

Алергичен ринит

От теория към практика

Д-р А. Куцаров, д.м.

УНГ отделение, МБАЛ „Авис Медика“ – гр. Плевен

Риносинуитът е едно от най-често срещаните заболявания, оказващо негативно влияние върху качеството на живот на болния и е свързано с високи разходи за лечение. Дефинира се като възпаление на лигавицата на носа и околоносните кухини, характеризиращо се с назалната конгестия, ринорея, кихане и сърбеж в носа. Терминът rhinosinitis е въведен, защото е установено засягане на лигавицата на околоносните кухини при остри ринити в повече от 90% от случаите чрез КТ изследване. Риносинуитът се разделя на: алергичен (43%), неалергичен (23%), смесен (34%).

Целта на настоящия литературен обзор е да даде съвременни концепции за диагностика и лечение на алергичния ринит.

■ Алергичен ринит (АР)

Алергичният риносинуит е най-честата атопична болест. Към днешна дата се счита, че засяга 25-40% от популацията. Честотата му непрекъснато расте в последното десетилетие. Характеризира се със следните симптоми: водниста носна секреция, залпово кихане, назалната конгестия, сърбеж на небцето, конюнктивит. Тези симптоми възникват при излагането на алергени, към които пациентът е бил сенситизиран. Класическата клинична картина е характерна повече за интермитиращия (сезонен), а не толкова за персистиращ (целогодишен) алергичен ринит. Често се асоциира с хроничен риносинуит (65%), хроничен серозен среден отит (50%), бронхиална астма (87%) и др. Алергичният ринит, поради персистиращата обструкция в носа, способства за чести остри ринити и синусити.

АР в зависимост от продължителността на симптомите се разделя на: *сезонен* (предизвикван от дървесни алергени, тревни, плевелни полени и гъбични спори) и *целогодишен* (от домашен прах, гъбични спори, животни, хлебарки и др.) алергичен ринит. При сезонния АР симптомите се повтарят по едно и също време всяка година, съответстващо на цъфтежа на дървета, тревни, плевели и др. Те продължават според ARIA (2010) до 4 дни в седмицата, по-малко от 4 седмици. Симптомите на целогодишния алергичен ринит продължават повече от 4 дни в седмицата за повече от 4 седмици (Табл. 1). Те са по-тежки от тези на сезонния, като назалната конгестия често е основният симптом (Табл. 2).

ТАБЛИЦА 1

Алергичен ринит – класификация според ARIA

Интермитентен	Персистиращ
<4 дни седмично или <4 седмици годишно	>4 дни седмично или >4 седмици годишно
Леки симптоми	Умерено тежък/тежък
С нормален сън. Нормални ежедневни дейности – спорт и развлечения. Нормална работа или учебни занимания. С леко изразени симптоми.	Нарушен сън. Намалена активност през деня – ограничения при спорт и в свободно време. Ограничения при работа и в учебния процес. Безпокоящи симптоми.

ТАБЛИЦА 2

Характеристика на алергичния ринит

Характеристика	Сезонен алергичен ринит	Целогодишен алергичен ринит
Назална обструкция	Вариабилна	Доминираща
Назална секреция	Водниста	Серомукозна, постназално стичане, вариабилна
Сърбеж	Винаги	Вариабилно
Нарушение в обонянието	Вариабилно	Често
Очни симптоми	Често	Сравнително рядко
Бронхиална астма	Вариабилно	Често
Хроничен риносинуит	Рядко	Често

Най-рядко АР засяга децата под 5 год. Пикът на заболяването е в началото на училищната (6-7 г.) възраст, но може да се изяви и в по-напреднала възраст, особено след 50 год.



■ Патогенеза

Алергичната реакция се разделя на два фази: ранна и късна фаза.

В **ранната фаза** имунният отговор започва в рамките на минути след експозиция на алергена. След инхалирането на алергена и попадането му върху лигавица, същият се свързва с IgE, което задейства мастоцитната дегранулация и отделянето на биологично-активни вещества (медиатори). Медиаторите, които се освобождават, са хистамин, триптаза и кининогираза. Впоследствие се отделят и други медиатори: простагландин D₂, цитокини, левкотриени C₄, D₄ и E₄. В допълнение, освен прякото отношение на медиаторите към изявата на клинични симптоми, те също имат отношение и към привличането на клетки на възпалението в носната лигавица, които играят съществена роля в късната фаза на алергичната реакция. Инфилтрацията на субмукозата с клетки на възпалението, особено изразена около съдовете и жлезите, води до хиперсекреция и венозен застой, обуславящ назалната конгестия.

В **късната фаза** назалната конгестия доминира. В допълнение цитокините, като IL-5, стимулират проникването на еозинофили, неутрофили, базофили, лимфоцити и макрофаги от кръвта.

■ Анамнеза

Анамнезата има съществено място за поставянето на диагнозата. Тя позволява да се отграничи алергичният от неалергичния ринит.

Следните въпроси биха подпомогнали разграничаването:

1. Има ли сърбеж в носа и/или епизоди на кихане?
2. Има ли сълзотечение и сърбеж в очите, свързани с храна?

Положителните отговори на тези въпроси насочват към алергичен произход на риносинуита. Въпреки това, тези симптоми не са задължителни и липсата им не означава липсата на алергия. Например алергичен ринит, предизвикан от домашен прах, може да се прояви с хронична назална конгестия без сърбеж, кихане и очни симптоми.

Следващите въпроси целят да се определи давността и продължителността на оплакванията.

1. Каква е продължителността на симптомите?
2. Появяват ли се симптомите при определени експозиции?

Необходимо е пациентът добре да бъде разпитан за условията на работа и живот. Трябва да включат следните въпроси:

1. Възраст, местоположение и вид на дома.

2. Влажност.
3. Тип на отоплителна и климатична система.
4. Наличие или отсъствие на тютюнопушене в дома.
5. Наличие на домашните любимци в дома и на открито.
6. Професионална експозиция.

■ Обективно изследване

Обективното изследване има водеща роля в поставянето на диагнозата. То включва стандартен ЛОР преглед, носна ендоскопия, рентгеново изследване. При предна риноскопия се установява: бледа или ливидна носна лигавица, оточна носна мукоза, хипертрофия на носните конхи и воднист секрет в носните ходове. Вследствие на трайната назална обструкция може да настъпи хиперплазия на субмукозно разположените лимфоидни струпвания по задната фарингеална стена с картината на гранулозен фарингит. Алергичният фациес се изразява с тъмни кръгове и подутина на очите т.нар. „алергично насинено око“. Очите са с различна степенна конюнктивална еритема.

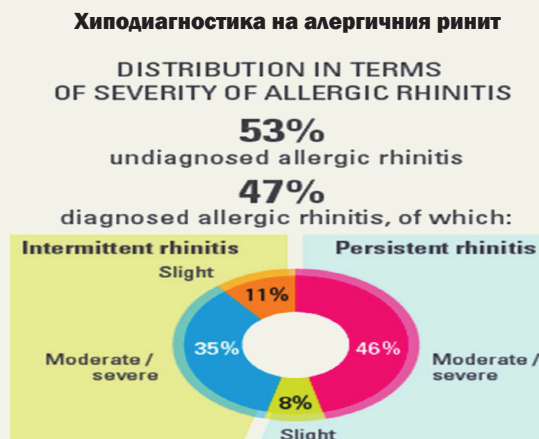
Анамнезата и обективното изследване подпомагат поставянето на диагнозата, но поради сходството на симптомите и промените в структурите при неалергичните риносинусити е необходимо използването и на други диагностични методики.

■ Диагностични тестове

Към настоящия момент алергичният ринит си остава хиподиагностицирано заболяване. Установено е, че при по-малко от половината от случаите се поставя диагноза (Фиг. 1).

Алергичните тестове се използват за потвърждение на предполагаема алергия при пациенти с изявена клинична

ФИГУРА 1





картина. Алергичните тестове се осъществяват чрез убождане на кожата или чрез ин витро тестове. Убождащите тестове на кожата (Skin-Prick test) са най-често приложими поради ниската им цена, бързите резултати, както и високата им чувствителност.

Пациентите трябва да не са приемали 7 дни назад от датата на изпитването втора генерация антихистамини (fexofenadine, loratadine, desloratadine, cetirizine) и 2 дни преди теста първа генерация (diphenhydramine, chlorpheniramine). При някои пациенти други класове лекарства, включително бензодиазепини, H₂-блокери и трицикличните антидепресанти, могат също да променят резултатите от кожния тест.

Тези тестове не бива да се приемат като „панацея“ в диагностиката, поради факта че съществуват форми на алергичен ринит, при които тестът е с отрицателен резултат. Това е т.нар. локален алергичен ринит. Проучване на Рондон и сътр. (2012 г.) сочи, че 50% от пациентите с отрицателни кожно алергични проби са с локален алергичен ринит. При тези болни се установяват положителни провокационни проби и локални специфични IgE в носния секрет.

Ако кожните тестове не могат да бъдат извършвани, се провеждат ин витро тестове за определяне на серум специфични IgE антитела. Тези тестове включват radioallergosorbent тест (RAST) и ензим-свързан имуносорбентен анализ (ELISA). Тези тестове имат висока информативна стойност, приложими са при деца и рискът от фалшиво-отрицателни резултати е много малък. Измерването на общия серумен IgE самостоятелно не може да се използва като скрининг на АР.

Лечение

1. Общи мерки

Алергенното отстраняване се препоръчва винаги, когато е възможно. За съжаление избягването е трудно и може да бъде осъществимо само частично, (при алергия към дървета, треви, прашец и мухъл). Отстраняването на алергени от производствената и битовата среда включва екологични модификации за намаляване на излагането на прах, животински пърхот и мухъл.

През последните години за елиминирането на алергени все по-често се прилагат носните промивки с физиологични разтвори. Те осигуряват механично отстраняване на алергена, овлажняване и деконгестия при хипертоничните физиологични разтвори. Редица проучвания доказват ефикасността и безвредността при продължително приложение на носните промивки в лечението на алергичния ринит.

2. Фармакотерапия

Познаването на патофизиологията на алергичния ринит

ТАБЛИЦА 3

Алергичен ринит – лечение				
Групи медикаменти – терапевтична ефективност				
Медикаменти	Кихане	Сърбеж	Ринорея	Конгестия
Антихистамини	++++	+++	+++	0
Антихолинергици	0	0	++++	0
Кортикостероиди	++++	++++	+++	+++
Деконгестанти	0	0	+	++++
Стабилизатори на мастоцитите	++++	+++	+	0
Антилевкотриени	+++	++	0	++++

позволява множество методи на лечение в различните етапи на болестта. Съществува широк спектър от лекарства за медикаментозно лечение. Лечението трябва да бъде съобразено с конкретните клинични симптоми (Табл. 3). То включва приложението на един медикамент или повече медикаменти, в зависимост от тежестта на заболяването.

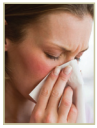
Лечението на АР включва антихистамини, деконгестанти, кортикостероиди, стабилизатори на мастоцитите, антихолинергици, левкотриенови антагонисти и имунотерапия.

■ Антихистамини

Антихистамините са основни медикаменти за лечение на алергичен ринит. Като конкурентни инхибитори на хистамин, антихистамините намаляват ефекта на хистамин дори и при наличието на продължаваща хистаминолиберация. Биват първа (стари) и втора (нови) генерация.

Първата генерация антихистамини са достъпни още от края на 1930 г. и 1940 г. Най-често използваните средства включват chlorpheniramine, brompheniramine, hydroxyzine и diphenhydramine. Въпреки че те са ефективни при лечението на алергичния ринит, използването им е ограничено, поради изразените им странични ефекти, дължащи се на липсата на селективност за H₁-рецепторите и склонността им да преминават през кръвно-мозъчната бариера. Поради липсата на селективност, първа генерация антихистамини предизвиква антихолинергични ефекти, като сухота в устата, главоболие, както и ретенция на урината. С преминаването на кръвно-мозъчната бариера и свързване с H₁-рецептори в мозъка, тези медикаменти имат седативен ефект и предизвикват сънливост. Скорошни проучвания показаха, че първа генерация антихистамини могат значително да повлияят на сензорно-моторната координация, вниманието, паметовите функции и психомоторната ефективност. Следователно, пациентите се нуждаят от специални консултации относно използването на тези лекарства.

Втората генерация антихистамини са разработени през 1980 г. с цел повишаване на селективността им към H₁-рецепторите и преодоляване на антихолинергичните



и седативните им нежелани лекарствени реакции, присъщи за първата генерация. Към втора генерация антихистамини се включват fexofenadine, desloratadine, loratadine, levocetirizine, cetirizine, bilastine. Всички тези лекарства са високо ефективни за облекчаване на голямата част от симптомите на алергичния ринит. Bilastine е най-новият инхибитор на H₁-рецепторите, регистриран за симптоматично лечение на алергичен риноконюнктивит и уртикария при лица над 12 години. По структура е пиперидинов препарат, не е производен на никой от използваните досега в практиката антихистамини, а представлява нова оригинална молекула. Той е мощен, високо селективен антихистамин без чернодробен метаболизъм и с много добър профил на поносимост.

Антихистамините значително намаляват сърбежа, конюнктивита, ринореята и кихането. Те имат минимален ефект върху носната конгестия. В няколко контролирани проучвания отделните представители на второ поколение антихистамини са били сравнени директно, като не са установени значими доказателства за превъзходството на един спрямо друг медикамент от групата. Въпреки това, пациентите често отчитат значително подобряване на симптомите от един антихистамин, но не и от друг. Следователно, ако един антихистамин не е ефективен, може да се приложи друг от същата генерация.

Според ARIA и българските консенсуси, като средство на пръв избор при всички форми на алергичен ринит, независимо от тежестта на клиничните симптоми, се препоръчва локален или орален неседативен H₁-блокатор.

■ Деконгестанти

Деконгестантите съществуват в перорална и интраназална форми. Перорално деконгестанти повлияват назалната обструкция чрез вазоконстрикторното си действие върху α-адренергични рецептори. Те повлияват назалната обструкция, но нямат ефект върху другите симптоми. Пероралните деконгестанти са главно катехоламините, псевдоефедрин и фенилефрин. Съществуват и комбинирани препарати, съдържащи деконгестант и антихистамин. Страничните ефекти на пероралните деконгестанти са: нервност, безсъние, раздразнителност, главоболие, повишено кръвно налягане, сърцебиене и тахикардия. Те са противопоказани при пациенти с тежка хипертония или исхемична болест на сърцето. Дългосрочното използване на орални деконгестанти е нежелателно поради профила на страничните им ефекти.

Назалните деконгестанти включват catecholamines и imidazolinines (напр. oxymetazoline). Те осигуряват бърз мощен отбъбващ ефект на носната лигавица. Системните нежелателни ефекти на локалните деконгестанти са рядко съобщавани, значително по-рядко от пероралните форми. Независимо от това, не бива да се прилагат повече от 4 дни. Дългосрочното им приложение води до увреждане на нормалния носен цикъл, вазодилатация, водеща до назална

обструкция и хипертрофия на носните раковини. Тази нозологична единица е известна като rhinitis medicamentosa. Назалните деконгестанти са противопоказани при болни с глаукома. Други нежелани реакции са парене, смъдене и сухота в носа.

■ Назални кортикостероиди

Поради широкия противовъзпалителен спектър на назалните кортикостероиди, те са много ефективни при лечение на алергичния ринит. Препоръчват се като първа линия на лечение при умерен до тежък интермитентен алергичен риносинусит и персистиращ алергичен ринит. Назалните кортикостероиди значително подобряват кихането, конгестията, ринореята и сърбежа. В сравнение с антихистамините и кромолините, назалните кортикостероиди имат по-мощен ефект по отношение на кихането и назалната конгестия. Въпреки че носните кортикостероиди са високо ефективни, при приблизително 50% от пациентите се налага включване на допълнителни средства за контрол на заболяването.

Тъй като различните медикаменти повлияват различно възпалителните механизми, комбинацията между тях е допустима и ефективна. Удачна комбинация при пациентите с умерена до тежка симптоматика е комбинирано лечение с антихистамин и назален кортикостероид. След постигане контрол на симптомите, броят на медикаментите може да бъде намален до един. За назалните кортикостероиди е характерно забавено начало на действие. Ефикасността може да се появи след 7 часа от приложението им, но за постигане на пълна ефикасност може да са необходими 2 седмици. Тези средства са максимално ефективни при продължително приложение. Приложен преди сезона, назалният кортикостероид може да предотврати симптомите или да намали тежестта им. Назалните кортикостероиди се считат за безопасни. Най-честият нежелан ефект е епистаксисът, който възниква при до 10% от пациентите.

Важно е пациентът да бъде добре информиран за правилното прилагане на носния спрей. Използването на соливи разтвори може значително да намали тези ефекти. Други нежелани реакции включват: парене, смъдене и сухота. Множество проучвания доказват безопасността им при продължителна употреба. Потенциалните системни ефекти включват преходно повлияване на растеж при деца, повишено вътреочно налягане и субкапсуларна катаракта. Независимо от това, проучванията са установили, че назалните кортикостероиди, използвани в допустими дози, не ограничават растежа на скелета при деца. Като цяло, няма клинично значими разлики по отношение на страничните ефекти между различните носни кортикостероиди. Системните кортикостероиди не се препоръчват за продължително лечение на алергичния ринит заради профила на странични ефекти. Понякога пациенти с тежки симптоми, които са неконтролируеми с други медикаменти, може да се третират със системни кортикостероиди, но в краткосрочен план. Тези средства



могат да бъдат дадени в депо инжекция или перорално. Инжекцията трябва да бъде еквивалентна на 80-100 mg преднизон. При перорално дозиране трябва да се използват най-малко 20 mg преднизон, за да бъде ефективен.

■ Антихолинергетици

Антихолинергетите са ефективни при лечение на ринорея, защото жлезистата секреция в носа е под холинергичен контрол. Въпреки това, те имат незначителен ефект върху носната обструкция, сърбежа и кихането. Поради страничните им ефекти се прилагат само интраназално. Ipratropium bromid е основният локален антихолинергик в две концентрации 0.03% и 0.06%. За ефективност на медикамента, трябва да се използва 3-4 пъти дневно. Ipratropium е безопасен при дълготрайна употреба. Основните нежелани ефекти са дразнене, крусти и леко кръвотечение от носа. Ipratropium трябва да се прилага основно при ринорея, която е трудно контролируема с други средства.

■ Стабилизатори на мастоцитите (кромолони)

Те инхибират дегранулация на сензибилизираните мастоцити клетки. Въпреки че тези ефекти подпомагат контрола над симптомите на алергичния ринит, ефектите им са слабо изразени. Cromolyn е по-ефективен, ако се приложи преди алергенната експозиция, т.е. преди сезона.

При тежко изразени симптоми лечението с cromolyn е слабо ефективно. Cromolyn изисква дозиране четири пъти дневно, което затруднява сътрудничеството на пациента. Профилът на безопасност е отличен и без значими нежелани лекарствени реакции.

■ Левкотриенови антагонисти

Тези лекарства се използват първоначално в лечението на бронхиалната астма, но също са с доказан ефект при лечението на алергичния ринит. Тяхната ефикасност е подобно или малко по-слаба от тази на антихистамините и значително по-малка от тази на носните кортикостероиди. Основно са показани при пациенти, които не са в състояние да използват назални кортикостероиди или антихистамини, или като допълнително лечение при пациенти, чийто алергичен ринит не се контролира с носни кортикостероиди.

3. Имунотерапия

Алергенната имунотерапия се оказва изключително ефикасна за контролиране на симптомите на алергичния ринит, вследствие на въздействието на различни аероалергени (домашен прах, котки, дървета, треви, плевели и гъбични спори). Алергенната имунотерапия трябва да се обмисли при пациентите, които въпреки симптоматично лечение не се повлияват адекватно и се нуждаят от системни кортикостероиди, или които имат съпътстващо заболяване, като бронхиална астма.

Имунотерапия се прилага от 1940 г. Алергенната имунотерапия води до увеличаване на алерген-специфичните IgG, които се смятат за блокиращи антитела. Тя също така намалява алерген-специфичните IgE и алерген-индуцираното медиаторно освобождаване, като измества съотношението на Т хелперните клетки от Th2 към Th1. Променят цитокиновия състав, като намаляват нивата на IL-4 и IL-5. Алергенната имунотерапия намалява количеството на активирани еозинофили и мастоцити. Имунотерапията също увеличава IL-10, който участва в регулацията на цитокините.

Имунотерапията е единствената терапия, която променя хода на заболяването. Създава ремисия на заболяването за период от 3-5 години. Последните проучвания сочат, че децата с алергичен ринит, третиращи се с имунотерапия, имат по-нисък процент на развитие на бронхиална астма, отколкото тези, които не получават имунотерапия. Освен това е доказано, че деца, сензибилизиращи към домашен прах и третиращи с имунотерапия, отключват по-рядко алергия към други алергени в сравнение с тези без имунотерапия към домашен прах. Механизмът, по който се намалява тази абнормна реактивност към други алергени, все още не е известен.

Основният страничен ефект на имунотерапията е системна алергична реакция. Приблизително 0.6-5% от пациентите, подложени на имунотерапия, имат системна реакция. Поради тази причина, имунотерапията трябва да се дава само от лекар специалист в клиника, където има готовност за спешна реанимация. Препоръчва се пациентите да изчакат 30 мин. в клиниката след инжекция, тъй като повечето реакции се появяват в рамките на това време. Алергенната имунотерапия не трябва да се прилага при пациенти, чиято бронхиална астма не е добре контролирана.

Имунотерапията по принцип е безопасна, когато се извършва от компетентни специалисти. Тя може да се приложи сублингвално, субкутанно и орално. Понастоящем сублингвалното приложение е за предпочитане в САЩ и Европа. Ефикасността на подезичната имунотерапия е по-малка от тази на субкутанната имунотерапия, но с по-редки системни странични реакции.

Терапевтичният подход по ARIA за лечение на алергичния ринит е представен на *Фиг. 3*.

■ Заключение

В заключение можем да кажем, че през последните десетилетия честотата на алергичния ринит стръмно нараства. Това се дължи на редица фактори, като променения социално-икономически живот, замърсяването на околната среда и урбанизацията. Независимо от натрупването на познания относно клиничната картина и диагностиката на алергичния ринит, той остава хиподиагностицирано заболяване. Поради този факт е необходим по-задълбочен и интердисципли-



ФИГУРА 3

Терапия на алергичния ринит според ARIA 2010



нарен диагностичен подход. Често особено персистиращият алергичен ринит се прикрива от остри и хронични риносинусити, средни отити, бронхиална астма. Ранната диагностика и адекватният терапевтичен подход до голяма степен биха повлияли върху качеството на живот на болния, честотата и тежестта на коморбидната патология. В терапевтичен план оптималното лечение е комплексно. То включва елиминационна (носни промивки) терапия, антихистами, носни стероиди и др. Ефективността на лечението зависи от правилния подбор на медикамента, дозировката и продължителността на лечението. Терапията трябва да продължи поне колкото е поленовият сезон за интермитиращия и значително по-дълго време при персистиращия алергичен ринит. ■

КНИГОПИС:

1. Ринологични аспекти за диагностиката и лечението на алергичния ринит 2009.
2. Куцаров А. Алергичен ринит и риносинусит. Мединфо 2009; бр. 6.
3. Куцаров А. Аспекти в диагностиката и лечението на алергичния ринит. Мединфо 2010; бр. 2.
4. Куцаров А. Роля на физиологичните носни разтвори в лечението на синоназалните заболявания. Мединфо 2012, бр. 12.
5. Куцаров А. Локален алергичен ринит. Мединфо 2013, бр. 3.
6. Bernstein, D. I. (2002) Nasal polyposis, sinusitis, and nonallergic rhinitis. In: Grammer, L. C., Greenberger, P. A., eds. *Patterson's Allergic Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. pp. 403-414.
7. Bousquet J. (2010 Update) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).
8. Casale, T. B., Blaiss, M. S., Gelfand, E., et al. (2003) First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, S835-S842.
9. Greiner, A. N. and Meltzer, E. D. (2006) Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118, 985-996.
10. Plaut, M. and Valentine, M. D. (2005) Clinical practice: allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med.* 353, 1934-1944.
11. Simons, F. E. (2004) Advances in H1-antihistamines. *N. Engl. J. Med.* 351, 2203-2217.
12. Slavin, R. G., Spector, S. L., Bernstein, I. L., Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. (2005) The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116 (Suppl.1), S13-S47.