

ALERGIJSKI RINITIS

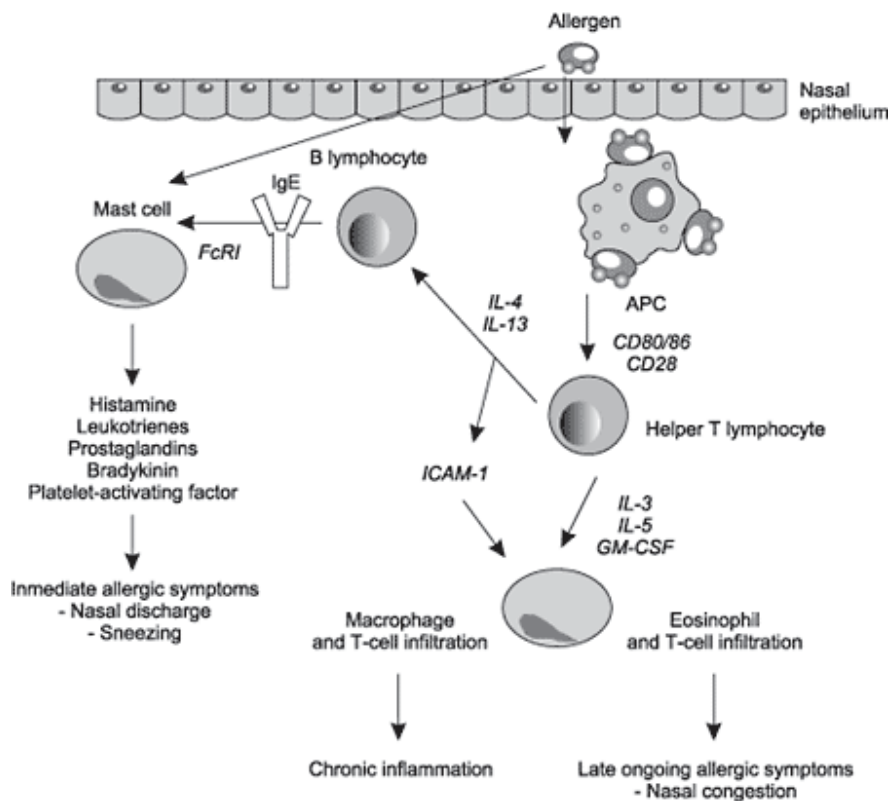
Uvod

Rinitis podrazumeva zapaljenje sluznice nosa prouzrokovano različitim faktorima, a praćeno barem nekim od navedenih simptoma: otežano disanje na nos (nosna opstrukcija), pojaćana nosna sekrecija (hipersekrecija), svrab u nosu, kijanje i oslabljeno ćulo mirisa, u trajanju od najmanje dva sata dnevno tokom ćitavog trajanja bolesti. Alergijski rinitis predstavlja hroniĆno zapaljenje sluzokože nosa koje je nastalo kao reakcija na prisustvo odgovarajućeg alergena ili više njih. To je najuĆestalije hroniĆno zapaljenje sluznice disajnih puteva. Prevalenca alergijskog rinitisa se u evropskim zemljama kreće od 10% do preko 30%, a najveća je u SAD, Australiji, Zapadnoj Evropi i na Novom Zelandu. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, od alergijskog rinitisa u svetu boluje više od 600 miliona ljudi, uz stalnu tendenciju porasta broja obolelih [1, 2, 3].

U zavisnosti od vrste alergena, alergijski rinitis se moće podeliti na sezonski i perenijalni (celogodišnji), mada je moguća i kombinacija ova dva oblika. Danas se ova klasifikacija smatra donekle prevazićenom, pa se alergijski rinitis deli na intermitentni (koji uglavnom ima sezonski karakter) i perzistentni. Intermitentni je onaj kod koga se nosni simptomi pojavljuju manje od 4 dana u nedelji i traju ukupno manje od 4 nedelje, dok je perzistentni onaj kod koga se simptomi pojavljuju više od 4 dana u nedelji i perzistiraju ukupno duće od 4 nedelje [2]. Za intermitentni alergijski rinitis su uglavnom vezani alergeni koji se pojavljuju sezonski, u skladu sa periodima cvetanja i otpuštanja polena trava, korova i drveća. Za perzistentni alergijski rinitis su uglavnom karakteristićni alergeni tzv. zatvorenog prostora, koji su prisutni tokom cele godine i veoma je teško eliminisati ih (kućna prašina, grinje, buć, duvan, životinjski epitel, životinjska dlaka, perje, pamućna vlakna i dr.). Mećutim, u mediteranskim zemljama, s obzirom na dućinu i ućestalost pojavljivanja pojedinih vrsta polena, bolesnici sa sezonskim rinitisom ćesto imaju perzistentni oblik [1].

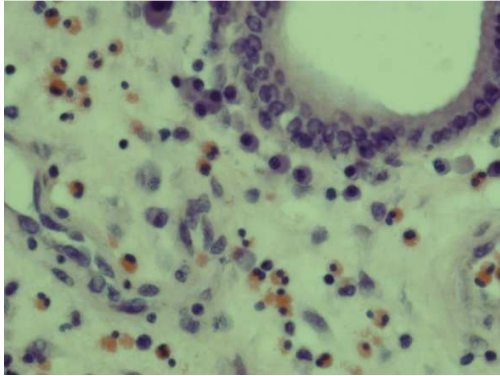
Patofiziologija alergijskog rinitisa

Mehanizam nastanka alergijskog rinitisa je praktično isti kod sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa, ali je zbog različitog intenziteta i trajanja izloženosti uzročnom alergenu, kao i zbog individualnog stepena nespecifične hiperreaktivnosti nosne sluznice, klinička slika između sezonskog i perenijalnog rinitisa različita. U nastanku alergijskog rinitisa razlikujemo tri faze: (1) faza senzibilizacije na alergen, (2) rana faza alergijske reakcije i (3) kasna faza alergijske reakcije. U **fazi senzibilizacije na alergen**, antigen-prezentujuće ćelije (dendritične ćelije i makrofagi) fagocituju alergen, prerađuju ga i prerađeni deo njegovog molekula “ugrađuju” u molekul glavnog histokompatibilnog kompleksa klase 2 (*Major histocompatibility complex – class 2 – MHC-class 2*). Ovaj kompleks prerađeni alergen-MHC klase 2 se kao ligand vezuje za receptore na površini naivnih CD4⁺ T limfocita i transformiše ih u alergen specifične Th2 (*T helper 2*) T limfocite. Aktivirani Th2 T limfociti proizvode Th2 citokine (interleukin (IL)-3, IL-5, IL-13 i druge), kojima deluju na B limfocite, stimulišući ih da sekretuju alergen-specifične IgE. Alergen-specifični IgE se vezuju za specifične receptore na površini mastocita i bazofila. Oslobođeni Th2 citokini stimulišu proliferaciju eozinofila, bazofila i mastocita [4] (Slika 1).



Slika 1. Patofiziologija alergijskog rinitisa

U **ranoj fazi alergijske reakcije**, oko 30 minuta nakon ponovne ekspozicije alergenu, kod prethodno senzibilisane osobe dolazi do aktiviranja zapaljenjske reakcije posredovane Th2 citokinima, uz oslobađanje medijatora zapaljenja iz mastocita i bazofila, pre svega histamina, koji se vezuje za H1 histaminske receptore, ali i za druge histaminske receptore, dovodeći do karakteristične kliničke slike [4, 5, 6]. Uz to se oslobađaju i derivati metabolizma arahidonske kiseline, leukotrieni i prostaglandini. Dolazi do pokretanja refleksnih mehanizama, što se ogleda u učestalom kihanju. Zbog vazodilatacije krvnih sudova u sluznici i podsluznici donjih nosnih školjki dolazi do kongestije i otežanog disanja na nos, a zbog povećane propustljivosti kapilara do transudacije krvne plazme i pojave vodenaste bistre sekrecije iz nosa. Usled pojačane aktivnosti parasimpatikusa, dolazi do pojačane sekrecije iz peharastih ćelija i submukoznih žlezda. Otok sluzokože i velika količina vodenastog ili sluzavog sekreta dovode do oslabljenog protoka vazduha do mirisne sluzokože u nosnoj šupljini i do oslabljenog čula mirisa [4]. U **kasnoj fazi alergijske reakcije**, koja nastaje oko 6 h nakon ponovne ekspozicije alergenu, dominantan simptom je nazalna opstrukcija. Pod uticajem hemokina (proteina male molekulske mase koji privlače ćelije imunskog sistema na mesto zapaljenja), kao i prethodno oslobođenih Th2 citokina, dolazi do nakupljanja i aktivacije eozinofila u nosnoj sluznici. Iz aktiviranih eozinofila se oslobađaju nove količine citokina i hemokina koji privlače nove eozinofile na mesto zapaljenja, čime se hronični zapaljenjski proces održava u svom trajanju i pojačava u svom intenzitetu. Sa druge strane se iz citoplazme eozinofila oslobađaju enzimi (*eosinophil cationic protein-ECP*, *major basic protein-MBP*, *eosinophil peroxydase-EPO*), koji dalje oštećuju epitel i subepitel nosne sluznice, stvarajući uslove za remodelovanje tkiva [6, 7] (Slika 2). Simptomi rane faze (kihanje, svrab u nosu i sekrecija iz nosa) su izraženiji u sezonskom, dok je nazalna opstrukcija dominantan simptom u perenijalnom rinitisu. Pogrešno je mišljenje da je kod bolesnika sa sezonskim rinitisom zapaljenje prisutno samo tokom izloženosti odgovarajućem sezonskom alergenu. Kod tih bolesnika minimalno zapaljenje perzistira tokom cele godine, pa je simptome pojačane reaktivnosti nosne sluznice moguće izazvati i daleko posle kontakta sa uzročnim alergenom.



Slika 2. Histološke karakteristike sluzokože nosa u obolelih od alergijskog rinitisa. Pored brojnih dilatiranih žlezda koje proizvode mukozni sekret, u rastresitom vezivnom tkivu lamine proprije dominira gust zapaljenski infiltrat, koji se najvećim delom sastoji od eozinofila.

Paralelno sa zapaljenjem koje je posredovano imunskim mehanizmima, u alergijskom rinitisu se odvija i **neurogeno zapaljenje**. Usled oštećenja respiratornog epitela dolazi do ogoljavanja završetaka senzitivnih nerava. Stimulacijom nervnih završetaka pokreću se akson-aksonski refleksi, u kojima dominira sekrecija neuropeptida (supstance P i neurokinina A). S obzirom da se oslobođeni neuropeptidi ponašaju kao medijatori zapaljenja, dolazi do relaksacije glatkih mišićnih vlakana, vazodilatacije, ekstravazacije plazme i pojačane sekrecija iz žlezda [8]. Kao posledica oštećenja nosne sluznice, kod alergijskog rinitisa se razvija nespecifična hiperreaktivnost, preosetljivost koja nije posredovana imunskim mehanizmima: na duvanski dim, hladan, suv, topao vazduh, kao i na različite vrste aerozagađenja [8].

Simptomi alergijskog rinitisa

Simptomi alergijskog rinitisa obuhvataju otežano disanje na nos (nosnu opstrukciju), sekreciju iz nosa (rinoreju), kihanje, svrab u nosu i osećaj slivanja sekreta u ždrelo (postnazalnu drenažu). Više od 40% bolesnika ima i očne (okularne) simptome: svrab i crvenilo konjunktive, suzenje. Simptomi sezonskog alergijskog rinitisa su obično znatno intenzivniji od simptoma perenijalnog rinitisa i obuhvataju pojačanu nosnu sekreciju, kihanje, svrab u nosu i veoma često okularne simptome. Perenijalni alergijski rinitis se uglavnom manifestuje nosnom opstrukcijom, praćenom čestim glavoboljama i osećajem pritiska u predelu lica. Oslabljeno čulo mirisa se gotovo isključivo javlja kod perenijalnog alergijskog rinitisa.

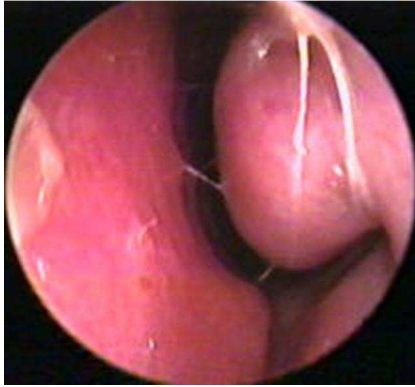
Bolesti udružene sa alergijskim rinitisom

Prema rezultatima epidemioloških studija, 20-40% pacijenata sa alergijskim rinitisom ima **bronhijalnu astmu**, dok čak 70-90% bolesnika sa astmom ima alergijski rinitis. Alergijski rinitis povećava rizik od oboljevanja od bronhijalne astme čak tri do pet puta [9]. Brojna istraživanja su pokazala da alergijski rinitis i bronhijalna astma imaju zajedničke genetske faktore rizika, kao i zajedničke faktore rizika vezane za životnu sredinu. Sa druge strane, alergijski rinitis je sam po sebi direktni faktor rizika za nastanak bronhijalne astme. Patofiziološki mehanizmi nastanka alergijskog rinitisa i astme su gotovo identični, a postoje i brojni histopatološki dokazi sličnosti alergijskog rinitisa i hroničnog polipoznog rinosinuzitisa sa jedne i bronhijalne astme sa druge strane [9]. Zbog otoka nosne sluznice, a posledično i sluznice koja oblaže Eustahijevu tubu, incidenca alergijskog rinitisa kod dece sa sekretornim zapaljenjem srednjeg uva iznosi preko 80%. Takođe, prisustvo alergijskog rinitisa, naročito njegove perenijalne varijante pogoduje nastanku akutnog i hroničnog rinosinuzitisa. Alergijski rinitis dovodi do usporavanja mukocilijarnog transporta, dok otok nosne sluznice dovodi do suženja sinusnih ušća, što narušava ventilaciju i drenažu paranazalnih sinusa. To usporeno uklanjanje sekreta dovodi do povoljnih uslova za naseljavanje bakterija i za nastanak akutnih ili hroničnih zapaljenja. Pojedina epidemiološka ispitivanja su pokazala povećanu učestalost alergijskog rinitisa kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom, čak do 50% [10, 11]. Hronični polipozni rinosinuzitis ili nosno-sinusna polipoza je prisutan kod oko 25% pacijenata sa alergijskim rinitisom, u poređenju sa 3,9% u pacijenata bez alergijskog rinitisa. Sa druge strane, učestalost alergijskog rinitisa kod bolesnika sa nosnom polipozom varira od 10% do 64% [5, 10, 11, 12].

Dijagnoza alergijskog rinitisa

Pozitivni amanmestički podaci su temelj dijagnoze alergijskog rinitisa, jer pozitivni testovi na alergiju uz odsustvo simptoma u periodima izlaganja alergenima ne znače alergijski rinitis. Kod alergičnih pacijenata su povišene vrednosti ukupnog serumskog imunoglobulina E (*IgE*), kao i specifičnih *IgE* na veći broj različitih alergena. Znatno se ređe detektuje povišena vrednost specifičnog *IgE* samo na jedan alergen. Deo ispitanika sa povišenim vrednostima *IgE* je bez simptoma, čak i pri izlaganju odgovarajućem alergenu. Takav lažno pozitivan test nam govori da će se tokom nekoliko godina kod tih osoba verovatno pojaviti simptomi alergijskog rinitisa.

Međutim, sve do pojave simptoma, ne možemo govoriti da te osobe imaju alergijski rinitis. Sa druge strane, kod nekih osoba i pored jasno ispoljenih simptoma alergijskog rinitisa, u serumu nemamo niti povišene vrednosti ukupnog serumskog niti specifičnog *IgE*, dok su kožni testovi sa inhalacionim alergenima negativni. Međutim, u uzorcima nosnog sekreta se mogu izmeriti povišene vrednosti specifičnog *IgE*. Taj fenomen lokalizovane *IgE* posredovane alergijske reakcije pri kontaktu nosne sluzokože sa inhaliranim alergenom se zove **entopija**. Novija istraživanja pokazuju da je entopija, koja se prema podacima iz literature pojavljuje u oko 20% bolesnika, zapravo rana faza sistemske alergijske reakcije, te da će se vremenom kod tih ispitanika razviti takvo stanje preosetljivosti da će praktično svi alergološki testovi biti pozitivni [13, 14]. Dijagnostički postupci kod sumnje na alergijski rinitis obuhvataju kožne alergološke testove (*prick* test) na inhalacione alergene, određivanje ukupnog serumskog *IgE*, kao i specifičnog serumskog *IgE*. Niske koncentracije ukupnog serumskog *IgE* ne isključuju alergijski rinitis, dok je stvarni dokaz atopijskog mehanizma bolesti zapravo povišena koncentracija specifičnog serumskog *IgE*. Citološka analiza uzoraka sa površine sluznice nosa (analiza brisa) nam može pokazati koji procenat među zapaljenjskim ćelijama čine eozinofili. Ovim postupkom se ne može dokazati alergijska reakcija sluznice, ali nam može pokazati da se zapaljenjski proces odvija po tipu hroničnog eozinofilnog zapaljenja. Više od 15% eozinofila u tkivu nam upravo ukazuje na ovaj tip zapaljenja, a osim alergijskog rinitisa, ovaj tip inflamatornog procesa se redovno nalazi i kod nealergijskog rinitisa sa sindromom eozinofilije (NARES), kao i kod više od 90% pacijenata sa hroničnim polipoznim rinosinuzitisom [7, 12]. Pri pregledu nosne šupljine, alergijski rinitis se karakteriše otečenom i lividnom (plavičastom) sluznicom, sa bistrim vodenastim ili gustim sekretom koji se razvlači poput konaca (Slika 3). Kod pacijenata sa sumnom na entopiju, dijagnoza se može postaviti na osnovu specifičnog nosnog provokacionog testa, direktnom aplikacijom specifičnog alergena na nosnu sluznicu. Nalaz se smatra pozitivnim ukoliko se isprovociraju simptomi (kijanje, pojačana sekrecija iz nosa i otežano disanje na nos) [13, 14]. Postoji i mogućnost određivanja specifičnih *IgE* antitela u uzorcima nosnog sekreta. Povišene koncentracije triptaze kao indikatora funkcije mastocita i *ECP* kao indikatora funkcije eozinofila u nosnom sekretu, predstavljaju karakteristike alergijskog rinitisa, ali se nalaze i kod NARES-a i hroničnog polipoznog rinosinuzitisa [14].



Slika 3. Lokalni nalaz u obolelih od alergijskog rinitisa. Uočava se otečena i lividna (plavo prebojena) sluznica nosne šupljine, sa velikom količinom gustog sekreta koji se razvlači poput konaca.

Terapija alergijskog rinitisa

Glavni terapijski princip kod alergijskog rinitisa je izbegavanje alergena, mada je to u većini slučajeva teško izvodljivo. To se posebno odnosi na perenijalni alergijski rinitis, koji nastaje kao reakcija na prisustvo alergena koji su tokom cele godine prisutni u sredini gde pacijent boravi. Zbog toga se terapija alergijskog rinitisa sastoji od primene peroralnih nesedirajućih antihistaminika, topikalnih antihistaminika, topikalnog natrijum-hromoglikata, kao i intranazalnih kortikosteroida. Međutim, većina kliničkih studija je pokazala da je efikasnost intranazalnih kortikosteroida znatno veća nego efikasnost ostalih lekova. Efikasnost kortikosteroida na nazalnu opstrukciju je višestruko veća nego kod primene drugih lekova, a to je posebno važna terapijska karakteristika, naročito kada se leči perenijalni alergijski rinitis. Osim toga, moguće je kombinovati antihistaminike sa kortikosteroidima, što se preporučuje kod onih pacijenata kod kojih se svrab u nosu i kijavica zadržavaju i nakon primene topikalnih kortikosteroida.

Antihistaminici dobro deluju na svrab u nosu, kijavicu, kao i na očne simptome. Mogu se primenjivati povremeno, mada se preporučuje uzimanje najmanje dve do tri nedelje, ili duže, jer im se kontinuiranim davanjem povećava efikasnost. Peroralni nesedirajućí antihistaminici imaju znatno veću efikasnost u uklanjanju svraba u nosu, kijavice i pojačane nazalne sekrecije nego u uklanjanju nazalne opstrukcije, mada za sve novije antihistaminike (desloratadin, levocetirizin, feksofenadin) postoje klinički pokazatelji zasnovani na rezultatima studija da u izvesnoj meri

deluju i na opstrukciju. Topikalni (intranazalni) antihistaminici, kao što su azelastin-hidrohlorid i olopatadin-hidrohlorid, imaju brzo dejstvo, jače od peroralnih antihistaminika, deluju na nazalnu opstrukciju, pa im se efikasnost približava intranazalnim kortikosteroidima [15, 16]. Azelastin-hidrohlorid u obliku nazalnog spreja u dozi od 137 µg/spreju, dva puta na dan, koji je od skora dostupan na našem tržištu, jedini je antihistaminik druge generacije, za koga su kliničke studije pokazale gotovo podjednaku efikasnost u lečenju sezonskog alergijskog rinitisa i nealergijskog vazomotornog rinitisa [15]. U slučajevima perzistiranja očnih simptoma, dolazi u obzir topikalna primena natrijum-hromoglikata.

Ipak, intranazalni kortikosteroidi u spreju deluju najsvеobuhvatnije na simptome i hronično upaljenje nosne sluznice. Oni deluju inhibitorno i u ranoj i u kasnoj fazi alergijske reakcije i relativno brzo nakon intranazalne primene. Smanjuju nakupljanje ćelija zapaljenjskog infiltrata u nosnoj sluznici (eozinofila, bazofila, mastocita i limfocita), kao i oslobađanje medijatora zapaljenjske reakcije, smanjuju propustljivost kapilara sluznice nosa i paranazalnih sinusa, smanjuju sekreciju iz žlezda. Danas je, kao posledica slabe obaveštenosti, još uvek prisutan strah od primene intranazalnih kortikosteroida. Te zablude se prevashodno odnose na moguć sistemski efekat i potencijalne endokrine poremećaje. Osim toga, ljudi se plaše da će produžena upotreba intranazalnih kortikosteroida oštetiti nosnu sluznicu i dovesti do njene atrofije. Međutim, topikalni kortikosteroidi nove generacije, dostupni na našem tržištu, predstavljaju vodene rastvore koji se odlikuju minimalnim lokalnim neželjenim efektima čak ni nakon duže primene. Kako nove generacije intranazalnih kortikosteroida, kao što su flutikazon-furoat, mometazon-furoat i flutikazon-propionat, za razliku od beklometazon-dipropionata, imaju izrazito malu sistemsku bioraspoloživost (Tabela 1), deluju praktično samo na nivou nosne sluznice i sigurni su tokom dugotrajne upotrebe.

Tabela 1. Sistemska bioraspoloživost intranazalnih kortikosteroida dostupnih na našem tržištu

Kortikosteroid	Uneta doza po jednom spreju	Sistemska bioraspoloživost
Beklometazon-dipropionat	50 µg	44%
Flutikazon-propionat	50 µg	<1%
Mometazon-furoat	200 µg	0,5%
Flutikazon-furoat	55 µg	0,5%

Obično se kod sezonskog alergijskog rinitisa preporučuje primena dva jutarnja spreja u obe strane nosa tokom prvih 15 dana, a nakon toga još 30 dana po jedan jutarnji sprej u obe strane nosa. Međutim kod težih formi perenijalnog alergijskog rinitisa, kao i u slučajevima udruženosti alergijskog rinitisa sa hroničnim nepolipoznim i polipoznim rinosinuzitisom, u kojima je nazalna opstrukcija dominantan simptom, preporučuje se produžena upotreba intranazalnih kortikosteroida, obično do 3 meseca po dva jutarnja spreja u obe strane nosa. Nakon 3 meseca primene, predlaže se pauza u upotrebi od mesec do mesec i po dana. Pravilna dugotrajna upotreba topikalnih kortikosteroida neće dovesti do atrofije nosne sluznice i krvarenja iz nosa. Ukoliko se krvarenje iz nosa pojavi, obično nije intenzivno i posledica je nepravilne primene leka a ne štetnog dejstva na sluznicu nosa. Pravilna upotreba podrazumeva da se mlaz spreja u obe nozdrve usmeri ukoso, ka spolja, nipošto ka nosnoj pregradi. Na taj način će aktivna supstanca leka dospeti na sluznicu donjih nosnih školjki i u srednji nosni hodnik, a ne na sluznicu nosne pregrade, koja je, inače, dosta tanka (Tabela 2).

Tabela 2. Pravilna upotreba intranazalnih kortikosteroidnih sprejeva

1. Držati glavu u neutralnom položaju, sa pogledom unapred.
2. Očistiti nos od nakupljenog sekreta laganim izduvavanjem nosa.
3. Staviti suženi deo bočice spreja sa otvorom u nosnicu.
4. Usmeriti sprej ka spolja i ukoso. Ukoliko je moguće, sprej u desnoj nozdrvi primeniti levom rukom, a u levoj nozdrvi desnom rukom.
5. Aktivirati sistem za unošenje leka, onako kako je to propisao proizvođač i onoliko puta koliko je predložio lekar.
6. Lagano udahnuti tokom unošenja leka u nosnu šupljinu.
7. Lagano izdahnuti vazduh.

Prema tome, upotreba topikalnih kortikosteroida se svakako preporučuje kao prva linija lečenja za umereno teške/teške forme alergijskog rinitisa, pogotovo u slučajevima udruženosti sa hroničnim rinosinuzitisom, gde je nosna opstrukcija dominantan simptom [16]. Jedna od glavnih nedoumica vezanih za produženu primenu intranazalnih kortikosteroida je da li oni imaju efekte na očne simptome (svrab i crvenilo konjunktiva, suzenje), odnosno da li su efikasni u lečenju alergijskog rinokonjunktivitisa. Rezultati jedne skorije kliničke studije, realizovane u Belgiji pokazuju da intranazalna primena flutikazon-furoata smanjuje koncentracije supstance P,

snažnog neurotransmitera i medijatora zapaljenja, u suzama pacijenata obolelih od sezonskog alergijskog rinitisa, dovodeći do povlačenja okularnih simptoma [17].

Veliki napredak u lečenju alergijskog rinitisa je plasiranje kombinovanog preparata za intranazalnu primenu, sastavljenog od antihistaminika (azelastin-hidrohlorid, 137 µg/spreju) i kortikosteroida (flutikazon-propionat, 50 µg/spreju). Dostupan je od pre godinu dana na našem tržišti i namenjen je lečenju srednje teških i teških formi alergijskog rinitisa. Podjednako je efikasan i u lečenju teških formi sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa. Prema rezultatima istraživanja, njegova efikasnost daleko prevazilazi efekte pojedinačne primene azelastin-hidrohlorida odnosno flutikazon-propionata [18]. Primenjuje se dva puta na dan po jedan sprej u obe strane nosa tokom mesec dana.

Primena topikalnih kortikosteroida ima veliki značaj na poboljšanje simptoma bronhijalne astme. Na rezultatima prethodnih istraživanja je zasnovana kliničarima veoma privlačna postavka o „alergijskoj bolesti svih disajnih puteva“ („*united airway disease*“) na kojoj se zasniva i postavka da primena intranazalnih kortikosteroida može prevenirati ili ublažiti bronhijalnu hiperreaktivnost i simptome bronhijalne astme. Naime, navode se tri potencijalna mehanizma ovog zaštitnog efekta: (1) smanjivanje intenziteta zapaljenjske reakcije u nosnoj šupljini, što rezultuje smanjivanjem nivoa medijatora zapaljenjske reakcije u nosnoj sluznici, kao i smanjivanju efekata ovih medijatora na pluća; (2) lekovi koji se primenjuju u nosu mogu da blokiraju nazobronhijalne reflekse, koji inače dovode po povećanja bronhijalne hiperreaktivnosti; (3) uspešno lečenje alergijskog rinitisa olakšava protok vazduha kroz nos, a zbog boljeg kondicioniranja udahnutog vazduha (prečišćavanje, vlaženje, zagrevanje/hlađenje) može imati blagotvorno dejstvo na simptome bronhijalne astme.

Mada hirurško lečenje svakako nije prva terapijska opcija kod alergijskog rinitisa, može biti potrebno u slučajevima teške nazalne opstrukcije prouzrokovane ireverzibilnim hipertrofičnim promenama sluznice donjih nosnih školjki. Primenjuje se redukcija sluzokože različitim metodama (elektrokoagulacija, primena radiotalasa i laser-terapija).

Terapija alergijskog rinitisa kod dece

Iako se simptomi alergijskog rinitisa najčešće prepoznaju u školskoj dobi i adolescenciji, alergijski rinitis nije retka pojava kod male dece, pa čak ni kod odojčadi. Sve češće se beleže slučajevi alergijskog rinitisa pri izloženosti polenu drveća već u prve tri godine života. Moguća je povezanost sa preosetljivošću na sastojke hrane (belance jajeta, kravlje mleko i dr.). Pri dodiru alergena usnama ili nakon uzimanja hrane, malo dete odjednom počinje da kija, kreće mu vodenasta sekrecija iz nosa i počinje da suzi. Ove manifestacije su karakteristika tzv. oralnog alergijskog sindroma. Međutim, nakon treće godine, preosetljivost na nutritivne alergene je retka pojava i uglavnom je zastupljena preosetljivost na inhalacione alergene. Dijagnostika alergijskog rinitisa kod dece je slična kao kod odraslih, mada ima manjih specifičnosti. Malu decu i odojčad prvo treba testirati na nutritivne alergene (kravlje mleko, belance kokošnjeg jajeta, kikiriki), a ukoliko se te vrste preosetljivosti isključe, potrebno je i testiranje na inhalacione alergene. Kod većine dece sa alergijskim rinitisom nalazimo tipične simptome, kao što su otežano disanje na nos, sekrecija iz nosa, svrab u nosu i kijavica. Atipična klinička slika alergijskog rinitisa je uglavnom karakteristika udruženosti sa drugim patološkim stanjima, kao što su bronhijalna astma, sekretorno zapaljenja srednjeg uva, ekcem i otežano disanje na nos usled hipertrofije adenoidnih vegetacija i sluznice donjih nosnih školjki.

Uspešan terapijski pristup alergijskom rinitisu u pedijatrijskoj populaciji pre svega podrazumeva sve mere kojima se omogućava izbegavanje dejstva alergena. S obzirom da je ove postupke, kao i kod odraslih, veoma teško sprovesti, primena oralnih antihistaminika u sirupima (loratadin, desloratadin, cetirizin, levo-cetirizin i drugi) u trajanju od najmanje dve do tri nedelje je prihvaćena kao prva terapijska linija. Međutim, kako je većina slučajeva alergijskog rinitisa u dečjoj populaciji udružena sa nazalnom opstrukcijom, nameće se upotreba kortikosteroidnih lekova. Tu se susrećemo sa strahom od upotrebe kortikosteroida koji većina roditelja ispoljava čim se pomene primena ovih lekova. Međutim, na osnovu rezultata nekoliko kontrolisanih studija, upotreba novijih intranazalnih kortikosteroida jednom dnevno (ujutru) je bezbedna kod dece već nakon druge godine života [19, 20]. Topikalni kortikosteroidi novije generacije (flutikazon-furoat, flutikazon-propionat i mometazon-furoat), kako su pokazali rezultati tih studija, zbog veoma male sistemske biološke raspoloživosti, nemaju uticaj na rast i razvoj dece. Njihova upotreba je posebno opravdana u slučajevima udruženosti alergijskog rinitisa sa bronhijalnom

astmom i hroničnim rinosinuzitisom [19, 20]. Izvestan rizik od lokalnih komplikacija, kao što su perforacija nosne pregrade i krvarenja iz nosa svakako postoji, ali je kod pravilne aplikacije leka praktično isključen [19, 20]. Pri tom važi preporuka da dnevna doza primenjenog leka kod dece bude duplo manja u odnosu na dozu koja se primenjuje kod odraslih. U svakom slučaju, produžena primena intranazalnih kortikosteroida zahteva nadzor lekara, koji će redovno kontrolisati visinu deteta i pobrinuti se da ono koristi najmanju efikasnu dozu leka. U našoj zemlji, na osnovu Vodiča dobre kliničke prakse koji je u fazi usklađivanja sa Vodičem koji je aktuelan u zemljama Evropske unije, upotreba flutikazon-propionata se preporučuje od 4. godine, dok se upotreba flutikazon-furoata i mometazon-furoata preporučuje od 6. godine života. Upotreba kombinovanog preparata (azelastin-hidrohlorid + flutikazon-propionat) u Srbiji se preporučuje od 12. godine.

Alergijski rinitis, trudnoća i dojenje

Zapaljenje sluznice nosa i paranazalnih sinusa, koje dovodi do nazalne kongestije, često je prisutno u trudnoći, pre svega kao rezultat endokrinih faktora. Perzistentni rinitis, a ponekad i rinosinuzitis može biti udružen sa zadnjim trimestrom trudnoće, pri čemu je ispoljavanje simptoma povećano u skladu sa povišenim vrednostima estrogena u krvi. Nakon porođaja, simptomi rinitisa (rinosinuzitisa) vrlo brzo se smiruju ili povlače. U pogledu povezanosti trudnoće i alergijskog rinitisa, postoje različita gledišta: da se već prisutni rinitis poboljšava u ispoljavanju simptome, da se ne menja ili da se pogoršava. Prema rezultatima većeg broja studija, kod više od 30% žena se simptomi alergijskog rinitisa pogoršavaju tokom trudnoće. Međutim, relativno brzo nakon porođaja, simptomi se vraćaju na onaj nivo na kom su postojali pre trudnoće [21].

S obzirom da većina lekova koji se uzimaju tokom trudnoće lako prolaze kroz placentu i da su pojedini lekovi pokazivali teratogene efekte tokom eksperimenata na životinjama, neophodan je oprez pri davanju lekova trudnicama, pre svega tokom prvog trimestra, odnosno tokom perioda organogeneze. Sa druge strane, većina lekova prolazi sekretornu barijeru i može se naći u majčinom mleku. To je posebno važno pri ishrani novorođenčadi i prematurusa, koji mogu biti

osetljiviji na negativne efekte lekova zbog njihovog većeg prodora kroz nezrelu hematoencefalnu barijeru, malog prerađivačkog kapaciteta enzimskih sistema jetre, malog vezujućeg kapaciteta transportnih proteina krvne plazme i male glomerularne filtracije u bubrezima novorođenčeta.

Da bi došlo do adekvatne kontrole nosnih simptoma alergijskog rinitisa (kijavica, sekrecija iz nosa, svrab u nosu, crvenilo konjunktiva, suzenje), antihistaminici moraju biti primenjeni sistematično, a to znači tokom minimalno 2-3 nedelje, te se postavlja pitanje njihovih negativnih efekata na razvoj ploda. Mada su pojedini antihistaminici prve generacije pokazali teratogeni učinak na razvoj ploda kod eksperimentalnih životinja, nema podataka da antihistaminici primenjivani kod trudnica u prvom trimestru dovode do poremećaja u organogenezi. Podaci koje je objavio Švedski medicinski registar porođaja nisu pokazali povećanu incidencu nastanka kongenitalnih malformacija kod 917 trudnica koje su tokom graviditeta koristile cetirizin [22]. Sa druge strane, ne postoje jasni podaci koji bi opovrgli činjenicu da neki poremećaju u razvoju ploda mogu da se pojave pri produženom uzimanju antihistaminika u trudnoći.

Prema Američkoj agenciji za hranu i lekove (FDA), lekovi su svrstani u pet kategorija, prema svom riziku štetnosti za plod (A, B, C, D i X). Lekovi kategorije A nisu pokazali nikakav rizik za plod, pa se smeju primenjivati u trudnoći. Većina antihistaminika pripadaju kategorijama B i C, što znači da im je upotreba ograničena, naročito u prva tri meseca trudnoće. Relativno sigurnim za upotrebu u trudnoći se smatraju loratadin i cetirizin.

Mada kod dojilja nisu sprovedene kontrolisane studije, poznato je da se značajna količina nekih antihistaminika izlučuje putem mleka (cetirizin, feksofenadin, loratadin), pa iako nisu poznati njihovi efekti na novorođenčad i odojčad, upotreba antihistaminika se ne preporučuje kod dojilja.

S obzirom na činjenicu da je nazalna opstrukcija kod većine trudnica glavni simptom alergijskog rinitisa, postavlja se pitanje opravdanosti primene intranazalnih kortikosteroida, naročito u slučajevima udruženosti alergijskog rinitisa sa bronhijalnom astmom i hroničnim rinosinuzitisom. Na osnovu rezultata jedne randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije, nisu uočeni nikakvi negativni efekti dugotrajne upotrebe flutikazon-propionata na tok trudnoće i razvoj ploda [23]. S obzirom na njihovu efikasnost, malu sistemsku apsorpciju, kao i na rezultate sprovedenih studija, topikalni kortikosteroidni sprejevi bi se mogli

shvatiti kao efikasna i sigurna prva opcija lečenja alergijskog rinitisa u trudnoći, naročito kada među simptomima dominira nazalna opstrukcija i kada je bolest udružena sa astmom, ali tek nakon prvog trimestra trudnoće [24, 25]. Prema tome, iako su se intranazalni kortikosteroidi na osnovu rezultata kliničkih studija pokazali kao bezbedni za primenu tokom trudnoće, uvek postoji preporuka da se koriste i manje efikasni lekovi koji imaju bolji bezbednosni profil.

Što se tiče dojenja, mada nema rezultata kontrolisanih studija, primena topikalnih kortikosteroida se ne preporučuje, osim u izuzetnim slučajevima i to isključivo pod nadzorom lekara.

Literatura

1. Van Cauwenberge P, Van Hoecke H. Management of allergic rhinitis. *B-ENT* 2005;(Suppl 1):45-64.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):155-60.
3. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. State of World Allergy Report 2008: Allergy and chronic respiratory diseases. *WAO J* 2008;Suppl S4:7-17.
4. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:65-76.
5. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B. Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis. *B-ENT* 2012;8:25-32.
6. Boot JD, Chandoesing P, de Kam ML, et al. Applicability and reproducibility of biomarkers for the evaluation of anti-inflammatory therapy in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:433-42.
7. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B, et al. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2011;62:341-8.
8. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings PW. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis. *Rhinology* 2012;50:227-35.
9. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbeera RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
10. Perić A, Gaćeša D. Etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Vojnosanit Pregl* 2008;65:699-702.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol Suppl* 2012;23:1-298.
12. Perić A, Vojvodić D. Inflammatory mechanisms in nasal polyposis. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142:740-6.
13. Rondón C, Doña, López S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008;63:1352-8.

14. Rondón C, Romero JJ, López S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899-905.
15. Lieberman PL, Settipane RA. Azelastine nasal spray: a review of pharmacology and clinical efficacy in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:95-105.
16. Bousquet J, Reid J, Van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63:990-6.
17. Cellebaut I, Vandewalle E, Hox V, et al. Nasal corticosteroid treatment reduces substance P levels in tear fluid in allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:141-6.
18. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9.
19. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.
20. Okubo K, Okamasa A, Houma G, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int* 2014;63:543-51.
21. Incaudo GA, Takach P. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:137-54.
22. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-52.
23. Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol* 2001;26:394-400.
24. Looock JW. Allergic rhinitis and pregnancy-a review of the literature, with recommendation for management. *Curr Allergy Clin Immunol* 2009;22:11-16.
25. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient reference, and cost. *Am J Rhinol* 2007;21:70-9.