

ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU ALERGIJA

autor: Aisa Zanki-Zelić, mag. pharm., univ. mag .pharm.

recenzenti: prof. dr. sc. Asja Stipić – Marković

prof. dr. sc. Neda Aberle

Zagreb, veljača 2015. godine



Moja ljekarna
je mjesto promicanja zdravlja!



U hrvatskim ljekarnama trenutno je u tijeku javnozdravstvena kampanja pod nazivom "Uz ljekarnika i alergologa lakše se diše" u organizaciji Hrvatske ljekarničke komore i Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju. Kampanja je pokrenuta na inicijativu Europskog društva za alergiju i kliničku imunologiju (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), a u Hrvatskoj je osmišljena na način da se djelovanjem na raznim razinama pokušava povećati svijest građana o pojavi i ispravnom liječenju alergija, te učini vidljivijom ulogu ljekarnika u tom procesu.

PLIVA HRVATSKA d.o.o. se uključila kao podrška projektu i to omogućavanjem besplatne edukacije dostupne svim ljekarnicima u zemlji u formi eTečaja "Uloga ljekarnika u liječenju alergija". Tečaj je napisala magistra Aisa Zanki Zelić, koja ima dugogodišnje iskustvo rada u ljekarni i stoga potrebnu perspektivu ljekarnika koji svakodnevno susreće s pacijentom koji boluje od alergija, a recenziran od strane vodećih alergologa u zemlji. U tečaju su obrađene teme obuhvaćene kampanjom s posebnim naglaskom na područja alergijskog rinitisa, alergenske imunoterapije i kožnih alergija.

Hrvatska ljekarnička komora napravila je u suradnji s PLIVOM e-tečaj za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju i terapiji alergija“. To je šesti tečaj za ljekarnike koji se provodi putem interneta na portalu PLIVAMED.net, zdravstvenom portalu specijaliziranom za zdravstvene radnike.

Tečaj za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju i terapiji alergija“ vrednovan je prema Pravilniku o sadržaju, rokovima i postupku stručnog usavršavanja i provjere stručnosti magistra farmacije jednim bodom.

Ova brošura sastavni je dio e-tečaja za ljekarnike te će poslužiti ljekarnicima kao priprema za rješavanje testa, odnosno provjere znanja iz tog područja. Test je dostupan samo u elektroničkom obliku i može mu se pristupiti samo jedanput. Za prolaz trebate ostvariti 60% točnih odgovora.

Želimo vam puno uspjeha u sudjelovanju na ovom e-tečaju!

Ciljevi tečaja

Nakon završetka tečaja ljekarnik će:

- poznavati simptome te patofiziologiju i etiologiju nastanka alergija
- poznavati skupine lijekova koji se rabe u liječenju alergija
- razumjeti prednosti i nedostatke svake skupine lijekova i kada primijeniti određeni lijek
- poznavati nuspojave alergološkog tipa koje pojedini lijekovi mogu izazvati bilo da se koriste sami ili u kombinacijama
- poznavati način na koji ljekarnik može pomoći bolesniku te liječnicima u liječenju i terapiji alergija

Uz ljekarnika u liječenju alergija

Ljudsko se tijelo može oduprijeti gotovo svim vrstama organizama ili toksina koji nastoje oštetiti njegova tkiva ili organe.

IMUNOST

Aktivna imunost

Ta se sposobnost organizma zove **imunost**.

Oblik imunosti, koji je više posljedica općih procesa, a ne procesa usmjerenih protiv specifičnih uzročnika bolesti je **prirođena imunost**, u koju se ubrajaju:

fagocitoza bakterija i štetnih čimbenika, koju obavljaju leukociti i stanice sustava tkivnih makrofaga;

uništavanje progutanih organizama kiselim želučanim sekretom i probavnim enzimima;

otpornost kože na djelovanje štetnih organizama;

nazočnost nekih kemijskih sastojaka u krvi koji se spajaju sa stranim organizmima i toksinima, te ih uništavaju; ovdje pripadaju:

1. **lizozim**, mukolitički polisaharid koji napada i razgrađuje bakterije,
2. **bazični polipeptidi**, koji djeluju na neke gram-pozitivne bakterije i inaktiviraju ih,
3. **kompleks komplemenata**, to je sustav koji se sastoji od dvadesetak bjelančevina, a može se na različite načine aktivirati i tako uništiti bakterije,
4. **prirodno ubilački limfociti**, koji mogu prepoznati i razoriti strane stanice, tumorske stanice pa čak i neke zaražene stanice (1).

Uz prirodenu imunost, ljudski organizam može stvoriti i vrlo snažnu specifičnu imunost protiv pojedinih štetnih čimbenika, kao što su smrtonosne bakterije, virusi ili toksini, pa i protiv stranog tkiva koje potječe od drugih živih bića. To se zove **stečenom imunosti**. **Stečena imunost** se razvija tek onda kad tijelo prvi put napadnu bakterije koje uzrokuju bolest ili neki toksin. Za razvoj tog oblika imunosti

često je potrebno nekoliko tjedana ili mjeseci. U stečenoj imunosti posreduje posebni imunološki sustav koji stvara protutijela i aktivne limfocite. Oni napadaju i razaraju specifične organizme ili toksine (1).

Stečena imunost često može pružiti vrlo djelotvornu zaštitu. Zbog toga je cijepljenje (vakcinacija) vrlo važan postupak u zaštiti ljudskih bića od bolesti i toksina (1).

U tijelu postoje dva osnovna, ali usko vezana oblika stečene imunosti. U jednome od njih organizam stvara cirkulirajuća protutijela; to su globulinske molekule koje u krvi mogu napasti štetne čimbenike. Taj se oblik imunosti zove **humoralna imunost** ili **imunost stanica B** jer limfociti B stvaraju protutijela. Drugi oblik stečene imunosti postiže se stvaranjem velikog broja aktivnih limfocita, čija je zadaća specifično uništenje stranih napadača. Taj se oblik imunosti zove **imunost posredovana stanicama** ili **imunost stanica T** jer su limfociti T aktivirani limfociti (1).

Budući da se stečena imunost ne može razviti prije prvog napada stranog organizma ili toksina, razumljivo je da tijelo mora posjedovati neki mehanizam kojim prepoznaje napad. Svaki toksin i svaka vrsta organizma gotovo uvijek u svojoj strukturi sadrži jedan ili više specifičnih kemijskih sastojaka koji se razlikuju od ostalih. Ti sastojci izazivaju nastanak stečene imunosti. Oni su, općenito, bjelančevine ili veliki polisaharidi, a nazivaju se **antigenima** (1).

Da bi neka tvar bila antigenična, obično mora imati veliku molekularnu masu, 8000 ili više. Osim toga, antigenost obično ovisi i o pravilnom ponavljanju molekularnih skupina, nazvanih **epitopi**, na površini velikih molekula. To razjašnjava zbog čega su bjelančevine i polisaharidi gotovo uvijek antigenični: ti spojevi imaju upravo takvo stereokemijsko obilježje.

Imunosni odgovor mogu izazvati i **hapteni**, neproteinske tvari koje vezanjem na protein stječu antigenska svojstva. To su obično lijekovi male molekularne mase, kemijski sastojci prašine,

raspadni proizvodi životinjske peruti, degenerativni proizvodi odljuštene kože, industrijske kemikalije, toksini otrovnog bršljana itd.

Stečena imunost rezultat je djelovanja limfocitnog sustava u organizmu. Limfociti su pretežno smješteni u limfnim čvorovima, ali ih ima i u posebnome limfatičnom tkivu, kao što je slezena, submukozna područja probavnog sustava i koštana srž. Raspored limfatičnog tkiva u tijelu vrlo je prikladan za uklanjanje štetnih organizama i toksina prije nego se previše prošire po tijelu. U većini slučajeva, štetni čimbenik

najprije ulazi u tkivne tekućine, pa se nakon toga limfnim žilama prenosi do limfnih čvorova ili drugog limfatičnog tkiva (1).

Limfociti iz normalnog limfatičnog tkiva mogu se podijeliti u dvije odvojene populacije. Jednu od njih čine limfociti T, odgovorni za stvaranje aktiviranih limfocita koji omogućuju imunost posredovanu stanicama, a drugu čine limfociti B, odgovorni za stvaranje protutijela koja su nosioci humoralne imunosti (1).

Obje se vrste limfocita razvijaju u embriju od pluripotentnih hematopoetskih matičnih stanica, koje se diferenciraju i stvaraju limfocite. Stvoreni limfociti napokon dospiju u limfatično tkivo, ali se prije toga moraju dalje diferencirati (1).

Pošto se stvore u koštanoj srži, limfociti koji su određeni da postanu aktivirani limfociti T najprije odlaze u timus (prsnu žlijezdu), gdje se prethodno obrađuju, te se stoga zovu **limfociti T**. Jedan timusni limfocit razvija specifičnu reaktivnost protiv samo jednog antigena, a neki drugi limfocit protiv drugog antigena. To se nastavlja sve dok se ne stvore različiti timusni limfociti sa specifičnom reaktivnošću protiv doslovce milijun različitih antigena. Različite vrste obrađenih limfocita T tada napuštaju timus i rasprostiru se po tijelu, smještajući se posvuda po limfatičnome tkivu. Timus se brine da svaki limfocit T koji ga napusti ne reagira protiv bjelančevina ili drugih antigena koji se nalaze u vlastitim tkivima (1).

Druga populacija limfocita, **limfociti B** određeni za stvaranje protutijela, obrađuje se sredinom fetalnog života u jetri, a potkraj fetalnog života i poslije rođenja u koštanoj srži. Ta je stanična populacija bila najprije otkrivena u ptica, u kojih se njezina prethodna obrada događa u Fabricijevoj burzi, organu koji nije nađen u sisavaca. Stoga se ti limfociti nazivaju limfocitima B. Za razliku od prethodne obrade limfocita T, o prethodnoj obradi limfocita B zna se mnogo manje. Razlika limfocita T od limfocita B sastoji se u sljedećem - umjesto da cijela stanica reagira protiv antigena, kao što rade limfociti T, limfociti B aktivno luče protutijela, koja djeluju kao reaktivni čimbenici. Ti su čimbenici velike bjelančevinske molekule koje se mogu spojiti s antigenom i razoriti ga. Još je veća različitost limfocita B od limfocita T što limfociti B stvaraju mnogo, mnogo milijuna protutijela s različitom specifičnom reaktivnošću.

Nakon prethodne obrade, limfociti B, poput limfocita T, odlaze u limfatično tkivo posvuda po tijelu (1).

Kad specifični antigen dođe u dodir s limfocitima T i B u limfatičnom tkivu, neki se limfociti T aktiviraju i tvore aktivirane stanice T, a neki limfociti B stvaraju protutijela.

Aktivirane stanice T i protutijela zatim vrlo specifično reagiraju protiv onog antigena koji je potaknuo njihov razvoj (1).

Osim limfocita, u limfatičnom su tkivu prisutni milijuni makrofaga. Oni oblažu sinuse limfnih čvorova, slezene i drugih limfatičnih tkiva te se nalaze u neposrednoj blizini mnogih limfocita limfnog čvora. Makrofagi najprije fagocitiraju većinu organizama koji prodiru te ih djelomično probave, nakon čega se antigenski proizvodi oslobađaju u citosol makrofaga. Makrofagi zatim te antigene izravno predočuju limfocitima, što dovodi do aktivacije specifičnih klonova. Makrofagi također luče tvar koja aktivira te potiče rast i diobu specifičnih limfocita. Ta je tvar nazvana **interleukin 1** (1).

Većina antigena istodobno aktivira limfocite T i B. Neke od stvorenih stanica T, nazvane **pomagačkim stanicama**, luče specifične tvari (zajednički nazvane **limfokinima**), koje zatim aktiviraju limfocite B. Količina protutijela što ih stvaraju limfociti B obično je vrlo mala ako nema pomoći tih stanica T (1).

Prije nego što budu izloženi specifičnom antigenu, klonovi limfocita B miruju u limfatičnom tkivu. Nakon ulaska stranog antigena, makrofagi u limfatičnom tkivu fagocitiraju antigen i predočuju ga susjednim limfocitima B. Osim toga, antigen se istodobno predočuje i stanicama T, pa aktivirane pomagačke stanice T također pridonose aktivaciji limfocita B. Takvi limfociti B, specifični za antigen, odmah nabubre i poprime izgled **limfoblasta**. Neki se limfoblasti zatim dalje diferenciraju te postaju **plazmablasi**, prethodnici **plazma-stanica**. U tim se stanicama povećava količina citoplazme, a zrnasti endoplazmatski retikulum veoma proliferira. Stanice se zatim podijele oko devet puta, približno jedanput svakih 10 sati, pa za četiri dana od svakog plazmablasta nastane oko 500 stanica. Zrela plazma-stanica zatim vrlo brzo stvara gama-globulinska protutijela, oko 2000 molekula u sekundi. Protutijela se izlučuju u limfu i prenose u krv. Taj se proces nastavlja nekoliko dana ili tjedana, sve dok se plazma-stanice ne iscrpe i propadnu (1).

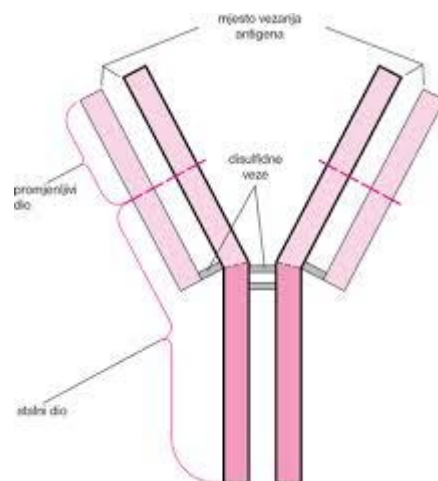
Neki limfoblasti nastali aktivacijom klona limfocita B ne stvaraju plazma-stanice, nego umjerenu količinu novih limfocita B, sličnih onima iz prvobitnog klona. Drugim riječima, populacija stanica B specifično aktiviranog klona znatno se povećava, a novi limfociti B pridodaju se prvobitnim limfocitima klona. I oni kruže tijelom i naseljavaju limfatično tkivo, no imunološki ostaju pritajeni sve dok se opet ne aktiviraju novom količinom istog antigena. Ti se limfociti nazivaju **memorijskim stanicama**. Sljedeće izlaganje istom antigenu uzrokovat će mnogo bržu i mnogo

snažniju reakciju protutijela jer u specifičnom klonu sada ima mnogo više memorijskih stanica nego prvobitnih limfocita B (1).

Primarna reakcija pojavljuje se nakon prvog izlaganja specifičnom antigenu, ona je slaba i kratko traje. **Sekundarna reakcija** započinje ubrzo nakon izlaganja antigenu (često za nekoliko sati), mnogo je snažnija i stvara protutijela tijekom mnogo mjeseci, a ne samo tijekom nekoliko tjedana (1).

Protutijela

Protutijela su gama-globulini koje nazivamo **imunoglobulinima**. Njihova je relativna molekularna masa između 160000 i 970000 i obično čine oko 20% svih bjelančevina u plazmi. Svi se imunoglobulini sastoje od različitih kombinacija **lakih** i **teških polipeptidnih lanaca**. Većina ima dva laka i dva teška lanca, što je prikazano na slici 1 (1).



Slika 1. Građa protutijela

<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/poremecaji-imunoloskog-sustava/biologija-imunoloskog-sustava/sastavnice-imunoloskog-sustava>. Pristupljeno 30.11.2014.

U svakoj je imunoglobulinskoj molekuli uz jedan kraj svakog teškog lanca usporedno postavljen i jedan laki lanac, pa tako nastaju parovi teških i lakih lanaca. U svakoj imunoglobulinskoj molekuli uvijek su najmanje dva, a najviše deset takvih parova. Završni dio svakog lakog i svakog teškog lanca nazivamo **promjenjivim dijelom**, a ostatak svakog lanca **stalnim dijelom**. Promjenjivi je dio za svako protutijelo zadane specifičnosti različit, a upravo se taj dio specifično veže za određenu vrstu antigena. Stalni dio protutijela određuje druga svojstva protutijela. O tom dijelu ovisi

sposobnost protutijela u tkivima, njegovo prianjanje uz specifične strukture u tkivima, vezanje s komplementarnim kompleksom, lakoća kojom protutijela prolaze kroz membrane, te druga biološka svojstva (1).

Svako je protutijelo specifično za određeni antigen. Razlog je jedinstveno strukturno ustrojstvo aminokiselina u promjenjivim dijelovima lakih i teških lanaca. Raspored aminokiselina je takav da imaju različit prostorni oblik za svaki određeni antigen (1).

Protutijela općenito dijelimo na pet razreda, koji se zovu IgM, IgG, IgA, IgD i IgE.

Ig je kratica za imunoglobulin, a ostalih pet slova označuje pojedine razrede. IgG čine oko 75% protutijela zdrave osobe, IgE čine samo mali postotak protutijela, ali imaju posebnu ulogu u alergiji. IgM je važan jer glavina protutijela nastalih tijekom primarne reakcije pripada ovoj vrsti i izuzetno su djelotvorna u zaštiti organizma od napadača, iako ih nema mnogo (1).

Protutijela uglavnom na dva načina štite organizam od štetnih čimbenika:

1. izravnim napadom na te čimbenike

a) aglutinacijom, kad se mnogo velikih čestica koje na svojoj površini imaju antigene (npr. bakterije ili eritrociti) povežu u nakupine;

b) precipitacijom, kad kompleks molekula topljivog antigena (npr. tetanusni toksin) i protutijela postane prevelik, što ga čini netopljivim pa nastaje taloženje;

c) neutralizacijom, kad protutijela prekriju toksična mjesta na štetnom agensu;

d) lizom, kad pojedina vrlo snažna protutijela izravno napadaju membrane stranih stanica te uzrokuju raspadanje stanica.

2. aktiviranjem komplementarnog sustava, koji zatim na različite načine uništava napadača (1).

Komplement je zajednički naziv za sustav od dvadesetak različitih bjelančevina, među kojima su mnoge proenzimi. Svi su oni normalno nazočni među bjelančevinama plazme, kao i među onim bjelančevinama plazme koje iz kapilara izlaze u tkivne prostore. Proenzimi inače nisu aktivni, ali se mogu aktivirati na dva načina:

1. klasičnim i

2. alternativnim putem.

Klasični put aktivira se reakcijom između antigena i protutijela, pri čemu nastaju brojni konačni proizvodi, od kojih neki imaju važne učinke koji pomažu u sprječavanju oštećenja nastalih djelovanjem stranih organizama ili toksina. Najvažniji među tim učincima su:

- a) opsonizacija i fagocitoza
- b) liza
- c) aglutinacija
- d) neutralizacija virusa
- e) kemotaksija
- f) aktivacija mastocita i bazofila
- g) upalni učinci.

Komplementski sustav katkad se može aktivirati i bez posredovanja reakcije između antigena i protutijela. To je osobito posljedica reakcije na velike polisaharidne molekule u staničnim membranama nekih prodirućih mikroorganizama. Budući da alternativni put ne zahtjeva reakciju između antigena i protutijela, on je jedna od prvih crta obrane protiv prodirućih mikroorganizama, koja može djelovati čak i prije nego što čovjek postane imun na te mikroorganizme (1).

Pasivna imunost

Sve dosad rečeno o stečenoj imunosti odnosi se na aktivnu imunost. Dakle, organizam čovjeka stvara bilo protutijela bilo aktivne stanice T kao odgovor na prodiranje stranih antigena. Međutim, privremena imunost može se postići i bez ubrizgavanja bilo kojeg antigena. To se postiže infuzijom protutijela, aktivnih stanica T, ili i jednim i drugim, podrijetlom iz krvi neke druge osobe ili neke životinje koja je prethodno bila aktivno imunizirana antigenom. Protutijela će potrajati dva do tri tjedna, a za to vrijeme osoba će biti zaštićena od bolesti. Imunost postignuta transfuzijom protutijela ili limfocita zove se **pasivna imunost** (1).

ALERGIJE

Pojam alergija uveo je u medicinu 1906. godine von Piquet, a sam izraz na grčkom jeziku znači „dručkije reagirati“. U početku je taj pojam označavao za organizam pozitivne promjene, npr. otpornost prema utjecaju bakterija ili drugih štetnih čimbenika, dakle imunost, ali i različite štetne pojave koje se manifestiraju različitim

oblicima preosjetljivosti. Današnji pojam „alergija“ označava upravo različite oblike preosjetljivosti organizma.

Preosjetljivost kao reaktivno stanje organizma manifestira se reakcijama preosjetljivosti, koje mogu biti uzrokovane protutijelima ili limfocitima. Reakcije uzrokovane protutijelima opisuju se i kao reakcije **rane preosjetljivosti**, a one koje su uzrokovane limfocitima svrstavaju se u reakcije **kasne preosjetljivosti** (2).

Reakcije uzrokovane protutijelima označavaju se kao **humoralne reakcije**, dok su reakcije uzrokovane limfocitima **celularne reakcije** (2).

Kod humoralne preosjetljivosti protutijela nastaju nakon ulaska antigena (topljivog ili vezanog na protein) u organizam, a sintetiziraju ih završni oblici diferencijacije B-limfocita (plazma stanice) i izlučuju ih u ekstracelularnu tekućinu. Ova su protutijela bifunkcionalne molekule, koje djeluju samostalno, i to tako, da jedan dio molekula prepoznaje antigen, a drugi ga dio razara i odstranjuje. Prijenosom specifičnog, dakle, na neki antigen imunog seruma, ova se imunost može prenijeti u neimuni organizam.

Stanična imunost uvjetovana je prisutnošću T-limfocita i makrofaga, a pojavljuje se obično prilikom ulaska intracelularnih bakterija, virusa, stanica transplantata ili tumora. Stanice koje prepoznaju i uništavaju antigen jesu citotoksični T-limfociti i njihovi humoralni produkti, limfokini. Osim T-limfocita u ova se zbivanja uključuju i makrofagi (fagocitoza), kao i ostale stanice (liza). Ova se imunost u neimuni organizam može prenijeti samo putem stanica T-limfocita, a ne serumom (2).

Uobičajeno je da se reakcije preosjetljivosti поближе dijele u sljedeća četiri oblika:

1. anafilaktička preosjetljivost (I. oblik)
2. citotoksična preosjetljivost ovisna o protutijelima (II. oblik)
3. preosjetljivost uzrokovana imunskim kompleksima (III. oblik) i kod tog se oblika razlikuju Arthusova reakcija i serumska bolest
4. preosjetljivost ovisna o stanicama (IV. oblik).

Prva tri tipa jesu reakcije uvjetovane protutijelima, dok je četvrti tip uvjetovan limfocitima (2).

Preosjetljivost ili **hipersenzitivnost** jest objektivno ponovljiv sklop simptoma i kliničkih promjena koje pokreće izlaganje određenom podražaju u dozi koju normalne osobe podnose bez osobitosti. Preosjetljivost može biti alergijska ili nealergijska, a alergijska se dijeli na onu posredovanu IgE protutijelima i one posredovane drugim

imunim mehanizmima. U užem smislu riječi **alergijom** se označuje preosjetljivost posredovana IgE protutijelima (3).

Alergijske manifestacije su najrasprostranjenije imunološke bolesti. Zahvaćaju između 20 i 30% populacije zapadnih zemalja. Prevalencija bolesti je veća u industrijaliziranim zemljama (4).

Alergijska reakcija je pod utjecajem različitih sustavnih kontrolnih mehanizama. To su:

- genetski činioci,
- proces produkcije protutijela i aktivacija koštane srži,
- umnožavanje imunokompetentnih i proupalnih stanica,
- cirkulacija citokina\kemokina,
- neurogeni mehanizmi (4).

Zajedno sa sustavnim kontrolnim mehanizmima djeluju i lokalni, tkivni činioci, te tako sudjeluju u oblikovanju alergijske reakcije u ciljanom organu (4).

Imunološka reakcija prvog tipa je rana reakcija koja može nastati odmah ili u prvih dvadesetak minuta nakon ponovnog ulaska alergena u organizam senzibilizirane osobe. U progresiji imunološke reakcije razvija se kasna faza IgE posredovanog odgovora s infiltracijom tkiva upalnim i imunokompetentnim stanicama s dominacijom eozinofilnih leukocita i oslobađanjem sekundarnih protuupalnih medijatora (4).

Prvi susret naivnih T-limfocita s alergenom može se dogoditi već intrauterino ili u prvim godinama života u kojima u imunološkom sustavu djeteta dominira Th-2-limfocitni način odgovora. Nakon rođenja se Th-2-odgovor, karakterističan za atopijsku konstituciju, treba usmjeriti u Th-1 fenotip zdravih osoba. Taj proces je ovisan o genetskoj predispoziciji, ekspoziciji mikrobnim infekcijama i okolišnim čimbenicima. Stoga je rano djetinjstvo važno u uspostavi senzibilizacije (4).

Alergeni

Potencijalni **alergen** je svaka supstancija sposobna potaknuti alergijsku reakciju nakon unošenja u organizam. Izazivači tih reakcija su mnogobrojni, a najčešće su to tvari proteinske, polisaharidne ili kemijske prirode iz bolesnikova okoliša. Neke od tih tvari, kao pravi antigeni, predstavljaju čestice velike molekularne težine, dok su druge

hapteni koji moraju dobiti proteinski nosač da bi povećali molekularnu težinu i postali pravi antigeni (4).

Inhalacijski alergeni uzrokuju alergijsku reakciju tipa I koja se klinički očituje rinitisom, konjunktivitisom ili alergijskom astmom. Najčešći inhalacijski alergeni su:

- pelud stabala, trava i korova,
- spore plijesni,
- kućne i skladišne grinje,
- epitel životinja i
- različite zrakom nošene čestice u vanjskoj i unutarnjoj atmosferi.

Tablica 1. Najčešći uzročnici peludnih alergija u Hrvatskoj (prilagođeno prema ref. 5)

ALERGOGENOST	VRSTA PELUDA		
	KONTINENTALNI	MEDITERANSKI	CIJELA HRVATSKA
vrlo jaka	ambrozija breza	maslina crkvina čempresi	pelin trave
jaka	joha		lijeska
umjerena	jasen grab koprive		hrast trputac pitomi kesten

Alergolozima moraju dobro poznavati polinofloru (tablica 1.) i sezone polinacije (slika 2.) svog područja jer tako najbrže i najjednostavnije prepoznaju uzročne alergene sezonskog rinitisa, astme i konjunktivitisa (4).



Slika 2. Primjer peludnog kalendara (preuzeto iz ref. 5)

Nutritivni alergeni

U osoba s atopijskom predispozicijom alergiju na hranu najčešće uzrokuju bjelančevine ili proizvodi njihove razgradnje. Potencijalni su pokretači nealergijskih reakcija u namirnicama polisaharidi, aditivi poput konzervansa, boja, aromatske supstancije te lijekovi. Srodne namirnice mogu sadržavati zajedničke alergene ili one koji križno reagiraju. Najčešći uzročnici alergije na hranu su:

- jaja,
- mlijeko,
- žitarice,
- mahunarke (soja, kikiriki),
- ljuskari,
- ribe i
- orasi.

Tih sedam alergena, odnosno sedam grupa, predstavlja 90% cjelokupnog alimentarnog alergogenog spektra. Alergijske reakcije na svježe voće i povrće koje izazivaju tzv. oralni alergijski sindrom također su česte, ali obično blage i lokalne. Još 160 drugih prehrambenih proizvoda uzrokuje alergijske reakcije. Prema podacima FDA, na tržištu se nalazi preko 45 proizvoda iz programa genetički preinačenih namirnica koje mogu biti potencijalni izvor novih alergena (rajčica, soja, kukuruz, tikvice, dinje, ribe itd.) (4).

Alergeni otrova insekata

Reakcije na ubod insekata najčešće su lokalne, ali mogu biti i sustavne, s varijacijama u intenzitetu i trajanju: od blažih do težih s razvojem anafilaktičkog šoka i smrti. U nas su najčešće alergijske reakcije uzrokovane insektima opnokrilaca. U redu Hymenoptera značajan taksonomski položaj ima obitelj Apida (pčela), Vespida (osa, stršljen) i rod Vespula (osica, eng. Jellow jacket). U senzibiliziranih osoba otrov spomenutih insekata može izazvati alergijske reakcije posredovane specifičnim IgE-protutijelima ili kasne po tipu serumske bolesti (4).

Medikamentni alergeni

Alergijske reakcije na lijekove spadaju u najčešće i najvažnije imunopatološke procese u modernoj kliničkoj medicini. Javljaju se u oko 5% hospitaliziranih bolesnika

i u velikog broja ambulantnih. Pod pojmom alergijske reakcije na lijekove podrazumijevamo pojave u kojima je lijek alergen koji aktivira imunološki sustav (4).

Nekoliko se stanja povezuje s alergijskim odgovorom, a ona uključuju:

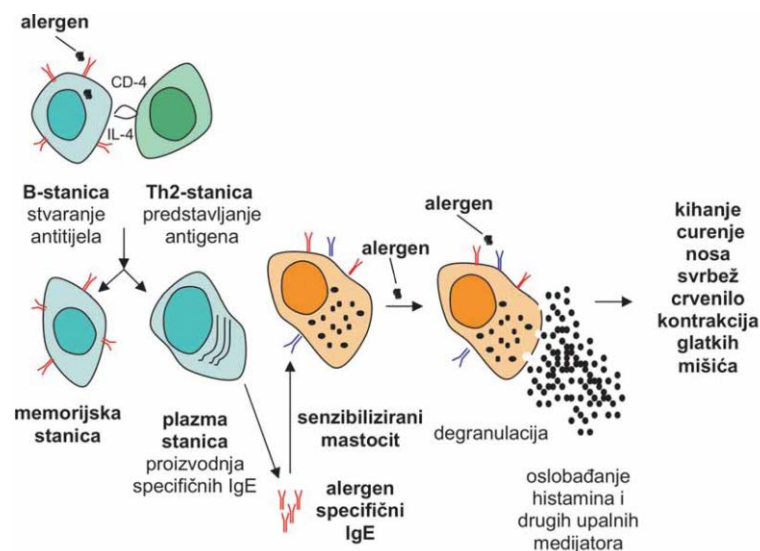
- alergijski rinitis
- alergijsku astmu
- kontaktni dermatitis
- lijekovima inducirane promjene na koži i
- anafilaksiju (6).

Broj alergičnih osoba sve je veći te postoji nekoliko teorija zašto je tako. U jednoj od tih teorija iznosi se mišljenje kako je to posljedica sve boljih higijenskih uvjeta zbog čega imunostni sustav postaje preosjetljiv na inače manje opasne alergene. Prema drugoj teoriji sve smo više izloženi različitim štetnim kemikalijama koje udišemo, pijemo, jedemo i na druge načine dolazimo u dodir s njima. U trećoj se teoriji ukazuje na genetsku predispoziciju za razvoj alergije. Bez obzira na to što je uzrok sve učestalijoj pojavi alergija, one su postale iznimno važan zdravstveni problem protiv kojeg se bori prevencijom i liječenjem (6).

Iako su uzroci alergija brojni i različiti, mehanizmi alergijskih reakcija su gotovo jednaki. Za većinu osoba potpuno bezopasne tvari u alergičnih će osoba izazvati burnu imunostnu reakciju. Svaka molekula koju mogu prepoznati i na koju reaguju mehanizmi stečene imunosti jest antigen. Kako bi se reakcija do koje je došlo zvala alergijskom, alergen koji ju je izazvao mora biti poznat, mora biti dokazana veza između kontakta s antigenom i pojave oštećenja i mora se otkriti mehanizam nastanka oštećenja (6).

Do alergijske reakcije ne dolazi pri prvom, već pri ponovljenom dodiru s antigenom, pri čemu umjesto normalne reakcije dolazi do senzibiliteta, odnosno preosjetljivosti. Preosjetljivošću na alergen razvijaju se specifične B-stanice i T-memorijske stanice. Diferencijacijom i klonalnom ekspanzijom alergen specifičnih T2-pomoćnih stanica dolazi do stvaranja citokina (interleukina IL-4 i IL-13). Djelovanjem interleukina dolazi do stvaranja imunoglobulina E (IgE) te razvoja memorijskih IgE+ B-stanica. Ponovnim ulaskom antigena u organizam, molekule IgE antitijela vežu se uz dio antigenske molekule, tzv. epitop. IgE na površini alergen-specifičnih IgE+ B-stanica

predstavljaju antigen. Povezivanjem alergena i IgE na površini mastocita i bazofila dolazi do degranulacije i oslobađanja histamina, prostaglandina, čimbenika aktivacije trombocita, kemokina i drugih citokina (leukotrijena), a time i do pojave simptoma alergijske reakcije. Naime, oslobođeni posrednici upale djeluju lokalno, povećava se propusnost krvnih žila, dolazi do vazodilatacije, kontrakcije glatkih mišića, lučenja sluznih žlijezda. Nakon toga, ulaskom upalnih stanica (posebice eozinofila, neutrofila, bazofila, makrofaga i limfocita) u tkivo, slijedi kasna faza alergijske reakcije u kojoj se razvijaju klinički znaci upale. Lokalno stvaranje IgE očituje se kao pojava peludnog rinitisa i konjunktivitisa (ako je riječ o alergijskoj reakciji koja se zbiva u gornjim dišnim putovima), odnosno bronhalne astme (ako se alergijska reakcija zbiva u donjim dišnim putovima). Na slici 3. prikazana je shema mehanizma alergijske reakcije (6).



Slika 3. Shema mehanizma alergijske reakcije (preuzeto iz ref. 6)

Alergijski rinitis

Alergijski rinitis simptomatska je bolest nosa koja nastaje nakon izlaganja alergenima pobuđivanjem upale u sluznici nosa posredovane IgE-protutijelima. Simptomi alergijskog rinitisa su:

- iscjedak iz nosa (rinoreja),
- svrbež i začepljenost nosa i

- kihanje (7).

U 40-70% bolesnika javljaju se i očni simptomi (crvenilo i svrbež očiju i suzenje). U kliničkoj praksi najčešće se rabi podjela alergijskog rinitisa prema smjernicama ARIA temeljena na trajanju i težini simptoma prikazana na slici 4.



Slika 4. Klasifikacija alergijskog rinitisa prema smjernicama ARIA (7).

Danas većina zemalja, pa tako i Hrvatska, rabi smjernice ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), načinjene prema pravilima Svjetske zdravstvene organizacije po principima medicine temeljene na dokazima, koje su prvi put objavljene 2001. godine, a revidirane 2010. godine (8).

Valja navesti da se među bolesnicima s alergijskim rinitisom mogu prepoznati različiti fenotipovi bolesti.

Prema vremenu nastanka i trajanju simptoma alergijski rinitis može biti:

- sezonski ili
- cjelogodišnji (perenijalni).

Prema težini simptoma:

- blagi,
- umjereni ili
- teški.

Prema vodećim simptomima:

- opstruktivski ili
- sekrecijski.

Prema senzibilizaciji:

- monosenzibilizacijski ili
- polisenzibilizacijski.

Prema zahvaćenosti pojedinih organa:

- monoorganski (nos) ili
- multiorganski (nos + pluća + koža).

Prema stupnju kontrole bolesti:

- kontrolirani ili
- nekontrolirani (7).

10-30% svjetskog stanovništva boluje od alergijskog rinitisa, a epidemiološke studije pokazuju svugdje u svijetu isti trend porasta oboljenja kao u astmi, s vremenskim pomakom od desetak godina kasnije. Komorbiditeti udruženi s alergijskim rinitisom jesu sinusitis, nazalna polipoza, konjunktivitis, upala srednjeg uha s efuzijom, respiratorne infekcije gornjih dišnih putova, disanje na usta i poremećaji sna (9).

Više od 61 milijuna Europljana ima tegobe zbog alergijskog rinitisa. Očekuje se da će se u oko trećine populacije razviti neki oblik alergije tijekom života. Alergijski rinitis znatno utječe na oboljelog, ovisno o težini simptoma. Utječe na kvalitetu života oboljelog, utječe na njegove socijalne aktivnosti, a uzrokuje i ekonomski učinak ne samo na oboljelog već i na njegovu obitelj, ali i društvo u širem smislu. Alergijski rinitis je rizičan faktor za razvoj astme, može progredirati u astmu ili biti združen s njom (9).

Dijagnoza alergijskog rinitisa temelji se na simptomima, fizikalnom pregledu te pretragama krvi i/ili na kožnom prick testu (8).

SIMPTOMI	SAR	PAR
ZAČEPLJENOST	++	++++
SEKRECIJA	+++	++
KIHANJE	++++	++
SMETNJE NJUHA	++	+++
SVRBEŽ OČIJU	+++	+

SAR - POVREMENI RINITIS
 PAR - TRAJNI RINITIS
 + RIJETKO; ++ POVREMENO; +++ ČESTO; ++++ STALNO

Slika 5. Simptomi alergijskog rinitisa (8)

Kod velikog broja bolesnika anamnestički podaci sugeriraju dijagnozu alergijskog rinitisa. U glavne se simptome ubrajaju opetovane epizode nosne sekrecije, kihanja, nosne kongestije i lakrimacije (slika 5.).

Samo u težih oblika trajnog rinitisa može biti prisutan i umjeren gubitak njuha. Pruritus (nosa, oka, ždrijela) vrlo je sugestivan simptom alergije. Nadalje, u simptome alergijskog rinitisa ulaze i postnazalna sekrecija, potreba čišćenja grla te disfunkcija Eustahijeve cijevi. Od sistemskih simptoma mogu se javiti poremećaji spavanja, umor, razdražljivost. Simptome alergijskog rinitisa pogoršava izloženost duhanskom dimu i smogu. Bitno je utvrditi kada se simptomi javljaju jer se dijagnoza alergijskog rinitisa i njegova diferencijacija od akutnog rinosinuitisa pretežno temelje na osobnoj anamnezi alergije i atopije te ekspoziciji na određeni alergen. Očni su simptomi česti u alergijskom rinitisu, osobito u bolesnika alergičnog na vanjske alergene, a rijetki su u akutnog rinosinuitisa. Obrnuto, mukopurulentna nosna sekrecija, bol, nosna opstrukcija i anosmija bez drugih simptoma rijetki su u alergijskom rinitisu (8).

Liječenje alergijskog rinitisa pretpostavlja točnu dijagnozu te procjenu težine bolesti i bilo kakve povezanosti s astmom.

Ciljevi liječenja uključuju:

- normalno spavanje,
- mogućnost obavljanja normalnih dnevnih aktivnosti (rad i školovanje) bez ikakvih ograničenja ili oštećenja,
- sposobnost potpunog sudjelovanja u sportskim i/ili rekreativnim aktivnostima,
- izbjegavanje neugodnih simptoma,
- izbjegavanje ili minimalne nuspojave liječenja alergijskog rinitisa (8).

Terapijske smjernice obuhvaćaju edukaciju bolesnika, kontrolu okoliša, farmakoterapiju, alergenspecifičnu imunoterapiju i eventualno kirurško liječenje (8).

Opće mjere uključuju izbjegavanje alergena, izbjegavanje hrane koja dovodi do nosne sekrecije i opstrukcije, prestanak pušenja, bolje prozračivanje boravišnog prostora, poboljšanje metoda čišćenja i stambenu higijenu, kontrolu vlage, kontrolu izvora onečišćenja (npr. duhanskog dima i plinova). Nadalje, planiranje aktivnosti na otvorenom samo ranije ujutro ili kasno navečer može pomoći jer su koncentracije peluda, poglavito ambrozije, obično najviše u podne ili u rano poslijepodne, a važno je i tuširanje nakon aktivnosti na otvorenom (smanjuje se kontaminacija peludom). Preporuka da se alergeni, osobito kućni, izbjegavaju često nije izvediva ili nije dovoljno učinkovita. Većina pojedinačnih preventivnih mjera u kontroli alergena ne uspijeva postići kliničko poboljšanje kod alergičnog bolesnika. Izuzetak je promjena radnog mjesta u bolesnika alergičnog na „profesionalni“ alergen. Valja napomenuti da blagi oblik alergijskog rinitisa bez terapije često progredira u umjereno teški/teški alergijski rinitis. Stoga je farmakoterapija alergijskog rinitisa gotovo uvijek nužna (8).

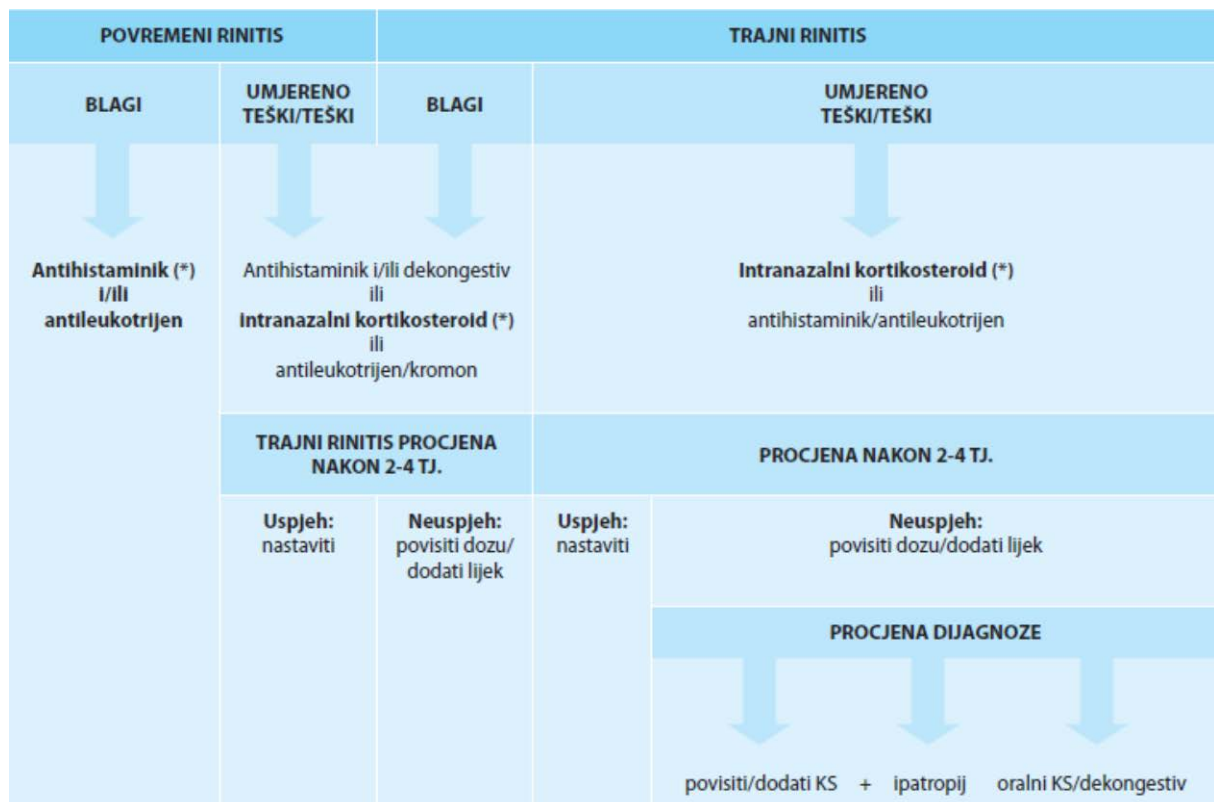
U svrhu smanjenja kontakta nosne sluznice s alergenima može pomoći i nošenje nosnih filtara (pacijenti ih slabo podnose) ili ispiranje nosa izotoničnom/hipertoničnom otopinom. S istim ciljem preporučuje se uporaba celuloznog praška. Prema istraživanjima, uporaba inertnog celuloznog praška tijekom sezone polinacije statistički značajno smanjuje nosne simptome povremenog rinitisa u djece ako se primjenjuje tri puta na dan. Zbog neškodljivosti doza se može povisiti ovisno o koncentraciji peluda u zraku (7).

Nekoliko je temeljnih skupina lijekova za liječenje alergijskog rinitisa:

1. stabilizatori mastocita – kromoni,
2. antihistaminici (lokalni i sistemski),
3. blokatori leukotrijenskih receptora i
4. kortikosteroidi (lokalni ili sistemski).

Tijekom posljednjeg desetljeća publiciran je velik broj dobro planiranih usporednih kliničkih ispitivanja. Na temelju rezultata tih ispitivanja inicijalne preporuke smjernica ARIA u znatnoj su mjeri korigirane (7).

Sugerira se početak liječenja najučinkovitijim lijekom sukladno dokazima njegove djelotvornosti u određenom obliku alergijskog rinitisa temeljeno na rezultatima relevantnih kliničkih pokusa (7).



Slika 6. Smjernice ARIA za farmakoterapiju alergijskog rinitisa. Lijekovi obilježeni * prvi su izbor terapije temeljem djelotvornosti u usporednim kliničkim studijama (7).

Najviša razina dokaza (slika 6.) i najviši stupanj preporuke postoje za primjenu intranazalnih kortikosteroida u svim oblicima alergijskog rinitisa u odraslih (7). Na

našem tržištu trenutno su prisutni budezonid, flutikazon i mometazon u obliku sprejeva za nos.

Intranazalni kortikosteroidi su bolji od intranazalnih antihistaminika i antileukotrijena. Kortikosteroidi umanjuju proizvodnju citokina i kemokina te infiltraciju antigenprezentirajućih stanica, T stanica, eozinofila u tkivu i mastocita u epitelu sluznice. Za potpuno djelovanje potrebno je nekoliko dana aplikacije, a u tom periodu savjetuje se korištenje oralnih antihistaminika. Intranazalna primjena umanjuje nuspojave povezane s korištenjem kortikosteroida kao što su rizik od supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Kod djece se mora pratiti porast visine kako ne bi došlo do supresije rasta. Oboljeli od alergijskog rinitisa mogu istovremeno patiti i od astme, pa premda se intranazalni kortikosteroidi smiju koristiti u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima, povećava se mogućnost pojave nuspojava. Intranazalne kortikosteroide treba izbjegavati tijekom nosnih infekcija (6).

Oralni antihistaminici bolji su od intranazalnih antihistaminika i antileukotrijena, a manje učinkoviti od intranazalnih kortikosteroida.

Antihistaminici za sustavnu primjenu rabe se u liječenju različitih alergijskih tegoba, poglavito alergijskog rinitisa, konjunktivitisa, urtikarije i pruritusa. Na tržištu je još uvijek veći broj starijih pripravaka sa znatnim sedativnim učinkom na središnji živčani sustav: dimenhidrinat, klorpiramin, dimetinden. U ovih pripravaka nuspojave nisu zanemarive, a potreban je dodatni oprez u bolesnika s vjerojatnošću retencije mokraće, hipertrofijom prostate, glaukomom, epilepsijom i bolestima jetre. Noviji sistemski antihistaminici (tzv. antihistaminici 2. generacije) imaju znatno manji sedacijski učinak te ih odlikuje vrlo brzi početak djelovanja nakon peroralne primjene. Antihistaminici 2. generacije su loratadin, desloratadin, feksofenadin, cetirizin i levocetirizin.

Tablica 2. Pregled značajka loratadina i desloratadina (preuzeto iz ref. 5)

	LORATADIN	DESLORATADIN
Indikacija	alergijski rinitis, kronične idiopatske urtikarije	
Farmakokinetika	$c_{max}=60-90\text{min}$	$c_{max}=3\text{h}$
Doziranje neovisno o jelu	>2 god (>30kg) i odrasli 10mg 1x/dan >2 god (<30kg) 5mg 1x/dan	>12 god i odrasli 5mg 1x/dan 6-11 god 2,5mg 1x/dan 1-5 god 1,25mg 1x/dan
Nuspojave	često: glavobolja, nervoza, umor manje često: nesаница, pojačan apetit	umor, suha usta, glavobolja
Kontraindikacije	teško oštećenje jetara i bubrega	teško oštećenje funkcije bubrega

Odabir antihistaminika temelji se poglavito na njegovom terapijskom indeksu i procjeni omjera koristi i potencijalnog rizika lijeka (tablica 2.,3.,4.). Kako se ovi lijekovi rabe u liječenju bolesti koje u pravilu nisu pogibeljne, nisu prihvatljive ozbiljne nuspojave. Stoga bi idealan antihistaminik trebao biti vrlo siguran, imati brzi početak djelovanja, mogućnost jednokratnog dnevnog doziranja, vrijeme polueliminacije iz seruma manje od 24 sata, učinkovitu H_1 -blokadu i konzistentan protualergijski učinak. To predmnijeva protualergijski učinak koji s vremenom ne slabi niti je povezan s nuspojavama.

Tablica 3. Pregled značajaka cetirizina i levocetirizina (preuzeto iz ref. 5)

	CETIRIZIN	LEVOCETIRIZIN
Indikacije	alergijski rinitis, kronične idiopatske urtikarije	
Farmakokinetika	c_{max} unutar 1 h	
Doziranje neovisno o jelu	>12 god 10mg 1x/dan 6-12 god 10mg/dan u 1 ili 2 doze 2-5 god 5mg/dan u 1 ili 2 doze	>6 god i odrasli 5mg 1x/dan 2-6 god 1,25mg 2x/dan
Nuspojave	često: glavobolja, suha usta, umor manje često: abdominalna bol, slabost, uznemirenost, kožni osip, svrbež, omaglica	često: glavobolja, suha usta, umor, pospanost manje često: abdominalna bol, slabost
Kontraindikacije	ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktoze i glukoza-galaktoza malapsorpcijom	
Interakcije	oprez s alkoholom i depresorima CNS-a	

Većina antihistaminika 2. generacije u znatnoj mjeri zadovoljava ove kriterije uz sličan antialergijski profil (11).

Tablica 4. Pregled značajka feksofenadina i dimetindena (preuzeto iz ref. 5)

	FEKSOFENADIN	DIMETINDEN
Indikacija	120mg – alergijski rinitis	sezonski i kronični alergijski rinitis, urtikarija, ekcem, endogeni svrbež, ubodi insekata, vodene kozice
Farmakokinetika	učinak u tijeku 1h, maksimum za 6h, traje 24h	t _{1/2} = 6h
Doziranje	>12 god 120mg 1x/dan prije jela	> 12 god 20–40 kapi 3x/dan 3–12 god 15–20 kapi 3x/dan 1–3 god 10–15 kapi 3x/dan 1–12 mjeseci 3–10 kapi 3x/dan
Nuspojave	glavobolja, mamurnost, mučnina, omaglica	često: pospanost
Kontraindikacije/ oprez	narušena funkcija bubrega i jetara	glaukom uskog kuta, hipertrofija prostate
Interakcije	eritromicin, ketokonazol – povisuju koncentraciju feksofenadina antacidi s Al ili Mg hidroksidom – smanjuju biodostupnost feksofenadina	anksiolitici, hipnotici, alkohol – povećava im se sedacija MAO inhib. – povećavaju depresorni učinak antihistaminika triciklički antidepresivi i antikolinergici – povećan im je antikolinergični učinak

Jedna od značajnih razlika je metabolički profil ovih lijekova. Antihistaminici 2. generacije se nakon oralne primjene brzo apsorbiraju, a maksimalnu koncentraciju u plazmi dosežu unutar 1-2 sata. Prilikom prvog prolaska kroz jetru većina ovih lijekova metabolizira se u aktivne produkte. Metabolizam je posredovan CYP3A4 izoenzimom citokrom P450 (CYP) sustava. Lijekovi koji iskorištavaju isti metabolički sustav mogu povećati koncentraciju aktivnih metabolita antihistaminika u plazmi. Iz aspekta mogućih interakcija osobito su važni ketokonazol, flukonazol, eritromicin, klaritromicin, rifampicin, a donekle amiodaron i digoksin. Sok limunike (grejpa) inhibira CYP3A4 te može povećati koncentraciju aktivnih metabolita u plazmi. Cetirizin, levocetirizin i feksofenadin se ne metaboliziraju preko CYP3A4 pa se

izlučuju uglavnom nepromijenjeni. Uporaba ovih preparata stoga nije povezana s rizikom nastanka produljenja QT-intervalu i nekih oblika moguće fetalnih aritmija (11). Sedativni učinak antihistaminika posljedica je blokade H₁-receptora u mozgu gdje je histamin uključen u održavanje budnog stanja. S obzirom na to da se H₁-receptori u mozgu ne razlikuju od perifernih, izvjesno je da izostanak sedacije uz primjenu antihistaminika 2.generacije posljedica njihovih fizikalnih i kemijskih osobina, poglavito niskog stupnja lipofilnosti, zatim afiniteta za albumine plazme i interakcije s p-glikoproteiom. Svi antihistaminici 2. generacije imaju manji sedativni učinak od klasičnih, a čini se da su feksofenadin, loratadin i desloratadin u tom aspektu bolji od drugih (tablica 5.).

Tablica 5. Antihistaminici prisutni na tržištu

Aktivna komponenta	Oblik
dimenhidrinat	tablete
dimetinden	oralne kapi
kloropiramin	otopina za injekciju
cetirizin	tablete i oralna otopina
levocetirizin	tablete i oralna otopina
ketotifen	tablete
loratadin	tablete, raspadljive tablete i oralna otopina
feksofenadin	tablete
desloratadin	tablete, raspadljive tablete i oralna otopina
bilastin	tablete

Dekongestivi se preporučuju za kratkotrajnu primjenu samo u lokalnom obliku, i to samo u odraslih (7). Tipični nosni dekonjestivi su simpatomimetici koji izazivaju konstrikciju krvnih žila nosne sluznice čime smanjuju oteklinu sluznice (tablica 6.). Djelovanje im je ograničeno zbog „rebound-fenomena“ - nakon prestanka djelovanja lijeka dolazi do sekundarne vazodilatacije i pogoršanja kongestije nosa. To često uzrokuje njihovu dugotrajnu nepotrebnu i nekontroliranu primjenu i oštećenje cilijarnog epitela nosne sluznice. Stoga se ne savjetuje primjena nosnih dekonjestiva

dulje od 5 do 7 dana. Svi simpatomimetički nosni dekongestivi mogu uzrokovati hipertenzivnu krizu u bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze. Druge nuspojave dekongestiva su lokalni nadražaj, peckanje, kihanje, osjećaj suhoće i pečenja u nosu, glavobolja i palpitacije. Dugotrajna ili prečesta primjena može uzrokovati reaktivnu hiperemiju i atrofični rinitis, a može doći i do prave ovisnosti. U tim slučajevima prohodnost nosa možemo kratkotrajno postići samo snažnim dekongestivima. Odvikavanje traje tjednima i mjesecima najprije primjenom blažeg vazokonstriktora (npr. efedrin), zatim opetovanim ukapavanjem fiziološke otopine čak uz eventualnu kratkotrajnu primjenu sedativa (11).

Tablica 6. Nazalni dekongestivi za lokalnu primjenu prisutni na tržištu

Aktivna komponenta	Oblik
nafazolin	kapi za nos
oksimetazolin	kapi i sprej za nos
ksilometazolin	kapi i sprej za nos
ksilometazolin, dekspantenol	kapi i sprej za nos

Nekad često upotrebljavane kombinacije peroralnog antihistaminika i dekongestiva ne preporučuju se. Peroralni glukokortikoidi mogu se propisati kratkotrajno, i to u bolesnika s jakom nosnom opstrukcijom koja ne reagira na druge oblike liječenja, dok se parenteralna primjena ne preporučuje ni u kojem slučaju. Mogu se primijeniti intranazalni kromoni pri čemu valja misliti na problem suradljivosti i adekvatne primjene lijeka s obzirom na to da se primjenjuju četiri puta na dan. Antikolinergik ipratropij bromid preporučuje se u odraslih s trajnim rinitisom i rinorejom kao dominantnim simptomima. Sukladno gore navedenom, intranazalni kortikosteroidi lijekovi su prvog izbora zbog djelovanja na sve simptome alergijskog rinitisa uključujući i očne simptome. U smjernicama ARIA iz 2010. godine nisu navedene preporuke za primjenu intranazalnih kortikosterioda za alergijski rinokonjunktivitis premda postoje jasni dokazi o učinkovitosti intranazalnih kortikosterioda u kontroli očnih simptoma i u povremenom i u trajnom rinitisu. Jedno od mogućih objašnjenja pozitivnog djelovanja intranazalnih kortikosterioda na očne simptome jest postojanje tzv. nazookularnog refleksa kojeg intranazalni kortikosteriodi uspješno blokiraju. Izbor

lijeka, osim o smjernicama, jednim dijelom ovisi i o fenotipu alergijskog rinitisa čije su osnovne karakteristike prikazane na slici 7.

Za “šmrkavce” dobar će izbor biti antihistaminik, antileukotrijen i intranazalni kortikosteriodi, dok će “začepljenima” lijek izbora zasigurno biti intranazalni kortikosteriodi. U “začepljenih” u obzir dolazi i kirurško liječenje (kirurgija donjih nosnih školjki) (7).

Simptom	“Kihavci i/ili šmrkavci”	“Začepljeni”
kihanje	paroksizmalno u napadajima	rijetko ili nikako
rinoreja	uvijek prisutna: vodenasta, prednja i katkad stražnja	varijabilno: može biti gusta i vrlo često je stražnja
svrbež nosa	da, često	ne
blokada nosa	varijabilna	obično vrlo teška
dnevni ritam	gore pri buđenju, poboljšava se tijekom dana i opet pogoršava navečer	stalno prisutni simptomi danju i noću, uz noćno pogoršanje
konjunktivitis	često	ne

Slika 7. Fenotipovi alergijskog rinitisa (7)

Alergijske manifestacije na koži

Koža kao reaktivni organ obrane i imunosti raspolaže općim nespecifičnim i specifičnim imunskim mehanizmom obrane. Komponente nespecifične obrane i rezistencije su osim „barijere penetracije“ rožnatog sloja i „metaboličke barijere“ citokrom-P450 sustava i kutani citokini, makrofazi, kao i granulociti i plazma-enzimski sustav. Oni mogu u složenom zajedničkom djelovanju voditi u akutnu odnosno kroničnu nespecifičnu upalnu reakciju obrane kože.

Imunosni sustav kao specifični sustav obrane zastupljen je u koži na poseban način. Za prepoznavanje stranih antigena koža raspolaže specijalnim stanicama, među ostalim Langerhansovim stanicama, koje antigene transportiraju u regionalne limfne čvorove. Ondje prezentiraju antigene, tj. antigene determinante T odnosno B-limfocita i specifično se senzibiliziraju. Imunosna reakcija u koži nastaje kao posljedica ponovljenog kontakta s antigenom putem cirkulirajućih, specifičnih

senzibiliziranih T-pomoćničkih stanica odnosno citotoksičnih T-stanica i putem cirkulirajućih imunoglobulina koje su stvorile plazma stanice. Vjerojatno koža raspolaže i vlastitom limfocitnom populacijom, koja ipak nije organizirana kao lokalno limfatičko tkivo. Imunosni sustav služi se osim akcesornim komponentama nespecifične obrane, npr. kod upalne reakcije, i uklanjanjem antigena nakon reakcije antigen-antitijelo. Aktivnost kutane imunosne reakcije može biti modulirana na različite načine egzogenim ili endogenim putem (12).

Osobitosti obrambenog odnosno imunosnog sustava kože ispoljavaju se i u pojedinim bolestima koje ostaju ograničene na kožu ili im je koža ciljani organ (12).

Stalno rastući broj kožnih reakcija preosjetljivosti uzrokuje znatne medicinske, socijalne i financijske probleme.

„Egzem“ je više od 2000 godina star liječnički pojam. Egzemi su danas najčešće i najvažnije bolesti kože. Unutar velike skupine upalnih kožnih bolesti (dermatitisi) čine posebnu skupinu dermatitisa, neinfektivno upalnih dermatoza, sa zajedničkim značajkama:

- bolesti ograničene na kožu s obligatnim oštećenjem epitela i odgovarajućom simptomatologijom (mjehuri, erozije, ljuskanje, keratoze),
- kod cijeljenja nema rezidualnih defekata (ožiljaka, atrofije), nego dolazi do potpunog oporavka (restitutio ad integrum),
- egzematozne reakcije (egzematozni dermatitis) može biti izazvan egzogenim (npr. iritativni odnosno alergijski kontaktni egzem) ili egzogeno-endogenim uzrokom (npr. atopijski dermatitis),

U osnovi svake egzematozne reakcije je prirođena (npr. atopija) ili stečena egzematoidna ekspozicija (npr. kontaktna alergija) većinom imunosne prirode, ali dijelom neimunosne odnosno nejasne prirode. U suprotnosti s obligatno toksičnim kontaktnim dermatitisom, egzematoidni dermatitis je fakultativno patološka reakcija, koja nastupa samo kao posljedica dispozicije (preosjetljivosti).

Zbog postojeće dispozicije tijekom bolesti je često kroničan odnosno kronično-recidivirajući (2,12,13).

U njemačkoj literaturi često se razlikuju „dermatitis“ (akutna upala) i „egzem“ (kronična upala kod posebne dispozicije). U engleskoj literaturi primjenjuje se isključivo pojam „dermatitis“ (12).

Iritativni kontaktni egzem

Kod dovoljnog, dugotrajnog djelovanja iritativno-suptoksične supstancije, posebice na rukama (npr. zidari, parketari) može zbog preopterećenja i oštećenja zaštitnog mehanizma kože doći do oslobađanja kožnih proinflammatoryh citokina te oštećenja stanica i regenerirajuće proliferacije epidermisa u obliku iritativnog kontaktnog dermatitisa koji može prijeći u kronični iritativni kontaktni dermatitis sa značajnom rezistencijom na terapiju.

Ako postoji egzematoidna dispozicija (npr. atopija) ova se reakcija može pogoršati i ubrzati (12).

Tipična klinička slika su promjene lokalizirane na onim područjima kože koja su bila u doticaju sa škodljivim tvarima i uvijek su oštro ograničene. Ovisno o duljini izloženosti štetnoj tvari, njenoj koncentraciji i reaktivnoj sklonosti kože razlikuju se stadiji oštećenja kože (2).

Terapija podrazumijeva kao prvo odstraniti toksičnu tvar čišćenjem kože fiziološkom otopinom ili primjenom sintetskih detergenata, a zatim lokalno liječenje keratoliticima (salicilna kiselina, urea), te antiproliferativne (katran/derivati katrana, antipsorijatici) i po potrebi antiinflamatorne lijekove (tablica 7.).

Tablica 7. Lokalni kortikosteroidi za kutanu primjenu prisutni na tržištu

Aktivna komponenta	Oblik
alklometazon	krema i mast
betametazon betametazon	krema, mast i otopina za kožu krema i mast
mometazon	krema, mast i losion
metilprednizolon aceponat	krema, mast i otopina za kožu

Zbog niza djelovanja glukokortikoidi su s pravom postali jednim od najčešće rabljenih lijekova u dermatoterapiji, s obzirom na to da, ispravno primijenjeni, bitno pridonose poboljšanju zdravlja bolesnika. Nekritičku i dugotrajnu uporabu glukokortikosteroida prate određene nuspojave, od kojih neke mogu biti i ireverzibilne, stoga ove lijekove treba primjenjivati racionalno, ali je jednako tako i neopravdani strah od njih također nepotreban.

Dugotrajna kontinuirana primjena topičkih kortikosteroida na velike površine može dovesti supresije nadbubrežne žlijezde, osobito u mlađe djece. Potrebno je izbjegavati dugotrajnu primjenu na koži lica jer su pri takvoj primjeni moguće atrofičke promjene kože. Atrofija kože, strije, teleangiektazije, hirzutizam, te steroidne akne moguća su nusdjelovanja neracionalnog korištenja topičkih kortikosteroida. Kontraindikacije za uporabu su preosjetljivost na bilo koji sastojak lijeka, tuberkuloza kože te primarne virusne dermatoze (*herpes simplex*, *varicella*) kao i primarne gljivične i bakterijske infekcije (18).

Kombinacije kortikosteroida s antibioticima, kemoterapeuticima, antimikoticima, salicilatima i dezinficijensima opravdano je što rjeđe primjenjivati zbog štetnih posljedica koje u pravilu izazivaju nakon dulje uporabe (tablica 8.). Zbog toga je potrebno i striktno poštovanje indikacija za njihovu primjenu kao i vremensko ograničenje njihove primjene. Indikacije su dermatoze sa superinfekcijom – mikroorganizmima, kvasnicama ili plijesnima ili drugim dermatofitima, posebno lokalizacije promjena koje se ne mogu zaštititi od jače kontaminacije (npr. ruke) te u slučajevima kad je dermatosa popraćena intenzivnim svrbežom koji često puta utire put sekundarnoj infekciji. Propisivanje kombiniranih pripravaka zahtjeva iskustvo terapeuta. Kontraindikacije su jednake kao i za same glukokortikosteroide (18).

Tablica 8. Lokalni kortikosteroidi u kombinaciji s drugim tvarima za kutanu primjenu prisutni na tržištu

Aktivna komponenta	Oblik
betametazon+salicilna kiselina	mast i otopina za kožu
betametazon+gentamicin sulfat	krema i mast
oksitetraciklin+hidrokortizon	mast
betametazon+klotrimazol+gentamicin	krema i mast

Kod teške kliničke slike iritativnog kontaktnog egzema mogu se dati također sistemski retinoidi ili terapija mekim rendgenskim zrakama. U slučaju jačeg svrbeža primjenjuju se antihistaminici (2,12).

Alergijski kontaktni egzem

Akutni alergijski dermatitis manifestira se promjenama kože koje se pojavljuju obično 24-48 sati nakon rekontakta s alergenom na koji je organizam prethodno senzibiliziran.

Kontaktni alergijski dermatitis (akutni i kronični) čini 5-15% svih dermatoza (2).

Egzem počinje i održava se na predjelu gdje su u dodiru kontaktni alergeni i koža.

Prema tome su moguće različite lokalizacije egzema, kao na primjer:

- egzem na rukama (često),
- na licu,
- na prsima,
- na nogama itd.

Širenjem kontaktnog alergena nastaju egzematoidna žarišta koja su, načelno, neoštro ograničena i pokazuju karakteristične simptome širenja egzema, što znači pojavu žarišta egzematoidnog dermatitisa izvan primarne kontaktne regije (13).

Putem egzematogena (većinom niskomolekularnih haptena vezanih na epidermalni proteinski nosač) dolazi do reakcije tipa IV. Stečena kontaktna alergija načelno se odražava tijekom cijelog života (imunoso pamćenje). Prilikom kontakta s alergenom javlja se intermitentni akutni kontaktni egzem, a kod učestalog kontakta odnosno trajnog kontakta (ubikvitarni alergeni) razvika kroničnog egzema (13).

Najčešći kontaktni alergeni dolaze u kožu izvana, a mogu biti sadržani u: medikamentima (kinin, sulfonamidi, penicilin, živini spojevi, rezorcin), sredstvima za dezinfekciju, odjevnim predmetima (celulozna vlakna, najlon, boje), gumenim predmetima (rukavice), predmetima od kože (cipele, remenje), predmetima od metala (niklene kopče, ukrasni predmeti od kroma), insekticidima, sredstvima za pranje i čišćenje, kozmetološkim sredstvima, predmetima od plastičnih masa, te u prehrambenim proizvodima (2).

Da bi kontaktni alergeni doveli do senzibilizacije, moraju biti svladane zaštitne barijere kože (kiseli pH kože, film lipida na površini kože i integritet rožnatog sloja), mora postojati određena količina alergena, te intaktni limfni čvorovi u kojima nastaju T-limfociti (2).

Tipična klinička slika akutnog kontaktnog alergijskog dermatitisa najčešće se pojavljuje na nepokrivenim dijelovima tijela (2).

Terapija je u pravilu ista kao i kod iritativnog kontaktnog egzema. Izuzetno je važno izbjegavati kontakt s uzročnim alergenom, upotrebljavati zaštitna sredstva, te nositi

suhu odjeću i obuću (2). Izgleda da histamin kod kontaktnog alergijskog dermatitisa praktički nema nikakvog bitnog utjecaja. Da je tome tako, pokazuje i činjenica da antihistaminici u terapiji kontaktnog alergijskog dermatitisa nemaju praktički nikakvog učinka, ili je taj učinak vrlo slabo izražen (2).

Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis (AD) je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest, obilježena svrbežom i tipičnom kliničkom slikom, ovisno o dobi bolesnika s atopijskim dermatitisom. Često je udružena s drugim atopijskim bolestima kao što su astma ili alergijski rinitis u osoba s genskom predispozicijom za atopijske bolesti. Najčešće se pojavljuje u dječjoj dobi, može se pojaviti i u starije djece te odraslih. Atopijska se konstitucija češće nasljeđuje preko majke. Razni okolišni čimbenici utječu na kliničku izražajnost atopijskog dermatitisa: alergeni, iritansi, klimatski i zemljopisni uvjeti, tjelesna konstitucija, psihološki stres i sekundarne infekcije (14).

Posljednjeg se desetljeća bilježi povećanje broja oboljelih od atopijskog dermatitisa u Europi, te se procjenjuje da prevalencija iznosi 20% u djece i 1-3% u odraslih. U 80% pacijenata bolest započne prije navršene prve godine života, a tek u oko 2% nakon 20. godine života. Tijek bolesti obilježen je egzacerbacijama i remisijama koje se ne mogu etiološki uvijek objasniti. Češće se pojavljuje u urbanim sredinama. Kompletna remisija, procjenjuje se, nastupa u oko 1/3 oboljelih nakon druge godine života te u daljnje 1/3 nakon pete godine života. Međutim, brojni su i pacijenti s infantilnim atopijskim dermatitisom, kao i juvenilnim atopijskim dermatitisom koji imaju tegobe i u odrasloj dobi. Oko 40% djece s atopijskim dermatitisom dobiju bronhalnu astmu u kasnijoj dobi (14).

Atopija je stanje uvjetovano multiplim defektima gena. Patogeneza atopijskog dermatitisa još nije u potpunosti razjašnjena. Patofiziološki koncept atopijskog dermatitisa temelji se na međudjelovanju genske predispozicije i čimbenika okoliša: suha i osjetljiva koža (cutaneous atopy); metabolički faktori (deficit γ -linolenske kiseline); celularna deficijencija; humoralni imunološki faktori; hiperprodukcija IgE; disregulacija autonomnog živčanog sustava; psihosomatske interakcije; provokativni faktori (kontaktni alergeni, iritansi, inhalacijski alergeni, hrana, mikrobijalni faktori, stres, klimatski utjecaji) (14).

U bolesnika s atopijskim dermatitisom postoji poremećaj epidermalne zaštite. Uloga inhalacijskih alergena u atopijskom dermatitisu je bitna. Inhalacijski alergeni mogu potaknuti stanični odgovor u atopijskoj koži gdje dominiraju Th2 stanice. U atopijskoj koži je dokazana povišena razina IgE, eozinofilija, aktivirani makrofagi s povišenom sekrecijom čimbenika stimulacije kolonija granulocita i makrofaga, prostaglandina E2, interleukina 10, povišena sekrecija IL-4 i IL-5, snižena sekrecija IFN- γ i povišeno spontano otpuštanje histamina iz bazofila. Histamin nije glavni uzrok svrbeža u atopijskom dermatitisu. Otpuštanje histamina u atopijskoj koži potiču i proteaze, kinini, prostaglandini, neuropeptidi, acetilkolin, citokini i opoidi. Alergeni iz hrane mogu dovesti do egzacerbacije kožnih promjena u nekih bolesnika s atopijskim dermatitisom, posebice u dječjoj dobi. Česti alergeni u djece jesu bjelance jajeta, kravlje mlijeko, kikiriki, soja i brašno. Pruritus je konstantan u upalnim promjenama atopijskog dermatitisa, a osim brojnih alergena pojačava ga stres u narušenoj kvaliteti života bolesnika. Ne samo alergeni hrane i inhalacijski alergeni nego gljive, bakterije i virusi (uključujući virus herpes simplex, vaccinie, bradavice, moluske i papilomavirus) mogu uzrokovati pogoršanje kožnih promjena u atopijskom dermatitisu. *Trichophyton rubrum* je česta infekcija u atopijskom dermatitisu, kao i infekcija s *Malassezia furfur* i *Staphylococcus aureus* (u 90% AD-a kožnih lezija). *S. aureus* izlučuje više toksina, poznatih kao superantigeni koji aktiviraju stanice T i makrofage (14).

Suha koža omogućuje prodor alergena, iritansa i patogenih mikroorganizama i nastanak upale. Deficit filagrina dovodi do ihtioziformnih promjena sličnih vulgarnoj ihtiozi.

Suha je koža glavni klinički znak atopijskog dermatitisa s povećanim gubitkom vodenog sadržaja (transepidermal water lost – TEWL) i abnormalnom izražajnosti sfingomijelin deacilaze koja hidrolizira sfingomijelin u sfingosulforsforilkolin, a ne u ceramid, te se redukcijom ceramida pogoršava zaštitna funkcija rožnatog sloja. Suha koža omogućuje prodor alergena, iritansa i patogenih mikroorganizama i nastanak upale. Atopijski dermatitis bitno utječe na kvalitetu života djece i adolescenata (14).

Uspješno liječenje bolesnika s atopijskim dermatitisom sastoji se od općih mjera prevencije, dobre higijene i njege kože, prepoznavanja okidača bolesti, kao i njihove eliminacije te od protuupalne terapije. Važno je izbjegavanje onih čimbenika koji su prepoznati kao mogući uzroci pogoršanja kliničke slike. Pod tim podrazumijevamo

izbjegavanje kontakta kože s vunom i sintetikom ili s namirnicama koje izazivaju iritaciju (citrusno voće, rajčica). Svim se bolesnicima savjetuje izbjegavati zadimljene prostore, kontakt s perjem te izloženost kućnoj prašini. Izlaganje visokoj temperaturi okoline pojačava znojenje i svrbež, a suhi zrak isušuje kožu. Boravak na moru, kupanje u morskoj vodi, kao i umjereno izlaganje suncu u većine bolesnika ima povoljan učinak na bolest. Primjerena njega kože koja uključuje dobru higijenu te redovitu primjenu odgovarajućih preparata za hidrataciju i zamašćivanje kože od iznimne je važnosti za bolesnike s atopijskim dermatitisom. Pranje, odnosno kupanje ima zadaću kožu očistiti, što je važno s obzirom na povećanu učestalost infekcija kože u ovih bolesnika. Pri tome se mora voditi računa da se koža što manje nadraži i isuši. Preporuča se primjena blagih pH-neutralnih sapuna, odnosno sindeta, a u vodu za kupanje savjetuje se dodati ulje. Temperatura vode mora biti za stupanj-dva niža od uobičajene jer vruća voda kožu nadražuje, isušuje i pojačava svrbež. Nakon kupanja, u roku od tri minute nakon odstranjenja vlage s kože (tapkanjem mekanim ručnikom), savjetuje se nanošenje emolijentnih preparata za njegu kože. U suprotnom će kupanje dovesti do isušivanja kože, a ne do hidracije. Emolijentna, neutralna sredstva za njegu kože (kreme, masti, emulzije) imaju ulogu poboljšanja epidermalne zaštitne barijere, odnosno smanjenja transepidermalnog gubitka vode, imaju blag protuupalni učinak, ublažavaju suhoću kože i svrbež. Ona pružaju određenu zaštitu od mogućih iritansa iz okoline, a njihova redovita primjena smanjuje potrebu primjene lokalnih kortikosteroidnih preparata. Što je stupanj suhoće veći, navedene preparate preporučljivo je češće primjenjivati. Danas postoje preparati posebno namijenjeni koži bolesnika s atopijskim dermatitisom, najčešće s dodatkom omega masnih kiselina, ureje, cinka i bakra. Već je spomenuta važnost dijete, odnosno eliminacije onih namirnica na koje se dokaže preosjetljivost. Pri propisivanju dijete potrebno je voditi računa da neracionalna dijeta može brzo dovesti do malnutricije u djeteta koje raste, a da minimalni prehrambeni deficit može dovesti do promjena u imunosnom odgovoru.

Imunoterapija kao metoda liječenja bolesnika s atopijskim dermatitisom, u kojih je dijagnostificirana preosjetljivost na neki inhalacijski alergen, nije se dokazala učinkovitom. Ipak, ona može biti opravdana i korisna u liječenju pojedinih bolesnika, ponajprije u onih s preosjetljivosti na grinje. Lokalni kortikosteroidni pripravci još su uvijek najvažnije sredstvo u liječenju bolesnika s atopijskim dermatitisom, kao i brojnih drugih dermatoloških bolesti, zbog protuupalnog učinka i ublažavanja svrbeža

(tablica 7). Njihova dugotrajna primjena, međutim, povezana je s mogućim nastankom lokalnih i sistemskih nuspojava. Zbog toga svaka dugotrajnija upotreba ovih preparata mora biti pod nadzorom dermatologa. Cilj terapije lokalnim kortikosteroidima je, u periodima pogoršanja, primijeniti najmanje potentan, ali učinkovit preparat u odgovarajućoj podlozi. Od bolesnika se zahtijeva detaljna evidencija primjene lokalnih kortikosteroidnih preparata (tzv. dnevnik primjene kortikosteroida). U pravilu se primjenjuju jednom do najviše dva puta na dan. Nuspojave primjene lokalnih kortikosteroida u direktnoj su vezi s jačinom preparata i duljinom primjene preparata (slika 8.).

Slika 8. Podjela lokalnih kortikosteroidnih pripravaka prema jačini (20)

Skupina 1 (super- potentni)	Betamethason dipropionate mast, krema, 0,05% Clobetasol propionate mast, krema, 0,05% Diflorasone diacetate mast, 0,05% Halobetasol propionate mast, krema, 0,05%
Skupina 2 (potentni)	Amcinonide mast, 0,1% Desoximethasone mast, krema, 0,25%; gel, 0,05% Diflorasone diacetate mast, 0,05% Fluocinonide mast, krema, gel, 0,05% Halcinonide krema, 0,1% Mometasone furoate mast, 0,1% Triamcinolone acetonide mast, 0,5%
Skupina 3 (potentni)	Amcinonide krema, losion 0,1% Betamethasone valerate mast, 0,01% Diflorasone diacetate krema, 0,05% Fluticasone propionate mast, 0,005% Fluocortolone krema, 0,25% Fluocinonide krema, 0,05% Halcinonide mast, 0,1% Triamcinolon acetonide mast, 0,1% Triamcinolon acetonide krema, 0,5%
Skupina 4 (srednje jakosti)	Betamethasone valerate losion, 0,01% Desoximatasone krema, gel 0,05% Fluocinolone acetonide krema, 0,2% Fluocinolone acetonide mast, 0,025% Flurandrenolide mast, 0,05% Halcinonide krema, 0,025% Hydrocortisone valerate mast, 0,2% Mometasone fuorate krema, 0,1% Triamcinolone acetonide mast 0,1%
Skupina 5 (srednje jakosti)	Betamethasone dipropionate losion, 0,05% Betamethasone valerate krema, 0,01% Fluocinolone acetonide ulje, 0,01% Flurandrenolide krema, 0,05% Fluticasone propionate krema, 0,05% Hydrocortisone butyrate krema, 0,1% Hydrocortisone valerate krema, 0,2% Triamcinolone acetonide losion, 0,1%
Skupina 6 (blagi)	Alclometasone dipropionate mast, krema, 0,05% Betamethasone valerate losion, 0,05% Desonide krema, 0,05% Fluocinolone acetonide krema, otopina 0,01% Prednicarbate krema, 0,1% Triamcinolone acetonide krema, 0,1%
Skupina 7 (nisko- potentni)	Dexamethasone krema, 0,1% Hydrocortisone, 0,5%, 1%, 2,5% Methylprednisolone, 1% Lokalni pripravci s flumetazonom, prednizolonom

Prema: Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 1-25 (6).

U djece, osobito u liječenju “osjetljivih regija” kao što su lice, pregibi ili pelenska regija, primjenjuju se uglavnom najmanje potentni kortikosteroidi kako bi se umanjio rizik od nastanka nuspojava. Dugotrajna primjena najmanje potentnih lokalnih kortikosteroida pokazala se sigurnom tijekom duljih perioda čak i u djece. Pri svakoj kontroli nužan je detaljan pregled, pri čemu se posebna pažnja pridaje mogućim lokalnim nuspojavama kao što su pojava strija, teleangiektazija ili stanjenja kože. Vrlo je korisna i učinkovita primjena vlažnih povoja koji se primjenjuju uz lokalni kortikosteroidni preparat ili emolijentna sredstva. Ovakvi su povoji i dobra zaštita od grebanja kože, što omogućava brže zacjeljivanje ekzoriranih lezija. U liječenju atopijskog dermatitisa rabe se imunomodulatori za lokalnu primjenu, inhibitori kalcineurina takrolimus i pimekrolimus. Osnovna prednost u usporedbi s lokalnim kortikosteroidima jest što ovi preparati ne uzrokuju atrofiju kože i teleangiektazije. Njihova je primjena opravdana u bolesnika koji ne reagiraju povoljno na primjenu lokalnih kortikosteroida, na osjetljivim regijama kao što su npr. lice, vrat i pregibi. Istražuje se njihova uloga u terapiji održavanja i prevenciji egzacerbacija atopijskog dermatitisa. Iako je sistemska resorpcija ovih preparata prema opsežnim istraživanjima vrlo niska, njihovu primjenu nužno je brižljivo pratiti. Mogućnost lokalnog imunosupresivnog učinka postoji. Unatoč tomu, rizik od nastanka lokalnih bakterijskih infekcija manji je u bolesnika liječenih lokalnim imunomodulatorima nego u onih liječenih lokalnim kortikosteroidima. Na našem tržištu je od nedavno prisutan pimekrolimus u obliku kreme.

Rizik od fotokarcinogeneze za sada nije utvrđen u ljudi u kojih su primjenjivani imunomodulatori za lokalnu primjenu. Razumno je, međutim, upozoriti bolesnike da smanje izlaganje UV svjetlu tijekom liječenja ovim preparatima. U bolesnika s lokaliziranim infekcijama kože uzrokovanim sa *S. aureus* učinkovita je primjena lokalnih antibiotika kao što su mupirocin ili fusidinska kiselina. U slučaju proširene infekcije indicirana je primjena sistemskih antibiotika, najčešće cefalosporina prve generacije, eritromicina ili novijih makrolida (azitromicin ili klaritromicin). Antihistaminici, ponajprije oni sedativnog djelovanja, često se propisuju bolesnicima s atopijskim dermatitisom. Njihova djelotvornost nije velika jer blokiraju H₁-receptore čime umanjuju samo djelovanje histamina. Kako je histamin samo jedan od brojnih medijatora koji uzrokuju svrbež, slaba učinkovitost antihistaminika ne iznenađuje. Istraživanja učinkovitosti novijih nesesdativnih antihistaminika u bolesnika s atopijskim dermatitisom, koji imaju i određena antialergijska svojstva, dala su do sada vrlo

različite rezultate. Pozitivan učinak ultraljubičastog (UV) svjetla na bolesnike s atopijskim dermatitisom odavno je uočen. U liječenju akutnih i jakih egzacerbacija atopijskog dermatitisa s proširenim kožnim promjenama, danas se primjenjuju visoke doze UVA1 zraka i PUVA terapija (UVA zrake u kombinaciji s peroralnom primjenom fotosenzibilizatora). Za kronične i srednje teške oblike bolesti primjenjuju se *narrow-band-UVB* zrake, UVB zrake, istodobna primjena UVA/UVB te niske doze UVA1. U teškim i na dosad navedenu terapiju rezistentnim oblicima bolesti indicirani su sistemski immunosupresivi kao što su sistemski kortikosteroidi, ciklosporin, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, interferon gama i drugi (15).

Urtikarija

Urtikarija spada među najčešće alergijske pojave na koži. Označena je crvenim ili bijelo uzdignutim promjenama različitih oblika i veličina koje naglo nastaju i sele se na druga mjesta uz popratan svrbež kože (efemerne forme).

S imunološke strane dijeli se na:

- imunološki uvjetovane i
- neimunološki uvjetovane urtikarije.

Prve su tip I i tip III alergijske reakcije, a druge nastaju izravnim oslobađanjem histamina i bazofila u krvi i mastocita u tkivima (pojam idiosinkrazije) (17).

Prema trajanju morfi dijele se na:

- spontane,
- akutne i
- kronične.

Akutne su kraće, od 6 tjedana do nekoliko godina.

Kronične mogu biti:

- kontinuirajuće,
- recidivirajuće i
- intermitentne.

Urtikarije etiološki dijelimo na: alergijske, toksičke, fokalne, pseudoalergijske, fizikalne, poremećaje enzima, autoimune, zbog psihosocijalnih uzroka, zbog hormonskih poremećaja, urtikarija pigmentoza (mastocitoza), idiopatska urtikarija.

Alergijske urtikarije su:

- nutritivne,

- inhalacijske,
- na kontaktne alergene,
- na lijekove i
- na krvne derivate (17).

Imunopatogenetski gledano, kod urtikarije je najvažnije oslobađanje histamina u koži i tkivima, što uključuje reakcije naglog odgovora reguliranog kontrolnim mehanizmima.

Nastupa degranulacija mastocita, npr. na opijate, neuropeptide, C3a i C5a anafilatok sine, receptore za IgE (FcεR1α). Dolazi do vazopermeabilnosti i vazodilatacije u dermisu, a također ulogu igraju i periferni krvni bazofili. Klinički nastaje uzdignuće, tj. urtikarija, ali ponekad i kasni alergijski odgovor. Od daljnjih medijatora upale spominjemo citokine, proteaze, heparin, LTC₄, D₄, E₄, trombocitni aktivirajući faktor (PAF), prostaglandin D₂ i porast TNF-alfa. Urtikarija i angioedem imaju istu imunopatogenetsku podlogu, no ponekad pronalazimo da uz angioedem postoji deficit C1 inhibitora esteraze. Autoimune urtikarije kao i kronične te idiopatske ostaju nerazjašnjene u velikom broju slučajeva te stvaraju probleme bolesnicima tijekom niza godina (17).

Kao najčešći etiološki čimbenici akutnih urtikarija navode se lijekovi:

1. antibiotici (penicilin, cefalosporini i dr.),
2. svježa krv, krvna plazma,
3. kemoterapeutici (sulfa-spojevi),
4. nesteroidni antireumatici (acetilsalicilna kiselina),
5. hormoni (inzulin, ekstrakti hormona testisa, ovarija),
6. hipnotici, sedativi, razni analgetici,
7. nutritivni alergeni (ribe, rakovi, jaja, sirevi i dr.)
8. serumi vakcine,
9. inhalacijski alergeni (npr. kućna prašina), pripravci za alergološka testiranja,
10. alergeni insekata (17).

U etiologiji kronične urtikarije potrebno je razmotriti iste čimbenike kao kod akutne urtikarije, te poremećaje u probavnom traktu: kronični gastritis i enteritis (pozitivan nalaz *H. Pylori*), poremećaji pasaže, poremećaji crijevne flore, pozitivna kandida u stolici, pozitivni crijevni paraziti, kolitis, bolesti jetre, fokalni infekti, psihogeni, te eventualni endokrinološki čimbenici (kronični tireoiditis). U 60-75% bolesti ne otkrije se uzrok, pa govorimo o idiopatskoj kroničnoj urtikariji (17).

Dijagnoza urtikarije postavlja se na temelju iscrpne anamneze, kliničke slike, ponekad histološke pretrage (ako morfa traje 1-2 dana), testom karencije, *in vivo* testovima na koži (prick test, prick na prick test, scratch test, konjunktivalni test, intradermalni test, patch, test utrljavanja), ekspozicijskim testom (izlaganje alergenima - oprez zbog anafilaksije), provokacijskim testovima (oralni), *in vitro* testovima: radioalergosorbent testom (RAST ili modifikacija EIA), radioimunosorbent testom (RIST), odnosno CAST-ELISA testom (staničnim antigen stimulirajućim testom), određivanjem triptaze iz mastocita ili citokina iz aktiviranih limfocita, te eozinofilnog kationskog proteina (ECP). Cilj je dokazati antigen vezan na mastocite (tip I reakcije), a manifestira se pojavom urtikarijske reakcije na mjestu ponovnog kontakta s odgovarajućim antigenom u kožnim testovima (17).

Kontaktna urtikarija može nastati kao posljedica neimunološke i imunološke reakcije. Uzrok su najčešće hapteni (egzogeni), kontakt toksina biljke, morskih životinja, kukaca, te hapteni lijekova, kozmetičkih i prehrambenih proizvoda. Danas osobitu ulogu igraju i proteini lateksa.

Liječenje urtikarija

Kod **akutnih** urtikarija važno je:

1. eliminirati antigen (blaga laksativna sredstva, medicinski ugljen, stroga kontrolirana dijeta)
2. primijeniti antihistaminike I. i II. generacije (blokatore H₁ receptora)
3. primijeniti tvari s antioksidativnim učinkom (npr. tablete kalcija)
4. primijeniti sistemske kortikosteroide - indicirani su kod opsežnih oblika bolesti te kod bolesnika s edemom glotisa i larinksa. U početku i.v ili i.m., a kasnije se nastavlja s peroralnom terapijom (40-60 mg/dan)
5. adrenalin je važno indicirati kod prijetećeg cirkulacijskog kolapsa (0,5-1 mg i.m., s.c. ili i.v., što se može i ponavljati)
6. aminofilin indiciran kod akutnog bronhospazma i asmatskog napada (0,24 g i.v.).

U terapiji **kroničnih** urtikarija potrebno je:

1. pronalaženje i uklanjanje antigena (osobito je važno pomišljati na alimentarne antigene i salicilate)

2. primijeniti nesedirajuće antihistaminike
3. kratkotrajno sistemski kortikosteroidi (40-60 mg/dan)
4. antagonisti H₂ receptora
5. dijeta bez konzervansa i aditiva
6. izbjegavati acetilsalicilnu kiselinu (ASK), nesteroidna protuupalna sredstva (NSAR) i ACE inhibitore
7. po potrebi primijeniti psihofarmake (doksepin - triciklički antidepresiv)
8. lokalno aplicirati losione za hlađenje kože
9. imunoterapija (teške i refraktorne autoimune urtikarije):
 - ciklosporin
 - ciklofosfamid
 - mikofenolat-mofetil
 - omalizumab
 - plazmafereza

Prognoza kod svih urtikarija je povoljna. Nerijetko bolesnik sam prepozna antigen i uklanja ga. Zbog moguće pojave anafilaksije liječnik mora dati točne upute. Kod kroničnih urtikarija koje recidiviraju, potrebno je upozoriti bolesnika da će ga učestali recidivi iscrpiti te mora imati puno strpljenja. Potrebni su savjeti i dugotrajno liječenje (17).

Alergijske reakcije na lijekove

Alergijska reakcija na lijekove je štetna i neželjena klinička manifestacija uzrokovana primjenom lijeka u pravoj indikaciji i u terapijskoj dozi, namijenjenog profilaksi, dijagnozi ili terapiji bolesti. Neočekivana nuspojava (engl. *unexpected adverse reaction*) svaka je do sada nepoznata nuspojava, a štetan događaj (engl. *adverse event*) jest bilo koji medicinski događaj koji se javlja tijekom primjene lijeka, ali ne mora s njime biti u uzročnoj vezi. Definicija nije ovisna o mehanizmu reakcije na lijekove, a uključuje alergije, idiosinkraziju, farmakološke i toksikološke mehanizme i interakcije između različitih lijekova. Koža i sluznice najčešći su početni organi koji su zahvaćeni alergijskom reakcijom. U slučaju predoziranja i interakcije s drugim lijekovima govorimo o nuspojavama lijekova (21).

Alergijske reakcije na lijek mogu ugroziti život, što se najčešće javlja kod penicilina i lokalnih anestetika, javljaju se unutar nekoliko minuta do dva sata od uzimanja doze, a očituju se osipom ili crvenilom i žarenjem veće površine kože, svrbežom, otokom vjeđa, usana ili uški, općom slabošću, znojenjem, bljedilom, lupanjem srca, mučninom ili otežanim disanjem. Druga vrsta alergijskih reakcija jesu osipi koji mogu biti praćeni i svrbežom, ali se javljaju više sati do više dana nakon uzimanja lijeka, nisu opasni za život pa stoga ne uzrokuju strogu zabranu daljnjeg uzimanja lijeka, a u dijagnostičkoj obradi se testira na pacijentu (21).

Medikamentni osipi često se očituju na koži i vidljivim sluznicama (enantemi) kao posljedica alergijske senzibilizacije organizma na endogeno ili egzogeno primijenjenu djelatnu tvar lijeka, njegova omotača ili podloge. Osipi su posljedica hematogene ili limfogene diseminacije lijeka, no nikako nisu posljedica kemijskog ili farmakodinamskog djelovanja lijeka. Kad govorimo o medikamentnim osipima, primarno mislimo na lijekove koji uzrokuju reakcije na koži i sluznici posredovane IgE-protutijelima (tip I preosjetljivosti), no često su reakcije posljedica i tipa II citotoksične preosjetljivosti ovisne o protutijelima kao što su pemfigus uzrokovan lijekom, bulozni pemfigoid i linearna IgA-dermatoza uzrokovana lijekom; tip III uzrokovan imunokompleksima i tip IV preosjetljivost uzrokovana stanicama. Medikamentni osipi su slijed različitih etiopatogenetskih čimbenika: alergijske patogeneze (pravi alergeni ili hapteni), jake sklonosti prema proteinima (npr. aromatski amini, grupni alergeni), toksičnog djelovanja lijeka (kumulacija jače aktivnih medikamenata dugotrajnom primjenom), prirođenih enzimatskih defekata u organizmu (slabije izlučivanje lijeka iz organizma), enzimatskog sustava citokrom P450 (CYP) koji može modulirati biološku podnošljivost lijeka i toksoalergijskih mehanizama (preosjetljivost na pojedine radikale kao npr. fenilne radikale u fiksnih egzantema). Senzibilizacija na lijek može uslijediti nakon epikutane primjene penicilina ili prokaina, kod intramuskularne primjene, zbog fotosenzibilizacije (npr. ultraljubičaste zrake i primjena sulfonamida i fenotijazinskih pripravaka). Češća je preosjetljivost nakon topičke i intramuskularne primjene (češće od intravenske) (21). Novorođenčad i starije osobe imaju veći rizik od nastajanja reakcije na lijekove zbog nezrelosti hepatalnih enzima i zbog povećanog uzimanja lijekova u starijoj životnoj dobi.

Žene imaju veći postotak reakcija na lijekove nego muškarci zbog različitosti u opsegu tijela i distribuciji masnog tkiva, a polimorfizam u farmakokinetici i

farmakodinamici također ovisi o spolu. Brojni lijekovi koji se uzimaju istodobno – politerapija – također su rizičan čimbenik za alergijske reakcije. Postoji direktna veza između broja lijekova koje bolesnik uzima i rizika od nastanka reakcije na lijek. Pridružene bolesti, kao npr. bolesti jetre, bubrega i srca mogu utjecati na izlučivanje lijeka, a to dovodi do njegove akumulacije. Reakcije na lijekove su češće u bolesnika koji otprije imaju poznatu preosjetljivost na lijek. Faktori okoliša, posebice različiti infekti, izloženost suncu i drugi faktori mogu potencirati stvaranje opsežnih kožnih promjena. Genska predispozicija i polimorfizmi rizični su faktori za nastanak preosjetljivosti na lijekove. Postoji direktna veza između rizika od nastanka neželjene reakcije na lijek i doze koju bolesnik uzima. Neki lijekovi poput amoksicilina, ampicilina i kotrimoksazola imaju veću incidenciju nastanka alergijskih reakcija. Mehanizam nastanka reakcije na lijek koji se najčešće pojavljuje u koži nije potpuno razjašnjen. Keratinociti posjeduju brojne enzime koji služe za metaboliziranje lijeka. Pri istodobnom uzimanju više vrsta lijekova (najčešće peroralno) u dermatološkoj, obiteljskoj medicini, internističkoj i pedijatrijskoj praksi pojavljuje se 29 različitih medikamentnih osipa na koži i sluznici.

U kliničkoj slici pojavljuju se sljedeće akutne manifestacije: anafilaktički šok, često generalizirani makulozni, papulozni, urtikarijski osipi, tipa eritema eksudativum multiforme, nerijetko i vezikulobulozni oblici i slika Stevens-Johnsonova sindroma, vaskulitisa, a sve češći su generalizirani fototoksični egzantemi.

Medikamentni osipi mogu prijeći i u eritrodermiju. Serumsku bolest uzrokuju najčešće penicilin, sulfonamidi, paraaminosalicilna kiselina, minociklin, naproksen. Toksična epidermalna nekroliza – crvena koža s mjehurima i ljuštenjem koja podsjeća na opeklinu II. stupnja, s povišenom temperaturom, pozitivnim znakom Nikolskog najčešće nastaje nakon alopurinola, barbiturata, fenilbutazona, sulfonamida i NSAIL. Svaki lijek uz djelotvornost može izazvati i nuspojave. Bitno je rano prepoznati bolest uzrokovanu lijekovima i dijagnosticirati ju. Lijek može uzrokovati i pogoršanje postojeće kožne bolesti, a i potaknuti imunosne i neimunosne mehanizme (21).

Bitno je utvrditi:

1. prethodni kontakt s lijekom;
2. kliničke promjene;
3. vrijeme nastanka reakcije;
4. razinu lijeka;
5. odgovor na isključenje lijeka; i

6. odgovor na izloženost lijeku.

Iz anamneze je važno saznati o svim lijekovima s kojima je bolesnik bio u kontaktu u prošlosti, uključujući laksative, sedative, vitamine, analgetike i oralne kontraceptive. Bolesnik dolazi u kontakt s lijekovima inhalacijom, injekcijama, instilacijom u oči ili preko supozitorija. Često je teško razlikovati morbiliformni akutni medikamentni osip od viralnog osipa. Reakcije na lijekove koje bitno ugrožavaju život bolesnika jesu vezikulobulozni oblici eritema eksudativum multiforme, vaskulitisi, serumska bolest, generalizirana urtikarija s angioedemom, toksična epidermalna nekroliza i anafilaktički šok (21).

Medikamentni osipi obično prolaze nakon uklanjanja lijekova tijekom tjedan dana spontano ili pak uz liječenje. Prognoza je u slučajevima raznih osipa dobra. Jedino je ozbiljna prognoza u slučaju toksične epidermalne nekrolize, anafilaktičkog šoka te buloznih dermatoza. Dijagnoza alergijskih reakcija na lijekove postavlja se u prvom redu na temelju kliničke slike, podataka iz anamneze i laboratorijskih testova. Klinička slika može biti raznovrsna, no ipak je u stanovitom smislu karakteristična lokalizacija, npr. kod većine osipa promjene su na postraničnim stranama ekstremiteta. Bolesnika je potrebno više puta detaljno ispitati koje je lijekove uzimao. Testiranja se primjenjuju *in vivo* – kožni testovi i *in vitro*.

Najteže je razlikovanje alergijskih reakcija na lijekove od akutnih zaraznih bolesti. Alergijski osipi mogu podsjećati na sifilis, lichen ruber planus, erythema exsudativum multiforme, lupus erythematosus discoides i druge kožne bolesti. Teško je, ali bitno razgraničiti početnu epidermalnu toksičnu nekrolizu od pemfigusa i drugih buloznih dermatoza, odnosno opekline. Putokaz u dijagnostici je i karencija sumnjivog lijeka i potom nestanak simptoma, a pri izlaganju ponovni nastanak simptoma.

Pri sumnji da je alergijska reakcija posljedica nastale preosjetljivosti na lijek, potrebno je hitno obustaviti daljnje uzimanje lijekova osim kardijaka. Istodobno treba uzimati antihistaminike, a kortikosteroide u općoj primjeni prema vrsti i težini alergijske reakcije. Lokalna primjena kortikosteroida je indicirana npr. kod erythema exsudativum multiforme, kontaktnog alergijskog dermatitisa, eritema i fotodermatitisa te drugih. U slučaju toksične epidermalne nekrolize i anafilaktičkog šoka potrebna je hitna medicinska intervencija.

Anafilaktički šok

Anafilaktički šok je klinički sindrom koji nastaje kao odgovor organizma na antigene uvedene u organizam parenteralno (najčešće lijekovi), rjeđe oralno, ili antigene okoline. Karakteriziran je hipotenzijom, bronhospazmom, otokom dišnih putova i plućnim edemom.

Najčešći uzroci anafilaktičkog šoka su:

- 1) strane bjelančevine (antiserumi),
- 2) hormoni,
- 3) vitamini,
- 4) ekstrakti peluda,
- 5) sastojci hrane,
- 6) polisaharidi,
- 7) dijagnostička sredstva,
- 8) ubodi insekata (4).

Postoje dva osnovna tipa anafilaksije, koji su ovisni o mehanizmu nastanka.

Sam proces započinje vezanjem antigena na specifična protutijela IgE-tipa (najveći broj slučajeva) ili IgG-tipa (rijetko). Nakon vezanja antitijela i antigena dolazi do oslobađanja preformiranih medijatora anafilaksije iz mastocita i bazofila i stvaranja novih.

Oslobođeni medijatori unutar nekoliko sekundi dovode do teških poremećaja na ciljanim organima s kliničkom slikom šoka (4).

Ako je riječ o IgG-tipu anafilaksije, proces je najprije posredovan aktivacijom sustava komplementa s okluzijom plućnih arteriola cilindrima limfocita, fibrina i trombocita, a što je praćeno teškom akutnom plućnom hipertenzijom i popuštanjem desnog srca. Ako se mehanizam anafilaksije odvija preko IgE-antitijela, tada dominira teška vazodilatacija, izrazito povećana kapilarna permeabilnost i veliki gubitak plazme u ekstravaskularni prostor, a srčani poremećaji su ovdje rjeđi. Poremećaji srca u anafilaksiji ovise o prethodnom stanju srca: ako nema prethodno postojećih lezija miokarda, mogu se očekivati samo supraventrikulske tahikardije, a ako postoji lezija srca, tada su mogući i ventrikulski poremećaji ritma, kao i porast tlakova punjenja lijevog i desnog srca (4).

Liječenje valja provesti odmah kod prvih znakova anafilaksije, a temelji se na:

- 1) poznavanju celularnih učinaka medijatora anafilaksije i *in vitro* učinku lijekova na mastocite i ciljane organe,
- 2) izučavanju životinjskih modela,
- 3) klinički pojedinačnim opservacijama koje dobro koreliraju s navedena dva modela.

Uz mjere resuscitacije (ako su potrebne) i kisik (koji put i 100%), valja ukloniti ili smanjiti djelovanje antigena, odmah osigurati venski pristup i započeti s infuzijama (4).

Adrenalin je sredstvo izbora u liječenju anafilaktičkog šoka te ga valja odmah dati 0,5-1,0 mg i.v. svakih 10 do 15 minuta ili u infuziji. Cilj davanja je adrenergička stimulacija koja dovodi do intracelularnog porasta cAMP-a, što dovodi do stabiliziranja stanice i smanjenja otpuštanja medijatora anafilaksije, a isto adrenalin ima snažan vazokonstriktorni učinak na krvožilje te pozitivni inotropni učinak.

Katkad, osobito u rijetkim slučajevima protražiranog anafilaktičkog šoka, adrenalin i infuzije tekućine nisu dovoljni da se uspostavi cirkulacija te je potrebno dati infuziju noradrenalina. Infuzije su vrlo bitne u liječenju ovog stanja jer je u većine bolesnika riječ o velikom gubitku plazme u ekstravaskularni prostor, što se može procijeniti određivanjem hematokrita. U bolesnika s masivnim gubitkom plazme, koji može biti veći od 50% unutar nekoliko minuta, nužno je parenteralno primijeniti goleme količine kristaloidnih otopina kako bi se smanjio hematokrit i poboljšala cirkulacija te se čini kako je u tim situacijama rano davanje koloidnih otopina dobar izbor. Ukupna količina infuzija ovisit će o kliničkoj procjeni, kretanju vrijednosti hematokrita, a različita je od bolesnika do bolesnika, ovisno o kapilarnoj propustljivosti (4).

Premda će u nekih bolesnika s anafilaktičkim šokom dostajati davanje samo adrenalina, u drugih samo obilna nadoknada tekućine, u većini slučajeva (oko 60% bolesnika) potrebna je kombinacija.

Aminofilin u dozi 6 mg/kg tjelesne težine također će preko inhibicije fosfodiesteraze dovesti do porasta staničnog cAMP-a i na taj način smanjiti oslobađanje medijatora anafilaksije, a osobito je koristan ako postoji i pridruženi bronhospazam (4).

H₁-antihistaminici nisu sredstvo prvog izbora jer je u trenutku nastanka anafilaktičke reakcije histamin već vezan na ciljane receptore, a histamin i nije jedini entakoid te se ne može očekivati povoljan učinak. Ipak, u protražiranom šoku, primjena H₁-

blokatora (npr. difenhidramina 50-100 mg i.v.) i H₂-blokatora (ranitidin 100 mg i.v.) može dovesti do stabiliziranja cirkulacije (4).

Kortikosteroidi nisu lijekovi prvog izbora s obzirom na svoje odgođeno djelovanje (45 do 60 min), već ih valja davati u protražiranom šoku, npr. prednisolon 100 mg i.v., te kada je izražen bronhospazam (4).

Na kraju valja naglasiti kako je temelj liječenja anafilaktičkog šoka adrenalin i nadoknada volumena, dok sva druga terapija u ranoj fazi ima samo suportivni karakter.

ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU I TERAPIJI ALERGIJA

Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici i svakodnevno su u kontaktu s bolesnicima.

Alergije i sva stanja povezana s njima su u porastu. Nije neobično da upravo ljekarnici prvi prepoznaju simptome alergije kod bolesnika, koji ih nerijetko zamjenjuju s hunjavicama, te ih upute na daljnju obradu liječnicima. Vrlo često se bolesnici koji znaju da boluju od alergija obraćaju upravo ljekarnicima sa željom da im ponude dodatnu pomoć u savladavanju simptoma pored ordinirane terapije. Bolesnici koji koriste terapiju često pokušavaju smanjiti broj i učestalost korištenja preparata ili odustaju od propisane terapije zbog zabrinutosti od mogućih nuspojava i pokušavaju prijeći na neke, po njihovom mišljenju, manje štetne oblike liječenja. Ljekarnici su educirani i dostupni, a samim time i pozvani da upute bolesnike u prednosti korištenja propisane terapije u minimalnim, ali djelotvornim dozama kroz period potreban za postizanje optimalnih rezultata. Neke alergije mogu dovesti bolesnike u po život opasne situacije pa svakako treba upoznati bolesnike i pojasniti im kako ih izbjegavati ili kako postupiti ako do takvih situacija dođe. O alergijama treba educirati i osobe koje žive s bolesnicima kako bi i oni mogli pomoći u slučaju neželjenih događaja. Male bolesnike njeguju roditelji kojima treba pružiti potporu u njihovim nastojanjima da svojoj djeci omoguće što normalnije i simptomima neopterećeno djetinjstvo.

Ljekarnici su svakodnevno u situaciji upozoriti bolesnike na nuspojave alergološkog tipa koje pojedini lijekovi mogu izazvati bilo da se koriste sami ili u kombinacijama.

Aktivnosti ljekarnika u sklopu pružanja skrbi oboljelima

- surađivati i biti potpora liječnicima u postavljanju dijagnoze pružanjem informacija o simptomima koji mogu pomoći u razlikovanju simptoma alergija i njima sličnih bolesti
- poznavanjem simptoma ljekarnicima treba biti jasno je li propisani terapijski režim djelotvoran ili ga treba mijenjati te o tome razgovarati s bolesnikom, osobama koje ih njeguju i liječnikom
- savjetovati bolesnike o tome kako da sami prate simptome i na taj način sami steknu uvid u djelotvornost terapije, o svakoj promjeni simptoma potrebno je otvoreno razgovarati s bolesnikom ili osobama koje ih njeguju

- izrada plana ljekarničke skrbi, u skladu s terapijskim smjernicama, koji omogućuje prepoznavanje mogućih problema u liječenju i praćenje provođenja dogovorenih mjera, što je posebno važno za osobe koje istodobno uzimaju više različitih lijekova
- pri izdavanju lijeka provjeravati nuspojave i interakcije propisanih lijekova i sa sigurnošću utvrditi svaku eventualnu promjenu doza
- razgovarati s bolesnikom ili osobama koje ih njeguju o čestim nuspojavama i potrebi ustrajnosti u terapiji
- obavijestiti bolesnika da se nuspojava lijeka, pa makar ona bila i poznata, mora prijaviti liječniku ili ljekarniku
- pri svakom posjetu provjeriti postoje li problemi s uzimanjem lijeka
- obavijestiti bolesnika u kojem vremenu valja očekivati djelotvornost terapije
- upoznati bolesnika sa simptomima i opasnostima koje nastaju prestankom uzimanja terapije i na taj način spriječiti takvu mogućnost
- poučiti bolesnike i osobe u njihovoj blizini kako reagirati u po život opasnim stanjima.

Još jednom valja naglasiti: ljekarnici su najdostupniji zdravstveni radnici i njihova je uloga u liječenju nezaobilazna i važna. Kako bi mogli pružati odgovornu skrb, važno je obnavljati svoja znanja i biti u tijeku s najnovijim spoznajama o liječenju i terapiji alergijskih bolesti.

Prikazi bolesnika

SLUČAJ 1.

Opis slučaja:

Bolesnik, HIV- pozitivan, broj CD4 pao na 400/mm³, započeta terapija AZT-om, aciklovikom i kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima. 14 dana nakon početka liječenja ovim lijekovima dobio je eritematozni osip uz svrbež.

Uočeni problemi

Što je vjerojatni uzrok osipa?

Što učiniti?

Koju terapiju preporučiti?

Intervencija

Eritematozne reakcije često su uzrokovane lijekovima. Sva tri lijeka mogu izazvati osipe. Učestalost osipa je, međutim, najveća kod sulfametoksazola/trimetoprima, a povećana je učestalost nuspojava ovog lijeka u bolesnika s AIDS-om.

Prekinuta je propisana terapija i situacija na koži se popravila.

Trimetoprim se sam ne može rabiti za profilaksu ili liječenje *Pneumocystis carinii* pneumonije. I on može izazvati eritematozne reakcije. Drugi lijekovi koji su indicirani kod profilakse *Pneumocystis carinii* jesu pentamidin i dapson. Oba, međutim, mogu izazvati kožne erupcije. Premda su nuspojave pentamidina potencijalno mnogo teže nego kod sulfametoksazola/trimetoprima, to je alternativni lijek za bolesnike koji su preosjetljivi na sulfametoksazol/trimetoprim, te je terapija zamijenjena (22).

SLUČAJ 2.

Opis slučaja:

Bolesnik, 14 godina, već dugo kiše, šmrca, curi mu nos. Povremeno ima pritisak u prsima po noći kada se umiri. Ima dojam da je prehladen cijelu godinu. Pomalo kašlje - suho podražajno. Tegobe su intenzivnije u proljeće i početkom školske godine. Majka je zahtijevala da ode liječniku zbog sumnje da bi to mogla biti astma.

Anamneza

- obiteljska: majka je nekoliko godina koristila pumpice radi "početne astme"
- osobna: neurodermitis u ranom djetinjstvu. Alergijski rinitis od 6. godine. Alergijski rinitis se manifestira konjunktivalnim i kataralnim tegobama. U zadnje vrijeme (što prije nije bilo), učestalo kašlje. Kad se javi kašalj ima "stezanje i škripanje" u prsima. Ne puši. Sportom se posebno ne bavi, ali vozi bicikl na dnevnoj bazi. Tegobe su mu iste u naporu ili bez njega. Uzimao je razne antihistaminike od kojih je umoran, pa ih je izbjegavao. Zadnje mu je liječnik dao neselektivni antihistaminik bilastin, 20 mg ujutro.

Uočeni problemi

Pogoršanje općeg stanja.

Potreba korekcije postojeće terapije.

Potreba uvođenja dodatnih preparata za poboljšanje podnošenja simptoma.

Intervencija

Preporučeno mu je intranazalni kortikosteroid, flutikazonfuorat, 1-2 potiska u svaku nosnicu. Također, češće koristiti sprej s pročišćenom morskom vodom kako bi se nos što lakše održao prohodnim. Ukoliko osjeti nedostatak zraka, gušenje ili "škripanje" u prsima, uzeti beta2 adrenergičke agoniste brzog djelovanja (salbutamol) 2 udaha pp. Kontrola za mjesec dana.

Učinak intranazalnog kortikosteroida je bio brz i dobar. Ipak, povremeno bi uzeo 2 udaha salbutamola kada bi se javilo škripanje u prsima. Zaključeno je da se radi o kombinaciji alergijskog rinitisa i blage astme (23).

LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 9. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1999, str. 390-8.
2. Dobrić I, i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast; 1994, str. 135-52.
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, i sur. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813-24.
4. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina - treće promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu; 2003, str. 672-3, 1353-7.
5. Sertić M, Buhač T, Gašpar K. Peludne alergije. Farmaceutski glasnik 2012;68:467-82.
6. Randall MD, Neil KE. Disease management. London: The Pharmaceutical Press; 2009, str. 217-24.
7. Roje Ž, Selimović M, Omero L. Alergijski rinitis. Medicus 2011;20:235-41.
8. Poje G, Branica S. Smjernice za liječenje alergijskog rinitisa – uloga intranazalnih kortikosteroida. Medicus 2013;22(2):89-95.
9. Bulat-Kardum Lj. Alergija - moderna epidemija. Medicus 2013;22(2):79-82.
10. Bergman Marković B, i sur. Najčešće bolesti pluća u obiteljskoj medicini. Zagreb: Alfa; 2012, str. 87-93.
11. Francetić I, i sur. Farmakoterapijski priručnik. 6.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010, str. 631-67.
12. Rassner G. Dermatologija: udžbenik i atlas. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2000, str. 117-45.
13. Lipozenčić J, i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 150-61.
14. Lipozenčić J, Ljubojević S. Epidemiologija i patogeneza atopijskog dermatitisa. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9704/Epidemiologija-i-patogeneza-atopijskog-dermatitisa.html>. Datum pristupa: 2.12.2014.
15. Spickett G. Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy. Oxford: Oxford University Press; 2006, str. 97-132.

16. Murat-Sušić S. Atopijski dermatitis u djece – dijagnoza i liječenje. *Medicus* 2007;16:13-20.
17. Šitum M, ur. Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatozâ i tumora kože. Zagreb: Naklada Slap; 2012, str. 43-54.
18. Vrhovac B, i sur. Farmakoterapijski priručnik. 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 235-64.
19. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Dostupno na: http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova. Datum pristupa: 28.12.2014.
20. Lipozenčić J, Gorgievska Sukarovska B. Lokalna kortikosteroidna terapija u dermatovenerologiji - kada, zašto i koji oblik? *Medicus* 2007;16:95-9.
21. Lipozenčić J, Ljubojević S. Alergijske reakcije na lijekove – dijagnoza, liječenje i testiranja. *Medicus* 2007;16:33-6.
22. Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 837-46.
23. Kovačević V. Prikaz slučaja - astma s pridruženim alergijskim rinitisom. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9075/Prikaz-slucaja-astma-s-pridruzenim-alergijskim-rinitisom.html>. Datum pristupa: 28.12.2014.