ALERGIJE

STROKOVNO IZPOPOLNJEVANJE S PODROČJA FARMACIJE

Ljubljana, 13., 14. in 21. junij 2018

Univerza *v Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Strokovno izpopolnjevanje s področja farmacije

ALERGIJE

Urednik

Tihomir Tomašič

ALERGIJE

Urednik: izr. prof. dr. Tihomir Tomašič
Recenzenta: izr. prof. dr. Mojca Lunder, izr. prof. dr. Žiga Jakopin

Avtorji: izr. prof. dr. Matjaž Jeras, izr. prof. dr. Peter Korošec, asist. dr. Maruška Marovt, asist. dr. Jasna Omersel, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, doc. dr. Stane Pajk, prof. dr. Ksenija Geršak, Vesna Farič Tuš

Oblikovanje: izr. prof. dr. Tihomir Tomašič
Založila: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Elektronska izdaja

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2018

URL: http://www.ffa.uni-lj.si/knjiznica/e-knjige

Glavni namen knjige je podati aktualna znanstvena spoznanja o alergijah ter predstaviti farmacevtske pripravke za obvladovanje alergij. Kljub skrbnemu delu je lahko v knjigi ostala posamezna tiskarska napaka. Avtorji, recenzenta, urednik in založnik ne prevzemajo odgovornosti za škodo, ki bi nastala z uporabo te knjige.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID=295292672
ISBN 978-961-6378-82-6 (pdf)

Uvodne besede

Alergija je preobčutljivost osebe na določeno snov, alergen, ki ga imunski sistem napačno prepoznava kot telesu škodljivo snov. Zaradi nastanka specifičnih protiteles IgE na alergen, ki je lahko rastlinskega, živalskega ali kemičnega izvora, pride ob ponovnem stiku z njim do bolezenskega odziva. Nekateri alergeni so stalno prisotni, drugi pa bolj sezonski, zato je poleg zdravljenja zelo pomembna tudi preventiva - izogibanje alergenu. Pogostnost alergij je v neprestanem porastu, kar je predvsem posledica zahodnega življenjskega sloga, in pomembno vpliva na kakovost življenja. Zato menimo, da je tema letošnjega strokovnega izpopolnjevanja zelo pomembna, saj zaradi alergij pomoč išče vedno več pacientov, tako pri zdravniku kot tudi v lekarni.

V uvodnem poglavju zbornika bomo izpostavili vlogo imunskega sistema pri nastanku alergij, podali vzroke, zaradi katerih se alergije pojavijo in razložili mehanizem alergijskega odziva, kar bo osnova za razumevanje alergijskih bolezni dihal in kože, ki jih bomo predstavili v prispevkih v nadaljevanju. Sledil bo pregled možnih alergenov v hrani, pri čemer bomo pojasnili razlike med alergijami, psevdoalergijami in intoleranco na hrano. V nadaljevanju bomo obravnavali zdravila kot možne alergene, pri čemer se bomo osredotočili tako na zdravilne učinkovine kot pomožne snovi. Sledil bo pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje in lajšanje simptomov alergij, v katerem bomo poudarili tudi neželene učinke, ki jih lahko povzročajo. Poudarek bo tudi na rizičnih populacijah, kot so otroci, starostniki in nosečnice. V zadnjem poglavju pa bomo predstavili pogled lekarniškega farmacevta na možnosti, ki jih imamo na voljo za obvladovanje znakov in simptomov alergij, kar bo kot celota predstavljalo dobro osnovo za boljše svetovanje pacientom.

Upam, da boste pri branju prispevkov izvedeli čim več koristnih in novih informacij, ki vam bodo v pomoč pri strokovnem delu, svetovanju pacientom v lekarni ali pri informiranju širše javnosti o alergijah in pristopih, ki jih lahko uporabimo za obvladovanje alergij.

izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.

Kazalo

Alergije in imunski sistem **7**
Izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.

Alergijske bolezni dihal **21**
Izr. prof. dr. Peter Korošec, univ. dipl. biol., spec.

Alergijske bolezni kože **28**
Asist. dr. Maruška Marovt, dr. med., spec.

Alergije in intoleranca na hrano **31**
Asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.

Zdravilne učinkovine in pomožne snovi kot možni alergeni **40**
Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

Zdravilne učinkovine za obvladovanje alergij **50**
Doc. dr. Stane Pajk, mag. farm.

Obvladovanje alergij v nosečnosti **57**
Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med.

Različni pristopi za obvladovanje znakov in simptomov alergij – svetovanje v lekarni **62**
Vesna Farič Tuš, mag. farm., spec.

ALERGIJE IN IMUNSKI SISTEM

Izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.

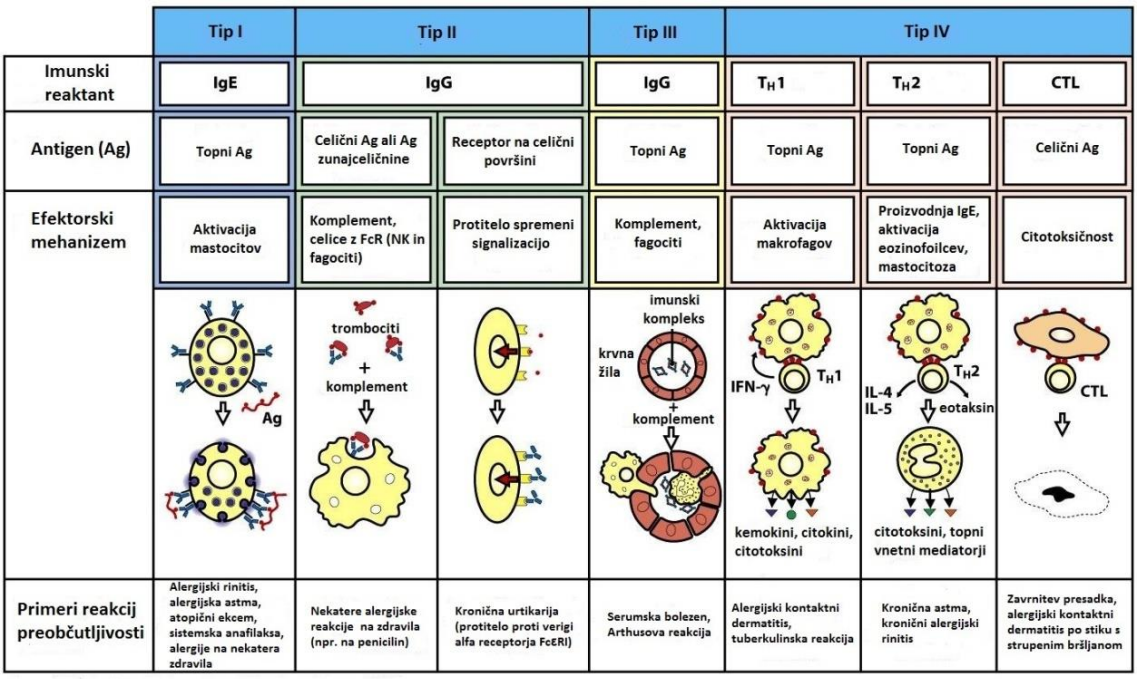
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

1 UVOD

Celični in protitelesni (humoralni) imunski odzivi pridobljene imunosti so ključni za prepoznavanje in uničevanje patogenih mikroorganizmov ter odstranjevanje nevarnih snovi, ki lahko na različne načine preidejo v človeško telo in resno ogrozijo zdravje posameznika. V določenih primerih pa se zgodi tudi to, da na splošno neškodljivi antigeni, obilno prisotni v našem okolju, izzovejo škodljive imunsko posredovane reakcije preobčutljivosti, ki jih pogosto označujemo z besedo alergije.

Coombs in Gell sta leta 1968 reakcije imunske preobčutljivosti razdelila v štiri skupine (Slika 1) (2):

- *Preobčutljivost tipa I*: takojšnja ali reaginska preobčutljivost, posredovana s protitelesi vrste IgE - vnetna reakcija
- *Preobčutljivost tipa II*: posredovana s protitelesi vrste IgG - vnetna in citotoksična reakcija
- *Preobčutljivost tipa III*: posredovana s protitelesi vrste IgG - imunski kompleksi
- *Preobčutljivost tipa IV*: pozna preobčutljivost, posredovana s $CD4^+$ celicami T pomagalkami tipa 1 ali 2 (Th1, Th2) ali $CD8^+$ citotoksičnimi limfociti T (CTL) - vnetna in citotoksična reakcija



***Slika 1**: Prikaz različnih tipov preobčutljivosti in z njimi povezanih pogostejših bolezenskih stanj, glede na oblike antigenov in imunske reaktante, ki sodelujejo v patoloških imunskih mehanizmih; prirejeno po (1). Legenda: IFN-γ – interferon γ; IL-4, IL-5 – interlevkina 4 in 5; eotaksin – kemokin*

Čeprav smo vsi izpostavljeni številnim okoljskim, bodisi sezonskim ali stalno prisotnim antigenom/alergenom (npr. cvetni prah, hišni prah z iztrebki pršic in hrana), pa le približno 40% ljudi izkazuje določeno stopnjo pretirane imunske odzivnosti na nekatere med njimi (1).

Nagnjenost k proizvodnji protiteles IgE v odzivu na majhne količine alergenov, večinoma proteinov, označujemo z izrazom atopija. Odvisna je od številnih genetskih in okoljskih dejavnikov. Pomembnost prvih se kaže v dejstvu, da imajo otroci obeh atopičnih staršev kar 40 – 60% verjetnost za razvoj od protiteles IgE odvisne alergije (1).

Osrednja efektorska vloga protiteles IgE je sicer vezana na pridobljeni imunski odziv na okužbe s parazitskimi črvi, ki so zelo pogoste v manj razvitih državah. Tovrstnih okužb v razvitem, industrializiranem delu sveta ni, zato pa so v tem okolju vse pogostejše s protitelesi IgE posredovane alergije. Še nekaj let nazaj so v razvijajočih se državah Afrike in Srednjega vzhoda poročali o razmeroma majhni prevalenci alergij, sedaj pa se stanje na tem področju, vzporedno z njihovim napredkom po zgledu zahodnega sveta, hitro spreminja (1).

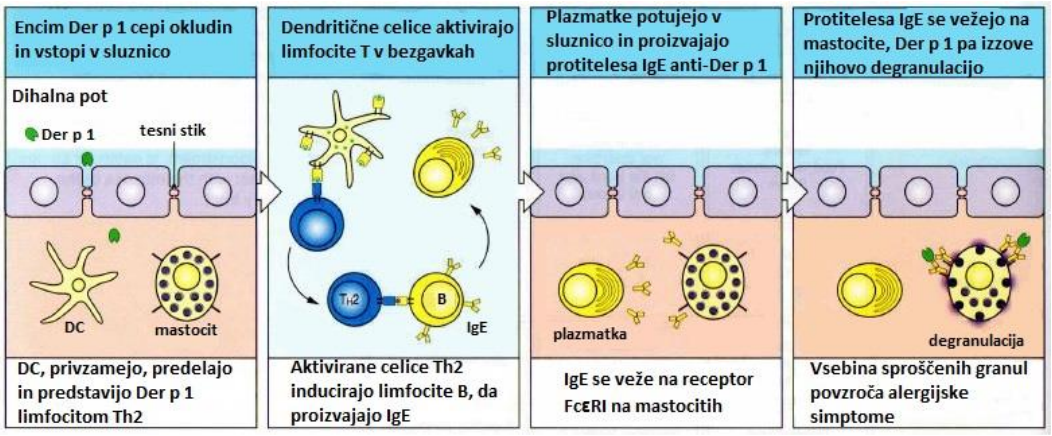
V nadaljevanju bomo podrobneje opisali imunske mehanizme vseh štirih vrst preobčutljivosti, izzvanih z raznovrstnimi antigeni ter imunske osnove terapevtske desenzibilizacije bolnikov z alergijami. Bralci bodo tako sposobni prepoznati, razvrstiti in opisati alergijske reakcije, glede na njihove imunske mehanizme ter argumentirati pristope imunskih terapij, ki so namenjene desenzitizaciji atopičnih bolnikov.

2 PROTITELESA IgE IN Z NJIMI POVEZANE ALERGIJSKE BOLEZNI

Reakcije preobčutljivosti tipa I so posledica nastajanja protiteles razreda IgE zoper sicer neškodljive okoljske antigene. Protitelesa IgE proizvajajo tako plazmatke v bezgavkah, ki so v bližini mest, kjer je prišlo do vstopa antigena, kakor tudi tiste, ki so na samem mestu alergijske reakcije (koža ali sluznica). Zanje je torej značilno, da se nahajajo pretežno v tkivih, kjer se vežejo na visokoafinitetne receptorje FcεRI, izražene na mastocitih in nekaterih drugih celicah, npr. bazofilcih, Langerhansovih celicah v koži in eozinofilcih. Pri vztrajanju ali ponovnem pojavu antigena se ta veže na protitelesa IgE in tako navzkrižno poveže omenjene receptorje, to pa povzroči sprostitev granul iz mastocitov. Topni dejavniki, ki jih vsebujejo granule, pa lahko nato izzovejo alergijsko reakcijo.

2.1 Imunska senzibilizacija na antigen/alergen

Da sploh pride do alergijske reakcije na določen antigen/alergen, mora najprej poteči reakcija imunske senzibilizacije nanj. Njena posledica je tvorba antigensko specifičnih protiteles IgE (Slika 2).



***Slika 2**: Potek senzibilizacije atopične osebe na vdihani protein Der p 1, ki je prisoten v fekalnih delcih pršic. Der p 1 je proteaza, ki cepi protein okludin, pomemben za vzdrževanje tesnih stikov med celicami; prirejeno po (1). Legenda: DC – dendritična celica*

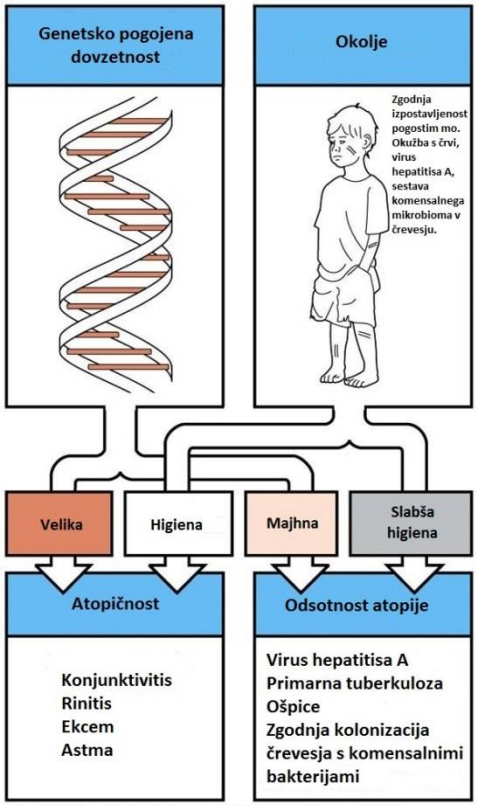
Atopični posamezniki pogosto razvijejo številne alergijske bolezni, ki so posledica senzitizacije z različnimi alergeni. Tako npr. pojavu atopijskega ekcema v otroštvu, ki je posledica senzitizacije na antigene v hrani, pogostokrat sledi razvoj alergijskega rinitisa in/ali astme, ki ju izzovejo alergeni, prisotni v zraku (1). Nasprotno pa so alergijske reakcije pri osebah, ki niso atopične, večinoma posledica senzibilizacije na en sam specifičen antigen, npr. na strup čebel ali penicilin in se lahko pojavijo kadarkoli tekom življenja (1). Vsekakor pa vsak alergen ne bo povzročil senzibilizacije oz. vse senzibilizacije ne bodo izzvale značilnih alergijskih odzivov, celo v primeru oseb z atopijo.

Za imunske odzive, ki vodijo v proizvodnjo protiteles IgE, so značilni mehanizmi, ki spodbujajo diferenciacijo naivnih limfocitov T v celice pomagalke tipa 2 (Th2). Te nato s tvorbo specifičnih citokinov (interlevkina 4 in 13; IL-4, IL-13) in z zagotavljanjem pomembnih kostimulatornih signalov (vezava ligandov CD40-L, prisotnih na površini celic Th2, na molekule CD40, izražene na limfocitih B) povzročijo, da aktivirani limfociti B proizvajajo omenjeno vrsto protiteles. Tudi mastociti in bazofilci, prisotni v žariščih alergijskih reakcij, lahko spodbujajo proizvodnjo protiteles IgE v aktiviranih limfocitih B. Potem ko se antigeni vežejo na protitelesa IgE, pripeta na receptorje FcεRI na njihovih površinah, jih navzkrižno povežejo in sprožijo celično aktivacijo, ki jo spremljata proizvodnja IL-4 in izražanje molekul CD40-L (1).

Alergeni, ki prehajajo sluznice v majhnih količinah, najučinkoviteje inducirajo s celicami Th2 posredovane protitelesne odzive vrste IgE. Ocenjujejo, da je največja količina cvetnega prahu ambrozije, ki smo ji izpostavljeni v posameznem letu le 1 µg (1). Kljub temu pa lahko že tako majhna količina omenjenega alergena sproži življenje ogrožajoče, s celicami Th2 posredovane humoralne odzive vrste IgE v atopičnih posameznikih. Večina alergenov, ki so prisotni v zraku, so majhni, topni proteini. Potem ko pridejo v stik s sluzničnimi epiteliji oči, nosa in drugih dihalnih poti, se raztopijo in difundirajo v sluznico, kjer jih privzamejo antigene predstavljajoče (APC), predvsem dendritične celice (DC), jih predelajo in v obliki peptidov, vezanih na molekule poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti MHC (ang. Major Histocompatibility Complex) razreda II, ki so izražene na njihovi površini, ponudijo v prepoznavo antigenskim T-celičnim receptorjem (TCR) na limfocitih T.

2.2 Genetski dejavniki

Omenili smo že, da na pojav z IgE posredovanih alergijskih bolezni vplivajo tako genetski kot okoljski dejavniki (Slika 3). Ugotovili so, da je njihova kombinacija odgovorna za 50% tveganja za razvoj astme pri atopičnih posameznikih (1).



***Slika 3**: Vloge prirojenih in okoljskih dejavnikov pri razvoju atopičnih alergijskih bolezni; prirejeno po (1).*

Oglejmo si nekaj primerov genetskih dejavnikov. Eden od genov, ki naj bi bili odgovorni za povečano dovzetnost za alergijsko astmo in atopični ekcem, kodira podenoto β visokoafinitetnega receptorja FcεRI za IgE (kromosom 11). Genska področja na kromosomu 5, ki naj bi bila povezana z dovzetnostjo za alergijske bolezni, vsebujejo vsaj štiri vrste kandidatnih genov (1). V prvo sodijo med seboj tesno povezani geni, ki kodirajo citokine, potrebne za preklop na proizvodnjo protiteles IgE, preživetje eozinofilcev in proliferacijo mastocitov. Mednje sodijo geni za interlevkine IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ter granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik GM-CSF (ang. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor). Druga skupina genov, ki jo označujemo s kartico TIM (ang. T cell, Immunoglobulin domain, and Mucin domain), kodira površinsko izražene proteine limfocitov T. Tretji kandidatni gen je tisti, ki nosi zapis za podenoto p40 vnetnega citokina IL-12. Njegova različica, ki naj bi bila odgovorna za manjšo proizvodnjo IL-12, je povezana s hujšimi oblikami astme (1). Četrti gen na kromosomu 5, ki naj bil vpleten v povečano dovzetnost za alergijske bolezni, pa kodira β-adrenergični receptor (spremenjena odzivnost gladkih mišic na endogene in farmakološke dražljaje). Geni na krajšem kraku človeškega kromosoma 6, ki kodirajo molekule MHC (pri ljudeh jih označujemo s kratico HLA; ang. Human Leukocyte Antigens) razreda II, pa močno vplivajo na jakost imunskih odzivov na specifične alergene. Kompleksi določenih alelov HLA razreda II in nanje vezanih antigenskih peptidov izzovejo

močne odzive celic Th2. Ugotovili so, da posamezniki s haplotipi, ki vsebujejo alel HLA DRB1*15:01, tvorijo večje količine specifičnih protiteles IgE zoper več različnih alergenov cvetnega prahu ambrozije (1).

2.3 Okoljski dejavniki

2.3.1 Higienska teorija in hipoteza nasprotne regulacije

Eden od okoljskih dejavnikov, ki naj bi zmanjšal ali povečal dovzetnost za alergije, je izpostavljenost infekcijskim boleznim v zgodnjem otroštvu. Ta se je pomembno spremenila s spremembo bivalnega okolja, in sicer iz pretežno ruralnega v mestno. Posledično je prišlo tudi do sprememb črevesne mikrobiote, ki v organizmu opravlja pomembno imunomodulatorno funkcijo (3, 4, 5). Leta 1989 so zato postavili t.i. higiensko teorijo, ki predvideva, da naj bi manj higiensko okolje omogočalo stike s številnimi mikroorganizmi ter s tem posledične okužbe v zgodnjem otroštvu, kar naj bi delovalo zaščitno v smislu nastanka atopije in razvoja alergijske astme (1). V tem primeru naj bi zaščito omogočali pretežno nastali vnetni imunski odzivi vrste Th1, ki, za razliko od protivnetnih imunskih odzivov Th2, ne omogočajo nastanka protiteles vrste IgE. Ko pa so ugotovili, da ni povezave med nezdravljenimi okužbami s parazitskimi črvi, ki izzovejo izrazite imunske odzive s tvorbo protiteles IgE, inducirano s celicami Th2, in atopijo, so teorijo modificirali in postavili hipotezo nasprotne regulacije (1). Ta predvideva, da naj bi tudi vse vrste okužb, ki povzročijo sproščanje dveh izrazito protivnetnih regulatornih citokinov, IL-10 in transformirajočega rastnega dejavnika β (TGF-β), ki lahko zavirata tako imunske odzive Th1 kot Th2, lahko preprečile razvoj atopije. Ugotovili so, da okužbe otrok, starih manj kot pol leta, ki jih dobijo bodisi od sorojencev ali drugih otrok v varstvu, delujejo do neke mere zaščitno pred nastankom atopije. Enak zaščitni vpliv imajo tudi: zgodnja kolonizacija črevesja, npr. s komenzalnimi laktobacili in bifidobakterijami, okužbe prebavil s toksoplazmo (*Toxoplasma gondii*) ali/in *Helicobacter pylori*, ošpice, okužba z virusom hepatitisa A in imunski odziv na *Mycobacterium tuberculosis* (pozitiven tuberkulinski test) (1, 3, 4, 5).

2.3.2 Drugi pomembni okoljski dejavniki

Mednje sodijo spremembe prehrane, spremembe v izpostavljenosti alergenom, onesnaženost okolja in kajenje. Obstaja tudi vse več dokazov za interakcije med sočasno prisotnimi alergeni in okoljskimi onesnaževali, kar izrazito negativno vpliva predvsem na genetsko obremenjene posameznike. Delci v izpuhih dizelskih motorjev v kombinaciji z alergenom namreč za kar 20 do 50 - krat povečajo proizvodnjo protiteles IgE, seveda ob prevladujoči proizvodnji citokinov, značilnih za imunski odziv vrste Th2. Tovrstno onesnaževanje pa je tudi vir reaktivnih kisikovih zvrsti, predvsem ozona, ki prav tako povečuje tveganje za razvoj in poslabšanje alergijskih bolezni.

2.4 Naravni regulatorni limfociti Treg

Znano je, da nespecifična stimulacija T-celičnih receptorjev (TCR) na limfocitih T, ki jih izoliramo iz periferne krvi atopičnih posameznikov, povzroči preferenčno nastajanje protivnetnih citokinov tipa Th2, kar pa se ne zgodi pri osebah brez atopije (pro-vnetni citokinski odzivi tipa Th1). Zato so sklepali, da imajo regulatorni imunski mehanizmi pomembno vlogo pri preprečevanju humoralnih odzivov s tvorbo protiteles IgE na alergene. Naravni regulatorni limfociti Treg ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$), ki tako kot vsi ostali limfociti T dozorijo

v timusu, antigensko specifično zavirajo neželene (avtoimunske) in pretirane imunske odzive. Pri posameznikih z atopijo, v primerjavi z osebami brez nje, so nesposobni zavreti proizvodnjo citokinov vrste Th2 (1).

2.5 Mastociti

V tkivih, v glavnem tistih, ki so blizu telesnih površin preko katerih v organizem vstopajo antigeni in alergeni (koža, sluznice), se mastociti pogosto nahajajo v vezivnem tkivu blizu krvnih žil. Granule mastocitov in bazofilcev vsebujejo veliko količino proteoglikanov, zato se obarvajo z bazičnimi barvili. Poleg teh se v granulah mastocitov nahajajo še histamin, heparin, različne proteaze in tumorje nekrotizirajoči dejavnik α (TNF-α). Glede na vrste proteaz, ki so v njihovih granulah, delimo mastocite na tiste, ki prevladujejo v epitelijih sluznic (vsebujejo le triptazo) in tiste, ki jih najdemo pretežno v submukozi in drugih vezivnih tkivih (vsebujejo triptazo, kimazo, karboksipeptidazo A in katepsin A). Histamin deluje preko receptorjev H_1 na krvne žile (poveča pretok krvi in prepustnost žilnih sten), na dendritične celice (poveča njihovo sposobnost predstavljanja antigenov in aktivacije celic Th1) in limfocite T (pospeši proliferacijo celic Th1 in poveča proizvodnjo interferona γ) (1). Proteaze aktivirajo tkivne metaloproteinaze, ki razgrajujejo vezivno tkivo. TNF-α iz granul in tisti, ki ga ob aktivaciji dodatno proizvajajo mastociti, spodbuja vnetje, poveča izražanje adhezijskih molekul na žilnem endoteliju, s čimer olajša prehod pro-vnetnih levkocitov in limfocitov iz krvi v vnetišče. Po aktivaciji mastociti tvorijo in izločajo tudi druge citokine (IL-4, IL-13, IL-5, GM-CSF), kemokine (CCL3), lipidne mediatorje eikozanoide (prostaglandini, levkotrieni, tromboksani) ter dejavnik, ki aktivira trombocite. Vsi omenjeni topni dejavniki pomembno spodbujajo akutne in kronične imunske odzive. Eikozanoidi povzročajo krčenje gladkih mišic, povečajo permeabilnost žil in izločanje sluzi ter inducirajo vstopanje levkocitov v vnetišče in njihovo aktivacijo. Vloga mastocitov pa ni vezana le na s protitelesi IgE posredovane vnetne odzive, saj delujejo tudi imunoregulatorno. Proizvajajo namreč lahko protivnetni citokin IL-10, njihova neposredna interakcija s celicami Treg pa lahko prepreči degranulacijo (1).

2.6 Eozinofilci in bazofilci

Normalno je v krvi prisotnih zelo malo eozinofilcev, večina se jih namreč nahaja v vezivnem tkivu tik pod epitelijem respiratornih, črevesnih in urogenitalnih sluznic. Izražajo številne površinske receptorje, npr. za citokine (IL-5), Fcγ (za IgG) in Fcα (za IgA) ter komplementni receptor C3, preko katerih se lahko aktivirajo, kar vodi v njihovo degranulacijo (1). Slednjo v primeru alergijskih reakcij inducirajo predvsem IL-5/IL-3 in GM-CSF. Granule eozinofilcev vsebujejo toksične proteine in radikale, sicer namenjene ubijanju parazitskih črvov, opsoniziranih oz. označenih s protitelesi IgG ali IgA ali s komponento komplementa C3b, ki pa lahko povzročijo obsežne poškodbe tkiv v primeru alergijskih reakcij. Aktivacija eozinofilcev pa spodbudi tudi tvorbo eikozanoidov in citokinov vrste Th2, ki še dodatno ojačajo lokalne vnetne odzive. Za to, da se pretežno nahajajo v tkivih, pa tudi za sodelovanje pri njihovi aktivaciji je odgovoren eotaksinski receptor CCR3, izražen na njihovi površini, na katerega se vežejo različni kemokini tipa CC (eotaksini). Enaki in nekateri podobni kemokini privlačijo in aktivirajo tudi mastocite in eozinofilce. Eden od eotaksinov, in sicer CCL2, promovira diferenciacijo naivnih limfocitov T v celice Th2, ki ravno tako izražajo receptor CCR3 (1). Poleg mastocitov in eozinofilcev so na mestih vnetnih reakcij prisotni tudi bazofilci, na katere pomembno vplivajo enaki rastni oz. aktivacijski dejavniki kot na eozinofilce, torej IL-3, IL-5 in GM-CSF. Tudi bazofilcev je v krvi zelo malo, njihova glavna vloga pa naj bi bila

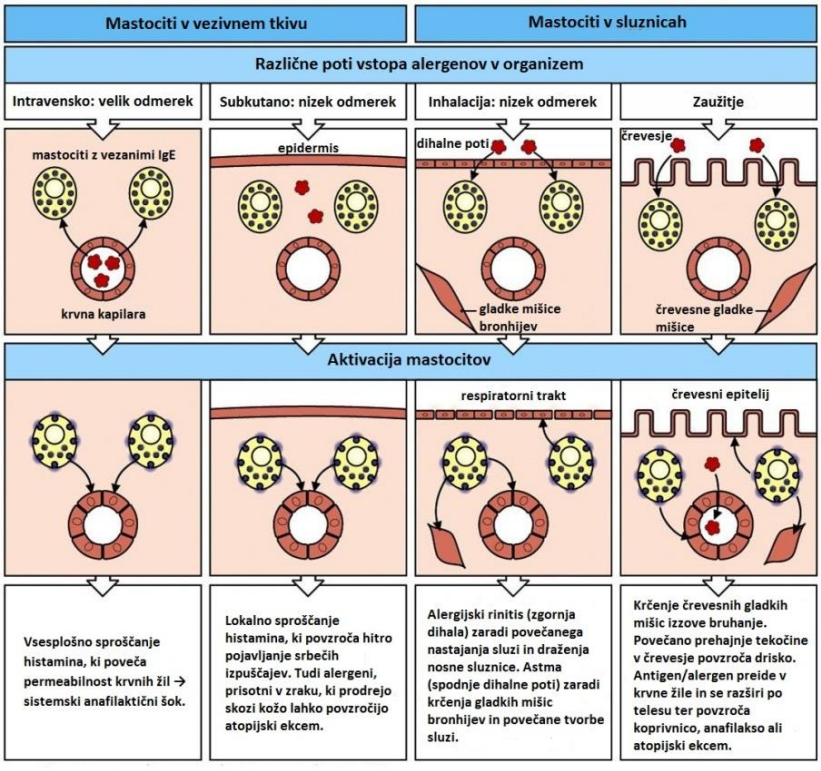
prav tako obramba pred parazitskimi črvi. Tako kot mastociti so opremljeni s površinskimi visokoafinitetnimi receptorji FcεRI, na katere se vežejo protitelesa IgE. Po vezavi antigena/alergena nanje pride do aktivacije in degranulacije bazofilcev, posledica česar je sproščanje histamina in proizvodnja IL-4 in IL-13 (1).

2.7 Z IgE posredovane alergijske reakcije so lahko takojšnje ali pa zapoznele

V nadzorovanih pogojih pogosto opazujejo namenoma izzvane reakcije senzibiliziranih posameznikov po intradermalni ali inhalacijski dostavi alregenov. Te so lahko takojšnje ali pa zapoznele. Prve se pojavijo že v nekaj sekundah zaradi degranulacije mastocitov in sproščanja histamina, eikozanoidov in nekaterih citokinov (npr. TNF-α). Pojav drugih, ki doseže vrh med 3 in 9 urami po aplikaciji alergena, pa je odvisen od uporabljenega odmerka le-tega. Značilno je, da nastanejo pri 50% tistih preiskovancev, ki se odzovejo s takojšnjo reakcijo in so posledica stalnega nastajanja, prisotnosti in delovanja številnih vnetnih dejavnikov, zlasti tistih, ki povzročajo vazodilatacijo in povečano prepustnost žil (edem) (1).

2.8 Reakcije preobčutljivosti tipa I

V naravnih pogojih so klinični simptomi alergijskih imunskih reakcij odvisni predvsem od količine specifičnih protiteles vrste IgE, poti po katerih je alergen vstopil v organizem in njegove količine ter od bariernih obrambnih sposobnosti prizadetega tkiva ali organa (Slika 4). Odzivi na alergene se razlikujejo tudi glede na to, ali se z njimi preko IgE aktivirajo mastociti, ki se nahajajo v vaskulariziranih vezivnih tkivih ali tisti, ki so nameščeni v submukoznih področjih črevesja in respiratornega trakta (Slika 4).



***Slika 4**: Količina alergena in pot, po kateri preide v organizem atopičnega posameznika, sta odločilna dejavnika, ki vplivata na vrsto nastale alergijske reakcije, posredovane s protitelesi vrste IgE; prirejeno po (1).*

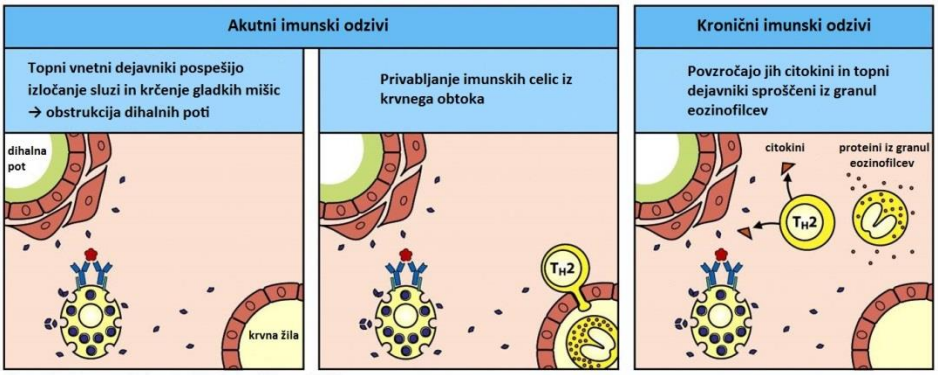
2.8.1 Anafilaktična reakcija

Alergen, prisoten v krvnem obtoku, aktivira in degranulira mastocite, prisotne v vezivnih tkivih širom telesa in lahko izzove anafilaktični šok (Slika 4). Ta je posledica masovnega sproščanja histamina in drugih dejavnikov, ki povečajo permeabilnost žil, zaradi česar se močno zniža krvni pritisk, kar povzroči šok (1, 6). Poleg tega pride do zoženja dihalnih poti in otekanja poklopca ali epiglotisa (zapira grlo pri goltanju), kar je vzrok za zadušitev. Glavni vzroki za anafilaktični šok so piki os in čebel ter alergijske reakcije na določeno vrsto hrane, npr. arašide. Za senzibilizirane posameznike so zelo nevarne tudi z IgE posredovane alergijske reakcije na zaužiti ali injicirani penicilin in njegove derivate. Penicilinski derivat, peniciloilna kislina, deluje kot hapten, kar pomeni, da se po odprtju β-laktamskega obroča, preko amidne vezi z ε- amino skupine lizina, kovalentno veže na normalno prisotne proteine. Haptensko delovanje je značilno tudi za drugi derivat penicilina, penicilensko kislino, ki se na proteine veže preko disulfidne vezi s cisteinom. Limfocitom T predstavljeni peptidi z vezano molekulo penicilina so imunogeni in nekateri med njimi lahko izzovejo imunski odziv celic Th2, ki nato nudijo pomoč s penicilinskim haptenom aktiviranim limfocitom B, da tvorijo specifična protitelesa IgE (1, 7).

2.8.2 Rinitis in astma

Številne atopične osebe se na alergene, prisotne v vdihanem zraku, odzovejo z alergijsko reakcijo v sluznici nosnih poti ali rinitisom. Ker se alergeni odlagajo tudi na očesno sluznico, se lahko razvije še vnetje očesne veznice ali alergijski konjunktivitis. Pogosto pa prihaja do sočasnega pojava obeh reakcij v obliki rinokonjunktivitisa.

Veliko resnejša, s protitelesi IgE posredovana respiratorna bolezen pa je seveda alergijska astma, ki je lahko akutna ali kronična (Slika 5).



***Slika 5**: Prikaz akutnih in kroničnih imunskih odzivov pri alergijski astmi; prirejeno po (1).*

Pomembna značilnost astme je kronično vnetje dihalnih poti, za katerega je značilna stalna prisotnost povečanega števila limfocitov Th2, eozinofilcev, nevtrofilcev in drugih levkocitov, ki skupaj povzročajo remodelacijo dihalnih poti, predvsem zadebelitev njihovih sten, kar je posledica hiperplazije in hipertrofije plasti gladkih mišic ter postopnega nastajanja fibroze (1).

2.8.3 Atopični ekcem ali atopični dermatitis

Alergijski ekcem ni nujno vezan le na mehanizme posredovane s protitelesi IgE, saj so pri le približno tretjini bolnikov nivoji protiteles IgE minimalno, ali pa sploh niso povišani. V patologijo so vpleteni tako citokini vrste Th1 kot Th2. Pojav bolezni v zgodnjem otroštvu ali obstoj kroničnega ekcema pri majhnih otrocih, sta pogosto posledica odziva na antigene prisotne v hrani, npr. tiste v kravjem mleku in predstavljata prvi znak atopije (1). Atopični ekcem je posledica kroničnega vnetnega odziva, s podobnimi znaki v prizadeti koži, kot jih opazimo v stenah bronhijev astmatikov (remodelacija tkiva in nastajanje fibroze).

2.8.4 Alergijske reakcije na določene vrste hrane

Škodljive reakcije na določeno vrsto hrane so sicer precej pogoste, a le nekatere od njih imajo imunsko osnovo. »Alergije na hrano« lahko razdelimo na tiste, za katere so odgovorna protitelesa IgE in tiste, ki potekajo brez njihove vpletenosti in so posledica s specifičnimi antigeni aktiviranih limfocitov T (npr. celiakija) (1, 8, 9). S protitelesi IgE posredovane alergije na hrano prizadenejo od 1 – 4% odraslih oseb ter približno 5% otrok v ZDA in Evropi (1). Dejavniki tveganja za pojav tovrstnih alergij so: nedozorelost sluzničnega imunskega sistema; prezgoden začetek uživanja trdne hrane; dedno povečana permeabilnost črevesne sluznice; pomanjkljivo ali zapoznelo nastajanje protiteles IgA; neustrezna obremenitev črevesnega imunskega sistema s komenzalnimi mikroorganizmi; genetsko pogojen pomik v smer mikrookolja vrste Th2; določeni polimorfizmi genov za citokine vrste Th2 in IgE-receptorje; prizadetost enteričnega živčnega sistema; imunske spremembe, npr. nizki nivoji nastalega TGF-β ter gastrointestinalne okužbe (1). Z IgE posredovana alergija na hrano ima lahko za posledico številne različne manifestacije, od otekanja ustnic in ustne sluznice, do gastrointestinalnih simptomov, koprivnice, astme in v najhujših primerih anafilaktične reakcije. Ena od značilnosti alergenov v hrani je njihova velika odpornost na razgradnjo s pepsinom v želodcu. V določenih primerih se lahko z IgE posredovana alergija na hrano pojavi pri tistih osebah, ki jemljejo antacide ali zaviralce protonske črpalke (1).

2.9 Desenzibilizacijska ali alergensko-specifična imunska terapija

Glede na ključno vlogo imunskega sistema pri nastanku in poteku alergijskih reakcij, bi bilo seveda najbolje najti načine kako preprečiti imunogenost alergenov oziroma doseči imunsko toleranco nanje. Različne vrste imunskih terapij so že dolgo v žarišču razvoja in raziskav ter postajajo vse bolj uspešne in uporabne, med drugim tudi na področju preprečevanja alergijskih reakcij (10 – 13). Cilj aktivne desenzibilizacijske imunske terapije je vzpostavitev tolerance na alergen, z zmanjšanjem ali preprečitvijo njegove sposobnosti, da izzove proizvodnjo specifičnih protiteles IgE. Izvajajo jo tako, da bolniku v nadzorovanih pogojih injicirajo naraščajoče količine alergena, pri čemer vedno začnejo z izredno majhnim odmerkom. Mehanizem desenzibilizacije je zelo kompleksen, njena uspešnost pa temelji na indukciji regulatornih limfocitov T, ki proizvajajo IL-10 in/ali TGF-β, kar prepreči proizvodnjo IgE (1, 12, 13). Ta postopek je zaradi prevelike nevarnosti za sprožitev alergijske reakcije kontraindiciran pri bolnikih s hudo obliko astme. Namesto celotnega alergena lahko bolnikom injicirajo peptide, pripravljene na osnovi njegovega aminokislinskega zaporedja, s čimer inducirajo celice Treg in proizvodnjo IL-10. Taki peptidi ne morejo sprožiti z IgE posredovane alergijske reakcije, njihova uporaba pa je omejena z njihovo sposobnostjo za vezavo na posamezne antigene HLA razreda II (1). Poleg aktivne lahko izvajamo tudi pasivno imunoterapijo, npr. uporaba humaniziranih mišjih monoklonskih protiteles proti molekulam IgE (omalizumab), predvsem pri bolnikih s kronično alergijsko astmo (1).

3 OD PROTITELES IgE NEODVISNE ALERGIJSKE BOLEZNI

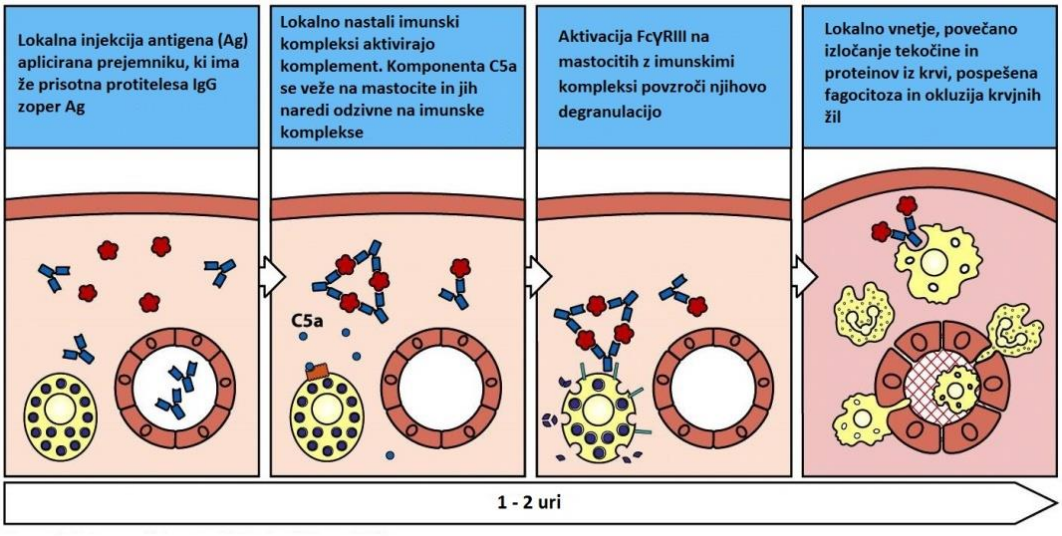
V nadaljevanju bomo na kratko opisali mehanizme in nekatere primere imunskih preobčutljivosti tipa II, III in IV, katerih nastanki in poteki niso odvisni od protiteles vrste IgE.

3.1 Reakcije preobčutljivosti tipa II

V tem primeru so antigenske molekule izražene na celični membrani. Potem, ko se nanje vežejo protitelesa (IgM ali IgG), pride do aktivacije komplementa. Posledici sta citoliza, ki jo lahko dodatno izvajajo tudi naravne celice ubijalke (NK), in sicer z mehanizmom od vezave protiteles IgG odvisne celične citotoksičnosti (ADCC; ang. Antibody Dependent Cell Cytotoxicity) ter seveda vnetje. Primeri tovrstnih preobčutljivostnih reakcij so npr.: izoimunske reakcije (neskladnost antigenov AB0 in Rh), npr. hemolitična bolezen novorojenčka ter reakcije na tiste zdravilne učinkovine, ki se kot hapteni vežejo na celice (penicilini in cefalosporini) (1).

3.2 Reakcije preobčutljivosti tipa III

Razvijejo se v imunskem odzivu na topne antigene, pri čemer v določenih tkivih nastajajo agregati oz. imunski kompleksi antigenov in protiteles. Nastajanje imunskih kompleksov je povsem normalen pojav, njihova patogenost pa je v precejšnji meri pogojena z njihovo velikostjo ter količino, afiniteto in izotipom reagirajočega protitelesa. Medtem ko večje imunske komplekse, ki aktivirajo komplement in vežejo njegove sestavine, učinkovito odstranjujejo mononuklearni fagociti, pa se majhni, nastali zaradi presežka antigenov, odlagajo predvsem v krvnih žilah. Tu se nato vežejo na receptorje Fc na levkocitih, s čimer jih aktivirajo, posledica pa so tkivne poškodbe (1). Primer lokalne reakcije preobčutljivosti tipa III je Arthusova reakcija, ki nastane v koži predhodno senzibilizirane osebe po injiciranju ustreznega antigena (Slika 6). Lokalno nastanejo imunski kompleksi z obstoječimi protitelesi IgG, ki se nato vežejo na receptorje FcγRIII na mastocitih in drugih levkocitih, s čimer izzovejo lokalno vnetje in povečano permeabilnost žil. Pri aktivaciji komplementa nastaja komponenta C5a. Ta se veže na receptorje, izražene na levkocitih, kar povzroči njihovo aktivacijo in zbiranje v vnetišču (1).



***Slika 6**: Prikaz nastanka in poteka Arthusove reakcije; prirejeno po (1).*

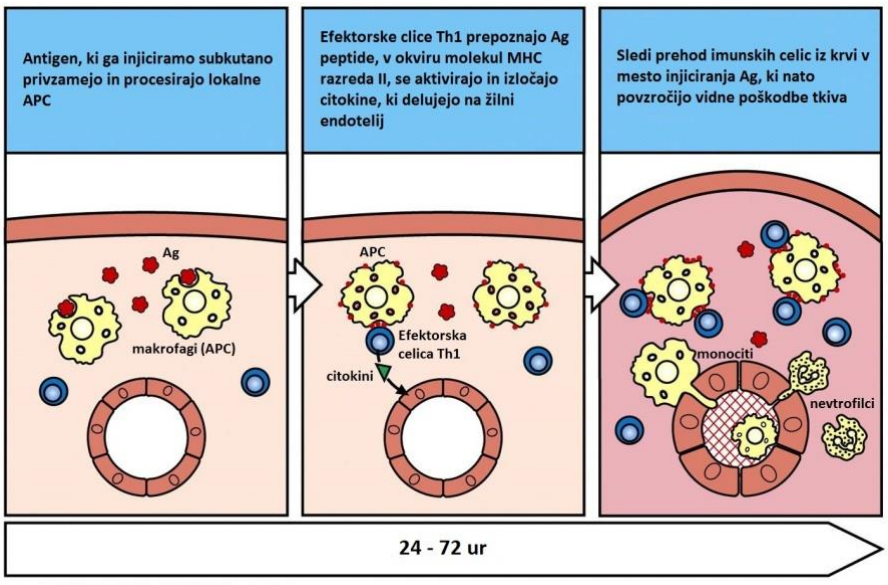
Sistemska reakcija preobčutljivosti tipa III pa je serumska bolezen, ki nastane v 7 - 10 dneh po injiciranju večje količine tujega antigena, ki se slabo katabolizira, npr. konjski serum s protitelesi proti kačjemu strupu. V tem času namreč v prejemniku nastanejo primarni humoralni imunski odzivi vrste IgG zoper topne tuje antigene. Klinični znaki te bolezni so: mrazenje, zvišana telesna temperatura, kožni izpuščaji, artritis in včasih tudi glomerulonefritis. Pomembno obliko kožnih izpuščajev predstavlja koprivnica, kar kaže na vlogo histamina, ki se iz mastocitov sprosti po vezavi imunskih kompleksov z IgG na njihove površinsko izražene receptorje FcγRIII (1).

3.3 Reakcije preobčutljivosti tipa IV

Imenujemo jih tudi reakcije pozne ali celično posredovane preobčutljivosti. Njihov nastanek in potek sta odvisna od delovanja $CD4^+$ in $CD8^+$ antigensko specifičnih efektorskih limfocitov T.

3.3.1 Tuberkulinski test

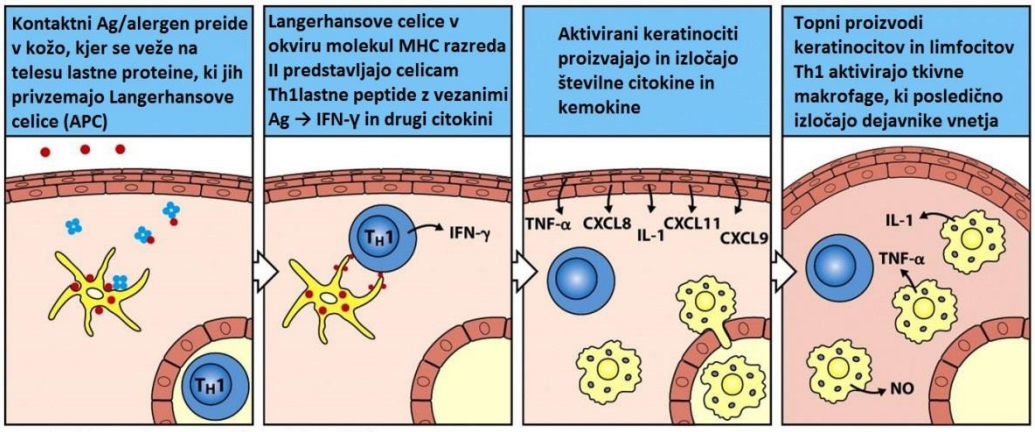
Tipičen primer tovrstne preobčutljivosti je tuberkulinski ali Mantoux-ov test, s katerim ugotavljajo ali je bil posameznik predhodno okužen z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* oz. ali se je njegov imunski sistem ustrezno odzval na cepivo BCG (vsebuje atenuirano obliko *M. tuberculosis*). Test izvedejo tako, da majhno količino tuberkulina, ki vsebuje zmes peptidov in ogljikovih hidratov, izoliranih iz *M. tuberculosis*, injicirajo intradermalno (Slika 7). Lokalno reakcijo povzročijo kloni $CD4^+$ limfocitov vrste Th1, ki na mestu injiciranja s svojimi TCR prepoznajo aplicirane peptide, vezane na molekule MHC razreda II, izražene na APC ter se aktivirajo. Nastale efektorske celice Th1 proizvajajo vnetne citokine (npr. IFN-γ in TNF-β), ki povečajo izražanje adhezijskih molekul na žilnem endoteliju in povečajo permeabilnost žil (1). S tem povzročijo povečan prehod plazme in levkocitov, kar opazimo kot otekanje na mestu aplikacije tuberkulina (24 – 48 ur).



***Slika 7**: Prikaz nastanka in poteka tuberkulinske reakcije; prirejeno po (1).*

3.3.2 Alergijski kontaktni dermatitis

V tem primeru izzove lokalno imunsko pogojeno vnetno reakcijo najpogosteje neposreden stik določenega antigena s kožo, lahko pa tudi zaužitje antigena. Takrat govorimo o sistemskem alergijskem kontaktnem dermatitisu (1). Alergijski kontaktni dermatitis lahko povzročijo tako $CD4^+$ kot $CD8^+$ antigensko aktivirani efektorski limfociti T, kar je odvisno od tega, kje se antigen predela v ali veže na peptide in katere molekule MHC (razreda I ali II) jih predstavijo. Tipični antigeni, ki povzročajo to patologijo so visoko reaktivne majhne molekule, ki zlahka preidejo nepoškodovano kožo, še posebej v primerih, ko kožo dražijo, in se prizadeta oseba praska. Nato se kot hapteni vežejo na telesu lastne proteine, ki se po procesiranju v APC v obliki kompleksov peptid:hapten vežejo na molekule MHC. Antigene predstavitvene celice, ki jih na ta način predstavljajo, dozorijo in potujejo v najbližje bezgavke, kjer jih kot telesu tuje antigenske peptide, prepoznajo TCR na limfocitih T. To je tako kot pri ostalih alergijskih odzivih faza senzitizacije, v kateri nastanejo spominske celice, ki se pomaknejo v dermis (1). Ko prepoznajo enak antigen, se hitro aktivirajo in izločajo citokine, npr. IFN-γ in IL-17, ki vzpodbudijo keratinocite v epidermisu k proizvodnji citokinov IL-1, IL-6, TNF-α in GM-CSF ter številnih kemokinov, ki pospešijo vnetne procese s privabljanjem monocitov in limfocitov T iz krvi, ter z dozorevanjem prvih v makrofage (Slika 8).



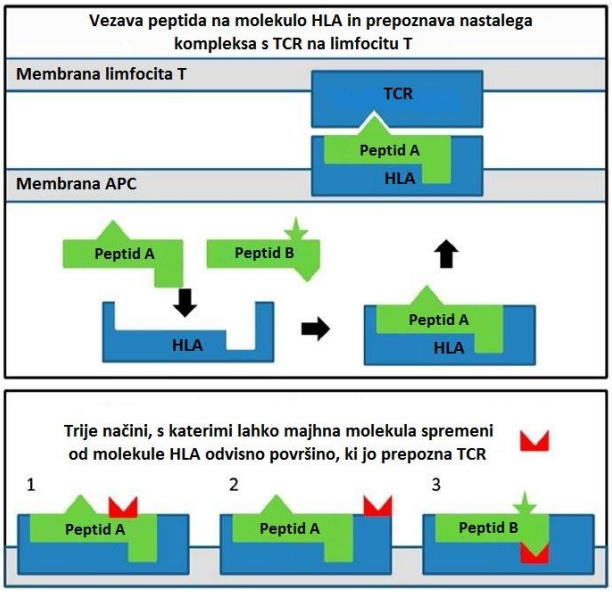
***Slika 8**: Mehanizem nastanka alergijskega kontaktnega dermatitisa; prirejeno po (1).*

Primer s $CD8^+$ citotoksičnimi limfociti T (CTL) povzročenega kontaktnega dermatitisa je reakcija na strupeni bršljan oz. na mešanico pentadekakateholov, ki jih rastlina vsebuje (1). Omenjene spojine so topne v lipidih, zato vstopajo v celice, kjer se v citosolu vežejo na znotrajcelične proteine, iz katerih nato po encimski razgradnji v proteasomu nastanejo modificirani peptidi, ki se transportirajo v endoplazmatski retikulum. Tu se vežejo na molekule razreda I, ki jih nato na površini APC predstavijo $CD8^+$ citotoksičnim limfocitom T. Ko jih ti s svojimi TCR prepoznajo, se aktivirajo in uničijo vse celice, ki na svojih površinah izražajo komplekse peptid:hapten:molekula MHC razreda I, tkivne poškodbe pa povzročajo tudi s proizvodnjo citokinov, zlasti IFN-γ (1).

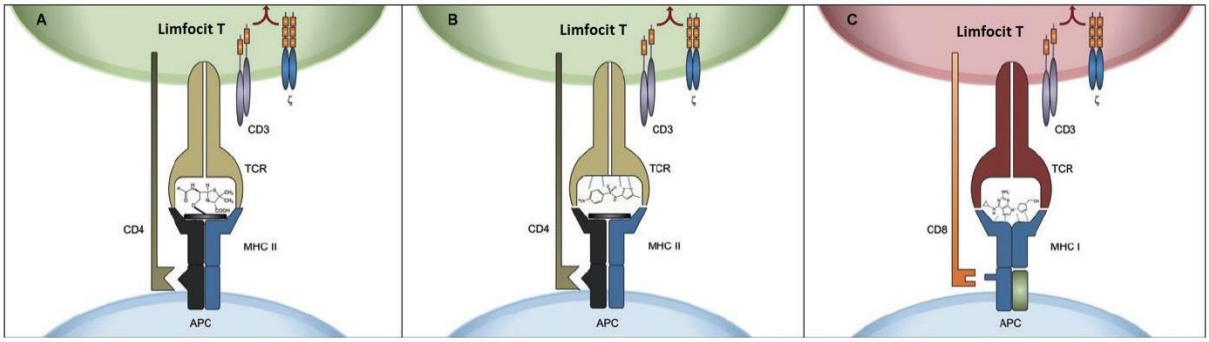
Tudi dvovalentni kovinski kationi, npr. nikljevi, povzročajo alergijski kontaktni dermatitis, in sicer tako, da s svojo vezavo na molekule MHC razreda II spremenijo njihovo konformacijo oz. vezavo peptida ter tako povzročijo T-celični imunski odziv (1).

3.3.3 Reakcije pozne preobčutljivosti na zdravilne učinkovine

Nekatere zdravilne učinkovine, ki so hapteni, se kovalentno vežejo na telesne proteine in tako spremenijo njihove funkcijske in imunogene lastnosti. Nekatere med njimi lahko na ta način spremenijo lastnosti lastnih peptidov, vezavnih mest za peptide na molekulah MHC ali same molekule MHC (Sliki 9 in 10), nekatere pa celo površine, s katerimi TCR prepoznava kompleks peptid:molekula MHC (Slika 10) (14, 15). Posledično se seveda aktivirajo limfociti T, ki nato povzročajo tkivne poškodbe oz. neželene reakcije.



***Slika 9**: Prikaz treh načinov z zdravilno učinkovino povzročenih sprememb od molekule HLA odvisne površine, ki nastane po vezavi peptida in je namenjena prepoznavi s T-celičnim receptorjem (TCR); prirejeno po (14).*



***Slika 10**: **(A)** Peptid, vezan na molekulo MHC, se po kovalentni vezavi zdravilne učinkovine (ZU) nanj spremeni tako, da nastane nova antigenska determinanta. (**B**) ZU se lahko veže neposredno na TCR, pri čemer je za aktivacijo $CD4^+$ limfocitov T še vedno potrebna interakcija med njihovimi TCR in molekulami MHC razreda II, izraženimi na APC, vendar brez običajne MHC-restrikcije. **(C)** ZU se neposredno, nekovalentno, vendar avidno veže na specifičen alel HLA-B ter ga tako stabilizira celo v odsotnosti peptida – po prepoznavi tega kompleksa s TCR na $CD8^+$ citotoksičnih limfocitih T CTL) in njihovi posledični aktivaciji, efektorski CTL uničijo vse tiste celice, ki na svojih površinah izražajo omenjene komplekse (alel HLA-B:ZU); prirejeno po (15).*

Primer ZU, ki se nekovalentno, a avidno veže v vezavno mesto za peptid točno določenega alela molekule HLA-B (B*57:01) je abakavir, analog nukleozida purina, ki zavira replikacijo virusa HIV (Slika 10 C). S tem spremeni specifičnost vezavnega repertoarja peptidov, ki jih lahko ta alel predstavlja, in zato povzroči obsežno citotoksično reakcijo, ki jo posredujejo

aktivirani CTL (14). Njene posledice so vročina, izpuščaji, bruhanje in oteženo dihanje, kar je lahko za bolnika tudi usodno.

4 SKLEP

Naraščajoče število primerov alergijskih bolezni oz. različnih oblik imunskih preobčutljivosti je posledica kompleksnih sinergijskih interakcij med genetskimi in okoljskimi dejavniki. Predvsem slednji postajajo zaradi prenaseljenosti, onesnaževanja in sodobnega načina življenja vse bolj aktualni in zaskrbljujoči, zato jim bomo morali v prihodnosti posvetiti veliko več pozornosti ter poiskati rešitve za zmanjšanje njihovih negativnih vplivov na ljudi. Ob tem pa sta seveda ključna raziskovanje in poznavanje imunskih mehanizmov alergijskih in preobčutljivostnih stanj, saj nam poleg razumevanja vzrokov za njihov nastanek in potek omogočata tudi načrtovanje in razvoj specifičnih ciljanih terapevtskih pristopov, s katerimi ne bomo le blažili simptomov, temveč dejansko preprečevali pojavnost tovrstnih patologij.

5 LITERATURA

1. Murphy K. Allergy and allergic diseases. V: Janeway's Immunobiology 8th Edition. Garland Science, 2012; 571-610.
2. Coombs R.R.A. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. V: Gell P.G.H., Editor. Clinical Aspects of Immunology. Oxford University Press, 1968; 575–596.
3. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DYM, Muraro A, Fleisher TA. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities – 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Astma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(4): 1099-1110.
4. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. Cell Host Microbe 2015; 17(5): 592-602.
5. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. Pediatric Res 2015; 77(1): 214-219.
6. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(2): 335-348.
7. Weltzien HU, Padovan E. Molecular features of penicillin allergy. J Invest Dermatol 1998; 110(3): 203-206.
8. Yu W, Hussey Freeland DM, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol 2016; 16(12): 751-765.
9. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(1): 11-19.
10. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. Immune mechanisms of oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(2): 491-498.
11. Shamji MH, Durham R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(6): 1485-1498.
12. Berings M, Karaaslan C, Atunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, Akdis CA. Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(5): 1250-1267.
13. van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel Mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. Curr Opin Immunol 2017; 48: 74-81.
14. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. Clin Transl Allergy 2015; 5: 31. DOI 10.1186/s13601-015-0073-8
15. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. Br J Clinb Pharmacol 2011; 71(5): 701-707.

ALERGIJSKE BOLEZNI DIHAL

Izr. prof. dr. Peter Korošec, univ. dipl. biol., spec.

Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

1 UVOD

V zadnjih desetletjih je pogostnost alergijskih obolenj v zahodnem svetu ves čas naraščala, trenutno stanje pa nakazuje, da se naraščanje pogostnosti v razvitih državah ustavlja in da se prenaša v države v razvoju. V Evropi naj bi imelo 35 % populacije vsaj občasno simptome alergijskih bolezni in večina simptomatike je vezana na alergijske bolezni dihal.

2 ALERGIJSKI RINITIS

2.1 Značilnosti

Alergijski rinitis spada med najpogostejše alergijske bolezni dihal. Delimo ga na sezonski (občasni) alergijski rinokonjunktivitis in trajni (celoletni) alergijski rinitis.

2.1.1. Sezonski alergijski rinokonjunktivitis

Sezonski alergijski rinokonjunktivitis poljudno poimenujemo tudi seneni nahod. Seneni zato, ker ga pogosto povzroča pelod trav. Zgodovinsko je bil alergijski rinitis prvič opisan prav zaradi alergije za pelod trav. Simptomi so sezonske narave in so vezani na obdobje cvetenja dreves, trav ali zeli. Sezona cvetenja teh rastlin je različna. Gre za alergijsko vnetje v nosu in praviloma tudi v očeh, ki se kaže s kihanjem, draženjem v nosu, vodenim izcedkom iz nosu, praviloma hkrati srbijo tudi oči (občutek peska v očeh), ki so lahko pordele in se bolj solzijo. Nos se lahko maši, moteče je draženje v nosu, včasih tudi v žrelu in sluhovodih. Lahko se pojavijo tudi urtike. Večinoma so ti simptomi moteči za bolnike. Možna zapleta sta sinusitis ali vnetje srednjega ušesa, predvsem, kadar je nos izrazito zamašen. Bolniki s težkim alergijskim rinokonjunktivitisom imajo lahko v sezoni cvetenja tudi simptome astme zaradi izrazito izraženega vnetja v nosu. Sezonski alergijski rinokonjunktivitis zaznamo pri 10 do 20 % odrasle populacije (globalni podatki (1); študije za Slovenijo ni bilo) in v povprečju traja 15 do največ 25 let.

2.1.2. Trajni (celoletni) alergijski rinitis

Poleg sezonskega alergijskega rinokonjunktivitisa, kjer je simptomatika povezana z obdobjem cvetenja in pelodnimi alergeni, se lahko razvije tudi trajni oziroma celoletni alergijski rinitis. Najpogostejši alergeni celoletnega alergijskega rinitisa so pršica, dlakave domače živali in plesni. Patofiziološka osnova celoletnega alergijskega rinitisa je kronično alergijsko vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin ter pogosto tudi astma. Vodilna simptoma sta oteženo dihanje skozi nos in stalen nahod. Velika večina bolnikov nima težav z očmi. Pogosti so zapleti, povezani z nespecifičnim rinosinusitisom, glavobolom in izgubo voha, ki lahko pomembno zmanjšujejo kvaliteto življenja.

2.1.3. Klasifikacija rinitisa ARIA

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) klasifikacija alergijskega rinitisa (1) ga deli na intermitentni in trajni rinitis. Za intermitentni rinitis je značilno, da je simptomatika prisotna manj kot 4 dni na teden ali manj kot 4 zaporedne tedne na leto. Za trajni rinitis pa je značilno, da je simptomatika prisotna več kot 4 dni na teden ali zaporedno več kot 4 tedne na leto. V praksi te razdelitve ne uporabljamo, saj na trajanje simptomatike močno vpliva prisotnost alergena, torej to, kako intenzivna je sezona cvetenja oziroma kako uspešno je izogibanje alergenom v domačem okolju. Bolj uporabna je ARIA razdelitev glede teže alergijskega rinitisa. Za blago stopnjo je značilno, da ne moti spanja, dnevnih aktivnosti in da ni motečih simptomov. Stopnjevanje od zmernega do težkega alergijskega rinitisa pa je povezano z motnjami spanja, dnevnih aktivnosti, tako službenih kot šolskih, in stopnjo motečih simptomov.

2.1.4. Kako nastanejo simptomi alergijskega rinitisa?

Pri alergijskem rinitisu ločimo med akutnimi in kroničnimi simptomi. Akutni simptomi so posledica aktivacije in degranulacije mastocitov in bazofilcev (2). Aktivacija poteka preko alergen-specifičnih protiteles IgE, ki so vezana na visokoafinitetni receptor IgE (FcεRI), ki se nahaja na površini teh celic. Ko pride do stika z alergenom, mora le-ta povezati vsaj dve IgE protitelesi na površini, kar povzroči premreženje FcεRI in sproščanje mediatorjev. Ključni mediator, povezan z akutnimi simptomi, je histamin, pomembni so tudi levkotrieni, prostaglandini, bradikinin in PAF. Akutni simptomi so kihanje, voden izcedek, srbež in urtike.

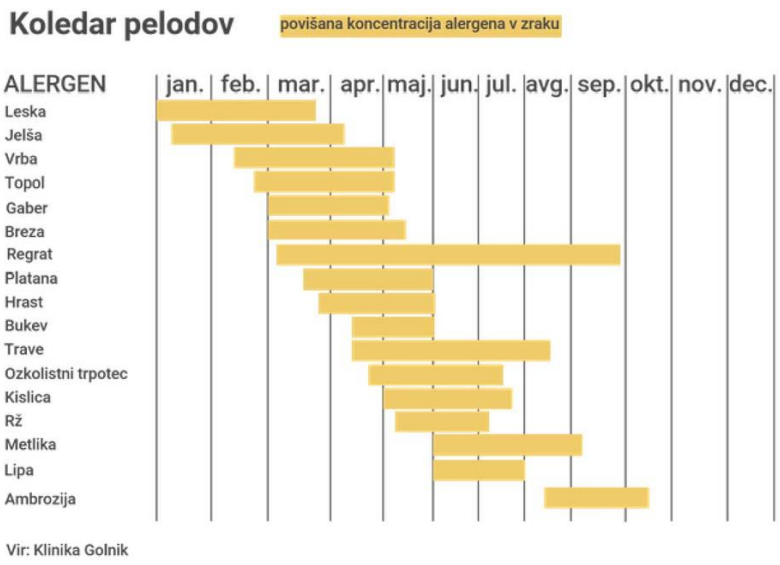
Kronični simptomi so povezani z alergijskim vnetjem. Alergeni preko specifičnih limfocitov T vplivajo na izločanje IL-3 in IL-5; prav tako začnejo mastociti in bazofilci po aktivaciji in degranulaciji s kasnejšo sintezo citokinov Th2, predvsem IL-4. Ti citokini nato vplivajo na različne celice, pa tudi na migracijo in homeostazo eozinofilcev in vodijo v alergijsko vnetje. Ključni kronični simptomi so zamašen nos, nosna preodzivnost in zadebeljena sluznica, pojavi pa se lahko tudi trajno vnetje.

2.2 Alergeni

Inhalacijske alergene delimo na sezonske in stalno prisotne. Sezonski alergeni, ki so prisotni le v določenem delu leta, so pelodi vetrocvetnih rastlin, ki se razmnožujejo tako, da veter prenaša pelod ene rastline do pestiča druge rastline. Pelod je zato oblikovan tako, da je čim lažji, da ostane v zraku čim dlje časa in potuje čim dlje. Največ peloda je v zraku v suhem, sončnem in rahlo vetrovnem vremenu. Rastline, ki imajo lepe, pisane, dišeče cvetove, so žužkocvetne - oprašujejo jih žuželke in niso alergogene, saj ne oddajajo večjih količin peloda v zrak. Najpogostejši celoletni oziroma hišni alergeni so pršica, izločki dlakavih domačih živali in plesni.

2.2.1 Pelodi

V to skupino so vključeni pelodi različnih vetrocvetnih dreves, trav in zeli. Drevesa cvetijo v obdobju od februarja do maja, trave od maja do junija in zeli od junija do oktobra. Na sezono cvetenja v zadnjem času vplivajo tudi klimatske spremembe (segrevanje), pojavljajo se regionalne razlike, in pri tem odstopata predvsem Primorska in Prekmurje v primerjavi s centralno Slovenijo (Slika 1).



***Slika 1**: Koledar pelodov za centralno Slovenijo. Vir: Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.*

Zelo pomembno je razumevanje, da so za različne regije pomembni različni pelodni alergeni; razlike so predvsem na nivoju dreves in zeli. Tako so za centralno Sloveniji specifična zgodnja drevesa (leska in breza), za Primorsko ciprese in oljke in v Prekmurju ambrozija. Trave so pomembne na celotnem območju Slovenije. Prav tako je različna alergogenost pelodov. Zelo visoko alergogenost imajo breza, cipresa, trave, oljka in ambrozija. Visoko alergogenost imata krišina in pelin. Srednje visoko alergogenost imajo leska, jelša, jesen, platana, hrast, trpotec in pravi kostanj. Nizko pa ima bukev, topol, javor, kislica, bezeg, metlikovke/ščirovke in zelo nizko tisa, brest, oreh, divji kostanj in hmelj. Pelod iglavcev ni alergogen.

V zadnjih letih se je izjemno razvila molekularna alergologija (3). Sedaj vemo, da je eden ključnih alergenov v Sloveniji Bet v 1 (poglavitni alergen peloda breze). Bet v 1 je pan alergen za celoten red *Fagales* (imenovan tudi PR-10) in je pomemben tudi kot navzkrižni alergen. Precejšen delež bolnikov, senzibiliziranih za Bet v 1, ima težave pri uživanju svežega sadja, npr. jabolk, občutek srbenja v ustih, ustna sluznica lahko tudi oteče. Temu pojavu pravimo sindrom alergije v ustih (oralni alergijski sindrom-OAS) in je pri odraslih osebah najpogostejša oblika alergije za hrano.

2.2.2 Pršica

Pršica je mikroskopsko majhna žival iz rodu pajkovcev, hrani se z odluščenimi deli človeške kože. Ustreza ji toplo in vlažno okolje, zaradi tega odlično uspeva v posteljah. Alergen je njen iztrebek, ki postane sestavni del hišnega prahu. V zmernem klimatskem pasu sta poglavitni pršici *Dermatophagoides pteronyssinus* in *Dermatophagoides farinae.*

2.2.3 Dlakave domače živali

Dlakave domače živali so poleg pršice ključen hišni alergen. Ocenjujejo, da ima v Evropi skoraj 60 % gospodinjstev mačko ali psa, ki sta poglaviten vir tovrstnih alergij. Alergeni se nahajajo v kožnem epiteliju, slini in v urinu.

2.2.4 Plesni

Spore plesni so v določenih okoljih pomemben alergen. Več kot 80 različnih plesni je bilo opisanih v povezavi z alergijskimi boleznimi dihal, najpomembnejši rodovi so *Cladosporium, Aspergillus in Alternaria.*

2.3 Prepoznavanje

Osnova za diagnostiko je klinična slika alergijskega rinitisa, ki je povezana z natančnimi anamnestičnimi podatki in opredelitvijo, ali gre pri bolniku za sezonski alergijski rinokonjunktivitis ali trajni alergijski rinitis. Nato je potrebno potrditi IgE senzibilizacijo za vzročni alergen, kar lahko izvedemo s kožnim vbodnim testiranjem ali testom *in vitro*, kjer v serumu bolnika merimo specifična protitelesa IgE.

2.4 Zdravljenje

2.4.1 Odstranitev alergenov

Prvi ukrep je zmanjšanje izpostavljenosti alergenu. Peloda je v zraku največ v lepem, sončnem, rahlo vetrovnem vremenu, malo pa, kadar je vreme deževno. Poznavanje alergena je pomembno pri načrtovanju izogibanja alergenu. V času, ko cveti rastlina, na katero je nekdo alergičen, je smiselno čim bolj zmanjšati aktivnosti na prostem, zračiti stanovanje v času, ko je najmanj peloda v zraku (to je ponoči in za krajši čas), perila pa ne sušiti zunaj. Odsvetuje se zračenje prostorov v jutranjih in večernih urah. V času cvetenja naj si na pelod alergične osebe izberejo rekreacijo v zaprtih prostorih. Alternativa je tudi sprememba kraja bivanja v času cvetenja regionalnih alergogenih rastlin. Pomembno je, da bolnik za načrtovanje svojih aktivnosti spremlja pelodno napoved, ki se nahaja na strani http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/moje-okolje/cvetni-prah (4) ali http://meteo.arso.gov.si/met/sl/weather/bulletin/bio/.

Ukrepi za bolnike, alergične za pršico, se začnejo z zaprtjem vzmetnic, blazin in odeje v protialergijske ovoje. Nujna je uporaba blazin in odej iz umetnih pralnih vlaken in najboljša talna obloga je parket. Pomembno je, da se zimske garderobe ne hrani v spalnici. Sedežne garniture naj bodo iz usnja. Pršice ubijemo z zamrzovanjem, sesanje ne odstrani živih pršic. Učinkovitost akaricidov je majhna.

Izogibanje alergenom dlakave domače živali delimo na zanesljive in zasilne metode. Zanesljiva metoda je odstranitev živali iz bivalnih prostorov. Pri tem se je potrebno zavedati, da po odstranitvi živali ostane alergen v stanovanju še več mesecev. Zasilna metoda je, da žival ne sme imeti vstopa v spalnico. Tedensko kopanje živali pomembno zmanjša koncentracijo alergena v stanovanju.

2.4.2 Zdravila

Večinoma izogibanje alergenu ne zadošča in je potrebno tudi zdravljenje z zdravili. Zdravila izberemo glede na težo bolezni, vodilni simptom, odnos bolnika do bolezni, odnos bolnika do zdravil in izkušnje iz prejšnjih sezon.

Zdravila delimo po načinu delovanja na olajševalna in preprečevalna. Olajševalna zdravila vplivajo na simptome, njihovo prejemanje je občasno in terapijo je potrebno začeti ob

pojavu simptomov. V to skupino so vključeni antihistaminiki in dekongestivi. Preprečevalna zdravila vplivajo na alergijsko vnetje, potrebno je redno prejemanje teh zdravil in terapijo je potrebno začeti ob pojavu alergena. V to skupino so vključeni glukokortikoidi, kromolin in lodoksamid. Antilevkotrieni so po delovanju tako olajševalni kot tudi preprečevalni. Pri terapiji je potrebno upoštevati vpliv teh zdravil na različne klinične znake alergijskega rinitisa, kar je predstavljeno v Preglednici 1.

Terapijo je treba prilagoditi tudi teži sezonskega alergijskega rinokonjunktivitisa, torej glede na to, ali je bolezen blaga z občasnimi težavami, ali je oblika zmerna oziroma hujša ali težka, ki zahteva kombinacijo zdravil. V primeru trajnega alergijskega rinitisa pogosto vzrok ni samo alergijski in je bolnika treba napotiti na otorinolaringološki pregled. Ne glede na različne možnosti pa sta osnovni zdravili za alergijski rinitis nosni glukokortikoid in antihistaminik. Nosni glukokortikoid je učinkovito zdravilo, ki pa ga je potrebno uporabljati redno, potrebuje nekaj časa, da doseže poln učinek in ga je pri sezonskih težavah koristno začeti uporabljati pred pojavom simptomov. Prav tako so učinkoviti antihistaminiki, kjer pa se je potrebno zavedati, da ne delujejo na zalogo, da nimajo pomembnega protivnetnega učinka in da se jih uporabljamo po potrebi.

***Preglednica 1**: Vpliv zdravil na različne klinične znake alergijskega rinitisa.*

	dekongestiv	**kromolin**	**antilevkotrien**	**antihistaminik**	**lokalni glukokortikoidi**
zamašenost	**+++**	**-**	**++**	**+**	**++**
srbež	**-**	**++**	**-**	**+++**	**+++**
kihanje	**-**	**++**	**-**	**+++**	**+++**
anozmija	**-**	**-**	**-**	**-**	**+**
oči	**-**	**++**	**++**	**++**	**NE**
rinoreja	**-**	**++**	**+**	**++**	**++**

2.4.3 Imunoterapija

Specifična imunoterapija je indicirana v primeru težje oblike sezonskega rinokonjunktivitisa in je tudi edini način, da se bolezen pozdravi. Pomembna je tudi za omejitev alergijskega "pohoda", s katerim opisujemo prehod iz alergijskega rinitisa v astmo (enotna dihalna cev). Imunoterapija se izvaja subkutano (podkožne injekcije alergena 1 x mesečno v ambulantnem okolju) ali subligualno (bolnik vsak dan eno tableto raztopi pod jezikom). Od začetka so odmerki zelo majhni in se postopoma večajo do vzdrževalnega odmerka. Vzdrževalni odmerki so večji kot naravna izpostavljenost. Specifična imunoterapija se izvaja 3 do 5 let.

3 ASTMA

3.1 Osnovne značilnosti

Astma je kronična bolezen dihal, ki je v otroški dobi pogosto alergijska bolezen, pri odraslih bolnikih pa redkeje. Poleg alergije namreč obstajajo še drugi mehanizmi, zaradi katerih v dihalih nastane astmatsko vnetje (5). Glavni simptomi astme so težka sapa, piskanje v prsih, kašelj in zmanjšana sposobnost za napor. Astme ne poslabšuje samo vdihavanje alergenov. Precej pogosteje pride do poslabšanj zaradi okužb dihal, na primer ob običajnih virozah oziroma prehladih. Astmo lahko poslabšajo tudi nespecifični dražljivci, kot je hladen ali onesnažen zrak. Če astma ni ustrezno urejena, povzroči napor pri bolniku izrazito oteženo dihanje. Prevalenca astme v Sloveniji pri odraslih osebah v starosti 18–65 let je dokaj visoka, saj znaša 16 % (6).

3.2 Alergeni

Alergeni so podobni kot pri celoletnem alergijskem rinitisu. V Sloveniji je ključni alergen, povezan z alergijsko astmo, pršica, globalno so pomembni tudi ščurek, plesni in v določenih državah tudi mačka. Pelod zaradi svoje velikosti skorajda ne pride do pljuč, zato je pelodna oziroma sezonska astma redka.

3.3 Prepoznavanje

Za postavitev diagnoze astme nista dovolj anamneza in telesni pregled. Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje v začetni obravnavi spirometrijo. Po potrebi je koristno narediti metaholinski test, drug primeren pristop je, da si bolnik doma meri največji pretok zraka med izdihom (PEF). V primeru suma na alergijsko astmo izvedemo tudi kožno vbodno testiranje ali test *in vitro*, kjer v serumu bolnika merimo specifična protitelesa IgE. Če je bolnik kandidat za anti-IgE terapijo, izvedemo tudi merjenje celotnih protiteles IgE.

3.4 Zdravljenje

Cilj zdravljenja astme je doseči urejenost bolezni. Temelj začetnega zdravljenja je inhalacijski glukokortikoid. Astmo zdravimo po priporočilih Global Initiative for Asthma (5), t.j. stopenjsko glede na trenutno urejenost oziroma nadzor bolezni. Stopenjsko zdravljenje so pred kratkim natančno opisali v Priporočilih za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji (8) (Preglednica 2).

***Preglednica 2**: Stopenjsko zdravljenje astme (8).*

	korak 1	korak 2	korak 3	korak 4	korak 5
prva izbira preprečevalca		majhen odmerek IGK	majhen odmerek IGK/LAB A	srednji/velik odmerek IGK/ LABA	napotiti za dodatno zdravljenje: biološka terapija astme, tiotropij
druga izbira preprečevalca	majhen odmerek IGK	antilevkotrien	srednji/velik odmerek IGK mali odmerek IGK + antilevkotrien	dodati tiotropij velik odmerek IGK + antilevkotrien	majhen odmerek OGK
olajševalec	SABA pp		SABA pp ali majhen odmerek IGK/formoterol		

IGK: inhalacijski glukokortikoid, SABA: hitro delujoči simpatikomimetik beta2, LABA: dolgodelujoči simpatikomimetik beta2, OGK: oralni glukokortik

4 LITERATURA

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, vanWijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma EuropeanNetwork; Grading of Recommendations Assessment, Development and EvaluationWorking Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126:466-76.
2. Korošec P, Gibbs BF, Rijavec M, Custovic A, Turner PJ. Important and specific role for basophils in acute allergic reactions. Clin Exp Allergy. 2018; 48:502-512.
3. Marcus R, Coulston AM. The vitamins. V: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LL. Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 2001; 1745−1791.
4. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Crameri R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 23:1-250.
5. Nacionalni inštitut za Javno zdravje. Cvetni prah. http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/moje-okolje/cvetni-prah. Datum dostopa: 22. 05. 2018.
6. Global Initiative For Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/ Datum dostopa: 22. 05. 2018.
7. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I. Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2011; 80(6): 451–457.
8. Škrgat S, Triller N, Košnik M, Poplas-Susič T, Petek D, Vodopivec Jamšek V, Hudoklin I, Ogrič Lapajne A, Letonja S, Šorli J, Rozman Sinur I, Koterle M, Edelbaher N, Regvat J, Birtič D, Slaček S, Zidarn M, Triller K, Turel M, Osolnik K, Marčun R, Fležar M. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji = Recommendations for the management of asthma patients at primary and specialist pulmonary levels in Slovenia. Zdrav vestn., 2016; 85:693-670.

ALERGIJSKE BOLEZNI KOŽE

Asist. dr. Maruška Marovt, dr. med., spec. dermatovenerolog

Univerzitetni klinični center Maribor

1 UVOD

Alergijske bolezni kože so posledica neustreznega ali prekomernega odziva kože proti sicer neškodljivim dejavnikom okolja. Opisane se osnovne klinične značilnosti atopijskega dermatitisa ter proaktiven pristop k zdravljenju. Prispevek vključuje definicijo in klasifikacijo urtikarij ter z dokazi podprt diagnostični in terapevtski pristop za različne podvrste urtikarij. Navedeni so napogostejši vzročni alergeni pri alergijskem kontaktnem dermatitisu in različne vrste medikamentoznih eksantemov.

2 ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis (AD) je srbeča vnetna kožna bolezen, za katero je značilen kroničen potek (1). Gre za kompleksno genetsko bolezen, na katero vplivajo dejavniki okolja. Zanjo sta značilna moteno pregradno delovanje kože in disregulacija imunskega sistema (2). Bolezen je zelo pogosta, saj prizadane do 20 % otrok in 2-8 % odraslih večine držav povsod po svetu (1). Najpogosteje se bolezen prične v otroški dobi, vendar se pri približno tretjini pojavi šele v odrasli dobi. AD je pogosto prva v razvoju drugih atopijskih bolezni, kot so alergijski rinokonjunktivitis ali astma, in preobčuljivosti na hrano (1).

Za AD so značilne simetrično razporejene, neostro omejene ekcematoidne spremembe z rdečino, mehurčki in rosenjem v akutni fazi vnetja ter bunčicami, lihenifikacijo, krustami in luščenjem v fazi kroničnega vnetja (3). Koža bolnikov z AD je dovzetna za bakterijske, glivične in virusne okužbe, ki spremenijo osnovno klinično sliko bolezni. Za bolezen je značilen izrazit srbež. Klinična slika AD se razlikuje glede na različna starostna obdobja.

AD se običajno pojavi okoli tretjega meseca starosti. Praviloma je prizadeta je koža lic, vendar so lahko spremembe prisotne tudi na drugih mestih, predel pod plenicami in v gubah pa je zdrav. V obdobju do četrtega leta starosti prevladujejo žarišča na zunanjih delih okončin. Pri šolskih otrocih, mladostnikih in odraslih se pojavijo vnetna žarišča v komolčnih in kolenskih kotanjah, na hrbtnih straneh rok, nog in prstov. Pri adolescentih in odraslih je vneta koža na obrazu, vratu in pod mečicami uhljev (3).

Diagnozo AD opredelimo klinično, pri čemer sta ključna anamneza in klinični pregled. Pomembni so tudi rezultati alergoloških testov in laboratorijskih preiskav, s katerimi skušamo opredeliti morebitne vzročne dejavnike, ki bolezen poslabšajo (2).

Uveljavljen je proaktivni pristop k zdravljenju, kateri vključuje izogibanje dejavnikom, ki bolezen poslabšajo, redno uporabo negovalnih pripravkov in protivnetno terapijo za nadzor subkliničnega vnetja (2). V primeru hudih oblik bolezni je na voljo imunomodulatorno zdravljenje.

3 URTIKARIJA

Urtikarija ali koprivnica je skupina bolezni, katerih skupna značilnost je pojav urtik in/ali angioedema (4). Gre za pogosto, z mastociti pogojeno bolezen, katere življenjska prevalenca znaša 20 % (4). Za urtiko ali koprivko so značilne osrednja oteklina različnih velikosti, navadno obdana z refleksno rdečino, srbež in izginotje v 30 minutah do 24 ur (4). Koprivke pogosto spremlja angioedem, za katerega je značilna nenadna oteklina mehkih tkiv, ki občasno boli, izzveni pa v 72-ih urah (4). Ločimo akutno urtikarijo, ki traja 6 tednov ali manj, ter kronično, ki traja več kot 6 tednov. Akutna urtikarija pogosto spremlja okužbe, redkeje pa nastane zaradi preobčutljivosti na zdravila ali hrano. Kronično urtikarijo v osnovi delimo na kronično spontano urtikarijo, katere vzroka ne uspemo opredeliti, ter inducibilno urtikarijo, kamor sodijo simptomatski dermografizem, urtikarija zaradi mraza, urtikarija zaradi pritiska, solarna urtikarija, urtikarija zaradi toplote, vibratorni angioedem, holinergična urtikarija, kontaktna urtikarija in akvagena urtikarija (4).

Urtikarijo zdravimo vzročno, v kolikor vzrok opredelimo, sicer pa je zdravljenje simptomatsko in temelji na sodobnih antihistaminikih H1 v do 4-kratnih odobrenih dnevnih odmerkih, pri težjem poteku pa uvedemo zdravljenje z omalizumabom (4).

4 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) je vnetna alergijska kožna bolezen, ki nastane zaradi stika kože senzibilizirane osebe z vzročnim alergenom (3). Kožne spremembe lahko nastanejo akutno, pogosteje pa ima bolezen subakuten ali kroničen potek.

Pri opredelitvi pravilne diagnoze je ključna natančna anamneza, diagnozo pa potrdimo z epikutanim testiranjem (krpično testiranje, *angl*. patch test). Bolniku na zdravo kožo hrbta apliciramo testne snovi v netoksičnih koncentracijah, katere odstranimo po 48-ih urah, rezultate pa vrednotimo po 48-ih in 72-ih urah v skladu s priporočili Mednarodnega združenja za raziskave kontaktnega dermatitisa (*angl*. International Contact Dermatitis Research Group, *okraj*. ICDRG) (5).

Vzročni alergeni pri AKD so običajno spojine z nizko molekulsko maso, ki dobro prodirajo v kožo (3). AKD je posledica pozne preobčutljivostne reakcije in se največkrat razvije v 1-3 dneh po izpostavitvi senzibilizirane osebe alergenu, izjemoma se pojavi prej ali pozneje.

Deset najpogostejših kontaktnih alergenov po poročanju Severenoameriškege skupine za kontaktni dermatitis (*angl*. North American Contact Dermatitis Group, *okraj*. NACDG) predstavljajo nikljev sulfat, dišavna mešanica 1, metilizotiazolinon, neomicin, bacitracin, kobaltov klorid, Peru balzam, parafenilendiamin, formaldehid in metilkloroizotiazolinon (6).

Pri zdravljenju je ključnega pomena izogibanje alergenu. Dodatno lahko vnetje umirimo s protivnetnimi zdravili, svetujemo redno nego kože ter izogibanje dražečim snovem (5).

5 MEDIKAMENTOZNI EKSANTEM

Koža je ena izmed najpogostejših tarč, ko gre za neželene učinke zdravil (7). Klinični izgled medikamentoznih eksantemov je zelo raznolik. Najpogosteje opazujemo makulopapulozen eksantem, pri katerem so prisotne rožnate makule različnih velikosti ter drobne rožnate bunčice, simetrično po trupu in okončinah, in urtikarijo (7). Manj pogosto opazujemo fiksni

medikamentozni eksantem, lihenoidno, pustularno, granulomatozno, pseudolimfomatozno, akneiformno, bulozno, fotosenzitivno ali vaskulitično reakcijo. Približno 2 % vseh kožnih reakcij zaradi zdravil je hudih, kot sta sindrom Stevens-Johnson in toksična epidermalna nekroliza (7). Pri vzročni opredelitvi je pomemben logičen pristop, ki temelji na klinični sliki, časovnem poteku in pregledu literature. V preteklih desetih letih smo zaradi novih tarčnih zdravil in imunoterapije opazovali porast kožnih neželenih učinkov (7). Takojšna ukinitev vzročnega zdravila je pri zdravljenju ključna, še posebej v primeru hudih medikamentoznih eksantemov.

6 SKLEP

Pri obravnavi bolnikov z alergijskimi boleznimi kože je potreben individualen pristop, s katerim želimo opredeliti vzročne alergene. Za njihovo uspešno zdravljenje je ključnega pomena izogibanje dokazanim alergenom in sprožilnim dejavnikom, v kolikor je to mogoče, sicer pa je na voljo simptomatsko zdravljenje.

7 LITERATURA

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(5): 657-82.
2. McAleer MA, O'Regan GM, Irvine AD. Atopic dermatitis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. Dermatology. Elsevier Limited; 2018. pp. 208-227.
3. Lunder T, ur. Delavnica o alergijskih kožnih boleznih. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2013. p. 12-8.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy 2018; Jan 15. doi: 10.1111/all.13397. [Epub ahead of print]
5. Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. Br J Dermatol. 2017; 176 (2):317-329.
6. Nixon RL, Mowad CM, Marks JG Jr. Allergic Contact dermatitis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. Dermatology. Elsevier Limited; 2018. pp. 242-261.
7. Valeyrie-Allanore L, Obeid G, Revuz J. Drug Reactions. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. Dermatology. Elsevier Limited; 2018. pp. 348-374.

ALERGIJA IN INTOLERANCA NA HRANO

Asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.

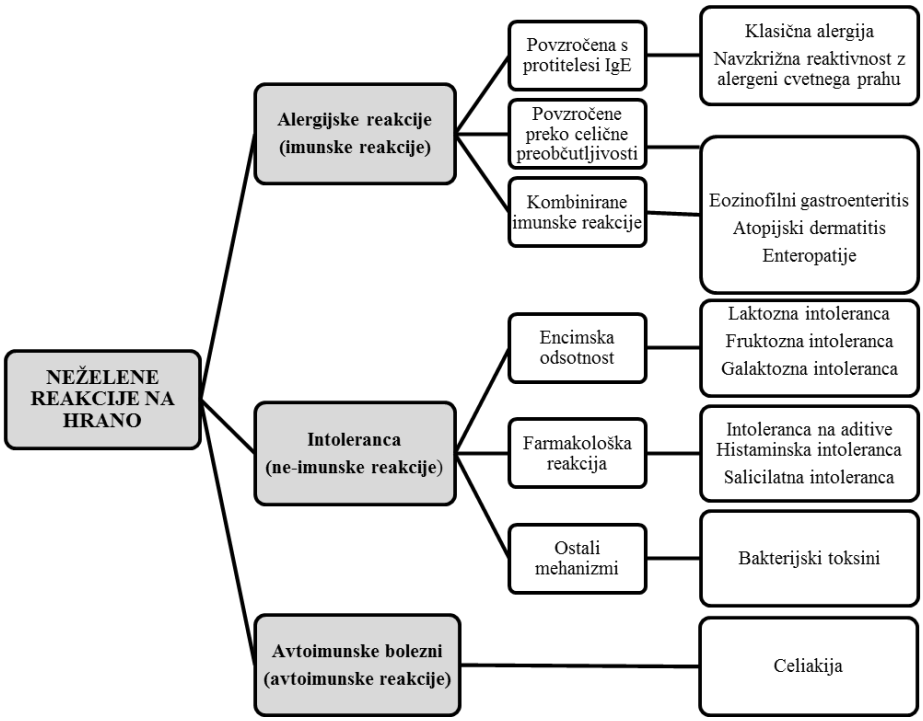
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

1 UVOD

Neželene reakcije na hrano oziroma sestavine hrane lahko klasificiramo glede na patogene mehanizme, ki jih sprožijo. Vključujejo imunsko-pogojene reakcije, reakcije neimunskega izvora in celiakijo, ki jo uvršamo med avtoimunske bolezni (Slika 1).

Med alergijo na hrano in intoleranco na hrano obstaja nekaj pomembnih razlik. Reakcijo alergije za hrano ali prehransko hipersenzitivnost posredujejo specifična protitelesa IgE ali aktivirani limfociti T. Gre za pretiran, nepričakovan imunski odziv pri posamezniku, ki je zaužil snov, ki večini ljudi ne povzroča nobenih težav, za nekoga pa je že prisotnost v sledovih lahko usodna. Alergijske reakcije na hrano se kažejo z zelo raznoliko simptomatiko, z izrazito spremenljivim potekom ob ponovni izpostavitvi celo pri istem posamezniku. Zaradi podobnosti strukture alergenov pa prihaja tudi do navzkrižnih reakcij med sicer različnimi vrstami hrane. Zaradi narave razvoja in dozorevanja specifičnega imunskega sistema so otroci do 4. meseca bolj nagnjeni k razvoju alergij, saj je v prvem letu njihova kožna in sluznična bariera še nepopolna in zato obstaja večja verjetnost senzibilizacije preko kože. Po 6. letu otroške alergije privzamejo klinične slike odraslih, določene alergije na hrano minejo, simptomi se pokažejo predvsem na koži in ne več v prebavnem traktu (1). Razširjenost alergije na hrano, tako med otroci kot odraslimi, je težko podati, saj je le-ta močno odvisna od geografske lege države, lokalnih prehranjevalnih navad, načinov predelave hrane, biološke variabilnosti in številnih zunanjih dejavnikov, ki lahko vplivajo na razvoj neželene reakcije. Ker lahko pri najbolj močno senzibiliziranih posameznikih alergijska reakcija vodi do anafilaktičnega šoka in smrti, je potrebno najpogostejše alergene prehrane in sulfitov v vlogi aditivov navajati na deklaraciji predelane hrane v obliki simbolov, teksta ali tekstovno poudarjene navedbe.

Za razliko od alergijske reakcije na hrano, ki nastane zaradi imunskega odziva, je prehranska intoleranca ponavljajoč se negativen odziv na hrano, ki ni neposredna posledica imunskega odziva. V ozadju so lahko genetski mehanizmi (odsotnost ali zmanjšana aktivnost določenega encima), patofiziološki ali farmakološki procesi v našem organizmu (Slika 1), vzroki številnih reakcij pa ostajajo neznani. Ocena pogostnosti pojava prehranske intolerance je precej višja od imunsko pogojenih alergij na hrano, a je zaradi subjektivne ocene simptomov in znakov tudi nezanesljiva. Zaradi kompleksne sestave živil in prekrivanja simptomatike postavitev diagnoze in ločitev ali je nekdo alergičen ali intoleranten na hrano ni vedno enostavna. Zato je s strani pacienta zaželeno skrbno spremljanje prehranjevalnih navad in zaužitih živil, časovnice nastanka in trajanja simptomov. V splošnem se simptomi intolerance na hrano pojavijo kasneje kot pri alergijskih reakcijah in so vezani pretežno na gastrointestinalni trakt in kožo. Intoleranca na prehrano je sicer za pacienta neprijetna, a za razliko od alergijskih reakcij na hrano, ki lahko vodijo do smrtnih izidov, ne predstavlja velikega tveganja.



***Slika 1**: Razvrstitev neželenih reakcij na hrano.*

2 ALERGIJSKE REAKCIJE NA HRANO

2.1 Osnovni mehanizmi

Hrana in ostali proteini vstopajo v telo ob zaužitju, vdihu ali skozi kožo. Poglavitna lastnost imunskega sistema je razlikovanje med patogenim antigenom in neškodljivimi antigeni iz okolja. Običajen razvoj imunskega sistema vodi do stanja neodzivnosti/tolerance posameznika na antigene hrane in številne druge snovi.

Antigene v telesu privzamejo antigen predstavljajoče celice in jih predelane predstavijo celicam T pomagalkam (Th). Sočasna citokinska nevihta usmerja imunski odziv v smeri nastajanja limfocitov Th1 (celično posredovan odziv) ali Th2 (z IgE posredovan odziv). Pri posameznikih, ki so prvi stik z alergenom hrane že doživeli (senzibilizacija) se ob ponovni izpostavitvi razvije pretiran, celo vnetni, odziv na sicer običajni antigen. Vzrok za to je prečna povezava v primarnem stiku nastalih IgE, ki jo povzroči alergen in posledična aktivacija receptorjev na efektorskih imunskih celicah. Aktivirani mastociti in bazofilci sproščajo v okolico histamin in vnetne citokine, ki so odgovorni za gastrointestinalne in/ali kožne simptome ali celo sistemski odgovor, ki lahko vodi v anafilaktični šok. Tipične alergije tega tipa so alergija na jajca, mleko, pšenico in sojo, ki z odraščanjem velikokrat minejo, pa tudi alergija na arašide in školjke, ki se pojavi v otroštvu ali traja celo življenje (2, 3).

Drugi tip so reakcije, ki jih posreduje celična preobčutljivost in se pojavijo zakasnjeno (6 - 48 h po zaužiti hrani). Isto hrano je običajno potrebno zaužiti večkrat. Vodijo do eozinofilnih tkivnih infiltratov, kažejo pa se v obliki atopijskega dermatitisa ali bolezni prebavil. Številne alergije na hrano so posledica kombinirane imunske reakcije, pri kateri gre tako z IgE posredovan odziv kot za zakasnjen celično posredovan odziv. Velikokrat jih povzročajo alergeni mleka, jajc in pšenice (2, 3).

2.2 Glavni alergeni v hrani in njihova alergenost

Rezultati številnih študij nakazujejo na to, da alergijske reakcije povzroča zelo omejen izbor živil. Pri otrocih naj bi v 75 % alergijo povzročali alergeni v jajcih, arašidih, kravjem mleku, ribah in različnih oreščkih, pri odraslih pa so v 50 % za to krivi alergeni sadja, ki so navzkrižno reaktivni z alergeni lateksa (kivi, banana), alergeni sadja iz družine *Rosaceae* (jabolka, hruške, slive) in alergeni iz korenja, žita ter tudi alergeni iz arašidov in drugih oreščkov (4, 5). V splošnem v literaturi omenjajo t.i. skupino ˝**The BIG-8 allergens**˝: **kravje mleko, jajca, arašidi** in **ostali oreščki, ribe, školjke/raki, soja** in **žita**. Kljub temu, da so strukturne značilnosti proteinov in njihova biološka aktivnost relativno dobro povezane z imunoreaktivnostjo, pa je njihovo imunogenost na podlagi samo teh parametrov težko predvidevati (6). V večini primerov so alergeni hrane proteini, zviti v stabilno globularno strukturo in odporni na proteolizo in encime prebavnega trakta. Kljub vsemu pa so poznani primeri, ko se alergenost zveča ali zmanjša z običajnimi postopki predelave in obdelave hrane ter njenih sestavin, npr. s kuhanjem ali pečenjem. Medtem ko praženje lešnikov (140°C, 40 min) zelo zmanjša alergenost glavnega alergena, se alergenost suho praženih arašidov poveča, manj alergeni pa so cvrti arašidi (4). Mnogo manj alergeni so tudi fermentirani sojini proizvodi, mleko in jogurt (4). Alergenost je torej izjemno težko napovedati, v splošnem je odvisna od strukture alergena, izvora, dejanske izpostavljenosti, poti senzibilizacije (zaužitje alergena, stik preko kože, skozi sluznico dihalnih poti) in dejavnikov iz okolja (sočasno uživanje alkohola, zdravil, način obdelave hrane, geografska izpostavljenost itn). Kljub številnim študijam in toksikoloških pristopom je izjemno težko napovedati tisto minimalno količino vnesenega alergena, ki bo pri posamezniku ali znotraj neke populacije spodbudila alergijski odgovor.

Značilna je tudi razlika med glavnimi alergeni v otroški in odrasli dobi. Pri otrocih so najpogostejše alergije na proteine mleka, jajc in arašidov, ki lahko vodijo celo do usodne anafilaktične reakcije. Na srečo pa ob ustrezni dieti nekatere alergije popolnoma ali delno izzvenijo do 3. leta starosti ali kasneje v odrasli dobi, na primer alergija na jajca in mleko. Te alergije se pri otrocih kažejo predvsem s prizadetostjo kože, dihal in prebavil, po 6. letu pa prevzamejo značilen potek odraslih, ko so prisotni predvsem simptomi gastrointestinalne narave (Preglednica 1). V kasnejši otroški dobi in pri odraslih tako prevladujejo alergije na rastlinske alergene (arašidi, oreščki, soja, pšenična moka) in morske ribe, rake in školjke. Pri odraslih je zelo pogost tudi t.i. oralni alergijski sindrom, ki je posledica klinično pomembne navzkrižne reaktivnosti med pelodi breze (primarna alergija) in svežim sadjem/zelenjavo (koščičasto sadje, peteršilj, zelena) (3).

2.3 Simptomatika alergije na hrano

Klinični znaki in simptomi imunsko pogojenih neželenih reakcij na hrano so zelo raznoliki, tako po intenziteti kot trajanju, prizadenejo pa lahko hkrati različne organske sisteme (Preglednica 1). Kar v 45 % se alergija na hrano odraža v prizadetosti kože v obliki kožnega izpuščaja, v 25 % se pojavijo težave vezane na dihalni sistem (solzenje, kihanje, izcedek iz nosu ali zamašen nos, kašelj, oteženo dihanje), v 20 % na prebavila (otekanje ustnic in sluznice ustne votline, slabost, bruhanje, driska), v 10 % na obtočila (pospešen utrip srca, padec krvnega tlaka, izguba zavesti). Prvi simptomi v obliki akutne urtikarije se običajno pojavijo po 3-30 min po zaužiti hrani, težave z dihanjem, angioedem in mišični spazmi pa se pojavijo v 20-150 min po izpostavitvi alergenu (3, 4). Najtežja oblika alergijske reakcije je

anafilaktična reakcija, ki je generalizirano, smrtno nevarno stanje, z okrnjeno funkcijo dihalnega in srčno-žilnega sistema. Večje tveganje za anafilaktični šok po zaužiti hrani imajo astmatiki, večjo prizadetost kože in poslabšanje osnovne bolezni pa je pričakovati pri otrocih z atopičnim dermatitisom, medtem ko pri odraslih te povezave niso dokazali.

3 INTOLERANCA NA HRANO

3.1 Mehanizmi in simptomi intolerance na hrano

Medtem ko so pri alergijski reakciji na hrano vpleteni mehanizmi imunskega sistema, gre pri intoleranci za ne-imunske reakcije. Ne-imunski mehanizmi, ki vodijo do neželenih reakcij na živilo oziroma sestavine živila so različni. Lahko je vzrok zmanjšana encimska aktivnost ali celo odsotnost določenega encima. Lahko gre za popolnoma farmakološki učinek snovi v hrani (kofein, tiramin, histamin, salicilati, nitriti) ali pa so za simptome odgovorni v hrani prisotni bakterijski toksini (npr. aflatoksini) ali ostale za človeka toksične snovi rastlin (npr. cianidi).

Splošno intoleranca na hrano pomeni, da se pri osebi po zaužitju specifične hrane pojavijo značilni simptomi, ki so večinoma vezani na gastrointestinalni trakt, pojavi se lahko tudi urtikarija in glavobol (Preglednica 1). Negativen odziv na živilo se ponavlja, simptomi in njihova intenzivnost pa so lahko različni. Običajno se simptomi začnejo pojavljati 2 uri po obroku, lahko tudi po dveh dneh in trajajo nekaj dni (7). Najpogosteje govorimo o intoleranci na laktozo, galaktozo, kofein, histamin in salicilate iz živil.

3.2 Laktozna intoleranca

Laktozna intoleranca je posledica pomanjkanja encima laktaze ali znižanja njegove aktivnosti, kar vodi do neučinkovitega presnavljanja laktoze. Zaostala laktoza povzroči zvišanje osmotskega tlaka v tankem črevesju, premik vode v črevo in s tem neposredno diarejo. Nepresnovljeno laktozo pa začnejo fermentirati črevesne bakterije, kar povzroči nastajanje črevesnih plinov in s tem povezanih težav, kot so trebušna bolečina, napenjanje, trebušni krči. Izražanje in aktivnost encima laktaze sta najvišja pri dojenčkih in v otroštvu, saj je laktoza glavni sladkor prisoten v mleku. Laktaza je tako odločilnega pomena za razvoj otroka glede na njegov način prehranjevanja (dojenje). Že nekaj mesecev po rojstvu pa pri dveh tretjinah oseb glede na svetovno populacijo aktivnost encima močno upade, a delno ostaja vsaj do 2 do 3 leta, ko pride do prehoda na trdno hrano. Ocenjujejo, da je pomanjkanje laktaze v odrasli dobi prisotno kar pri 70 % svetovne populacije, ta delež pa niha glede na raso in način prehranjevanja ter glede na geografsko lego. Poznana je tudi sekundarna laktozna intoleranca, ki je posledica poškodbe, kirurškega posega ali drugih črevesnih bolezni (8).

Tako kot za ostale prehranske intolerance je tudi za laktozno intoleranco značilno, da posamezniki lahko zaužijejo določeno količino laktoze, kar je odvisno od preostale laktazne aktivnosti. Minimalna količina laktoze, ki bi nedvoumno povzročila gastrointestinalne simptome ni določena, v splošnem velja, da lahko večina ljudi zaužije 250 mL mleka v enkratnem odmerku (9). Zaradi subjektivnega dojemanja pojava simptomov in biološke variabilnosti je količina zgolj orientacijska. Težave lahko povzročijo tudi skriti viri laktoze (solatni prelivi, margarina, instant juhe, bonboni, pripravljene zmesi za biskvite, piškote itn), pri redkih posameznikih tudi zaužita zdravila in prehranski dodatki. Preprost ukrep za

preprečitev simptomov je seveda dieta. Dieta lahko simptome odpravi, se je pa potrebno zavedati, da so mleko in mlečni izdelki (sir, jogurt) pomemben vir kalcija, dolgotrajnejše pomanjkanje le-tega pa lahko privede do zmanjšane mineralizacije kosti pri otrocih in težave tudi pri odraslih (8, 10).

Laktozno intoleranco se pogosto zamenjuje z alergijo na (kravje) mleko. Zagotovo so številni neprijetni simptomi enaki, vendar so mehanizmi, ki vodijo do nastanka stanj popolnoma različni. Vzrok laktozne intolerance je odsotnost encima, vzroki za nastanek alergijske reakcije na proteine mleka pa je pretiran in nenormalen odziv imunskega sistema in sinteza specifičnih protiteles IgE, ki vodijo do nastanka histamina.

4 AVTOIMUNSKE BOLEZNI – CELIAKIJA

Celiakija je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki jo pri genetsko nagnjenih posameznikih (HLA II DQ2/DQ8 alel) sproži gliadin, ki je komponenta shranjevalnega proteina (gluten) žit. Značilno je vnetje in atrofija vilusov tankega črevesja, prizadene tako otroke kot odrasle, s prevalenco med 0,5-1 % v državah zahodnega sveta. Učinkovita terapija je stroga dieta, brez uživanja živil, ki vsebujejo pšenico, rž in ječmen, v katerih se nahaja gluten. Pozitiven odziv na dieto je običajno hiter, gastrointestinalni simptomi se izboljšajo ali celo popolnoma izginejo že po 2-3 tednih, obnova črevesne sluznice in absorpcijska sposobnost se povrne v 6-8 tednih, po 6-12 mesecih pa upadejo tudi diagnostični označevalci (protitelesa anti-tTGA) (11).

***Preglednica 1**: Simptomi alergije na hrano, prehranske intolerance in celiakije.*

Prizadet organski sistem	ALERGIJA NA HRANO	INTOLERANCA NA HRANO IN CELIAKIJA
koža	atopijski dermatitis pruritis angioedem urtikarija (koprivnica) eritem	urtikarija (koprivnica)
gastrointestinalni trakt	slabost in bruhanje trebušne bolečine in krči enteropatije driska krči pri dojenčkih zaprtje oralni alergijski sindrom	slabost trebušni krči trebušna napihnjenost, vetrovi driska
respiratorni trakt	astma rinitis kašelj dihalna stiska	
oči	konjuktivitis	
generalizirana reakcija	anafilaktična reakcija	

5 ŠKROB, LAKTOZA, ARAŠIDOVO OLJE KOT POMOŽNE SNOVI V ZDRAVILIH IN KOZMETIČNIH PRIPRAVKIH

Osebe z alergijo na hrano ali določeno prehransko intoleranco so lahko v določenih primerih upravičeno zaskrbljene nad pomožnimi snovmi zdravil, ki jih prejemajo. A vselej ta strah ni potreben, saj je količina pomožnih snovi premajhna, da bi sprožila alergijski odziv, pazljivost

ali zamenjava zdravila je priporočena le v primerih z že znano hudo intoleranco ali alergijo na specifičen alergen (npr. arašidi).

Škrob, ki se večinoma uporablja kot vezalec v peroralnih trdnih oblikah, lahko pridobivajo iz pšenice, koruze ali krompirja. Kljub temu, da bi pšenični škrob lahko predstavljal težavo za osebe s celiakijo ali tiste z alergijo na pšenico (posredovano z IgE), je škrob farmacevtske čistote procesiran in vsebuje zelo nizke količine glutena (ne več kot 100 ppm). Glede na minimalne odmerke, ki sprožijo neželeno reakcijo, bi ta zdravila v informacijah za pacienta vsebovala opozorilo (9): ˝Primeren za bolnike s celiakijo. Bolniki z alergijo na pšenico pa zdravila naj ne jemljejo.˝

Laktoza je kot polnilo in redčilo v tabletah in kapsulah zelo pogosto uporabljena. V procesu čiščenja in pridobivanja laktoze farmacevtske čistote proteine živalskega (kravjega) izvora odstranijo, zato je alergijski odziv na proteine mleka zelo malo verjeten in dodatno opozorilo za paciente ni predvideno. V večini primerov velja tudi, da je količna laktoze v odmerkih zdravil prenizka, da bi povzročila hude gastrointestinalne simptome, še posebej, če diagnoza laktozne intolerance ni bila potrjena zaradi drugih vzrokov (12). Glede na podatke iz samoocenjevalnih študij naj bi tudi ljudje z zmanjšano prisotnostjo ali aktivnostjo laktaze tolerirali približno 12 g laktoze v enkratnem odmerku zaužite hrane (cca 250 mL mleka), večje težave se pojavijo pri enkratnem odmerku >18 g laktoze, izračuni pa kažejo, da količina laktoze zaužite z zdravili redko preseže 2 g/dan. Za tiste redke posameznike, z znano hudo laktozno intoleranco, pa svetujemo preračun skupne količine zaužite laktoze, ki bi jo posameznik zaužil z dnevnim odmerkom zdravil in prehrano (9, 13).

Številnih kozmetični proizvodi in tudi farmacevtski pripravki vsebujejo **arašidovo olje**. Uporablja se predvsem kot topilo za vitamine in hormone v intramuskularnih injekcijah z zadržanim sproščanjem ter tudi kot vehikel za topikalne pripravke. Pojavlja se tudi v obliki prehrambnih emulzij z blagim laksativnim učinkom (12). Čeprav gre pri uporabi v farmacevtske namene za visoko rafinirano olje, ki naj bi vsebovalo izredno nizke koncentracije zaostalih proteinov arašidov, poročajo o hudih oblikah alergijskih reakcij na farmacevtske proizvode. Izdali so naslednja priporočila: a) bolniki z znano alergijo na arašide naj ne uporabljajo zdravil, ki vsebujejo arašidovo olje, b) zaradi možne navzkrižne reaktivnosti s sojo, tudi pri bolnikih z alergijo na sojo odsvetujemo zdravila z arašidovim oljem, c) vsa zdravila, ki vsebujejo arašidovo olje morajo biti ustrezno označena z opozorilom. V zvezi s kozmetičnimi proizvodi so konec 2017 sprejeli uredbo, ki navaja priporočeno dovoljeno vsebnost 0,5 ppm arašidovega olja, njegovih ekstraktov in derivatov v kozmetičnih izdelkih (14).

6 VLOGA FARMACEVTA

Eden izmed prvih nasvetov, ki jih lahko poda farmacevt pacientu s sumom na alergijo na hrano, je vodenje osebnega dnevnika zaužite hrane in pijače, novo uvedenih potrebščin (čistila, pralni praški,…) in življenjskih navad. **Eliminacijska dieta** je še vedno del standardnega protokola diagnostike in eden izmed pomembnih ukrepov preprečevanja nadaljnjih hudih imunskih reakcij na hrano (15). Vsekakor pa je pravi odgovor tudi **napotitev k alergologu**, ki bo odredil bolj specifične diagnostične teste povezane s potencialno alergijo na hrano. Omenimo tudi, da je v dobi hitrega razvoja in ponudbe t.i. testov ob preiskovancu oz. testov suhe kemije na mestu tudi opozorilo, da so **rezultati presejalnih testiranj**

prehrambene serije brez anamneze pogosto zavajajoči, nespecifični in vodijo do nepotrebne prehrambene restrikcije.

Vsem alergikom, pri katerih je tveganje za razvoj anafilaktične reakcije z znaki otekanja dihal in očitno dispnejo večje, in tistim, ki so močan neželen odziv na alergene hrane že doživeli, zdravnik specialist predpiše intramuskularni samoinjektor adrenalina. Pomembna vloga zdravstvenega osebja in farmacevtov je izobraževanje in **svetovanje glede pravilne uporabe in shranjevanja zdravil** (injektorji, inhalatorji).

Pri redkih posameznikih z diagnosticirano intoleranco na laktozo je farmacevt lahko v veliko **pomoč zdravniku**, saj ima na voljo podatke, s katerimi preračuna količino dnevno vnesene laktoze z zdravili in lahko svetuje o zamenjavi zdravila s paralelnim, ki ne vsebuje laktoze. Pri posameznikih s hudimi alergijskimi reakcijami pa lahko preveri, ali je specifičen alergen v zdravilu prisoten.

7 ZANIMIVOSTI

1. Ali ste vedeli, da poznamo obliko alergije povzročene s telesno vadbo odvisne od hrane?

Prvič je bil pojav opisan leta 1979, ko je bolnik zaužil morske sadeže in nato dvakrat zapored po 5-24 h doživel anafilaktično reakcijo med rekreacijskim tekom. Gre za redko obliko hipersenzitivnosti, kjer posameznik razvije z IgE povzročeni alergijski odgovor samo v primeru specifične kombinacije hrane, ki ji sledi telesna vadba. Sama hrana sicer za te bolnike ni alergena. Iz primerov so najpogostejša hrana školjke in rakci, arašidi, tudi določena zelenjava in sadje v kombinaciji z lahkotnim tekom, aerobiko, intenzivno hojo in plesom. Pogosti simptomi, ki se običajno razvijejo v prvih 30 minutah vadbe so: pruritis, kašelj, bolečina v prsih, angioedem, urtikarija in gastrointestinalne težave. Osebam lahko svetujemo vodenje dnevnika, ločitev obrokov problematične hrane in fizične vadbe za 4-6 h, v primeru potrjene diagnoze pa za zaščito samoinjektor za intramuskularno injekcijo adrenalina (16, 17).

2. Ali ste vedeli, da so jajčni proteini in kazein lahko prisotni tudi v rdečem vinu?

Alergijski odziv na vino pogosto povzročijo sulfiti ali beljakovine jajčnega beljaka in kazein. Slednja dodajajo predvsem rdečemu vinu v postopku bistrenja vina, s katerim zmanjšajo vsebnost taninov in povečajo bistrost (18). Omenjene snovi lahko pri senzibiliziranih posameznikih povzročijo alergijsko reakcijo v 10-15 minutah po zaužitju vina. Od leta 2012 veljavna uredba določa obvezno označevanje alergenov v vinu (sulfiti, jajčne beljakovine, mlečne beljakovine) in je direktno veljavna v vseh članicah EU (19). Poleg omenjenih snovi pa rdeče vino že normalno vsebuje mnogo višje koncentracije histamina od belega vina ali šampanjca, kar je lahko neposredni vzrok za histaminsko intoleranco in simptome alergijske reakcije na vino (glavobol, izpuščaji na koži, kihanje, težko dihanje, zardevanje).

3. Ali ste vedeli, da jajčne proteine vsebujejo tudi določena cepiva?

Proizvodnja cepiv vključuje tudi postopke gojenja v celičnih kulturah fibroblastov kokošjih zarodkov (MMR cepivo) ali pa neposredno kultiviranje v kokošjih zarodkih (cepivo proti sezonski gripi - Vaxigrip Tetra). Cepiva pridobljena na fibroblastnih linijah so varna tudi za otroke z alergijo na jajčne proteine. Cepiva iz kultiviranja v zarodkih pa v specifikacijah vsebujejo opozorilo o možni vsebnosti zaostalih jajčnih proteinov (20). Tudi uporaba le-teh je

z vidika možne alergije varna v večini primerov. Svetujejo previdnost in krajši medicinski nadzor samo pri posameznikih, ki imajo znano alergijo na jajčne proteine in so že doživeli anafilaktično reakcijo.

4. Ali ste vedeli, da določeni prehranski dodatki z glukozaminom vsebujejo opozorilo za možnost alergijskih reakcij na lupinarje (školjke, rakci)?

Glukozamin se večinoma pridobiva iz hitina, ki je osnovni del skeleta lupinarjev, lahko pa tudi s fermentacijo žitaric (koruza) in gliv ter sintezno. Ob izolaciji in čiščenju iz lupinarjev lahko po nekaterih podatkih v pripravkih zaostane dovolj alergena za sprožitev alergijske reakcije pri najobčutljivejših posameznikih (4). Na našem tržišču so dostopni proizvodi z glukozaminom različnega izvora.

5. Ali ste vedeli, da določena vrsta hrane lahko povzroči histaminsko intoleranco?

Že samo uživanje hrane bogate s histaminom (skuša, tuna, sardele, določeni siri, salame, kislo zelje, špinača, paradižnik, rdeče vino, šampanjec,…), alkohola, ali hrane, ki poveča sproščanje histamina iz mastocitov (citrusi, papaja, jagode,…), lahko sproži znake enake imunsko pogojeni alergijski reakciji (21, 22). Povečana koncentracija histamina vodi do glavobola, nahoda, astme, hipotenzije, aritmije, urtikarije, pri čemer simptomi običajno izzvenijo v nekaj urah. Gre za **histaminsko intoleranco**, katere ocenjena prevalenca je 1 %. Težave popolnoma izginejo, ko oseba iz prehrane izloči živila z visoko vsebnostjo histamina. Pomagajo tudi antihistaminiki. Svetujemo tudi pregled zdravil, saj lahko nekatera zavirajo encim diaminooksidazo in s tem upočasnjujejo razgradnjo histamina (22). Simptomi se razvijejo tudi pri posameznikih z zmanjšano aktivnostjo diaminooksidaze, glavnega encima, ki razgrajuje histamin.

8 LITERATURA

1. Accetto M. Alergija na hrano. JAMA-SI. 2010;18(4):151-3.
2. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2016 Dec;16(12):751-65.
3. Zbornik sestanka: nutritivna alergologija. Ljubljana: Univerzitetna klinika za pljucne bolezni in alergijo Golnik; 2012 [15.5.2018]; Available from: http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/alergoloska-sekcija-marec-2012-nutritivna-alergija-zbornik-sestanka-135.pdf.
4. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Evaluation of allergenic food and food ingredients for labelling purposes. EFSA Journal. 2014;12(11:3894):1-286.
5. Čamernik M KI. Alergeni in sprožilci alergijski dogajanj. Slov Pediatr. 2010;17:87-93.
6. Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jan;115(1):14-23; quiz 4.
7. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jan;41(1):3-25.
8. Heyman MB. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics. 2006;118(3):1279-86.
9. Medicines, excipients, and dietary intolerances. BMJ. 2017;358:j3468.
10. Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Feb;41(3):262-75.
11. Bizzaro N TE. Celiac Disease. In: Shoenfeld Y CR, Gerschwin ME, editor. Diagnostic Criteria in Autoimmune Disease. Totowa, USA: Humana Press; 2008. p. 335-40.
12. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Rowe RC SP, Quinn ME, editor. London UK: Pharmaceutical Press; 2009.
13. Mill D, Dawson J, Johnson JL. Managing acute pain in patients who report lactose intolerance: the safety of an old excipient re-examined. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2018;9(5):227-35.

14. UREDBA KOMISIJE (EU) 2017/2228 z dne 4. decembra 2017 o spremembi Priloge III k Uredbi (ES) št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih [cited 16.5.2018]; Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2228&from=SL.
15. Shreffler W YQ, Asp K. Razumevanje alergije na hrano in prehranske intolerance. Ljubljana, SI: Gnostica; 2013.
16. Minty B. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Can Fam Physician. 2017 Jan;63(1):42-3.
17. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 Feb;11(1):45-51.
18. Košmerl T KM. Kemijske analize in postopki čiščenja vina, Laboratorijske vaje pri izbirnem predmetu Vinarstvo: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta; 2010.
19. UREDBA KOMISIJE (ES) št. 607/2009 o določitvi nekaterih podrobnih pravil za izvajanje Uredbe Sveta (ES) št. 479/2008 v zvezi z zaščitenimi označbami porekla in geografskimi označbami, tradicionalnimi izrazi, označevanjem in predstavitvijo nekaterih proizvodov iz vinskega sektorja. [16.5.2018]; Available from: http://eur-ex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:193:0060:0139:SL:PDF.
20. Navodilo za uporabo VAXIGRIP.
21. Ribe in histaminska zastrupitev. [16.5.2018]; Available from: http://www.nijz.si/sl/ribe-in-histaminska-zastrupitev.
22. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007 May;85(5):1185-96.

ZDRAVILNE UČINKOVINE IN POMOŽNE SNOVI KOT MOŽNI ALERGENI

Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

1 UVOD

Preobčutljivostne reakcije so po mehanizmu lahko imunološke ali neimunološke in naj bi po nekaterih ocenah prizadele 7 % splošne populacije in približno 20 % hospitaliziranih bolnikov. Med zdravilnimi učinkovinami (ZU) prevladujejo alergije na betalaktamske antibiotike (1). Preobčutljive reakcije na zdravila so lahko tudi posledica prisotnosti pomožnih snovi v zdravilu. Prispevek navaja mehanizme preobčutljivostnih reakcij na zdravila, najpogostejše oblike simptomatike in nabor ZU in pomožnih snovi, za katere so v literaturi najpogosteje opisani primeri preobčutljivostnih reakcij.

2 PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE NA ZDRAVILA

Ločimo neželene učinke zdravil tipa A in tipa B. Prvi so posledica farmakološkega delovanja ZU in njihov mehanizem je večinoma poznan. Ta vrsta neželenih učinkov je odvisna od odmerka, predvidljiva in se lahko pojavi pri skoraj vseh bolnikih (1). 20 % ali manj neželenih učinkov je tipa B in so definirani kot od odmerka neodvisen, nepredvidljiv in nenameren toksičen odziv na zdravilo pri normalnem odmerku, ki se pojavi pri posameznikih z določeno predispozicijo. Med neželenimi učinki tipa B prevladujejo imunološke reakcije na ZU, torej alergije. Alergija se praviloma ne pojavi pri prvi uporabi zdravila, saj je potrebna senzibilizacija posameznika in pri nižjih odmerkih kot so potrebni za terapevtski učinek. Med preobčutljivostne reakcije sodijo tudi neimunološke reakcije, pri katerih so klinični simptomi podobni kot pri alergijah, vendar potekajo po drugačnih mehanizmih (1-4).

V metaanalizi, objavljeni v letu 2017, je bila pogostost samoporočanja o alergiji na zdravila v splošni populaciji 5,9 %, pri otrocih 5,1 %, pri odraslih 10 %, pri ambulantno zdravljenih bolnikih 11,4 % in pri hospitaliziranih bolnikih 15,9 %. Samoporočanje sicer večinoma preceni dejansko pojavnost alergij na zdravila (5). Preobčutljivostne reakcije na zdravila so najpogostejše pri starejših od 50 let in dve tretjini posameznikov bolnikov s sumom na alergijo na zdravilo so ženske (4, 6, 7). V posameznih skupinah bolnikov so alergije na zdravila še pogostejše, npr. pri bolnikih s HIV so prisotne v 20-80 % in v približno 30 % pri bolnikih s cistično fibrozo (7).

Dejavniki tveganja za preobčutljivostne reakcije na zdravila so ženski spol, predhodna preobčutljivost na zdravila, v družini prisotne alergije na ZU, atopični dermatitis, sočasne virusne infekcije, kronična ledvična in jetrna obolenja (2). Pomemben je tudi način in pogostost uporabe zdravila; intravenska, intramuskularna in dermalna uporaba predstavljajo večje tveganje kot peroralna uporaba, hujše reakcije pa se pogosteje pojavijo po intravenski uporabi zdravila (8).

Preobčutljivostne reakcije na zdravila sicer niso tako pogoste kot neželeni učinki tipa A, a so zaradi nepredvidljivosti in potencialne smrtnosti zelo pomembne, še posebej pri otrocih in starostnikih. Pri starostnikih dodatno povečajo tveganje za preobčutljivostne reakcije na zdravila polifarmakoterapija, metabolne motnje, kardiovaskularna obolenja in osteoporoza (2).

S tveganjem za pojav preobčutljivostnih reakcij na zdravila in resnostjo same reakcije so povezane tudi spremembe v genih, ki kodirajo npr. humani levkocitni antigen, provnetne citokine, citokinski receptor. Pri nesteroidnih antirevmatikih (NSAR) je preobčutljivost povezana tudi z geni za encime in receptorje, ki sodelujejo v biosintezni poti nastanka eikozanoidov iz arahidonske kisline (9 - 11).

2.1 Alergije

V primerih, ko potekajo preobčutljivostne reakcije na zdravila preko imunoloških reakcij, govorimo o alergiji. Alergije na zdravila delimo po Gellu in Coombsu na 4 tipe (Preglednica 1). Glede na Svetovno alergološko organizacijo delimo preobčutljivostne reakcije na zdravila tudi glede na časovni pojav simptomov na takojšnje in zakasnele. Med zakasnele reakcije sodijo predvsem reakcije tipa 4 (7, 9).

***Preglednica 1**. Razdelitev alergij po Gellu and Coombsu (1, 4, 7 - 9)*

Tip reakcije	**Časovni pojav simptomov**	**Imunska reakcija**	**Primeri simptomov**	**Primeri zdravilnih učinkovin**
I	nekaj minut ali ur	IgE, mastociti in/ali bazofilci	Anafilaksija, angioedem, bronhospazem *(poslabšanje astme),* določena urtikarija	penicilini, cefalosporini, diklofenak, mišični relaksanti, nekatera biološka zdravila (npr. rituksimab, infliksimab, …)
II	večinoma po 1-15 dneh	s protitelesi *(IgG, tudi IgM)* povzročena citotoksičnost	eritem *(po penicilinu)*, hemolitična anemija, trombocitopenija	penicilini, hidralazin, metildopa
III	po 1-3 tednih	kopičenje kompleksa ZU z IgG v tkivih in aktivacija komplementa	serumska bolezen, določena urtikarija, vaskulitis, hepatitis	penicilini, sulfonamidi, hidralazin, prokainamid, nekatera monoklonska protitelesa
IV	od 2 dni do nekaj tednov	vnetni odziv sprožen z antigen specifičnimi T-celicami	alergijski kontaktni dermatitis, kronični alergijski rinitis, kronična astma, hepatitis, nefritis, SJS/TEN, DRESS	penicilini, neomicin, karbamazepin, alopurinol, benzokain

DRESS - kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemski simptomi, IgE – imunoglobulin E, IgG - imunoglobulin G, IgM - imunoglobulin M, SJS - Stevens–Johnson sindrom, TEN - toksična epidermalna nekroliza, ZU – zdravilna učinkovina

Nekatere preobčutljivostne reakcije nimajo znanih mehanizmov, pri določenih reakcijah pa gre lahko za kombinacijo več mehanizmov. Npr. rituksimab lahko povzroči klasično alergijo povzročeno z imunoglobulini E (IgE) in mastociti, lahko pa je preobčutljivostna reakcija posledica sproščanja različnih citokinov, kar ni zajeto v klasifikaciji po Gell in Coombsu. Nekateri predlagajo enostavnejšo delitev na alergije primarno posredovane s protitelesi ali

celično posredovane reakcije in psevdoalergije, ki ne vključujejo aktivacije specifičnega imunskega odziva (12).

2.2 Neimunološke preobčutljivostne reakcije

Pri neimunoloških preobčutljivostnih reakcijah, imenovanih tudi psevdoalergije, so klinični simptomi podobni kot pri alergijah, potekajo pa po drugačnih mehanizmih (Preglednica 2) (2, 4, 7).

***Preglednica 2**: Mehanizmi neimunoloških preobčutljivostnih reakcij za zdravila in primeri zdravilnih učinkovin, ki jih lahko sprožijo (2, 4)*

Mehanizem neimunološke reakcije	**Primeri zdravilnih učinkovin**
inhibicija ciklooksigenaze, kar zmanjša nastajanje prostaglandinov, nastajajo pa vnetni levkotrieni	acetilsalicilna kislina, nesteroidne protivnetne zdravilne učinkovine, barbiturati, antihistaminiki, sulfonamidi, kinin, nekateri lokalni anestetiki
direktna aktivacija komplementa s sproščanjem anafilatoksinov, ki inducirajo degranulacijo mastocitov in vnetno reakcijo	jodirana kontrastna sredstva, adrenokortikotropni hormon, intravenski anestetiki in globulini ter nadomestki plazme
direktno sproščanje histamina zaradi nestabilnosti mastocitov pri ljudeh s predispozicijo	morfin, kodein, aminoglikozidi, nadomestki plazme, antidepresivi, simpatomimetiki
zaviranje razgradnje in posledično kopičenje bradikinina	dolgotrajna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze

2.3 Izražanje preobčutljivostnih reakcij na zdravila

Preobčutljivostne reakcije na zdravila se lahko izrazijo na nivoju organa ali sistemsko, npr. z anafilaksijo, serumsko boleznijo ali kožnim izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (2).

2.3.1 Kožna toksičnost

Kožna toksičnost je pogostejša pri peroralno in dermalno apliciranih zdravilih. Klinična slika kožnih reakcij je zelo raznolika, saj lahko različne ZU povzročijo podobne simptome, podobne ZU pa lahko povzročijo različno klinično sliko. 75 % vseh alergijskih reakcij na zdravila predstavlja makulopapulozni izpuščaj, med ZU pa ga pogosto povzročajo NSAR, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci beta receptorjev, barbiturati in protimikrobne ZU pri respiratornih infekcijah. Simptomi navadno izginejo več dni po prekinitvi jemanja ZU. Urtikarija ali koprivnica je le v 10% alergijskega izvora (penicilini, sulfonamidi) in jo lahko spremlja sistemska anafilaksija ali serumska bolezen; psevdoalergijska urtikarija je najpogostejša ob uporabi acetilsalicilne kisline (ASK), NSAR in kontrastnih sredstev. Simptomi se pojavijo v 36 urah po uporabi zdravila, pri ponovni uporabi zdravila lahko že v nekaj minutah (2).

2.3.2 Sistemske reakcije

Med sistemskimi reakcijami je najpogostejša anafilaksija, ki nastane v nekaj minutah, praviloma po večkratni uporabi zdravila in le redko ob prvi uporabi. Anafilaksija je lahko povzročena z IgE ali z direktno aktivacijo mastocitov, simptomi anafilaksije pa so v vseh

primerih enaki. Neimunološka anafilaksija je značilna za ASK, opioide, vankomicin, kinolone in mišične relaksante. Za radiološka kontrastna sredstva mehanizem anafilaksije ni popolnoma jasen in najverjetneje vključuje več mehanizmov (IgE, direktna stimulacija sproščanja histamina, aktivacija kaskade komplementa). ZU so najpogostejši vzrok anafilaksije pri odraslih, medtem ko je pri otrocih in mladostnikih glavni vzrok hrana. Incidenca anafilaksije, povzročene z zdravili, je 0,04-3,1 %, smrtnost pa približno 0,65 %. Anafilaksijo najpogosteje povzročijo protimikrobne ZU (beta laktami in kinoloni), NSAR, zaviralci angiotenzinske konvertaze, radiografska kontrastna sredstva in mišičnimi relaksanti. V Združenih državah Amerike je 75 % anafilaktičnih reakcij povzročenih s penicilini. Več anafilaktičnih reakcij je pri odraslih kot pri otrocih in pri otrocih je glavni dejavnik tveganja parenteralna aplikacija zdravila (4, 7, 9, 13).

Drugo skupino sistemskih reakcij predstavljajo hujše kožne toksičnosti, kamor sodijo DRESS oz. z zdravili induciran preobčutljivostni sindrom (DIHS), Stevens–Johnson sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (9).

- DRESS oz. DIHS je pogostejši pri odraslih kot pri otrocih. Simptomi se navadno pričnejo 2-6 tednov po začetku jemanja zdravila. Značilne so poškodbe več organov: jetra (51-84% bolnikov), ledvica (10-57%), pljuča, srce. Celokupna smrtnost je približno 10%, medtem ko je tveganje za smrt povezano s stopnjo sistemske prizadetosti. Med ZU DRESS/DIHS najpogosteje povezujejo s protiepileptičnimi ZU in alopurinolom (9).
- Incidenca SJS in TEN je 1-13 primerov na milijon ljudi. SJS prevladuje pri otrocih in mladostnikih, TEN se pojavlja enako v vseh starostnih obdobjih. Mediana časa jemanja zdravila do pojava simptomov je 4 tedne, pri ZU z nizkim tveganjem lahko tudi do 30 tednov. Objavljeni so primeri SJS/TEN po uporabi sulfonamidov, aromatskih protiepileptičnih ZU (karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin, lamotrigin), alopurinola, oksikamskih NSAR, klormezanona, nevirapina in sertralina. Največ primerov je objavljenih z alopurinolom in fenitoinom. Smrtnost za SJS sicer znaša do 10%, za prekrivajočo SJS in TEN 30% in za TEN do 50%, a se je smrtnost v zadnjih desetletjih znižala (2, 4, 5, 9, 10, 14).

3 PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE NA ZDRAVILNE UČINKOVINE

Makromolekule, kot so hormoni, insulin, cepiva in encimi, so najbolj alergeni, saj lahko delujejo kot samostojni alergeni. Večina ZU je majhnih molekul, kar zmanjša njihovo sposobnost za aktivacijo imunskega sistema. Imunogene lastnosti pridobijo po vezavi na proteine. V nekaterih raziskavah so ugotovili, da je preobčutljivost na zdravila manj pogosta in manj huda pri otrocih in starostnikih, kar so povezali z nerazvitostjo oz. oslabitvijo imunskega sistema v teh starostnih obdobjih. Pri starostnikih prevladujejo preobčutljivostne reakcije na ASK in NSAR, pri mlajših pa preobčutljivosti na protimikrobne ZU (7).

3.1 Betalaktamski antibiotiki

So najpogostejši alergeni med ZU, a hkrati tudi najpogosteje predpisane protimikrobne ZU. Alergijske reakcije povzročajo preko IgE in tudi z drugimi mehanizmi. Alergeno delujejo betalaktamski obroč, razgradni produkti penicilinov (penicilojska kislina, peniciloat, peniloat), kot tudi stranske verige na betalaktamskem obroču (7). 10 % splošne populacije trdi, da ima alergijo na peniciline, ki je največkrat posledica kožne reakcije v otroštvu. Od tega jih je po

testiranjih manj kot 10 % dejansko alergičnih na peniciline. 90 % bolnikov, ki samoporočajo o alergiji na peniciline, dejansko tolerira peniciline in so po nepotrebnem izpostavljeni širokospektralnim protimikrobnim ZU, kar povečuje razvoj odpornosti pri mikroorganizmih. Vzrok za negativne rezultate testiranj na alergijo s penicilini je lahko v tem, da so specifična protitelesa IgE s časom oslabela, da penicilini sploh niso bili vzrok za alergijo, da je bila reakcija posledica obolenja ob uporabi penicilina oz. interakcije penicilina z infekcijo (3, 7, 15). Metaanaliza publikacij od leta 2010-2015 je pokazala, da je pri penicilinih najpogostejša kožna toksičnost, prevalenca takojšnih reakcij (dokazana s kožnimi in provokacijskimi testi) je pri bolnikih, ki so poročali o preobčutljivosti na betalaktame, 2 % pri pediatrični populaciji in približno 8 % pri odraslih (13). Cefalosporini imajo desetkrat nižjo pojavnost alergičnih reakcij. Pojavlja se predvsem makulopapulozni izpuščaj, redkeje urtikarija in še redkeje anafilaksija (8).

Navzkrižna preobčutljivost med betalaktamskimi ZU: navzkrižna preobčutljivost penicilinov s cefalosporini 2. in 3. generacije je majhna. Le 2-4 % bolnikov z zgodovino alergije na peniciline in pozitivnimi kožnimi testi je reagiralo na cefalosporine, pri čemer pa so bile pogoste anafilaktične reakcije. Navzkrižna preobčutljivost penicilinov s karbapenemi je ocenjena na 1-10%. Monobaktami se praviloma brez težav uporabljajo pri posameznikih z alergijo na peniciline, razen če so imeli alergično reakcijo na ceftazidim (3, 16, 17).

3.2 Nesteroidne protivnetne zdravilne učinkovine

Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo je opredelila tipe preobčutljivosti, povzročene z NSAR. Med alergijske reakcije, ki niso navzkrižno reaktivne, sodijo z IgE posredovana urtikarija, angioedem ali anafilaksija in s T-celicami inducirana zakasnela preobčutljivostna reakcija. NSAR so redko vzrok z IgE povzročene anafilaksije. Neimunološke preobčutljivostne reakcije niso navzkrižno reaktivne in so primarno posledica zaviranja ciklooksigenaze 1 (COX-1). Mednje sodi z NSAR povzročeno poslabšanje respiratornega ali kožnega obolenja ali z NSAR inducirana urtikarija oz. angioedem. Preobčutljivostne reakcije na NSAR so pogostejše pri bolnikih z astmo, rinitisom, sinusitisom in zgodovino nosnih polipov. 5-10 % bolnikov z astmo ima alergične reakcije na NSAR, ena tretjina bolnikov s kronično urtikarijo pa ima hude reakcije po uporabi NSAR (edemi, anafilaksija) (3, 8, 9).

Pri posameznikih, ki so preobčutljivi na NSAR, so alternativa COX-2 selektivne ZU, vendar ne v primeru, če je imel bolnik na NSAR hudo reakcijo (anafilaksija, hud angioedem, astmatski napad). Prva aplikacija selektivnega zaviralca COX-2 mora potekati pod zdravniškim nadzorom in po izkušnjah iz Velike Britanije jih večina pacientov tolerira (3, 8).

3.3 Zdravila za sistemsko zdravljenje raka

Kožna toksičnost je pri uporabi zdravil za sistemsko zdravljenje raka (kemoterapija, tarčna zdravila, imunoterapija) zelo pogosta in je lahko blaga do življenje ogrožujoča. Pri kemoterapiji je kožna toksičnost lahko posledica alergične reakcije ali komplikacije infekcije zaradi oslabljenega imunskega sistema. Tveganje za alergije je večje pri bolnikih z atopičnim dermatitisom in v primeru ponavljajoče izpostavljenosti ZU (12, 14, 16).

Alergične reakcije na karboplatin in cisplatin so posredovane z IgE. 27 % žensk z rakom jajčnikov ali dojk razvije alergijo na karboplatin po več ciklih zdravljenja. Reakcije tipa I se pojavijo med ali kmalu po infuziji ZU, premedikacija s sistemskimi kortikosteroidi in

antihistaminiki pa ne zmanjša pojavnosti preobčutljivosti. Pred vsakim ciklusom zdravljenja s spojinami platine se priporoča kožno testiranje z nerazredčeno ZU. Nosilke mutacij genov BRCA1 in BRCA2 hitreje razvijejo alergijo in simptomi so v povprečju resnejši, vključno z anafilaksijo (12, 16).

Taksani (paklitaksel, docetaksel, kabazitaksel) se zaradi zelo pogostih reakcij v zgodnjih fazah kliničnih študij uporabljajo skupaj s premedikacijo z antihistaminiki in sistemskimi kortikosteroidi, kar je zmanjšalo pojavnost reakcij na manj kot 10 %. Pri 80 % bolnikov se preobčutljivostne reakcije pojavijo pri prvi ali drugi izpostavljenosti ZU. Docetaksel povzroča manj preobčutljivosti kot paklitaksel (12, 16).

Pri monoklonskih protitelesih so preobčutljivostne reakcije odvisne od njihove strukture. Tudi popolnoma humana protitelesa, npr. npr. adalimumab, ofatumumab, lahko povzročijo resne preobčutljivostne reakcije. Monoklonska protitelesa povzročajo glede na mehanizem nastanka različne tipe reakcij. Podkožna uporaba monoklonskih protiteles lahko nekaj ur po aplikaciji sproži reakcijo na mestu injiciranja, ki vztraja več dni. Reakcije na monoklonska protitelesa, ki se pojavijo med infuzijo, zahtevajo takojšnjo prekinitev infuzije. Intravenska aplikacija zmanjša tveganje za preobčutljivostne reakcije glede na podkožno ali intramuskularno uporabo (4, 12).

3.4 Ostale zdravilne učinkovine

Alopurinol: Preobčutljivost je posledica T-limfocitov, specifičnih za njegov metabolit oksipurinol. Dejavniki tveganja so starost več kot 65 let, ponavljajoča se terapija, kronična ledvična insuficienca in sočasno zdravljenje s tiazidnimi diuretiki (2). Z alopurinolom je objavljenih največ primerov SJS/TEN, pri čemer je tveganje povezano z odmerkom (200 mg ali več dnevno) (2, 9, 10).

Sulfonamidi: Alergije povzročajo tudi sulfonamidne protimikrobne ZU. Prevladuje zakasnela kožna toksičnost, tveganje pa je večje pri bolnikih s HIV. Ni dokazov o navzkrižni preobčutljivosti s sulfonamidnimi ZU, ki ne delujejo protimikrobno, npr. diuretiki, sulfonilsečnine. Ugotovili so le navzkrižno preobčutljivost s sulfasalazinom, ki se metabolizira v sulfapiridin. Prav tako niso dokazali povezave s preobčutljivostjo na sulfonamide in intoleranco na sulfite v hrani (8, 16, 17).

Radiološka kontrastna sredstva: Povzročajo takojšnje in zakasnele preobčutljivostne reakcije, ki se večinoma lahko preprečijo z uporabo premedikacije s sistemskimi kortikosteroidi in antihistaminiki. Manj alergena so kontrastna sredstva z manjšo osmolarnostjo (8, 17).

Anestetiki: Pri lokalnih in sistemskih anestetikih so prave alergije zelo redke – reakcije so običajno posledica konzervansov ali samega adrenalina. V literaturi niso poročali o primeru alergije na inhalacijski anestetik (8).

Zaviralci protonske črpalke: Povzročajo tip I preobčutljivostne reakcije, v manjši meri tudi življenje ogrožajoče preobčutljivostne reakcije tipa IV, slednje večinoma v prvih 8 tednih terapije (9). Uporaba zaviralcev protonske črpalke naj bi bila dejavnik tveganja za preobčutljivostne reakcije na NSAR (2).

Protamin: Uporablja se za nevtraliziranje učinka heparina in tudi kot pomožna snov pri določenih insulinih, da upočasni njihovo absorpcijo. Poročajo o urtikariji in anafilaktičnih reakcijah ob njegovi uporabi. Ker ga pridobivajo iz lososa, bi lahko bila vzrok preobčutljivosti navzkrižna preobčutljivost z drugimi ribjimi proteini (18, 19).

Glukozamin: Poročajo o alergičnih kožnih reakcijah pri uporabi glukozamina, ki je amino sladkor, pridobljen iz lupinarjev. Objavljeni so tudi primeri urtikarije z angioedemom in poslabšanjem astme pri bolnikih, ki niso navajali alergije na lupinarje, hkrati pa je nekaj ljudi z dokazano alergijo na lupinarje imelo negativne rezultate kožnega in provokacijskega testiranja preobčutljivosti na glukozamin (18).

4 PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE NA POMOŽNE SNOVI

Preobčutljivost na pomožne snovi je lahko vzrok za lažno pozitivne rezultate alergoloških testiranj na določeno zdravilo. Poleg intrinzične oz. specifične toksičnosti pomožnih snovi obstaja tudi tveganje za prisotnost sekundarnih produktov in nečistot. Nekatere pomožne snovi izvirajo iz hrane. V večini primerov se pacientom, ki imajo alergijo na določeno hrano, ni potrebno izogibati zdravilom, ki vsebujejo pomožne snovi, ki izvirajo iz hrane. Preobčutljivostne reakcije so v teh primerih redke, ker so količine pomožnih snovi precej majhne (18 - 20).

Pri dermalni uporabi so kontaktne alergije na pomožne snovi pogoste, še zlasti pri posameznikih z ekcemi, ulceracijami nog, dermatitisi. Pozitivna testiranja so povezana z lanolini, propilen glikolom, sorbitan seskvioleatom in cetilnim alkoholom, med konzervansi s tiomersalom, parabeni, benzojsko kislino in benzalkonijevim kloridom ter med antioksidanti z etilendiaminom in natrijevim metabisulfitom (21).

Jajčni proteini: Nič ali zelo malo jih je v cepivih proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, v večji količini pa so prisotni v nekaterih cepivih proti gripi in rumeni mrzlici. Previdnost je potrebna pri ljudeh, ki imajo alergijo na jajca. 4172 bolnikov z alergijo na jajca je prejelo 4729 odmerkov inaktiviranega cepiva proti gripi brez primera anafilaksije, vključno s 513 ljudmi s hujšo alergijo, ki so brez posebnosti prejeli 597 odmerkov. V primeru, da ljudje reagirajo na jajca le s koprivnico, se lahko cepljenje s cepivi z jajčnimi proteini opravi pri osebnem zdravniku, v primeru hujše reakcije na jajca pa se priporoča dvostopenjski protokol cepljenja v bolnišnici (najprej 10 % odmerka in kasneje preostanek). Na voljo so tudi cepiva proti gripi brez jajčnih proteinov (18, 19).

Želatina: Pridobiva se iz vezivnega tkiva različnih živali, med prašičjo in govejo želatino pa obstaja navzkrižna reaktivnost. Objavljenih je kar nekaj poročil o anafilaktičnih reakcijah, posredovanih z IgE, predvsem po parenteralni uporabi zdravil z želatino, kot so npr. nadomestki plazme in nekatera cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Redki so primeri preobčutljivosti zaradi želatinskih kapsul, saj jih večina bolnikov z alergijo na želatino dobro prenaša. V prebavnem traktu se namreč želatina razgradi in fragmenti niso več alergeni (18, 19, 22).

Laktoza: Za uporabo v zdravilih naj bi bila laktoza očiščena mlečnih proteinov, poleg tega je prisotna v precej majhnih količinah, zato ljudje, ki imajo alergijo na mleko, načeloma lahko uživajo zdravila z laktozo. Obstajajo redka poročila, ko so posamezniki s hudo alergijo na mleko, imeli alergično reakcijo po uporabi metilprednizolonskih injekcij, ki vsebujejo laktozo.

Praški za inhaliranje za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni vsebujejo laktozo za izboljšanje dostave ZU in za okus, ki omogoča zaznavo dostave zdravila. Pri otroku s hudo alergijo na mleko je prišlo takoj po inhalaciji do bronhokonstrikcije in padca krvnega tlaka. Dokazali so alergično reakcijo le na eno serijo zdravila, ne pa na druge. Proteini mleka so bili sicer prisotni le v nekaterih inhalatorjih (18, 22).

Polietilenglikoli (PEG): Kljub temu, da so PEG pogosto prisotni v dermalnih oblikah, so poročila o preobčutljivostnih reakcijah redka in še to pogosto po uporabi na poškodovani koži, medtem ko poročil o anafilaksiji ni. Varnejši so PEG z večjo molekulsko maso, ki slabše prehajajo kožo, tveganje za preobčutljivost pa narašča tudi s količino PEG. Objavljeni so sicer tudi primeri takojšnje preobčutljivosti, tudi težjih oblik (prevladujejo anafilaktične reakcije), ki se pojavijo nekaj minut po uporabi zdravila. Na mestu aplikacije se takoj pojavi neugodje in srbenje, čemur sledijo sistemski simptomi. Reakcije se lahko pojavijo po različnih načinih uporabe (peroralno, intravensko, vaginalno, intramuskularno), pri čemer je anafilaksija pogostejša pri parenteralni kot pri peroralni uporabi (22, 23).

Hidratiran aluminijev hidroksid in fosfat: Uporabljata se kot adjuvansa v številnih cepivih in v raztopinah za podkožno alergijsko imunoterapijo. Izzoveta z IgG in IgE povzročene preobčutljivosti. V primeru preobčutljivosti nastanejo na mestu cepljenja noduli, ki normalno po nekaj tednih ali mesecih izginejo, v posameznih primerih pa lahko ostanejo prisotni več let. Občutljivi posamezniki se morajo izogibati uporabi deodorantov, perspirantov ali dermalnih zdravil z aluminijevimi solmi, saj lahko ob ponovni izpostavitvi aluminiju pride na mestu nodula do poslabšanja. Če ni na razpolago vakcine brez aluminija, se mora le-ta injicirati dovolj globoko, da se zmanjša izpostavitev podkožja aluminiju (19, 22).

Karboksimetilceluloza: V parenteralnih zdravilih lahko povzroči takojšnjo preobčutljivost, nekaj poročil je tudi o zakasnelih preobčutljivostnih reakcijah z makulopapularnim izpuščajem. Iz peroralnih farmacevtskih oblikah se preslabo absorbira iz prebavnega trakta. Praviloma ni navzkrižne preobčutljivosti s hidroksipropil celulozo (19).

Barvila: V literaturi najdemo poročila o bolnikih z nepojasnjeno kronično kožno preobčutljivostjo, ki so se pozitivno odzvali na zamenjavo zdravil brez barvil, zlasti pri barvilih »FD&C Blue No. 1« (svetlo modra) in »Blue No. 2 (indigo karmin). Po uporabi tekočih farmacevtskih oblik brez barvil ali svetleje obarvanih tablet je dermatitis izginil (19).

Rumeno barvilo tartrazin se pogosta smatra kot potencialen vzrok za poslabšanja astme, alergijskega rinitisa in urtikarije pri bolnikih z atopičnim dermatitisom. V dvojno-slepi, s placebom kontrolirani navzkrižni raziskavi s 35 mg tartrazina pri bolnikih z atopičnim dermatitisom ni bilo značilnih razlik v kožnih, dihalnih ali kardiovaskularnih reakcijah glede na placebo. V drugi raziskavi so pri 102 bolnikih s sumom na preobčutljivost na tartrazin izvedli peroralni provokacijski test s 5 mg tartrazina in samo 1 bolnik je imel pozitiven rezultat (19).

Benzojska kislina, natrijev benzoat in benzilni alkohol: V zdravilih so prisotni predvsem kot konzervansi. Natrijev benzoat je prisoten v sirupih za kašelj, vitaminskih pripravkih, heparinu in antibiotičnih sirupih. Lahko povzroči neimunološko preobčutljivostne reakcije, ki pa so izključno v obliki kožne toksičnosti. V zadnjih letih so večkrat poročali o kožni toksičnosti pri otrocih po uporabi suspenzije amoksicilina s klavulansko kislino. V provokacijskih testiranjih so ugotovili, da je pri enih šlo le za preobčutljivost na natrijev benzoat, pri nekaterih pa

sočasno tudi na amoksicilin s klavulansko kislino. Zaradi strukturne podobnosti natrijevega benzoata z ASK bi bilo pri posameznikih smiselno preveriti navzkrižno preobčutljivost (19, 22).

Poročajo o alergijah na benzojsko kislino, čeprav je bila v kontroliranih raziskavah incidenca urtikarije enaka pri uporabi benzojske kisline ali placeba z laktozo. Benzojska kislina je prisotna tudi v nekaterih zdravilih za astmo in je lahko vzrok neželenih učinkov (22).

Benzilni alkohol povzroča preobčutljivostne reakcije v dermalnih in sistemskih zdravilih. Opisani so primeri hudih sistemskih reakcij po injekciji cianokobalamina in po uporabi raztopine natrijevega tetradecilsulfata, ki se uporablja za skleroterapijo varikoznih ven (19).

5 SKLEP

Vzrok za preobčutljivostno reakcijo na zdravilo je lahko ZU ali pomožna snov. V primeru preobčutljivosti na ZU pri posamezniku je pomembno natančno dokumentiranje potencialne reakcije na zdravilo, ustrezna diagnostika, medsebojno obveščanje zdravstvenega osebja o preobčutljivosti ter informiranje bolnika katere ZU ali skupin ZU ne sme uporabljati ter katere so varne alternative, tudi z vidika zdravil brez recepta. Pri pomožnih snoveh je potrebno stremeti k čim večji kakovosti in zmanjšanju njihovega števila v farmacevtski obliki, saj ustreznost pomožnih snovi v zdravilu ni odvisna le od njihove funkcionalnosti, temveč tudi varnosti.

6 LITERATURA

1. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Int Arch Allergy Immunol 2016; 171(3-4): 166-179.
2. Ventura MT, Boni E, Cecere R, et al. Importance of hypersensitivity in adverse reactions to drugs in the elderly. Clin Mol Allergy 2018; 16:7. eCollection 2018.
3. National Clinical Guideline Centre (UK). Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
4. Corsini E, Casula M, Tragni E, et al. Tools to investigate and avoid drug-hypersensitivity in drug development. Expert Opin Drug Discov 2018; 13(5): 425-433.
5. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 119(4): 362-373.
6. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. Immun Inflamm Dis 2018; 6(1): 3-12.
7. Żukiewicz-Sobczak WA, Wróblewska P, Adamczuk P, et al. Drugs as important factors causing allergies. Postepy Dermatol Alergol 2015; 32(5): 388-92.
8. Bamanikar A. A review of drug allergies: diagnosis and management. EMJ Allergy Immunol 2016; 1[1]:52-57.
9. Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. J Immunol Res 2018; 2018: 6431694. eCollection 2018.
10. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 54(1): 147-176.
11. Jurado-Escobar R, Perkins JR, García-Martín E, et al. Update on the Genetic Basis of Drug Hypersensitivity Reactions. J Investig Allergol Clin Immunol 2017; 27(6): 336-345.
12. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. Front Immunol 2017; 8: 1472. eCollection 2017.
13. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. Postgrad Med 2016; 128(6): 557-62.
14. Ng CY, Chen CB, Wu MY, et al. Anticancer Drugs Induced Severe Adverse Cutaneous Drug Reactions: An Updated Review on the Risks Associated with Anticancer Targeted Therapy or Immunotherapies. J Immunol Res 2018;2018:5376476. eCollection 2018.

15. Pongdee T, Li JT. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. Mayo Clin Proc 2018; 93(1): 101-107.
16. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105 (4): 259-273.
17. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. Med Clin North Am 2010; 94 (4): 665-79.
18. Kelso JM. Potential food allergens in medications. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(6): 1509-18;
19. Barbaud A. Place of excipients in systemic drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2014; 34(3): 671-9.
20. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? J Pharm Sci 2016; 105(7): 2019-26.
21. Goossens RA. Allergic contact dermatitis from the vehicle components of topical pharmaceutical products. Immunol Allergy Clin North Am 2014; 34(3): 663-70.
22. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press, 2009.
23. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. Clin Exp Allergy 2016; 46(7): 907-22.

ZDRAVILNE UČINKOVINE ZA OBVLADOVANJE ALERGIJ

Doc. dr. Stane Pajk, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

1 UVOD

Po aktivaciji celic imunskega odziva slednje sprostijo mediatorje vnetja, med drugim tudi histamin, ki je odgovoren za večino akutnih simptomov alergijske reakcije. Trenutno uveljavljeno farmakoterapijo pri alergijah lahko delimo na učinkovine, ki blokirajo vezavo vnetnih mediatorjev na receptorje in na učinkovine s protivnetnim delovanjem, ki preprečijo, da se celice imunskega sistema aktivirajo in sprostijo vnetne mediatorje. V prvo skupino učinkovin, ki blokirajo vezavo vnetnih mediatorjev, sodijo antihistaminiki, ki olajšajo simptome alergijske reakcije. V drugo skupino učinkovin, ki delujejo protivnetno, sodijo glukokortikoidi in stabilizatorji mastocitov. Predvsem glukokortikoidi zelo učinkovito preprečujejo nastop alergijske reakcije. Antagonisti levkotrienov sodijo v obe skupini, saj lajšajo simptome alergijske reakcije, a obenem preprečujejo njen razvoj z zmanjšano kemotakso in aktivacijo ostalih celic imunskega sistema. Za hitro odpravljanje zaprtega nosu so najprimernejši dekongestivi, v primeru rinoreje pa lokalni antiholinergiki. Navadno za učinkovito obvladovanje alergij uporabljamo kombinacijo zgoraj naštetih skupin učinkovin. V primeru anafilaktične reakcije pa je najustreznejša intramuskularna aplikacija adrenalina.

2 ANTIHISTAMINIKI

Čeprav je v patofiziologijo alergije udeleženih več mediatorjev, ima histamin eno izmed ključnih vlog, predvsem pri alergijskem rinitisu in urtikariji. Med alergijsko reakcijo namreč mastociti in bazofilci histamin sprostijo v okolico, kjer izzove učinke primarno preko vezave na receptorje H1. Antihistaminiki, izraz se ponavadi uporablja za H1-antihistaminike, lajšajo simptome alergijske reakcije, ki jih povzroča histamin. Vsi antihistaminiki so glede na mehanizem delovanja inverzni agonisti receptorja H1, ki ga po vezavi stabilizirajo v neaktivni obliki. Glede na vpliv, ki ga antihistaminiki izražajo na delovanje centralnega živčnega sistema, kjer se prav tako nahajajo receptorji H1, pa jih delimo na prvo in drugo generacijo (1).

Prva generacija antihistaminikov dobro prehaja krvno-možgansko pregrado (hemato-encefalno bariero) in antagonistično deluje na receptorje H1 v možganih, ki pa niso udeleženi pri alergijski reakciji. Poleg delovanja na receptorje H1, nekateri antihistaminiki prve generacije izkazujejo še antagonističen učinek na muskarinske receptorje (antiholinergično delovanje), α-adrenergične receptorje in serotoninske receptorje. Zato ima prva generacija antihistaminikov številne neželene učinke, kot so zaspanost, zmedenost, dezorientacija, slabša koncentracija in odzivnost, kar vpliva na sposobnost opravljanja službe, vožnje in aktivnosti, povezanih s šolo. Nekatere antihistaminike prve generacije sicer še uporabljajo v terapiji (npr. difenhidramin za preprečevanje slabosti, bruhanja in/ali vrtoglavice, povezane s potovalno boleznijo), a zelo redko pri lajšanju alergijske reakcije (2).

Bistvena razlika med prvo in drugo generacijo antihistaminikov je v tem, da učinkovine iz druge generacije bistveno slabše prehajajo krvno-možgansko pregrado in zato nimajo

izraženih neželenih učinkov na centralni živčni sistem. Poleg tega učinkovine iz druge generacije izkazujejo večjo afiniteto do receptorja H1, počasnejšo disociacijo, daljše delovanje ter protivnetno in protialergijsko delovanje, ki ni povezano z delovanjem na receptor H1. Protivnetno in protialergijsko delovanje pri antihistaminikih druge generacije naj bi bilo posledica zaviranja sproščanja histamina iz mastocitov in zaviranje aktivacije slednjih ter regulacija ekspresije citokinov, kemokinov in vnetnih mediatorjev (3,4). Antihistaminike delimo v šest strukturnih razredov (Preglednica 1) pri čemer se lahko učinki na posameznega pacienta, tako želeni kot neželeni, med posameznimi razredi oz. učinkovinami zelo razlikujejo (3).

***Preglednica 1**. Strukturni razredi H1 antihistaminikov (3).*

Alkilamini	Etanolamini	Etilendiamini	Fenotiazini	Piperidini	Piperazini
Prva generacija					
bromfeniramin klorfeniramin deksklorfeniramin feniramin triprolidin	klemastin difenhidramin doksilamin	antazolin mepiramin	prometazin trimeprazin tietilperazin	azatadin ciproheptadin	buklizin ciklizin hidroksizin meklizin
Druga generacija					
akrivastin dimetinden				astemizol bilastin desloratadin ebastin feksofenadin levokabastin loratadin mizolastin rupatadin terfenadin	cetirizin levocetirizin

Večina antihistaminikov druge generacije se po peroralni aplikaciji dobro absorbira iz prebavnega trakta s pričetkom učinkovanja v 1 do 3 ur. Metabolizem antihistaminikov poteka pretežno v jetrih s citokromi P450 (CYP), predvsem z izoencimoma CYP2D6 in CYP3A4. Zato lahko pri zdravilnih učinkovinah, ki se prav tako metabolizirajo s CYP2D6 in CYP3A4, pride do interakcij. Izjemi sta cetirizin in levocetirizin, ki se iz telesa z urinom izločata večinoma v nespremenjeni obliki, ter feksofenadin, ki se v nespremenjeni obliki izloča z žolčem. Za doseganje učinka je pri večini antihistaminikov druge generacije načeloma dovolj enkrat dnevno odmerjanje (3).

Za razliko od prve generacije antihistaminikov ima druga generacija relativno malo neželenih učinkov. Prehod krvno-možganske pregrade je pri drugi generaciji minimalen, pri tem najslabše prehaja feksofenadin, ki pri odmerku 360 mg ne povzroča sedacije. Cetirizin izkazuje od odmerka odvisen prehod krvno-možganske pregrade, kar pri višjih odmerkih lahko povzroči sedacijo. Astemizol in terfenadin povezujejo s podaljšanjem intervala QT in povečano možnostjo razvoja aritmij. Astemizol so umaknili s tržišča, medtem ko so terfenadin zamenjali z njegovim aktivnim metabolitom feksofenadinom, ki nima omenjenega neželenega učinka. V primeru terfenadina je do podaljšanja intervala QT prišlo pri inhibiciji CYP34A, ko se terfenadin ni pretvoril v feksofenadin. Visokih odmerkov antihistaminikov druge generacije tako ne povezujejo s krči, komo, zaviranjem dihalnega centra ali smrtjo (1).

2.1 Antihistaminiki in alergijski rinitis

Pri pacientih z alergijskim rinitisom antihistaminiki učinkovito lajšajo zgodnje simptome alergijskega odziva (kihanje, vzdražen nos,…). Večina antihistaminikov je manj uspešna pri odpravljanju/preprečevanju zamašenega nosu, čeprav se pri nekaterih novejših antihistaminikih (desloratadin, levocetirizin in feksofenadin) izboljša tudi prehodnost nosnih kanalov. Učinkovitejša je sicer kronična terapija, a se antihistaminiki uporabljajo tudi po potrebi ob izbruhu simptomov. Aplikacija je večinoma peroralna, nekateri antihistaminiki pa se aplicirajo tudi nazalno, s pršili za nos (npr. azelastin) (1).

2.2 Alergijski konjunktivitis

Po peroralni aplikaciji antihistaminiki blažijo tudi simptome alergijskega konjunktivitisa. Poleg peroralne aplikacije so na voljo oftalmični pripravki (npr. olopatadin, emedastin), ki imajo to prednost, da učinek nastopi bistveno prej kot pri peroralnih antihistaminikih (1).

2.3 Alergijske dermatoze

Peroralni antihistaminiki se uporabljajo predvsem za lajšanje srbečice pri terapiji alergijskih dermatoz. Nekoč so pri hujših oblikah srbečice, npr. ko je ta povzročala nespečnost, predpisovali antihistaminike prve generacije, predvsem zaradi sedativnega učinka na centralni živčni sistem (5).

3 GLUKOKORTIKOIDI

Za razliko od antihistaminikov, ki lajšajo alergijsko reakcijo, glukokortikoidi predstavljajo skupino preventivnih zdravilnih učinkovin. Na molekularnem nivoju izzovejo učinek po vezavi na glukokortikoidni receptor, ki se prvotno nahaja v citosolu. Kompleks med receptorjem in glukokortikoidom pa nato preide v jedro ali interagira s transkripcijskimi faktorji v citoplazmi. V jedru kompleks deluje kot promotor genov, ki kodirajo protivnetne proteine in zavre transkripcijo vnetnih genov. Že iz samega mehanizma je jasno, da učinek ne nastopi takoj, v najboljšem primeru šele nekaj ur po vnosu (6).

Glukokortikoide delimo na prvo in drugo generacijo glede na biološko razpoložljivost. Prva generacija (primeri: flunizolid, triamcinolon, beklometazon, budezonid) ima večjo biološko razpoložljivost (nad 30 %), medtem ko ima druga generacija (flutikazon propionat, flutikazon furoat, ciklezonid, mometazon) majhno biološko razpoložljivost (pod 1 %). V primeru absorpcije se glukokortikoidi druge generacije hitro metabolizirajo. Velika biološka razpoložljivost in omejen metabolizem prvega prehoda lahko povzroči sistemske učinke, ki so pri terapiji alergij neželeni (7).

3.1 Glukokortikoidi in alergijski rinitis

Pri terapiji zmernega do hudega alergijskega rinitisa imajo zelo pomembno vlogo glukokortikoidi, in sicer predvsem učinkovine iz druge generacije. Učinki nastopijo v nekaj urah oz. enem dnevu, za maksimalen učinek pa se priporoča vsakodnevna aplikacija. Zelo učinkovito odpravijo simptome rinitisa (kihanje, srbenje nosu), tudi zamašen nos, kjer so antihistaminiki pogosto neučinkoviti. V uporabi so predvsem glukokortikoidi druge

generacije, ki se jih aplicira nazalno (razpršila za nos), zato so neželeni sistemski učinki redki tudi v primeru pacientov, ki prejemajo glukokortikoide več kot eno leto. V splošnem veljajo glukokortikoidi druge generacije ob nazalni aplikaciji za zelo varne učinkovine in učinkovitejše od antihistaminikov. Stranski učinki so lahko suh nos, razdražljiva nosna sluznica, glavobol in krvavitve iz nosu, posebno ob suhem zraku. Nekatere študije so pokazale, da lahko ob daljšem jemanju (več kot 1 leto) glukokortikoidi pri otrocih upočasnijo rast. Glukokortikoidi sicer niso primerni za profilaktično zdravljenje blagega sezonskega alergijskega rinitisa.

V primeru, da je alergijski rinitis ali alergijski kontaktni dermatitis neobvladljiv z lokalnimi glukokortikoidi, je možna tudi sistemska aplikacija (npr. metilprednizolon). Za sistemsko aplikacijo se priporoča peroralni vnos, medtem ko odsvetujejo intramuskularne injekcije. Možni neželeni učinki ob daljšem (več kot 6 mesecev) jemanju sistemskih glukokortikoidov so pridobivanje teže, lipodistrofija, diabetes, dislipidemija, povišan krvni tlak in srčno-žilni zapleti (7).

3.2 Glukokortikoidi in alergijski konjunktivitis

Uporaba glukokortikoidov pri alergijskem konjunktivitisu je omejena na primere, ko konjunktivitisa ne moremo obvladovati z drugimi zdravili. Klasični glukokortikoidi namreč povzročajo številne neželene učinke, kot so povišan intraokularni tlak, poslabšanje glavkoma, nastanek katarakt, povečana verjetnost infekcij itd. Glukokortikoid, ki se ga najbolj priporoča pri zdravljenju alergijskega konjunktivitisa, je loteprednol etabonat v obliki kapljic za oko. Slednji je ester, ki ga esteraze, prisotne v očesu, cepijo do neaktivne kisline, zato je učinek loteprednol etabonata zelo lokalen in z manjšim izražanjem prej navedenih neželenih učinkov (8).

3.3 Glukokortikoidi in alergijski dermatitis

Lokalno aplicirani glukokortikoidi so učinkovite zdravilne učinkovine tudi pri alergijskem kontaktnem dermatitisu (9). Nekateri neželeni učinki po dolgotrajnejši uporabi glukokortikoidov so tanjšanje kože zaradi zaviranja sinteze keratina, zmanjšanja proliferacije fibroblastov in motenega metabolizma kolagena v dermisu ter atrofija kože. Tudi v primeru neobvladljivega alergiskega kontaktnega dermatitisa je možna sistemska aplikacija glukokortikoidov (10, 11).

4 LEVKOTRIENSKI ANTAGONISTI

Levkotrieni so lipidni vnetni mediatorji, ki nastanejo iz arahidonske kisline po 5-lipooksigenazni poti. Predvsem levkotrieni iz razreda LTB4 in cisteinil levkotrieni (LTC4, LTD4 in LTE4 s skupno oznako CysLT) imajo pomembno vnetno vlogo v zgornjih dihalih. CysLT med zgodnjo fazo odgovora na antigen sproščajo mastociti in bazofilci, v poznejši fazi pa eozinofilci in makrofagi. Sproščanje CysLT povzroča kontrakcijo gladkih mišic dihalnih poti, pospešeno nastajanje mukoze, edem in povečan upor dihalnih poti (12). Privabljajo in aktivirajo tudi druge celice imunskega sistema, predvsem eozinofilce (13).

Antilevkotrienske učinkovine delimo na dve skupini:

- Antagoniste na cisteinil levkotrienskem receptorju, ki z vezavo na levkotrienski receptor blokirajo fiziološki odziv na sproščene levkotriene. V to skupino sodijo zafirlukast, montelukast in pranlukast.
- Zaviralce sinteze levkotrienov oz. zaviralce 5-lipooksigenaze, s čimer zaviramo nastajanje levkotrienov. V to skupino sodi zileuton (12, 14).

4.1 Montelukast

Antagonisti na cisteinil levkotrienskem receptorju so se izkazali kot učinkoviti pri zdravljenju astme, in ker gre pri alergijskem rinitisu za podobne vnetne mehanizme, imajo vlogo tudi pri zdravljenju slednjega. Za terapijo alergijskega rinitisa je sicer registriran le montelukast, ki po peroralni aplikaciji uspešno lajša simptome rinitisa, kot so kihanje, srbeč in zamašen nos. Učinki monoterapije z montelukastom so sicer manjši kot pri monoterapiji z antihistaminiki ali lokalnimi glukokortikoidi, a so ob sočasni terapiji s prvimi ali drugimi aditivni (15, 16).

Montelukast se načeloma smatra za varno učinkovino z malo neželenimi učinki tudi pri profilaktičnem zdravljenju, vendar nekatere novejše študije povezujejo montelukast z dokaj resnimi psihiatričnimi motnjami (anksioznost, agresija, nespečnost, halucinacije, depresija …) (15, 16).

5 STABILIZATORJI MASTOCITOV

Ta skupina zdravilnih učinkovin, v katero sodijo kromglikat, nedokromil in lodoksamid, zavre sproščanje histamina, levkotrienov, prostagladinov in ostalih vnetnih mediatorjev iz senzibiliziranih mastocitov. Lodoksamid, ki je registriran v Sloveniji, se uporablja v obliki kapljic za oko za zdravljenje alergijskega konjunktivitisa. Neželenih učinkov ima lodoksamid malo oziroma so le-ti blagi, vendar je učinkovit le kratek čas, zato je potrebna aplikacija večkrat na dan (17).

6 NAZALNI DEKONGESTIVI

Nazalne dekongestive delimo na peroralne in lokalne. Dekongestivi iz obeh skupin stimulirajo α-adrenergične receptorje, kar sproži vazokonstrikcijo, ki hitro sprosti nosne kanale, a nima vpliva na srbeč nos, kihanje in sekrecijo (17).

Lokalne dekongestive delimo na dve skupini: simpatomimetične amine (efedrin, fenilefrin) in derivate imidazolina (nafazolin, oksimetazolin, tetrahidrozolin, ksilometazolin). Uporaba lokalnih dekongestivov je priporočljiva ob močni obstrukciji nosnih kanalov. Učinek nastopi takoj oz. hitreje kot pri peroralnih dekongestivih, a se smejo uporabljati le za krajši čas (npr. pri nafazolinu največ 5 dni) (17).

Med učinkovine, ki jih uvrščamo med peroralne dekongestive, sodijo psevdoefedrin, efedrin in fenilpropanolamin. Obstajajo tudi razne kombinacije peroralnih dekongestivov z antihistaminiki druge generacije (17).

Tako lokalni kot peroralni dekongestivi niso priporočeni za paciente, ki imajo kardiovaskularne bolezni, hipertenzijo, diabetes ali glavkom. Nekateri možni neželeni učinki so še anksioznost, nespečnost, glavobol, tahikardija in hipertenzija. Dekongestivi sicer lahko interagirajo z zaviralci monoamin oksidaze, tricikličnimi antidepresivi in beta blokatorji (17, 18).

7 NAZALNI ANTIHOLINERGIKI

Antiholinergiki izzovejo učinek z blokiranjem muskarinskih receptorjev za acetilholin. Ker gre za kvarterne amonijeve soli, absorpcije praktično ni, zato izostanejo sistemski učinki. Za lajšanje rinoreje se priporoča nazalna aplikacija ipratropijevega bromida, ki učinkovito ustavi izcejanje iz nosu. V uporabi so tudi kombinacije z lokalnimi dekongestivi (18).

8 ADRENALIN

V primeru hude anafilaktične reakcije, npr. anafilaktična reakcija pri alergijah na hrano, se priporoča intramuskularna aplikacija adrenalina. Ta zavre periferno vazodilatacijo, zmanjša edem, dilatira dihalne poti, poveča krčljivost srca in zavira sproščanje histamina in levkotrienov (19,20).

9 SKLEP

Antihistaminiki so zdravila izbora pri blagih oblikah alergijskega rinitisa in konjunktivitisa ter kot sočasna terapija z lokalnimi glukokortikoidi ob težjih alergijah. Za hiter nastop delovanja pri alergijskem rinitisu oziroma konjunktivitisu so na voljo nazalna pršila oziroma kapljice za oko. Lajšajo tudi srbečico pri alergijskih dermatozah.

Antihistaminiki so slabši pri odpravljanju zamašenega nosu, zato se v tem primeru lahko kombinirajo z dekongestivi.

Dekongestivi so najučinkovitejši za hitro odpravljanje zamašenega nosu, vendar je njihova uporaba časovno omejena. Poleg tega lahko dekongestivi izzovejo več neželenih učinkov oz. interagirajo z več učinkovinami, zato moramo biti pazljivi pri njihovi uporabi.

Lokalni glukokortikoidi so zdravila izbora pri težjih oblikah alergijskega rinitisa. V kolikor ni ustrezne odzivnosti na lokalne glukokortikoide, se uporabljajo tudi peroralni glukokortikoidi, vendar je v tem primeru večja verjetnost za neželene učinke.

Zaradi neželenih učinkov je potrebna večja pazljivost pri zdravljenju alergijskega konjunktivitisa s kapljicami za oko z glukokortikoidi. Priporoča se uporaba novejših glukokortikoidov (loteprednol etabonat) in še to le v primeru, ko z drugimi zdravilnimi učinkovinami ne obvladamo alergijskega konjunktivitisa.

Levkotrienski antagonisti imajo drugačen mehanizem delovanja kot antihistaminiki ali glukokortikoidi, zato je lahko učinek aditiven in se jih uporabljajo kot sočasna terapija z omenjenima skupinama učinkovin.

Stabilizatorji mastocitov se uporabljajo pri zdravljenju alergijskega konjunktivitisa (lokalno – kapljice za oko). Imajo malo stranskih učinkov, a je njihov protivnetni učinek šibak in traja relativno kratek čas.

Lokalni antiholinergiki so zelo uporabni za lajšanje rinoreje.

Intramuskularna aplikacija adrenalina je priporočena terapija pri anafilaktični reakciji.

10 LITERATURA

1. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(6): 1139-1150.
2. Church M, Church D. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 58(3): 219-224.
3. Van Schoor J. Antihistamines: A brief review. S Afr Pharm J 2012; 75(8): 23-30.
4. Ellis Anne K, Day James H. Second- and third-generation antihistamines in the treatment of urticaria. Dermatol Ther 2008; 13(4): 327-336.
5. Ohsawa Y, Hirasawa N. The antagonism of histamine H1 and H4 receptors ameliorates chronic allergic dermatitis via anti-pruritic and anti-inflammatory effects in NC/Nga mice. Allergy 2012; 67(8): 1014-1022.
6. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Clin Exp Immunol 2009; 158(2): 164–173.
7. Houmann Petersen T, Agertoft L. Corticosteroids for Allergic Rhinitis. Curr Treat Options Allergy 2016; 3(1): 18–30.
8. Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. Acta Ophthalmol 2012; 90(5): 399-407.
9. Cohen DE, Heidary N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. Dermatol Ther 2004; 17(4): 334-40.
10. Rashid RS, Shim TN. Contact dermatitis. BMJ 2016; 353: i3299.
11. Schafer-Korting M, Kleuser B, Ahmed M, Holtje HD, Korting HC. Glucocorticoids for Human Skin: New Aspects of the Mechanism of Action. Skin Pharmacol Physiol 2005; 18(3): 103-14.
12. Cobanoglu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of Leukotriene Antagonists and Antihistamines in the Treatment of Allergic Rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13(2): 203-208.
13. Diamant Z, Mantzouranis E, Bjermer L. Montelukast in the treatment of asthma and beyond. Expert Rev Clin Immunol 2009; 5(6): 639-658.
14. Nathan R. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: A critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90(2): 182-190.
15. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(6): 949-955.
16. Çobanoğlu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of Leukotriene Antagonists and Antihistamines in the Treatment of Allergic Rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13(2): 203-208.
17. Corey J, Houser S, Ng BA. Nasal congestion: A review of its etiology, evaluation, and treatment. Ear Nose Throat J 2000; 79(9): 690-3, 696, 698.
18. Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(5): 1049-1062.
19. Sichere SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(2): 291-307.
20. Soar J et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions—Guidelines for healthcare providers. Resuscitation 2008; 77(2): 157-169.

OBVLADOVANJE ALERGIJ V NOSEČNOSTI

Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., svet.

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani in Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

1 UVOD

Alergijske bolezni so kronične narave, pojavljajo se pogosto in le redko so dokončno ozdravljive. Bolnice z alergijsko boleznijo, ki zanosijo, in nosečnice, ki zbolijo na novo, praviloma potrebujejo ustrezno zdravljenje tudi v nosečnosti (1). Zdravljenje obsega izogibanje alergenom, zdravljenje z zdravili in zdravstveno vzgojo. Za dobro razumevanje in uspešno načrtovanje poteka zdravljenja je nujno potrebno poznavanje fizioloških sprememb med nosečnostjo.

2 FIZIOLOŠKE SPREMEMBE MED NOSEČNOSTJO

Nosečnost spremeni materino telo. Njena adaptacija je anatomska, fiziološka, biokemična in duševna (2, 3). Hormoni iz trofoblastnih celic posteljice vplivajo na vse organske sisteme, na prerazporeditev telesnih tekočin in vzpostavi se nov feto-maternalni obtok. Spremembe so največje v srčno-žilnem sistemu, dihalih, sečilih in pri presnovi vode.

Ker je razvijajoči plod semialograft in se genetsko razlikuje od materinih tkiv, se v nosečnosti spremenijo nekatere značilnosti materinega imunskega odziva. Posteljica deluje kot imunološka pregrada med materjo in plodom in ustvarja imunološko privilegirano mesto. V primerjavi z drugimi plodovimi celicami, trofoblastne celice ne izražajo klasičnih molekul MHC (razred I, HLA-A in HLA-B). Predvideva se, da jih ta odsotnost varuje pred materinimi celicami NK (celice naravne ubijalke), ki bi prepoznale plodove HLA-A in HLA-B molekule kot tuje. Po drugi strani pa trofoblastne celice izražajo atipične molekule HLA-E in HLA-G in dodatno preprečujejo delovanje celic NK matere, ki sicer uničujejo celice z neizraženimi molekulami MHC razreda I. Plodovi regulatorni limfociti T (”supresorski” limfociti T) inhibirajo materine citotoksične limfocite T z zaviranjem odziva na interlevkin 2 (4). V drugem trimesečju nosečnosti je zmanjšan tudi odgovor celic pomagalk tipa Th1, kar lahko pojasni izboljšanje klinične slike pri nekaterih avtoimunih boleznih, kot so revmatoidni artritis, multipla skleroza in avtoimuni tiroiditis (4). Ob tem naj bi deloval imunosupresivno tudi sam progesteron, ki spremeni izražanje nekaterih citokinov.

2.1 Fiziološke spremembe dihal

Nosečnost vpliva na dihala. Sluznica zgornjih dihal je zaradi povečanega volumna krvi in razširjenih žil močno prekrvljena in edematozna. Zato lahko prihaja do slabše prehodnosti nosu in pogostejših krvavitev. Zaradi edema glasilk se lahko spremeni tudi glas (5).

Z naraščanjem minutnega volumna srca se stopnjuje ventilacija in pretok krvi skozi pljuča. Minutna ventilacija nosečnice v mirovanju se poveča predvsem kot posledica delovanja progesterona, ki deluje na centralni živčni sistem kot dihalni stimulus. Dihalni volumen se zveča do 40 % in postopno narašča frekvenca dihanja. Nosečnica hiperventilira in lahko je prisoten tudi občutek dispneje. Dispneja in hiperventilacija izzvenita v 24 do 48 urah po porodu.

Blago respiratorno alkalozo, zaradi fiziološkega znižanja delnega tlaka ogljikovega dioksida, telo uravnava z znižanjem serumske koncentracije hidroksikarbonata in ledvice kompenzacijsko izločajo bikarbonat (2, 3).

Zaradi povečane maternice se zmanjša funkcionalna rezidualna kapaciteta, ne spremenita pa se forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdiha (FEV1) in največji pretok med izdihom (PEF).

Parcialni tlak kisika v popkovnični veni ne more nikoli preseči parcialnega tlaka kisika v materini krvi. Plod zato tolerira takšno fiziološko stanje z različnimi kompenzacijskimi mehanizmi (3). Plodov hemoglobin ima v primerjavi z odraslo osebo večjo afiniteto za vezavo kisika in koncentracija plodovega hemoglobina je za 15 do 20 % večja, kar povečuje oksiformno kapaciteto plodove krvi. Prav tako zna usmeriti pretok krvi v vitalne organe, predvsem v možgane (”brain sparing” efekt). Vendar imajo ti mehanizmi omejeno sposobnost kompenziranja in hipoksemija veliko hitreje ogrozi plod kot mater. Že majhno zmanjšanje parcialnega tlaka kisika v krvi matere zaradi akutnega poslabšanja astme pomeni pomembno zmanjšanje oksigenacije ploda.

3 ZDRAVLJENJE ALERGIJSKIH BOLEZNI V NOSEČNOSTI

Osnovni ukrep je izogibanje alergenom in ustrezna informiranost nosečnice o možnostih izogibanja (1). Pri nekaterih alergijskih boleznih je učinkovito izogibanje enostavno (na primer: anafilaksija). Če je alergen dobro znan, se mu ni težko izogniti. Večini vdihanih alergenov pa se je skoraj nemogoče izogniti v celoti.

V nosečnosti specifične imunoterapije, z vnosom postopno naraščajočih odmerkov alergena v obliki podkožnih ali sublingvalnih odmerkov, ne uvajamo. Specifična imunoterapija, uvedena že pred nosečnostjo in ki poteka brez zapletov, je varna tudi v nosečnosti (1).

Na splošno so protialergijska zdravila varna za plod. Na prvem mestu svetujemo nosečnici lokalno aplikacijo zdravilnih učinkovin.

3.1 Astma

Astma zapleta potek nosečnosti v 4 do 9 %. Povezana je z večjim deležem prezgodnjih porodov v 6 do 18 %, z zastojem rasti ploda v 2 do 15 % in s hipertenzijo v 8 do 15 %. Med bolnicami je tudi večji delež porodov s carskim rezom. Čim slabše je astma urejena, tem večja je verjetnost za neugoden izid nosečnosti (3).

Med nosečnostjo velja pravilo tretjin: pri eni tretjini nosečnic se astma izboljša, pri eni tretjini ostane nespremenjena in pri eni tretjini postane težje vodljiva (6). Klinična slika se večinoma poslabša med 24. in 36. tednom nosečnosti. Življenjsko ogrožajoče poslabšanje astme pa je v nosečnosti zelo redko. V prvih mesecih po porodu se pri 75 % žensk aktivnost astme vrne na stopnjo pred nosečnostjo.

Večina nosečnic ima diagnozo astme postavljeno že pred nosečnostjo. Vodenje astme priporočamo po ”stopni urejenosti” (Preglednica 1) (3). Pri nosečnici z neurejeno astmo vedno preverimo komplianco z zdravljenjem, možnost bruhanja in prisotnost drugih alergijskih bolezni.

***Preglednica 1**. Ocena urejenosti astme (prirejeno po 3).*

	Simptomi ali raba olajševalca	***Poslabšanje astme***	***Astma ob naporu***	***Nočna astma***
Urejena	*Izjemoma ≤ 2x/teden*	*Izjemoma*	*Izjemoma*	*Izjemoma*
Delno urejena	*3-6x/teden*	*Redko*	*Redko*	*> 2x/mesec*
Neurejena	*Vsak dan*	*Pogosto*	*Pogosto*	*>1x/teden*

Zdravljenje astme naj bo pri nosečnici urejeno tako, da je pričakovana korist (urejena astma in ugoden izid nosečnosti) večja od tveganja za povzročitev škode materi in plodu (7). Zato velja, da je za nosečnico z astmo varneje prejemati zdravila zoper astmo kot pa jih opustiti s tveganjem, da se pojavijo simptomi astme in poslabšanje (3, 7).

Večina nosečnic razume farmacevtska navodila ”da zdravila ni priporočljivo jemati” kot ”zdravilo ni varno” in razmišljajo o samovoljnem zmanjševanju odmerka zdravil, o opustitvi zdravljenja ali celo o prekinitvi nosečnosti. Retrospektivne analize so pokazale dober varnostni profil tako za inhalacijske glukokortikoide kot tudi za antilevkotriene in bronhoselektivne agoniste beta 2 adrenergičnih receptorjev, ki tako omogočajo varno zdravljenje v nosečnosti.

Zdravilo izbora za zdravljenje novoodkrite blage astme so inhalacijski glukokortikoidi v srednje velikem odmerku. Budezonid (FDA kategorija Bm/C) in flutikazon (FDA kategorija C) imata v priporočenih odmerkih zelo majhen sistemski učinek. Budezonid je zdravilo izbire tudi za nosečnice, ki zaradi astme še niso bile zdravljene in uvajamo inhalacijski glukokortikoid prvič med nosečnostjo.

Antilevkotriene največkrat uporabljamo kot monoterapijo pri bolnikih z blago astmo. Če zdravljenje astme začnemo med nosečnostjo, potem se za antilevkotrien ne odločimo. Če pa je imela bolnica pred nosečnostjo astmo dobro urejeno ob uporabi antilevkotriena, zdravila ne ukinjamo. Dodatek antilevkotriena koristi bolnicam, ki imajo ob prejemanju inhalacijskega glukokortikoida v velikem dnevnem odmerku astmo še vedno neurejeno. Med antagoniste

levkotrienskih receptorjev uvrščamo montelukast (FDA kategorija Bm) in zafirlukast (FDA kategorija Bm) (8).

Bronhoselektivne agoniste beta 2 adrenergičnih receptorjev (salbutamol, FDA kategorija Cm; terbutalin, FDA kategorija Bm) predpisujemo podobno kot antilevkotriene kot dodatek k inhalacijskemu glukokortikoidu, če je zdravilo dobro vplivalo na izboljšanje bolezni že pred nosečnostjo, ali če nosečnica nima urejene astme pri srednjem odmerku inhalacijskega glukokortikoida.

Ker vplivajo na kontraktilno sposobnost uterusa v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, lahko učinkujejo kot zaviralci prezgodnjega poroda. Veliki odmerki na koncu nosečnosti lahko motijo začetek normalnega poroda, ker inhibirajo vpliv prostaglandinov na gladkomišične celice miometrija. Agonisti beta 2 adrenergičnih receptorjev veljajo za varne učinkovine za uporabo med nosečnostjo in ne zvečujejo incidence prirojenih razvojnih nepravilnosti (8).

Uporaba antitusikov, mukolitkov in ekspektoransov pri astmi ni strokovno utemeljena.

3.2 Alergijski rinokonjuktivitis

Značilni simptomi so epizode kihanja, voden izcedek iz nosu, občasna zamašenost nosu ter srbež in solzenje oči (1). Po trajanju ločimo občasni in trajni rinitis, glede na vpliv na kakovost življenja pa ga opredelimo kot blago, zmerno ali težko obliko rinitisa.

Blage oblike občasnega alergijskega rinitisa zdravimo z antihistaminiki v lokalni ali sistemski aplikaciji. Pri zmernih do težkih oblikah občasnega alergijskega rinitisa in pri blagem trajnem alergijskem rinitisu sta terapevtski možnosti antihistaminik ali nosni glukokortikoid. Za zmerno do težko obliko alergijskega rinitisa pa je zdravilo izbire nosni glukokortikoid. Pri konjunktivitisu dodamo lokalni ali sistemski antihistaminik ali stabilizator mastocitov (lodoksamid ali olopatanol) v očesnih kapljicah.

Za antihistaminik prve generacije klemastin velja, da dosedanje raziskave niso opisale škodljivega učinka na plod (8). Zaenkrat tudi ni opisan škodljivi učinek dimetindena na plod. Tudi za antihistaminik druge generacije cetirizin in loratadin, poskusi na živalih niso pokazali teratogenega delovanja pri odmerkih, ki so bili od 150 do 220-krat večji od največjih dovoljenih odmerkov pri človeku (8). Desloratadin je aktivni metabolit loratadina. V dostopni literaturi in teratogenih bazah ni dovolj podatkov o uporabi v nosečnosti.

Zaradi sedacije večinoma antihistaminikov prve generacije v nosečnosti ne uporabljamo. Najustreznejša antihistaminika sta tako cetirizin in loratadin iz druge generacije.

Za novejše generacije antihistaminikov (feksofenadin, levocetirizin, desloratadin) je podatkov o varnosti zaenkrat še vedno premalo, zato njihovo uporabo v nosečnosti odsvetujemo.

3.3 Urtikarija

Urtikarija je pogosta kožna bolezen z značilnim srbečim, nekaj ur trajajočim izpuščajem. Z izpuščajem se pojavi tudi oteklina mehkih tkiv, na primer angioedem ustnic ali jezika.

Klinični potek urtikarije se v nosečnosti večinoma izboljša, verjetno zaradi fiziološko povečanih koncentracij steroidnih hormonov. Kljub temu je najpogostejša kožna bolezen v nosečnosti.

Osnova zdravljenja urtikarije v nosečnosti so peroralni antihistaminiki, loratadin in cetirizin (1). Uporaba terapevtskih odmerkov antihistaminikov je upravičena, če je zdravilo potrebno za zmanjšanje simptomov. Antihistaminiki ne odpravijo urtikarije takoj, večinoma pa umirijo srbež do znosne mere, v nekaj urah do nekaj dneh. Če se urtike pojavijo nenadoma ali do eno uro po izpostavljenosti alergenu (pik žuželke, zdravila, hrana), nosečnico napotimo na urgentni pregled in jo opazujemo najmanj eno uro. Če v tem času ne razvije kliničnih znakov anafilaksije, lahko zaključimo, da gre za urtikarijo kot izolirano kožno prizadetost.

4 SKLEP

Zdravljenje alergijskih bolezni v nosečnosti se ne razlikuje bistveno od njihovega zdravljenja v splošni populaciji. Astma v nosečnosti naj bo urejena in za njeno vodenje velja priporočilo po ”stopnji urejenosti”. V nosečnosti uporabljamo zdravila, ki so na tržišču že dlje, zato je za njih dostopnih več podatkov o varnosti jemanja. Lokalna uporaba ima prednost pred sistemskim zdravljenjem. Od inhalacijskih glukokortikoidov je zdravilo izbire budezonid, med kratkodelujočimi bronhodilatatorji salbutamol in med antihistaminiki imata prednost cetirizin in loratadin.

5 LITERATURA

1. Zidarn M, Geršak K, Bajrović N, Lučovnik M, Jošt M, Novak Ž, Košnik M. Zdravljenje alergijskih bolezni takojšnje preobčutljivosti v nosečnosti. Zdrav Vestn 2011; 80: 529-537.
2. Geršak K. Fiziologija normalne nosečnosti. V: Kobal B. Izbrana poglavja iz ginekološke in perinatološke propedevtike. Medicinski razgledi, 2012; 79-84.
3. Geršak K, Škrget Kristan S, Košnik M. Nosečnost in astma. Zdrav Vestn 2009; 78: 564-569.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Williams Obstetrics. McGraw-Hill, 2014; 107-135.
5. Takač I, Geršak K. Ginekologija in porodništvo. Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, 2016: 402-411.
6. Stenius-Aarniala B, Piirila P, and Teramo K. Asthma and pregnancy: A prospective study of 198 pregnancies. Thorax 1988; 43: 12-18.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 475-480.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Lippincott Williams Wilkins, 2009.

RAZLIČNI PRISTOPI ZA OBVLADOVANJE ZNAKOV IN SIMPTOMOV ALERGIJ – SVETOVANJE V LEKARNI

Vesna Farič Tuš, mag. farm., spec.

Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor

1 UVOD

Izraz alergija izvira iz leta 1906, ko ga je uporabil dunajski pediater Clemens von Pirquet in z njim označil »specifično spremenjeno reaktivnost organizma«. Danes je alergija definirana kot imunska preobčutljivost, ki vodi do različnih alergijskih bolezni. Glede na patološke mehanizme povzročitve preobčutljivosti se odločamo za zdravljenje in preventivne ukrepe. Alergija sama ni bolezen, je mehanizem, ki vodi do bolezni. V klinični praksi se lahko alergija izrazi v različnih stanjih, kot so na primer anafilaksija, urtikarija, angioedem, alergijski rinokonjunktivitis, alergijska astma, atopijski dermatitis, preobčutljivostne reakcije za hrano in zdravila. Alergijske reakcije se lahko pojavijo v kateremkoli organu, vendar so najbolj značilne za kožo in sluznice, ki predstavljajo fizično pregrado med organizmom in okoljem. Prvič se lahko z njimi srečamo že kmalu po rojstvu, pogosto v prvih treh mesecih življenja in zelo redko prej. Veliko se jih pojavlja v kronični obliki in jih obvladujemo z ustreznim zdravljenjem, v nekaterih primerih pa lahko izzvenijo spontano tekom življenja (1). Pojavnost alergijskih bolezni je znatno narasla v zadnjih 20 – 30 letih. Še najbolj je zaskrbljujoča povečana pojavnost alergij pri otrocih. Predvidevajo, da je trenutno zaradi alergijskih bolezni prizadete 30 – 40 % svetovne populacije (2). Število alergijskih obolenj narašča in strokovna javnost ocenjuje razsežnost epidemij. Na težo in pogostnost pojavljanja alergijskih bolezni, po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje, vplivajo številni dejavniki, kot so podnebne spremembe, urbanizacija, onesnaženost zraka, spremenjena izpostavljenost alergenom, uničenje naravne flore, razširjanje tujerodnih vrst rastlin in tudi drugi dejavniki.

2 ALERGIJSKE BOLEZNI IN SVETOVANJE FARMACEVTA V LEKARNI

Zaradi obsežnosti pojavljanja alergij se v lekarno ljudje pogosto obrnejo po pomoč za samozdravljenje znakov in simptomov različnih alergijskih bolezni. Lahka dostopnost strokovnih zdravstvenih delavcev v lekarni je vzrok, da smo pogosto vpleteni tudi v prepoznavanje alergijskih bolezni. V takih primerih svetujemo obisk pri zdravniku, ki postavi diagnozo. Po postavljeni diagnozi in prepoznanih alergenih bolniku svetujemo tudi ustrezne preventivne ukrepe, s katerimi preprečimo ali vsaj bistveno ublažimo pojav in potek alergijske bolezni.

V nadaljevanju bomo predstavili alergijske bolezni, s katerimi se najpogosteje srečamo v lekarni, in vlogo zdravstvenih delavcev v lekarni pri njihovem obvladovanju.

2.1 Alergijski rinitis

Alergijski rinitis je vnetje nosne sluznice, ki ga povzroči neustrezen odziv imunskega sistema proti alergenom, kot so cvetni prah, pršice, plesni ali delci kože nekaterih živali, ki pridejo v nos (3). Nekateri bolniki so alergični le za alergene, ki so v okolju omejen čas, zato težave trajajo le nekaj tednov ali mesecev. Primer takega alergena je cvetni prah. To obliko rinitisa imenujemo sezonski alergijski rinitis. Pršice, plesni in alergeni domačih živali so vodilni alergeni, ki povzročajo trajni (celoletni) alergijski rinitis (4). Ista oseba lahko zboli za eno ali drugo obliko rinitisa, ali pa ima kombinacijo obeh. Je zelo pogosta bolezen in je v porastu. V primeru cvetnega prahu se porast pripisuje podnebnim spremembam, širjenju novih vrst rastlin in onesnaženju okolja (5).

Zdravstveni delavci v lekarni morajo znati prepoznati znake in simptome alergijskega rinitisa in jih ločiti od znakov in simptomov običajnega prehlada. Značilni simptomi in znaki alergijskega rinitisa so naslednji:

- nos: voden izcedek, zamašenost, ponavljajoče se kihanje, srbenje,
- oči: voden izcedek, srbenje, preobčutljivost na svetlobo, pordele in vzdražene oči.

Simptomi nastopijo hitro po izpostavitvi alergenu. Za sezonski alergijski rinitis je značilno, da bolniku teče iz nosa, kiha, srbita ga nos in žrelo in se mu solzijo oči. Ker je rinitisu pogosto pridruženo vnetje oči ali konjunktivitis, rečemo bolezni tudi sezonski alergijski rinokonjunktivitis. Bolnik vnetje očesne veznice čuti kot občutek peska v očeh. Če ima bolnik dalj časa zamašen nos ali težko diha skozi nos, mu sluz zateka iz nosu v žrelo, kar ga draži na kašelj ali dela občutek cmoka v žrelu, slabo voha, ima pogosto glavobol, slabo spi, je utrujen in pri delu ni zbran, ima tak bolnik najverjetneje trajni oziroma celoletni alergijski rinitis (4,6). Za navadni prehlad so značilni naslednji znaki in simptomi: solzenje oči, voden do gost izcedek iz nosu, zamašen nos in pogostejše kihanje, blažje oblike glavobola, najprej neproduktivna in nato produktivna oblika kašlja, pogoste in močne bolečine v žrelu, redko povišana temperatura. Simptomi se pojavijo nekaj časa po okužbi in se razvijejo postopoma, trajajo pa običajno 7 – 14 dni. Najpomembnejša razlika med alergijskim rinitisom in navadnim prehladom je torej čas, v katerem izzvenijo simptomi. Pri alergijskem rinitisu trajajo simptomi dokler smo izpostavljeni alergenu (7). Zdravljenje prilagodimo teži bolezni, trajanju simptomov in vplivu bolezni na kvaliteto življenja. Pri samozdravljenju svetujemo tudi nefarmakološke ukrepe kot so izogibanje alergenom in uporaba fiziološke raztopine za izpiranje nosu. Pomembno je vedeti, kdaj cvetijo posamezne alergogene vetrocvetne rastline. Visoka je alergogenost cvetnega prahu breze, cipresovk, trav, oljke, pelina in ambrozije, srednje visoka leske, jesena in jelše. Koristno je spremljati napovedi obremenjenosti zraka s cvetnim prahom (Nacionalni inštitut za javno zdravje, ARSO). V sončnem ali vetrovnem vremenu je v zraku veliko peloda. Največ ga je v zraku tik pred nevihto, malo pa ob deževnem vremenu.

Zdravljenje prilagodimo bolniku, upoštevamo težo bolezni in vodilni simptom alergijske bolezni. Če so izraženi nosni in očesni simptomi, se odločimo za antihistaminik v peroralni obliki, če so težave le z očmi, lahko uporabimo lokalni antihistaminik v kapljicah, ki odpravlja pordele, srbeče oči z vodnim izcedkom in je učinkovit pri lajšanju zbadanja v očeh (4). Za preprečevanje in nadzor izraženosti simptomov se lahko sistemske antihistaminike uporablja tudi profilaktično, vsaj teden dni pred pričakovanim pojavom simptomov ali čim prej po izpostavljenosti alergenu. Sistemski antihistaminiki odpravljajo simptome kot so srbenje, kihanje, konjunktivitis in rinoreja, ne odpravljajo pa zamašenosti nosu (7). Lahko se uporabljajo redno ali le po potrebi. Lokalni antihistaminik v kapljicah za oči se lahko uporablja le po potrebi. Največkrat zaznan neželen učinek po peroralni uporabi antihistaminikov pri nekaterih bolnikih je sedacija. Bolnikom, pri katerih se pojavi nespečnost, svetujemo jemanje zvečer. Pri težki obliki rinitisa je potrebno uvesti lokalni nosni glukokortikoid redno in občasno dekongestiv (4). Dekongestivi so priporočljivi pri zamašenem nosu. Sistemsko delujoči simpatikomimetiki delujejo vazokonstriktorno, zato je potrebna pri določenih bolnikih previdnost (bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, hudo ishemično boleznijo srca, hipertiroidizmom, sladkorno boleznijo). Lokalna uporaba na nosni sluznici je zaradi možnosti medikamentoznega rinitisa omejena na 5-7 dni. Lokalni nosni glukokortikoidi imajo močno protivnetno delovanje in blažijo simptome, kot so kihanje, srbenje, rinoreja in kongestija ter vplivajo ugodno tudi na voh. Optimalen učinek se pojavi v tednu dni zato niso najbolj primerni za občasni alergijski rinitis, so pa najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje tega obolenja, predvsem ob redni uporabi (7). Pomembna je pravilna uporaba pršilnika in predhodno čiščenje nosu s fiziološko raztopino, zato je tu na mestu svetovalna vloga farmacevta ob izdaji. Zdravnik lahko pri težkih oblikah rinitisa uvede kratkotrajno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi (metilprednizolon 16-32 mg dnevno, 1-3 dni), pri čemer bolnika opozorimo na neželene učinke. Kadar bolezni ni mogoče obvladovati in ustrezno nadzorovati s kombinacijo antihistaminika v peroralni obliki, lokalnim nosnim glukokortikoidom in lokalnim antihistaminikom za oči ter občasno uporabo dekongestiva, razmislijo o uvedbi specifične imunoterapije (4). Specifična imunoterapija se izvaja le za nekatere dobro diagnosticirane alergije. Njen cilj je vzročno zdravljenje. Po nekaj letnem zdravljenju, naj bi dosegli toleranco na alergen, pri čemer dodatno farmakološko zdravljenje ni več potrebno. Imunoterapija ni učinkovita pri bolnikih, ki so alergični za večje število nesorodnih vrst cvetnega prahu. Za učinkovitost specifične imunoterapije je pomembna dobra komplianca bolnika.

Z zdravljenjem alergijskega rinitisa se zmanjša tudi verjetnost razvoja astme oziroma se izboljša njena urejenost, če je že prisotna (6). Bolnikom z alergijskim rinitisom, ki kadijo, svetujemo prenehanje oziroma vsaj zmanjšanje kajenja. Samozdravljenja alergijskega rinitisa ne izvajamo, če trajajo težave več kot en teden. Ne izvajamo ga tudi v primeru, če so drugi spremljajoči simptomi neprehodnost nosu brez izcedka, izguba voha, gost zelen ali rumen izcedek iz nosu, krvavitev iz nosu, bolečine v ušesu in težko dihanje. K zdravniku napotimo nosečnice in doječe matere, otroke, mlajše od 12 let in ljudi, starejše od 60 let. Pozorni smo tudi če bolnik že boleha za astmo in kako sama bolezen vpliva na njegovo kakovost življenja.

Če simptomi oslabijo sposobnost vsakodnevnih opravil in motijo spanec, bolniku svetujemo obisk pri zdravniku (7).

2.2 Alergija za hrano

Alergija za hrano je pogostejša pri otrocih, kritično obdobje za razvoj je zgodnje otroštvo in najvišja pogostnost je v prvem letu starosti. Najpogostejše so alergije na mleko in jajca; več je alergij na sadje kot na zelenjavo. V prvem letu je prepustnost nezrele kože in sluznic za snovi iz zunanjega okolja večja, zato je, zlasti pri otrocih z atopijskim dermatitisom, možno, da se alergija za hrano pojavi zaradi senzibilizacije, ki jo sproži vnos antigena iz hrane preko kože (8). Pri težjih oblikah atopijskega dermatitisa je pogostnost alergije za hrano zelo visoka (69 %). Raziskave pri odraslih niso pokazale jasne povezave med alergijo za hrano in atopijskim dermatitisom (9). Šele v 4. letu se vzpostavi popolna barierna zaščita sluznice prebavil in normalna prebava hrane, kar zmanjša vnos intaktnih beljakovin preko sluznice. Alergija skoraj vedno izzveni do tretjega leta starosti, če upoštevamo dietne omejitve. Kažejo se s prizadetostjo kože, dihal (astmatični napadi, laringitis) in prebavil (počasnejša rast, gastro-ezofagealni refluks, zaprtje/driska). Po 6. letu starosti prehranske alergije prevzamejo značilen potek kot pri odraslih, ko prevladujejo alergije za hrano rastlinskega izvora, zlasti na arašide, oreščke, pšenično moko in sojo, le redko se na novo pojavi alergija na mleko in jajca. Prevladujoče alergije na alergene živalskega izvora pa so alergije na morske ribe, rake in školjke. Alergije v odrasli dobi so praviloma dolgotrajne in pogosto doživljenjske, v klinični sliki pa prevladujejo simptomi prizadetosti prebavil. Več kot polovica ljudi, senzibiliziranih na pelode, v nekaj letih razvije tudi alergijo na določena živila rastlinskega izvora zaradi t.i. navzkrižnih alergij, ki so posledica podobnosti v strukturi beljakovin pelodov in beljakovin v sadju ali zelenjavi. Najtežje alergijske reakcije na hrano so pri mladostnikih. Dietne omejitve matere v času nosečnosti in dojenja se niso izkazale kot uspešne v preventivi razvoja alergij pri otroku. Vse več je dokazov, da lahko vnos antigenov hrane preko kože pri otrocih vodi v alergijo za hrano. Zato pravočasno uvajanje prehrane po prenehanju dojenja ali hranjenja z mlečnimi formulami omogoča razvoj oralne tolerance in zmanjša možnost, da pride do senzibilizacije zaradi vnosa alergena hrane preko kože. Edina uspešna terapija pri alergiji za hrano je odstranitev alergena iz prehrane. Specifične imunoterapije za alergene hrane ali učinkovitih postopkov desenzibilizacije za hrano zaenkrat še ni. Pri alergijah za hrano se klinična slika in težavnost alergijske reakcije pri istem bolniku lahko zelo spreminja in ob enakih prekrških po lažjih reakcijah nenadoma, brez opozorilnih znakov, nastopi anafilaktični šok. Tveganje je večje pri posameznikih, ki so reakcijo že preživeli, in tistih, ki imajo dokazano alergijo na arašide ali oreščke in imajo hkrati astmo ali težji atopijski dermatitis. Vsi, ki imajo tveganje za razvoj anafilaktične reakcije, morajo imeti in poznati delovanje intramuskularnega adrenalinskega samoinjektorja. Antihistaminiki in glukokortikoidi pri sistemskih alergijskih reakcijah s prizadetostjo dihalnih poti in srčno-žilnega sistema niso učinkoviti (8). Med živili so pri otrocih po pogostosti vzrokov anafilaksije na prvem mestu arašidi, sledijo pa drevesni oreščki, mleko, jajca, soja, pšenica, ribe. Pri odraslih sta najpogostejši vzrok pšenica in soja, sledijo jima zelena, mehkužci, drevesni oreščki, arašidi,

ribe in breskve (10). Kadar je vzrok anafilaksije hrana, se pogosto težave začnejo v ustih, s srbežem ustne votline, otekanjem ustnic, prisotne so bolečine v trebuhu, napenjanje, bruhanje, driska in drugi znaki in simptomi anafilaksije. Pri alergiji za hrano se težave vedno pojavijo po obroku (9). Alergijo za hrano moramo ločiti od intolerance za določeno hrano, pri kateri ne gre za alergijo, ampak je vzrok drugje. Zdravstveni delavci v lekarni moramo znati prepoznati možno alergijo za hrano in bolnika napotiti k zdravniku.

2.3 Koprivnica ali urtikarija

Urtikarija (koprivnica) je na kožo omejena bolezen, za katero je značilen pojav urtik (koprivk) in/ali angioedema (11). Mehanizem urtikarije ni v celoti pojasnjen. Ločimo inducibilno obliko, ki jo sprožijo različni fizikalni dejavniki in spontano urtikarijo, ki je idiopatska. Spontana koprivnica je lahko akutna, če traja manj kot 6 tednov ali kronična (12). Akutna urtikarija je precej pogosta. Ocenjujejo, da jo ima vsaj enkrat v življenju 15 - 25 % ljudi. Pri spontani urtikariji urtike nastajajo postopno (več ur ali več dni). Ob tem bolnik nima drugih simptomov. V anamnezi ni jasnega sprožilca. Če ima bolnik samo prizadetost kože, ki se kaže kot akutna urtikarija, te ne smemo obravnavati kot anafilaksijo. Pri anafilaksiji se kožni pojavi, najpogosteje urtike, pojavijo pri skoraj 90 % bolnikov, vendar so hkrati prisotni še drugi simptomi in znaki anafilaksije, ki se začnejo razvijati v minutah po izpostavitvi alergenu. Klinična slika je burna in hitro potekajoča (10). Akutna urtikarija je skoraj v 50 % povezana s prebolevanjem okužbe (virusne okužbe dihal in prebavil, angina…) ali s stresom. Ob koprivnici bolniki pogosto navajajo še druge simptome, ni pa kliničnih znakov prizadetosti drugih organskih sistemov. Spontana urtikarija se zdravi s peroralnimi antihistaminiki. Začetni odmerek je 1 tableta dnevno. V primeru, da ni zadovoljivega učinka, se odmerek lahko poviša na 4 tablete dnevno. V primeru zelo dramatične klinične slike lahko dobi bolnik v urgentni ambulanti 2 tableti antihistaminika hkrati in nadaljuje na 12 ur (12). Kronična urtikarija večinoma traja 1 - 5 let. Odsvetuje se uporaba NSAR, ki lahko poslabšajo klinično sliko. Obstaja vedno več dokazov, da je urtikarija povezana s stresom. Zdravila izbora so nesedativni antihistaminiki H1, ki jih je priporočljivo pri kronični spontani urtikariji jemati stalno in ne samo po potrebi. Če zadovoljivega učinka ne dosežemo, se lahko poveča odmerek na 4-kratni standardni odmerek (11). Pri priporočenih odmerkih H1 antihistaminikov druge generacije so neželeni učinki primerljivi s placebom. Pri zviševanju odmerka za 4-krat pa je sedacija pomembno večja pri levocetirizinu v primerjavi z desloratadinom, istočasno pa je zmanjševanje simptomov pri težjih oblikah urtikarije ob zviševanju dnevnega odmerka bolj učinkovito pri desloratadinu kot levocetirizinu. Nesedativni antihistaminiki H1 druge generacije zmanjšajo učinek histamina na krvne žile in živce, poleg tega pa imajo tudi protivnetno delovanje, katerega mehanizem še ni popolnoma pojasnjen (13). V kolikor tudi s 4-kratnim odmerkom v 4 tednih ne dosežemo remisije, lahko uporabimo dodatna zdravila: ciklosporin A, montelukast in kot najbolj učinkovito monoklonsko protitelo omalizumab (bolnišnična uporaba). Sistemski glukokortikoid se uporablja redko in le za kratko obdobje (11). Zdravstveni delavci v lekarni bolniku v samozdravljenju blažje oblike akutne urtikarije svetujemo antihistaminike (sistemske H1 in

lokalno dimetinden), ki so na voljo brez recepta, in bolnika napotimo k zdravniku, če se stanje ne izboljša, (samozdravljenje lahko traja največ 10 dni) ali takoj, če se stanje še poslabša.

2.4 Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis (AD) je vse bolj pogosta, kronična, močno srbeča dermatoza dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih. Do 80 % otrok z AD lahko pozneje v življenju razvije eno od alergijskih bolezni dihal. Za AD so značilne simetrično razporejene, neostro omejene ekcematoidne spremembe z rdečino, mehurčki in rosenjem v akutni fazi vnetja ter bunčicami, lihenifikacijo, krastami in luščenjem v fazi kroničnega vnetja. Nekateri bolniki imajo blago obliko, ki spontano izzveni do 10. leta starosti. Možna so poslabšanja, ki prizadenejo kožo celega telesa. Koža bolnikov z AD je dovzetna za bakterijske, glivične in virusne okužbe, ki spremenijo osnovno klinično sliko bolezni. Za bolezen je značilno močno izraženo srbenje. Večinoma se bolezen prične okoli tretjega meseca starosti s prizadetostjo kože po licih, na čelu, lasišču, zgornjem delu trupa in po okončinah, medtem ko je koža pod plenicami zdrava. Šolski otroci, mladostniki in odrasli bolniki imajo vneta žarišča v komolčnih in kolenskih jamah, po dorzalnih delih rok, nog in prstih. Terapevtsko je ena od bolj zahtevnih kožnih bolezni (14). Zaradi genetsko pogojenih nepravilnosti v funkciji in sestavi kožne bariere, na katere še ne znamo vplivati, je zelo pomembno, da zmanjšamo vsaj zunanjo obremenitev s škodljivimi vplivi. Svetujemo izogibanje alkalnim milom in umivanje z mili, ki imajo pH blizu vrednosti kislinskega plašča kože (pH 5,5). Po umivanju se je potrebno v nekaj minutah namazati s primernim negovalnim/zaščitnim izdelkom, ki naj ima čim manj dišav in konzervansov, vsebuje pa naj snovi, ki pomagajo pri obnovi vlažnosti in oslabljeni funkciji kože (urea, mlečna kislina, pantenol, maščobne kisline…). Mazanje mora postati rutina tudi v obdobju izboljšanj. Še posebej je pomembna intenzivna in disciplinirana nega v zimskem času ter v hladnem in vetrovnem vremenu. Ob redni uporabi negovalnih izdelkov je dokazano zmanjšana poraba kortikosteroidnih zdravil, tudi izbruhi bolezni so redkejši in blažji. V obdobjih, ko koža ni vneta oziroma bolezen ni močneje poslabšana, priporočamo tudi oljne kopeli (15). Mazilne podlage, ki so primerne za izboljšanje barierne funkcije kože, morajo vsebovati tako oljno kot vodno fazo, saj moramo suhi koži nadomeščati tako vodo kot maščobo. Svetujemo mazila z dodatkom vode ali mastne kreme v obliki emulzije vode v olju. Antihistaminiki se pri zdravljenju AD pogosto uporabljajo, vendar dokazi za njihovo uporabo niso prepričljivi. Koristni so le pri posameznih bolnikih, ki imajo pridruženo urtikarijo, alergijski rinitis ali moten spanec, saj lahko zmanjšajo srbež in izboljšajo spanje. Lokalni kortikosteroidi so učinkovita zdravila za kratkotrajno zdravljenje akutnih poslabšanj AD zaradi svojega protivnetnega, imunosupresivnega in antiproliferativnega delovanja. Zadnje desetletje dobivajo vse večjo veljavo v zdravljenju AD lokalni imunomodulatorji kot sta pimekrolimus in takrolimus. Njuna prednost v primerjavi z lokalnimi kortikosteroidi je, da ne povzročata atrofij kože ali sistemskih neželenih učinkov, zato sta primernejša za uporabo na delih telesa, kjer je koža konstitucijsko tanjša in pri majhnih otrocih. Primerna sta tudi za dolgotrajen režim zdravljenja. Učinkovito zmanjšujeta srbež, pri dolgotrajnem zdravljenju

ublažita progresijo bolezni, zmanjšujeta število sekundarnih okužb in potrebo po zdravljenju z lokalnim kortikosteroidom (16). Zdravstveni delavci svetujemo pri ustrezni negi atopične kože in bolnika napotimo k zdravniku, če opazimo akutna poslabšanja bolezni.

2.5 Alergija za zdravila

Alergija za zdravila je imunski odziv proti zdravilu in spada med preobčutljivostne reakcije po uporabi zdravil. To so nepričakovani neugodni učinki zdravil, ki se pojavijo le pri nekaterih ljudeh, kljub temu da prejemajo pravilen odmerek zdravila. Če je utemeljen sum preobčutljivosti bolnika na določeno zdravilo, tega zdravila zdravnik bolniku ne predpiše, dokler s testiranjem suma diagnoze ne ovrže. Če je diagnoza alergije potrjena, je najbolje, da bolnik tega zdravila nikoli več ne uporabi. Opredeliti se je treba tudi do prenašanja strukturno sorodnih zdravil. Najpogosteje so med zdravili razlog preobčutljivosti antibiotiki (betalaktamski, predvsem penicilini (prevladuje amoksicilin), med ostalimi pa kinoloni, makrolidi in trimetoprim/sulfametoksazol). Takojšnje reakcije se pojavijo v prvi uri po prejetju zdravila in se manifestirajo kot urtikarija, angioedem, bronhospazem, rinitis ali anafilaksija. Zakasnele reakcije se pojavijo več kot 1 uro po prejetju zdravila, v obliki urtikarije, angioedema, makulopapuloznih izpuščajev, fiksnega izpuščaja po zdravilih. Ponavadi se zaplet pojavi po več dneh prejemanja zdravila. Velikokrat izpuščaji pri bolnikih, ki prejemajo antibiotik, sploh niso posledica alergije, temveč jih sproži okužba. Virusi so najpogostejši razlog za akutno urtikarijo, številni virusi pa lahko povzročajo tudi makulopapulozne izpuščaje. Dejansko preobčutljivost za antibiotik zdravniki specialisti potrdijo le pri 10 % oseb, pri katerih je bil izražen sum na preobčutljivost. Acetilsalicilna kislina, nesteroidni antirevmatiki in pirazolonski analgetiki lahko povzročijo rinosinusitis in/ali težko (življenje ogrožajoče) poslabšanje astme (pol ure do 3 ure po zaužitju), urtikarijo in angioedem pri sicer zdravih osebah (1 do 4 ure po zaužitju) ter poslabšanje kronične urtikarije. Verjetnost in teža reakcije je odvisna od odmerka in od zaviralnega učinka na COX-I. Zaradi pričakovane navzkrižne reaktivnosti je po reakciji po enem od teh zdravil potrebno bolniku odsvetovati vsa zdravila, ki zavirajo COX-I. Tem bolnikom se nato predpišejo le centralni analgetiki. Vsaj 20 % bolnikov, ki prejemajo zaviralce ACE, zaradi kopičenja bradikina, ki ga razgrajuje encim ACE, razvije suh kašelj. Pri večini je blag ali prehoden, nekje 5 % bolnikov pa razvije tako hudo obliko, da morajo, po navodilu zdravnika, zdravljenje prekiniti. Kašelj se umiri v nekaj dneh ali tednih po ukinitvi zaviralcev ACE. ACE inhibitorji lahko povzročijo tudi simptomatiko rinitisa. V kombinaciji z acetilsalicilno kislino oziroma NSAR ali opiatom lahko povzročijo hude oblike angioedemov. Preobčutljivostne reakcije po zdravilih so iatrogene bolezni, zato je potrebna še toliko večja previdnost, da se jim izognemo (17). Med zdravili, ki lahko povzročijo anafilaksijo, prevladujejo betalaktamski antibiotiki, mišični relaksanti in nesteroidni antirevmatiki (10). Farmacevt v lekarni mora poznati morebitno navzkrižno reaktivnost povzročiteljev preobčutljivostnih reakcij. Po bolnikovem opisu simptomov in znakov ter časovni odvisnosti od izpostavitve zdravilu presodi ali bolnik opisuje normalen neželen učinek zdravila ali morebitno preobčutljivostno

reakcijo na zdravilo. Če zdravstveni delavec v lekarni posumi na morebitno preobčutljivostno reakcijo na zdravila, mora bolnika poslati k zdravniku.

2.6 Alergija na sonce

Sonce je nujno potrebno za številne biološke procese kot npr. sintezo vitamina D. Zdravstveni delavci v lekarni moramo vedeti, da lahko jemanje določenih zdravil povzroči fotodermatoze. Amiodaron, ciprofloksacin, tetraciklini, furosemid, fenotiazini, furokumarini, griseofulvin, psoralen, naproksen in piroksikam so lahko vzrok za fototoksični dermatitis. Reakcija izgleda kot pretirana sončna opeklina. V nekaj minutah do urah po izpostavljanju soncu se na soncu izpostavljeni koži pojavijo eritem, edem, vezikule in mehurji. Spremlja jih zbadajoč, pekoč občutek. Spremembe so ostro omejene. Posledično lahko ostanejo grde hiperpigmentacije. Za zdravljenje je najpomembnejša takojšnja prekinitev jemanja zdravila in prenehanje izpostavljanja soncu. Vlogo zaščite pred reakcijo odigra zaščita pred soncem s pokrivali, oblačili in sončnimi kremami z visokim zaščitnim faktorjem. Zdravi se kot sončna opeklina. Sistemsko vnesena zdravila benzodiazepini, sulfonamidi, tiazidi, ketoprofen, kinin, kinoloni in lokalno na kožo nanesene snovi (ketoprofen, diklofenak, klorheksidin, sončne kreme-benzofenon, PABA) lahko povzročijo fotoalergijski dermatitis, ki je redkejši od fototoksičnega dermatitisa, kajti potrebna je predhodna specifična senzibilizacija na točno določen antigen. Fotoalergijska reakcija je izredno srbeča, ekcematoidna erupcija na soncu izpostavljenih mestih, ki se pojavi v 24 - 48 urah po izpostavitvi soncu. Vidni so znaki alergijskega kontaktnega dermatitisa z eritemom, papulami in vezikulami. Za zdravljenje je najpomembnejše takojšnje izogibanje fotosenzibilizatorju in prenehanje izpostavljanja soncu. Ponovno odigra vlogo zaščita pred soncem s pokrivali, oblačili in sončnimi kremami z visokim zaščitnim faktorjem. Zdravi se z lokalnim nanosom glukokortikoidov in v težjih primerih s sistemskimi glukokortikoidi (18). Zdravstveni delavci v lekarni imamo pomembno nalogo pri prepoznavanju potencialno fotosenzibilnih oziroma fototoksičnih zdravil in svetovanju bolniku o ustrezni zaščiti, kar je še posebej pomembno v poletnih mesecih.

3 ANAFILAKSIJA IN VLOGA FARMACEVTA

Anafilaksija sodi med urgentna stanja. Po definiciji je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v nekaj minutah do dve uri po stiku z alergenom in katere del so simptomi in znaki prizadetosti dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) in kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem) ter tahikardija. Največkrat jo povzročajo alergeni v hrani (predvsem pri otrocih in mladostnikih), zdravila in piki žuželk, kot so ose, sršeni in čebele (pri odraslih prevladujoč vzrok). Dejavniki, ki lahko povečajo jakost anafilaksije so telesni napor, okužba, uživanje nesteroidnih antirevmatikov, psihični stres, uživanje alkohola, menstruacija. Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci ACE večajo verjetnost težke anafilaksije, zato kardiolog in alergolog pretehtata koristi in tveganja teh zdravil za bolnika.

Ko je diagnoza anafilaksije verjetna, ima intramuskularna aplikacija adrenalina prednost pred vsemi drugimi ukrepi. Za uporabo adrenalina, ki je edino zdravilo, ki lahko reši potencialno življenjsko ogroženega bolnika ob anafilaksiji, ni nobene absolutne kontraindikacije. Bolnik, ki mora poznati tehnike uporabe samoinjektorja, ima običajno navodilo, da si adrenalin aplicira, kadar čuti simptome prizadetosti dihal (hripavost, lajajoč kašelj, težko požiranje, oteženo dihanje) ali kardiovaskularnega sistema (občutek omotičnosti, kadar ga noge ne držijo). Če je imel bolnik že predhodno hudo anafilaksijo, si aplicira adrenalin že ob pojavi simptomov (na primer najprej bolečine v trebuhu), s katerimi se je začela predhodna anafilaksija. Vsaka zamujena minuta pomeni večjo možnost, da bo anafilaksija postala odporna na zdravljenje. Adrenalin se aplicira intramuskularno v zgornjo lateralno stran stegna, ker je od tu sistemska absorpcija veliko hitrejša, kot na drugih mestih. Ne apliciramo ga subkutano, saj se v tem primeru absorbira počasneje, slabše in nepredvidljivo. Samoinjektor je zasnovan tako, da se lahko injicira zdravilo skozi oblačila ali neposredno skozi kožo. Pred, med in po aplikaciji adrenalina s samoinjektorjem je potrebno, da bolnik leži ali je vsaj v polsedečem položaju (pri težkem dihanju). Indikacije in način uporabe morajo poznati tudi bolnikovi svojci in osebe, ki so ob bolniku v situacijah, kadar je večja verjetnost anafilaksije (vzgojitelji v vrtcih, učitelji…). Nekateri bolniki bi naj pri sebi imeli dva samoinjektorja adrenalina: pri zelo hudi anafilaksiji (pogosteje pri bolnikih z astmo) je potrebno aplicirati večkrat. Bolnik mora zamenjati samoinjektor, ko mu poteče rok uporabe (zaradi kratkega roka uporabnosti od proizvodnje je to približno enkrat letno) (10). Recept mu lahko po pooblastilu alergologa predpiše tudi osebni zdravnik. S strani ZZZS ima zdravilo tudi omejitve predpisovanja, ki so naslednje: »Za bolnike z anafilaksijo, ki se ne zdravijo z imunoterapijo in za otroke z alergijo na hrano, ki imajo trajno astmo. Na osnovi izvida specialista alergologa.« Naenkrat se lahko predpiše in izda le en set; nov set se lahko predpiše šele po porabi zdravila oz. po preteku roka uporabe zdravila. Za otroke, ki so v tujem varstvu ali v šoli, veljajo enaka določila s tem, da se jim lahko predpiše in izda 2 seta.« (19). Glede na povzetek glavnih značilnosti zdravila Epipen, se otrokom s težo med 15 in 30 kg predpiše samoinjektor adrenalina v odmerku 150 µg, odraslim in otrokom težjim od 30 kg v odmerku 300 µg. Pri otrocih z manjšo telesno maso odmerek določi zdravnik (20). Glede na Dogovor o obravnavi anafilaksije in Smernice za obravnavo otroka in mladostnika z anafilaksijo, pa smejo otroci s težo med 7,5 in 25 kg uporabiti samoinjektor adrenalina v odmerku 150 µg, odrasli in otroci težji od 25 kg pa v odmerku 300 µg (10, 21). Zdravilo se hrani na sobni temperaturi do 25°C, v zunanji ovojnini, da ostane zaščiteno pred svetlobo. Bolnik mora občasno preveriti, da ostane raztopina bistra in brezbarvna (20). Po ukrepu prvega reda sledijo ukrepi drugega reda, ki so: zagotovitev zdravniške pomoči, ustrezen položaj bolnika (na hrbtu in z dvignjenimi nogami), prekinitev stika z alergenom, postopki oživljanja, če je prisotna srčno-dihalna odpoved, dovajanje kisika, dovajanje intravenske tekočine. Antihistaminiki in glukokortikoidi spadajo med ukrepe tretjega reda. Antihistaminik dobijo bolniki ob pojavu kliničnih simptomov ali znakov kožne alergijske reakcije (srbež, urtike). Zdravilo precej učinkovito zmanjša srbež, ni pa dokazov, da bi bili učinkoviti pri anafilaksiji. Za antihistaminike H2 ni dokazov, da bi koristili pri začetni obravnavi anafilaksije.

Glukokortikoidi imajo počasen začetek delovanja. Njihova vloga v zdravljenju anafilaksije nikoli ni bila dokazana. Menijo, da blaži zakasnele simptome anafilaksije in bifazično anafilaksijo (ponovitev simptomov in znakov 4 - 12 ur po prvi epizodi, ponavadi v manj težki obliki). Dobro delujejo na primer za preprečevanje velike lokalne reakcije po piku žuželke. Bolniki lahko po anafilaksiji dobijo tudi set za samopomoč, ki vsebuje tablete antihistaminika (za odraslega bolnika 2 tableti) in metilprednizolona (za odraslega bolnika 64 mg). Bolnik mora vsebino seta zaužiti takoj, če pride do stika z znanim alergenom oziroma ob prvih znakih sistemske reakcije. Ob simptomih in znakih prizadetosti dihal in kardiovaskularnega sistema si mora najprej aplicirati adrenalin. Bolnik, ki je uporabil samoinjektor adrenalina mora poiskati zdravniško pomoč, tudi če se zdi, da nima več simptomov anafilaksije (10).

Farmacevti kot zdravstveni delavci moramo prepoznati svojo vlogo pri obravnavi anafilaksije. Sodelujemo pri izobrazbi bolnika glede prepoznave in ravnanja ob anafilaksiji. Svetujemo, kako se učinkovito izogniti alergenom in dodatnim dejavnikom, ki lahko sprožijo ali otežijo potek anafilaksije (npr. napor). Spodbujamo k čimprejšnji pravilni aplikaciji adrenalina (v lekarnah imamo testne samoinjektorje).

4 SKLEP

Zdravljenje alergije bo uspešnejše, če bo bolnik razumel vzroke svoje bolezni in upošteval priporočila o izogibanju alergenom. Velja preprosto pravilo, da je bolje preprečevati kot zdraviti, saj z izogibanjem alergenom lahko preprečimo alergijsko reakcijo. Smiselno je pomisliti tudi na možnosti navzkrižne alergije. Zdravstveni delavci v lekarni imamo nalogo, da s svetovanjem in zdravili pomagamo bolniku pri blažjih oblikah alergije v procesu samozdravljenja in/ali mu razložimo zakaj in kako mora uporabljati zdravila, ki jih je dobil predpisana na recept za obvladovanje svojih težav.

5 LITERATURA

1. Ring J. What is allergy. V: Akdis CA, Agache I. Global atlas of Allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014; 2−3.
2. Bulat-Kardum L. Alergija-moderna epidemija. Medicus 2013;22(2):79−82.
3. Hellings PW. Allergic rhinitis. V: Akdis CA, Agache I. Global atlas of Allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014; 178−179.
4. Košnik M. Alergijski rinitis: Kako ga obvladati, Priročnik za bolnike. 2017, Bayer.
5. Kofol Seliger A. Alergeni cvetni prah v Primorju: dvajset let spremljanja obremenitve zraka v alergološke namene. V: Zbornik predavanj srečanja Podnebje, okolje in alergije, 2018; 10−11.
6. Meolic S. Alergijski rinitis, GSK.
7. Madjar B. Alergijski rinitis, Gradivo za magistre farmacije, 2015, LZS.
8. Accetto M. Alergija na hrano. Jama-SI. 2010, 18(4): 151−153.
9. Zidarn M. Prizadetost kože pri alergiji za hrano. Zbornik sestanka: Alergijske bolezni kože. 2010; 23−25.
10. Košnik M, Marčun R in drugi. Dogovor o obravnavi anafilaksije. 2015, Golnik.
11. Kopač P. Naše izkušnje z zdravljenjem kronične urtikarije. Zbornik sestanka: Urtikarija v vsakdanji praksi. 2015, 15−16.
12. Zidarn M. Dilema na urgenci: Urtikarija ali anafilaksija. Zbornik sestanka: Urtikarija v vsakdanji praksi. 2015, 4−5.

13. Kecelj Leskovec N. Zdravljenje urtikarije. Zbornik sestanka: Alergijske bolezni kože. 2010, 49−51.
14. Dragoš V. Atopijski dermatitis: klinična slika, diferencialna diagnoza in vodenje. Zbornik sestanka: Alergijske bolezni kože. 2010, 12−14.
15. Šmuc Berger K. Atopijski dermatitis in pregradna funkcija kože-pomen primerne nege kože. Zbornik sestanka: Alergijske bolezni kože. 2010, 52−56.
16. Vogrin K. Atopijski dermatitis in zdravljenje. Lekarništvo. 2018 (1); 14−19.
17. Košnik M. Preobčutljivostne reakcije na zdravila in ukrepanje. Varna uporaba zdravil:zbornik prispevkov. 2016, 88−94.
18. Benko M. Alergija na sonce: Ali je sonce res alergogeno? Zbornik sestanka: Urtikarija v vsakdanji praksi. 2015, 12−14.
19. Centralna baza zdravil. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/208079B7D727DABEC1257C780004AFA0?opendocument. Datum dostopa: 13.5.2018.
20. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Epipen.
21. Vesel T, Koren Jeverica A, Emeršič N, Loboda T, Acceto M, Bizjak R, Obermayer-Temlin A, Homšak M, Berce V, Košnik M, Avčin T. Smernice za obravnavo otroka in mladostnika z anafilaksijo. Zdrav Vestn 2014; 83:425-433.