

Modyfikacja środowiska w prewencji alergii

KRZYSZTOF BUCZYŁKO

NZOZ Centrum Alergologii w Łodzi

Środowisko przyrodnicze znajduje się w ciągłej interakcji z człowiekiem [1]. Pojawia się coraz więcej kontrowersji, czy eliminacja alergenów lub redukcja ekspozycji mogą obniżyć ryzyko choroby alergicznej. W ujęciu tradycyjnym szczególne znaczenie miała minimalizacja ekspozycji alergicznej, a obecnie – wytworzenie tolerancji na swoisty alergen [2]. Jedną z możliwości genetycznej modyfikacji (GM) jest redukcja alergenów przez supresję genów. (GM-gst) w jabłku. Dokonano też eksperymentalnie GM-gst dla eliminacji alergenów pyłku ambrozji i ryżu, jak również dla 5-ciofoldnego obniżenia zawartości alergenów w ziarnach ryżu [3]. Metodą wyciszania genów wyprodukowano transgeniczną soję, w której ziarnach wyeliminowano dominujący dla człowieka alergen P34/Gly m Bd 30k [2]. Opisa- no także użycie GM-gst do redukcji alergenów krewetek, a także obniżenia głównego alergenu kota domowego Fel d 1 [2]. Jednocześnie nie odnotowano dotychczas żadnych reakcji alergicznych związanych z żywnością GMO obecną na rynku. Należy uznać, że GM oparte o biotechnologię nie niosą ryzyka natychmiastowej alergii pokarmowej, poza tym, jaki istnieje przy żywności nie GM [1]. Poszukuje się, wykorzystując techniki inżynierii genetycznej, odmian hypoalergicznych z "wyciszonymi" alergenami białkowymi (Mal d 1, Mal d 3). Potwierdzono, także we własnych badaniach, że odmiennie uczulają różne odmiany jabłek [4]. Obserwowano obniżenie ekspresji genu Mal d 1 od 250 do 10 000 razy, w stosunku do niemodyfikowanych odpowiedników [5].

Opracowano szanse wytwarzanie linii pszenicy zawierających gliadyny o obniżonej alergenicności drogą: przeniesienia genów warunkujących białka gliadynowe z niektórych gatunków dzikich do pszenic uprawnych; identyfikacji, a następnie kumulacji w obrębie jednego genotypu słabiej alergizujących białek gliadynowych, identyfikacji genotypów o podwyższonej zawartości i efektywności systemu tiorredoksyny [1]. Mechanizm interferencji RNA został wykorzystany do uzyskania ziemniaka Amflora, rośliny dopuszczonej do uprawy w Unii Europejskiej [2].

Piśmiennictwo:

1. Helm RM. Food biotechnology: is this good or bad? Implications to allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6 Suppl 3): 90-8.
2. Herman EM. Genetically modified soybeans and food allergies. *J Exp Bot* 2003; 54: 1317-9.
3. Glissen LJ, Bolhaar ST, Matos CI, et al. Silencing the major apple allergen Mal d 1 by using RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 364-9.
4. Wagner A, Szwed A, Buczyłko K, Wagner W. Allergy to apple cultivars among patients with birch pollinosis and oral allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 399-404.
5. Krath BN, Eriksen FD, Pedersen BH, et al. Anti-allergy GM apples. Development of hypo-allergenic apples: silencing of the major allergen Mal d 1 gene in 'Elstar' apple and the effect of grafting. *J Hort Sci Biotech* 2009; ISAFRUIT issue: 52-7.

Wytwarzanie tolerancji alergicznej jako prewencja pierwotna

HANNA SZAJEWSKA

Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W zależności od regionu świata na choroby alergiczne cierpi 10-30% populacji, a zwiększenie liczby zachorowań obserwuje się również tam, gdzie wcześniej choroby te nie stanowiły problemu. Dane naukowe wskazują, że częstość występowania chorób alergicznych zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych może w istotnym stopniu zależeć od sposobu żywienia w okresie niemowlęcym. Stąd zainteresowanie metodami zapobiegania alergii poprzez modyfikacje dietetyczne.

Karmienie piersią

Rola karmienia piersią w zmniejszeniu ryzyka chorób alergicznych pozostaje kontrowersyjna. Pomimo tego wytyczne są zgodne, że podstawą żywienia w pierwszych miesiącach życia jest karmienie piersią. Celem, do którego należy dążyć jest wyłączenie karmienia piersią przez pierwszych 6 miesięcy życia dziecka (26 tygodni; do początku 7. miesiąca życia), a minimum przez pierwsze 4 miesiące (17 tygodni; do początku 5. miesiąca życia) [1].

Hydrolizaty białka

Zgodnie z większością aktualnych wytycznych w przypadku dzieci z rodzin obciążonych ryzykiem alergii (tzn. z chorobą atopową potwierdzoną u jednego lub obojga rodziców i/lub rodzeństwa), które nie mogą być karmione wyłącznie piersią, zalecane jest podawanie preparatów o potwierdzonej obniżonej alergenicności. Stosowanie ich zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób alergicznych, głównie atopowego zapalenia skóry [2-4]. Istnieją jednak również odmienne opinie, zgodnie z którymi nie ma przekonujących danych odnośnie stosowania hydrolizatów białka w zapobieganiu alergii [5-7].

Pokarmy potencjalnie alergizujące

W 2016 roku opublikowana została metaanaliza badań z randomizacją, której celem była ocena wpływu czasu wprowadzania pokarmów uzupełniających na ryzyko wystąpienia alergii. Wczesne (pomiędzy 4. a 6. mż), w porównaniu z późniejszym, wprowadzanie jaja kurzego zmniejszało o ok. 71% ryzyko wystąpienia alergii na jajo kurze. Również wczesne (rozpoczynając od 4.-11. mż.), w porównaniu z późniejszym, wprowadzanie orzeszków ziemnych zmniejszało ryzyko ich nietolerancji. Prewencyjny efekt wykazano także przy wczesnym wprowadzaniu ryby. Wczesne wprowadzanie glutenu nie miało natomiast wpływu na ryzyko wystąpienia celiakii [8].

Aktualne wytyczne europejskie

Zgodnie z aktualnym (2017) stanowiskiem Komitetu Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) rozpoczęcie wprowadzania pokarmów uzupełniających zaleca się po ukończeniu 4. miesiąca życia (17. tygodnia życia; początek 5. miesiąca życia), ale nie później niż przed ukończeniem 26. tygodnia życia (początek 7. miesiąca życia). Tak szeroki przedział czasowy sprawia, że możliwe jest wyłączenie karmienia piersią przez pełne 6 miesięcy życia dziecka. Zaleca się kontynuację karmienia piersią podczas wprowadzania pokarmów uzupełniających. Unikanie lub odraczanie

wprowadzania pokarmów potencjalnie uczulających, nie wpływa na zmniejszenie częstości występowania alergii, zarówno u niemowląt z grupy ryzyka wystąpienia alergii, jak i u nieobciążonych takim ryzykiem. Pokarmy potencjalnie alergizujące mogą być wprowadzane tak jak inne pokarmy uzupełniające, czyli w dowolnym czasie po ukończeniu 4. miesiąca życia. W grupach ryzyka wystąpienia alergii na orzeszki ziemne (ciężka egzema i/lub alergia na jajo) należy rekomendować wczesne (rozpoczynając od 4.-11. mż.) wprowadzanie orzeszków ziemnych (po konsultacji specjalistycznej) [1]. Podobne jest aktualne (2017) stanowisko ekspertów amerykańskich [9]. W Polsce uzasadniona byłaby wcześniejsza dyskusja, aby rozważyć wszystkie argumenty za i przeciw wczesnemu wprowadzaniu orzeszków ziemnych do diety niemowląt. W odróżnieniu od Wielkiej Brytanii, w której przeprowadzono najważniejsze badania (LEAP i LEAP-On), w Polsce alergia na orzeszki ziemne nie jest istotnym problemem. Orzeszki ziemne nie wchodzi w skład typowej diety niemowlęcej. Eksperti zwracają uwagę, że nie wiemy, jakie mogą być konsekwencje zmiany przyzwyczajęń żywieniowych.

Piśmiennictwo:

1. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 119-32.
2. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590-601.
3. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.
4. Chan ES, Cummings C, Canadian Paediatric Society, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: a joint position statement of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology and the Canadian Paediatric Society. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 45.
5. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i974.
6. www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIAGuidelines_infant_feeding_and_allergy_prevention.pdf.
7. di Mauro G, Bernardini R, Barberi S, et al. Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Paediatrics. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 28.
8. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1181-92.
9. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allerg Clin Immunol* 2017; 139: 29-44.

Kiedy i jak ocenić skuteczność immunoterapii alergenowej w praktyce

BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Istotą mechanizmu swoistej immunoterapii alergenowej jest indukcja tolerancji immunologicznej na alergeny, które są przyczyną choroby alergicznej. Od czasu wprowadzenia tej metody leczenia alergii obserwujemy dynamiczny rozwój badań, które dostarczają coraz więcej danych o złożonym mechanizmie immunoterapii. Immunoterapia oddziałuje supresyjnie na nadmierną aktywność odpowiedzi typu Th2, która jest cechą alergii atopowej. Leczenie to ma działanie immunomodulujące, koryguje spaczony w atopii reakcje odpornościowe. Dlatego też skuteczność immunoterapii powinna być oceniana w aspekcie immunologicznym, ponieważ leczenie to zmienia korzystnie profil immunologiczny chorego.

Immunoterapia oddziałuje również supresyjnie na przewlekłe zapalenie alergiczne i nadreaktywność tkanek co bezpośrednio przekłada się na wygaszanie objawów alergii. Tym niemniej, pomimo poznania wielu materialnych wyznaczników odporności mających znaczenie w mechanizmie alergii atopowej i zmieniających się pod wpływem immunoterapii, nie udowodniono przydatności żadnego z tych parametrów jako wskaźnika skuteczności leczenia w praktyce klinicznej w odniesieniu do pojedynczego chorego. Dlatego też w ocenie skuteczności immunoterapii alergenowej posługujemy się oceną kliniczną, indeksem objawy/leki zróżnicowanym w zależności od rodzaju choroby alergicznej. Metody te powinny być stale doskonalone, powinny uwzględniać nie tylko ocenę statyczną, ale również kliniczną, odnosić się do indywidualnej sytuacji chorego. Wymagają standaryzacji jak również wiarygodnego systemu oceny ekspozycji alergenowej.

Dynamiczny rozwój badań naukowych pozwala na coraz głębsze poznawanie mechanizmu immunoterapii co, być może, umożliwi w przyszłości monitorowanie skuteczności immunoterapii na podstawie parametrów immunologicznych.

Piśmiennictwo:

1. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
2. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854-67.
3. Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 636-43.

Przyspieszone schematy immunoterapii alergenowej

ANDRZEJ BOŹEK

Katedra i Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Immunoterapia alergenowa (AIT), jako powszechna i efektywna metoda leczenia wybranych chorób Ig-E zależnych, budzi nadal stałe zainteresowania badawcze. Poszukiwania te koncentrują się na tworzeniu nowych preparatów alergenowych, poszukiwaniu nowych dróg ich podania, a także na optymalizacji procedury leczenia. W ramach tej ostatniej należy wymienić wypracowywanie nowych protokołów podawania dostępnych szczepionek. Poza najbardziej rozpowszechnioną, ale też najlepiej zbadaną, immunoterapią konwencjonalną dostępne są przyspieszone schematy AIT. Największą wiedzą na ten temat dysponujemy w AIT na jady owadów błonkoskrzydłych. Obecnie rozpowszechnione metody podawania preparatów alergenowych w sposób szybki lub ultra szybki są efektywne i bezpieczne w tego typu alergii. Pozwalają one na istotne skrócenie czasu leczenia wstępnego co umożliwia szybkie uzyskanie zabezpieczenia pacjenta przed reakcjami systemowymi po użądleniu.

Daleko mniej informacji mamy w zakresie podobnych przyspieszonych schematów w odczulaniu na alergeny zwierne i to zarówno dla immunoterapii iniekcyjnej, jak i podjęzykowej. Pierwsze próby stosowania tego typu terapii jako zgrupowanej (*cluster*) wiązały się wprawdzie z przyspieszonym kursem leczenia ale też z większymi objawami niepożądanymi w trakcie AIT. Dopiero zastosowanie schematów przyspieszonych podobnych do tych stosowanych w alergii na jady owadów zwiększyło bezpieczeństwo takiego postępowania przy zachowanym dobrym efekcie. Przykładem tego są pojedyncze doniesienia dotyczące takiej terapii w przypadku alergii na pyłki traw, brzozy czy roztoczy kurzu domowego. Obecnie spotykamy rekomendacje umożliwiające skrócenie czasu leczenia wstępnego alergoidem zawierającym alergeny pyłków traw lub brzozy. Pojedyncze prace dokumentują również możliwość podawania tego typu szczepionek w trybie ultra szybkim, podobnym do tego stosowanego w alergii na jady owadów z zachowaniem podobnego profilu bezpieczeństwa. Jednak niedostatek badań spełniających kryterium podwójnie ślepej próby każe stosować te przyspieszone schematy leczenia z dużą dozą ostrożności i tylko w doświadczonych ośrodkach z wysoko wykwalifikowanym personelem medycznym szczególnie w trybie leczenia ambulatoryjnego.

Witamina D

PAWEŁ MAJAK

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W ciągu ostatnich dziesięcioleci, równoległe do epidemii chorób, u podłoża których leży dysregulacja immunologiczna, obserwujemy narastającą częstość niedoboru witaminy D.

Wykazano przekonujący związek pomiędzy surowiczym stężeniem 25OHD występowaniem wielu chorób alergicznych. Szereg badań epidemiologicznych i obserwacyjnych potwierdza związek pomiędzy niedoborem witaminy D, a częstszym występowaniem i gorszym przebiegiem przewlekłych chorób układu oddechowego takich jak astma czy POChP. Najsilniejszy wydaje się związek pomiędzy niedoborem witaminy D, a podatnością na infekcje dróg oddechowych, które są najważniejszą przyczyną zaostrzeń astmy, szczególnie u dzieci. Próbując jednak podsumować wyniki badań podstawowych trudno jest jednoznacznie wskazać pojedynczy szlak immunologiczny/molekularny, który odpowiedzialny jest za biologiczną aktywność witaminy D. Fakt ten utrudnia interpretację badań klinicznych co sprawia, że pozostajemy wciąż w niepewności w ostatecznej ocenie znaczenia witaminy D w prewencji i leczeniu chorób alergicznych.

W ostatnim czasie poza szeregiem interesujących badań podstawowych poznaliśmy wyniki 2 badań interwencyjnych, kontrolowanych placebo, oceniających skuteczność suplementacji witaminy D. W jednym badaniu wykazano znamiennej redukcję częstości umiarkowanych i ciężkich epizodów POChP pod wpływem suplementacji witaminy D. W drugim weryfikowano skuteczność suplementacji witaminy D u chorych na astmę. W badaniu tym oceniano przede wszystkim prewencyjny wpływ suplementacji witaminy D (4000IU/d przez 28 tygodni) na utratę kontroli objawów astmy u pacjentów podczas stopniowej redukcji dawki GKS. Wpływ ten okazał się nieistotny statystycznie. Chociaż skuteczność suplementacji witaminy D w tym badaniu była poniżej oczekiwań, jednak dokładana analiza zastosowanych metod i wyników ujawnia istotne dla klinicysty informacje, które sugerują związek między witaminą D a astmą.

W minionym roku przekonujących danych dostarczyła publikacja wyników metaanalizy danych surowych kilku europejskich badań interwencyjnych oceniających wpływ suplementacji witaminy D na częstość infekcji dróg oddechowych. Do analizy włączono dane surowe z 25 wysokiej jakości badań przeprowadzonych u ponad 11 tysięcy osób. Wykazano, że codzienna suplementacja cholekalcyferolu zmniejsza ryzyko infekcji dróg oddechowych o 12% (OR 0.88, 95% CI 0.81 to 0.96; P dla zmienności <0.001).

Obserwuję od wielu lat dokonania naukowe oraz doświadczenie kliniczne na temat roli witaminy D w chorobach alergicznych, w tym w astmie. Niestety wciąż nie potrafimy odpowiedzieć na pytanie co jest pierwsze „jajko czy kura”. Czy obniżona aktywność witaminy D doprowadza/napędza przewlekły stan zapalny ze wszystkimi konsekwencjami klinicznymi, czy może raczej odwrotnie, przewlekłe zapalenie oraz rozmaite procesy dysregulacji immunologicznej doprowadzają do hormonalnych i metabolicznych konsekwencji takich jak zużycia substratu dla kalcytriolu. Już dzisiaj z całą pewnością możemy powiedzieć, że choroby alergiczne to choroby ogólnoustrojowe.

Probiotyki

Alicja Grzanka

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Korzystny wpływ mikroorganizmów fermentacji mlekowej na organizm człowieka zauważano już od czasów starożytnych. Podkreślono to również tworząc termin „probiotyk” utworzony z dwóch greckich słów *pro bios* („dla życia”). Badania molekularne ostatnich lat (np. *Human Microbiome Project*) analizujące ludzki mikrobiom otworzyły nowe horyzonty i możliwości wykorzystania probiotyków. Mikrobiom, czyli zespół komensalnych, symbiotycznych i patogennych mikroorganizmów oraz ich genomów, stanowi potężny składnik ludzkiego ekosystemu. Liczba genomów mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka jest około 100 razy większa od jego własnych. Wspólnie tworzą złożony, interaktywny układ posiadający właściwości, które oddzielnie nie mogłyby się rozwinąć. Struktura mikrobiomu jest osobniczo zróżnicowana i podlega zmienności związanej z wieloma czynnikami endogennymi i egzogennymi (m.in. wiekiem, dietą, stanem zdrowia, stosowanymi lekami, przebytymi zakażeniami, warunkami socjalno-bytowymi).

O wyjątkowym znaczeniu naturalnej mikroflory zasiedlającej skórę i błony śluzowe świadczy znacznie zwiększona podatność do rozwoju reakcji alergicznych u zwierząt wolnych od mikroorganizmów (*germ free*). Potwierdzają to również wyniki badań epidemiologicznych wskazujące na zwiększenie częstości występowania alergii i astmy w populacjach o mniejszej ekspozycji na niektóre mikroorganizmy. Z kolei badania genetyczne wykazują związek pomiędzy zmianami w składzie mikrobiomu skóry, przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, a obecnością chorób alergicznych, ich przebiegiem oraz fenotypem.

Próby wykorzystania immunomodulującego wpływu probiotyków jako potencjalnego mechanizmu hamującego rozwój alergii, czy modyfikującego przebieg i leczenie chorób alergicznych wydają się uzasadnione. Wyniki badań są jednak niejednoznaczne. Najbardziej przekonujące dowody dotyczą prewencji AZS. Wytyczne GLAD-P (*World Allergy Organization* i *McMaster University*) sugerują stosowanie w tym celu probiotyków u kobiet w ciąży i karmiących piersią, jeśli u ich dzieci istnieje wysokie ryzyko rozwoju alergii oraz u niemowląt z dużym ryzykiem rozwoju alergii.

Dotychczasowe badania mają szereg ograniczeń. Badano wpływ ogólnie dostępnych, doustnych probiotyków (głównie szczepy bakterii należące do rodzaju *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*, a zatem z pominięciem innych przedstawicieli mikrobioty), nie uwzględniano innych miejsc aplikacji (skóry, dróg oddechowych). Ponadto nie jest możliwe, aby jeden sposób prewencji, czy leczenia okazał się skuteczny w chorobach o tak złożonym patomechanizmie. Niezbędne są dalsze badania oceniające wpływ różnych szczepów probiotyków ze ścisłym określeniem grupy interwencyjnej oraz uwzględnieniem możliwości ich dopasowania pod względem drogi i czasu podawania, dawki, składu oraz profilu genetycznego do określonego fenotypu/endotypu alergicznego.

Alternatywne metody leczenia nieżytów nosa

ALEKSANDRA WARDZYŃSKA

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przewlekły nieżyt nosa i zatok jest schorzeniem górnych dróg oddechowych znacznie obniżającym jakość życia chorych i związanym z wysokimi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Pacjenci z przewlekłym nieżytem nosa i zatok skarżą się na zaburzenia snu, zmęczenie oraz drażliwość, co może się przekładać na ich funkcjonowanie w społeczeństwie. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazują, że aż 42% pacjentów cierpiących jednocześnie na astmę oraz alergiczny nieżyt nosa sięga po alternatywne, tzn. nie zgodne z przyjętymi standardami, metody lecznicze. W Niemczech, podobne badania ankietowe wykazały, że 26,5% osób z alergią stosowało leki o nieudowodnionym działaniu. Terapie z zakresu medycyny alternatywnej i komplementarnej wybierane są przez pacjentów z powodu przekonania o braku efektów ubocznych tych metod, niezadowolenia z niedostatecznych efektów konwencjonalnego leczenia także z chęci wykorzystania i wypróbowania wszelkich dostępnych środków w celu ulżenia dokuczliwym objawom.

Alternatywne terapie i produkty lecznicze, stosowane w leczeniu nieżytu nosa różnią się stopniem dokumentacji ich skuteczności. Kapsaicyna jest substancją pochodzenia naturalnego pozyskiwaną z roślin z rodzaju Papryka (*Capsicum*). W ostatnim czasie ukazało się wiele badań dotyczących jej stosowania w nieżytach nosa, szczególnie niealergicznym. Unikalny mechanizm działania kapsaicyny polega na działaniu na receptory TRPV1 związane z odczuwaniem bólu i wysokiej temperatury, polegającym na ich inaktywacji, co prowadzi do zmniejszenia nadreaktywności błony śluzowej nosa. Innym produktem roślinnym jest olej z czarnuszki (*Nigella sativa*) zawierający m.in. tymochinon o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym, polegającym na hamowaniu wydzielania LT_{B4}, LTC₄ oraz cytokin produkowanych przez limfocyty Th₂, czy też flawonoid kwercetyna, któremu przypisuje się właściwości hamujące uwalnianie histaminy. Spośród innych preparatów pochodzenia naturalnego stosuje się ektoinę, produkowaną przez bakterie, chroniącą je przed szkodliwym działaniem wysokiej temperatury oraz promieniowania UV, którą próbuje się wykorzystać jako substancję mającą łagodzący wpływ na zmienioną zapalnie błonę śluzową nosa. Podejmowane są także próby leczenia przewlekłego nieżytu nosa i zatok, szczególnie z współistniejącą atopią, za pomocą probiotyków.

Stosowane poza standardami do leczenia nieżytów nosa preparaty mają zróżnicowane i najczęściej nie do końca poznane mechanizmy działania, a ich skuteczność kliniczna jest nie w pełni udokumentowana. Niektóre z nich mogą być jednak w przyszłości wykorzystane do stworzenia substancji o korzystniejszych właściwościach leczniczych. Jednakże ich wprowadzenie do rutynowej praktyki lekarskiej wymaga przeprowadzenia dobrze skonstruowanych badań klinicznych udowadniających ich skuteczność.

Obraz kliniczny pacjenta z HAE – jak szybko, skutecznie i wygodnie przerwać napad

GRZEGORZ PORĘBSKI

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej,
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
w Krakowie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema*, HAE) z niedoboru inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH) jest chorobą rzadką, dziedziczną autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się nawracającymi epizodami ostrych, samoograniczających się obrzęków gardła, krtani, ściany przewodu pokarmowego, okolicy moczopłciowej i obwodowymi obrzękami skóry. Obrzęk gardła i/lub krtani jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia z powodu możliwej asfiksji, napady brzuszne przypominają obrazem klinicznym objawy „ostrego brzucha”, a obrzęki w innych lokalizacjach powodują ból i znaczne upośledzenie funkcji danego narządu. Typowy obrzęk rozwija się powoli w ciągu 1-2 dni i trwa 3-5 dni. Przebieg schorzenia jest zmienny – u części pacjentów niemal niemy klinicznie, zaś u innych napady obrzęków występują bardzo często, nawet co kilka dni.

Aktualnie dostępne w Polsce leki do przerywania napadu HAE to: ikatybant (Firazyr), osoczo-pochodny C1-INH

(pdC1-INH, Berinert) oraz rekombinowany ludzki C1-INH (rhC1-INH, Ruconest). Ikatybant, syntetyczny decapeptyd zbliżony strukturą do bradykininy, jest kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2. Blokada tych receptorów hamuje działanie bradykininy, a przez to formowanie się obrzęku. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne wykazały, że ikatybant znamienne skraca czas do początku ustępowania obrzęku, co jest kluczowym punktem końcowym oceny skuteczności z praktycznego punktu widzenia. Osoczo-pochodny C1 inhibitor jest liofilizowanym pasteryzowanym koncentratem C1-INH pozyskiwanym z ludzkiego osocza do celów terapeutycznych. Ze względu na wieloletnie doświadczenie w jego stosowaniu jest dopuszczony do leczenia dzieci i ciężarnych. Jego działanie polega na substytucji brakującego w HAE białka. Podobny mechanizm ma trzeci z dostępnych preparatów - rekombinowany ludzki C1-INH, który otrzymywany jest z mleka transgenicznych królików posiadających gen kodujący C1-INH.

Ikatybant może być podawany samodzielnie przez chorego w warunkach domowych w postaci podskórnego wstrzyknięcia, co ułatwia jego stosowanie. Drugim lekiem dopuszczonym do leczenia domowego jest, podawany dożylnie, pdC1-INH. RhC1-INH również jest preparatem dożylnym i powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia. Podanie leku przerywającego napad w możliwie najkrótszym czasie po pojawieniu się objawów zwiększa skuteczność leczenia, a każdy pacjent z HAE powinien mieć stały dostęp do leków stosowanych w napadzie.