

Nieżył nosa – najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia

Rhinitis – important phenotypes, endotypes and therapy

RAFAŁ FORNAL^{1,2}, RYSZARD KURZAWA², ŁUKASZ BŁAŻOWSKI², IWONA SAK²

¹ Oddział Dziecięcy, Wojewódzki Szpital Podkarpacki w Krośnie

² Klinika Alergologii i Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc Oddziału Terenowego im Ireny i Jana Rudników w Rabce-Zdroju

Streszczenie

Nieżył nosa jest częstą dolegliwością zarówno u dorosłych jak i u dzieci, a jak wskazują najnowsze badania także w grupie niemowląt. Szerokim pojęciem nieżyty nosa objęte są schorzenia z objawami blokady nosa, przekrwienia błony śluzowej, wycieku z nosa, kichania i świądu, które wynikają z zapalenia i/lub dysfunkcji błony śluzowej nosa. Pojęcie nieżyty nosa obejmuje wiele różnych podtypów, z których kilka wciąż wymaga dokładniejszej charakterystyki. W ostatniej dekadzie powstała koncepcja fenotypów nieżyty nosa zdefiniowanych na podstawie obrazu klinicznego, natomiast na podstawie charakterystyki zaburzeń patofizjologicznych zdefiniowano pojęcie endotypów choroby. Kwalifikacja do poszczególnych fenotypów i/lub endotypów nieżyty nosa pomaga w wyjaśnieniu zmienności zarówno obrazu klinicznego, jak i odpowiedzi na leczenie. Fenotypy i endotypy są dynamiczne, zachodzą na siebie i mogą przekształcać się jeden w drugi, co utrudnia sprecyzowanie definicji. Niemniej jednak, podejście oparte na określeniu fenotypów i/lub endotypów umożliwia personalizację diagnostyki i leczenia w grupie pacjentów z nieżytem nosa. W większości przypadków rozpoznanie zapalenia błony śluzowej nosa nie jest skomplikowane, jeżeli oparte jest na symptomatologii klinicznej. Natomiast fenotypowanie może okazać się trudniejszym wyzwaniem. W poniższym opracowaniu scharakteryzowano poszczególne fenotypy i endotypy nieżyty nosa, przedstawiono zasady fenotypowania oraz omówiono stosowane metody diagnostyczne. Zwrócono uwagę na istotny i jeszcze mało poznany problem nieżyty nosa u niemowląt. Ponadto opisano leki stosowane w leczeniu poszczególnych fenotypów nieżyty nosa.

Słowa kluczowe: fenotyp, endotyp, alergiczny nieżył nosa, medycyna personalizowana

Summary

Rhinitis is one of the most common medical conditions concerning both adults and children, and as indicated by recent research, present also in the group of babies /in the first 18 months of life/. Rhinitis is broad concept including conditions with nasal congestion/ obstruction, rhinorrhea, sneezing and pruritus resulting from inflammation and/or dysfunction of the nasal mucosa. There is a number of subtypes falling within the scope of the term "rhinitis", several of which still need a more detailed characterization. The concept of phenotyping has been established in the last decade and its subtypes have been defined on the basis of clinical presentation. The characteristics of pathophysiology have been, in turn, the key to defining the term "endotype". Classification of allergic rhinitis into several phenotypes and/or endotypes helps to elucidate both variabilities of clinical presentation and response to treatment. Phenotypes and endotypes are dynamic, may overlap and transform one into another, which makes it difficult to provide a more precise definition of the term. Nevertheless, a phenotype-/endotype-based classification concept enables personalization of diagnostics and treatment in the group of rhinitis patients. In most cases diagnosing of rhinitis is not complicated if based on clinical characteristic. Phenotyping, however, may prove more challenging. In this paper several rhinitis phenotypes and endotypes are characterized, principles of phenotyping are described and diagnostic methods are discussed. Attention is drawn to an important and not fully recognized yet problem of early-onset rhinitis. Medications for the treatment of particular rhinitis phenotypes are presented.

Keywords: phenotype, endotype, allergic rhinitis, personalized medicine

© Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (4): 242-252

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 09.09.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr med. Rafał Fornal

Oddział Dziecięcy, Wojewódzki Szpital Podkarpacki w Krośnie

Klinika Alergologii i Pneumonologii OT IGIChP w Rabce-Zdroju

e-mail: rafalfor@interia.pl

Wykaz skrótów:

AERD – choroba dróg oddechowych zaostrzana przez aspirynę (*aspirin exacerbated respiratory disease*)

ANN – alergiczny nieżyt nosa

ARIA – Alergiczny Nieżyt Nosa i jego wpływ na Astmę (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)

asIgE – alergenowoswoiste przeciwciała IgE

AZS – atopowe zapalenie skóry

COX-1 – cyklooksigenaza-1

CRD – diagnostyka molekularna oparta na oznaczaniu komponent alergenowych (*component-resolved diagnostics*)

dnGKS – glikokortykosteroidy donosowe

EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*)

FeNO osk – tlenek azotu w powietrzu wydychanym z oskrzeli

FeNO nos – tlenek azotu w powietrzu wydychanym z nosa

GKS p.o. – doustne glikokortykosteroidy

HRV – *Human Rhinovirus*

IR – idiopatyczne zapalenie błony śluzowej nosa (*idiopathic rhinitis*)

ITA – immunoterapia alergenowoswoista

LAR – lokalny, miejscowy nieżyt nosa (*local allergic rhinitis*)

LPH1 dn. – donosowe leki przeciwhistaminowe

LPH1 p.o. – doustne leki przeciwhistaminowe

LTRA – antagoniści receptora leukotrienowego

NARES – zespół niealergicznego nieżyty nosa z eozynofilią (*allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*)

NN – nieżyt nosa

NNN – niealergiczny, nieinfekcyjny nieżyt nosa

NO – tlenek azotu

OAS – zespół alergii jamy ustnej (*oral allergy syndrom*)

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction)

PFS – zespół pyłkowo-pokarmowy (*pollen food syndrome*)

PZZP – przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

RSV – wirus syncytium nabłonka dróg oddechowych (*Respiratory Syncytial Virus*)

SPT – punktowe testy skórne (*skin prick tests*)

TK – tomografia komputerowa

Nieżyt nosa (NN), czyli zapalenie błony śluzowej nosa, powszechnie nazywany też katarą jest dolegliwością często występującą zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Tym szerokim pojęciem objęte są schorzenia z objawami blokady nosa, przekrwienia błony śluzowej nosa, wycieku z nosa, kichania i świądu, które wynikają z zapalenia i/lub dysfunkcji błony śluzowej nosa. Stwierdzenie 2 lub więcej z w/w objawów utrzymujących się minimum przez 1 godzinę w ciągu 2 lub więcej dni zwykle wystarcza do postawienia rozpoznania.

Pacjenci cierpiący na ostre zapalenie błony śluzowej nosa doświadczają znaczącego upośledzenia jakości życia. Oprócz objawów miejscowych istotne są ogólne objawy będące następstwem nieżyty nosa: zaburzenia snu, zmniejszenie wydajności w nauce i w pracy, zaburzenia zachowania, niepełna sprawność psychologiczna; nieżyt nosa może być także czynnikiem ograniczającym bezpieczeństwo w ruchu drogowym [1].

Nieżyt nosa może mieć różną etiologię, najczęściej infekcyjną lub alergiczną, jednak może być także wywołany przez inne czynniki, w tym czynniki drażniące, leki, zaburzenia hormonalne. Klasycznie nieżyt nosa dzieli się na trzy główne fenotypy kliniczne: alergiczny nieżyt nosa (ANN), nieżyt infekcyjny oraz niealergiczny, nieinfekcyjny nieżyt nosa (NNN).

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zespół objawów klinicznych związanych z IgE-zależnym procesem zapalnym błony śluzowej nosa, wywołany działaniem alergenów środowiskowych. Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżyty nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (u dzieci: 23,6% u 6-7-latków, 24,6% u 13-14-latków) [2]. ANN jest poważnym problemem zdrowia publicznego, wiąże się z wysoką zachorowalnością i dużym obciążeniem społeczno-gospodarczym. W około jednej trzeciej przypadków ANN występuje łącznie z astmą oskrzelową.

Określenie niealergiczny nieżyt nosa obejmuje grupę schorzeń, w których wykluczono alergię. Wymieniane rodzaje NNN to: idiopatyczny (dawniej naczynioruchowy), hormo-

nalny, pokarmowy, polekowy, zanikowy, nieżyt nosa u osób starszych. Klasyfikacja NNN nie jest jednolita [3,4].

Mimo prób zdefiniowania i sklasyfikowania w całości lub w części spektrum stanów, które mieszczą się pod pojęciem nieżyty nosa, używana terminologia pokazuje niespójność w literaturze medycznej. Na przykład termin zapalenie błony śluzowej nosa obejmuje zapalenie, ale niektóre fenotypy nieżyty nosa pozbawione są napływu komórek zapalnych.

Pojęcie nieżyty nosa obejmuje wiele różnych podtypów, z których kilka wciąż wymaga pełnej charakterystyki. W ostatniej dekadzie zaistniała koncepcja fenotypowania, w której podtypy choroby zdefiniowano na podstawie obrazu klinicznego. Klasyfikacja podtypów nieżyty nosa na podstawie fenotypów ułatwia ich charakterystykę i pomaga praktykującym lekarzom w skutecznym podejściu do pacjentów z nieżytem nosa. Pojawiło się również pojęcie endotypu, czyli definiowania podtypów choroby na podstawie podłoża patofizjologicznego. Klasyfikacja na podstawie endotypu może wyjaśnić niektóre z obserwowanych zmienności zarówno obrazu klinicznego jak i odpowiedzi na leczenie.

Fenotypy/endotypy są dynamiczne, zachodzące na siebie i mogą ulegać wzajemnym przekształceniom, co utrudnia sprecyzowanie definicji. Niemniej jednak, podejście oparte na klasyfikacji fenotyp/endotyp uzasadnia stosowanie medycyny spersonalizowanej w grupie pacjentów z nieżytem nosa [4].

Po wystąpieniu rewolucji w medycynie opartej na dowodach naukowych aktualnie można obserwować rewolucję medycyny spersonalizowanej. Te dwa paradygmaty nie są ze sobą sprzeczne, lecz uzupełniają się. Wytyczne sporządzone są w oparciu o dowody naukowe pochodzące z badań i ich głównym zadaniem jest ujednoczenie wiedzy na dany temat oraz standaryzacja metod postępowania z chorobą. Medycyna spersonalizowana zakłada, że bodźce zewnętrzne (środowiskowe) indukują różne objawy kliniczne (fenotypy), które mogą zachodzić dzięki odrębnym procesom

patofizjologicznym (endotypy) w różnych podmiotach (genotypach). Znane jest określenie, że „Medycyna jest Sztuką i Nauką” (Sir William Mosler, 1849-1919). Aby wykorzystać wytyczne podczas indywidualnego leczenia pacjentów z ich różnymi fenotypami, chorobami współistniejącymi oraz ich osobistą sytuacją należy traktować medycynę jako sztukę. Dlatego właśnie lekarz powinien indywidualizować sposób diagnostyki i leczenia chorego [5].

Dla scharakteryzowania fenotypu nieżyty nosa mogą być wykorzystywane różne kryteria kliniczne: wiek zachorowania, nasilenie objawów (łagodny, umiarkowany, ciężki), czas trwania (ostry, przewlekły), okresy maksymalnego nasilenia objawów z uwzględnieniem okresu ekspozycji alergenowej (całoroczny, sezonowy), czynniki wyzwalające (alergen, czynnik zakaźny, lek), dominujący objaw (wyciek z nosa, blokada nosa), odpowiedź na leczenie (np. sterydem). Inne fenotypy mogą być oparte na obecności częstych chorób współistniejących, np. alergiczny nieżyt nosa i astma.

W większości przypadków rozpoznanie zapalenia błony śluzowej nosa nie stanowi problemu, jeśli oparte jest ono na symptomatologii klinicznej. Fenotypowanie oparte wyłącznie na wywiadzie nie jest zalecane, ponieważ obserwuje się typowe zachodzenie na siebie (nakładanie) danych z wywiadu. Poza wywiadem chorobowym i badaniem przedmiotowym mogą być pomocne niektóre badania diagnostyczne.

Najbardziej praktyczne podejście do określania fenotypów oraz ich potencjalnego związku z endotypami zawarto w dokumencie PRACTALL 2015 [4].

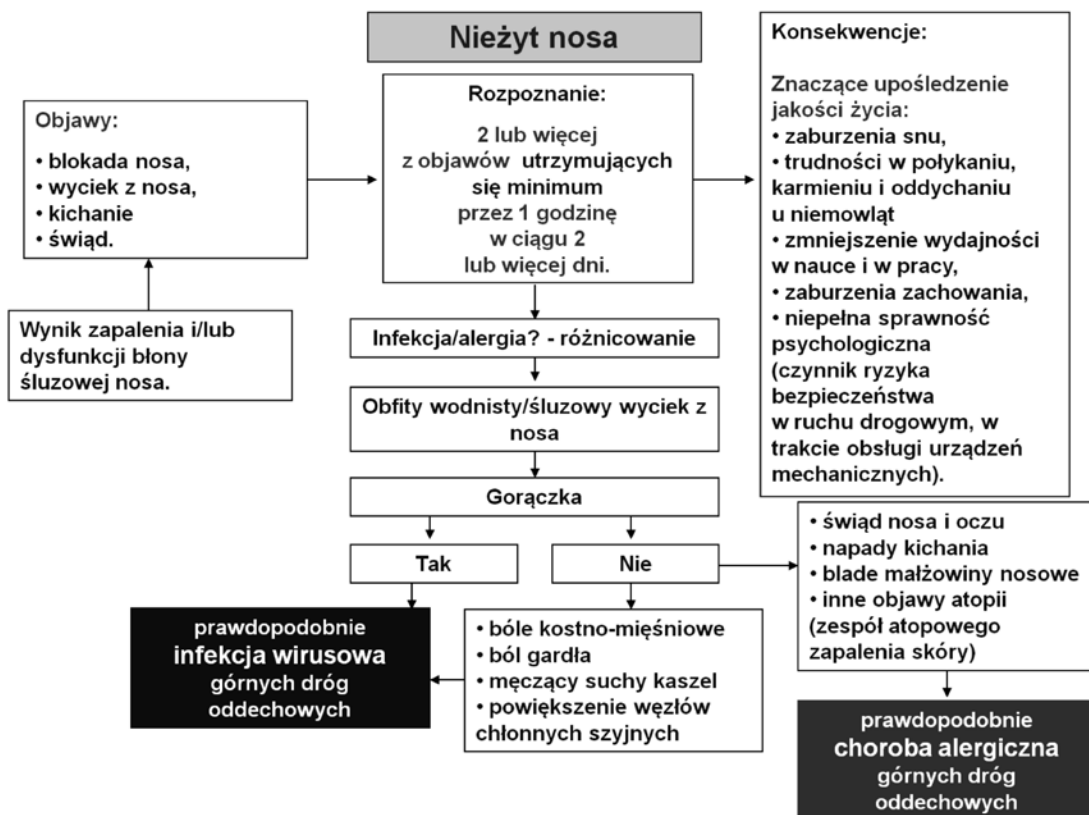
Infekcyjne zapalenie błony śluzowej nosa

Większość infekcyjnych nieżytów nosa ma etiologię wirusową, ostry przebieg i ustępuje samoistnie. Może mieć miej-

sce wtórne nadkażenie bakteryjne. Do przedłużającego się infekcyjnego zapalenia błony śluzowej nosa, często o etiologii bakteryjnej, predysponować może np. obecność ciała obcego, perforacja przegrody nosa, „dłubanie w nosie” (nose picking). Inną postacią infekcyjnego nieżyty nosa jest grzybicze zapalenie nosa i zatok.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) wymaga utrzymywania się określonego zespołu objawów przez co najmniej 12 tygodni i jest klasyfikowane jako przewlekłe zapalenie błony śluzowej zatok przynosowych bez lub z polipami nosa [6]. Niektóre badania sugerują, że odpowiedź na superantygen bakterii przewlekłego zakażenia (głównie *S. aureus*), może być odpowiedzialna za pewne postaci przewlekłego zapalenia zatok, stanowiące endotyp choroby. Potencjalna rola biofilmu *Staphylococcus aureus* w patogenezie PZZP jest obecnie przedmiotem wielu badań [7]. Niektóre dodatkowe hipotezy obejmują możliwość pierwotnego defektu bariery nabłonkowej, jak również autoimmunizacji. Badania bakteriologiczne nie są zalecane rutynowo w diagnostyce nieżyty nosa i/lub zapalenia zatok z uwagi na często uzyskiwane niejednoznaczne wyniki. W fenotypowaniu PZZP pomocne jest badanie endoskopowe, ewentualnie tomografia komputerowa zatok (TK). Endoskopowo można stwierdzić polipy i/lub śluzowo-ropną wydzielinę, obrzęk, zwężenie głównie w obrębie przewodu nosowego środkowego. Jeśli ocena endoskopowa nie jest jednoznaczna, do rozpoznania należy rozważyć wskazania do wykonania badania TK zatok przynosowych [4].



Ryc. 1. Nieżyt nosa – objawy, rozpoznanie, wstępne różnicowanie

Alergiczny nieżyt nosa

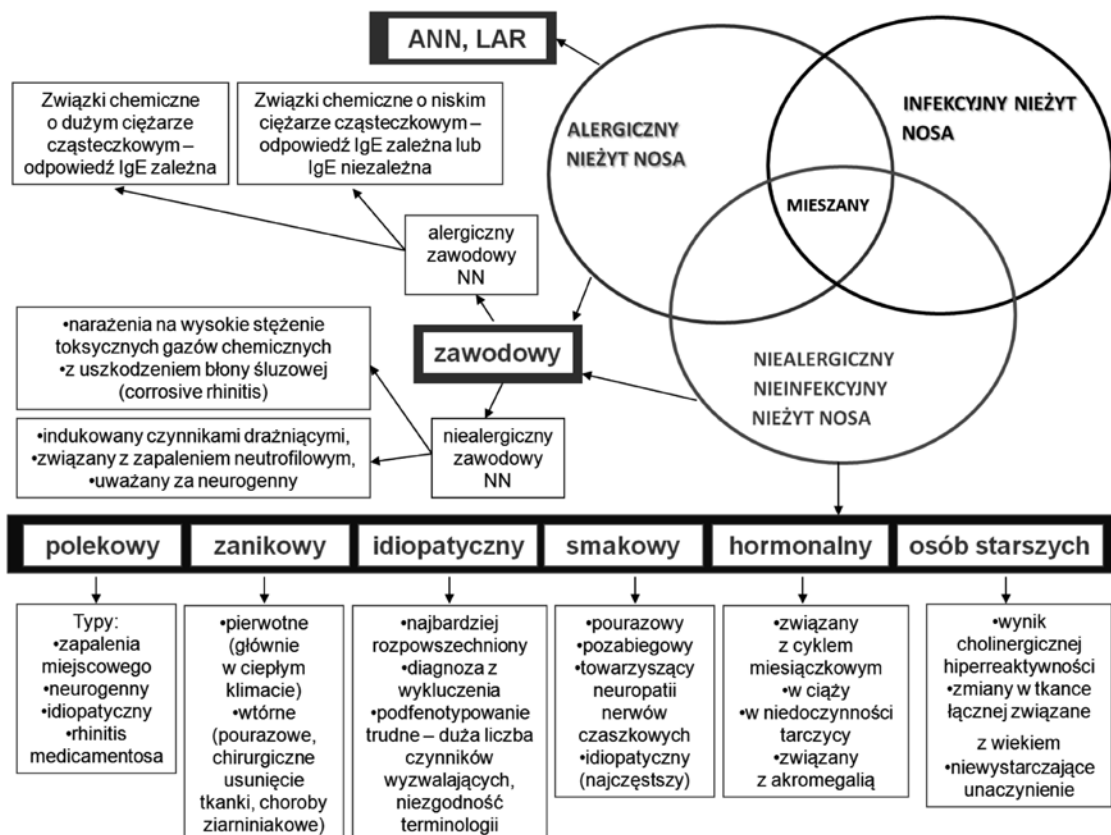
Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest to zespół objawów klinicznych związanych z IgE-zależnym procesem zapalnym błony śluzowej nosa, wywołany działaniem alergenów środowiskowych, takich jak np. pyłki drzew, traw i krzewów, roztocza kurzu domowego, karaluchy, sierść zwierząt, pleśń i alergeny zawodowe. Charakteryzuje się naciekiem komórek zapalnych w błonie śluzowej i w warstwie podśluzowej [8]. Patofizjologia ANN została szczegółowo opisana i zrozumiana lepiej niż jakikolwiek inny fenotyp/endotyp nieżyty nosa. Podfenotypy ANN klasyfikowane są na podstawie różnych kryteriów. Tradycyjnie, zależnie od czasu występowania wywołującego objawy alergenu ANN dzieli się na „sezonowy” i „całoroczny”. Klasyfikacja ARIA [9] opiera się na podstawie czasu trwania objawów (okresowy, przewlekły), a także ich nasilenia w zależności od wpływu na jakość życia (łagodny lub umiarkowany/ciężki). Wymienione klasyfikacje fenotypowe mają swoje zalety i wady, ale mogą być przydatne w praktyce klinicznej. Dodatkowy fenotyp „epizodyczny nieżyt nosa” jest związany ze sporadyczną ekspozycją na przyczynowy alergen. Podział fenotypów ANN może opierać się na wzorze uczulenia (jedno- lub wieloalergenowe) lub jednoczesnym występowaniu astmy. Istnieje silna korelacja pomiędzy objawami alergii z górnych i dolnych dróg oddechowych i jednoczesne występowanie astmy może mieć wpływ na przebieg ANN (i odwrotnie), jak również wpływać na leczenie i uzyskanie pełnej kontroli obu chorób.

Dla fenotypu ANN w wywiadzie typowe są: blokada nosa, wodnisty wyciek, kichanie i świąd, atopia w rodzinie, wczesny początek objawów (<20 lat), jednoczesne alergiczne zapalenie spojówek, atopowe zapalenie skóry, astma, alergia pokarmowa. Zgłaszane mogą być takie objawy jak chrapa-

nie w nocy i zespół obturacyjnego bezdechu sennego, świąd podniebienia, drapanie w gardle, nocny kaszel, chrząkanie, zaburzenia powonienia.

Niezbędne uzupełnienie wywiadu stanowi badanie fizykalne i badania diagnostyczne. W badaniu fizykalnym stwierdzić można (poza obserwowanym wodnistym wyciekaniem, obturacją nosa) sine cienie pod oczami, fałdy powieki dolnej, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, bruzdę poprzeczną na wysokości 1/3 dolnej części nosa wynikającą ze świądu nosa i pocierania jego końcówki dłońią. Zawsze powinna być wykonywana rynoskopia przednia i/ lub endoskopia. Dla potwierdzenia ANN pomocne jest wykonanie punktowych testów skórnych (SPT) z użyciem pospolitych alergenów (dodatni wynik wskazuje na atopię i IgE-zależną odpowiedź na dany alergen). W przypadku ujemnych testów skórnych i wywiadzie sugerującym ANN kolejnym badaniem jest oznaczenie alergenowoswoistych przeciwciał w surowicy krwi w klasie IgE (asIgE).

W razie wątpliwości diagnostycznych wykonywana jest cytologia złuszczeniowa błony śluzowej nosa. W ośrodkach wyspospecjalistycznych wykonuje się CRD (component-resolved diagnostics) – diagnostyka molekularna oparta na oznaczaniu przeciwciał przeciwko komponentom alergenowym. Wskazania do CRD w diagnostyce nieżytów nosa są ograniczone. Inne badania to donosowa swoista próba prowokacyjna, zwłaszcza w przypadkach, w których fenotypowanie jest trudne (również biorąc pod uwagę LAR), badanie poziomu tlenu azotu w powietrzu wydychanym z nosa (FeNO nos). FeNO nos znajduje zastosowanie także w diagnostyce różnicowej – obniżone wartości obserwuje się w dyskinezie rzęsek [4,8,10].



Ryc. 2. Fenotypy i podfenotypy nieżyty nosa

ANN może towarzyszyć nie tylko zapalenie spojówek i astma ale także wyprysk atopowy i objawy alergii pokarmowej. Szczególną postacią współistnienia alergii pokarmowej i ANN związanego z uczuleniem na pyłki roślin jest zespół alergii jamy ustnej (oral allergy syndrome, OAS) a także zespół pyłkowo-pokarmowy (*pollen food syndrome*, PFS), który charakteryzuje się objawami systemowymi. Zjawisko reaktywności krzyżowej jest powszechne i związane jest z dużym podobieństwem białek będących częścią danego alergenu (tzw. komponent alergeny) z białkami odległych gatunkowo alergenów. Swoiste przeciwciała IgE skierowane przeciwko określonym alergenom mogą się łączyć z epitopami innych alergenów. Wystąpienie reakcji krzyżowej jest bardzo prawdopodobne, gdy identyczność sekwencji białek sięga 80%, a w przypadku 50% podobieństwa reakcja występuje rzadko. Reakcję alergiczną może również wyzwolić kontakt alergenu z receptorem komórki T np. główny alergen brzozy Bet v 1 (*Betula verrucosa*) inicjuje reakcję nadwrażliwości na główny alergen selera Api g 1 na poziomie limfocytu T [11].

W przypadku OAS chorzy uczuleni na różne alergeny pyłkowe reagują miejscowym obrzękiem i świądem w obrębie jamy ustnej po kontakcie z surowymi owocami, orzechami, warzywami, przyprawami. W środkowej i północnej Europie najczęstsze są takie reakcje u chorych uczulonych na pyłek brzozy, traw i bylicy, natomiast w regionie śródziemnomorskim reakcje na pokarmy są związane z uczuleniem na pyłek traw, ambrozji oraz drzewa oliwnego. OAS dotyczy blisko 80% uczulonych na antygeny pyłku brzozy [12].

Główny alergen pyłku brzozy Bet v 1 jest homologiczny z alergenami owoców z podrodziny śliwowatych (np. jabłka – Mal d 1, wiśni – Pru p 4, gruszek – Pyr c 4) oraz alergenami warzyw (selera – Api g 1, marchwi – Dau c 1). Bet v 1 reaguje także krzyżowo z innymi alergenami wykazującymi wysoką homologię i podobieństwo trzeciorzędowej struktury białek antygenowych z rzędu bukowatych – należą tu spokrewnione z brzozą drzewa, takie jak olcha (Aln g 1), leszczyna (Cor a 1), dąb, buk, grab.

Bet v 2, drugi z głównych alergenów brzozy, jest także odpowiedzialny za krzyżowe reakcje z innymi pyłkami oraz pokarmami pochodzenia roślinnego. Bet v 2 należy do profilin, rodziny termolabilnych białek szeroko rozpowszechnionych w królestwie roślin. Profiliny są pomostem pomiędzy alergią pokarmową i wziewną, odgrywają rolę w takich zespołach klinicznych jak zespół pyłek traw – seler – marchew, pyłek drzew – orzech laskowy czy pyłek brzozy – pyłek bylicy – seler – przyprawy. Hev b 8, jeden z alergenów lateksu należący do rodziny profilin, odpowiada między innymi za objawy zespołu lateksowo-owocowego. Alergia krzyżowa nie dotyczy tylko grup alergenów roślinnych, ale obejmuje również alergeny pochodzenia zwierzęcego. Poza wspomnianymi panalergenami (homologi Bet v 1, profiliny) istotne w alergiach krzyżowych są także białka transportujące lipidy, polkalcyny, enzymy (chitynazy, enolaza, glukozazy) oraz panalergeny ryb, skorupiaków, mięczaków. Np. tropomiozyna, białko mięśniowe, jest ważnym alergenem krzyżowym wśród wielu bezkręgowców. Występuje m.in. w krewetce (Pen a 1), karaluchu (Bla g 7) i w roztoczach kurzu domowego (Der p 10, Der f 10) [13].

Zespół objawów alergicznych ze strony jamy ustnej występuje głównie u nastolatków i młodych dorosłych, częstość jego występowania w populacji polskich dzieci nie jest określona. Dla przykładu opisujemy 17-letniego chłopca leżonego w 2015 roku w Klinice Alergologii i Pneumonologii

IGiChP w Rabce Zdroju z objawami astmy, OAS, AZS oraz ANN (z nasileniem objawów w okresie luty-kwiecień). Chłopiec zgłaszał pieczenie języka po spożyciu surowej marchwi, orzechów laskowych, jabłka, kiwi, pomarańczy i banana. W badaniach wykazano obecność przeciwciał IgE w stosunku do źródeł alergenowych pyłku traw, drzew wczesnowiosennych, bylicy, alergenów orzecha arachidowego, laskowego, marchwi, selera, mąki pszennej, żytniej, ziemniaków i glutenu. W badaniach przeciwciał przeciwko wybranym komponentom alergenowym wykazano wysokie miano przeciwciał IgE przeciwko alergenom brzozy, orzecha arachidowego i jabłka: Bet v2 (profilina), Bet v1 i Ara h 8 (PR-10), Mal d 1 (PR-10), Mal d 2 (*thaumatin-like protein*). Wykonano także testy płatkowe natywne, które były ujemne. Rozpoznano dominujące uczulenie z objawami klinicznymi na pyłek brzozy z możliwymi reakcjami krzyżowymi (OAS) po spożyciu pokarmów z rodziny profilin i białek PR-10 oraz bezobjawowe uczulenie na pyłek traw. Obecność większości przeciwciał przeciwko alergenom źródłowym (nie przeciwko komponentom alergenowym) związana była jedynie z reakcją krzyżową a nie z uczuleniem przeciwko głównym alergenom.

Rotiroti i wsp. opisali podobny przypadek klasycznego ciężkiego ANN, z objawami alergicznego zapalenia spojówek z okresowymi świszczami w klatce piersiowej, powiązanego z „niechęcią do owoców” oraz świądem jamy ustnej i gardła podczas jedzenia orzeszków ziemnych i laskowych. Punktowe testy skórne u opisywanego pacjenta były dodatnie na pyłek traw (20 mm), brzozy (10 mm) i orzechy laskowe (5 mm). W opisanym przypadku za objawy ANN, alergicznego zapalenia spojówek, astmy sezonowej oraz zespołu alergii jamy ustnej odpowiedzialne było głównie uczulenie na pyłek roślin oraz uczulenie na pokarmy związane z reakcjami krzyżowymi (9).

Możliwość oceny stężenia alergenowoswoistych IgE w surowicy skierowanych przeciw różnym komponentom alergenowym reagującym krzyżowo może być pomocnym narzędziem w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nieżytem nosa zgłaszających objawy po ekspozycji na pokarmy pochodzenia roślinnego. Występowanie objawów klinicznych po spożyciu surowych owoców i warzyw oraz tolerancja tych pokarmów po ich ugotowaniu sugerują, że czynnikiem odpowiedzialnym za reakcję mogą być termolabilne profiliny lub białka PR-10. W tym przypadku prawdopodobieństwo ciężkich objawów jest małe, co oznacza że nie ma potrzeby zaopatrzenia pacjenta w autostrzykawkę z adrenaliną [10]. W Alergeny termostabilne i odporne na trawienie, do których należą białka transportujące lipidy występujące w owocach, warzywach, orzechach, zbożach, w pyłku drzew i chwastów oraz białka zapasowe występujące w orzechach drzew, orzechach arachidowych i ziarnach uczulenie na te alergeny mogą być przyczyną ciężkich reakcji anafilaktycznych [13].

Lokalny (miejscowy) alergiczny nieżyt nosa i zespół NARES

Miejscowy alergiczny nieżyt nosa (*local allergic rhinitis*, LAR) został niedawno zaproponowany jako odrębny endotyp nieżyty nosa. Charakteryzuje się objawami podobnymi do ANN związanymi z obecnością lokalnych asIgE, bez obecności systemowych asIgE. Jak wykazał Rondon i wsp. LAR nie ewoluuje do ANN w 5-letniej obserwacji [14]. Immunologiczne podłoże LAR wynika ze zlokalizowanej odpowiedzi zapalnej mediowanej przez limfocyty Th2, wytwarzanie w błonie

śluzowej nosa swoistych przeciwciał IgE oraz miejscowej akumulacji eozynofiliów, bazofilów, komórek tucznych i limfocytów T CD3 + / CD4 +. Podobnie jak ANN, LAR może być klasyfikowany jako sezonowy, całoroczny, łagodny, umiarkowany/ciężki. Pacjenci odpowiadają na glikokortykosteroidy donosowe i doustne leki przeciwhistaminowe, a ostatnie badania z użyciem immunoterapii swoistej wykazały obiecujące wyniki [15]. Ze względu na obecność eozynofilii w nosie bez innych objawów zakażenia lub systemowej odpowiedzi IgE, nie można wykluczyć, że LAR może pokrywać się z zespołem niealergicznego zapalenia śluzówki nosa z eozynofilią (NARES), który obecnie wydaje się być mniej preferowany w literaturze. Dla fenotypowania LAR w wywiadzie typowe są: wodnisty wyciek z nosa i świąd, wczesny początek objawów, atopia w rodzinie, częsty związek z alergicznym zapaleniem spojówek i astmą. Spośród badań diagnostycznych dla rozpoznania LAR (gdy asIgE w surowicy i SPT nie potwierdzają diagnozy u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem ANN) wykonywane są cytologia złuszczeniowa błony śluzowej nosa (eozynofilia), donosowy test prowokacji alergenem, oznaczenie swoistych IgE i tryptazy w popłuczynach z nosa (nie wykonywane rutynowo) [4].

Jako przykład opisujemy 14-letniego chłopca hospitalizowanego w Klinice Alergologii i Pneumonologii w Rabce Zdroju w czerwcu 2015r. W wywiadzie zgłaszano upośledzoną drożność nosa przez cały rok, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, z nasileniem tych objawów w okresie od marca do sierpnia. Ponadto wg wywiadu u chłopca po wysiłku obserwowany był kaszel i świszczący oddech, co kilka nocy napady suchego kaszlu. Bez chorób atopowych w rodzinie. W badaniu otolaryngologicznym stwierdzono niewielki obrzęk małżowin nosowych dolnych oraz błony bębenkowe

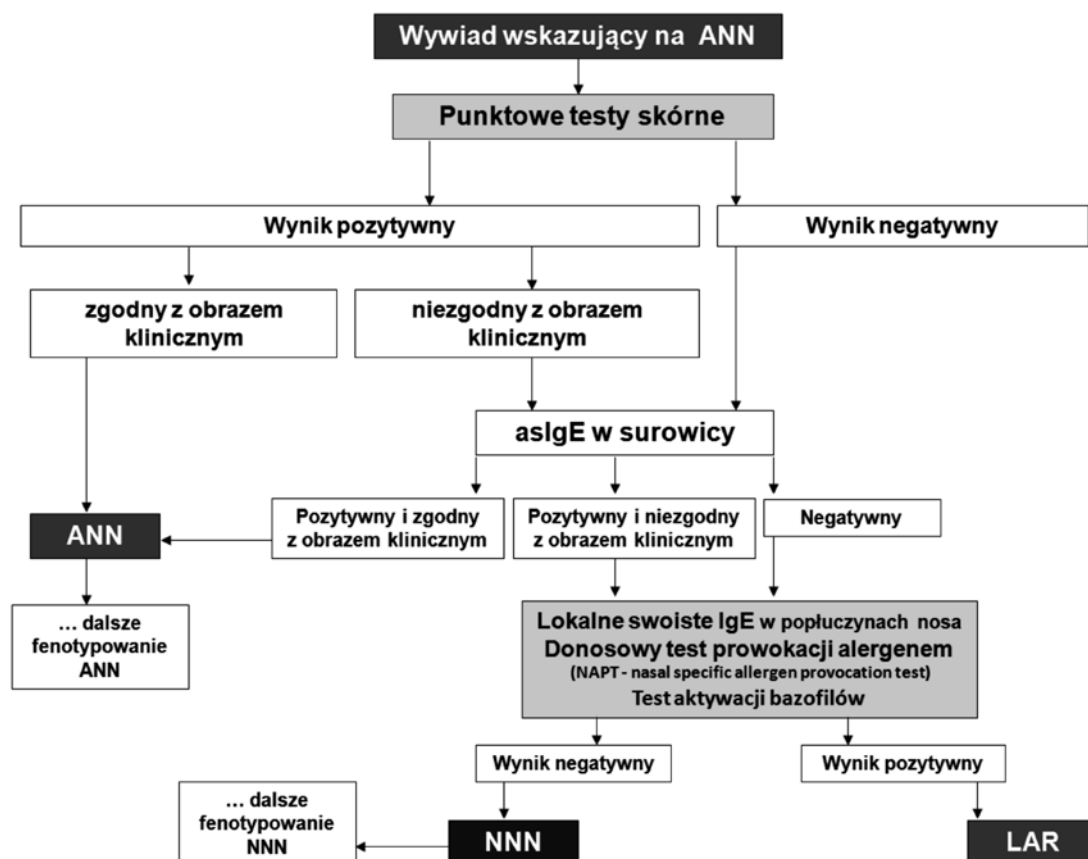
ze skróconym refleksem. Poza tym w badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyień. Odchyień od normy nie stwierdzono także w wykonanych badaniach podstawowych. SPT oraz asIgE dla oznaczanych alergenami roztoczy były ujemne. Test prowokacji donosowej alergenami roztoczy był dodatni. Wskaźniki spirometryczne mieściły się w granicach normy, test prowokacji oskrzeli wysiłkiem – ujemny, tlenek azotu w powietrzu wydychanym z oskrzeli był podwyższony (FeNO osk – 32,2 ppb), z nosa (FeNO nos – 939,8 ppb). Rozpoznano (miejscowo) lokalny alergiczny nieżyt nosa – LAR zalecając przewlekle lek p/histaminowy doustnie, w razie braku poprawy dnGKS oraz rozważenie alergenowo swoistej immunoterapii.

Nieinfekcyjne, niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Nieinfekcyjne, niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (NNN) to niejednorodna grupa schorzeń z objawami nieżytu nosa. Rozpoznanie jest stawiane po wykluczeniu wewnątrznosowej infekcji oraz cech uczulenia. Różne kryteria stosowane do klasyfikacji jej podtypów i odmienna terminologia w badaniach przeszkodziły w prowadzeniu rzetelnych badań epidemiologicznych, ale wg danych z ostatniego raportu PRACTALL około połowa dorosłych pacjentów z nieżytem nosa (20-70%) może mieć NNN [4].

W ramach NNN można wyróżnić co najmniej 6 podfenotypów:

- polekowy nieżyt nosa,
- smakowy (pokarmowy) nieżyt nosa,
- indukowany hormonalnie nieżyt nosa,
- nieżyt nosa u osób starszych,



Ryc. 3. Fenotypowanie LAR

- zanikowy nieżyt nosa,
- idiopatyczne zapalenie błony śluzowej nosa.

Idiopatyczne zapalenie błony śluzowej nosa (dawniej: naczyńioruchowy nieżyt nosa)

Idiopatyczne zapalenie błony śluzowej nosa (*idiopathic rhinitis*, IR) jest najbardziej rozpowszechnionym podfenotypem NNN. Rozpoznanie IR nadal jest diagnozą z wykluczenia. Trwają badania potrzebne do zdefiniowania specyficznych endotypów i oceny przydatności określonych biomarkerów. Częstość występowania IR jest trudna do oszacowania ze względu na niezgodność terminologii. IR ma zazwyczaj początek w wieku dorosłym i jest częstszy u kobiet. W tej grupie chorych dochodzi do nadreaktywności błony śluzowej nosa na nieswoiste bodźce (fenotyp epizodyczny), które obejmują dym tytoniowy, drażniące zapachy, zmiany ciśnienia atmosferycznego, wilgotności względnej, temperatury, niespecyficznych czynników drażniących i alkoholu. Przebieg schorzenia może być wieloletni, przewlekający się, bez jasno zidentyfikowanych czynników wyzwalających i bez pogorszenia po ekspozycji na typowe czynniki wyzwalające [16]. Podział IR na podfenotypy na podstawie czynników wyzwalających choćby ze względu na mnogość czynników wyzwalających jest trudne i wartość takiej klasyfikacji jest niepewna. Pojęcie indukowanego przez czynniki drażniące zapalenia śluzówki nosa może być postrzegane jako pojęcie fenotypu zawierające nie tylko podfenotyp IR, ale również pokrywa się z fenotypem zawodowego nieżytu nosa, jak również innymi jednostkami nieżytu nosa. IR prawdopodobnie obejmuje szereg dodatkowych podfenotypów i endotypów, co stwarza pilną potrzebę dalszych systematycznych badań [4].

Hormonalny nieżyt nosa

Ten typ nieżytu nosa może występować w okresie ciąży, ale również może być związany z cyklem miesięczkowym, z niedoczynnością tarczycy, co może stanowić podstawę dalszego podziału na kolejne podfenotypy. Zwiększone stężenie estrogenów może prawdopodobnie powodować przekrwienie błony śluzowej nosa, choć nie zostało to jeszcze ostatecznie ustalone. Inne potencjalne endotypy mogą obejmować rozszerzenie naczyń krwionośnych przez wzrost beta-estradiolu i progesteronu, które mają wpływ na receptory H1 błony śluzowej i funkcję eozynofilów. Nieżyt ciążowy jest fizjologiczny, odwracalny i nie wymaga leczenia farmakologicznego. Stwierdza się głównie przekrwienie błony śluzowej nosa podczas ostatnich 6 tygodni ciąży i do 2 tygodni po porodzie. Innym podfenotypem może być nieżyt nosa związany z akromegalią, co jest prawdopodobnie związane z podwyższonym poziomem hormonu wzrostu powodującego przerost błony śluzowej nosa – nie jest jeszcze jednak dobrze udokumentowany [17].

Smakowy (pokarmowy) nieżyt nosa

Pokarmy mogą wywołać objawy nieżytu nosa jako część ogólnej IgE-zależnej reakcji alergicznej. Jednakże, mogą również być rozpatrywane jako podfenotyp niealergicznego, nieinfekcyjnego nieżytu nosa – nieżyt nosa smakowy. Objawy mogą pojawić się w każdym wieku, występują po spożyciu niektórych (często gorących i pikantnych) pokarmów [18]. Smakowy nieżyt nosa jest dalej klasyfikowany na endotypy: pourazowy, pozabiegowy, towarzyszący neuropatii nerwów czaszkowych oraz idiopatyczny (występuje najczęściej w populacji ogólnej).

Polekowy nieżyt nosa

Leki mogą wywoływać objawy nieżytu nosa w ramach uogólnionej IgE-zależnej reakcji alergicznej. Polekowy nieżyt nosa można podzielić na cztery podtypy związane z systemowym leczeniem: typ zapalenia miejscowego, typ neurogeny, typ idiopatyczny i *rhinitis medicamentosa*.

Rhinitis medicamentosa to odrębny fenotyp spowodowany przez nadmierne używanie donosowych preparatów zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa. Z uwagi na nieograniczoną dostępność leków alfa-adrenergicznych ten typ polekowego nieżytu nosa jest bardzo rozpowszechniony. Zaleca się stosowanie wyżej wymienionego leczenia nie dłużej niż 5 dni, a przy powtórny użyciu tych leków kilkudniowe przerwy. Jednoczesne stosowanie donosowych glikokortykosteroidów może zapobiec wystąpieniu tego problemu.

Typ zapalenia miejscowego jest często spowodowany przez aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne i jego przykładem jest choroba dróg oddechowych zaostrzana przez aspirynę (*aspirin exacerbated respiratory disease*, AERD), nazywana również chorobą układu oddechowego zaostrzaną przez NLPZ (NERD). Zgodnie z powszechnie akceptowaną hipotezą Szczeklika w patogenezie przyjmuje się hamowanie cyklooksygenazy-1 (COX-1) i nadprodukcję leukotrienów cysteinylowych z wtórną aktywacją komórek układu immunologicznego, szczególnie eozynofilów i mastocytów [19]. Do diagnozowania objawów nadwrażliwości dróg oddechowych na aspirynę może być stosowany, alternatywnie do próby prowokacji doustnej, test prowokacji donosowej aspiryną (mechanizm niezależny od IgE) [4].

Typ neurogeny jest zależny od efektów naczyniowych antagonistów alfa- i beta adrenergicznych, które obniżają aktywność współczulną (klonidyna, guanetydyna, doksazosyna, metyldopa, itd.), jak również przez selektywne inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, vardenafil, itd.).

Typ idiopatyczny jest wywoływany przez kilka różnych klas leków (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery kanału wapniowego, leki przeciwpsychotyczne) na drodze obecnie niejasnych mechanizmów [4].

Nieżyt nosa u osób starszych

Nieżyt nosa osób starszych (starcze zapalenie błony śluzowej nosa) klinicznie charakteryzuje się jasnym wyciekaniem z nosa, nie związanym ze specyficznymi czynnikami wyzwalającymi i jest uważany za wynik cholinergicznego nadreaktywności. Chociaż patofizjologia nie jest jasna, zaangażowane w rozwój mogą być zmiany w tkance łącznej związane z wiekiem (zanik kolagenu, osłabienie chrząstki przegrody nosa) i/lub niewystarczające unaczynienie, co prowadzi do zmniejszonego ukrwienia nosa [16].

Zanikowe zapalenie błony śluzowej nosa

Zanikowe zapalenie błony śluzowej nosa jest klasyfikowane jako pierwotne lub wtórne, z endotypem występującym głównie u osób zamieszkujących strefy o ciepłym klimacie. Ten typ charakteryzuje się atrofią błony śluzowej nosa i gruczołów i często z kolonizacją bakteryjną. Wtórny endotyp ma podobną manifestację kliniczną, ale powodowany jest przez chirurgiczne usunięcie tkanki, oraz lub przewlekłe choroby ziarniniakowe. W wywiadzie chorzy często zgłaszają upośledzenie lub brak węchu. Inne cechy to zanik błony śluzowej,

cuchnący zapach, strupy, brak ograniczeń drożności w badaniu przy odczuwanej przez pacjenta blokadzie nosa [16].

Nieżyt nosa zawodowy

Ta postać powstaje w wyniku narażenia w miejscu pracy na czynniki unoszące się w powietrzu, których charakter określa dalszą klasyfikację. Nieżyt nosa zawodowy może mieć cechy jednego lub obu fenotypów: alergicznego i niealergicznego nieżytu nosa. Niealergiczny zawodowy nieżyt nosa dalej jest dzielony na:

- indukowany czynnikami drażniącymi, związany z zapaleniem neutrofilowym, uważany za neurogeny,
- nieżyt nosa z uszkodzeniem błony śluzowej (*corrosive rhinitis*), na skutek narażenia na wysokie stężenie toksycznych gazów chemicznych, z rozsianym uszkodzeniem śluzówki.

Zawodowy ANN wywołany jest związkami chemicznymi o dużym ciężarze cząsteczkowym, jest IgE-zależny i charakteryzuje go eozynofilowe zapalenie śluzówki. Jeśli jest wywołany przez związki chemiczne o niskim ciężarze cząsteczkowym może zawierać endotypy, w których pośredniczy odpowiedź IgE-zależna lub IgE-niezależna. W niektórych formach zawodowego nieżytu nosa prowokacja podejrzanym czynnikiem drażniącym może być znaczącą pomocą diagnostyczną (nosowe próby prowokacji są uważane za złoty standard w diagnostyce zawodowego nieżytu nosa) [20].

Neurogeny endotyp nieżytu nosa

Ten endotyp może stanowić określenie zbiorcze obejmujące część idiopatycznych zapaleń błony śluzowej nosa, smakowych nieżytów nosa i innych fenotypów z silną komponentą neurologiczną. Błona śluzowa nosa jest pod kontrolą układu nerwowego, wszystkie objawy NN mogą pojawić się po stymulacji nerwowej. Jak wspomniano, w różnych fenotypach nieżytu nosa nadreaktywność błony śluzowej nosa może być wynikiem przewlekłego zapalenia (jak w ANN), ale może również wynikać z przewlekłej stymulacji czynnikami drażniącymi lub powstać na idiopatycznym podłożu. Neuronalna nadreaktywność teoretycznie może obejmować różne elementy układu nerwowego, jak funkcja doprowadzających czuciowych zakończeń nerwowych, przywspółczulnych włókien dośrodkowych i odruchów przywspółczulnych (głównie kontrolujących gruczoły nosa) oraz układu współczulnego (kontroluje przede wszystkim anastomozy tętniczo-żylnie oraz poszerzanie naczyń). Dodatkowym aspektem nadreaktywności neuronalnej może być uwalnianie zwiększonej ilości neuropeptydów zapalnych przez zakończenia nerwów czuciowych prowadzące do zapalenia neurogenego. Upośledzenie funkcji jednego lub więcej z tych mechanizmów może podtrzymywać rozwój ANN, idiopatycznego NN, smakowego NN, lub niektórych postaci zawodowego NN. Aktualnie w trakcie badań jest udział przejściowego receptora waniłoidowego w patomechanizmie NN [21].

Próby prowokacji donosowej czynnikiem nieswoistym, np. zimnym, suchym powietrzem, stymulującym wrażliwe na kapsaicynę nerwy czuciowe i wyzwalające reakcje nadreaktywności mogą być rozstrzygające w rozpoznaniu niektórych fenotypów. Takie fenotypy mogą zatem być związane z odrębnym, ale jeszcze niecałkowicie scharakteryzowanym endotypem. Znaczna część idiopatycznego zapalenia błony śluzowej nosa może być zaliczona do tej kategorii.

Fenotypy nieżytu nosa u niemowląt

Aktualne wytyczne, takie jak np. ARIA dysponują bardzo ograniczoną informacją na temat nieżytu nosa w okresie niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie, ze względu na brak badań w tej grupie wiekowej. Nieżyt nosa w najmłodszej grupie wiekowej nie był dotąd tak intensywnie badany jak np. astma oskrzelowa czy AZS. Mogło to wynikać z przekonania, że ANN jest jednym z późniejszych przejawów atopii i nie odgrywa istotnej roli w pierwszych miesiącach życia. Cieszy fakt, że w ostatnich latach coraz więcej uwagi skupia się na ocenie nieżytu nosa u najmłodszych dzieci. Badania przekrojowe niemowląt w Singapurze przeprowadzone w 2005 r. wykazały, wysoką częstość występowania nieżytu nosa (42,7%) w pierwszych dwóch latach życia [22]. Może to sugerować, w przeciwieństwie do akceptowanego modelu marszu alergicznego zakładającego występowanie ANN w późniejszym okresie życia, że może on rozpoczynać się w okresie niemowlęcym, przynajmniej w podgrupie dzieci z atopią. Trudności w rozpoznawaniu ANN w najmłodszej grupie wiekowej mogą wynikać z tego, że trudno go odróżnić od nawracającego infekcyjnego zapalenia błony śluzowej nosa.

Problem częstości występowania ANN był badany także w grupie 1850 niemowląt kohorty PARIS-Study [23]. Częstość występowania objawów ANN w tej grupie wiekowej wynosiła 9,1%. Wyniki badania potwierdzają hipotezę, że ANN może rozpoczynać się przed 18 miesiącem życia. Alergiczną przyczynę nieżytu błony śluzowej nosa należy brać pod uwagę szczególnie u niemowląt z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii, a także z indywidualnymi cechami atopii, w szczególności z eozynofilią we krwi oraz uczuleniem na alergeny wziewne.

W niedawno opublikowanej pracy przedstawiono wyniki badań, które miały na celu ocenę nieżytu nosa u dzieci w pierwszych 18 miesiącach życia, związek nieżytu nosa z innymi objawami atopii oraz znaczenie infekcji wirusowych w wywoływaniu objawów NN [24]. W tym badaniu wykazano wysoki wskaźnik częstości występowania nieżytu nosa wynoszący 32,1%. Pacjenci byli poddawani ocenie za pomocą kwestionariusza do 18 miesiąca życia w odstępach 3-miesięcznych co oceniającego nasilenie objawów nieżytu nosa trwającego przynajmniej 2 tygodnie i obejmującego wizyty miesięczne w celu zidentyfikowania przedłużających się lub nawracających objawów nieżytu nosa (całkowity czas trwania ≥ 4 tygodni). Podczas wizyt pobierano wymaz z przedniej części nosa na badanie wirusologiczne metodą PCR. Zidentyfikowano 16 wirusów: ludzkie rinowirusy HRV, wirusy grypy typ A i typ B, RSV A i B, ludzki metapneumowirus, adenowirus i bocavirus, wirus paragrypy 1-4, koronawirusy OC43, NL63, HKU1 i 229E. Wymazy analizowano w podgrupie 32 pacjentów z nawracającym/przedłużającym się nieżytem nosa i w podgrupie kontrolnej (również 32 pacjentów bez objawów nieżytu nosa i świszczącego oddechu). Punktowe testy skórne z wybranymi alergenami zostały przeprowadzone w 18 miesiącu życia. W wyniku badania ustalono, że nawracający/przedłużający się nieżyt nosa był w znacznym stopniu związany z wywiadem atopowym u rodziców oraz chorobami współistniejącymi takimi jak AZS oraz epizodami świszczącego oddechu. Tylko 20,7% pacjentów z nawracającym nieżytem nosa było uczulonych na co najmniej jeden z testowanych alergenów, co oznacza, że większość przypadków nieżytu nosa miała charakter nieatopowy. Obserwacje te wskazują, że AZS, epizody świszczącego oddechu i nieżyt

nosa mogą współistnieć nawet w przypadku braku tła alergicznego, co jest to zgodne z obserwacjami badań kohortowych populacji europejskiej [25]. Innym wy tłumaczeniem tego faktu mogą być fałszywie ujemne wyniki punktowych testów skórnych lub założenie, że fenotypy kliniczne nieżyty nosa poprzedziły rozwój uczulenia atopowego. Częstotliwość identyfikacji wirusów podczas planowych wizyt kwartalnych nie różniła się pomiędzy grupą z nawracającym/przewlekającym się nieżytem nosa a grupą kontrolną. Analizie poddano łącznie 205 próbek wymazów pobranych od 32 pacjentów grupy z przedłużającym się/nawracającym nieżytem nosa i 215 próbek od 32 pacjentów z grupy kontrolnej. Najczęściej identyfikowanym wirusem był wirus HRV, wykryty w 14,1% wymazów z grupy badanej i 12,6% z grupy kontrolnej. Zauważono jednak, że u dzieci z nawracającym nieżytem nosa niemowlęta zakażone wirusem HRV miały wyższy wskaźnik świstów (31,6%) niż niemowlęta bez laboratoryjnych cech infekcji HRV (17%). Na podstawie oceny kwartalnych kwestionariuszy zaobserwowano trend wzrostowy wraz z wiekiem nasilenia się objawów przedłużającego się/nawracającego nieżyty nosa w każdym kwartalnym badaniu. Zaburzenia snu oraz niewielkie trudności w karmieniu wykazano odpowiednio w 71,7% oraz 58% przypadków pacjentów w grupie z przedłużającym się/nawracającym nieżytem nosa. Ciężkie zaburzenia snu (praktycznie brak snu, częste nocne wybudzanie się ze snu) oraz zaburzenia karmienia zostały odnotowane odpowiednio wśród 17,4% i 8,7% pacjentów. Wyniki te zwracają uwagę na znaczący wpływ nieżyty nosa na jakość życia dzieci w wieku przedszkolnym i potrzebę pogłębienia badań w tej grupie wiekowej.

Leczenie nieżytów nosa

Właściwe rozpoznanie przyczyn nieżyty nosa często stwarza trudności, lecz jest niezwykle ważne dla zastosowania odpowiedniego leczenia i poprawienia jakości życia pacjenta. Leki stosowane w leczeniu nieżytów nosa różnią się wskazaniami i skutecznością w różnych fenotypach. Celem kompleksowego leczenia nieżyty nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia i zapobieganie powikłaniom.

Glikokortykosteroidy donosowe (dnGKS)

DnGKS są najskuteczniejszymi lekami w terapii ANN. Wpływają na wszystkie jego objawy, łagodząc również objawy ze strony oczu. Są bardzo skuteczne zwłaszcza w zniesieniu blokady przewodów nosowych. Redukują też kichanie, świąd, ilość wydzieliny z nosa, wpływają na poprawę węchu. Leki z tej grupy są skuteczniejsze od terapii doustnymi lekami przeciwhistaminowymi H1, antagonistami receptora leukotrienowego (LTRA), jak i od terapii złożonej z obu tych leków. Są też przydatne w fenotypach PZZP z obecnością polipów i bez. Uważa się, że mogą być również skuteczne w leczeniu NARES. Istnieją doniesienia sugerujące, że dnGKS są właściwe dla leczenia *rhinitis medicamentosa*, które jest odporne na leczenie przyczynowe polegające na odstawieniu leków zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa.

Doustne leki przeciwhistaminowe (LPH1 p.o.)

Histamina jest głównym mediatorem wczesnej reakcji błony śluzowej nosa na alergen. Leki z tej grupy zmniejszają objawy wywołane przez histaminę, czyli świąd, kichanie, obfite wydzielanie, jak też objawy spojówkowe. W leczeniu ANN znajdują zastosowanie leki przeciwhistaminowe II generacji,

które cechuje silna H1 selektywność receptora, minimalny potencjał sedacji, słabe działanie antycholinergiczne, szybki początek i długi okres półtrwania. Leki przeciwhistaminowe I generacji nie są zalecane z uwagi na dobrze udokumentowane działania niepożądane.

Donosowe i dospojówkowe leki przeciwhistaminowe (LPH1 dn)

Azelastyna i olopatadyna są co najmniej tak samo skuteczne, jak doustne leki antyhistaminowe w ANN, jednak mniej skuteczne niż dnGKS. Azelastyna, która w Polsce jest dostępna w postaci donosowej i dospojówkowej, jest skuteczna w leczeniu idiopatycznego (naczynioruchowego) zapalenia błony śluzowej nosa. LPH1 dn mogą być również przydatne w leczeniu zawodowego nieżyty nosa.

Połączenie dnGKS i LPH1 dn

Połączenie w jednym preparacie dnGKS i LPH1 dn wykazało dodatkowe korzyści w sytuacji, gdy podanie jednego leku jest niewystarczające. Nowa kombinacja terapii azelastyną i propionianem flutikazonu (MP29-03) jest obiecującym leczeniem pierwszego rzutu stosowanym w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego ANN. Lek złożony z dnGKS i LPH1 dn cechuje się wysokim bezpieczeństwem i jest zarejestrowany do leczenia ANN w Europie od 12 roku życia, a w USA od 6 roku życia. Jak wykazała ostatnio opublikowana w sierpniu 2015r. analiza danych klinicznych, jest to pierwszy nowy lek donosowy, który zapewnia wyższe korzyści kliniczne w leczeniu ANN niż dotychczas stosowane w monoterapii donosowe glikokortykosteroidy [26].

Antagoniści receptora leukotrienowego (LTRA)

Montelukast cechuje się podobną skutecznością jak doustne LPH1, a połączenie z doustnym LPH1 może mieć dodatkowo niewielki pozytywny wpływ. U pacjentów z nieżytem nosa i astmą montelukast może być korzystniejszy niż LPH1 p.o. ze względu na potencjalny korzystny wpływ na przebieg obu schorzeń. LTRA mogą wywierać korzystny wpływ jako lek alternatywny lub dodatkowy w leczeniu polipów nosa oraz w kontrolowaniu nosowych objawów AERD.

Kromony donosowe

Z uwagi na konieczność częstego podawania (4-6 razy na dobę) oraz dostępność skuteczniejszych leków kromony są obecnie rzadko stosowane. Ich działanie polega na stabilizacji błony komórki tucznej i zapobieganiu jej degranulacji. Kromony nie wywierają żadnego wpływu na już uwolnione mediatory reakcji zapalnej. Zaleca się rozpoczęcie stosowania kromonów na 2-4 tygodnie przed rozpoczęciem spodziewanej ekspozycji alergenowej ze względu na ich opóźniony początek działania.

Leki stosowane doraźnie

W sytuacji, gdy dominującym objawem jest niedrożność nosa można rozważyć krótką, doraźną terapię doustnymi lekami adrenergicznymi (pseudoefedryna, fenylefryna). Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa istnieją ograniczenia w zaleceniach ich stosowania: nie należy stosować ich u małych dzieci, zachować ostrożność u osób dorosłych >60 roku życia, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia. Środki te nie powinny być stosowane długotrwale.

W przypadku ciężkiej niedrożności nosa można zastosować krótko (maksymalnie kilka dni) donosowe leki zmniejszających przekrwienie błony śluzowej (alfa-mimetyki), do których należą fenylefryna, oksymetazolina, ksylometazolina. Leki z tej grupy mogą być stosowane doraźnie w każdym fenotypie nieżytu nosa, gdzie dominującym objawem jest przekrwienie. ARIA sugeruje, by u dzieci przedszkolnych nie stosować tych preparatów.

Donosowe leki antycholinergiczne. Jeśli dominującym objawem jest wyciek z nosa pod uwagę może być brany bromek ipratropium. Lek ma ograniczoną wartość dla kontroli kichania lub niedrożności nosa, jest natomiast skuteczny w większości fenotypów związanych ze zwiększonym wyciekaniem z nosa (neurogeny endotyp nieżytu nosa, nieżyt nosa osób starszych z dominującym wyciekaniem, idiopatyczny nieżyt nosa, smakowy nieżyt nosa i w wycieku z nosa indukowanym zimnym powietrzem). Ipratropium wywiera korzystne działanie w połączeniu z doustnymi LPH1 i GKS.

Doustne glikokortykosteroidy (GKS p.o.). Krótkie leczenie glikokortykosteroidami doustnymi może pomóc rozwiązać poważne niepoddające się leczeniu objawy ANN. GKS p.o. powinny być stosowane w ostateczności, jako ostatnia metoda leczenia w okresie objawów opornych na wszystkie inne metody terapeutyczne. Można rozważyć zastosowanie GKS p.o. w okresie odstawienia miejscowych leków obkurczających błonę śluzową nosa, gdy objawy odstawienia powodują znaczne efekty z odbicia. Glikokortykosteroidy doustne mogą być również użyteczne w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa. Leki te odgrywają większą rolę w przewlekłym leczeniu chorób układowych, przebiegających z objawami ze strony nosa, takich jak EGPA (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, dawniej zespół Churgas-Strauss) czy *polichondritis*.

Roztwór NaCl. W większości fenotypów nieżytu nosa leczeniem wspomagającym oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, usuwanie antygenów i mediatorów zapalnych oraz mającym działanie ochronne na śluzówkę jest płukanie izotonicznym lub hipertonicznym roztworem soli fizjologicznej. Płukanie nosa jest podstawą leczenia zanikowego nieżytu nosa oraz wywiera korzystne działanie w PZZP, jak również w przypadku objawów nosowych mukowiscydozy.

Piśmiennictwo

1. Vuurman EF, Vuurman LL, Lutgens I, Kremer B. Allergic rhinitis is a risk factor for traffic safety. *Allergy* 2014; 69: 906-12.
2. Samoliński B, Sybilski A, Raciborski F i wsp. Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. *Alergia* 2009; 2: 41-4.
3. Grzanka A, Jarzab J, Śliwińska-Kowalska M i wsp. Wątpliwości nomenklaturowe i klasyfikacyjne niealergicznego nieżytu nosa. *Otolaryngologia* 2010; 9: 45-9.
4. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P i wsp. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015; 70: 474-94.
5. Giavina-Bianchi P. Defining phenotypes in rhinitis: A step toward personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 151-2.
6. Akdis CA, Bachert C, Cingi C i wsp. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1479-90.
7. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW i wsp. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence* 2011; 2: 445-59.
8. Mazurek E, Kurzawa R, Mazurek H. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci. *Terapia* 2014; 11: 31-43.
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
10. Rotiroto G, Roberts G, Scadding GK. Rhinitis in children: Common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 103-10.
11. Bohle B, Radakovics A, Jahn-Schmidt B. Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1 the major allergen in celery: evidence at T cell level. *Eur J Immunol* 2003; 33: 3303-10.
12. Rapijko P, Lipiec A. Wybrane aspekty alergii krzyżowej. *Alergoprofil* 2006; 2: 11-15.
13. Panaszek B, Szmagierowski W. Źródła alergenów reagujących krzyżowo i ich znaczenie kliniczne. *Alergia* 2010; 4: 32-8.

14. Rondon C, Campo P, Zambonino MA i wsp. Followup study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: 1026-31.
15. Rondon C, Blanca-Lopez N, Aranda A i wsp. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1069-71.
16. Kaliner M. Classification of Nonallergic Rhinitis Syndromes With a Focus on Vasomotor Rhinitis, Proposed to be known henceforth as Nonallergic Rhinopathy. *WAO J* 2009; 2: 98-101.
17. Ellegard EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26: 149-59.
18. Waibel KH, Chang C. Prevalence and food avoidance behaviors for gustatory rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 200-5.
19. Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 339-42.
20. Nozad CH, Michael LM, Betty Lew D, Michael CF. Non-allergic rhinitis: a case report and review. *Clin Mol Allergy* 2010; 8: 1.
21. Bernstein JA. Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 410-16.
22. Tan TN, Lim DL, Lee BW, Van Bever BH. Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 151-6.
23. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L i wsp. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the Paris study birth cohort. *Allergy* 2011; 66: 214-21.
24. Hardjojo A, Goh A, Shek LPC i wsp. Rhinitis in the first 18 months of life: exploring the role of respiratory viruses. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 25-33.
25. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I i wsp. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 131-40.
26. Berger WE, Meltzer EO. Intra nasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: 273-82.
27. Kowalski ML, Rogala B. Immunoterapia alergenowa. Łódź, Mediton, 2012.
28. Burks AW, Calderon MA, Casale T i wsp. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-96.