie i pozbawione są wielu objawów ubocznych. Miejscowa kortykoterapia hamuje napływ komórek do błon śluzowych zajętych stanem zapalnym. Nabłonek układu oddechowego zbudowany jest z szeregu komórek podlegających wpływom glikokortykoidów. Urzęsione komórki walcowate obejmują ponad 50% komórek nabłonka dróg oddechowych. Odgrywają one istotną rolę we wrodzonym systemie odpornościowym. Poprzez receptory TLR biorą udział w odpowiedzi na infekcyjne patogeny. Komórki kubkowe oczyszczają drogi oddechowe poprzez wytwarzanie śluzu. Produkcja śluzu jest zahamowana przez glikokortykosteroidy. Komórki Clara są wydzielniczymi komórkami odpowiedzialnymi za produkcję surfaktantu. Produkują one wydzielinę w odpowiedzi na stymulację lipopolisacharydów. W przebiegu procesu metaplastycznego przechodzą transformację w kierunku komórek kubkowych. Pojawia się wówczas metaplastyka kubkowa. Działanie tych komórek jest skutecznie hamowane przez sterydy podawane miejscowo [17,18].

Inhibitory leukotrienów

Często w terapii glikokortykosteroidami i lekami antyhistaminowymi stosuje się inhibitory leukotrienów, z których monteleukast znalazł miejsce w leczeniu zarówno sezonowego, jak

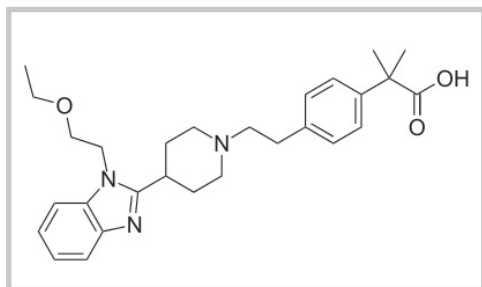
i całorocznego nieżyty górnych dróg oddechowych [19].

Leki antyhistaminowe

Całoroczne nieżyty górnych dróg oddechowych są skutecznie tłumione przez leki antyhistaminowe. Jednak w odróżnieniu od kataru siennego w nieżycie naczynioruchowym dawki stosowanych leków antyhistaminowych są znacznie większe.

Histamina jest także wydzielana nie tylko w reakcjach typu atopowego, lecz również w reakcjach zapalno-infekcyjnych. Leki antyhistaminowe działają tu słabiej, dlatego też należy stosować dawki dużo większe. Są one 3 lub 4 razy wyższe od dawek rejestracyjnych (np. fexofenadyna – 900 mg na dobę, a desloratadyna – do 20 mg na dobę).

Leki nowe, tzn. II generacji, są dobrze tolerowane. Pozbawione są tak typowego dla leków I generacji działania nasennego [20,21,22,23]. Wiele nieżytyw jesienno-zimowych zaczyna się infekcją wirusową (często wirusem opryszczki, grypy, pragrypy itp.). Dlatego korzystne jest podanie przez 2 tygodnie acykloviru w dawce 1600 mg. Dopiero później włączamy lek antyhistaminowy w dużej dawce, który stosujemy jeszcze przez kilka tygodni od ustąpienia objawów chorobowych.

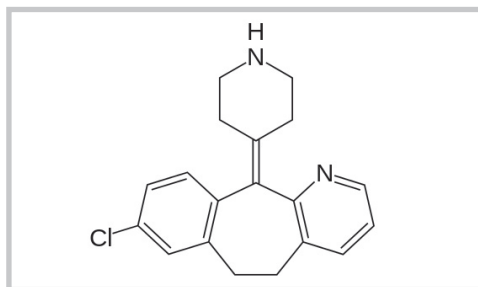


Ryc. 1. Chemiczna budowa cząsteczki desloratadyny

Warto również zauważyć nowo wprowadzony lek na rynek antyhistaminików – bilastynę, który wykazuje szczególnie silne działanie antyhistaminowe, dorównujące działaniem desloratadyny [24,25,26,27,28,29].

Leki antywirusowe i antybakteryjne

Większość jesienno-zimowych przeziębień zaczyna się od infekcji wirusowych. Wiele badań epidemiologicznych wskazuje, że ekspozycja na wirus RSV we wczesnym dzieciństwie prowadzi do pojawienia się w późniejszych latach astmy oskrzelowej. Także następne infekcje wirusami RSV i RV mogą wywołać zaostrzenia zapaleń zatok i astmy oskrzelowej; pojawia się nadwrażliwość oskrzeli, napływają leukocyty do nabłonka dróg oddechowych. Ta odpowiedź zapalna jest bezpośrednio związana z ekspresją chemokin przez komórki rezydujące w nabłonku, jak i komórki napływowe. Głównymi mediatorami stanu zapalnego górnych i dolnych dróg oddechowych są: LT 8/CXCL8/, CCL3, CCL5, I CCL5/RANTES/. Badania kliniczne wykazują, że takie wirusy jak RSV, RV oraz adenowirusy wywołują zaostrzenia POCHP. Infekcja RSV powoduje zwiększoną produkcję cytokin typu TH2. Jednak infekcja wirusem grypy nie wywołuje tego zjawiska. W badaniach na zwierzętach ustalono, że infekcje grypowe zmniejszają



Ryc. 2. Chemiczna budowa cząsteczki bilastyny

odpowieź alergiczną układu oddechowego. Mechanizm tego przeciwalergicznego działania grypy nie jest jasny [18,30].

Kluczową rolę w powstawaniu procesu zapalnego odgrywają **interleukiny** – cytokiny, które umożliwiają komunikację leukocytów, pozwalają na wpływ jednych populacji leukocytów na inne i *vice versa*. Interleukiny oznaczają się skrótami „IL” oraz cyfrą/liczbą arabską i ewentualnie literą grecką, np. interleukina pierwsza beta jest oznaczona symbolem IL-1 β . Najważniejsze interleukiny to:

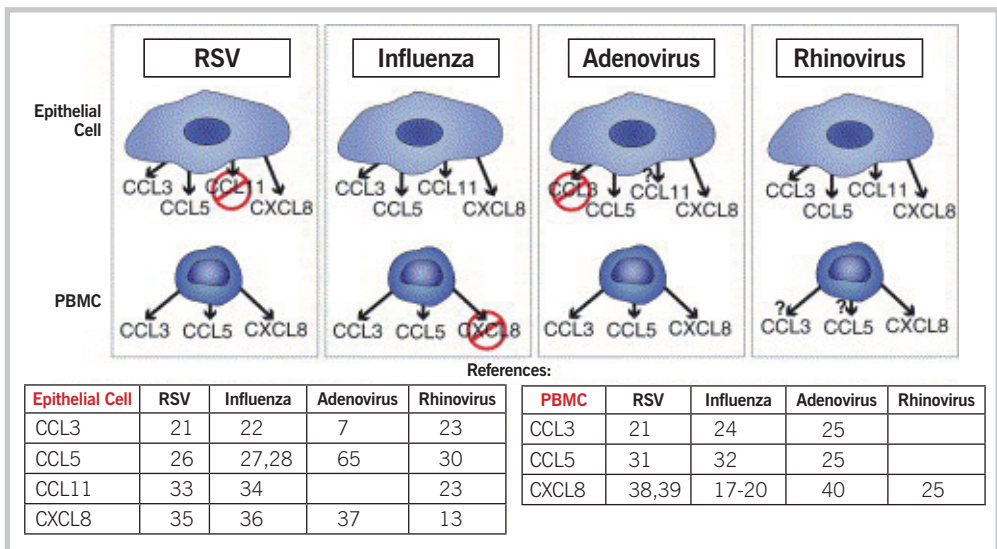
- interleukina 1 – niezwykle istotna w procesach inicjujących stan zapalny, pobudza wytwarzanie interleukiny 6
- interleukina 2 – bardzo ważna w pobudzeniu limfocytów T oraz komórek NK
- interleukina 3 – zaliczana także do cytokin hemopoetycznych, silnie stymuluje krwiotworzenie
- interleukina 4 – pobudza podział limfocytów B i kieruje procesem przetaczania klas
- interleukina 6 – indukuje zapalenie, bierze udział w krwiotworzeniu i uczestniczy

w wielu różnych mechanizmach odpornościowych

- interleukina 7 – jedna z podstawowych cytokin w limfopojezie
- interleukina 8 – cytokina zaliczana również do chemokin, główna cytokina aktywująca neutrofile
- interleukina 10 – cytokina immunosupresyjna, uczestniczy w wygaszaniu odpowiedzi odpornościowej i wytwarzaniu immunotolerancji
- interleukina 12 – stymuluje komórki NK, limfocyty T oraz bierze udział w polaryzacji immunologicznej
- interleukina 18 – efekty podobne do efektów IL-1, działa przez te same receptory.

Nie ma swoistego leku na infekcje wirusowe. Jednak acyklowir, amantadyna, rimantadyna, oseltamiwir spełniają rolę w wybranych przypadkach.

Antybiotyki znajdują zastosowanie w leczeniu ostrych zakażeń o etiologii bakteryjnej, np. w zakażeniu paciorkowcowym. W przypadkach przewlekłych infekcji bakteryjnych podejmowane są próby wielomiesięcznego stosowania antybio-



Ryc. 3. Rysunek przedstawia profil chemokin, których ekspresja zachodzi na komórkach nabłonkowych i komórkach krwi obwodowej (PBMC) pod wpływem infekcji wirusami (z oddechowymi)

tyków, szczególnie makrolidów. W zaostrzeniach przebiegających z wysoką temperaturą, bólami, występowaniem powikłań, brakiem poprawy po leczeniu i objawami ze strony górnych dróg oddechowych oraz zatok, konieczne jest stosowanie antybiotyku przez 7-14 dni.

Obok beta-laktamów (fenoksymetylpenicyliny, penicyliny benzatynowej, amoksycyliny, w tym w połączeniu z kwasem klawulanowym, cefadroksylu, aksetylucefuroksymu) stosuje się makrolidy (erytromycynę oraz klaritromycynę). Spektrum działania makrolidów jest bardzo szerokie, ponieważ obejmuje liczne bakterie tlenowe i beztlenowe. Szczególnie grupa makrolidów jest skuteczna w terapii przewlekłych i powikłanych niealergicznymi zapaleniami zatok [31,32].

Probiotyki i prebiotyki

Uważa się, że zwiększenie zachorowań na choroby alergiczne jest związane z brakiem stymulacji antygenami bakteryjnymi przewodu pokarmowego u niemowląt. Probiotyki mogą spełnić rolę tego stymulatora. Kukkonen i wsp. wykazali, że podawanie probiotyków w 2. r.ż. wydatnie zapobiega pojawianiu się atopowego zapalenia skóry. Podobnie Gui Yang wykazał skuteczność w prewencji i leczeniu *rhinitis allergica*.

Mechanizm działania probiotyków jest wielokierunkowy. Ostatnie badania wykazują, że modulują one produkcję cytokin przez monocyty i limfocyty. W badaniach obejmujących 31 dorosłych wolontariuszy, którzy doustnie przyjmowali *Lactobacillus paracasei* wykazano, że probiotyk ten wydatnie zmniejsza produkcję interleukin IL5, IL8 i IL10 przez obwodowe komórki jednojądrzaste. Podawanie probiotyków dzieciom cierpiącym na *rhinitis allergica* prowadziło do znaczącej redukcji TNF alfa, IFN-g, IL12, IL13 przez obwodowe komórki jednojądrzaste.

Badania nad wpływem *Bifidobacterium longum* na objawy pyłkowicy wywołanej cedrem japońskim wykazały znaczące zmniejszenie objawów chorobowych już w pierwszym tygodniu stosowania probiotyku. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem supresji odpowiedzi komórek typu Th2. Wiele prób klinicznych wykazało prewencyjny wpływ probiotyków na występowanie atopowego zapalenia skóry. U noworodków przez 6 miesięcy podawano probiotyk i prebiotyk (galaktooligosacharydy). Leczenie to doprowadziło do znacznej redukcji zmian egzematycznych, szczególnie egzemy atopowej. Natomiast wpływ na objawy ze strony układu oddechowego był znikomy.

Podjęto też próby podawania probiotyku (*Lactobacillus johnsonii EM1*) razem z lewocetyryzyną u dzieci w wieku 7-12 lat cierpiących na *rhinoconjunctivitis*. W 24-tygodniowych, dwufazowych, skrzyżowanych badaniach wykazano, że probiotyk podawany razem z lewocetyryzyną był bardziej skuteczny w tłumieniu objawów chorobowych niż sama lewocetyryzyna. Znamienne jest to, że w grupie z probiotykiem poprawa utrzymywała się jeszcze 3 miesiące po przerwaniu leczenia.

Jednak nie wszyscy badacze rekomendują probiotyki w terapii i prewencji chorób alergicznych. Analiza danych, w których badano probiotyki versus placebo stwierdza, że dodanie probiotyku do leczenia klasycznego nie poprawia wyników leczenia [33].

Histaglobulina

Kompleks histaminy z γ -globuliną ludzką od ponad 25 lat jest stosowany w Europie i Japonii jako lek do niespecyficznego „odczulania” chorób alergicznych. Niezwykle mała ilość objawów ubocznych oraz jego skuteczność spowodowały, że jest powszechnie stosowany w leczeniu aler-

gicznego nieżyty nosa, astmie oskrzelowej oraz atopowym zapaleniu skóry. W dwóch różnych, podwójnych ślepych próbach z użyciem placebo wykazano jego skuteczność w leczeniu pyłkowicy. Badaniami objęto 264 pacjentów z pyłkownicą. Preparat był podawany podskórnie 2 razy w tygodniu przez 6 tygodni. Znosił takie objawy, jak: kichanie, wypytowanie wodnistej wydzieliny i kolor błony śluzowej. Nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych. W innej grupie pacjentów (129 osób) z astmą oskrzelową preparat podawano podobnie, tzn. 2 razy w tygodniu podskórnie, przez 6 tygodni. Zaobserwowano znaczący spadek ilości astmy oskrzelowej, kaszlu i świstów w płucach. Jedynie u dwóch pacjentów z badanej grupy zaobserwowano objawy uboczne pod postacią obrzęku i zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniach przeprowadzonych w 1989 r. w Szwajcarii podawano preparat Histaglobin-Triplex w leczeniu pyłkowicy traw. W grupie kontrolnej stosowano jedynie ludzką γ -globulinę. Preparat podawano częściowo przed sezonem, a częściowo w sezonie. U wszystkich pacjentów wykazano wyższość Histaglobin-Triplex nad ludzką γ -globuliną [34]. Liczba stosowanych leków w sezonie była znacząco mniejsza w grupie leczonej lekiem aktywnym niż placebo. Nie obserwowano żadnych objawów ubocznych. Lek nie wpływał na reakcję skórą powodowaną przez alergeny roślin. Jedynie w teście RAST wykazano nieznaczne zmniejszenie się poziomów swoistych IgE.

Uważa się, że atopowe zapalenie skóry jest wynikiem wpływu czynników antygenowych na skórę. Jednak stosowanie immunoterapii w wielu przypadkach nie przynosi spodziewanych efektów. Nahm D. i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu wykazanie korzystnego wpływu histaglobuliny dodanej do klasycznej immunoterapii. Badano 20

pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie farmakologiczne i immunoterapia swoista nie przyniosła poprawy ich stanu klinicznego. Wszyscy byli uczuleni na roztocza kurzu domowego. W otwartej pilotażowej próbie poddano ich terapii polegającej na podawaniu ekstraktu roztoczy kurzu domowego i histaglobuliny. Terapia trwała 12 miesięcy. Stan kliniczny był oceniany według kryteriów SCORAD. Wartość SCORAD znacząco zmniejszyła się. Z bazowej 43.6 +/- 15.9 do 27.8 +/- 18.3 po 6 miesiącach do 18.3 +/- 14.9 po 12 miesiącach leczenia. W konkluzji autorzy wskazują na znaczący, korzystny wpływ dodania histaglobuliny do klasycznego protokołu immunoterapii.

W 1999 r. w Rosji przeprowadzono badanie oceniające wpływ leczniczy histaglobuliny na przebieg przewlekłej pokrzywki i alergicznego nieżyty nosa. Lek podawano 45 pacjentom z *urticaria chronica* i alergicznym nieżytem nosa, u których występowały duże odczyny skórne na alergeny roztoczy i pyłków roślin.

Histaglobulina podawana była podskórnie 2 razy w tygodniu, przez 3 tygodnie, następnie 1 x 30 dni podawano kolejny zastrzyk jako dawkę podtrzymującą. Ustąpienie lub znaczne złagodzenie objawów uzyskano u 80% pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Natomiast dobre i bardzo dobre rezultaty osiągnięto w 82,5% przypadków *rhinitis allergica*.

Jankowska i wsp. [35] przeprowadzili badania kliniczne nad wpływem histaglobuliny na wyniki testów skórnych i objawy kliniczne u pacjentów cierpiących na atopową astmę oskrzelową. Zarówno reakcje skórne, jak i objawy kliniczne astmy oskrzelowej uległy znacznemu złagodzeniu.

Atopowe zapalenie skóry jest częstym (20% populacji) schorzeniem atakującym dzieci. Podjęto też próby stosowania histaglobuliny

w tej chorobie. Autorzy oceniali wpływ podawanej podskórnie histaglobuliny na przebieg atopowego zapalenia skóry. Badano 42 pacjentów, których podzielono na 2 grupy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci w wieku 5-9 lat. Druga grupa obejmowała pacjentów od 2. do 5. r.ż. Lek podawano w dwóch fazach – w pierwszej fazie w dawkach wzrastających od 1/3 do 1 ampułki, co 4-6 dni; w drugiej fazie (tzw. podtrzymującej) podawano 9 zastrzyków (1 amp. 2 ml) co 2 lub 4 tygodnie. Oceniano wpływ leku na cztery parametry: świąd skóry, zaczerwienienie, wysięki, zadrapania. Wszystkie te objawy zmniejszyły się, szczególnie w fazie pierwszej. U większości pacjentów doszło do znacznego złagodzenia objawów, a u części chorych zmiany ustąpiły zupełnie [35,36].

Immunoterapia

Immunoterapia jest bardzo efektywna w leczeniu mediowanych przez IgE chorób alergicznych, w szczególności w okresowych i stałych alergicznych nieżytach nosa, sezonowych alergicznych zapaleniach spojówek. Poprawa stanu klinicznego utrzymuje się jeszcze 5 lat po zaprzestaniu immunoterapii. U dzieci immunoterapia zapobiega nowym uczuleniom. Specyfika immunoterapii polega na tym, że znany jest antygen wywołujący chorobę oraz że może to być potwierdzone w próbach prowokacyjnych. Kontrastuje to wyraźnie z innymi chorobami immunologicznymi, w których antygeny są nieznane lub mają charakter endogenny. Immunoterapia tłumi zarówno wczesną, jak i późną reakcję alergiczną. W jej przebiegu dochodzi do zmniejszenia napływu eozynofiliów, bazofilów i aktywowanych komórek T do miejsca reakcji alergicznej. Ze względów historycznych większość badań klinicznych dotyczy immunoterapii podskórnej, a nie podjęzykowej. Jednak

skuteczność wysokich dawek podawanych w formie tabletek podjęzykowych jest tak samo skuteczna jak dawkowanie podskórne [37,38,39,40,41,42].

Leczenie chirurgiczne

W takich przypadkach, gdzie leczenie farmakologiczne nie przynosi efektu, podejrzewa się, że mamy do czynienia z nieżytem strukturalnym, który leczymy chirurgicznie (septoplastyka, mucotomia, polipektomia) [43].

Podsumowanie

Nieżyty całoroczne (przewlekłe) górnych dróg oddechowych mają różnorodną etiologię, która warunkuje wszczenie właściwego leczenia. Znalezienie odpowiedniego antygeny jest bardzo trudne i wymaga wykonania testów skórnych oraz testów Elisa w surowicy krwi.

Znalezienie antygeny umożliwia rozpoczęcie immunoterapii swoistej w postaci podawania antygeny podskórnie lub też podjęzykowo.

Immunoterapia wymaga wieloletniego stosowania, a u ponad połowy pacjentów efekty nie są zadowalające, dlatego też sięgamy wówczas po leki antymediatorowe lub sterydy wziewne.

Jedną z metod o uznanej skuteczności jest stosowanie histaglobuliny, która przynosi dobre i długotrwałe efekty.

Pozostałe leki antyhistaminowe dają poprawę tylko podczas stosowania. Odstawienie ich w czasie sezonu powoduje nawrót choroby.

Trzeba pamiętać, że znacznie lepiej na leczenie reagują pacjenci cierpiący na nieżyty okresowe niż przewlekłe.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji

lek. Maciej Rygalski
maciekrigalski@gmail.com