



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV

Roman Grätz

**Senzibilizace zvířecími antigeny v závislosti na
domácí expozici**

*Sensitisation with animal antigens in dependence of
home exposition*

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Roman Grätz

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: MUDr. Milada Cvačková

Pracoviště vedoucího práce: Oddělení alergologie a imunologie FNKV v Praze 10

Datum a rok obhajoby: 28.2.2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 13.2.2007

Roman Grätz

Poděkování

Rád bych poděkoval zejména vedoucí této práce, MUDr. Miladě Cvačkové, za trpělivost, podnětné připomínky a za pomoc při získávání údajů od pacientů ze své alergologické ambulance. Nemenší poděkování patří též RNDr. Daně Novákové, asistentce kliniky nukleární medicíny FN v Motole za obětavou a ochotnou spolupráci při vyhledávání informací ze zahraničních zdrojů a RNDr. Bohumíru Procházkovi ze Státního zdravotního ústavu Praha za pomoc při statistickém zpracování dat. V neposlední řadě děkuji své rodině za nezbytnou podporu a toleranci během hodin strávených psaním do počítače.

Obsah

Úvod	5
1. Teoretická část	6
1.1 Senzibilizace.....	6
1.2 Zvířecí antigeny.....	8
1.2.1. Kočka domácí.....	8
1.2.2. Pes domácí.....	9
1.2.3. Hlodavci.....	9
1.2.4. Varia.....	9
1.3 Primární prevence alergie.....	11
1.4 Sekundární prevence alergie.....	12
1.5 Terciární prevence alergie.....	14
1.6 Kožní testy při alergii.....	15
1.7 Běžné in vitro testy v alergologii a imunologii.....	18
1.8 Alergenová imunoterapie.....	20
1.9 Alergie na bodnutí hmyzem a imunoterapie.....	22
1.10 Alergická rhinitis u dospělých.....	25
1.11 Alergická rhinitis u dětí.....	29
1.12 Atopická dermatitis.....	33
1.13 Urtikárie a angioedém.....	36
1.14 Anafylaxe.....	38
1.15 Idiopatická anafylaxe.....	44
1.16 Léčba akutního stavu.....	46
2. Praktická část	48
2.1 Popis studie.....	48
2.2 Tabulky a grafy.....	50
2.3 Statistické výsledky.....	70
2.4 Závěr.....	70
3. Souhrn	71
4. Summary	74
5. Seznam použité literatury	78

Úvod

Téma diplomové práce, „Senzibilizace zvířecími antigeny v závislosti na domácí expozici“, je tématem velmi perspektivním, stejně jako celá široká oblast zájmu oboru klinické alergologie a imunologie. Není pochyb o tom, že závažnost alergologické problematiky je současnou společností vnímána stále palčivěji. V souvislosti s rostoucí prevalencí takzvaných civilizačních chorob, které představují aktuální hrozbu naší „vyspělé“ západní civilizace, jsme stále častěji nuceni zamýšlet se nad tím, jak člověk ovlivňuje prostředí, které sdílí se všemi ostatními obyvateli naší planety. Na jednu stranu fascinující pokrok v rozvoji složitých technologií je vyvažován neustálým zhoršováním kvality životního prostředí a globálními změnami klimatu. Problematika alergií je z tohoto pohledu pouze kamínkem v moři, nikoliv však kamínkem nevýznamným.

1. Teoretická část

1.1. Senzibilizace^{1,2}

Senzibilizace začíná inhalací alergenu a jeho proniknutím do hlenové vrstvy dýchacích cest. Tím je umožněn jeho kontakt s epitelovými buňkami a dendritickými buňkami sliznice. Alergen pravděpodobně proniká i do submukózy, kde dochází ke kontaktu s tkáňovými makrofágy a granulocyty. Proniká též do lymfatických cév. Řada kontaktovaných buněk je schopna prezentace antigenu. Tato fáze antigenní prezentace je klíčovou fází pro následnou aktivaci lymfocytů a rozvoj imunitní odpovědi.

Během antigenní prezentace se naivní lymfocyty charakteru CD4+ (buňky Th0) diferencují u geneticky disponovaných osob (atopiků) pod vlivem alergenu a prostředí ve tkáni (například přítomnost IL-4) do formy buněk Th2. Tyto buňky produkují určité spektrum cytokinů, například IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, přičemž například IL-4 a IL-5 jsou zcela typické pro buňky Th2 a odlišují je od buněk Th1, které mají jiné a částečně antagonistické funkce.

V následné fázi dochází k nahromadění buněk Th2 v příslušné tkáni, například v dýchacích cestách, a to pomocí adhezivních molekul, jejichž exprese na buňkách endotelu v této oblasti vzrůstá. Buňky Th2 jsou zde pak dále odpovědné za rozvoj alergického zánětu. V této fázi senzibilizace je nejvýznamnější rolí těchto buněk produkce IL-4, který podporuje tvorbu protilátek typu IgE lymfocyty B (plazmatickými buňkami), stimulovanými alergenem. IgE protilátky se dostávají do oběhu, ale infiltrují i tkáň (například dýchací cesty). Váží se svými Fc-oblastmi na vysokoafinní receptor pro IgE - Fc_εRI na žírných buňkách a bazofílech. Vazba IgE na příslušné efektorové buňky dává předpoklad k rozvoji časně alergické reakce při opakovaném kontaktu s alergenem.

Časná fáze alergické reakce je závislá na preformovaných i novotvořených mediátorech uvolněných z mastocytů a jejich biologických účincích. Již během této časně fáze dochází však k chemoatrakci a aktivaci buněk, které jsou zodpovědné za fázi pozdní.

Pozdní fáze alergické reakce je závislá na nahromadění zánětlivých buněk v cílové tkáni. Jedná se především o eozinofily, ale i neutrofilů, bazofily a lymfocyty. V případě postižení respiračního traktu dochází k infiltraci dýchacích cest těmito buňkami několik hodin po expozici alergenu. Buňky jsou přítomny v submukóze, v epitelu i v lumen dýchacích cest. K influxu buněk dochází následkem zvýšení exprese adhezivních molekul pod vlivem působení cytokinů (například TNF- α , IL-4) a následkem chemoatrakce.

Biologické účinky pozdní fáze alergické reakce včetně poškození tkáně jsou způsobeny zejména eozinofilními mediátory.

Primární senzibilizace nastává působením alergenů již intrauterinně a pokračuje v prvních dnech a týdnech života. Její podstatou je porucha vztahu mezi subpopulací Th0 a Th2 lymfocytů. Nejspíš právě v děloze dochází k prvotní a pravděpodobně nejsilnější primární stimulaci T lymfocytů. Jejím následkem je zvýšená proliferační kapacita T lymfocytů v době porodu a výraznější proliferace cytokinů Th0. Z hlediska indukce atopie je kritickým obdobím prvních šest měsíců života dítěte, kdy dochází k postupnému snižování podílu lymfocytů Th0 a zvyšování podílu lymfocytů Th2. V periferní krvi jsou prokazovány alergen-specifické lymfocyty Th2, ale současně se začíná projevovat i nespecifická IgE-odpověď lymfocytů B. Jejím důsledkem je i zvýšená hladina celkového IgE.

Alergické onemocnění se začíná objevovat mezi šestým a dvanáctým měsícem života dítěte a v období mezi prvním a čtvrtým rokem již vzniká jeho typický klinický obraz. Ten se pak v průběhu dalších let stabilizuje a často přetrvává až do dospělosti. V navození senzibilizace hrají velmi významnou roli alergeny potravinové, pylové, zvířecí a roztočové. Přitom etiologický vliv jednotlivých skupin alergenů je v závislosti na věku odlišný. Potravinové alergeny působí především v nejranější fázi života, druhá vlna jejich maximálního vlivu je ve zralé dospělosti. Alergeny inhalované (pylové, zvířecí, roztočové, plísňové) a lékové působí vznik klinických projevů až v období pozdějším, předškolním a školním, v adolescenci a raném zralém věku. Kontaktní alergeny se podílejí na rozvoji tohoto (oddáleného) typu přecitlivělosti většinou u dospělých. Stejně je tomu u alergie na hmyzí jedy (vosy, včely a podobně). Zejména v raném dětství jsou projevy kontaktní a hmyzí alergie vzácné.

V různých obdobích vývoje je možné děti, u nichž posléze vznikne klinické onemocnění, identifikovat podle cytokinového profilu. Okolo šestého měsíce je důležitou známkou krátkodobý výrazný vzestup tvorby IL-4, nastávající po polyklonální stimulaci mononukleárů periferní krve, který pravděpodobně přispívá ke vzniku prvních lymfocytů Th2. Klíčovým cytokinem, souvisejícím s rozvojem atopie, je ve všech obdobích IL-13. Ten souvisí s tvorbou specifických IgE a je nejsilnějším předpovědním ukazatelem převahy lymfocytů Th2. Když už se atopie rozvine, začíná se stále zřetelněji projevovat snížení tvorby IL-10 a IFN- γ . Protože IL-10 působí imunosupresivně, jeho nedostatek může umožnit vznik a udržování alergického zánětu. Příčinou nižší tvorby IFN- γ je pravděpodobně nerovnováha mezi lymfocyty Th1 a Th2. Z toho tedy vyplývá, že polyklonální stimulace mononukleárů může odhalit senzibilizaci alergenem dříve, než se rozvine jí indukovaná imunitní odpověď. Alergen-specifická odpověď lymfocytů T se rozvíjí dříve než protilátková odpověď

(vyjádřená specifickým IgE v krvi). Tvorba alergen-specifických IgE koreluje s objevením klinických příznaků.

1.2. Zvířecí antigeny¹

1.2.1. Kočka domácí *Felis domestica*

Kočí antigeny patří zcela jistě k nejagresivnějším a nejdéle přetrvávajícím v prostředí. Prevalence má velký rozptyl podle místa, zvyklostí a způsobu života: 9-41% lidí reaguje při vyšetření na kočí alergen. Celoevropská studie ETAC, prováděná u ekzematických dětí, prokázala velmi časný nástup senzibilizace, a to i u dětí, které neměly v domácnosti kontakt se zvířetem a k alergizaci docházelo při náhodných, nepravidelných kontaktech u příbuzných nebo známých, kteří kočku nebo kočky měli.

Hlavní alergen je označen Fel 1 d a je obsažen ve slinách kočky a v kožních detritu. Kočka v průměru vytvoří 3-7 μg tohoto alergenu denně. Mezi kočkami nejsou druhy, které by alergeny netvořily. Produkce alergenu je však individuálně variabilní. Samci vytvářejí větší množství alergenů než samice, produkci alergenů lze snížit jejich kastrací. Vysušením slin a moči se velké množství alergenů zachytí na částicích respirabilního aerosolu a proniká do dýchacích cest. Tyto částice se zachycují na nábytku, předmětech, závěsech i na oblečení. Alergeny kočky přetrvávají v prostředí po dobu týdnů až měsíců i v době, kdy kočka je již nepřítomna. Kočí antigeny lze prokazovat v určitých koncentracích i ve školách, v dopravních prostředcích a ve veřejných prostorách.

Pokud se nepodaří přesvědčit majitele o odstranění kočky z bytu, pak zbývá jen několik málo možností, z nichž žádná nevyloučí produkci alergenů a kontakt s nimi. Je to již zmíněná kastrace samců (troj až pětinasobné snížení produkce alergenů) a pravidelné koupání kočky (jednou až dvakrát týdně s použitím speciálních šamponů).

1.2.2. Pes domácí *Canis familiaris*

Při standardním vyhledávacím vyšetření alergika je pozitivita kožního testu opět velmi často vysoká, také její rozptyl je velký – 5-30%. Zdrojem alergenů je kožní odpad a sliny, menší množství je v moči a srsti. Mezi jednotlivci téhož druhu, ale i mezidruhově, existuje variabilita antigenní skladby, a mezi plemeny není tedy definován žádný specifický alergen. Hlavním alergenem je Can f 1 a jeho schopnost alergizovat je ve srovnání s kočičím alergenem Fel d 1 menší. Stejně jako u koček je třeba zdůraznit, že alergeny produkují krátkosrstá i bezsrstá zvířata. Ani takzvané naháče tedy nelze alergikům doporučovat.

1.2.3. Hlodavci Rodentia

V posledních letech se také hlodavci stali častými obyvateli bytů a alergologové zaznamenali především u dětí narůstající počet reakcí na kontakt s těmito zvířaty. Jsou to zejména myši, krysy, morčata, křečci a králíci. Opět i zde platí, že alergeny jsou vylučovány močí a po zaschnutí se dostávají do ovzduší, kde kontaminují prachové částice. Kromě expozice v domácím prostředí se jejich alergizující účinek uplatňuje i v některých exponovaných profesích (ošetřování zvířat, pracovníci v laboratořích, zemědělci).

Myš domácí *Mus musculus*: hlavní alergen Mus m 1 patří mezi albuminy, přítomné v moči myši (hlavní močové proteiny – MUP). Množství alergenů v moči samců je až čtyřikrát větší než u samic.

Potkan *Rattus norvegicus*: u krys rozlišujeme dva hlavní alergeny: Rat n 1B, což je chemicky $\alpha 2$ – mikroglobulin, a Rat n 1A (prealbumin). Tyto alergeny jsou obsaženy většinou v moči, v menším množství se vyskytují ve slinách, v kožním detritu a v srsti. Dospělí samci produkují větší množství alergenů než samice.

Morče domácí *Cavia porcellus*: hlavní alergen Cav p 1 je opět obsažen hlavně v moči.

1.2.4. Varia

Králík domácí *Oryctolagus cuniculus*: hlavní alergen je glykoprotein AgR 1 přítomný v moči, ale rovněž ve slinách.

Tur domácí *Bos taurus*: v srsti skotu byly určeny čtyři alergeny, z nichž čtvrtý má mimořádně velkou molekulovou hmotnost a jeho alergenicita je nízká. První tři jsou hlavně v srsti zvířat.

Kůň domácí *Equus caballus*: ze srsti koní byly určeny tři hlavní alergeny.

Ovce domácí *Ovis aries*: zdrojem dráždění je ovčí vlna, především v důsledku její kontaminace roztočovými alergeny.

Ptáci: rizikovým materiálem je peří, a to zejména peří starší, které je kontaminováno roztočovými alergeny.

Ptačí vejce: obsahují agresivní alergeny, zejména vejce slepičí. Hlavními alergeny jsou ovomukoid Gal d 1, ovalbumin Gal d 2, konalbumin Gal d 3, lysozym Gal d 4.

Ptačí klece, kurníky nebo půdní hnízdiště jsou místem bohatého výskytu roztočů. Kromě čisté alergie je nutné myslet též na riziko vzniku hypersenzitivní pneumonitidy.

Akvarijní ryby, želvy: u akvarijních ryb existuje spíše nepřímé riziko, které představují alergeny suchého krmení (dafnie, roztoči) a špatně udržovaná akvária s výskytem plísní a řas. U suchozemských želv jsou možným rizikem roztoči, u vodních želv opět alergeny v krmivu nebo plísně ve vodě.

I mezi zvířecími alergeny existuje zkřížená reaktivita, nejčastěji mezi alergeny kočky a psa. Osoby trpící alergií na pyly jsou výrazně rizikovějšími jedinci pro alergizaci na zvířecí alergeny. I přes opakované úvahy nad tím, že přítomnost domovních zvířat není pro alergika nebezpečná, platí stále zásada do rodiny alergika žádné domácí zvíře nepořizovat. Neexistují nealergenní psi nebo kočky, liší se od sebe pouze kvantitativní produkcí alergenu. Krátkodobé odstranění zvířete z domácího prostředí je nedostatečné. Přesto se však velmi často dospělí i děti odmítají přítomnosti zvířete nebo dokonce zvířat vzdát.

V takové situaci je také velmi obtížné ovlivnit režim zvířete v rodině. Zvířata, zejména kočka a pes, by neměli mít přístup do interiérů, hlavně do místností, kde se spí. Měli by mít své místo bez kobereců, s omyvatelnou podlahou a jejich koberečky nebo hadry pravidelně prány. Pro kočky platí zásada pravidelných koupelí. Pomocným prostředkem jsou i čističe vzduchu s HEPA filtry. Výsledek všech těchto opatření je však jen relativní. U alergie na kočičí alergeny je dosahováno úspěchu alergenovými vakcínami. S rostoucími znalostmi molekulární struktury alergenů se rozšiřují možnosti imunoterapie i na jiné druhy zvířecí alergie a v budoucnu se počítá i s alergeny rekombinantními.

1.3. Primární prevence alergie¹

Primární prevence alergie má zabránit vzniku senzibilizace vyvíjejícího se jedince intrauterinně i v časných fázích po porodu. Týká se těhotných žen-atopiček a rizikových kojenců, to jest těch, jejichž oba rodiče jsou alergici, nebo jeden z rodičů a některý ze starších sourozenců, případně jeden rodič či sourozenec. V těchto případech je pravděpodobnost vzniku a manifestace alergie největší.

Je známé, že alergie vzniká již v těhotenství. Žena-atopička předává svému dítěti genetickou informaci nutnou pro vznik atopického fenotypu. Intrauterinní životní prostředí plodu může být za těchto okolností pro jeho další vývoj ve smyslu senzibilizace nepříznivé. Protože mateřský IgE neproniká placentou do fetálního oběhu, odpovídá jeho sérová koncentrace v pupečnickové krvi vlastní fetální produkci. Přitom výše hladiny celkového IgE má jen malý význam pro predikci vzniku alergie u nově se vyvíjejícího organismu. Jediným indikátorem rizika je rodinná alergická zátěž.

Plod sám je schopen plné imunologické odpovědi vedoucí k tvorbě specifických IgE protilátek již od poloviny druhého trimestru. Mateřské alergeny můžeme prokázat v amniové tekutině. Dostávají se do přímého kontaktu s kůží plodu, spolu s plodovou vodou pronikají do ještě nedýchajících plic a jsou také polykány (70% amniové tekutiny je resorbováno střevem). Většina preventivních opatření proto musí být zaměřena především na toto období.

V odborné literatuře se setkáváme s mnoha často i kontroverzními závěry snažícími se přesně vymezit, co je povoleno a co zakázáno v těhotenství a v prvních obdobích po porodu. Tyto poznatky se stále vyvíjejí. V současnosti jsou plně uznávána a doporučována pouze následující opatření založená na důkazech, která se týkají ovlivnění životního prostředí a výživy. Jejich dodržováním lze snížit riziko senzibilizace.

Negativní vliv tabákového kouře je prokázán především u dětí do šesti let věku. Nejen aktivní, ale i pasivní kouření zvyšuje senzibilizaci organismu vůči alergenům životního prostředí. Kouření těhotných žen působí zhoršení respiračních funkcí v časném věku i vznik opakovaných sípavých bronchitid u kojenců a batolat.

Senzibilizační účinek především alergenů domácího prostředí je prokázán. Nadbytečná vlhkost vede k množení roztočů a růstu plísní, znečišťující složky ovzduší, především exhalace motorových zplodin, přispívají ke snížení obranných mechanismů a zvyšují agresivitu některých alergenů (například známý vliv exhalací dieselových motorů na pyly).

Účinnost dietních opatření je prokázána pouze u vysoce rizikových jedinců. Prokazatelně snižují riziko vzniku atopické dermatitidy, projevů potravinové alergie i astmatu. Co nejdelší

prodloužení období plné výživy mateřským mlékem má význam především proto, že oddálí kontakt dítěte s nejdůležitějšími alergeny kravského mléka, mezi něž patří například β -laktoglobulin a kasein. Jedna kapka kravského mléka obsahuje stejné množství β -laktoglobulinu jako 200 litrů mléka mateřského. Neexistují žádné důkazy pro účinnost náhrady kojení mlékem sojovým či jiným, pouze proteinové hydrolyzáty kravského mléka jsou účinné. Účinnost stoupá se stupněm hydrolyzy, ale zároveň klesá chuťová kvalita takto upraveného mléka. Dodržování speciální diety těhotnou nebo kojící ženou není nutné, je však zapotřebí, aby její výživa byla adekvátní a racionální.

1.4. Sekundární prevence alergie¹

Tato prevence je zaměřena na jedince, u kterých již došlo k alergické senzibilizaci, to jest na atopiky. Její snahou je zabránit rozvoji alergického zánětu se všemi jeho nežádoucími důsledky včetně vzniku tkáňové hyperreaktivity (kožní, slizniční, bronchiální). Je tvořena jednak souborem opatření vedoucích, stejně jako v případě prevence primární, ke kontrole životního prostředí, který je označován jako ekologická intervence. Další její složkou je intervence imunologická, spočívající v zabránění rozvoje senzibilizace pomocí různých imunoterapeutických postupů. Důležitá je i preventivní farmakoterapie a prevence infekcí. Ekologická intervence má zajistit nejen co nejdůslednější eliminaci kauzálně působících alergenů, ale i odstranění nebo omezení vlivu spouštěčů alergických potíží u alergiků. Eliminace alergenů se provádí snadněji v domovním prostředí bytů, škol a pracovišť než v prostředí venkovním. Také její účinnost je větší, a proto stojí na prvním místě. Obecná pravidla pro vytvoření bezalergenového prostředí jsou tato:

- pravidelně větrat místnosti (s výjimkou období smogu nebo pylení rostlin)
- často vytírat podlahy navlhko, používat kvalitní a výkonné vysavače
- odstranit koberce, závěsy, záclony, kožesinové předložky a další lapače prachu
- občas ošetřit dětské plyšové hračky umístěním do mrazících boxů
- často prát lůžkoviny, užívat speciální povlaky
- nekouřit, používat čističky vzduchu a vzduchové filtry
- nechovat domácí zvířata

Pravidelné větrání místností v období příznivého stavu ovzduší sníží množství respirabilních součástí domácího prachu, vede k normalizaci nejen domovní teploty v případech přetápění, ale i relativní vlhkosti tam, kde je příliš vysoká, nebo naopak velmi nízká. Tím nepřímo klesá i koncentrace alergenů v prostředí. Stejný účinek má i časté vytírání podlah a užívání

takových vysavačů, které vysátý vzduch kvalitně odfiltrují od nečistot. Dřevěné, dlaždicové nebo umělohmotné podlahy bez koberců, byty bez záclon a pokrývek z kožešin se snadněji udržují v čistotě. Občasným zmražením látkových dětských hraček se dosáhne především usmrcení v nich přítomných roztočů. Stejně působí i časté praní a čištění lůžkovin. Povlečení speciálními potahy zabrání průniku roztočů do jejich vnitřku. Užívání čističek vzduchu především v ložnicích během noci (podmínkou účinnosti jsou zavřené dveře a okna místností) snižuje výskyt inhalovaných alergenů v bytovém prostoru.

Domácí zvířata se dnes vyskytují ve vysokém procentu v mnoha domácnostech i u alergiků. Pozitivní účinek jejich důsledné eliminace nemůže být nikdy vyvážen různými náhradními postupy, snažícími se snížit alergenicitu domovního prostředí při jejich současném chovu.

Imunologická intervence spočívá především v alergenové imunoterapii. Na rozdíl od našich zvyklostí je tento typ terapie v různých mezinárodních konsensech o léčbě alergických chorob (astma, rýma) odsouván ve výčtu terapeutických opatření až na jedno z posledních míst. Přitom se jedná o jedinou kauzální léčbu alergie pylové, roztočové, hmyzí, zvířecí i plísňové. Svým účinkem pozitivně a účinně zasahuje do procesu senzibilizace, a je-li správně indikována a prováděna, je prokazatelně účinná. Její léčebný efekt přetrvává až pět let po ukončení. Je otázka, zda by se neměla zahajovat ihned, jakmile se výše zmíněný typ alergie prokáže, možná už u jejích latentních forem. V současnosti je užívána až u klinicky manifestních projevů.

Respirační infekce, především virové, mohou být spouštěčem bronchitid a navozovat vznik bronchiální hyperreakivity i astmatu. Imunomodulační léčba, především u imunokompromitovaných osob, může být účinným preventivním postupem i v tomto smyslu svého působení.

Také farmakoterapie je užívána jako profylaktický léčebný postup. Je prokázáno, že například dlouhodobé podávání některých antihistaminik (cetirizin) u dětí s ekzémem nebo léčba nazálními steroidy u rhinitiků působí prevencí vzniku astmatu. Stejný účinek mají lokálně aplikovaná nesteroidní farmaka (kromony) i farmaka steroidní (kortikosteroidy) u nemocných s perzistujícím kašlem. Jejich včasné užití u dětí s obstrukčními bronchitidami může zabránit vzniku bronchiálního astmatu. Tyto léky (především inhalační steroidy) však nemají být podávány neuváženě a zbytečně. V současné době ovšem nemáme žádné spolehlivé ukazatele, podle kterých bychom mohli včas a správně určit riziko vzniku astmatu u takto nemocných dětí.

1.5. Terciární prevence alergie¹

Terciární prevence se týká alergiků s manifestními projevy choroby a její snahou je zmírnit symptomy nemoci, navodit klidový stav, předcházet vzniku akutního zhoršení a případně i dalších komplikací.

Kontrola prostředí ve smyslu výše zmíněné ekologické intervence je nutná i u nemocných s manifestními projevy alergie. I tam, kde neprokážeme alergen vyvolávající obtíže nebo neznáme činitele zodpovědného za jejich spuštění, je nutné vytvořit především domácí a pracovní prostředí takové, aby k alergizaci nepřispívalo. Nelze proto souhlasit například s tím, že v případě negativy kožních či imunologických testů ve smyslu průkazu zvířecí alergie je možné chovat domácí zvířata.

V rámci terciární prevence je také nutno likvidovat vlivy podílející se na aktivaci a dalším rozvoji alergických potíží. Sem patří léčba infekčních fokusů (kariézní chrup, sinusitis, adenoidní vegetace, chronické záněty) i léčba gastroezofageálního refluxu, který může zejména navodit vznik astmatických projevů.

Preventivní farmakoterapie má význam především u často recidivujících nebo chronických forem. Řadíme sem jak farmaka nesteroidní, tak steroidní. Jsou to především antihistaminika druhé generace pro systémovou i lokální aplikaci, jako jsou azelastin, cetirizin, ebastin, fexofenadin, levokabastin, loratadin, terfenadin, případně ketotifen. U astmatu a alergické rýmy, zvláště u dětí a u lehčích forem onemocnění, se užívají kromony (kromoglykát, nedokromil). Velmi důležité místo v profylaxi symptomů alergických nemocí zauímají steroidy v bronchiální nebo nazální aplikaci - beklometazon, budesonid, flunisolid, flutikazon, mometazon. Pro lokální kožní užití se naopak v této indikaci užívat nemají. Novou skupinou preventivních léků představují antileukotrieny (montelukast, zafirlukast, pranlukast) a dlouhodobě působící β_2 -mimetika (formoterol, salmeterol). U těžkých forem astmatu se využívá i léčby retardovanými teofyliny.

Alergenová imunoterapie má v některých indikacích nezastupitelnou úlohu. Je nedílnou součástí komplexní léčby alergických pacientů, ale je také velmi důležitým preventivním postupem. Zabraňuje dalšímu nepříznivému rozvoji nemoci samé, snižuje riziko vzniku jiných projevů alergie (například u alergické rýmy zabraňuje přechodu do astmatu). Pokud je správně indikována a prováděna, jedná se o léčbu účinnou a bezpečnou. I při její vyšší finanční náročnosti je ve svém důsledku terapií racionální a ekonomicky výhodnou. Proto by měla mít trvalé místo ve výčtu protialergických opatření.

Ve výčtu preventivních opatření je nutno zmínit i význam rehabilitace a rekondice. Pobyty nemocných v různých lázeňských zařízeních, v léčebnách a ozdravovnách, účast na speleoterapii, na přímořském nebo vysokohorském léčebném kurzu, ale třeba jen na letním ozdravném táboře jsou důležitým doplňkem péče o alergiky. Prokazatelný pozitivní účinek mají pravidelně prováděná dechová cvičení, hra na hudební dechový nástroj, plavání. Akupunktura, jóga a některé další alternativní postupy mohou mít efekt ve smyslu ovlivnění psychického přeladění organismu – stejně jako psychoterapie.

Velmi významnou roli hraje vhodné pracovní zařazení alergika. Musí vycházet z aktuálního stavu, tíže onemocnění a typu alergie. I specializace v oboru alergologie představuje pro lékaře – alergika díky stálému kontaktu s diagnostickými alergeny větší riziko než práce v jiné oblasti medicíny.

V nejširším slova smyslu řadíme do prevence alergií i zdravotní výchovu obecně a různé edukační programy zaměřené na alergiky, jejich rodiče, pedagogy a vychovatele. Stejně tak postgraduální a kontinuální vzdělávání středních zdravotních pracovníků, lékařů i vysokoškoláků – nelékařů, kteří přicházejí s alergiky do odborného kontaktu a podílejí se na správné a včasné diagnostice i terapii jejich onemocnění.

1.6. Kožní testy při alergii^{3,4,5}

Kožní testy jsou doplňkem anamnézy a fyzikálního vyšetření, sloužícím k potvrzení či vyloučení onemocnění vázaných na imunoglobulin E (IgE), jako jsou alergická rhinitida, astma a anafylaktická reakce na alergeny v ovzduší, potravinové alergeny, hmyzí jedy a určité léky. Kožní testy usilují o detekci přítomnosti takového množství alergen-specifických protilátek IgE, které spouští degranulaci mastocytů při testu specifického alergenu. To může pomoci potvrdit podezření, že pacientovy symptomy souvisí s časnou hypersenzitivitou na tento alergen. Běžně jsou v klinické praxi používány dva typy kožních testů. Jsou jimi perkutánní testy (prick nebo vbodové) a intrakutánní testy (intradermální). Prick test zahrnuje zavedení jehly do povrchní vrstvy pokožky, vkápnutí alergenového extraktu a jemné přizvednutí epidermis. Při vbodovém kožním testu stlačujeme kůži při aplikaci alergenového extraktu pomocí modifikované lancety nebo rozdvojené jehly, abychom vytvořili malou impresi, a poté pohybujeme nástrojem dopředu, dozadu a do stran. Intrakutánní testy spočívají v aplikaci malého množství alergenu (0.01-0.02 ml) do dermis.

Perkutánní testovací metody jsou preferovány jako počáteční technika při zjišťování přítomnosti IgE. Lépe korelují s projevy klinické senzitivity a jsou více specifické, ale méně senzitivní než intrakutánní testy. Navíc intrakutánní testy s sebou nesou o něco málo vyšší riziko systémové reakce, asi 0.05% oproti 0.03% při perkutánním testování, ačkoliv riziko je stále nízké. Kvůli tomuto riziku se testování začíná metodou perkutánního testu a k intrakutánnímu testu se přistoupí v případě, že je předchozí test negativní, a zároveň přetrvává vysoký stupeň klinického podezření. V posledních deseti letech byl zaznamenán jeden případ fatální reakce při intrakutánním testu. Pět či šest případů fatální reakce za posledních třicet let bylo spojeno s prvotním neprovedením perkutánních testů. Intrakutánní testy nemají být prováděny jako pomocně diagnostické při podezření na potravinovou alergii, neboť riziko pro pacienty není ospravedlněné. Lékař musí být vždy schopen podat neodkladnou léčbu, jestliže je to nutné, a pacient musí být pozorován minimálně dvacet minut po testech.

Antihistaminika a další léky s antihistaminovými účinky nesmí být podávány minimálně 48 až 72 hodin před testy v závislosti na farmakokinetice každého přípravku. Krátkodobé podání orálních kortikosteroidů neovlivní výsledky testů, ačkoliv lokální kortikosteroidy mohou snížit nebo potlačit kožní reaktivitu. Nemají být aplikovány na místo testu minimálně jeden týden před jeho provedením. Pacienti užívající imunoterapii mohou mít sníženou kožní reaktivitu.

Místem testování bývá volární či zadní strana paže. Ačkoliv zadní strana paže bývá více reaktivní, signifikantní rozdíly mezi nimi v podstatě nejsou. Použití paže jako testovacího místa má tu výhodu, že jsme schopni na ni umístit turniket v případě, že se objeví systémová reakce. Kůže vybraná pro testování nesmí být dermatitická.

Vybraný okrsek kůže je očištěn alkoholem. Alergenový extrakt, pozitivní kontrola (histamin) a negativní kontrola (sůl či zředěný alergen) jsou umístěny ve vzdálenosti 2 až 5 centimetrů. Jedním ze zdrojů chyb při perkutánním testování je umístění těchto tří bodů příliš blízko sebe, důsledkem je šíření alergenového extraktu a nemožnost správného odečtení velikosti erytému dvou pozitivních míst ležících příliš blízko u sebe. Falešně negativní nebo pozitivní výsledky se mohou objevit při nedostatečném či naopak přílišném proniknutí do kůže. Když perkutánní testy vykazují minimální nebo neurčitou reakci na alergen, je možné pokračovat intrakutánními testy se stonásobným až tisícinásobným rozředěním alergenového extraktu.

Standardizované extrakty jsou používány k usnadnění srovnávání mezi klinikami. Avšak užití těchto standardizovaných dávek ne vždy zaručí stejnou přesvědčivost testů. Jedna nedávná studie z roku 2000 zjistila, že obsah hlavních alergenů se významně lišil u 12 testovaných

extraktů. Extrakty mají být uchovávány při teplotě 4°C. mají též obsahovat glycerin ke snížení ztráty účinnosti v závislosti na čase.

Testy mají být hodnoceny po 15 až 20 minutách. Existují některé odlišné hodnotící systémy, viz tabulka. Největší průměr kola a erytému je zaznamenán spolu s přítomností či absencí výběžků. Lékaři musí kvantifikovat aktuální rozměry do datového archu a ne pouze stupeň, aby tyto výsledky mohly být lépe sdíleny praktiky. Klinici jsou též nabádáni k používání srozumitelných datových archů, zaznamenávajících druh extraktu, použité ředění, průměr kola (zduření) a erytému a specifický klíč k systému hodnocení.

Interpretace kožních testů může být obtížnější u pacientů s kožním dermatografismem. Falešně pozitivní reakce při dermatografismu může být rozlišena od správně pozitivní reakce s IgE, neboť mnohem rychleji blednou. Speciální pozornost má být věnována rozdílu mezi rozměry reakce na alergenové extrakty a negativní kontrolou. Nesignifikantní rozdíly v testech kožní reaktivity byly zaznamenány mezi národnostmi a etniky. Ačkoliv děti a starší lidé mohou mít sníženou kožní reaktivitu, a tedy menší rozměr kola (zduření).

Kožní testování je vhodná, praktická a spolehlivá metoda ke stanovení onemocnění spojených s IgE. Ačkoliv přítomnost pozitivního kožního testu pouze dokládá přítomnost alergen-specifických protilátek třídy IgE. Diagnóza může být stanovena pouze v korelaci výsledků s přítomností klinických symptomů.

Farmakokinetika antihistaminik a léků s antihistaminovými účinky

První generace antihistaminik:

Diphenhydramin $t_{1/2}$...9.2 hodin; vynechat 1 den před testováním

Hydroxyzin..... $t_{1/2}$...20 hodin; vynechat 1 až 2 dny před testováním

Clemastin..... $t_{1/2}$...21 hodin; vynechat 1 až 2 dny před testováním

Chlorpheniramin..... $t_{1/2}$...28 hodin; vynechat 1 den před testováním

Druhá generace antihistaminik:

Cetirizin..... $t_{1/2}$...7.4 hodin; vynechat 3 až 5 dní před testováním

Fexofenadin..... $t_{1/2}$...14 hodin; vynechat 3 až 5 dní před testováním

Loratadin..... $t_{1/2}$...14 hodin; vynechat 3 až 5 dní před testováním

Tricyklická antidepresiva

Doxepin..... $t_{1/2}$...8 hodin; vynechat 7 dní před testováním

Systém hodnocení pro kožní testování

Stupeň 0.....žádná reakce

Stupeň 1.....erytém menší než 20 mm v průměru

Stupeň 2.....erytém větší než 20 mm v průměru, kolo menší než 3 mm

Stupeň 3.....kolo větší než 3 mm s okolním erytémem

Stupeň 4.....kolo s výběžky a erytém

1.7. Běžné in vitro testy v alergologii a imunologii⁶

In vitro testy mohou být použity při diagnostice alergických a imunologických onemocnění. V nedávné době bylo vyvinuto mnoho technologických postupů, které zlepšily laboratorní techniky. Jakkoliv mohou být tato testování prospěšná, především v diagnostice imunodeficiencí, nemohou být považovány za patognomonické pro alergie.

Alergen-specifická IgE protilátka je nejčastěji používaným testem v alergologické praxi a využívá se k diagnóze prvního typu přecitlivělosti, tedy nejčastěji anafylaktické reakce na potravinové alergenů nebo alergenů z ovzduší u pacientů s těžkým dermatografismem. Phadebas radioalergosorbent test (RAST, Pharmacia Uppsala, Švédsko) byl první soupravou k detekci alergen-specifických IgE protilátek. V tomto testu je alergen vázán v pevné fázi, na papírovém disku, a je inkubován s lidským sérem. Promytím v pufru se odstraní nenavázané sérové proteiny a radioaktivní látkou označená protilátka proti IgE se naváže na alergen-specifické IgE protilátky, pokud jsou přítomny. To je princip detekce. Výsledky jsou uváděny v arbitrárních jednotkách na mililitr IgE. RAST je názvem, který je dnes běžně užíván pro alergen-specifické IgE assaye.

Během let byly vyvinuty nové klinické testy druhé generace pro testování alergen-specifických protilátek IgE, které jsou více senzitivní a specifické než dřívější metody. Jsou rovněž více kvantitativní, reprodukovatelné a automatizované v porovnání s předchozími. Existují i assaye, schopné detekovat mnoho antigenů, avšak nebyly prozatím zavedeny do užívání jako standard. Nicméně systém Pharmacia ImmunoCAP[®] je považován mnoha laboratořemi za metodu volby. Užívá celulózovou membránou potaženého papírového disku jako pevné fáze k zesílení vazebné kapacity a fluorescenční enzymové immunoassaye. Výsledky jsou uváděny kvantitativně (<0.35 až >100 kU/l) nebo ve třídách 0 až VI. Pharmacia UniCAP[®] představuje plně automatický systém. Americký úřad FDA schválil mnoho alergen-specifických assayů pro diagnostiku alergií in vitro.

In vivo metody kožního testování představují preferovanou metodu detekce alergen-specifických protilátek, protože jsou více specifické, senzitivní a rychlejší než testy in vitro. Navíc in vitro metody vykazují falešně pozitivní výsledky u pacientů s vysokou celkovou hladinou IgE protilátek díky nespecifické vazbě alergenů na některé imunisorbenty, a falešně negativní výsledky u pacientů s vysokou celkovou hladinou IgG protilátek. Mimoto množství alergen-specifických IgE protilátek ještě nemusí přesně reflektovat množství biologicky významných protilátek vázaných na mastocyty. Z toho vyplývá, že pozitivní test nemusí být klinicky významný.

Dalším testem běžně užívaným v praxi je stanovení celkového sérového IgE. Test je použitelný v diagnostice chorob jako alergická bronchopulmonární aspergilóza/mykóza a je zvažován u pacientů užívajících omalizumab. Celkové sérové IgE se typicky testuje metodou ELISA. Nejprve je primární protilátka anti-IgE fixována na pevné rozhraní mikrotitrační destičky, poté se inkubuje s lidským sérem. Tato vazba je potom zesílena sekundární anti-IgE protilátkou, značenou enzymem, obvykle „horseradish“ peroxidázou nebo alkalickou fosfatázou. Kolorimetrická změna při enzymatické reakci je detekována spektrofotometricky a je kvantifikována použitím standardizované křivky známé koncentrace IgE. Výsledné hodnoty celkového IgE mohou být uváděny v mezinárodních jednotkách na mililitr, kilojednotkách na litr nebo nanogramech na mililitr (1 IU/ml = 1 kU/l = 2.4 ng/ml IgE).

Jiným často užívaným testem je kvantitativní stanovení hladin imunoglobulinů (IgA, IgG a IgM podtříd). Tyto testy slouží k určování funkční zdatnosti imunitního systému. Jsou nejčastěji prováděny u pacientů s anamnézou opakovaných infekcí dýchacích cest. Mnoho klinických laboratoří užívá při kvantifikaci hladin imunoglobulinů nefelometrii. Nefelometrie detekuje množství solubilních imunokomplexových formací (např. IgG s vazbou na anti-IgG) měřením rozptylu procházejícího světla. Přesné měření je možné jen u stavů s nadbytkem protilátek. Pro zesílení senzitivity testu se používají zdroje fluorescenčního světla. Sérová koncentrace IgG < 300 mg/dl je spojená s pyogenními infekcemi a jedná se o hypogamaglobulinémii.

Průtoková cytometrie se využívá ke stanovení počtu jednotlivých subtypů lymfocytů u pacientů s podezřením na imunodefekt (speciálně při dysfunkci T lymfocytů) stejně jako při klasifikaci hematopoetických malignit. Průtokový cytometr měří rozptyl světla při průchodu buněk a emisi světla fluorescenčně značených monoklonálních protilátek, vázaných na specifické antigeny na buněčném povrchu. Na základě různého rozptylu světla mohou být například diferencovány lymfocyty od monocytů a granulocytů. Fluorescenční vlastnosti na základě monoklonálních protilátek použitých k označení buněk umožňují jejich rozlišení

podle určitých CD znaků. Průtoková cytometrie je v klinice využívána k leukocytární imunotypizaci, funkční analýze neutrofilů (při chronických granulomatózních procesech) a dalších specifických poškození buněčných funkcí, spojených se specifickými diagnózami, například u poruch leukocytární adheze.

Toto je tedy přehled v praxi nejužívanějších laboratorních testovacích metod. Jejich užití je závislé na zvyklostech konkrétního klinického pracoviště.

1.8. Alergenová imunoterapie^{7,8}

Imunoterapie, v angloamerické literatuře často nazývaná „allergy shots“, byla definována jako podávání zvyšujícího se množství specifických alergenů pacientům, kteří mají první (časný) typ hypersenzitivity. Účelem alergenové imunoterapie je poskytovat ochranu proti alergickým symptomům a zánětlivým reakcím, spojeným s přirozenou expozicí těmto alergenům. Ačkoliv není znám jediný nejlepší znak, vysvětlující účinnost imunoterapie, jsou zde četné změny na úrovni buněk a protilátek, které se objevují v souvislosti s imunoterapií.

Indikace a trvání

Imunoterapie je indikována u těch pacientů, kteří mají klinicky významné známky IgE zprostředkovaných onemocnění. Specifické IgE protilátky pro příslušné alergeny musí být zdokumentovány a příznaky musí korelovat s expozicí těmto specifickým alergenům, vybraným pro imunoterapii. Dalšími indikacemi k imunoterapii jsou nedostatečná kontrola příznaků navzdory farmakoterapii, nežádoucí vedlejší účinky farmakoterapie, fobie z farmakoterapie a možná prevence před novou senzitivací a/nebo novým spuštěním astmatu při zahájení imunoterapie. Existují též některé relativní kontraindikace imunoterapie, které byly popsány (viz tabulka).

Mnohočetně kontrolované studie ukázaly, že imunoterapie je efektivní léčbou alergické rhinitidy, způsobené různými druhy pylů, jako jsou trávy, horský cedr a Parietaria. Imunoterapie vakcínami s domácími roztoči je efektivní léčbou jak astmatu, tak alergické rhinitidy. Studie upřednostňující alergenovou imunoterapii u pacientů s astmatem byly publikovány pro trávy, stromy, kočky a plísně rodů *Alternaria* a *Cladosporium*. Pacienti s mírným astmatem jsou vhodnějšími kandidáty na prospěch z imunoterapie než pacienti se středně těžkým či závažným průběhem astmatu. Pro vhodný výběr alergenů ke kožním testům a k imunoterapii je důležité brát ohled na významné alergeny v ovzduší v dané geografické lokalitě.

Ve Spojených státech je imunoterapie inhalačními alergeny zahajována jednou nebo dvakrát týdně aplikovanými vakcínami vodného roztoku alergenu v dávkách, které velmi nepravděpodobně způsobí anafylaxi. Poté jsou dávky zvyšovány po dobu několika měsíců, dokud není dosaženo účinné dávky (udržovací dávka). Interval mezi injekcemi je poté prodlužován na dvakrát měsíčně, posléze na jednou měsíčně. Přibližně 90% vhodně vybraných pacientů dostávajících optimální udržovací dávku imunoterapie po dobu jednoho roku zaznamená zlepšení o 50-75%. V kontrolované studii, ve které byla imunoterapie alergie na pyly trav přerušena po 3 až 4 letech úspěšné léčby, zůstal počet sezónních příznaků a počet užití záchranné medikace nízký další 3 až 4 roky po přerušení imunoterapie. Přibližně 90% pacientů, kteří dokončili 4 až 5 let úspěšné imunoterapie, si udrželo zlepšení.

Reakce na imunoterapii

Postinjekční reakce, s erytémem a zduřením menším než 2 centimetry, přetrvávající méně než dva dny, jsou známé jako lokální reakce, jsou časté a bez následků. Rozsáhlejší lokální reakce jsou léčeny nejlépe antihistaminiky a ledováním. Běžně nejsou údaje, ukazující, že rozsáhlejší lokální reakce nakonec vyústí v systémovou anafylaktickou reakci. Anafylaxe se projevuje urtikárií, angioedémem, konjunktivitidou, laryngeálním edémem, zvracením, bronchospasmem, hypotenzí, šokem, a někdy může po vakcinaci dojít i k úmrtí. Léčba anafylaxe je popsána v jiné kapitole. většina systémových reakcí se objevuje během „build-up“ fáze a u vysoce alergických pacientů. Podání nesprávné dávky může způsobit těžkou až smrtelnou systémovou reakci; výběr pacienta, cesta podání, ředění a imunoterapeutické schéma musí být stanoveny opatrně před podáním injekce inhalačního alergenu. Rovněž stav a stabilita astmatu musí být zhodnoceny před podáním každé dávky imunoterapie.

Subkutánní terapie v těhotenství

Alergenová imunoterapie je efektivní i u těhotných pacientek a mělo by v ní být pokračováno též během těhotenství, jestliže jsou udržovací dávky dobře tolerovány. Alergenová imunoterapie obvykle není zahajována během těhotenství a když se těhotenství projeví během eskalační fáze (postupné zvyšování dávky alergenu), poslední nejvyšší dosažená dávka je dočasně užívána jako dávka udržovací až do porodu. Systémové reakce na imunoterapii u těhotných pacientek, způsobující anafylaktický šok, mohou vést ke spontánnímu abortu, předčasnému porodu a fetální hypoxii.

Změny protilátkové a buněčné při alergenové imunoterapii

- zvýšení protilátek tříd IgG₁ a IgG₄ v séru
- postupné snížení protilátek třídy IgE a snížení sezónního vzestupu alergen-specifických IgE
- zvýšení nazálních protilátek IgA a IgG
- snížení počtu nazálních mastocytů a eozinofilů
- snížení senzitivity a reaktivity bazofilů vůči alergenům in vitro
- zvýšení počtu CD8⁺ supresorových buněk
- snížení počtu CD4⁺ buněk v nosní sliznici a v bioptických kožních preparátech
- snížení počtu CD3⁺ buněk v kožních biopsiích
- snížení počtu IgE receptorů nízkoafinních k B lymfocytům

Relativní kontraindikace alergenové imunoterapie

- těžké nebo špatně kompenzované astma
- významná imunodeficience
- malignita
- významné kardiovaskulární onemocnění
- užívání β-blokátorů
- špatná compliance
- děti věku pod 5 let
- imunoterapie není určena k léčbě potravinových alergií, ekzémů, urtikárie, alergické bronchopulmonální aspergilózy a hypersenzitivní pneumonitidy

1.9. Alergie na bodnutí hmyzem a imunoterapie hmyzím jedem⁹

Ve světové populaci jsou 0.3 až 3% osob, které někdy měly systémovou reakci na bodnutí hmyzem. Většina reakcí se objevila u osob mladších dvaceti let, ale více fatálních reakcí bylo zaznamenáno u dospělých osob. Anafylaktická reakce na bodnutí blanokřídlým hmyzem (řád Hymenoptera) způsobuje ve Spojených státech asi 40 až 50 úmrtí ročně. Nejčastějším viníkem je přítom vosy.

Klasifikace

Kromě zástupců řádu Hymenoptera je zde ve třídě Hmyz dalších devět druhů bodavého hmyzu, u kterých jsou známy anafylaktické reakce po bodnutí. Autoři dále dělí tento hmyz do tří rodů: Apidae, Vespidae a Formicidae. Apidae zahrnuje včely a čmeláky, mimo jiné též

africké „zabijácké“ včely, které žijí nejčastěji v Mexiku a Střední Americe, ve Spojených státech potom především v Arizoně a Kalifornii. Tyto včely vznikly křížením domestikovaných včel s africkými druhy a jsou výrazně agresivnější. Vespidae tvoří především vosy a sršni, Formicidae mravenci. Na jihozápadě Spojených států jsou mravenci velmi dobře známi jako původci systémových alergických reakcí, končících někdy až smrtí.

Typy reakcí

Rozlišuje se pět druhů reakcí na bodnutí: normální, lokální, vzácné, toxické a anafylaktické. Při normální reakci je obvykle přítomno jemné zarudnutí, otok a bolestivost, která je přechodná; k léčbě postačí chladné obklady a analgetika. Rozsáhlejší lokální reakce (3-4 cm) má v běžné populaci incidenci 7-17%, projevuje se výraznějším erytémem a otokem, může přetrvávat od jednoho do deseti dnů. Léčbou jsou opět analgetika, ledování a prednison. Jedinci, kteří rozvinou rozsáhlejší lokální reakci, mají tendenci k jednodušší (méně výrazné) reakci při následujícím bodnutí. Riziko anafylaxe je u těchto jedinců v rozmezí 3-10%. Bohužel, kožní testy a radioalergosorbent test nerozlišuje mezi těmi, kteří mají pravděpodobnost anafylaxe v budoucnu a těmi, kteří budou mít opět rozsáhlejší lokální reakci. Normální a lokální reakce nevyžadují imunoterapii. Vzácné reakce zahrnují sérovou nemoc, pro kterou je indikována imunoterapie. Při sérové nemoci je přítomna urtikárie, artralgie, malátnost a horečka okolo sedmi dnů po bodnutí hmyzem. Je zde riziko vzniku anafylaktické reakce po opakovaném bodnutí, proto má být zvažována imunoterapie při pozitivitě kožních testů. Neurologické, nefritické, vaskulární a encefalitické reakce jsou dalšími vzácnými komplikacemi, objevujícími se po zhruba dvou týdnech po bodnutí. Toxická reakce nastává při mnohočetném současném bodnutí, které ústí v hypotenzi, kardiovaskulární kolaps až možnou smrt. Imunoterapie je v tomto případě indikována při současné pozitivitě kožních testů. 60% dospělých a 20% dětí s anamnézou anafylaxe při předchozím bodnutí má anafylaktickou reakci též po opakování bodnutí. Okamžité spuštění reakce je působeno protilátkami třídy IgE proti antigenům hmyzího jedu, aktivujícími žírné buňky. Imunoterapie je indikována u pacientů s anafylaktickou reakcí v anamnéze, kteří mají pozitivní kožní testy (ukazující přítomnost specifických protilátek IgE proti hmyzímu jedu). Imunoterapie těmto jedincům poskytuje ochranu v 97% případů opakovaného bodnutí. Pacienti s reakcí podobnou systémové, avšak s negativními kožními testy, mohou mít neimunologický mechanismus reakce a nejsou kandidáty na imunoterapii, ale mají být poučeni z hlediska ochrany a případné autoaplikace adrenalinu. Děti ve věku do šestnácti let s anamnézou žihadlem indukovaného angioedému či urtikárie nevyžadují nutně imunoterapii, protože existuje pouze malá pravděpodobnost, že by se u nich v budoucnu projevila

anafylaktická reakce po bodnutí hmyzem. V některých případech může být vhodné léčit děti, které mají zkušenost s akutní urtikárií a angioedémem a mají pozitivní kožní testy. Imunoterapie není indikována u pacientů, kteří mají v anamnéze anafylaktickou reakci po bodnutí, ale zároveň negativní kožní testy.

Dávkování a schéma imunoterapie hmyzím jedem

Při kožních testech je podáváno pět druhů proteinových extraktů blanokřídlého hmyzu: včelí, dva druhy vosích a sršních. Typicky začínáme testovat prick testem s 0.01 µg/ml, pokud byla velmi závažná reakce na jednoduchý intradermální test s 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1 a 1 µg/ml. U mravenců se pro kožní testy používají celotělové extrakty. Ve většině případů se imunoterapie podává u všech jedů, které byly v testu pozitivní. Terapie hmyzím jedem začíná dávkou 0.05µg se zvyšováním dávky každý týden, dokud není dosaženo udržovací dávky 100 µg nebo 300 µg, pokud je dosažitelný mix Vespidae. Když je dosaženo udržovací dávky, může se postupně přejít na aplikaci jednou měsíčně v průběhu prvního roku, a poté každých šest až osm týdnů během následujících tří let nebo dokud kožní testy nebudou negativní. Imunoterapie hmyzím jedem snižuje riziko reakce při opakovaném bodnutí u dospělých ze 60 na 3%. Pacienti, kteří podstoupili nebo ještě podstupují imunoterapii jsou stále v riziku objevení se systémové reakce po bodnutí, musí si tedy vždy nosit adrenalinový aplikátor. Podíl systémových reakcí na imunoterapii hmyzím jedem je 3-12% z počtu imunoterapií, což je podobné jako u imunoterapie na vzdušné alergen.

Léčba

Opatrnost je hlavním terapeutickou intervencí v prevenci úmrtí způsobených tímto hmyzem. Tato opatření zahrnují nošení bílých či světlých oděvů s dlouhými rukávy, světlých bot a pokrývek hlavy, opatrnost při piknicích, vyhýbání se pití z otevřených plechovek, přikrývání jídla a nepoužívání parfémů či kolínských. Spolu s osvojením techniky aplikace adrenalinu z pera je důležité zdůrazňovat potřebu neustálého nošení adrenalinového pera při sobě, bez ohledu na to, zda pacient podstupuje imunoterapii či nikoliv. Navíc je výhodné seznámit pacienta s tím, že kdykoliv použije adrenalinové pero, má jít do nemocnice na vyšetření. Akutní medikamentózní terapie se neliší od normální léčby anafylaxe s užitím adrenalinu, antihistaminik, kortikosteroidů a podpůrné protišokové terapie. Imunoterapie se obvykle přerušuje po čtyřech letech nebo při negativitě kožních testů. Je možné zvážit neomezené podávání imunoterapie u pacientů s těžkými anafylaktickými reakcemi.

Imunologie

IgG protilátky jsou schopné in vitro blokovat uvolňování histaminu z bazofilů u alergických pacientů.

Pasivní podání imunoglobulinů získaných od včelařů poskytuje dočasnou imunitu před anafylaxí na hmyzí jed u senzitivních pacientů.

Koncentrace produkovaných IgG protilátek je úměrná velikosti expozice jedu.

Klasifikace alergických reakcí pomáhá určit, kdy je nutná imunoterapie!

Indikace imunoterapie hmyzím jedem

- normální reakce.....NE
- rozsáhlá lokální reakce (3-4 cm).....NE
- generalizovaná urtikárie u dětí do 16 let.....NE (sporné)
- generalizovaná urtikárie u dětí nad 16 let.....ANO
- střední či těžká anafylaxe.....ANO
- sérová nemoc.....ANO
- toxická reakce.....ANO

1.10. Alergická rhinitis u dospělých^{10,11}

Rhinitis je častým a obtěžujícím stavem u starších lidí. Navzdory významu tohoto onemocnění pro kliniky existuje v odborné literatuře pouze málo informací. Posudek tří nedávno publikovaných geriatrických učebnic odhalil, že žádná z nich neobsahuje kapitoly o rhinitidě. Je zajímavé, že na druhou stranu všechny tři obsahují informace o Shy-Dragenově syndromu.

Popis problému

Klinici zaznamenávají neustále se zvyšující počet starých osob. Populace starší 65 let je nejrychleji rostoucí skupinou obyvatel. Počet osob starších 65 let vzrostl v USA o 41 %, pro porovnání populace celých Spojených států se za tu dobu zvýšila o 11 %. Osob ve skupině lidí nad 65 let věku tedy přibývá asi čtyřikrát rychleji, než je průměr celé populace. Odhaduje se, že mezi roky 2010 a 2030 se zvýší počet osob nad 65 let o 66 %, ze 30 na 50 milionů. Právě v této věkové skupině je mnoho lidí trpících rhinitidou.

Predispozice k rhinitidě ve starším věku

Mnohé změny v pojivové tkáni a systému cévního zásobení nosu mohou ve vyšším věku predisponovat ke vzniku chronické rhinitidy. Starší lidé mají celkově snížený podíl vody v těle, spolu s degenerací hlenových žlázek a snížením efektivity mukociliárního transportu to v důsledku znamená častější výskyt příznaků ucpaného nosu. Navíc snížení průtoku krve vede k atrofii nosní sliznice a zvýšení viskozity hlenu. Strukturální změny v nose závislé na věku

zahrnují atrofii kolagenních vláken a ztrátu elastických vláken v dermis. Zeslabení nosní chrupavky, retrakce nosní kolumely a dolů směřující rotace špičky nosu přispívají ke zvýšení odporu dýchacích cest.

Typy rhinitidy u starších pacientů

Alergická rhinitis

Incidence alergické rhinitidy se snižuje s věkem. Vrchol incidence 37/1000 leží ve věku mezi 10 a 15 roky, incidence po 65. roce je menší než 3/1000. U atopických jedinců dochází s věkem k významnému poklesu hladiny imunoglobulinu E, s tendencí ke snižování odpovědi při radioalergosorbent testu a kožních testech na specifické antigeny a histamin.

Nicméně zaměříme-li se ve studiích starších astmatických pacientů na rhinitidu, nemůžeme opomenout možnost vzniku alergické rhinitidy u některých osob starších 65 let. Starší astmatictí pacienti vykazovali ve srovnání s kontrolní skupinou stejně starých osob bez astmatu vyšší výskyt atopie. Starší astmatici mají zvýšené hladiny IgE a rovněž pozitivita kožních testů je častá. Souhrnem lze říci, že si každý pacient s rhinitidou, bez ohledu na věk, zasluhuje podrobné posouzení anamnézy, uvažujeme-li o možnosti alergické rhinitidy.

Idiopatická rhinitis

Idiopatická rhinitis představuje zánět nosní sliznice bez prokazatelného vztahu k alergii, infekci, strukturálním lézím či systémovému onemocnění. Často používaný termín vazomotorická rhinitis vede k závěru, že příčina je známá, ačkoliv toto však není ten případ, proto je upřednostňováno označení idiopatická rhinitis. Pacienti si stěžují na rhinorheu. Příznaky se objevují ve studeném suchém vzduchu. Možné příčiny zahrnují změny osmolality nosního sekretu, které vedou k uvolnění mediátorů ze žírných buněk, nebo neurogenní mechanismy. Neurogenní základ je podporován zlepšením rhinorhei spojené s teplotními změnami nebo kořeněnými jídly po podání anticholinergních léčiv, například ipratropium bromidu. Chronická celoroční rhinitis velmi poškozují kvalitu života starších pacientů. Pacienti se cítí být omezeni ve svých každodenních aktivitách. Je omezena možnost soustředění a zhoršena emotivita.

Léky indukovaná rhinitis

Starší pacienti bývají často léčeni pro různá onemocnění pomocí mnoha léků, které mohou mít vliv na nosní sliznici. Je dobře známo, že lokální dekonjestivní přípravky vedou k down regulaci α -adrenergických receptorů, po jejich nadměrném užívání dochází k výraznému rebound fenoménu. Starší pacienti jsou v riziku ztenčování a vysoušení nosní sliznice.

Množství antihypertenzních léčiv, jako jsou centrální adrenergní blokátory (klonidin), postganglionární adrenergní blokátory (guanetidin), β -adrenergní blokátory (propranolol),

α -adrenergní blokátory (praxosin), vazodilatátory (hydralazin) a diuretika (hydrochlorotiazid), může způsobovat nazální obstrukci. Konjugované estrogény mohou rovněž zvyšovat odpor dýchacích cest.

Aspirin je velmi známým spouštěčem bronchospasmů u pacientů s astmatem a nosními polypy (Samterova trias), ale může též způsobovat těžkou rhinitidu u astmatiků s polypy i bez polypů. Mechanismem aspirinové sensitivity je blok cyklooxygenázové cesty metabolismu kyseliny arachidonové a posun k cestě lipooxygenázové, s tvorbou leukotrienů, působících časné nosní příznaky (rhinorea a obstrukce). I populární preparát dnešní doby, sildenafil, známější jako Viagra (Pfizer, NY) může vyvolávat rhinitidu.

Atrofická rhinitis

Tento stav, jehož příčina není známa, je často pozorován u starších pacientů. Objevuje se atrofie nosní sliznice s tvorbou krust a resorpcí kosti. Krusty mohou vést k nepříjemnému zápachu, ozaeně. Primární atrofická rhinitis může být ve vzácných případech způsobena mikroorganismem *Klebsiella ozaenae*. Sekundární atrofická rhinitis může být důsledkem chirurgického zákroku v této oblasti. Léčba spočívá ve snesení krust, vyplachování čistícími roztoky a prevenci vysoušení sliznice pomocí mastí.

Jiné příčiny

Mnoho onemocnění, projevujících se častěji u starších pacientů, se může manifestovat nosními příznaky. Jedná se především o granulomatózní procesy, například sarkoidózu, Wegenerovu granulomatózu, z kolagenních poruch Behcetův, Sjögrenův a Churg-Straussův syndrom. Jednostranná obstrukce nosu vzbuzuje též podezření na neoplazii.

Terapie

Nefarmakologická

Omezení expozice alergenům a iritancím je důležitým doplňkem léčby alergické a idiopatické rhinitidy.

Farmakoterapie

Antihistaminika

Antihistaminika soutěží s histaminem o buněčné receptory. První generace antihistaminik (chlorfeniramin nebo diphenhydramin) jsou efektivní při potlačování kýčání, svědění a rhinorhei. Mají však vedlejší účinky s častějším výskytem u starších pacientů, u kterých je prodloužena eliminační doba. Dobře známé vedlejší účinky první generace, sedace a prodloužený reakční čas, jsou u nich více vyjádřeny. Mezi anticholinergní účinky patří suchost sliznic, zejména v ústech a očích, rozmazané vidění, retence moči a zácpa. Proto by

tato léčiva měla být u starších pacientů užívána obezřetně, vyhnout by se jim měli jedinci s hypertrofií prostaty, obstrukcí močového měchýře a glaukomem s uzavřeným úhlem.

Druhá generace antihistaminik (loratadin, desloratadin, cetirizin, fexofenadin) je mnohem lépe tolerována, s malým nebo žádným sedativním a anticholinergním účinkem. Protože jsou u starších osob pomaleji metabolizovány, mělo by se u nich začínat s menšími dávkami.

Dekongestiva

Dekongestiva jsou α -adrenergní agonisté, redukující otok sliznice, tedy odstraňují kongesci. Nejčastěji užívaným preparátem je pseudoefedrin. Stimulace centrálního nervového systému může působit úzkost, podrážděnost, nespavost a palpitace. Tyto léky mohou dále zhoršovat retenci moči u mužů a žen s obstrukcí močového měchýře. Mají být užívány opatrně u starších pacientů, vyhnout by se jim měli pacienti se špatně kompenzovatelnou hypertenzí, onemocněním koronárních tepen, cévním postižením mozku a obstrukcí močového měchýře.

Ipratropium

Jako u předchozích bývají anticholinergika užívána k redukci rhinorhei. Ipratropium bromid je nyní dostupný ve formě nosního spreje, který se nevstřebává systémově, a je tedy účinný a bezpečný.

Protizánětlivé nosní spreje

Tyto přípravky mohou být užívány ke zmenšení kongesce, svědění, kýchání a rhinorhei a jsou maximálně bezpečné pro starší pacienty. Dělí se na nesteroidní léčiva (kromolyn a azelastin) a kortikosteroidy (beklometazon, flunizolid, triamcinolon, budesonid a flutikazon).

Imunoterapie

Pokud jsou výše popsaná opatření i farmakoterapie u pacientů s alergickou rhinitidou neúčinné, je namístě zavedení imunoterapie. Je velmi účinná u všech věkových skupin.

Závěr

Rhinitida je častým problémem starších pacientů. Existuje několik kategorií rhinitidy a vždy je nutné dát si záležet na určení správné diagnózy. Je dostupná vhodná terapie, klinik musí však postupovat opatrně, neboť u starších pacientů může při léčbě častěji dojít k závažným vedlejším účinkům.

1.11. Alergická rhinitis u dětí^{12,13,14,15}

Alergická rhinitis je nejčastějším chronickým onemocněním dětského věku s prevalencí přesahující 40 %. Incidence v dětské populaci stále narůstá. Navzdory vysoké prevalenci zůstává alergická rhinitis často nediodagnostikována, částečně i proto, že děti nejsou schopné popsat jejich příznaky. U dětí trpících alergickou rhinitidou lze nalézt mnoho charakteristických znaků. Z nich se uvádí zejména ztmavnutí (pigmentace) spodních víček, v angloamerické literatuře nazývané „allergic shiner“, viditelná transverzální linie přes špičku nosu, způsobená jeho odřením („allergic crease“) a ústa otevřená při dýchání. Dále je u dětí často pozorováno „popotahování a frkání“ ve snaze zbavit se nadbytečného hlenu z nosu. Kýchání, svědění v nose, neprůchodnost nosu a sekrece bývají pravidlem. Alergická rhinitis rovněž významně snižuje kvalitu života dětí. Pokud se nedaří symptomy pozitivně ovlivnit léčbou, mají alergické děti v porovnání se zdravou skupinou kontrol snížené kognitivní schopnosti. Podle odhadu zameškají ročně zhruba 2 miliony školních dní. Dalším problémem je asociace alergické rhinitidy s emotivní labilitou, poruchami spánku a dalšími psychickými omezeními. Mimo to je spojena s celou řadou komorbidit, mezi něž patří konjunktivitida, otitida, rhinosinusitida, dentální malokluze a astma. V nedávné době bylo publikováno mnoho údajů o spojení mezi hyperaktivním syndromem u dětí s poruchou pozornosti a rhinitidou.

Genetická predispozice je zcela jasně nejdůležitějším rizikovým faktorem alergické rhinitidy. V dětské populaci je 10 –15 % atopiků, pokud však jsou oba rodiče atopici, zvyšuje se toto číslo na 50 %, mají-li oba rodiče stejné projevy atopie, uvádí se dokonce 72 %. Zvýšené riziko alergické rhinitidy mají prvorozené děti. Tento fakt částečně vysvětluje hypotéza, podle které nedostatek časně expozice endotoxinu a infekcím predisponuje jedince k alergické imunitní odpovědi. Alergenová senzitivace je tedy důležitým rizikovým faktorem alergické rhinitidy. Rozsáhlé randomizované, placebem kontrolované studie prokázaly, že nejčastějším senzitivujícím faktorem u dětí byly pyly trav, specifické v různých geografických oblastech. Význam pylu lze ilustrovat na extrémně nízké incidenci alergické rhinitidy u dětí mladších dvou let, které dosud nebyly těmto alergenům exponovány. Incidence alergické rhinitidy během dětství stoupá, narozdíl od jiných manifestací atopie, například ekzému.

Doporučení pro léčbu alergické rhinitidy u dětí

Tato doporučení (guidelines) preferují v podstatě podobný přístup jako u dospělých pacientů, samozřejmě s přiměřeně upravenými dávkami léčiv. Vzhledem k vývojové vulnerabilitě dětí má být věnována speciální pozornost posouzení prospěchu a rizika (benefit/risk ratio). Léčebná opatření zahrnují vyhýbání se alergenům, farmakoterapii a imunoterapii.

Účelem všech tří metod je léčba příznaků alergické rhinitidy bez poškození vývoje dítěte a prevence rozvoje komorbidit nebo následků.

Vyhýbání se alergenům

Ačkoliv jde z hlediska prevence alergické rhinitidy o intuitivní řešení, nebývá často dodržováno. Mnoho rodin raději dříve vymění lékaře, než by se vzdali svých „domácích mazlíčků“. I když některé domácí alergeny, především plísně a roztoče, lze redukovat kontrolou vlhkosti a hygienickými opatřeními, ovlivnění expozice alergenům prostředí je značně obtížnější. Dále je nutné brát v úvahu možnost psychosociálního ovlivnění jedince díky sezónním omezením volnočasových aktivit. Kontrolovaná expozice alergenům v domácím prostředí, zejména v ložnici, může snížit alergenní nálož i nároky na léčbu.

Farmakoterapie

Perorální antihistaminika jsou zavedeny jako léky první volby při léčbě alergické rhinitidy jak u dětí, tak i u dospělých. První generace antihistaminik může ve vysokých dávkách působit toxicky nebo až fatálně. Jsou spojeny s anticholinergními vedlejšími účinky díky neselektivní receptorové aktivitě a se sedativními vedlejšími účinky, neboť překonávají hematoencefalickou bariéru. Děti, léčené antihistaminiky první generace, mohou jevit změny v chování, kognitivní deficity od hyperaktivity k nadměrné únavnosti. Existuje studie, poukazující na sníženou schopnost učení u dětí léčených diphenhydraminem, antihistaminikem první generace. Existuje názorový konsensus, podle kterého se při léčbě alergické rhinitidy nedoporučuje podávání antihistaminik první generace dětem ani dospělým. Tato antihistaminika jsou široce nahrazena preparáty druhé generace, loratadinem, desloratadinem, cetirizinem a fexofenadinem, které vykazují zvýšenou afinitu k H_1 receptorům, v menší míře prostupují hematoencefalickou bariérou a mají též nižší účinek na CNS.

Loratadin je antihistaminikum druhé generace, povolené ve Spojených státech k léčbě alergické rhinitidy u dětí starších dvou let. Mnohé testy prokázaly jeho účinnost a zároveň bezpečnost srovnatelnou s placebem. Jedna studie dokládá například jeho účinnost při léčbě alergické rhinitidy u dětí ve věku 3 až 6 let, při mírných až středně závažných vedlejších účincích, které však nevedly k přerušení studie. Ačkoliv bývá u dětí dobře tolerován, vyšší než doporučené dávky zvyšují riziko únavy a poruchy pozornosti.

Cetirizin je ve Spojených státech povolen pro léčbu chronické alergické rhinitidy u dětí starších šesti měsíců a sezónní alergické rhinitidy u dětí starších dvou let. V randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii bylo prokázáno, že cetirizin v dávce 10 mg jednou denně významně zlepšoval projevy alergické rhinitidy u skupiny dětí ve věku 6 až 11

let, a to při bezpečnostním profilu srovnatelném s placebem. Bezpečnost a dobrou toleranci cetirizinu u dětí prokázalo více studií, ačkoliv ve skupině dětí ve věku 6 až 11 let se sezónní alergickou rhinitidou a konkomitantním astmatem byla v porovnání s placebem poněkud zvýšena somnolence. Další studie ukazují přibližně dvojnásobnou incidenci únavnosti oproti fexofenadinu či placebo.

Desloratadin je schválen k léčbě (v USA) chronické alergické rhinitidy u dětí ve věku nad šest měsíců a sezónní alergické rhinitidy od dvou let věku. Je pediatrickými pacienty dobře tolerován, existují však některé údaje, podle nichž se při vyšších než doporučených dávkách zvyšuje riziko somnolence. Asi 7 % populace patří mezi takzvané pomalé metabolizéry desloratadinu, což může vést ke zvýšené míře sedace, jak prokázala rozsáhlá studie.

Fexofenadin je užíván k léčbě sezónní alergické rhinitidy u dětí nad šest let věku. V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii, která byla prováděna ve 148 centrech 15 zemí, byl fexofenadin důkladně prověřen, výsledky ukázaly dobrou toleranci i účinnost, především významné snížení individuálních i celkových příznaků ve srovnání s placebem ($p \leq 0.0001$). Studie, provádějící bezpečnostní analýzu fexofenadinu, ukázala podobnou incidenci vedlejších účinků jako placebo. Navíc fexofenadin HCl v dávce 30 mg dvakrát denně byl velmi dobře tolerován i dětmi mladšími dvou let. Narozdíl od jiných antihistaminik druhé generace, u fexofenadinu nebylo prokázáno vyšší riziko sedace ani při dávkách vyšších než doporučených.

Intranasální steroidy představují extrémně účinnou terapii u dětí s perzistentními příznaky alergické rhinitidy, která důsledně snižuje četnost individuálních i celkových nasálních příznaků, jak potvrzují četné studie. Nástup účinku je ve srovnání s antihistaminiky poněkud pomalejší, začíná asi po 12 hodinách, plný účinek se dostavuje během jednoho až dvou týdnů. U některých pediatrických pacientů může být podávání problematické vzhledem k jejich nesnášenlivosti nosních sprejů. Další překážkou mohou být obavy z možných systémových účinků, redukce tělesného růstu a podobně. Některé studie se na tuto problematiku zaměřily, a i když byla zjištěna určitá růstová suprese po intranasálním podávání beclomethasonu, novější preparáty, jako mometason furoát, triamcinolon acetonid a fluticason propionát nemají na růst vliv. Tato pozorování jsou ve shodě s jejich nízkou systémovou biologickou dostupností. Triamcinolon a mometason nemají vliv ani na plazmatickou hladinu kortizolu a jsou dobře tolerovány u dětí ve věkové skupině 3 až 12 let. Jako bezpečnostní opatření doporučuje úřad FDA (Food and Drugs Administration) rutinně sledovat růst u dětí léčených intranasálními steroidy. Rovněž doporučuje předepisovat dětem nejnižší účinné dávky steroidů.

Při inadekvátně kontrolované alergické rhinitidě u dětí může být zvažována alternativní či doplňková terapie. Dekongestiva mají agonistický efekt na α -adrenergní receptory a působí vazokonstrikci v nosní sliznici. Ačkoliv jsou použitelné ke zlepšení nosních příznaků, na ostatní symptomy alergické rhinitidy neúčinkují. Jejich perorální užívání je možné pouze s opatrností, neboť může dojít k nežádoucím účinkům na CNS, především k podrážděnosti a nespavosti. Při protražované lokální aplikaci dekonjestiv dochází k výraznému rebound fenoménu.

Antagonisté leukotrienových receptorů, zejména montelukast, blokují biologické účinky metabolitů arachidonové kyseliny, uvolňovaných z imunokompetentních buněk. Přestože bývají obvykle dobře tolerováni, nejsou v potlačování příznaků alergické rhinitidy efektivnější než antihistaminika či intranasální steroidy. Výhodnější je jejich užívání u pacientů s konkomitantním astmatem.

Kromoglykát sodný působí převážně mechanismem stabilizace žírných buněk, zabraňuje tedy uvolnění mediátorů. Je nejefektivnější, je-li užíván profylakticky. Nástup účinku a potlačení příznaků obvykle vyžadují vyšší frekvenci užívání, které trvá řádově týdny. I když je považován za velmi bezpečný preparát, jeho užívání je někdy kontroverzní, neboť některé studie uvádějí nízkou účinnost u dětí ve věku 2 až 6 let.

Lokální anticholinergika, například ipratropium bromid, jsou efektivní v prevenci rhinorei, ale mohou způsobovat místní nežádoucí účinky, zejména vysoušení nosní sliznice a krvavý hlen. Neovlivňují ostatní příznaky alergické rhinitidy a nejsou určeny dětem do dvanácti let.

Imunoterapie

Imunoterapie je indikována u pacientů, jejichž příznaky jsou obtížně zvladatelné farmakoterapií nebo u kterých má farmakoterapie závažné nežádoucí účinky. Je rovněž důležité, že imunoterapie byla mnoha studiemi označena za prevenci progresu alergické rhinitidy k astmatu. Musí být samozřejmě zvažována veškerá pozitiva i rizika imunoterapie, zejména riziko anafylaktické reakce, a dále nevýhoda a stres z pravidelných injekcí a návštěv lékaře.

1.12. Atopická dermatitis^{16,17}

Atopická dermatitis, též známá jako atopický ekzém, je chronická dermatóza, charakterizovaná pruritem a relabujícím zánětem. V klinické praxi se jedná o častý problém, který má zvyšující se prevalenci, v současné době postihuje více než 10% dětí. Atopická dermatitis je silně familiárně vázaná, často je spojena s anamnestickým výskytem astmatu a/nebo alergické rinitidy v rodině. Faktory prostředí mají rovněž vliv na vzniku atopické dermatitidy, ačkoliv zřetelné kauzální vztahy jsou jen těžko definovatelné. Senzitivizace na potravinové alergeny a alergeny z ovzduší, speciálně roztoče a zvířecí alergeny, může přispět k projevu ekzému. Přibližně jedna třetina případů alergické dermatitidy v dětství může mít horší průběh po minimálně jednom určitém druhu jídla, ačkoliv profylaktická restriktivní dieta u kojících matek a u dětí nesnížila incidenci choroby do dvou let věku. Je zde též neatopická menšina pacientů s alergickou dermatitidou.

Typické léze atopické dermatitidy začínají akutně erytémem a exkoriacemi, způsobenými škrábáním. Pokud se svědění a vyrážka nekontrolovaně rozvíjí, může atopická dermatitis přejít do chronické formy s lichenifikací kůže a hyperpigmentacemi bez erytému. V závislosti na průběhu choroby mohou být akutní i chronické léze přítomné současně, vysušená pokožka (xerosis) bývá přítomna vždy. Distribuce lézí se liší podle věku. Velmi malé děti mají léze typicky na extenzorové straně končetin, na rtech, čele a krku. Vyrážka v oblasti plenek je u atopické dermatitidy velmi vzácná a vede spíše k jiné diagnóze. U starších dětí a u dospělých jsou léze lokalizované převážně na flexorové straně, typicky v loketní a kolenní jamce. Těžké případy atopické dermatitidy se mohou manifestovat rozsáhlými lézemi s traumatizací pokožky v oblasti končetin a trupu.

Diagnóza atopické dermatitidy je stanovena na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření. Nejčastěji se projeví u dětí starších dvou měsíců, asi v 90% případů začíná před dosažením věku pěti let. Mnohé případy se zlepší či vyřeší v pubertě. Ačkoliv onemocnění může pokračovat i v dospělém věku, nový výskyt lézí v dospělosti vyvolává podezření, že se jedná o jinou diagnózu. Vyrážka musí svědčit a má typickou lokalizaci, popsanou výše. Diagnostická kritéria s dobrou senzitivitou i specificitou byla navržena Hanifinem a Rajkou v roce 1980 a revidována na kongresu ve Velké Británii v roce 1994. Tato doporučení zahrnují pruritus, typické postižení pokožky, anamnézu atopie v rodině a brzký počátek onemocnění, v dětském věku. Neexistuje diagnostický test pro atopickou dermatitidu, i když spolehlivé výsledky jsou spojeny s onemocněním. Koncentrace sérového imunoglobulinu E (IgE) a absolutní počet eozinofilů jsou zvýšené, speciálně u dětí s astmatem. Kožní prick testy a radioalergosorbent

test na podezřelé nebo běžné potravinové alergeny mohou být provedeny, lékař však vždy musí brát v úvahu možné falešně negativní výsledky. Ačkoliv zejména u malých dětí s těžkým ekzémem mohou tyto výsledky vést při pokusu o sledovanou eliminační dietu ke klinickému zlepšení. Postupné znovuzavádění podezřelých potravin do jídelníčku má být prováděno pod dohledem lékaře kvůli možnému riziku anafylaxe.

Mnohá onemocnění se mohou projevovat lézemi podobnými atopické dermatitidě. Diferenciální diagnóza zahrnuje především dermatologické jednotky, jako jsou seborhoická dermatitida, kontaktní dermatitida, psoriáza, keratosis pilaris a pityriasis rosea. Infekce, například svrab, kandidóza a ekzém při HIV mohou rovněž napodobovat atopickou dermatitidu, ekzematózní léze nacházíme i u neoplazií, především u histiocytózy a kožním T buněčným lymfomu. U dětí je diferenciální diagnóza rozšířena o některé imunodeficiencie (hyper-IgE syndrom, Wiskott-Aldrich syndrom a SCID) a metabolické defekty (fenyktonurie, nedostatek zinku a poruchy metabolismu mastných kyselin a aminokyselin).

Mezi komplikace atopické dermatitidy jsou řazeny keratokonus, subkapsulární katarakta a často též infekce- rekurentní konjunktivitida, otitis externa a kožní infekce. Kolonizace kmenem *Staphylococcus aureus* je častá, proto vidáme impetigo, folikulitidy či abscesy. Virové kožní infekce, zejména Herpes simplex virem, a kontaminace plísněmi musí být brány v úvahu při důkazu kožní superinfekce. Pacient s atopickou dermatitidou může trpět psychickými komplikacemi v souvislosti s chronickým nepříjemným stavem, který postihuje tělesný vzhled.

Opatření při atopické dermatitidě zahrnují poučení, vyhýbání se spouštěčům atopie, hydrataci pokožky, přípravky proti svědění a lokální kortikosteroidy. Poučení pacienta nebo osoby, která o něj pečuje, o příčině obtíží, výrazně zlepšuje compliance a může působit preventivně proti onemocnění vyžadujícímu farmakologickou léčbu. Vyhýbání se iritancím a identifikovaným alergenům, které zhoršují ekzém, má být oceněno při lékařském zhodnocení. Oblečení z hrubých materiálů, například vlna, má být vyměněno za pohodlnější bavlněné. Mnoho mýdel a rozpouštědel obsahuje iritující chemikálie. Zde pomůže používání jemných mýdel při mytí a tekutých pracích prostředků při dvojitým máchacím cyklu. Také omezení expozice slunečním paprskům a extrémním teplotám je důležité. Hydratace pokožky je usnadněna vlažnými koupelemi jednou až dvakrát denně, pokud jsou tolerovány, po kterých následuje okamžitá aplikace lokálního emolienta bez iritačních složek. Ačkoliv pleťové krémy jsou více okluzivní a omezují vysoušení pokožky na minimum, zvlhčující krémy mají být upřednostňovány v horkém, vlhkém prostředí jako prevence pocení při výskytu atopických kožních lézí.

Medikamentózní léčbu zahajujeme protizánětlivými preparáty. Při vzplanutí atopické dermatitidy jsou lékem první volby lokální kortikosteroidy. Aplikují se jednou či dvakrát denně, nejlépe ihned po koupeli před aplikací emoliencií. Pacienti nebo osoby o ně pečující mají být poučeny o výhodách a rizicích lokálního užívání kortikosteroidů. Místní účinky zahrnují atrofii kůže, tvorbu strií a teleangiektázie, systémové vstřebání může způsobit potlačení adrenohypofyzární osy, řídnutí kostní tkáně a poruchy růstu, i když tyto účinky jsou omezeny užíváním slabších a nefluorovaných preparátů na obličej a do oblastí třísel a silnějších preparátů na ostatní plochy po dobu většinou kratší než jeden týden. Místní preparáty s inhibujícím účinkem na kalcineurin, takrolimus a pimekrolimus, se osvědčily v léčbě atopické dermatitidy jako účinné protizánětlivé léky s poměrně menším výskytem popsanych nežádoucích účinků. Ačkoliv snižují příznaky a tíži lézí, pomalejší nástup účinku a primárně preventivní úloha mohou vést ke snížení compliance pacientů.

Další medikamentózní terapie je pouze pomocná. Proti svědění se doporučují antihistaminika. Malé, lokalizované léze, které jsou bakteriálně kontaminované, mohou být léčeny lokálně působícími antibiotiky, například mupirocinem. I když rezistence na lokální antibiotika není neobvyklá, případné užití perorálních antibiotik jako cefalexinu se doporučuje pouze u rozsáhlejších neohrazených lézí. Pokud se předpokládá rezistence, je vhodné provést stěr z léze a kultivaci. Při virových infekčních lézích, způsobených herpesviry, se systémově podává acyklovir. Rozšíření terapie o další metody či přípravky, ke kterým patří ultrafialové světlo, interferon γ , inhibitory fosfodiesterázy, cyklosporin a intravenózní gamaglobuliny, mohou přinést zlepšení ve specifických případech, jsou však vyhrazeny pro dermatitidy rezistentní na standardní terapii v péči specialistů. Krátkodobé orální kortikosteroidy mohou být nezbytné pro pacienti s častými, těžkými exacerbacemi atopické dermatitidy. Hospitalizace kvůli atopické dermatitidě je vzácná, ale dovoluje krátkodobou optimální péči a možnost edukace pacienta, observace a stanovení další vhodné strategie léčby.

Imunologie

U akutních lézí atopické dermatitidy Th₂ buňky secernují interleukiny 4,5 a 13, které způsobují vzestup IgE a eozinofilů.

U chronických lézí převažují Th₁ buňky, secernující interferon γ a interleukin 12, které jsou důležitými mediátory v reakcích zprostředkovaných těmito buňkami.

Staphylococcus aureus, který běžně kolonizuje 90% pacientů s atopickou dermatitidou, je superantigenem, který může u některých jedinců nastartovat imunitní odpověď.

Langerhansovy buňky, prezentující antigen, váží IgE a jsou důležité při prezentaci T buňkám.

1.13. Urtikárie a angioedém^{18,19}

Urtikárie může postihnout více než 20% populace. Urtikárie je charakterizována extrémní svědivostí a je popisována jako erytematózní, vyvýšené, ohraničené léze s centrálním výbledem, které při tlaku zbělají. Jednotlivé léze se mohou šířit, splývat s druhými, a obvykle zmizí do 24 hodin. Patogeneze urtikárie zahrnuje zvýšenou permeabilitu postkapilárních venul, uvolnění histaminu a dalších vazoaktivních mediátorů a následný otok. Urtikárie je úzce spojena s angioedémem u 40% jedinců. Ačkoliv urtikárie zasahuje povrchní vrstvy dermis, angioedém je podobný patofyziologický proces postihující hluboké vrstvy dermis a podkožní tkáň, vedoucí k otoku. Protože v hlubších vrstvách dermis je méně mastocytů a volných nervových zakončení, pacienti s angioedémem si nestěžují na svědění, ale mohou místo toho udávat pálivé vjemy či pocity zduření, otoku. Urtikárie je často generalizovaná, s mnohočetnými lézemi s nespecifickou distribucí. Naopak angioedém má tendenci k lokalizaci, často postihuje periorbitální a periorální partie, končetina a genitálie.

Urtikárie se dělí na akutní a chronickou podle časového průběhu symptomů. Akutní urtikárie typicky trvá méně než šest týdnů a jako příčina je často odhalen určitý druh potravin, léku nebo hmyzí bodnutí. Urtikárie trvajíc déle než šest týdnů se označuje jako chronická, její etiologie je odhalena jen zřídka. Pokud není exogenní faktor snadno odhalen během důsledného pátrání, incidence jeho následného odhalení je nižší než 2%, proto bývá označen jako idiopatický. Existují početné důkazy z nedávné doby, svědčící pro autoimunitní základ idiopatických případů chronické urtikárie. Je dobře známa asociace mezi autoimunitním hypothyroidismem (Hashimotova choroba) a urtikárií a angioedémem s vysokým výskytem thyroideálních protilátek. Kromě toho, studie objevily cirkulující protilátky třídy IgG proti IgE receptoru ($Fc\epsilon R1\alpha$) u 35 až 40% a proti IgE u 5 až 10 % pacientů s chronickou urtikárií.

Je mnoho příčin urtikárie a angioedému, některé z nich jsou uvedeny v tabulce. Potraviny jako oříšky, mořští živočichové, mléko a vejce jsou častými viníky, s reakcemi typicky se objevujícími do 30 minut po požití a často spojenými s gastrointestinálními příznaky. Léky typu penicilinů, cefalosporinů a sulfonamidů jsou též častými spouštěči urtikárie a angioedému. ACE inhibitory, možná druhotně svým účinkem v bradykininové kaskádě, též mohou způsobit angioedém a méně často i urtikárii. Některé léky působí mechanismem nezávislým na IgE spouštěné degranulaci mastocytů, mezi ně patří především radiokontrastní látky, opioidy, nesteroidní protizánětlivé léky a aspirin.

Jsou známy těžké neimunologické příčiny urtikárie. Urtikárie z fyzikálních příčin mohou být generalizované nebo lokalizované na místo expozice, patří mezi ně urtikárie indukované

chladem, tlakem, slunečním svitem, cholinergiky nebo tělesným cvičením. Dermatografismus se může vyskytovat zároveň s chronickou urtikárií.

Urtikárie a angioedém mohou být spojeny s dalšími onemocněními. Infekce, speciálně virového původu (virus hepatitidy a EBV virus) a parazitární onemocnění jsou vzácnějšími, ale možnými příčinami. Malignita by měla být zvažována u starších pacientů nebo pacientů, stěžujících si na celkové příznaky. Perzistující červenohnědé makulopapulózní léze, označované jako Darierovo znamení, jsou charakteristické pro urticaria pigmentosa. Část pacientů s urticaria pigmentosa je diagnostikována jako systémová mastocytóza. Urtikariární vaskulitida s nebo bez postižení pojivové tkáně je podezřelá, pokud léze přetrvávají déle než 24 hodin nebo když ekchymózy přetrvávají poté, co urtikárie zmizí.

Cílená klinická anamnéza je nezbytná pro určení mnoha příčin urtikárie a angioedému. Možné spouštěče bývají identifikovány jako léky, potraviny nebo fyzická aktivita. Časový průběh je důležitý, například zjištění léků či potravin, které byly požitý 2 až 3 hodina před začátkem obtíží. Navíc přetrvávání jednotlivých lézí a každá epizoda urtikárie pomáhají k diagnóze. Podrobné tělesné vyšetření může být využito k vyloučení nebo k podpoře podezření na infekční proces, malignitu a onemocnění pojivové tkáně.

Při fyzikálním vyšetření se urtikariární léze jeví jako erytematózní, vyvýšené, ohraničené, které blednou při zatlačení. Rozsah a distribuce urtikárie a angioedému má být zaznamenán. Vyšetřit kůži pro důkaz podlitin. Vyzkoušet dermatografismus při tlaku na kůži pomocí stlačení jazyka. A nakonec zhodnocení pacienta z hlediska přítomnosti příznaků některých systémových onemocnění, jakými jsou onemocnění štítné žlázy, lymfoproliferativní onemocnění, nemoci pojivové tkáně.

Při akutní urtikárii mají být identifikovány spouštěče. Je-li urtikárie chronická a je podezření na systémové onemocnění, jsou oprávněné další screeningové testy. Uvažované krevní testy zahrnují kompletní krevní obraz a diferenciál, minerály, funkční testy jater, stanovení TSH, ESR a ANA. Při angioedému se stanovují též hladiny komplementu. Nedoporučuje se provádět laboratorní vyšetření u všech, pouze u pacientů s klinickým podezřením. Kožní biopsie bývá nutná k rozlišení chronické urtikárie od dalších vážných stavů, jako urtikární vaskulitidy nebo systémové mastocytózy. Kožní testy a radioalergosorbenttest se nedoporučují.

Léčba začíná vyhýbáním se identifikovaným spouštěčům. Aspirin a nesteroidní protizánětlivé léky jsou častými příčinami a dobře známými faktory zhoršujícími průběh urtikárie a angioedému, je tedy rovněž důležité se jim vyhnout. Hlavními léky při urtikárii a angioedému jsou H₁ antagonisté. Starší, první generace antihistaminik jako difenhydramin a hydroxyzin, je

úspěšně a často předepisována, jejich užívání je však limitováno sedativními účinky. Jedno nebo více antihistaminik druhé generace je pacienty preferováno díky méně sedativnímu působení. Kromě toho jsou individuálně užívány další léky spolu s antihistaminiky. Doxepin 10 mg, je H₁ i H₂ antagonistou a často bývá úspěšný, ale jeho užívání je též limitováno sedací. Montelukast, inhibitor leukotrienů, v některých případech pomáhá po zhruba jednoměsíčním podávání. Ketotifen (2 mg 3krát denně), stabilizátor mastocytů, je předepisován jako podpůrná terapie. Refrakterní či těžké případy obvykle vyžadují krátkodobé nebo chronické podávání steroidů. Pokud se objeví život ohrožující příznaky, spojené s urtikárií nebo angioedémem, a u pacienta následně dojde k anafylaxi, musí být ihned po lékařském zhodnocení podán adrenalin.

Imunologie

Kožní biopsie z urtikariárních a angioedematózních lézí vypadají následovně:

Při akutní urtikárii a angioedému je nápadná dilatace malých kapilár a venul v povrchních vrstvách dermis (urtikárie) nebo v podkožní tkáni (angioedém), oploštění dermoepidermálních čepů, edematózní kolagenní fibrily.

Při chronické idiopatické urtikárii převládá non-nekrotizující perivaskulární mononukleární infiltrát, složený z T lymfocytů (převážně CD4⁺), monocytů a mastocytů.

Při urtikariární vaskulitidě neutrofilní infiltrace s nekrózou cévní stěny a depozity imunoglobulinů a složek komplementu.

1.14. Anafylaxe¹

Smrtelnou systémovou alergickou reakci u zvířete po injekčním podání antigenu dříve tolerovaného poprvé popsali Portier a Richet v roce 1902. Dostala název anaphylaxis. S rostoucím užitím bylo nejčastější vyvolávající látkou heterologní sérum například při podání tetanického nebo difterického antitoxinu, od 50. let se začínají uplatňovat léky jako příčina anafylaxe (první fatální reakce způsobená penicilinem je popsána v roce 1949), v současnosti jsou významnou příčinou alergeny potravin, léků a alergeny jedu blanokřídlého hmyzu.

Z epidemiologického hlediska není pozorována predispozice k rozvoji anafylaxe na základě věku, pohlaví, rasy nebo povolání, může však být patrný vliv expozice vyvolávajícímu agens. Nejsou známy údaje o obecné incidenci anafylaxe. Orange a Donsky odhadují výskyt fatální anafylaxe v Ontariu na 0,4 případu na 1 milion obyvatel za rok, riziko těžké anafylaxe u hospitalizovaných pacientů stanovila Mezinárodní studie o anafylaxi na 154 na 1 milion

hospitalizovaných pacientů. V České republice udává Ústav zdravotnických informací a statistiky 2122 hospitalizací pro závažné alergické reakce a 5 případů úmrtí na anafylaktický šok v roce 2001. Předpokládá se, že riziko anafylaxe stoupá s délkou a frekvencí expozice antigenu (například při opakovaném podávání léku) nebo s cestou aplikace, kdy parenterální podání léku zvyšuje pravděpodobnost vzniku anafylaxe. Údaje o vlivu atopie jako rizika vzniku anafylaxe jsou rozporuplné – u reakce na jed hmyzu nebo penicilin vazba prokázána není, u pacientů s reakcí na potraviny je asociace s atopií významná. Pacienti s astmatem mají vyšší mortalitu na anafylaxi než osoby bez astmatu.

Anafylaxe je charakterizována souborem závažných až život ohrožujících náhle vzniklých příznaků obvykle ve více systémech: kožní – pruritus, urtikárie, angioedém; respirační – bronchospasmus, laryngeální edém; kardiovaskulární – hypotenze, arytmie, ischemie myokardu, anafylaktický šok; gastrointestinální – nauzea, zvracení, křečovitá bolest břicha, průjem, případně kontrakce dělohy. Příznaky se mohou vyskytnout v kombinaci nebo jednotlivě. Tyto příznaky jsou způsobeny účinkem biologicky aktivních mediátorů uvolněných z tkáňových mastocytů a z bazofilních leukocytů periferní krve, obvykle senzibilizovaných po předchozím kontaktu s alergenem.

Anafylaktoidní reakce je klinicky neodlišitelné onemocnění, u kterého se předpokládá neimunologický mechanismus aktivace efektorových buněk, jde však především o klinicky definovaný syndrom, který má širokou řadu vyvolávajících agens a patologických mechanismů.

Výrazné uvolnění mediátorů je způsobeno imunologickou reakcí zprostředkovanou IgE při opakované expozici senzibilizovaných buněk. Senzibilizace je dosaženo vazbou molekuly IgE na receptory zúčastněných buněk nebo jinými, na IgE nezávislými mechanismy (anafylaktoidní reakce). Množství podaného alergenu může být velmi malé, reakce probíhá obvykle velmi rychle, může však někdy být opožděná nebo bifázická. Není známo, proč někteří jedinci reagují tímto abnormálním způsobem.

Počet látek, které mohou vyvolat anafylaxi nebo anafylaktoidní reakci, je velmi vysoký, v přehledu uvádím alespoň zástupce nejdůležitějších skupin:

- léky - β -laktamová antibiotika, alergenové extrakty, vakcíny vyvinuté na základě ptačích zárodků, latex, inzulin, kyselina acetylosalicylová a nesteroidní antirevmatika, rentgenové kontrastní látky, protamin, myorelaxancia, krevní deriváty, manitol;
- potraviny – ořechy, burské oříšky, ryby, měkkýši, mléko, vejce;
- jed hmyzu – nejčastěji blanokřídlý hmyz (včela, vosa), v některých zemích jsou častou příčinou anafylaxe antigeny některých rodů mravenců;
- námahou navozená anafylaxe, idiopatická anafylaxe.

Anafylaxe může být způsobena IgE reakcí proti alergenům a následným uvolněním řady mediátorů s postižením více systémů. Nejčastějším alergenem jsou antibiotika, především peniciliny a cefalosporiny – v konjugátu s proteiny, cizí proteinové látky, jakými jsou heterologní sérum, ACTH, inzulin, parathormon, trypsin, chymotrypsin, vazopresin, antithymocytární a antilymfocytární sérum, jed hmyzu, krev a její deriváty, latex, dále jiné terapeutické látky (alergenové extrakty, myorelaxancia, streptokináza, etylenoxid, vakcíny) a potraviny. Penicillin způsobuje asi 75 % všech anafylaktických reakcí, z nichž asi 10% jsou reakce život ohrožující.

Prevalence alergie na latex má zvyšující se tendenci a je často nerozpoznána. Vzestup je přičítán změnám výrobních technologií, častějšímu používání latexových rukavic a kondomů. Za rizikové skupiny jsou považováni zdravotníci a pacienti s četnými operacemi. Bylo zjištěno, že množství latexových částic ve vzduchu v nemocnici koreluje s frekvencí užívání latexových rukavic.

Skutečná prevalence anafylaxe původu potravinové alergie není známa, jednoznačně je vyšší u dětí, naštěstí je však tato citlivost přechodná. Některé potraviny, například burské oříšky, jsou spojeny s rostoucí frekvencí anafylaxe. Za vzácné lze považovat reakce zprostředkované vazbou IgE na etylenoxid během dialýzy, nebo na některá myorelaxancia (suxamethonium).

Imunokomplexová reakce s aktivací komplementu je dalším mechanismem anafylaxe. Po aplikaci séra, krve a jejích derivátů se předpokládá tvorba imunitních komplexů a následná aktivace komplementu alternativní cestou. Nelépe je situace dokumentovaná u pacientů s přítomností imunoglobulinu G proti imunoglobulinu A. Akutní aktivace komplementu způsobí uvolnění kyslíkových radikálů, degranulaci mastocytů a zvýšenou tvorbu leukotrienů.

Asi polovina pacientů s deficitem IgA má tyto protilátky, mohou být přítomny u polytransfundovaných pacientů, popsány jsou i u normálních osob. V případě podání imunoglobulinů se může jednat o podání již preformovaných imunokomplexů nebo agregátů molekuly IgG. Aktivace komplementu může být spuštěna působením dialyzační membrány (kupramoniová celulóza), kdy tento materiál přímo uvolňuje C3a i C4a fragment a navodí degranulaci mastocytů. Obdobnou aktivaci komplementu způsobují radiokontrastní látky, především látky silně ionizované, měnící konformaci C3 a C4 a aktivující kaskádu komplementu.

Anafylaktická odpověď se může objevit na podkladě zásahu do metabolismu kyseliny arachidonové. Kyselina acetylosalicylová a nesteroidní antirevmatika vyvolávají reakce, zejména rinokonjunktivitidu, bronchospasmus, urtikárii a angioedém na podkladě blokady aktivity cyklooxygenázy. Schopnost vyvolat reakci u pacientů senzitivních na ASA souvisí se stupněm ovlivnění cyklooxygenázy. K této skupině léků lze pravděpodobně přiřadit i benzoáty a potravinářské barvivo tartrazin.

Některé diagnostické a terapeutické látky mohou vyvolávat přímé uvolnění histaminu z bazofilů periferní krve nebo tkáňových mastocytů. Patří sem zejména opiáty, rentgenové kontrastní látky, myorelaxancia, dextran a jiné plazmatické expandéry. U tohoto typu reakce není nutná předchozí expozice dané látce. Přesný mechanismus znám není, uvažuje se o vlivu vysoké nebo nízké osmolarity látky. Mírné uvolnění histaminu z buněk se objevuje po podání kontrastní látky téměř u všech pacientů.

Je popsána skupina pacientů, u které se anafylaxe objevuje po intenzivním cvičení, tedy námahou navozená anafylaxe. Odlišuje se od cholinergní urtikárie, někdy je výskyt příznaků závislý na současném požití některých potravin. Přes intenzivní pátrání nejsou u některých pacientů příčiny a mechanismy anafylaxe rozpoznány, hovoříme tedy o idiopatické anafylaxi. Část pacientů s neznámou příčinou anafylaxe neodpovídá na intenzivní léčbu – dlouhodobé podávání steroidů ve vysoké dávce; pak hovoříme o maligní idiopatické anafylaxi. Lze očekávat, že ze skupiny idiopatické anafylaxe budou s postupnou detekcí nových příčin oddělovány nové podskupiny onemocnění.

Mediátory, které jsou během anafylaxe uvolněny, jsou látky s vazoaktivním působením, látky ovlivňující hladké svaly, chemotaktické faktory, aktivní enzymy a proteoglykany. Část mediátorů u IgE reakce je preformovaná (histamin, tryptáza a jiné enzymy, heparin), jiné mediátory, především metabolity kyseliny arachidonové, jsou syntetizovány po aktivaci buněk. U reakcí závislých na IgE se předpokládá tvorba anafylatoxinů C3a a C5a s přímým účinkem na hladké svaly, permeabilitu cév a specifické buněčné receptory a následné

uvolnění mediátorů z bazofilů a mastocytů. U reakcí po kyselině acetylosalicylové se jako důsledek blokády cyklooxygenázy předpokládá přesun k metabolické cestě lipooxygenázy a vyšší tvorba leukotrienů, doprovázená nižší produkcí prostaglandinu E₂. Přesná podstata těchto změn není však ještě plně objasněna.

Výše popsané klinické příznaky se velmi rychle objevují v různé kombinaci, mimořádně významné jsou respirační a kardiovaskulární příznaky. Podle studie z USA se respirační komplikace podílejí na 70% fatálních anafylaxií a kardiovaskulární komplikace na 24% fatálních komplikací. Příznaky se rozvíjejí během vteřin až minut od zavedení agens, začínají často kožními příznaky (pocit tepla, svědění tváří a dlaní, erytém) a pokračují nevolí, závratěmi, křečemi břicha, respiračními příznaky s rizikem obstrukce horních nebo dolních dýchacích cest. Kardiovaskulární symptomy obvykle začínají hypotenzí a mohou vést k plnému obrazu šoku. V dětském věku jsou kožní a respirační příznaky častější než gastrointestinální a kardiovaskulární. Průběh anafylaxe může být bifázický, s latencí až 8 hodin. Zdá se, že s pozdějším nástupem bývá průběh mírnější. Výskyt těžké reakce (hypotenze, bezvědomí nebo šok) v anamnéze u pacientů v ambulanci alergologie a imunologie je uváděn ve 2%.

Rozsah patologického nálezu závisí na předchozím onemocnění, pro které byl pacient léčen. V některých případech nemusí být přítomné žádné patologické nálezy, hlavními změnami u fatální systémové anafylaxe jsou akutní plicní hyperinflace, laryngeální otok, viscerální kongesce, plicní edém a intraalveolární hemoragie, urtikárie a angioedém.

Diagnóza je postavena na náhlém vzniku typických příznaků. Laboratorní vyšetření mají pomocný význam, mohou objasnit etiopatogenezi anafylaxe. V diferenciální diagnóze náhlého bezvědomí bez kožních a slizničních příznaků je nutno uvažovat o arytmiích, infarktu myokardu, aspiraci cizího tělesa, plicní embolizaci nebo záchvatovité onemocnění. V diferenciální diagnóze je nejčastější vazovagální synkopa, jež je provázena bradykardií, pacient je bledý, nejsou jiné příznaky a obvykle spontánně (ve vodorovné poloze) rychle odeznívá. Hyperventilace může způsobit pocit dušnosti a kolaps, někdy s parestéziemi. Hereditární angioedém způsobí otok v oblasti laryngu, provázený bolestí břicha. Dále je nutné uvažovat o sérové nemoci, systémové mastocytóze, cholinergní či chladové urtikárii a globus hystericus.

V akutním stavu je přínosná i stručná anamnéza, nejvýznamnější je klinické vyšetření. V akutním stadiu většinou klinický stav a průběh neumožňuje další laboratorní vyšetření. Při diferenciálně-diagnostických rozpacích je někdy vhodné provést rentgen hrudníku (hyperinflace, atelektáza při bronchospasmu) a EKG (nálezy akutní ischemie, arytmie). Je-li

v diferenciální diagnóze zvažován syndrom karcinoidu popřípadě feochromocytom, je vhodné vyšetřit hladinu serotoninu v krvi, kyselinu 5-hydroxyindolactovou v moči, katecholaminy a kyselinu vanilmandlovou. Vyšetření histaminu je obtížné pro krátký poločas v plazmě (maximum v plazmě je za 10 až 15 minut, pak následuje rychlý pokles) a pro spontánní uvolňování buněk před zpracováním, větší stabilitu mají metabolity histaminu v moči. Hodnota β -tryptázy je úměrná závažnosti anafylaxe, některé zdroje uvádějí vzestup v krvi v závislosti na způsobu aktivace mastocytů, nižší hodnota svědčí pro neimunologickou aktivaci, hodnota nad 20 μ g/l je typická pro reakci I. typu. Hodnota β -tryptázy vrcholí za 1-2 hodiny, zvýšení může přetrvávat až 6-12 hodin po epizodě. Její stanovení je přínosné v diferenciaci proti jiným stavům, zejména spojeným s hypotenzí. Po odběru je tryptáza stabilní, pokles je pomalejší než in vivo, lze vyšetřit i post mortem pro podporu anafylaxe jako příčiny smrti. Testy jsou komerčně dostupné, s použitím monoklonální protilátky obvykle detekují α -tryptázu i β -tryptázu. Při stanovení fluoroimunoanalýzou je geometrický průměr u zdravých osob 5,6 μ g/l, horní interval při 95% hladině spolehlivosti je 13,5 μ g/l; test začíná být u nás dostupný.

S určitým odstupem po odeznění reakce je nutno znovu odebrat podrobnou anamnézu s cílenými dotazy na možné vyvolávající agens. Při podezření na anafylaxi zprostředkovanou IgE je třeba vyšetřit senzibilizaci pomocí kožních testů. Po těžké anafylaktické reakci spíše preferujeme použití techniky prick testů nebo raději průkaz cirkulujících IgE protilátek specifických pro suspektní alergen, ať se jedná o léky – penicilin, myorelaxancia, jed blanokřídleho hmyzu, latex, nebo potravinové alergeny. Tradičně se uvádí období snížené reaktivity v diagnostických testech několik týdnů po systémové reakci. Existují však práce, které to zpochybňují. Ve vhodném případě vyšetřujeme sérový imunoglobulin A. U anafylaktoidní reakce není provádění kožního testu nebo vyšetření specifického IgE přínosné. Expoziční test potvrzující anafylaxi (potravinový alergen, jed blanokřídleho hmyzu) je používán málo pro časovou náročnost a kvůli obavám z rizika. S cílem jednotného postupu pro vyšetření i léčbu anafylaxe jsou nyní vypracovány algoritmy pro optimální postup u pacientů s anafylaxií.

1.15. Idiopatická anafylaxe^{20,21}

Idiopatická anafylaxe, definovaná jako anafylaxe s neidentifikovatelným vyvolávajícím agens nebo příčinou, byla poprvé popsána v roce 1978 Bacalem, Pattersonem a Zeissem, kteří zmiňují 11 pacientů s epizodou nevysvětlitelné anafylaxe. Tento soubor pacientů se rozrostl do počtu 335 z více než 1100, kteří byli sledováni po dobu jednoho roku a u nichž nebyl nalezen exogenní antigen, v jehož důsledku by se u nich projevila anafylaxe. Byly navrženy mnohé teorie patogeneze idiopatické anafylaxe, ale žádná z nich uspokojivě nevysvětlila, proč u těchto pacientů dochází k epizodickému uvolňování bioaktivních mediátorů z mastocytů a bazofilů. Studie rovněž dosud neukázaly, že by mastocyty či bazofily vykazovaly nižší práh pro uvolňování histaminu či jiných mediátorů. Nebyl nalezen žádný skrytý viník mezi alergeny navzdory pátrání mezi různými potravinami, kořením, dokonce i progesteronem a organickými metabolity. Přestože autoprotilátky proti IgE hrají roli v patogenezi idiopatické urtikárie – aktivací mastocytů cestou $F_{c\epsilon}RI$, předběžné studie Northwestern University v Chicagu (Illinois) nebyly schopné detekovat signifikantní rozdíl hladin anti-IgE protilátek mezi pacienty s idiopatickou anafylaxí a kontrolami. Více studií z nedávné doby poukazuje na možnost autoimunitní patogeneze, zejména proto, že idiopatická anafylaxe, stejně jako mnoho autoimunitních onemocnění, reaguje na terapii steroidy. Grammer a kolektiv publikovali data, která ukazují, že pacienti s idiopatickou anafylaxí mají více aktivovaných B lymfocytů v periferní krvi než kontroly a symptomatictí pacienti vykazují vyšší procento aktivovaných T lymfocytů než pacienti v remisi. Úloha těchto aktivovaných B i T lymfocytů v patogenezi onemocnění ještě nebyla určena.

Klinické příznaky idiopatické anafylaxe zahrnují urtikárii, angioedém, hypotenzi, tachykardii, sípání, stridor, pruritus, nauzeu, zvracení, zčervenání, průjem, dysfagii, točení hlavy až ztrátu vědomí. Pacienti mohou mít různé kombinace uvedených příznaků, obvykle však mají stejné příznaky při opakovaných epizodách anafylaxe. Vývoj od vyrážky a pruritu k život ohrožujícím příznakům synkopy, sípání a laryngeálního edému je různě rychlý, od 10 minut do několika hodin, individuálně u různých pacientů.

Idiopatická anafylaxe je klasifikována podle frekvence atak a příznaků. Pacienti, kteří mají šest nebo více epizod za rok nebo dvě či více epizod během dvou měsíců, jsou označováni jako IA-frekventní (častý výskyt). Pacienti, kteří mají méně epizod, jsou klasifikováni jako IA-infrekventní (méně častý výskyt). Toto rozdělení je důležité, neboť pacienti s častým výskytem epizod vyžadují iniciální steroidní terapii prednisonem, naopak mnozí pacienti s menší frekvencí epizod jí nevyžadují. Pacienti, u kterých dochází k obstruktivnímu

angioedému horních cest dýchacích bez dalších systémových příznaků anafylaxe, jsou klasifikováni jako IA-angioedematózní, a ti, kteří mají hypotenzi, bronchospasmy, kardiovaskulární kolaps nebo gastrointestinální příznaky, jsou klasifikováni jako IA-generalizovaní. Jsou popisovány čtyři nejzašší kombinace: IA G-F, IA G-I, IA A-F, IA A-I. Existují též další subklasifikace .

Idiopatická anafylaxe zbývá jako exkluzivní diagnóza. Má být zvažována na základě důkladné a úplné anamnézy, fyzikálního vyšetření a předchozích zdravotnických záznamů, zejména z jednotek intenzivní péče, s údaji o hodnotách krevního tlaku a srdeční frekvence, a otorhinolaryngologických vyšetření, která mohou v kontextu s pacientovými stížnostmi na točení hlavy a pocit sevřeného hrdla pomoci k diagnóze. Tyto informace mohou být důležité pro laboratorní vyšetření a testy častých příčin anafylaxe, například potravin, léků, hmyzích jedů, latexu a tělesné námahy. Testování tělesnou námahou není v praxi příliš obvyklé. Kožní testy jsou prováděny u alergie na penicilin, latex, hmyzí jed a potraviny, pokud jsou její projevy klinicky významné. Nejsou-li k dispozici kožní testy pro konkrétní podezřelý lék, můžeme podat testovací dávku tohoto léku při pečlivém monitorování stavu pacienta. Tento postup volíme však pouze v případě, že je nutné tento lék vyloučit jako původce obtíží, a zároveň nemáme vysoký stupeň podezření, že by původcem mohl být právě on.

Cílená anamnéza určí, zda je možné pacientovy příznaky přiřadit k projevům systémové mastocytózy, karcinoidového syndromu, feochromocytomu, hereditárnímu či získanému deficitu inhibitoru C1 esterázy, nebo panické atace. Přítomnost urtikárie může zúžit diferenciální diagnostiku, protože obvykle neprovází výše zmíněné stavy, s výjimkou mastocytózy. Stanovení kyseliny 5-hydroxyindolactové či metanefrinu v moči se provádí v případě podezření na karcinoidový syndrom, respektive na feochromocytom. Kožní biopsie nebo biopsie kostní dřeně mohou být nutné k potvrzení diagnózy mastocytózy, zejména je –li celková hladina tryptázy > 20 ng/ml. Stanovení hladiny tryptázy pomáhá určit, zda jsou pacientovy příznaky opravdu způsobené anafylaxí.

Pacienti mají být především poučeni o postupu při akutním záchvatu. Prvním krokem je intramuskulární aplikace 0.3 ml vodného roztoku adrenalinu s ředěním 1:1000. Následuje perorální užití 50 až 60 mg prednisonu a 50 mg diphenhydraminu nebo 10 mg cetirizinu. V případech, kdy má pacient stereotypní epizody, například chvění rtů předchází edému rtů a faryngu, vezme si antihistaminika neprodleně a adrenalinovou injekci ponechá až na dobu progresu příznaků. Všichni pacienti, kteří užijí adrenalin, by se měli co nejdříve dostavit na nejbližší pohotovost.

Pacienti s frekventní idiopatickou anafylaxí (IA-F) zahajují každodenní terapii, jejímž účelem je navození remise. Ta zahrnuje 40 až 60 mg prednisonu a 10 mg cetirizinu nebo 25 až 50 mg hydroxyzinu. Prednison musí užívat alespoň jeden týden, někteří však vyžadují dobu podávání delší než šest týdnů. Pokud projevy ustoupí do sedmi dnů, terapie se zúží na dávkování obden. Když nedojde k relapsu, bývají pacienti dále „odvykáni“ dávkou 5 až 10 mg každý měsíc. Po přerušení užívání prednisonu se terapie omezí na antihistaminika. Jestliže nastane situace opačná, tedy po šesti týdnech není pod kontrolou, je na místě zvážit přehodnocení diagnózy.

Alternativní medikamenty, jako ketotifen, perorální kromolyn, albuterol nebo montelukast, mohou být vyzkoušeny u pacientů, u kterých selhává vysazování prednisonu. Abychom se vyhnuli nadměrné a drahé léčbě, měli by být tyto léky vysazeny, pokud jasně nesnižují potřebnou dávku prednisonu.

Imunologie

Příznaky idiopatické anafylaxe jsou výsledkem epizodické aktivace mastocytů a bazofilů cestou dosud neobjasněných mechanismů.

Pacienti s idiopatickou anafylaxí mají více aktivovaných B lymfocytů v periferní krvi.

Při akutní epizodě idiopatické anafylaxe mají tyto pacienti vyšší procentuální zastoupení aktivovaných T lymfocytů než pacienti v remisi.

Není jasné, zda protilátky anti-IgE hrají nějakou roli v patogenezi idiopatické anafylaxe.

1.16. Léčba akutního stavu¹

Při prvním kontaktu s nemocným je nutné zhodnotit vitální funkce a podle toho určit další léčebný postup, v případě ohrožení vitálních funkcí je nezbytné zahájit kardiopulmonální resuscitaci. Adrenalin je lék první volby, je nutné podat jej všem pacientům s příznaky anafylaktického šoku nebo se zřejmými dýchacími obtížemi, většinou při rozsáhlé urtikárii a angioedému. Je agonistou α -receptorů sympatiku, a působí tedy proti vazodilataci a úniku tekutiny z kapilár, snižuje otok sliznice a kůže a příznaky šoku, má bronchodilatační a pozitivně inotropní účinky. Dávka je podle stavu obvykle 0,3-0,5 mg (maximálně 1 mg) každých 10-15 minut u dospělých, podává se intramuskulárně či subkutánně, v těžkém stavu je možné podat adrenalin v pomalé nitrožilní infuzi (1 ml v ředění 1:1000 v 500 ml 5% glukózy rychlostí 0,25 až 2,5 ml/min). U dětí podáváme 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti intramuskulárně nebo subkutánně, nebo v infuzi 0,1 až 1 mg/kg/min. Nitrožilní podání adrenalinu zvyšuje riziko vzniku arytmie a srdeční ischemie, musí se tedy podávat pomalu.

Náhrada objemu (koloidy nebo krystaloidy), korekce pH a presorické aminy jsou indikovány podle klinického stavu. Kyslík při anafylaktickém šoku nebo při obstrukci dýchacích cest je vhodné podávat maskou, v případě obstrukce horních dýchacích cest zvažujeme invazivní uvolnění dýchacích cest s podporou dýchání. Při dušnosti s bronchospasmem je lékem volby salbutamol nebulizací s kyslíkem, 2,5-5 mg každé 2 až 4 hodiny s průtokem kyslíku 6-8 l/min, aminofylin i.v. 5-6 mg/kg během 20-30 minut s eventuální následnou infuzí 0,5-1 ml/kg/hod s monitorací jeho hladiny.

Antihistaminika (bisulepin 1 mg, prometazin 25-50 mg) podaná intramuskulárně nebo intravenózně blokují účinek histaminu na H1 receptory, někdy jsou doporučovány i blokátory H2 receptorů. Kortikosteroidy blokují reakci pozdní fáze anafylaxe, časnou reakci neovlivňují. Podáváme 250 mg hydrokortizonu nebo 50 mg metylprednizolonu intravenózně každých 6 hodin. Dávky léků v dětském věku jsou modifikovány podle tělesné hmotnosti.

Vhodná poloha pacienta závisí na charakteru postižení, při hypotenzi je nutná elevace dolních končetin, při dušnosti poloha vsedě. Je namístě snaha o redukci vstřebání antigenu, proto při transkutánním průniku alergenu (vpich léku nebo jedu hmyzu) aplikujeme škrtidlo proximálně od místa vpichu a chladíme dané místo.

Při léčebném zásahu během rozvinuté reakce se snažíme odhadnout závažnost reakce. Pokud lze konstatovat středně těžkou systémovou reakci bez dechových obtíží a hypotenze, má se podat adrenalin, antihistaminikum nebo hydrokortizon a pacient je dále sledován. Zcela zásadní je včasné zahájení léčby anafylaxe – její podání do 30 minut je provázeno významně nižší mortalitou než pozdější zahájení léčby.

2. Praktická část

2.1. Popis studie

Tato část je věnována vlastní studii, provedené na reálném klinickém pracovišti fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze 10 v průběhu roku 2006.

Studie se týká posouzení vztahu mezi výskytem vybraných alergických symptomů a pozitivních kožních testů u testovaných osob v závislosti na chovu domácích zvířat. Na počátku byly stanoveny tři základní otázky, na které se studie pokusí nalézt odpovědi:

- Mají testované osoby, chovající domácí zvíře, statisticky významnější pravděpodobnost výskytu alergických projevů oproti osobám, které zvíře nechovají?
- Závisí výskyt alergických projevů na době expozice či na počtu domácích zvířat?
- Je v tomto ohledu rizikovější chov kočky nebo psa?

U prvních dvou otázek je očekávána pozitivní odpověď, je však nutná statistická analýza rizika. U otázky číslo tři by bylo možné o odpovědi pouze spekulovat, všeobecně jsou však kočičí alergeny považovány za „agresivnější“, měly by tedy vyvolávat alergické projevy ve větším procentu případů. Schopnost vyvolat klinické projevy alergie je samozřejmě závislá na mnoha různých modifikujících faktorech. Jsou to faktory ze strany zvířete i ze strany člověka. Mezi zvířaty existuje variabilita antigenní skladby i jejich produkce. Nelze však říci, že by některé plemeno koček nebo psů bylo nealergenní, tedy nealergizující. U člověka existují též interindividuální rozdíly ve vnímavosti k alergenům. Kromě toho je možné snížit alergenicitu v domácím prostředí několika způsoby. Je to především častá hygiena domácích zvířat, zejména koupání, dále pravidelné vysávání, nejlépe mokřím způsobem (vodní vysavač), u koček významně snižuje produkci alergenů též kastrace samců. Výše popsané způsoby mohou snížit alergenní nálož v domácím prostředí. U kočky i u psa jsou totiž nejvýznamnějším zdrojem alergenů kožní odpad a sliny, v menší míře pak srst a moč.

Za zástupce chovaných domácích zvířat byli vybráni pes a kočka, neboť jsou nejčastějšími doma chovanými zvířaty.

Osobami, účastníky se studie, jsou pacienti z ambulantní praxe

MUDr. Milady Cvačkové. Studie využívá dobrovolné spolupráce pacientů na základě souhlasu s poskytnutím dat formou vyplnění dotazníku. Dotazníky jsou anonymní, nerozlišují věk ani pohlaví respondentů. Celkový počet osob poskytnuvších údaje činí 151 osob.

Dotazník

Studie: Senzibilizace alergenů domácích zvířat v závislosti na expozici těmto alergenům

1. Choval/a jste kočku nebo psa v domácnosti ?

Pokud ano – jak dlouho?

Kolik koček ?

Kolik psů ?

2. Máte klinické projevy alergie při kontaktu se psem / kočkou ?

Jaké ?

3. Kožní test : kočka

pes:

Děkujeme za vyplnění.

MUC. Roman Grätz
MUDr. Milada Cvačková

Na základě odpovědí v dotazníku se zúčastněné osoby rozdělily do čtyř základních skupin. V první skupině jsou lidé, kteří nechovají kočku ani psa, celkem se jedná o 42 pacientů. Ve druhé skupině jsou chovatelé psů, tato skupina má 44 členů. Do třetí skupiny patří chovatelé koček, kterých je nejméně, pouze 19. Čtvrtá skupina je naopak nejpočetnější, zahrnuje pacienty chovající psa i kočku, a má 46 členů. Každá hlavní skupina se rozděluje na šestnáct podskupin, které jsou dány kombinačními možnostmi mezi pozitivitou či negativitou klinických projevů a kožních testů. Slovní popis by situaci spíše zneřehlednil, uvádím tedy raději kombinační tabulky všech skupin v pořadí dle výše uvedeného popisu.

2.2. Tabulky a grafy

1. skupina Testované osoby nechovající psa ani kočku

	<i>Klinické projevy 0</i>	<i>Klinické projevy pes +</i>	<i>Klinické projevy kočka +</i>	<i>Klinické projevy pes a kočka +</i>	<i>Celkem</i>
<i>Kožní test 0</i>	32	1	0	0	33
<i>Kožní test pes +</i>	0	2	0	0	2
<i>Kožní test kočka +</i>	3	0	0	0	3
<i>Kožní test pes a kočka +</i>	1	0	1	2	4
<i>Celkem</i>	36	3	1	2	42

Jak je z tabulky patrné, u první skupiny převládají pacienti, kteří nemají žádné klinické projevy alergie a jejich kožní testy jsou negativní jak u alergenu psa, tak i kočky. Tuto kombinaci má 32 z celkového počtu 42 osob ve skupině. Vyjádřeno v procentech, představuje tato kombinace 76 %, tedy plně tři čtvrtiny. Z ostatních možností je počtem tři osob zastoupena kombinace positivity kožního testu na alergen kočky bez klinických projevů alergie, což představuje asi 7 % z celkového počtu. Po dvou případech tvoří kombinace positivity kožních testů na alergen psa a klinické projevy při kontaktu s psem, spolu s pozitivitou kožních testů a alergickými projevy u obou zvířat. Jeden případ zaznamenávají kombinace pozitivních kožních testů na alergeny psa i kočky bez klinických projevů či s projevy při kontaktu s kočkou, a také klinické projevy při kontaktu se psem, avšak s negativním kožním testem. Osob s klinickými projevy alergie je v této skupině celkem 6, což činí pouze 14.3 %.

2. skupina Testované osoby chovající pouze psa

	<i>Klinické projevy 0</i>	<i>Klinické projevy pes +</i>	<i>Klinické projevy kočka +</i>	<i>Klinické projevy pes a kočka +</i>	<i>Celkem</i>
<i>Kožní test 0</i>	19	3	2	0	24
<i>Kožní test pes +</i>	0	2	3	0	5
<i>Kožní test kočka +</i>	1	0	0	0	1
<i>Kožní test pes a kočka +</i>	6	2	4	2	14
<i>Celkem</i>	26	7	9	2	44

Druhá skupina je o dva členy početnější než skupina první, má celkem 44 členů. Shodně s předchozí skupinou je také zde nejpočetněji zastoupena kombinace negativity klinických projevů i kožních testů. Jedná se celkem o 19 osob, tedy asi 43 % z celkového počtu. S velkým odstupem následuje kombinace pozitivních testů na alergeny psa i kočky, avšak bez klinických projevů. Tuto kombinaci mělo 6 osob ze skupiny, vyjádřeno v procentech 13.6 %. Oproti první skupině, ve které bylo zastoupeno osm nulových kombinací, tedy plná polovina ze šestnácti možných, je ve druhé skupině pouze pět nulových kombinací. Dvě kombinace mají po třech členech, čtyři po dvou členech a jedna s pouze jediným členem. Osob s klinickými projevy alergie je v této skupině celkem 18, což představuje 40.9 %. Ve srovnání se skupinou číslo 1 lze tedy pozorovat výrazný nárůst symptomatických alergiků, který je téměř trojnásobný.

3. skupina Testované osoby chovající pouze kočku

	<i>Klinické projevy 0</i>	<i>Klinické projevy pes +</i>	<i>Klinické projevy kočka +</i>	<i>Klinické projevy pes a kočka +</i>	<i>Celkem</i>
<i>Kožní test 0</i>	13	0	0	0	13
<i>Kožní test pes +</i>	0	0	3	0	3
<i>Kožní test kočka +</i>	0	0	0	0	0
<i>Kožní test pes a kočka +</i>	0	1	2	0	3
<i>Celkem</i>	13	1	5	0	19

Třetí skupina je skupinou chovatelů koček. Tato skupina je nejméně početná, má pouze 19 členů. Je proto obtížně srovnatelná s ostatními skupinami, které mají dvojnásobný počet členů. Stejně jako v ostatních skupinách je zde většinou zastoupena kombinace, jejíž členové mají kožní testy na oba alergeny negativní a netrpí žádnými klinickými projevy alergie. Převaha této kombinace je velmi výrazná, činí 68.4 %, tedy více než dvě třetiny celku. Nulových kombinací je zde ze všech skupin nejvíce, dvanáct. Osob s alergickými projevy je 6, neboli 31.6 %. Zajímavý je výskyt tří osob, které mají pozitivní kožní test na alergen psa, ale klinickými projevy alergie trpí při kontaktu s kočkou. Je však nutné poznamenat, že přítomnost klinických projevů je zjišťována pouze subjektivně, což může být zdrojem nepřesností.

4. skupina Testované osoby chovající psa i kočku

	<i>Klinické projevy 0</i>	<i>Klinické projevy pes +</i>	<i>Klinické projevy kočka +</i>	<i>Klinické projevy pes a kočka +</i>	<i>Celkem</i>
<i>Kožní test 0</i>	28	2	2	4	36
<i>Kožní test pes +</i>	0	1	1	0	2
<i>Kožní test kočka +</i>	4	0	0	0	4
<i>Kožní test pes a kočka +</i>	3	0	0	1	4
<i>Celkem</i>	35	3	3	5	46

Čtvrtá skupina je naopak nejpočetnější, má 46 členů. Nejčetnější kombinací je opět kombinace s negativními kožními testy bez projevů alergie. Zastoupena je 28 členy, tedy opět nadpoloviční většinou. Převedením na procenta dostaneme hodnotu 60.9 %. Druhé místo obsadily shodně kombinace positivity kožního testu na alergen kočky bez alergických projevů a kombinace klinických projevů při kontaktu se psem i kočkou, ale bez pozitivních kožních testů. Obě mají po čtyřech členech. Nulových kombinací je sedm. Osob s alergickými projevy je 11, tedy 23.9 % celkového počtu osob ve skupině. Toto číslo je překvapivě nižší než ve skupinách osob chovajících kočku nebo psa, avšak stále zhruba 1.7krát vyšší než ve skupině osob, které doma žádné zvíře nechovají.

Zabýváme-li se otázkou číslo dvě, tedy zda závisí výskyt alergických projevů na počtu domácích zvířat či na době expozice, je nutné změnit původní schéma čtyř skupin na pouhé tři skupiny.

Při zkoumání závislosti mezi počtem domácích zvířat a výskytem alergických projevů slouží původní první skupina vlastně jako kontrola, druhá, třetí a čtvrtá skupina se rozpadají na podskupiny. Druhá a třetí skupina, tedy chovatelé psů nebo koček, jsou rozděleni podle počtu chovaných zvířat na tři podskupiny – I. osoby chovající jednoho psa či kočku, II. osoby chovající dva psy nebo dvě kočky a III. osoby chovající tři a více psů nebo koček. V každé podskupině mohou být klinické projevy pozitivní či negativní, pro skupinu tedy dostáváme šest možných kombinací. Čtvrtá skupina, osoby chovající doma psa i kočku, jsou rozděleny pouze do dvou podskupin, a to I. osoby chovající jednoho psa a jednu kočku a II. osoby chovající více psů nebo koček. V této skupině dostaneme čtyři možné kombinace. Lepší přehled opět poskytnou kombinační tabulky.

1. skupina Testované osoby nechovající psa ani kočku

		<i>Klinické projevy</i>	<i>Klinické projevy</i>	<i>Celkem</i>
		<i>0</i>	<i>+</i>	
<i>Žádné</i>	<i>domácí</i>	36	6	42
<i>zvíře</i>				

První skupina slouží jako kontrola, podíl osob s alergickými projevy činí 14.3 %.

2. skupina Testované osoby chovající pouze psa

	<i>Klinické projevy pes 0</i>	<i>Klinické projevy pes +</i>	<i>Celkem</i>
<i>I. Jeden pes</i>	30	7	37
<i>II. Dva psi</i>	2	2	4
<i>III. Tři a více psů</i>	3	0	3
<i>Celkem</i>	35	9	44

Ve druhé skupině je 9 osob s projevy alergie při kontaktu se psem, což je téměř 20.5 %. U osob chovajících pouze jednoho psa je z 37 symptomatických 7, tedy 18.9 %. Tam, kde mají doma dva psi, mají projevy dvě osoby ze čtyř, ve třetí podskupině (tři a více psů) ze tří osob žádná.

3. skupina Testované osoby chovající pouze kočku

	<i>Klinické projevy kočka 0</i>	<i>Klinické projevy kočka +</i>	<i>Celkem</i>
<i>I. Jedna kočka</i>	12	2	14
<i>II. Dvě kočky</i>	2	2	4
<i>III. Tři a více koček</i>	0	1	1
<i>Celkem</i>	14	5	19

Ve třetí skupině trpí alergickými projevy při kontaktu s kočkou 5 osob, z celkového počtu 19. Procentuální zastoupení těchto osob v porovnání s druhou skupinou je vyšší, činí 26.3 %. 12 osob chová pouze jednu kočku, z nich jsou dvě osoby symptomatické, tedy 16.7 %. Čtyři osoby chovají doma dvě kočky, polovina má příznaky. Jeden pacient s projevy má tři kočky.

4. skupina Testované osoby chovající psa i kočku

	<i>Klinické projevy</i>		<i>Celkem</i>
	<i>pes a/nebo kočka</i>	<i>pes a/nebo kočka</i>	
	<i>0</i>	<i>+</i>	
<i>I. Jeden pes, jedna kočka</i>	14	4	18
<i>II. Více zvířat</i>	21	7	28
<i>Celkem</i>	35	11	46

Ve čtvrté skupině trpí alergickými projevy 11 osob ze 46, což činí 23.9 %. Jednoho psa a jednu kočku chová 18 osob, z toho jsou 4 osoby symptomatické, tedy 22.2 %. Více zvířat má doma 28 osob, 7 z nich má projevy alergie, to je plná čtvrtina, 25 %.

Sloučením tabulek druhé, třetí a čtvrté skupiny dostaneme následující tabulku, která sleduje přítomnost klinických projevů alergie v závislosti na počtu chovaných domácích zvířat bez ohledu na to, zda jde o psa či o kočku.

Sloučená tabulka druhé, třetí a čtvrté skupiny

	<i>Klinické projevy</i>		<i>Celkem</i>
	<i>0</i>	<i>+</i>	
<i>I. Jedno zvíře</i>	42	9	51
<i>II. Dvě zvířata</i>	18	8	26
<i>III. Tři a více zvířat</i>	24	8	32
<i>Celkem</i>	84	25	109

Z tabulky je patrné, že ze 109 osob, které mají doma nějaké domácí zvíře, má 25 osob nějaké projevy alergie, tedy rýmu, kýchání, svědění pokožky a pálení očí, případně pocitují dušnost. Jejich procentuální zastoupení v rámci celé skupiny činí 22.9 %. V podskupině osob s jedním zvířetem je z celkem 51 osob 9 symptomatických, to je 17.6 %. Dvě zvířata chová 26 osob, zde je 8 osob symptomatických, neboli 30.8 %. Ve skupině tři a více zvířat je počet osob s klinickými projevy stejný, skupina má celkem 32 členů. Jejich procentuální podíl je 25 %.

Zkoumáme-li vztah mezi dobou expozice a výskytem klinických projevů alergie, logicky vypadá skupina osob, které žádné domácí zvíře nechovají. Tři skupiny jsou rozděleny na podskupiny podle doby expozice alergenům, kterou je v tomto případě myšlena doba chovu domácího zvířete či zvířat. Podskupiny jsou vždy čtyři, a to následující: I. podskupina znamená dobu expozice kratší než jeden rok, II. podskupina expozici trvající jeden až čtyři roky, III. podskupina expozici pět až devět let a IV. podskupina pro expozici deset a více let. Spolu se třemi kombinačními tabulkami pro výše uvedené skupiny uvádím opět tabulku sloučenou.

2. skupina Testované osoby chovající pouze psa

	<i>Klinické projevy</i>		<i>Celkem</i>
	<i>pes 0</i>	<i>pes +</i>	
<i>I. Méně než 1 rok</i>	1	0	1
<i>II. 1 až 4 roky</i>	8	2	10
<i>III. 5 až 9 let</i>	8	3	11
<i>IV. Více než 10 let</i>	18	4	22
<i>Celkem</i>	35	9	44

První podskupina s expozicí kratší než jeden rok je zastoupena pouze jednou osobou, která netrpí žádnými klinickými projevy alergie. V podskupině expozice jednoho roku až čtyř let je celkem 10 osob, z toho dvě symptomatické. Expozice pět až devět let je zastoupena 11 osobami, tři z nich mají projevy alergie. V podskupině osob s nejdelší expozicí je 22 osob, čtyři z nich jsou symptomatické. Z celkového počtu 44 osob ve skupině má alergické symptomy 9 osob, to je téměř 20.5 %.

3. skupina Testované osoby chovající pouze kočku

	<i>Klinické projevy kočka 0</i>	<i>Klinické projevy kočka +</i>	<i>Celkem</i>
<i>I. Méně než 1 rok</i>	1	2	3
<i>II. 1 až 4 roky</i>	4	1	5
<i>III. 5 až 9 let</i>	3	1	4
<i>IV. Více než 10 let</i>	6	1	7
<i>Celkem</i>	14	5	19

V první podskupině jsou tři osoby, z nichž dvě trpí alergickými obtížemi. Druhá podskupina čítá 5 osob, pouze jedna je symptomatická. V podskupině expozice pět až devět let jsou 4 osoby, z nichž projevy alergie má opět pouze jedna. V poslední podskupině je ze 7 osob jedna s příznaky alergie. Celkem je v celé skupině 5 symptomatických osob, jejich procentuální zastoupení činí 26.3 %.

4. skupina Testované osoby chovající psa i kočku

	<i>Klinické projevy</i>		<i>Celkem</i>
	<i>pes a/nebo kočka</i>	<i>pes a/nebo kočka</i>	
	<i>0</i>	<i>+</i>	
<i>I. Méně než 1 rok</i>	0	0	0
<i>II. 1 až 4 roky</i>	4	0	4
<i>III. 5 až 9 let</i>	5	2	7
<i>IV. Více než 10 let</i>	26	9	35
<i>Celkem</i>	35	11	46

První podskupina není zastoupena. Dobu expozice jeden až čtyři roky mají 4 osoby, žádná z nich nemá klinické projevy alergie. Ve třetí podskupině mají tyto projevy dvě osoby ze sedmi. Nejpočetnější podskupinou je čtvrtá podskupina s nejdélší expoziční dobou . Zde je z 35 osob 9 symptomatických. Celkový počet symptomatických osob ve skupině je 11, to je 23.9 %.

Sloučená tabulka bez ohledu na druh domácího zvířete vypadá následovně:

	<i>Klinické projevy</i>		<i>Celkem</i>
	<i>0</i>	<i>+</i>	
<i>I. Méně než 1 rok</i>	2	2	4
<i>II. 1 až 4 roky</i>	16	3	19
<i>III. 5 až 9 let</i>	16	6	22
<i>IV. Více než 10 let</i>	50	14	64
<i>Celkem</i>	84	25	109

V první podskupině jsou čtyři osoby, z toho dvě symptomatické. Ve druhé mají projevy alergie tři osoby, tedy 15.8 %. Třetí podskupina má 6 osob symptomatických z celkových dvaadvaceti, to je 27.3 %. Poslední skupina je opět nejpočetnější, ze 64 osob jich má klinické projevy čtrnáct. Vyjádřeno v procentech 21.9 %. Celkový podíl symptomatických osob ve skupině je ještě o procento vyšší, činí 22.9 %.

Pro účely statistického zpracování bylo nutné tyto tabulky poněkud zjednodušit. Systém čtyř skupin je zachován jako u předchozích tabulek, kombinační možnosti jsou rovněž čtyři. Jejich počet je dán pozitivitou nebo negativitou kožního testu a přítomností či nepřítomností klinických projevů alergie. Text v řádcích a sloupcích je upraven pro potřeby statistického programu, jeho délka nesmí přesahovat deset znaků. Vysvětlivka je pod tabulkou. Procentuální zastoupení klinických projevů alergie ve skupině je znázorněno výšečovým grafem.

1. skupina Testované osoby nechovající psa ani kočku

	<i>Klinika 0</i>	<i>Klinika 1</i>	<i>Celkem</i>
<i>Test 0</i>	32	1	33
<i>Test 1</i>	4	5	9
<i>Celkem</i>	36	6	42

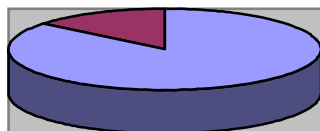
Test označuje kožní test, 0 je negativní, 1 je pozitivní, klinika znamená klinické projevy.

Klinické projevy alergie 1

■ klinika

1

14%



■ klinika
86%

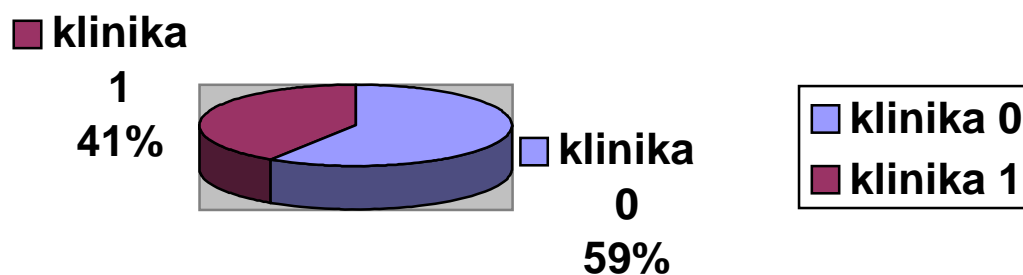


2. skupina Testované osoby chovající pouze psa

	<i>Klinika 0</i>	<i>Klinika 1</i>	<i>Celkem</i>
<i>Test 0</i>	19	5	24
<i>Test 1</i>	7	13	20
<i>Celkem</i>	26	18	44

Test označuje kožní test, 0 je negativní, 1 je pozitivní, klinika znamená klinické projevy.

Klinické projevy alergie 2

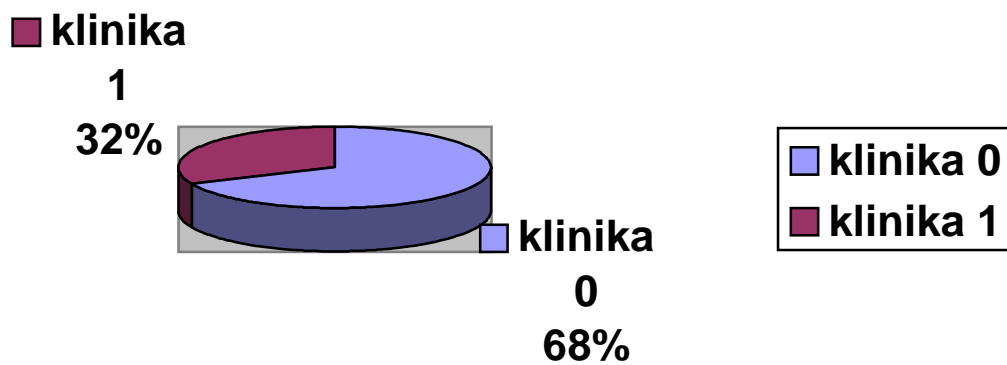


3. skupina Testované osoby chovající pouze kočku

	<i>Klinika 0</i>	<i>Klinika 1</i>	<i>Celkem</i>
<i>Test 0</i>	13	0	13
<i>Test 1</i>	0	6	6
<i>Celkem</i>	13	6	19

Test označuje kožní test, 0 je negativní, 1 je pozitivní, klinika znamená klinické projevy.

Klinické projevy alergie 3

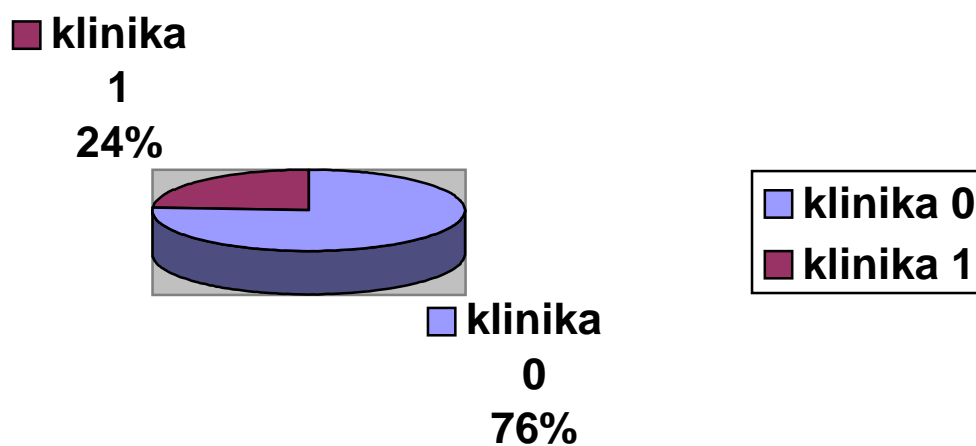


4. skupina Testované osoby chovající psa i kočku

	<i>Klinika 0</i>	<i>Klinika 1</i>	<i>Celkem</i>
<i>Test 0</i>	28	8	36
<i>Test 1</i>	7	3	10
<i>Celkem</i>	35	11	46

Test označuje kožní test, 0 je negativní, 1 je pozitivní, klinika znamená klinické projevy.

Klinické projevy alergie 4



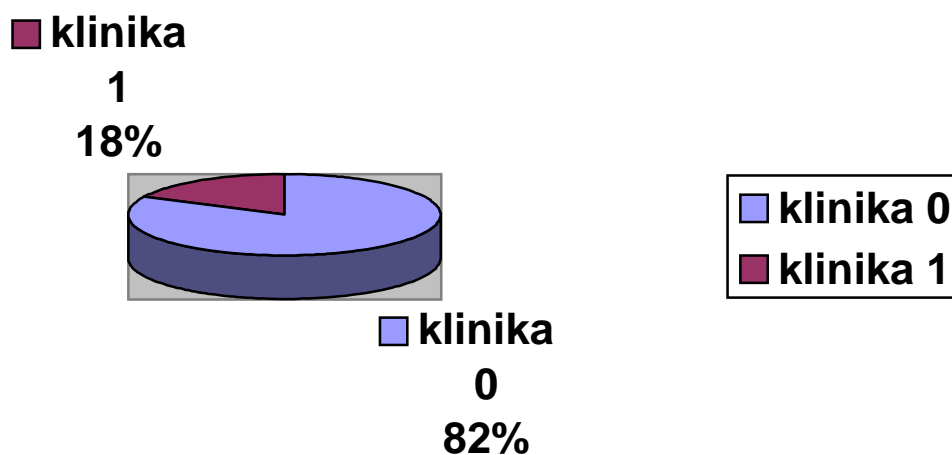
Ve sloučených tabulkách podle počtu zvířat a podle doby expozice mění označení řádků, které označuje jednotlivé podskupiny písmenným kódem, a sloupců dle požadavků statistického programu.

Sloučená tabulka podle počtu domácích zvířat

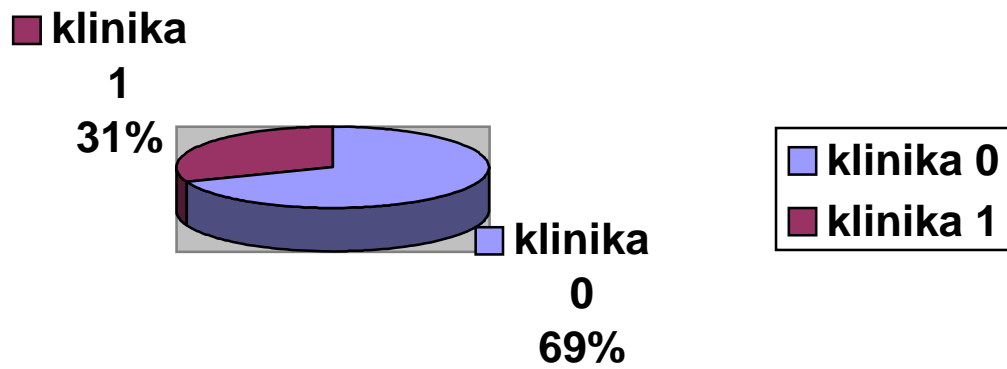
	<i>Klinika 0</i>	<i>Klinika 1</i>	<i>Celkem</i>
<i>A</i>	42	9	51
<i>B</i>	18	8	26
<i>C</i>	24	8	32
<i>Celkem</i>	84	25	109

A je skupina osob, chovajících jedno zvíře, B dvě zvířata a C tři a více zvířat. Klinika znamená klinické projevy alergie.

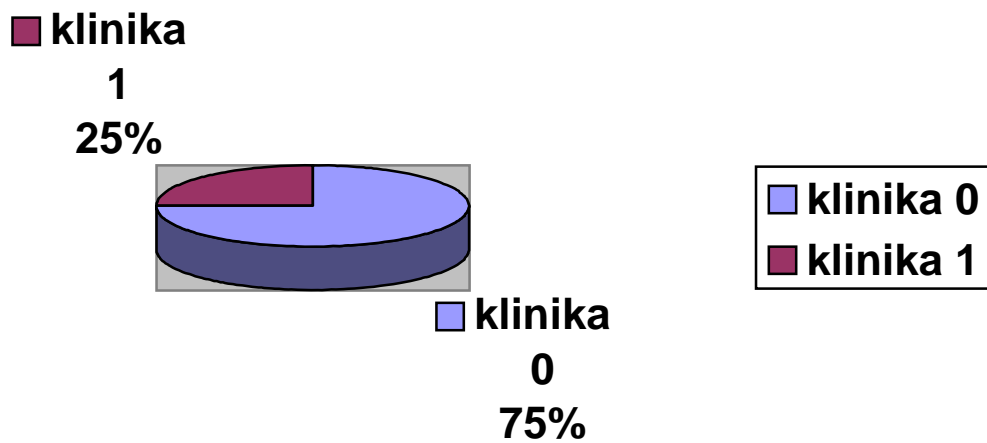
Klinické projevy alergie A



Klinické projevy alergie B



Klinické projevy alergie C

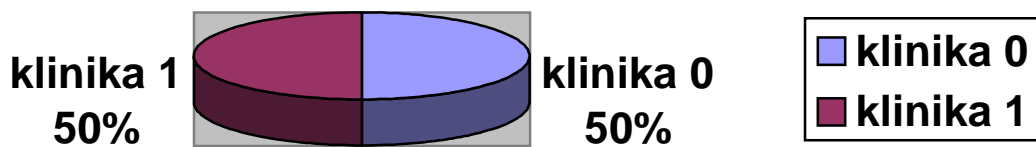


Sloučená tabulka podle doby expozice

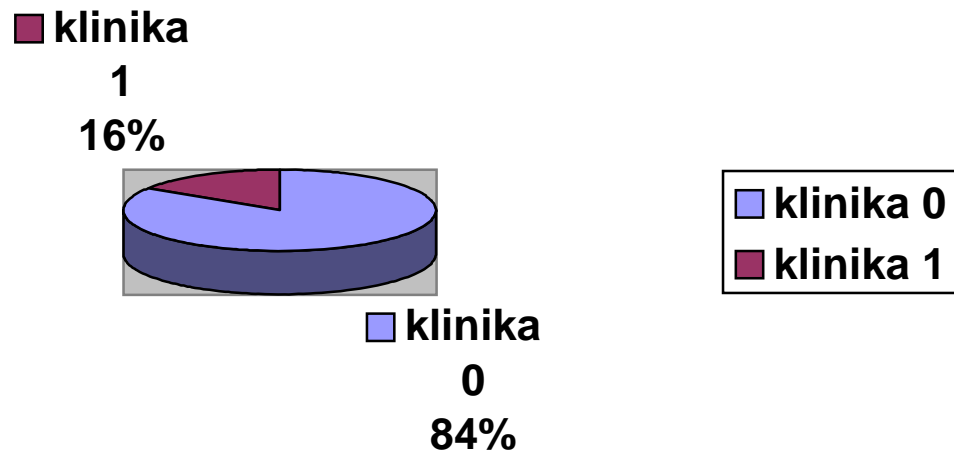
	<i>Klinika 0</i>	<i>Klinika 1</i>	<i>Celkem</i>
<i>D</i>	2	2	4
<i>E</i>	16	3	19
<i>F</i>	16	6	22
<i>G</i>	50	14	64
<i>Celkem</i>	84	25	109

D je skupina osob s expozicí alergenům kratší než 1 rok, E s expozicí 1 až 4 roky, F s expozicí 5 až 9 let a G s expozicí 10 let a více. Klinika znamená klinické projevy alergie.

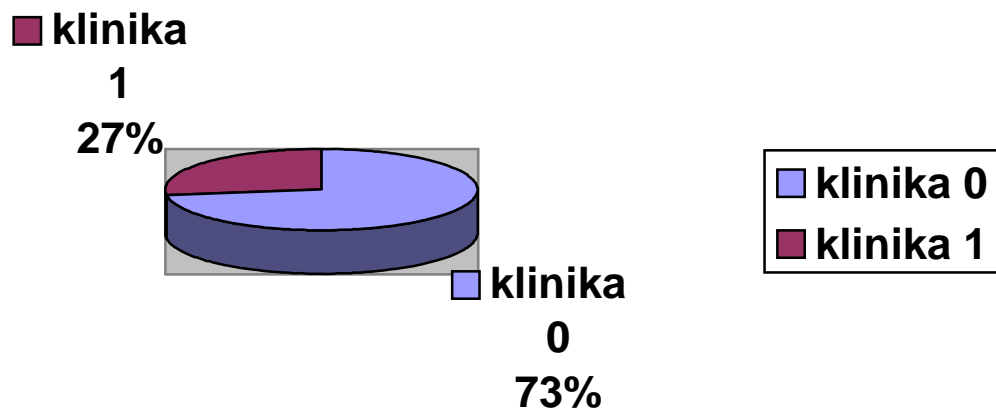
Klinické projevy alergie D



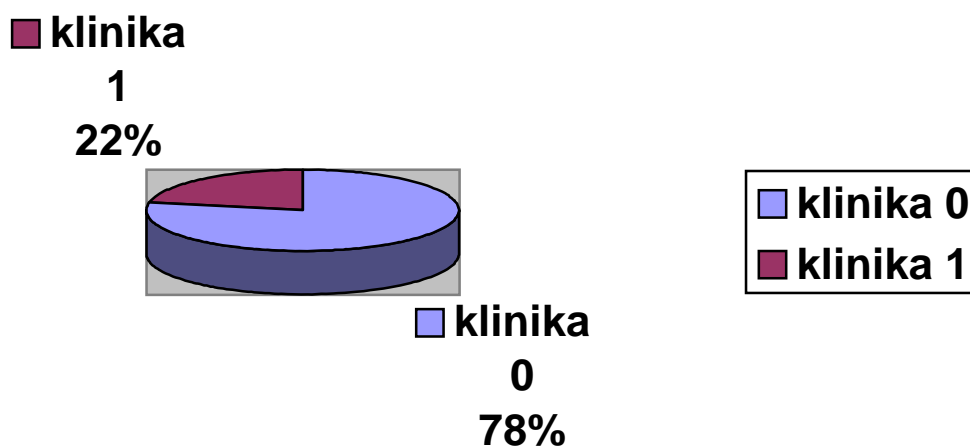
Klinické projevy E



Klinické projevy alergie F



Klinické projevy alergie G



2.3. Statistické výsledky

Výsledky získané dotazníkovou metodou byly zpracovány statistickým programem za použití standardních kontingenčních tabulek, výpočtu odds ratio, χ^2 testu s Yatesovou korekcí pro malá čísla, Fisherova exaktního testu a χ^2 analýzy pro lineární trend. Z analýz vychází, že testované osoby, které chovají domácí zvíře, mají na 95 % hladině spolehlivosti statisticky významně vyšší pravděpodobnost alergických projevů oproti osobám, které doma zvíře nemají. OR činí 0.35, χ^2 s Yatesovou korekcí 4.01 a $p = 0.0452$. Klinické projevy alergie jsou rovněž závislé na počtu chovaných domácích zvířat. Na 95 % hladině spolehlivosti za použití analýzy lineárního trendu je hodnota χ^2 rovna 4.13 a $p = 0.0421$. Projevy alergie však nezávisí na době expozice. Při použití stejné analýzy je hodnota χ^2 rovna 0.15 a $p = 0.6984$. Pokud porovnáme výskyt alergických projevů u chovatelů psů a koček, nenacházíme statisticky významný rozdíl. OR činí 0.67, χ^2 s Yatesovou korekcí 0.17 a hodnota $p = 0.6765$.

2.4. Závěr

Osoby, chovající domácí zvíře, mají statisticky vyšší pravděpodobnost výskytu alergií oproti osobám, které zvíře nechovají. Rovněž záleží na počtu chovaných zvířat. Naopak vliv nemá doba expozice ani to, zda chovají psa nebo kočku. Pro validnější výsledky bychom však potřebovali větší soubor testovaných osob.

3. Souhrn

Senzibilizace vůči určitému alergenu začíná jeho inhalací a následným kontaktem s epitelovými buňkami sliznice dýchacích cest. Kontaktem s buňkami schopnými antigení prezentace se pod vlivem alergenu a prostředí ve tkáni mění naivní lymfocyty Th0 na Th2 formu. Buňky Th2 pak podporují rozvoj zánětu a pomocí interleukinu 4 též produkci IgE plazmatickými buňkami. Časná fáze alergické reakce je podmíněna mediátory zánětu, uvolněnými z mastocytů, pozdní fáze nahromaděním zánětlivých buněk ve tkáni.

Primární senzibilizace nastává již intrauterinně, její podstatou je porucha vztahu mezi subpopulacemi Th0 a Th2 lymfocytů. K prvním projevům alergie dochází již mezi šestým a dvanáctým měsícem života dítěte. Z alergenů působí v nejčasnější fázi zejména potravinové alergen, v pozdějším věku alergen inhalované. Děti s pozdějšími projevy klinického onemocnění mohou být identifikovány podle cytokinového profilu, klíčový je interleukin 13.

Mezi zvířecími antigeny jsou na prvním místě především alergen kočky a psa. Jsou agresivní, přetrvávají v prostředí i poté, co je zvíře již nepřítomno. Alergeny jsou nejvíce obsaženy v kožním detritu a slinách, v menší míře také v srsti a moči zvířat. Ke snížení množství alergenu u koček je možné provést kastraci samců. Dalšími obvyklými domácími zvířaty jsou hlodavci. Možnost profesionální expozice existuje u koní, ovcí a ptáků.

Primární prevence alergie je zaměřena na zabránění vzniku senzibilizace intrauterinně a v časných fázích po porodu. Byl jasně prokázán negativní vliv tabákového kouře na senzibilizaci. Velký vliv má rovněž vlhkost domácího prostředí a přítomnost plísní. Vysoce účinná jsou dietní opatření, zejména kojení mateřským mlékem zabraňuje časnou senzibilizaci.

Sekundární prevence je zaměřena na již senzibilizované jedince. Její snahou je zabránit rozvoji alergického zánětu se všemi jeho důsledky. Mezi prováděná opatření patří ekologická intervence, eliminace antigenů, alergenová imunoterapie a profylaktická farmakoterapie. Ta využívá efektu antihistaminik, kortikosteroidů a nesteroidních farmak, například kromonů.

Terciární prevence se týká alergiků s manifestními projevy alergie a její snahou je zmírnit symptomy nemoci, předcházet vzniku akutního zhoršení a dalším komplikacím. Kromě výše zmíněné profylaktické farmakoterapie a alergenové imunoterapie, které mají klíčový význam, se uplatňuje též rehabilitace, ozdravné pobyty a dechová cvičení. Velmi důležité je rovněž pracovní zařazení alergika.

Kožní testy slouží k potvrzení či vyloučení onemocnění vázaných na imunoglobulin IgE. Běžně jsou v klinické praxi používány dva typy kožních testů. Jsou jimi takzvané prick testy, které jsou perkutánní, a testy interdermální. Začíná se nejprve s prick testy, jestliže trvá

klinické podezření a výsledek je negativní, přistoupí se k testu intradermálnímu. Před testem nesmí být podávána antihistaminika, a to nejméně 48 až 72 hodin. Technika testů je podrobně probrána v příslušné kapitole.

In vitro testy bývají používány k diagnostice alergických a imunologických onemocnění. Nejčastějším testem je stanovení alergen-specifické protilátky IgE. Testuje se metodou radioimunoassay. Dalším testem je stanovení celkového sérového IgE. Typicky se testuje metodou ELISA. Kromě toho lze kvantitativně stanovit hladiny ostatních tříd imunoglobulinů. Ke stanovení počtu jednotlivých subtypů lymfocytů a jejich abnormalit se využívá průtoková cytometrie.

Účelem alergenové imunoterapie je poskytovat ochranu proti alergickým symptomům a zánětlivým reakcím, spojeným s přirozenou expozicí alergenům. Dobré zkušenosti jsou s injekční a inhalační imunoterapií. Postinjekční reakce jsou většinou mírné, k anafylaxi dochází zcela ojediněle. Alergenová terapie je efektivní léčbou i v těhotenství. Relativními kontraindikacemi jsou těžké astma, výrazný imunodeficit, malignita, významné kardiovaskulární onemocnění, užívání β -blokátorů, špatná spolupráce pacienta a věk pod 5 let.

Bodnutí hmyzem patří mezi časté příčiny těžkých alergických reakcí a anafylaxe. Mezi preventivní opatření patří nošení světlých oděvů, nepoužívání kosmetiky, opatrnost při jídle a pití venku. Samotná léčba se neliší od léčby anafylaktických reakcí z jiných příčin. Je dostupná i alergenová imunoterapie.

Rhinitis je častým obtěžujícím stavem zejména u starších lidí. Vliv má omezení cévního zásobení a degenerace hlenových žlázek sliznice. Mezi časté typy rinitidy u starších pacientů patří léky indukovaná a atrofická rinitida, naopak alergická rinitida má u osob nad 65 let věku incidenci menší než 3/1000. Farmakologická terapie zahrnuje dekonjestiva, protizánětlivé nosní přípravky, antihistaminika, ipratropium, případně imunoterapii.

Naopak u dětí je nejčastější rinitidou právě rinitida alergická. Vrchol incidence leží mezi 10. a 15. rokem věku. Účinnými opatřeními jsou vyhýbání se alergenům, farmakoterapie a imunoterapie. Z medikamentů se uplatňují antihistaminika druhé generace, kortikosteroidy, antagonisté leukotrienových receptorů, kromony a lokální anticholinergika. U projevů špatně odpovídajících na farmakoterapii je namístě imunoterapie.

Atopická dermatitis je chronická dermatóza, charakterizovaná pruritem a relabujícím zánětem. V současné době postihuje odhadem asi 10 % dětí, je silně familiárně vázaná. Typicky začíná akutně erytémem a exkoriacemi ze škrábání, při přechodu do chronické formy se projeví hyperpigmentacemi bez erytému a lichenifikací kůže. Distribuce lézí se liší podle

věku, malé děti mají léze typicky na extenzorové straně končetin, starší děti a dospělí převážně na flexorové straně. Léčba zahrnuje lokální kortikosteroidy, případně lokální antibiotika při bakteriální kontaminaci. Kromě toho dbáme na hydrataci pokožky a snažíme se vyhýbat spouštěčům atopie.

Urtikárie je popisována jako erytematózní, vyvýšené, extrémně svědivé léze s centrálním výbledem, které při tlaku zbělají. Může postihnout více než 20 % populace. Je spojena s angioedémem asi ve 40 % případů. Dle průběhu ji dělíme na akutní nebo chronickou. Existují důkazy, svědčící pro její autoimunitní základ. Při kožní biopsii nacházíme dilataci malých kapilár a venul v povrchních vrstvách dermis, oploštění dermoepidermálních čepů a edém kolagenních fibril. Angioedematózní léze zasahují podkožní tkáň. Léčba zahrnuje antihistaminika, montelukast a ketotifen.

Anafylaxi jako systémovou alergickou reakci popsali poprvé Portier a Richet v roce 1902. Nejčastější vyvolávající látkou bylo nejprve heterologní sérum, od 50. let léky, zejména penicilin. V současné době jsou významnou příčinou potravinové alergie, léky a hmyzí jedy. Anafylaxe je charakterizována jako soubor náhle vzniklých život ohrožujících příznaků obvykle ve více systémech, především respiračním, kardiovaskulárním a gastrointestinálním. Mechanismy vzniku anafylaxe jsou podrobně probrány v příslušné kapitole. V určitém odstupu po odeznění reakce provádíme sérii prick testů či stanovení specifických cirkulujících IgE protilátek. V léčbě anafylaxe se uplatňují adrenalin, kortikosteroidy a antihistaminika. Existuje též klinicky neodlišitelná jednotka, nazvaná anafylaktoidní reakce, která je však způsobena neimunologickými mechanismy.

Idiopatická anafylaxe je definována jako anafylaxe s neidentifikovaným vyvolávajícím agens. Klinické příznaky jsou totožné jako při klasické anafylaxi. Pacienti jsou klasifikováni podle četnosti výskytu anafylaktických reakcí a podle systémových projevů. Idiopatická anafylaxe je exkluzivní diagnózou, která zbývá po vyloučení ostatních možností. Léčba je stejná jako u klasické anafylaxe.

Při akutních stavech je nejprve nutné zhodnotit vitální funkce, a podle toho volit další postup. Lékem první volby je adrenalin, podávaný intramuskulárně nebo subkutánně, v těžkých stavech i v pomalé intravenózní infuzi. Náhrada objemu, korekce pH a katecholaminy se indikují dle stavu pacienta. Kyslík je vhodné podávat kyslíkovou maskou. Dále se uplatňují antihistaminika a v pozdní fázi reakce též kortikosteroidy. Zásadní význam má časné zahájení léčby, které je spojeno s nižší mortalitou.

Druhá část práce je věnována klinické studii, která probíhala v loňském roce na klinice alergologie a imunologie FNKV v Praze 10. Studie se týká vlivu domácí expozice na

senzibilizaci zvířecími antigeny. Zúčastnilo se jí 151 respondentů z řad pacientů alergologické ambulance MUDr. Milady Cvačkové. Data byla získána formou vyplnění dotazníku pacienty na základě jejich dobrovolné spolupráce. Dotazníky byly anonymní, nerozlišovaly věk ani pohlaví pacienta. Takto získaná data byla zpracována statistickým programem za použití Fisherova exaktního testu. Statistické výsledky odpovídají na tři předem položené otázky. Na otázku, zda mají testované osoby, chovající domácí zvíře, statisticky významnější pravděpodobnost výskytu alergických komplikací oproti těm, kteří zvíře nechovají, zní odpověď ano. Na druhou otázku, zda výskyt alergických projevů závisí na počtu domácích zvířat či době expozice, je odpověď, že záleží pouze na počtu zvířat. Na otázku třetí, jestli je v tomto ohledu rizikovější chov kočky nebo psa, jsme dostali odpověď, že není rozdíl.

4. Summary

The sensitisation towards specific allergen starts with his inhalation and resulting contact with epithelial mucous cells of the airways. After the contact with this cells able to antigenic presentation transforms the naive subpopulation of Th0 lymphocytes into Th2 form owing to an allergen and setting in the tissue. Subsequently the Th2 lymphocytes support the advancement of inflammation and with assistance of interleukin 13 the production of IgE too. The early phase of allergic reaction is conditioned on mediators of inflammation, released from mastocytes, the late phase on accumulated inflammation cells in the tissue.

The primary sensitisation comes on intrauterinally and her substance is the disorder in relationship between the Th0 and Th2 cell subpopulation. The first symptoms of allergy occur between 6'th and 12'th month in childhood. The most common allergens affect in early phase include food allergens, inhalant allergens affect later. Children with a later onset of clinical symptoms may be identified by testing cytokine profile, inteleukine 13 is the key.

In the collection of animal antigens stand at the first position cat and dog antigens above all. They are very aggressive and survive in the house subsequently this animals are away. The most of allergens are included in skin detritus and salivas, few are in animal hair and urine too. To decrease the production of allergens is possible to make a castration of tom-cats. Other usually pets are rodents. The possibility of professional exposition exists by horses sheeps and birds.

The primary prevention of allergy is intent on a protection before sensitisation onset intrauterinally or early after delivery. The negative effect of tobacco smoke by active or passive smoking was shown in number of studies. The big effect has humidity in the house

and presence of moulds. The breastfeeding with mother's milk has high effectiveness in avoidance from early sensitisation.

The secondary prevention is intent on individuals, who were sensitised by now. Her aim is to prevent this individuals from the progress of allergic inflammation with all his negative consequences. The preventive measures include ecological intervention, elimination of allergens, allergen immunotherapy and prophylactic pharmacotherapy. The pharmacotherapy uses effects of antihistamines, steroids and non-steroidal medicaments, cromolyn for example. The tertiary prevention has to do with an individual, who has manifest symptoms of allergy and is intent on decreasing this symptoms, preceding an onset of acute exacerbations and other complications. The pharmacotherapy and allergen immunotherapy have a key significance in treatment, other possibilities include rehabilitation, recondition and breathing practice. The choice of profession is very important too.

Skin tests are used to exclude or confirm IgE-mediated diseases. Currently, two types of skin testing are used in clinical practice. These include percutaneous testing (prick or puncture) and intracutaneous testing (intradermal).Percutaneous testing methods are the preferred initial technique, if the clinical suspicion exists and the test results are negative, the testing should continue with intradermal techniques. Antihistamines should be held for a minimum 48-72 hours before skin testing. The technique of skin testing is discussed in appurtenant chapter.

In vitro tests can be useful in diagnosing allergic and immunologic diseases. The most commonly ordered in vitro test is allergen-specific IgE antibody testing. It is tested with the method called radioimmunoassay. Another commonly used test is total serum IgE. It is tested typically with ELISA. Except this methods are commonly used the quantitative levels of other immunoglobulines. Flow cytometry is used to enumerate lymphocyte subsets and their abnormalities.

The purpose of allergen immunotherapy is provide protection against the allergic symptoms and inflammatory reactions associated with natural exposure to these allergens. The good experience is with injection or inhalant immunotherapy. Postinjection reactions are usually mild and of no consequence. The allergen immunotherapy is effective treatment in pregnancy too. Relative contraindications include uncontrolled asthma, significant immunodeficiency, malignancy, poorly controlled cardiovascular disease, using the β -blockers, noncompliance and age under 5 years.

Reactions on stinging insect are very common cause of systemic allergic reactions and anaphylaxis. Avoidance measures include wearing light-colored clothing, not wearing

perfume or cosmetics, caution by picnic outside. The treatment is the same as in other causes of anaphylaxis. The allergen immunotherapy is available.

Rhinitis is a common and bothersome condition in elderly people. Decreasing in nasal blood flow and degeneration of mucous-secreting glands have significant effect. The common types of rhinitis in elderly patients include drug-induced and atrophic rhinitis, the incidence of allergic rhinitis is lower than 3/1000 in people over 65 years of age. The pharmacotherapy includes decongestives, antiinflammatory nasal prepartes, antihistamines, ipratropium and immunotherapy appropriately.

In the childhood is it the other way round. The peak of incidence is between 10th and 15th year of age. The effective measures are avoidance of allergens, pharmacotherapy and immunotherapy. The medicaments include antihistamines of second generation, steroids, leukotriene receptor antagonists, cromolyn and local anticholinergics. In the case of resistance to pharmacotherapy is the immunotherapy on turn.

Atopic dermatitis is a chronic dermatosis, characterized by pruritus and relapsing inflammation. In presence affecting about 10 % of children and is strongly familiar associated. The typical lesions begin acutely with erythema and excoriations triggered by scratching, the chronic form will take the appearance of lichenification and hyperpigmentation without erythema. The distribution of lesions differs depending on age. The small children have their lesion on the extensor site of the extremities, the older children and adults commonly on the flexor site. The treatment include local steroids and local antibiotics by the bacterial contamination appropriately. We must care about skin hydration and avoid to triggers of atopia.

Urticaria is described as erythematous, raised, circumscribed lesions with a central pallor that blanches with pressure, which are extremely itchy. It may affect up to 20 % of population. Urticaria is associated with angioedema in 40 % of cases. Urticaria is subdivided into acute and chronic based on duration of symptoms. There is a mounting of evidence for an autoimmune basis of urticaria. In skin biopsy patterns are dilatations of small capillaries and venules in superficial dermis, flattening of dermoepidermal junction and oedema of collagenous fibrils. Angioedematous lesions hit the subcutaneous tissue. The treatment include antihistamines, montelukast and ketotifen.

The anaphylaxis was first described by Portier and Richet as a life-threatening systemic allergic reaction in 1902. The most common culprit was at first the heterologic serum, since fifties of 20th century medicaments, mainly penicilin. In presence the significant causes include food allergens, drugs and insect venoms. Anyphylaxis is characterized as the set of

suddenly occurred life-threatening symptoms, usually in more systems, especially in respiratory, cardiovascular and gastrointestinal system. The mechanisms of origin by anaphylaxis are detail discussed in appurtenant chapter. In distance after the end of reaction we make the serie of prick tests or testing the levels of specific circulating IgE antibodies. In the treatment of anaphylaxis are used adrenalin, steroids and antihistamines. It exists a similar condition called anaphylactoid reaction, but it is caused by non-immunological mechanisms, however the clinical symptoms are the same as in anaphylaxis.

The idiopathic anaphylaxis is defined as anaphylaxis with un identifiable causing agens. The clinical symptoms are the sam as in classical anaphylaxis. Patients are divided into cathegories based on frequency of attacks and systemic manifestations. Idiopathic anaphylaxis is the exclusive diagnosis, determined after excluding of all other diagnosis. The treatment is the same as in a classical case of anaphylaxis.

By acute conditions is necessary to evaluate vital functions at first, and then elect next process. The first choice medicament is adrenalin, given intramuscularly or subcutaneously, in severe cases in slow intravenous infusion with glucose too. The volume substitution, correction of pH a katecholamines are indicated based on patient's actual condition. The oxygen is applicated with an oxygen mask. Other medications include antihistamines and steroids in the late phase of reaction. The essential significance for patient's prognosis has early onset of the treatment, it's associated with decrease of mortality.

The second part of this work is dedicated to clinical study, who was performed last year on the department of allergology and clinical immunology FNKV hospital in Prague 10. This study is called „Sensitisation with animal antigens depending on home exposition“. 151 took a part on this study. All the patients visit the allergologic ambulance of Dr. Milada Cvačková. The data were gained based on voluntary completing the questionnaires. The questionnaires were anonymous and didn't disriminate sex or age of patients. The data were processed with help of statistic program by using Fisher's exact test. The statistical results answer a three questions. To the first question, if tested patients, who rear animals at home, have an increase risk of allergic complications against patients who don't rear any animals, the answer is yes. To the second question, if the occurence of allergic symptoms depends on number of animals or on duration of exposition, the answer is it depends only on number of reared animals. To the third question , if the higher risk have patients, who rear dogs or cats , the answer is it doesn't matter, if they rear dogs or cats.

3. Seznam použité literatury

1. ŠPIČÁK, V., PANZNER, P. : *Alergologie*. Praha: Galén, 2004. 348 s. ISBN 80-7262-265-X
2. HOŘEJŠÍ, V., BARTUŇKOVÁ, J. : *Základy imunologie*. Praha: Triton, 2001. 260 s. ISBN 80-7254-215-X
3. NEWHALL, KK., SALTOUN, C. Skin Testing In Allergy. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4 (Suppl 1), p. 5-6
4. TRIPATHI, A., PATTERSON, R. Clinical Interpretations of Skin Test Results. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2001, No. 21, p. 291-300
5. VALYASEVI, MA., MADDOX, DE., LI, JT. Systemic Reactions to Allergy Skin Tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, No. 83, p. 132-136
6. KIM, JS., O'GORMAN, MRG. Common In Vitro Tests for Allergy and Immunology. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4, p. 57-58
7. GUPTA, P., SALTOUN, C. Allergen Immunotherapy: Definition, Indication and Reaction. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4, p. 7-8
8. GUPTA, P., GRAMMER, LC. Administration of Allergen Vaccines. In LOCKEY, RF., BUKANTZ, SC., BOUSQUET, J. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. New York : Marcel Dekker, Inc., 2004, p. 481-493
9. GUPTA, P., GREENBERGER, PA. Stinging Insect Allergy and Venom Immunotherapy. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4, p. 9
10. SLAVIN, RG. Allergic Rhinitis: Managing the Adult Spectrum. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2006, Vol. 27, No. 1, p. 9-11
11. SLAVIN, RG. Diagnosis and Treatment of Rhinitis and Sinusitis in the Elderly. *Immunol Allergy Clin North Am*, 1997, No. 17, p. 543-556
12. MELTZER, EO. Allergic Rhinitis: Managing the Pediatric Spectrum. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2006, Vol. 27, No. 1, p. 2-8
13. BLAISS, MS. Allergic Rhinitis and Impairment Issues in Schoolchildren. *Curr Res Med Opin*, 2004, No. 20, p. 1937-1952
14. KULIG, M., KLETTKE, U., WAHN, V., et al. Development of Seasonal Allergic Rhinitis During the First 7 Years of Life. *Allergy Clin Immunol*, 2000, No. 106, p. 832-839

15. DYKEWICZ, MS., FINEMAN, S., SKONER, DP. Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, No. 81, p. 478-518
16. DONNELL, AT., TRIPATHI, A. Atopic Dermatitis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4, p. 42-43
17. BOGUNIEWICZ, M., LEUNG, DYM. Atopic Dermatitis. In ADKINSON, NF., YUNGINGER, JW., BUSSE, WW., BOCHNER, BS., HOLGATE, ST., SIMONS, FER. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. Philadelphia : Mosby, 2003, p. 1559-1575
18. KLEMENS, JC., TRIPATHI, A. Urticaria and Angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4, p. 44-46
19. KAPLAN, AP. Urticaria and Angioedema. In ADKINSON, NF., YUNGINGER, JW., BUSSE, WW., BOCHNER, BS., HOLGATE, ST., SIMONS, FER. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. Philadelphia : Mosby, 2003, p. 1537-1558
20. LENCHNER, KI., DITTO, AM. Idiopathic Anaphylaxis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2004, Vol. 25, No. 4, p. 54-56
21. DITTO, AM., HARRIS, K., KRASNICK, J. Idiopathic Anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996, No. 77, p. 285-291