

FARMACEUTSKA KOMORA REPUBLIKE SRPSKE



BILTEN

V SIMPOZIJUM FARMACEUTSKE KOMORE REPUBLIKE SRPSKE

26.06.-29.06. 2008. godine
Jahorina





FARMACEUTSKA KOMORA REPUBLIKE SRPSKE

Adresa: Ulica Save Kovačevića br. 21, 78000 BANJA LUKA

Telefon: + 387 51 315 340

Faks/telefon: + 387 51 303 312

Elektronska pošta: info@farmaceutska-komora.org

Adresa internet stranice: www.farmaceutska-komora.org

BILTEN

V SIMPOZIJUM
FARMACEUTSKE KOMORE
REPUBLIKE SRPSKE

26.6 do 29.6.2008. godine
u OLIMPIJSKOM CENTRU
JAHORINA
HOTEL „BISTRICA“ PALE

IZDAVAČ
Farmaceutska komora Republike Srpske
ul. Save Kovačevića br. 21 Banja Luka

ZA IZDAVAČA
Prim. mr ph Jagoda Radaković, predsjednik

STRUČNI ODBOR
Prof. dr Sote Vladimirov, predsjednik
Prof. dr Nenad Ugrešić, član
Prof. dr Branislava Miljković, član
Prof. dr Zenko Stupar, član
Prim. mr sci Milenka Vučen, član i
Dr Branislav Lolić, član

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
Prim mr sci. Petar Rokvić

ORGANIZATOR
Farmaceutska komora Republike Srpske
ul. Save Kovačevića br. 21 Banja Luka

ORGANIZACIONI ODBOR
Prim. mr sci. Petar Rokvić, predsjednik
Prim. mr ph Jagoda Radaković, član
Prim. mr Jadranka Bjelaković, član
Mr ph Sanja Mihajlović, član
Prim. mr ph Mirjana Sredanović, član
Dipl.pravnik Mirko Orelj, član

TEHNIČKI UREDNIK
Boris Kovačić

ŠTAMPA
„Matićgraf“ Banja Luka
ul. I.G. Kovačića 52, Banja Luka

ZLATNI SPONZOR



SREBRNI SPONZOR



BOSNALIJEK

SPONZOR SIMPOZIJUMA



PHARMANOVA BEL

POMAŽUĆI SPONZORI

VELEFARM

AD HOLDING KOMPANIJA BEograd
PREDUZEĆE „VELEFARM“ – Bijeljina
Raje Banićića 157, telefon 055/220 830

 **VETFARM**


SLAVIAMED
PREDUZEĆE ZA PROIZVODNJU I PROMET
FARMACEUTSKIH PROIZVODA D.O.O.

KRINEX

76300 Bijeljina
Ul. Hilandarska br. 06
Tel. 055/203 655
230 203 655
212 057
Z.R. 807-343-11600032-86
VOLKS BANK a.d.

SADRŽAJ

ALERGIJE, HISTAMIN I ANTIHISTAMINICI	5
<i>Nenad Ugrešić, Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu</i>	
FARMAKOTERAPIJSKI PRISTUP ALERGIJAMA: KORTIKOSTEROIDI, STABILIZATORI MAST ĆELIJA, ANTAGONISTI LEUKOTRIJENSKIH RECEPTORA, ANTI-IgE ANTITELA	10
<i>Silva Dobrić, Institut za naučne informacije, Vojnomedicinska akademija, Beograd</i>	
LEČENJE ASTME	16
<i>Mirko Stanetić, Klinički centar, Banja Luka</i>	
KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS	19
<i>Jagoda Balaban, Klinika za kožne i polne bolesti, Klinički centar Banjaluka</i>	
SAVREMENA TERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA	30
<i>Slobodan Spremo, Klinika za otorinolaringologiju, Klinički centar Banja Luka</i>	
KLIMATSKO LIJEĆENJE BOLESNIKA OD ASTME	35
<i>Branislav Lolić, Fond zdravstvenog i socijalnog osiguranja Republike Srpske, Banja Luka</i>	
KONCEPT FARMACEUTSKE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE I PRIMENA U ALERGIJI	40
<i>Sandra Vezmar, Branislava Miljković</i>	
<i>Institut za Farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija</i>	
BILJNE DROGE I ALERGIJSKE REAKCIJE	51
<i>Tatjana Kundaković, Nada Kovačević</i>	
PREOSETLJIVOST NA HRANU I SASTOJKE NAMIRNICA	63
<i>Ivan Stanković, Institut za bromatologiju, Farmaceutski fakultet Beograd</i>	
FARMACEUTSKI OBLOCI LIJEKOVA U TERAPIJI ALERGIJA ZA LOKALNU PRIMENU	70
<i>Gordana Vučeta¹, Sonja Torbica², Jela Milić¹</i>	
¹ <i>Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd</i>	
² <i>Medicinski fakultet, odsjek – farmacija, Banja Luka</i>	

ALERGIJE, HISTAMIN I ANTIHISTAMINICI

*Nenad Ugrešić, Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Beogradu*

ALERGIJE

Antigen se u limfnim čvorovima obrađuje i prezentuje T limfocitima. Nakon aktivacije T helper limfocita (Th) nastaju dva kloni: Th1 i Th2, a usmeravanje ka jednom klonu zavisi od interleukina. Dominantni klon utiče na imunopatologiju:

Th1 put kontroliše ćelijske odgovore posredovane makrofagama (napr. insulin-zavisni dijabetes melitus, multipla skleroza, reumatoidni artritis, odbacivanje transplantata, odgovor na infektivne bolesti),

Th 2 put kontroliše odgovore posredovane antitelima.

Neželjeni imuni odgovor označava se kao reakcija preosetljivosti.

Reakcije preosetljivosti klasificuju se u 4 tipa, od kojih je, u svakodnevnoj praksi, najzastupljeniji tip I.

Tip I - Neposredna ili anafilaktička preosetljivost

Ovaj tip preosetljivosti, poznat i kao ~alergija~ dešava se kod osoba sa Th 2 odgovorom na izlaganje antigenu. Kod ovih osoba antigenski materijal, koji po sebi nije štetan (polen, produkti mrtvih grinja iz kućne prašine, sastojci hrane, lekovi) izaziva stvaranje antitela tipa IgE, koja se vezuju za mastocite i eozinofile. U narednom kontaktu sa antigenom dolazi do degranulacije mastocita i oslobođanja histamina, PAF-a, eikosanoida i citokina. Efekti mogu da budu lokalizovani na nos (polenska kijavica), bronhijalno stablo (inicijalna faza astme), kožu (urtikarija) ili gastrointestinalni trakt. Ako se reakcija generalizuje nasupa anafilaktički šok.

Generalno, ovaj tip preosetljivosti predstavlja neprikidan humoralan imuni odgovor.

HISTAMIN

Histamin, delujući na specifične receptore, ispoljava različita fiziološka i patološka dejstva (biološka uloga histamina je samo delimično razjašnjena). Važan je medijator neposredne alergijske preosetljivosti, učestvuje u reakcijama zapaljenja, u želucu stimuliše sekreciju hloridne kiseline, a u mozgu funkcioniše kao neurotransmiter. U organizmu postoje tri depoa histamina: (1) mastociti u tkivima i bazofilni leukociti u perifernoj krvi, (2) mukoza gastrointestinalnog trakta i (3) neke regije mozga.

Mastociti se nalaze u perikapilarnom vezivnom tkivu u celom organizmu, a najviše oko plućnih kapilara, oko kapilara jetre i u koži. U granulama mastocita, pored histamina, nalaze se heparin i serotonin. Prilikom alergijske reakcije antigen-antitelo, pod dejstvom histamino-liberatora (hemijske supstance, životinjski i biljni toksini) ili pri oštećenju tkiva dolazi do degranulacije i oslobođanja sadržaja mastocita. Oslobođeni histamin deluje na histaminske H₁, H₂ i H₃ receptore.

H₁ receptori se nalaze na endotelnim i glatko-mišićnim ćelijama. Stimulacija ovih receptora indukuje hidrolizu fosfoinozitola i povećanje intracelularnog kalcijuma, što prouzrokuje bronhospazam, a u endotelu krvnih stimuliše oslobođanje NO i sledstvenu vazodilataciju. Oslobođanje histamina, lokalno ili sistemski, prouzrokuje: svrab, ospe, urtikariju, otok lica i kapaka, angioneurotički edem, bronhospazam i anafilaksiju, što se najčešće dešava kod alergijskih reakcija. Svi efekti histamina koji se odigravaju posredovanjem ovih receptora mogu se blokirati H₁ antihistaminicima.

H₂ receptori se nalaze u mukozi želuca (stimulacija sekrecije kiseline), u ćelijama srčanog mišića (pojačavanje kontraktilnosti i ubrzanje pulsa) i u nekim ćelijama imunološkog sistema. Efekti histamina koji idu preko ovih receptora mogu se blokirati H₂ antihistaminicima.

H₃ receptori se nalaze u mozgu, mienteričnom pleksusu i plućima, a lokalizovani su pretežno presinaptički. Za sada nema selektivnih blokatora H₃ receptora.

ANTIHISTAMINICI

Mehanizam delovanja H₁ antihistaminika je kompetitivna blokada histaminskih H₁ receptora u krvnim sudovima, mišićima bronhija i creva. Ovi lekovi nemaju dejstvo na već oslobođeni i za receptore vezani histamin i ne mogu popraviti već postojeće lezije uzrokovane histaminom.

Prva generacija

Lekovi *prve generacije* (napr. feniramin, hlorfenamin, prometazin i dr.) osim histaminskih, manje ili više, blokiraju i muskarinske receptore, prodiru u CNS i deluju sedativno. Pored alergijskih reakcija (polenska kijavica, rinitis, urtikarija) koriste se kod vrtoglavica i kinetoza (dimenhidrinat).

Druga generacija

Za razliku od prve, lekovi *druge generacije* astemizol, terfenadin, loratadin i cetirizin nemaju ili imaju slaba sedativna i antiholinergička dejstva.

Astemizol i terfenadin, ponekad sami, a češće u kombinaciji sa drugim lekovima, mogu izazvati opasne ventrikularne aritmije. Zbog toga su povučeni iz upotrebe u više država; kod nas je povučen astemizol, a terfenadin je još uvek u prometu. Kod primene terfenadina treba se strogo pridržavati preporuka kako bi se smanjio rizik od razvoja aritmije.

Loratadin nema takve nedostatke, pa je postao lek izbora u ovoj grupi. Loratadin je triciklični antihistaminik dugotrajnog delovanja (24 sata) sa selektivnom antagonističkom aktivnošću na periferne H₁ receptore. Ne deluje sedativno ni antiholinergički. Dozira se jednom dnevno.

Treća generacija

Novi lekovi *treće generacije* feksofenadin i desloratadin su aktivni metaboliti terfenadina i loratadina. U uporednim studijama bili su jednako efikasni kao loratadin, a nije registrovano da izazivaju aritmije.

Farmakoterapijski vodič za primenu H1 antihistaminika

Mehanizam delovanja H1 antihistaminika je kompetitivna blokada histaminskih H1 receptora u krvnim sudovima, mišićima bronhija i creva. Ovi lekovi nemaju dejstvo na već oslobođeni i za receptore vezani histamin i *ne mogu popraviti već postojeće lezije uzrokovane histaminom*.

Za novije antihistaminike je pokazano da mogu uticati i na neke komponente *zapaljenjske* reakcije: oslobađanje histamina, generisanje adhezionih molekula i influks inflamatornih ćelija. Izgleda da i stariji lekovi poseduju antiinflamatornu aktivnost.

Sedativni efekt može umanjiti psihofizičke sposobnosti pacijenta (napr. vožnja automobila, rad na mašinama). Međutim, sedacija može biti i korisna kod osoba kojima simptomi alergije ometaju san (večernja doza). Komparativna ispitivanja starijih i novijih lekova ukazuju da nema značajnih razlika u efikasnosti, kao i da se već posle nekoliko dana terapije razvija značajna tolerancija na sedativni efekt.

Zbog *antiholinergičkog* dejstva stariji lekovi mogu izazvati neželjene efekte: suvoća usta, zadržavanje mokraće, opstipacija (napr. retencija mokraće kod starijih osoba koje već imaju problema sa mokrenjem). S druge strane, ovaj ~isušujući~ efekt može značajno redukovati probleme nazalne, lakrimalne i salivarne hipersekrecije. Smetnje od strane *digestivnog* trakta mogu se ublažiti uzimanjem leka uz obrok.

Lokalna primena skopčana je sa visokim rizikom od senzibilizacije, pa se primena može tolerisati samo na manjim površinama i tokom kraćeg vremena (napr. ubod insekta, svrab u

genitalnoj regiji). Ne koristiti kod odojčadi i ne aplikovati na inficiranu kožu.

Ukoliko se razvije tolerancija ili kod *nedovoljne efikasnosti* treba zameniti lek i pokušati sa antihistaminikom različite hemijske strukture.

Nikada ne koristiti više antihistaminika istovremeno.

Obratiti pažnju da se u kombinovanim preparatima za olakšanje *prehlade* često nalaze antihistaminici.

Mnogi lekari preferiraju novije lekove, koji su znatno *skuplji* od starijih, a činjenica je da se često isti efekti, uz dobru podnošljivost, mogu postići i sa starijim, a znatno jeftinijim lekovima.

Generalno, svi antihistaminici imaju *sličan* farmakološki profil i terapijsku primenu, a nijanse u dejstvu predstavljaju dobar vodić za individualizaciju terapije.

LITERATURA

1. Brunton LL et al eds (2006) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed, McGraw-Hill, New York
2. Chisholm-Burns MA et al eds (2008) Pharmacotherapy Principles & Practice. McGraw-Hill, New York
3. Kendall MJ ed (2007) British National Formulary 54. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London
4. Rang HP et al (2007) Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed, Churchill Livingston, London
5. Sweetman SC ed (2007) Martindale. The Complete Drug Reference. 35th ed, The Pharmaceutical Press, London

6. Ugrešić N i sar ured (2008) Farmakoterapijski vodič 4. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd (u štampi)

FARMAKOTERAPIJSKI PRISTUP ALERGIJAMA: KORTIKOSTEROIDI, STABILIZATORI MAST ĆELIJA, ANTAGONISTI LEUKOTRIJENSKIH RECEPTORA, ANTI-IgE ANTITELA

Silva Dobrić, Institut za naučne informacije, Vojnomedicinska akademija, Beograd

UVOD

Reakcije preosetljivosti tip I, poznate i kao atopija, najčešći su alergijski poremećaji koji se susreću u kliničkoj praksi. Ove reakcije posredovane su imunoglobulinima klase E (IgE) s posledičnim oslobađanjem, odnosno sintezom niza medijatora (histamin, proteaze, hemotaktički faktori, prostaglandini, leukotrieni, faktor aktivacije trombocita, interleukini,...) odgovornih za pojavu vazodilatacije, povećane kapilarne permeabilnosti, hipersekrecije mukusa, spazma glatke muskulature i infiltracije inflamatornih ćelija u tkiva. Atopijski poremećaji najčešće zahvataju nos (npr. alergijski rinitis), oči (npr. alergijski konjunktivitis), kožu (npr. atopijski dermatitis, urtikarija) i pluća (astma). Pored antihistaminika, u terapiji ovih stanja koriste se još i kortikosteroidi, stabilizatori mast ćelija, antagonisti leukotrijenskih receptora i anti-IgE antitela. Zavisno od zahvaćenog organa, indikovana je primena i lekova iz drugih farmakoterapijskih grupa, npr. vazokonstriktora (lokalno u slučaju alergijskog rinitisa i konjunktivitisa), adrenalina i vazopresora (u slučaju anafilaktičkog šoka), kao i beta₂-agonista, antiholinergika i metilksanitina (kod bronhijalne astme).

KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi koji se koriste u terapiji atopijskih poremećaja pripadaju grupi glukokortikoida sa izraženim antiinflamatornim dejstvom. Ovo dejstvo posledica je njihovog snažnog vazokonstriktornog efekta i smanjenja membranske permeabilnosti, kao i supresije mitotičke aktivnosti, imunog odgovora i oslobađanja medijatora zapaljenja. Vazokonstrikcija ograničava prelazak leukocita u inflamirano područje, smanjuje ekstravazaciju tečnosti u kožu i sluzokože i na taj način sprečava nastajanje edema. Inhibicijom fosfolipaze A₂ ovi lekovi suprimiraju oslobađanje arahidonske kiseline iz koje nastaju prostaglandini i leukotrieni, važni medijatori inflamacije i reakcija preosetljivosti. Stabilišući efekt na membrane lizozoma odgovoran je za inhibiciju oslobađanja destruktivnih enzima i medijatora koji prouzrokuju bol i svrab. Posebno je značajno njihovo dejstvo na leukocite i makrofage. Oni inhibišu brojne funkcije ovih ćelija smanjujući, na taj način, njihovu sposobnost da reaguju na antigene i mitogene. Tkvni makrofazi, pod njihovim uticajem, gube sposobnost fagocitoze i produkcije interleukina, pirogena, kolegenaze, elastaze, faktora nekroze tumora i aktivatora plazminogena. Limfociti, takođe, pod dejstvom kortikosteroida, produkuju manje proinflamatornog inteleukina-2.

Na molekularnom nivou ovi lekovi deluju tako što se posle ulaska u ćeliju vezuju za glukokortikoidni receptor smešten na posebnom tipu proteina. Kompleks kortikosteroid-receptor transportuje se, potom, u jedro gde reaguje s glukokortikoidnim elementima koji predstavljaju specifične sekvence DNK unutar regulatornih područja pojedinih gena specifičnih za određeno tkivo. Ovi procesi zahtevaju vreme, zbog čega je početak dejstva kortikosteroida odložen, tj. javlja se posle određenog »latentnog« perioda. Međutim, neki efekti ovih lekova odigravaju se suviše brzo da bi se mogli objasniti genski posredovanim mehanizmima. Smatra se da su za njihovu realizaciju odgovorni procesi koji uključuju aktivaciju receptora smeštenih na membrani ćelija.

U terapiji alergijskog rinitisa koriste se tzv. nazalni kortikosteroidi u obliku kapi ili spreja za nos. Od kortikosteroida u ovoj indikaciji najčešće se primenjuju beklometazon dipropionat, betametazon natrijum fosfat, budezonid, flunizolid, flutikazon propionat, mometazon furoat i triamcinolon acetonid. Ponekad je pre primene kortikosteroida indikovana kratkotrajna primena nazalnih dekongestiva koji omogućavaju njihovu bolju penetraciju i ispoljavanje jačeg lokalnog dejstva. Neželjena dejstva kortikosteroida kod ovakvog načina primene su blaga. Mogu se javiti suvoća nosne sluzokože i ždrela, epistaksa, retko ulceracije i iznimno retko porast intraokularnog pritiska ili glaukom. Glavobolja, poremećaji čula ukusa i mirisa mogu se takođe javiti.

Kortikosteroidi koji se koriste u tretmanu inflamatornih oboljenja oka, uključujući i ona alergijske geneze, su: betametazon, deksametazon, fluorometolon, hidrokortizon acetat, prednizolon i rimeksolon. Aplikuju se u obliku kapi ili masti za oči. Njihova lokalna primena na oko može da dovede do stanjenja rožnjače i beonjače, pojave tzv. steroidne katarakte i steroidnog glaukoma (kod dugotrajne primene) i do pogoršanja virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, sve do pojave ulceracija na rožnjače i gubitka vida.

U lečenju astme kortikosteroidi se primenjuju putem inhalacije. Oni smanjuju edem i sekreciju mukusa u disajnim putevima i, na taj način, olakšavaju disanje. Predstavnici kortikosteroida koji se koriste u ovoj indikaciji su: beklometazon dipropionat, budezonid, flutikazon propionat i mometazon furoat. Inhalacioni kortikosteroidi imaju značajno manje sistemskih neželjenih efekata u odnosu na predstavnike grupe koji se primenjuju peroralno. Međutim, ukoliko se koriste u visokim dozama i kroz duži vremenski period mogu dovesti do adrenalne supresije.

U lečenju alergijskih manifestacija na koži kortikosteroidi se mogu primeniti sistemska i lokalno. Sistemska primena (npr. prednizon 30-40 mg jedanput na dan) indikovana je samo u težim slučajevima i to kratkotrajno. Kod urtikarije lokalna primena kortikosteroida se ne preporučuje.

Zbog odgođenog početka dejstva, u tretmanu anafilaktičkog šoka kortikosteroidi se primenjuju kao lekovi druge linije (npr. hidrokortizon natrijum sukcinat, 200 mg i.v.), posle adrenalina i antihistaminika.

STABILIZATORI MAST ĆELIJA

Mehanizam dejstva ove grupe lekova još uvek nije sa sigurnošću ustanovljen. Smatra se da oni sprečavaju degranulaciju mast ćelija i, samim tim, oslobođanje histamina i ispoljavanje njegovih efekata (vazodilatacija, crvenilo, edem, svrab, bronhospazam,...). Najpoznatiji stabilizatori mast ćelija su kromolin i nedokromil koji se koriste u profilaksi astme, i kod alergijskog rinitisa i konjunktivitisa. Kod alergijskog konjunktivitisa primenjuju se još i lodoksamid, olopatadin i pemirolast.

Stabilizatori mast ćelija primenjuju se u slučaju neefikasnosti ili nepodnošljivosti antihistaminika i kortikosteroida. Oni se, u pravilu, dobro podnose. Neželjeni efekti, zavisno od puta primene, inhalacijom ili lokalno na sluzokožu nosa, odnosno oka, uključuju: bronhospazam, kašalj, lokalnu iritaciju, suzenje itd.

ANTAGONISTI LEUKOTRIJENSKIH RECEPTORA

Antagonisti leukotrijenskih receptora blokiraju dejstvo cisteinil leukotrijena (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 i LTF_4) u respiratornom traktu. Inače, leukotrijeni su proizvodi lipokigenaznog puta arahidonske kiseline. LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 su poznati i kao sporo reagujuća supstanca anafilaksije (SRS-A). Cisteinil leukotrijene produkuju eozinofili, mast ćelije, bazofili i makrofazi. To su snažni spazmogeni koji na dozno zavisan način prouzrokuju kontrakciju bronhijalne muskulature. Takođe, povećavaju i sekreciju mukusa. Osim toga, neki od njih, kao npr. LTD_4 povećavaju nazalni protok krvi i permeabilnost krvnih sudova nazalne sluzokože doprinoseći, na taj način, jače izraženoj nazalnoj kongestiji.

Najpoznatiji predstavnici ove grupe lekova su montelukast i zafirlukast. Indikovani su za profilaksu astme, sami ili u kombinaciji sa inhalacionim kortikosteroidima sa kojima imaju aditivan efekt. Korisni su kod astme izazvane naporom, kao i u slučaju istovremenog postojanja alergijskog rinitisa.

Od neželjenih efekata ovih lekova pominju se gastrointestinalni poremećaji, glavobolja, malaksalost, insomnija, depresija, agitacija, halucinacije, poremećaji rada jetre, reakcije preosetljivosti, Churg-Strauss sindrom (razvoj eozinofilije, vaskulitisni raš, pogoršanje respiratorne funkcije, kardijalni poremećaji, periferna neuropatija), itd.

ANTI-IgE ANTITELA

Anti-IgE antitela indikovana su kod umerene do teške astme koja ne reaguje na standardnu terapiju. Trenutno se na tržištu nalazi samo jedan predstavnik ove grupe - omalizumab.

Omalizumab je monoklonsko antitelo koje se veže za IgE i na taj način sprečava njegovo vezivanje za površinu mast ćelija i bazofila. Primenuje se kao dodatna terapija kod osoba sa astmom i dokazanom IgE-posredovanom preosetljivošću na inhalacione alergene kod kojih se bolest ne može kontrolisati primenom inhalacionih kortikosteroida i dugodelujućih beta₂-agonista. Lek se primenjuje supkutano pod nadzorom lekara-specijaliste sa bogatim iskustvom u lečenju alergija i respiratornih oboljenja.

Najčešće neželjene reakcije su glavobolja i reakcije na mestu primene leka, a manje česte: gastrointestinalni poremećaji, umor, pospanost, vrtoglavica, gripu-sličan sindrom, reakcije preosetljivosti, Chrug-Strauss sindrom (vidi gore), itd.

IMUNOTERAPIJA (hiposenzitizacija ili desenzitizacija)

Primena alergena postepeno, u rastućim dozama, putem supkutanih injekcija ili sublingvalno, može dovesti do tolerancije na

alergen, a indikovana je kada se izlaganje alergenu ne može izbegći i kada se lekovima ne postiže zadovoljavajući efekt.

Smatra se da dozirana primena alergena dovodi do nekoliko efekata: indukcije IgG antitela koji se natječu sa IgE za alergen, blokiranje vezivanja IgE za njegov receptor na mast ćelijama, indukcije interferona gama, interleukina 12 i citokina koje sekretuju helper T1 limfociti ili indukcije regulatornih T ćelija.

Najčešće se sprovodi desenzitizacija sa ekstraktom polena trava i drveća i ekstraktom pčelinjeg i osinjeg otrova. Prilikom sprovođenja desenzitizacije moguće je ispoljavanje teških reakcija preosetljivosti, uključujući i anafilaktički šok, zbog čega se nalaže poseban oprez prilikom izvođenja ove procedure.

Ne preporučuje se sprovoditi imunoterapiju kod trudnica, dece mlađe od 5 godina, kod osoba na terapiji beta blokatorima (adrenalin može biti neefikasan u slučaju ispoljavanja teške reakcije preosetljivosti) ili ACE inhibitora (rizik od teške anafilaktoidne reakcije).

LITERATURA

1. Atopic and allergic disorders. Merck Manual Professional (Last revision, November 2005). Raspoloživo na internet adresi:
<http://www.merck.com/mmpe/print/sec13/ch165/ch165c.html>
(pristup 06.06.2008).
2. British National Formulary – BNF 55, March 2008, BMJ Group and RPS Publishing, London; 2008.
3. Brunton L.L. et al., editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition, McGraw-Hill, New York; 2006.

4. Rang H.P. et al., editors. Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition, Churchill Livingstone, London; 2007.
5. Stoisljević-Šatara S., urednik. Registar lijekova Republike Srpske sa osnovama farmakoterapije, Agencija za lijekove Republike Srpske, Banja Luka; 2008.
6. Sweetman S.C., editor. Martindale – The Complete Drug Reference, 35th edition, The Pharmaceutical Press, London; 2007.

LEČENJE ASTME

Mirko Stanetić, Klinički centar, Banja Luka

Astma je česta bolest, široko rasprostranjena u svim krajevima svijeta, u svim uzrastima i podjednako kod oba pola sa stalnom tendencijom porasta broja oboljelih. Procjenjuje se da u svijetu oko 300 miliona ljudi boluje od astme. Definicija astme prema GINA smjernicama (iz 2006. g.) kaže da je astma hronična upalna bolest disajnih puteva multikauzalne geneze, u čijoj osnovi leži povećana podražljivost disajnih puteva, koja podrazumjeva složeno dijelovanje upalnih ćelija i medijatora na ćelije i tkiva disajnih puteva, a što vodi njihovom suženju i promjenjivom ograničenju protoka vazduha sa povratnim napadima kašla, zviždanja (wheezing), otežanog disanja, stezanja i napetosti u grudnom košu, naročito noću i rano ujutro.

Prema etiološkom uzročniku astmu možemo podijeliti na:

- Atopijsku (*extrinsic*) astmu koja je posljedica senzibilizacije bronhijalne sluznice na specifične alergene. Javlja se kod mlađih osoba koje u anamnezi imaju i druge alergijske bolesti (rhinitis, urtikariju, ekcem), imaju pozitivne kožne probe i povišenu koncentraciju IgE u serumu.

- Neatopijsku astmu (*intrinsic*) koja nastaje uslijed imunoloških mehanizama pokrenutih bakterijskom ili virusnom infekcijom disajnih puteva. Kožne probe na inhalatorne alergene su negativne, a nivo IgE u serumu je normalan.

U rijeđe oblike astme ubrajamo Aspirinsku astmu, astmu prouzrokovana fizičkim naporom, profesionalnu astmu i druge rijedje oblike astme.

U patogenezi bronhijalne astme učestvuju sve inflamacijske ćelije prisutne u disajnim putevima, zajedno sa strukturnim ćelijama formirajući kompleksnu mrežu ćelija koje produkuju medijatore inflamacije. Ključnu ulogu u nastanku astme imaju dendritične ćelije, koje imaju ulogu antigen prezentujućih ćelija. Dendritične ćelije preuzimaju i prihvataju antigen, prerađuju, zatim povezuju sa molekulima II glavnog histokompatibilnog kompleksa nakon čega slijedi prezentacija T limfocitima. T limfociti oslobađaju citokine. Th 1 tip limfocita oslobađa Th 1 tip citokina (IL-2 i INF-gama), a Th 2 limfociti Th2 tip citokina (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). Zbog dejstva navedenih citokina dolazi do nakupljanja eozinofila i mast ćelija u disajnim putevima. B limfociti aktivisani IL-4 produkuju IgE. Mast ćelije na svojoj površini sadrže visokoafinitetne receptore za IgE, nakon čijeg vezivanja dolazi do oslobađanja medijatora, histamina i triptaza, koji između ostalog učestvuju u remodelovanju disajnih puteva putem proliferacije fibroblasta. Makrofazi regulišu proces inflamacije stvarajući proinflamacijske (IL-1, GM-CSF, TNF-alfa) i antiinflamacijske citokine (IL-10). Eozinofili oslobađaju različite proinflamacijske supstance kao što su glavni bazni protein (MBP), LTB4, faktor aktivacije trombocita, eozinofilnu peroksidazu, neurotoksin koji su glavni uzročnik oštećenja disajnih puteva.

Navedeni inflamacijski mehanizmi dovode do oštećenja epitela disajnih puteva, kontrakcije glatke muskulature disajnih puteva, vazodilatacije sa povećanom propustljivošću krvnih sudova i hipersekrecije mukusa.

Kliničku sliku karakterišu napadi gušenja, otežanog disanja, sviranje u grudnom košu, kašalj sa iskašljavanjem gustog, žilavog sekreta koji ima oblik odlivka bronha.

Procjena kontrole astme na osnovu GINA smjernica podrazumjeva podjelu na kontrolisanu astmu, djelimično kontrolisanu i nekontrolisanu astmu.

Kontrolisana astma podrazumjeva da pacijent nema dnevnih simptoma, nema ograničenje fizičkih aktivnosti, noćnih simptoma, a potrebu za simptomatskom terapijom nema ili ima dva puta sedmično ili manje.

Djelimično kontrolisana astma podrazumjeva da pacijent ima dnevne simptome više od dva puta sedmično, postoji ograničenje aktivnosti i noćni simptomi, a potreba za simptomatskom terapijom se javlja dva puta u toku sedmice uz egzacerebracije jednom ili više puta u toku godine. Plućna funkcija j(PEF ili FEF) je manja od 80%.

Nekontrolisana astma podrazumjeva tri ili više karakteristika djelimično kontrolisane astme u bilo kojoj sedmici i egzacerebracije jednom u bilo kojoj sedmici.

Liječenje astme podrazumjeva primjenu smjernica. GINA program podrazumjeva upotrebu osnovnih lijekova i simptomatskih lijekova, u prvom redu u inhalatornom obliku.

OSNOVNI LIJEKOVI koriste se za prevenciju pojave simptoma i napada astme:

- Inhalacioni kortikosteroidi
- Sistemski kortikosteroidi
- Beta 2 agonisti dugog dejstva
- Teofillin sa kontrolanim otpuštanjem (retard oblici)
- Kromolin
- Leukotrijenski antagonisti

SIMPTOMATSKI LIJEKOVI koji brzo uklanaju simptome:

- Inhalacioni beta 2 agonisti kratkog dejstva
- Sistemski kortikosteroidi
- Antiholinergici
- Oralni beta 2 agonisti kratkog djelovanja
- Adrenalin.

KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS

Jagoda Balaban, Klinika za kožne i polne bolesti, Klinički centar Banjaluka

DEFINICIJA

Kontaktni alergijski dermatitis (KAD) je recidivantno oboljenje kože koje nastaje uslijed ponovnog kontakta senzibilisane osobe sa senzibilizatorom. Klinički simptomi su obično praćeni subjektivnim osjećajem svrbeža.

EPIDEMIOLOGIJA

KAD je često oboljenje u dermatološkoj praksi i čini od 5 do 15% svih dermatoza. Bolest se javlja kod osoba oba pola, nešto češće kod žena, naročito u četvrtoj i petoj deceniji života. Značajnu ulogu u nastanku KAD ima i oštećena kožna barijera (kornealni sloj, lipoidni film, pH kože), kao i individualne karakteristike kože (tanka, suva ili masna koža), genetski uslovljena predispozicija, postojanje drugih kožnih bolesti kao i stanje neurovegetativnog sistema.

ETIOLOGIJA

Uzrok KAD su hapteni, proste hemikalije male molekulske težine, koji se vezuju za proteine i postaju puni alergeni. Većina haptena su elektrofilne, manjim dijelom lipofifne supstance. De Groot je dao popis 2800 poznatih alergena.

Najčešći kontaktni alergeni su:

METALI

Nikl je jedan od najčešće prisutnih metala u našoj okolini. Senzibilizaciju izaziva sam metal i njegove soli. Ima ga u svim metalom presvučenim predmetima kao što su: bižuterija, kopče, satovi, rasferšlusi, kovani novac, ključevi, kvake, makaze, olovke, nakit od bijelog zlata, žileti, ortopediske proteze, ali i u nekoj hrani, začinima. Najčešći je kontaktni alergen kod žena.

Hrom u obliku kalijum bihromata je ubikitaran alergen. Ima ga u vlažnom cementu, tkaninama obojenim vojnički zelenom bojom, pepelu drveta, parama koje nastaju tokom lemljenja, sredstvima za zaštitu od korozije, nekim slikarskim bojama. Najčešći je kontaktni alergen kod muškaraca.

Kobalt se takođe nalazi u raznim metalom obloženim predmetima, ali i u vlažnom cementu, vlažnoj glini, slikarskim bojama. Često se nalazi sa niklom i ima ga npr. u mineralnim tabletama za humanu upotrebu i kao dodatak hrani životinja. Navodi se da je trećina osoba alergičnih na soli hroma, alergična i na kobalt.

Metali koji rjeđe izazivaju KAD su: **živa, zlato, bakar, oovo, soli platine**. KAD ne izazivaju: gvožđe, cink, kadmijum.

ANTISEPTICI

U ovu grupu spadaju različiti **oksidanti** (hipohloriti, derivati joda, vodonik superoksid, kalijum permanganat) koji se koriste u medicini, **aldehidi**, od kojih je najznačajniji **formaldehid** koji je sa

para-tercijarnim butil fenolom glavni sastojak u mnogim vodootpornim ljepilima i sredstvima za završnu obradu obuće. Nalazi se i u proizvodima od kože, mineralnoj i staklenoj vuni, a u malim količinama u visoko kvalitetnom papiru. Koristi se i u medicini, kozmetologiji, tekstilnoj industriji, sredstvima za čišćenje i održavanje higijene.

KONZERVANSI

U širokoj paleti različitih konzervansa najznačajniji su parabeni i etilendiamnin. **Parabeni** koji se nalaze u mnogim dermatološkim kremama, pastama, preparatima za njegu kože. Koriste se i za konzervisanje namirnica, ali i u industrijskoj preradi ulja, masti i ljepka.

Etilendiamin se u obliku dihlorida nalazi kao stabilizator i emulgator u različitim dermatološkim kremama, mastima, losionima, kao i u kapima za oči i uši. Ima ga u industrijskim proizvodima kao što su tekstilne smole, antifriz. Ima ga i u aminofilinu, a s obrizom da ima i izvjesnu sličnost sa nekim antihistaminicima, treba biti oprezan kod propisivanja ovih preparata kod osoba osjetljivim na etilendiamin.

MEDIKAMENTI

Neomicin se kao lokalni antibiotik nalazi u kremama, mastima, kapima za oči i uši. Može unakrsno reagovati sa drugim aminoglikoziima kao što su: gentamicin, streptomicin, kanamicin. Bacitracinska alergija je često u kombinaciji sa alergijom na neomicin, mada se ne može govoriti o pravoj ukrštenoj reaktivnosti. Pored neomicina kontaktnu alergiju mogu izazvati **sulfonamidi**, lokalni anestetici (**benzokain i slični „kain“ anestetici** koji se koriste u brojnim medikamentima koji redukuju bol i svrab. Ima ih preparatima za liječenje hemoroida, nekim sirupima protiv kašla i „ljutim bombonama“. **Kortikosteroidi za lokalnu** primijenu takođe

mogu izazvati kontaktnu alergiju. Smatra se da se to događa mnogočešće nego što se registruje, ali se ne prepozna zbog antiinflamatornog dejstva kortikosterida. Kod bolesnika sa kontaktnom alergijom na hidrokortizon postoji rizik od razvoja alergije III tipa nakon sistemske primjene ovog lijeka.

Streptomici, penicilin, hloramfenikol takođe mogu da izazovu kontaktnu senzibilizaciju.

ALERGENI IZ GUME

Od velikog broja alergena iz gume najznačajnija je **Tiuram mješavina** koja se nalazi u gotovo svim gumenim proizvodima uključujući: gumenu obuću, rukavice, kondome, elastične poveske, gumene rake, električne kablove, kuhinjska pomagala. Mogu da se nađu i u adhezivima za kožu i plastiku, a sastojci su i pesticida, sredstava za dezinfekciju, preparata za liječenje skabijesa, preparata za zaštitu drveta, ulja za podmazivanje, disulfiramskih lijekova, kao što je Antabus.

ALERGENI IZ PLASTIČNIH MATERIJA

Najznačajniji alergeni su **epoksidne smole**, najčešće u obliku sintetske epoksidne smole tipa bisfenola A. Koriste se u industriji plastike, kao sastojak cementa, ljepila, lakova, u zubnoj protetici, kao antikorozivno sredstvo, te u proizvodnji pesticida.

Od ostalih alergena iz plastike KAD mogu da izazovu **akrilati** (u stomatologiji, bojama za štampanje), **fenolne smole** iz ljepila za obuću, **poliesteri i poliuretani**.

ORGANSKE BOJE

Najzačajniji alergen iz ove grupe je **parafenilendiamin** koji je u obliku parafenilen dihlorida plavo-crna anilinska boja koja se nalazi u bojama za kosu, kolor šamponima, krznu, obojenom

tekstilu. Rjeđe ga ima i u dekorativnoj kozmetici tamne boje, crnoj gumi, štamparskim bojama. Može dati unakrsnu reakciju sa drugim anilinskim bojama (paraaminobenzenom, koji se koristi u tekstilnoj industriji) i sulfa preparatima.

BILJNI ALERGENI

Alergeni iz biljaka koji mogu izazvati KAD su vrlo raznoliki. Nalaze se u hrizantemi, arnici, kamilici, jagorčevini, morskom hrastu, tulipanu i drugom cvijeću i travama.

OSTALI ALERGENI

Peru balzam je ekstrakt južnoameričkog drveta *Myroxylon periere*. U prošlosti se koristio kao miris u kozmetičkim preparatima, medicinskim kremama i mastima. Takođe je korišten i u pripremi čajeva i duvana, kao korigens u sirupima protiv kašlja, bombonama, žvakaćim gumama, bezalkoholnom piću, sladoledu. Danas se peruanski balzam manje koristi, ali se i dalje u standardnoj paleti epikutanih alergena.

Kolofonijum je smola koja se dobija iz različitih vrsta četinara. Kolofonijum i njegovi derivati se nalaze u ljepilima, samoljepljivim trakama, violinskom gudalu, pečatima, kremama za njegu obuće, lakovima, gumama, kozmetičkim preparatima, preparatima za liječenje bradavica, bojama, smolama i mnogim industrijskim produktima kao što su štamparske boje, sredstvima za zaštitu od korozije. Papir takođe može da sadrži malu količinu kolofonijuma. Može unakrsno reagovati sa peruanskim balzalom, drvenim katranom i terpentinom (organskim rastvaračem kojeg ima u medicinskim i kozmetičkim preparatima, lakovima, uljanim i štamparskim bojama kao i u svježem zimzelenom drveću.

Lanolin je čest sastojak masti, krema, losiona i sapuna, ali se često nalazi i kao sastavni produkt sredstava za čišćenje, sredstvo za

impregnaciju tekstila i kožnih proizvoda. Alergogeni potencijal lanolina zavisi od izvora i načina proizvodnje.

FOTOALERGENI

Topikalni i antibikrobni lijekovi

Ranije su najčešći fotoalergeni bili su razni antimikrobi preparati (*halogeni salicilanilidi, sulfonamidi, fungicidi-jadit, multifungin i fentihlor*) u sastavu različitih sapuna i kozmetičkih sredstava. U novije vrijeme fotoalergijske reakcije češće uzrokuju *kliokinol, olakindoks* (antibiotik koji se dodaje hrani za svinje) i *dimetiloldimetil-hidantoin* (komponentna tečnih sapuna i losiona). *Topikalni prometazin* i dalje ostaje kao aktuelan fotoalergen, jer se i dalje ljeti u vidu *Phenergan* krema ljeto često koristi u tretiranju kožnih promjena nakon uboda insekata.

Mirisi

Tokom sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog vijeka najčešći fotoalergeni su bili *mošus i 6-metil kumarin*.

Komponente sredstava za zaštitu od sunca su vrlo česti izazivači fotoalergijskih reakcija. To su *paraaminobenzojeva kiselina (PABA) i njeni derivati, benzofenoni (oksibenzon, meksenon), dibenzoilmetani, cinamatni, derivati kamfora*. Uzrok mogu biti i različiti prezervativi i mirisi, kao što su parabeni i 6-metil kumarin, kao i benzokain.

Lijekovi

Popis lijekova koji mogu izazvati fotoalergijsku reakciju je podugačak. Najčešće su to:

NAIL (*bentidiamin hidrohlorid, piroksikam, topikalni: ketoprofen, tioprofenska kiselina, suprofen*)

Psihijatrijski lijekovi (fenotiazini, triciklični antidepresivi uključujući *klomipramin i carbamazepin*, kao i pojedini benzodiazepini npr. *hlordiazepoksid. Azaperon* kao sedativ u veterinarskoj medicini fotoalergiju izaziva kod odgajivača svinja).

Ostali lijekovi koji mogu izazvati fotoalergiju su: *amantadin, hlorokvin, dapson, dezoksimetazon, difenhidramin, psoraleni, nifedipin, izotretinojn, fenofibrat, flutamid, hidrokortizon, lomefloksacin, kinidin, fluorescin, metildopa, minoksidil, pilokarpin, pirimetamin, heksahlorofen, kinin, sulfonilurea, stilbeni, tiazidni diuterici, triamteren*, te lokalno primjenjeni *prometazin i hlorpromazin*.

PROFESIONALNI ALERGENI

Ovo je posebna grupa kontaktnih alergena vezana uglavnom za neke profesije kao što su: frizeri, zidarski radnici, stomatolozi, radnici u gumarskoj industriji, obućari.

PATOGENEZA

KAD nastaje po kasnom, celularnom ili IV tipu alergijske reakcije u kojoj osim alergena učestvuju Langerhansove ćelije (LĆ) u koži, limfociti, te brojne reaktivne ćelije: keratinociti, mastociti, eozinofili, bazofili)

Reakcija se odvija u dvije faze:

1. prva faza (senzibilizacijska ili induksijska)

U ovoj fazi dolazi do prodiranja strane supstance u kožu, zahvaljujući njenoj niskoj molekularnoj masi, strukturi, lipo ili hidrofilnosti, te od funkcionalnog stanja kožne barijere. Haptenci ili polualergeni se vezuju za LĆ, u njima dalje obrađuju, vezuju za molekule glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) klase II, koje LĆ posjeduju i tako nastaje potpuni antigeni kompleks (hapten-proteinski nosač). Nakon toga LĆ migriraju u T-zavisnu zonu drenirajućeg limfnog čvora i alergen prezentuju CD4 Th limfocitima

koji imaju specifične receptore za antigene. U sljedećem stadijumu dolazi do proliferacije senzibilisanih limfocita i njihove diferencijacije u T-ćelije pamćenja-

Prva faza traje 5-7 dana. Nastala senzibilizacija na određeni alergen je dugotrajna, traje godinama, decenijama, ponekad čitav život.

2. druga faza (faza elicitacije, sekundarni odgovor)

Faza elicitacije nastaje pri ponovnom kontaktu sa istim alergenom kada se antigen-prezentujuće ćelije LĆ sreću sa senzibilisanim CD4 Th limfocitima u epidermisu, dermisu i drenirajućim limfnim čvorovima. LĆ, keratinociti, T-limfociti i mastociti pri tom sekretuju brojne citokine koji učestvuju u imunskom odgovoru. Kliničko ispoljavanje reakcije nastaje obično 48 sati nakon ponovnog kontakta.

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Kliničke manifestacije KAD su različite, zavisno od stadijuma bolesti i lokalizacije promjena.

Javlja se u tri faze: akutnoj, subakutnoj i hroničnoj.

U akutnoj fazi se na koži javljaju eritem (crvenilo), edem, sitne papule, a u slučaju jače izražene eksudacije vezikule i bule. Sadržaj vezikula i bula može biti bistar ili uslijed infekcije zamućen. Nakon prskanja pokrova vezikula ili bula dolazi do sasušivanja sadržaja i stvaranja krusta. Promjene su praćene intenzivnim osjećajem svraba.

U subakutnoj fazi bolesti manje je izražena eksudacija, a više upalna infiltracija, crvenilo je manjeg intenziteta, edema obično nema.

Hroničnu fazu karakteriše suva, gruba, zadebljana koža, tamnocrvene boje, lihenifikacija, ponekad uz ragade.

Kožni simptomi nastaju u tri oblika:

1. na mjestu kliničkog kontakta sa alergenom

Kutane promjene ovog tipa KAD su najčešće klasične, ali povremeno se mogu javiti u vidu: purpuričnog, lihenoidnog ili pigmentnog KAD.

2. regionalnom (limfatičnom) diseminacijom sa širenjem izvan mjesta aplikacije alergena
3. hematogenom diseminacijom ili sistemskom reaktivnošću po tipu ID reakcije. Promjene su tada obično opsežne i simetrične.

Najčešće topografske varijante KAD

- Dorzalni dijelovi šaka su najčešća lokalizacija KAD
- Potkoljenice i/ili stopala
- Kapilicijum, kada su kožne promjene u vidu eritematoznih, pruriginoznih plaža
- Lice, na kojem su promjene burnije, eksudativnije, naročito ukoliko se radi o periorbitalnoj regiji
- Uške, zbog česte alergije na nikl prilikom nošenja bižuterije

DIJAGNOZA

Dijagnoza KAD se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, proba ekspozicije i eliminacije i imunološkom dijagnostikom. Imunološka dijagnostika obuhvata testove za potvrdu specifične senzibilizacije (epikutani test, intradermalni test, test blastne transformacije limfocita, testovi inhibicije migracije limfocita i makrofaga), kao i testove za utvrđivanje atopijske dijateze (ukupni IgE, IgA).

Epikutani (patch) test je glavni test za potvdu dijagnoze KAD. Radi se standardnom i/ili specifičnim serijama alergena za određene profesije, koji su koji su standardizovani, prečišćeni i inkorporirani u odgovarajući vehikulum. Izvodi se nanošenjem odgovarajuće koncentracije alergena u najčešće originalne test-

flastere koji se lijepe najčešće na kožu gornjeg dijela leđa, rjeđe na unutrašnju stranu podlaktica. Testne trake se skidaju nakon 48 sati, kada se radi obilježavanje i prvo očitanje testnih mesta. Drugo očitanje se radi nakon 72 sata, a treće nakon 96 sati. S obzirom da se senzibilizacija na neke alergene (npr. na neomicin), razvija tek nakon pet do sedam dana, kod sumnje na ovu vrstu kontaktne alergije neophodno je test očitati i u tom periodu.

Standardni epikutani test, zavisno od zemlje, sadrži najčešće do 25 alergena. Standardna serija (tzv. evropski standard), koju koristimo u Alergološkoj ambulanti Klinike za kožne i polne bolesti u Banjaluci, a koje nabavljamo iz Zavoda za imunologiju i alergologiju Torlak, ima 18 kontaktnih alergena, uz vazelin koji predstavlja negativnu probu.

Test se očitava prema sljedećem morfološkom kodu:

- 0 (bez promjena), negativna reakcija, nema kontaktne alergije
- +/- (blag eritem), moguća kontaktna alergija
- + (eritem, edem), pozitivna reakcija
- ++ (eritem, edem, papule), jako pozitivna reakcija
- +++ (eritem, edem, vezikule ili bule), ekstremno pozitivna reakcija
- IRR (iritativne promjene)
- NT (alergen nije testiran)

Kontraindikacije za epikutano testiranje: izražene kožne promjene, teške hronične bolesti, maligna oboljenja, akutne infekcije, primjena imunosupresivne terapije u koju spadaju i kortikosteridi. Epikutani test se može raditi ukoliko se napravi pauza od 21 dan nakon duže sistemske primjene kortikosterida, bez obzira na visinu doze. Ukoliko se ovi lijekovi primaju kratko, u dozama nižim od 20 mg prednizolona, dovoljna je pauza od 7 dana. Neophodno je napraviti pauzu od 7 dana i od lokalne primjene kortikosteroida na testnom mjestu. Lažno negativnu reakciju može dati i prethodno

osunčana koža na kojoj se vrši testiranje. Neophodna je pauza od najmanje 4 nedjelje nakon jačeg izlaganja kože suncu.

Pored standardnog, postoji veliki broj specijalnih serija alergena za epikutano testiranje, kao što su: serija za frizere, kozmetička serija, zubarska (dentalna) serija, pekarska serija, serija mirisa, medikamentozna serija itd. koje su važne za detekciju alergena vezane za određene profesije.

Za dijadnozu fotoalergijskih dermatoz se koristi *photopatch* (fotopeč) test.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Zbog polimorfne kliničke slike ili nedostatka adekvatnih alergena za epikutano testiranje može doći do poteškoća u postavljanju dijagnoze. U diferencijalnoj dijagnozi na prvom mjestu je nealergijski (iritativni) kontaktni dermatitis, koji se javlja mnogo češće od alergijskog. Kod ove vrste dermatitisa promjene se obično zadržavaju na mjestu kontakta (ne šire se), manje su pruriginozne od alergijskog, a epikutani testovi negativni. Od ostalih bolesti u diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir: atopijski dermatitis, numularni dermatitis, psorijaza, stazni dermatitis, a u slučaju opsežnih promjena medikamentozni egzantemi i fototoksični dermatitis.

TERAPIJA

U liječenju KAD najvažnije je izbjegavati inkriminisani alergen. Terapija KAD je najčešće lokalna. U akutnoj fazi, kod eksudativnih formi, daju se antiseptički oblozi i kortikosteroidni kremovi, a u slučaju sekundarne infekcije i antibiotici.

U fazama hroničnih promjena, osnov terapije su korikosteroidne masti. Kod diseminovanih promjena indikovani su opšti kortikosteroidi. S obzirom da histamin nije izazivač svrbeža

kod KAD, antihistaminici nisu od koristi. Mogu se dati eventualno u slučaju ekstenzivnih, sistemskih promjena, koje se javljaju po tipu ID reakcije. Kod hroničnog KAD šaka može se pokušati sa lokalnom PUVA terapijom, ciklosporinom A, retinoidima. U zadnje vrijeme ima studija u kojima se govori da imunološku reakciju kod KAD može da smanji sistemska upotreba antimikotika-itrakonazola, po specijalnoj šemi.

SAVREMENA TERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Slobodan Spremo, Klinika za otorinolaringologiju, Klinički centar Banja Luka

Terapija alergijskih manifestacija gornjih respiratornih puteva može biti u domenu različitih medicinskih specijalnosti: otorinolaringologa, pedijatra, pulmologa. Ipak svedoci smo da terapija alerije može da ima različit pristup što često zavisi od nivoa dijagnostičkih mogućnosti i stepena edukovanosti, dostupnosti farmaka novije generacije.

UČESTALOST ALERGIJSKOG RINITISA

Alergijski rinitis predstavlja jednu od najčešćih kliničkih manifestacija alergije gornjih dišnih puteva. Novija studija¹ učestalosti alergijskih oboljenja respiratornih puteva u šest zapadnoevropskih zemalja pokazala je prevalenciju alergijskog rinitisa od 23% uz trend stalnog porasta. Alergija predstavlja drugo najčešće hronično oboljenje u zemljama zapadne Evrope i Sjeverne Amerike. Najznačajniji simptomi alergijskog rinitisa su: rinoreja (76%), kongestija nosa (70%), alergijska kijavica (84%), glavobolja i epifora (49%).

Značajan je komorbiditet alergijskih upala nosa i respiratornih obolenja: rinosinusitis (25- 40%), akutni otitis media (50% u dječjoj dobi) i astma (40% pacijenata sa alergijskim rinitisom ima astmu, dok 80% astmatičara ima alergijski rinitis).

Alergijski rinitis je u značajnom procentu prisutan kao faktor komorbiditeta sa vertigom, hroničnim laringitisom konjunktivitom, poremećajima sna, i gastrointestinalnim oboljenjima.

Dijagnoza alergijskog rinitisa uključuje objektivan klinički pregled koji ukazuje na morfološke i funkcionalne promjene u sluzokoži nosa, učestalost i vrstu simptoma kao i objektivne testove kojima treba identifikovati alergijsku reakciju. Značajni ciljevi alergološkog testiranja su: potvrda kliničke sumnje na alergijsku reakciju, identifikacija alergena koji izaziva reakciju, određivanje nivoa senzitivnosti pacijenta na alergene i korelacija rezultata alergoloških testova i kliničkog nalaza.

Brojni su testovi u upotrebi za dokazivanje alergijske reakcije: In vivo: provokacioni i kožni testovi, te in vitro testovi. Zbog svoje dostupnosti, pouzdanosti i relativne bezbjednosti najviše su u upotrebi kožni testovi za dokazivanje alergijske reakcije. Kožnim testovima se mogu dokazati svaki od 4 tipa alergijske reakcije, koji mogu da mjere rane i kasne alergijske reakcije. Brojne su tehnike kožnih testova, a najčešće su u kliničkoj upotrebi: epikutani (patch, scratch, prick test) i intrakutani (intradermalni).

TERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Terapija alergijskog rinitisa ima za cilj kontrolu najznačajnijih simptoma bolesti na različitim nivoima: blokadom H₁ receptora (antagonisti H₁ receptora prve i druge generacije) dekongestivi sluzokože nosa (supresijom parasimpatičkog autonomnog sistema sluzokože nosa), antagnosti leukotrien receptora, preparati sa antiholinergičkim efektom na slukožu nosa, stabilizatori mast ćelija, imunomodulatori (kortikosteroidi sa lokalnim dejstvom na sluzokožu nosa) i monoklonska antitijela (anti IgE i anti-IL).

Plan terapije alergijskog rinitisa

U kliničkoj praksi terapiji alergijskog rinitisa se pristupa fazno uvođenjem specifičnih grupa lijekova kojima se najbolje mogu

kontrolisati dominantni simptomi alergijskih manifestacija za svakog pojedinog pacijenta, uz minimum pratećih neželjenih efekata.

Manifestacije perenijske forme alergijskog rinitisa (alergija na dlaku životinja, grinje - dermatophagoides pteronissimus) moguće je u značajnoj mjeri redukovati izbjegavanjem poznatog alergena, stvaranjem odgovarajućih higijenskih i mikroklimatskoh uslova u okruženju pacijenta.

FARMAKOTERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

Cilj terapije je potpuna kontrola glavnih simptoma alergije respiratornih puteva: alergijske kijavice, rinoreje, opstrukcije nosa i okularnih simptoma. Novije randomizovane studije su pokazale značajnu efikasnost antihistaminika u kontroli simptoma alergijskog rinitisa^{6, 7}. Kod većine pacijenata je moguće postići zadovoljavajući terapijski učinak intranasalnim steroidima. Značajna prednost terapije intranasanim steroidima je mogučnost dugotrajne terapije bez pojave atrofije sluzokože nosa i sistemskih efekata. Kod djece se preporučuje primjena intranasalnih steroida u minimalnim dnevnim dozama naročito ukoliko se primjenjuje terapija drugim inhalacionim steroidima kod terapije komorbidne astme. Najznačajniji neželjeni efekti intranasalnih steroda su suvoća i atrofija sluzokože nosa inkrustacije ili krvarenja sa sluzokože a javlju se pri dugotrajanjoj primeni ili automedikaciji.

Hromoglikat je manje efikasan u kontroli simptoma alergije u odnosu na H₁ antihistaminike i intranasalno primjenjene steroide. Za postizanje zadovoljavajućeg terapijskog efekta je potrebna česta primjena, do pet puta tokom dana, što može značajno umanjiti komplijansu terapije. Lijekovi sa antiholinergičnim intranasalnim efektima (ipratropium bromide) mogu biti korisni u kontroli nazalne sekrecije naročito ako je ona dominantan simptom alergije.

Veoma široku primjenu u kontroli simptoma alergijskog rinitisa imaju dekongestivi sa lokalnom primjenom na sluzokožu nosa. Terapija dekongestivima sluzokože nosa je posebno efikasna

na početku terapije kada brzo „otvora nosne šupljine“ i može da traje do 7 dana. Zbog mogućnosti pojave medikamnetnog rinitisa, odnosno sekundarne kongestije sluzokože nosa, terapija ne bi trebalo da traje duže od 7 dana bez prekida.

Oralni steroidi se primjenjuju samo kod pažljivo selektovanih pacijenata kod kojih se kontrola simptoma alergijskog rinitisa nije mogla postići drugim terapijskim postupcima. Oralni steroidi se mogu primjeniti kod nosno-sinusne polipoze koja je neposredan produžetak alergijskog rinitisa.

IMUNOTERAPIJA ALERGIJSKOG RINITISA

U novije vrijeme veliki značaj se pridaje imunoterapiji koja može biti efikasna kod pacijenata kod kojih je dobijen slab odgovor na klasičnu farmakoterapiju. Značajna prednost imunoterapije je mogućnost trajne kontrole simptoma alergije čak i nakon izlaganja alergenima, a terapiski efekti su prema pojedinim autorima prisutni kod 90% pacijenata. Dokazano je da imunoterapija uz kontrolu simptoma alergiskog rinitisa obezbeđuje smanjen rizik od komorbiditeta alergiskog rinitisa i astme. Imunoterapija alergenima primjenjenim supkutanim injekcijama ili u novije vrijeme sublingvalno je efikasna kako kod sezonskog tako i alergijskog rinitisa kod pacijenata sa dokazanom IgE moduliranom alergijom i sa malim brojem pozitivnih alergena.

Imunoterapija alergenima primjenjeninim sublingvalno je još u ranoj fazi kliničkih ispitivanja ali postoje pozitivni izveštaji o terapijskom efektu kod desenzitizacije polenima trava. Imunoterapija supkutanom primenom alergena primjenjuje se kod perenijske alergije, obično kao dodatak farmakoterapiji alergijske upale sluzokože nosa.

STEPENOVAN PRISTUP U TERAPIJI ALERGIJSKOG RINITISA

Kod izbora preparata i doza preporučuje se stepenovan pristup farmakoterapiji alergijskog rinitisa koji ima za cilj postepeno uvođenje preparata i titraciju minimalnih doza lijeka kojima je moguće u potpunosti kontrolisati simptome alergije sluzokože nosa.

I stepen:

Blagi simptomi alergije; povremeni simptomi antihistaminici (blokeri H₁ receptora) i dekongestivi sluzokože nosa ili leukotriene receptor antagonisti

II stepen:

Umjereni simptomi alergije; intranasalni steroidi (do 10 dana)

III stepen:

Izraženi simptomi alergije; neadkvatan terapijski rezultat nakon primarne terapije alergijskog rinitisa

Kombinovana terapija za I i II stepen uz oralne kortikosteroide. Kod manifestne infekcije nosa i paranasalnih sinusa antibiotici.

IV stepen:

Korak nazad; postignuta puna kontrola simptoma alergije nosa. Modifikovati terapiju postepenim smanjenjem doze lijekova.

ZAKLJUČAK

Pravilan izbor terapije alergijskog rinitisa treba da obezbijedi potpunu kontrolu simptoma, uz dobru toleranciju lijeka. Antihistaminici, nazalni kortikosteroidi primjenjeni kao monovalentna terapija ili u kombinaciji su visoko efikasni kod većine pacijenata.

LITERATURA

1. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.

2. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy 2005;60:350-3.
3. Messerklinger W. Role of the lateral nasal wall in the pathogenesis, diagnosis and therapy of recurrent and chronic rhinosinusitis. Laryngol Rhinol Otol 1987;66:293-9.
4. Carr WW. Improvements in skin-testing technique. Allergy Asthma Proc 2006;27:100-3.
5. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60:4-12.
6. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD001563.
7. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000;55:116-34.
8. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and metaanalysis. Am J Med 2004;116:338-44.

KLIMATSKO LIJEČENJE BOLESNIKA OD ASTME

Branislav Lolić, Fond zdravstvenog i socijalnog osiguranja Republike Srpske, Banja Luka

Klimatsko liječenje je najpopularnija nefarmakološka mjera kod nas. Opšte prihvaćen je stav da višemjesečni boravak na visinama

iznad 1100 m povoljno djeluje na pacijente sa astmom. Boner i saradnici 1993, opisuje smanjenje ukupnog i specifičnog IgE, broja eozinofila i poboljšanje astme kod djece liječene dugo na visokim planinama.

Klimatska lečenja se mogu svrstati na sledeći Tipovi

- Klimatsko liječenje
- Klimatoterapija
- Klimatski oporavak
- Balneoterapija
- Talasoterapija

Pozitivan efekat klimatskog liječenja se pripisuje:

- redukciji nivoa alergije u okolini
- promjeni sredine
- parentektomiji / odvajanju od roditelja /

Ali, pri dolasku na planinu, nastaje i reakcija prilagođavanja, povremeno se javlja napad.

Od astme obolijevaju i osobe koje žive na planinama i moru.

U uslovima snižene saturacije kiseonika dolazi do porasta BHR i pada plućnih funkcija.

Dan prije polaska i dan-dva po dolasku pacijenti s astmom mogu uzeti neki od bronhodilatatora.

Ukoliko su na profilaksi nastaviti je svo vrijeme klimatskog liječenja.

O efektu boravka u banjama ili na moru nema puno podataka u kontrolisanim studijima, ali vjerovatno dugotrajan boravak u okolini bez mnogo alergena i aerozagadenja, bez stresa, uz primjenu fizičalnih metoda i inhalacija ima povoljan efekat.

Efekat uobičajenog, dvonedeljnog boravka teško je procijeniti.

Roditelje treba podržati kada je u pitanju klimatsko liječenje.

Taj period je psihološki vrlo povoljan za dijete:

- opuštenost
- povećana fizička aktivnost
- relaksirani roditelji

Klimatska visinska terapija smanjuje lokalnu inflamaciju yračnih puteva i modulira limfocitnu aktivaciju – ukazuju Karaginnidis i sar.2008.

Klimatsko liječena planini je dobro utvrđena terapijska opcija, koja poboljšava kliničke simptome astme.

Međutim, malo se zna o imunološkim mehanizmima koji dovode do oporavka.

Osnovni faktori koji utiču na tok astme u klimatskoj terapiji su:

- izbjegavanje alergena
- povišenje nivoa kortizola i kateholamina
- suv vazduh
- visoka ekspozicija UV zracima - Cogo i sar.1997.

Allegra i sar, te Grootendors i sar, tvrde da je, uz standardnu terapiju inhalatornim i sistemskim kortikosteroidima, te beta agonistima, klimatsko liječenje na planini glavna terapijska opcija u liječenju pacijenata s astmom.

Razlog više za moje interesovanje za ovu temu je i obaveza racionalnog korištenja sredstava za liječenje bolesnika od astme.

Gdje postižemo veći cost-benefit: ?

- slanjem bolesnika tri sedmice na planinu
- slanjem bolesnika na more
- korištenjem inhalatornih kortikosteroida
- korištenjem antileukotrienskih lijekova
- korištenjem dugodjelujućih beta agonista

Iako je efekat na plućne funkcije minimalan, opšti efekat na dijete je

odličan.

Boraveći redovno u Sokobanji Ivo Andrić je zapazio:

Ja neznam šta ima ovde, ali znam da poslije 15-20 dana boravka u Sokobanji, radim celu godinu u Beogradu, kao preporođen, nema nikakvih tegoba.

Šta mi to pomaže?: vazduh ili ovi divni ljudi, kiselo mleko iz sela jezera ili ovi lekari... ne umem da objasnim.

Zapamćeni su i Nušićevi stihovi: Sokobanja, Sokograd, odeš star, dođeš mlad.

Još Galen u V vijeku prije Hrista zagovara: udisanje vazduha na stijenama, o koje se razbijaju morski valovi.

Ipak, od klimatskog liječenja ne treba očekivati spektakularne rezultate.

U pravilu dijete bi trebalo da ide u pratnji roditelja.

Ukoliko to nije moguće, u grupi treba da su djeca sličnog uzrasta i težine bolesti.

Za klimatsko liječenje alergijskih bolesti preporučujemo:

SOKOBANJA

NEVESINJE

PRČANJ

KULAŠI

LJEŠNJAN

MELENCI

VILINA VLAS

JAHORINA, VLAŠIĆ, KOZARA

Boravak djeteta na moru ili planini djeluje povoljno na njegovu opštu fizičku kondiciju – prof S.Šićević

Uticaj ultravioletnih zraka još uvijek nije jasan.

Povoljno djeluju područja:

- bez većeg kolebanja temperature i pritiska
- sa manjom vlažnošću vazduha

- bez puno vjetra, prašine, polena, aerozagadjenja.

Stabilni atmosferski uslovi imaju pozitivan efekat na astmu, koja je meteorotropna bolest.

Dva klimatska pojasa su preporučljiva.

PLANINSKI - 300 – 1200 m nadmorske visine

PRIMORSKI

Bolesnicima sa znacima respiratorne insuficijencije nije preporučljiv boravak na visini iznad 1500 m.

Čemu treba pripisati povoljan uticaj visine i primorske klime u liječenju astme?

- čistoća vazduha
- odsustvo alergena
- pojačano lučenje kore nadbubregaa

BANJE:

- povoljno dejstvo samih mineralnih voda
- povoljno dejstvo klime u banji
- odvojenost štetnih alergena u životnoj sredini

BANJSKA VODA:

- djeluje sedativno
- smanjuje kongestiju sluznice
- uticaj na opštu razmjenu materija
- inhalacije
- fizikalne procedure
- udisanje aerosola

LITERATURA:

1.Schultze-Werninghaus G .Effects of high altitude on bronchial asthma.

Pneumologie;62(3):170-6,2008

- 2.Brown R.Climate in asthma.Chest;1:15-20,1935
- 3.Menz G.Effect of sustained high altitude on asthma.ExpertRewResMed;1:219-225,2007
- 4.BrimkulovN.The rehabilitation under alpine conditions.TerArkh;68(3):34-7,1996
- 5.BrimkulovN.The alpine climatotherapy of bronchial asthma patients.
TerArk;63(8):25-9,1996
- 6.WeilandS.Climate and prevalence os symptom of asthma in children.
OccupEnvMed;61:609-615,2004

KONCEPT FARMACEUTSKE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE I PRIMENA U ALERGIJI

Sandra Vezmar, Branislava Miljković

Institut za Farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

KONCEPT FARMACEUTSKE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

U savremenim zdravstvenim sistemima koje karakteriše prisustvo velikog broja lekova na tržištu, saradnja svih zdravstvenih radnika je neophodna u cilju sprovođenja racionalne farmakoterapije koju odlikuje efikasna, bezbedna i ekonomski opravdana primena lekova. U tom cilju doprinos farmaceuta ogleda se u razvoju Farmaceutske zdravstvene zaštite (*Pharmaceutical Care*) - koncepta farmaceutske prakse koji podrazumeva individualni pristup pacijentu u cilju unapređenja zdravlja i poboljšanja kvaliteta života pacijenta,

kao i razvoj odgovornije uloge uloge farmaceuta u zdravstvenom sistemu.

Osnovu sprovođenja Farmaceutske zdravstvene zaštite čini sistematičan pristup u izradi plana čiji je cilj: obezbeđenje primene farmakoterapije zasnovane na dokazima (*Evidence based medicine*), smanjenje rizika od pojave neželjenih dejstava na lekove, savetovanje pacijenta, praćenje terapijskog odgovora i unapređenje komplijanse. Koncept Farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) obuhvata sledeće elemente:

1. Identifikovanje pacijenata kojima je potrebna farmaceutska zdravstvena zaštita.

Na osnovu:

- a) identifikovanja i definisanja problema
- b) sistematičnog pristupa i procene individualnih potreba pacijenata

2. Izradu i implementaciju plana FZZ

3. Praćenje ishoda terapije, analizu i po potrebi revidiranje plana FZZ.

U okviru identifikovanja pacijenata kojima je potrebna farmaceutska farmaceutska zaštita, farmaceut (pre)poznaje faktore rizika koji su vezani za:

- a) **pacijenta** (starost, pol, trudnoća, period dojenja, funkcionalni i kognitivni faktori, socijalni i faktori životne sredine, stav pacijenta o bolesti i lečenju...);
- b) **bolest** (pridružena oboljenja npr. oslabljena funkcija jetre i bubrega);
- c) **lek** (mali terapijski indeks, varijabilna i nelinearna farmakokinetika, profil neželjenih efekata);
- d) **komplijansu**.

Najčešći problemi u vezi primene lekova, sa kojima se farmaceuti u praksi susreću, su: neodgovarajući izbor leka, neprilagođen režim doziranja; neadekvatna dužina trajanja terapije; klinički značajne interakcije; ispoljena neželjena dejstva lekova;

postojanje kontraindikacije za postojeću terapiju; nelečena indikacija; nizak stepen komplijanse i dr. Prisustvo većeg broja problema, kod pacijenta, vezanih za primenu lekova zahteva izradu liste prioriteta u rešavanju identifikovanih problema. Navedeni korak u planu Farmaceutske zdravstve zaštite jeste dokumentovan predlog aktivnosti, koje je potrebno sprovesti u cilju umanjenja i/ili uklanjanja identifikovanog problema. Finalni korak predstavlja predlog aktivnosti za praćenje sprovedenih aktivnosti (npr. praćenje efikasnosti i bezbednosti terapije).

FARMACEUTSKA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA KOD ALERGIJSKOG RINITISA

Kod alergijskih oboljenja poput astme, alergijskog rinitisa, atopičnog ekcema, urtikarije i drugih doprinos farmaceuta u sprovođenju racionalne farmakoterapije je veoma važan. Od posebnog značaja je odgovorna uloga farmaceuta kod oboljenja kod kojih se pacijent često obraća farmaceutu za savet kao što je to slučaj kod alergijskog rinitisa. U osnovi, alergijski rinitis se definiše kao inflamacija nazalne membrane uzrokovana stvaranjem IgE antitela kao odgovor na izloženost alergenu. Incidenca alergijskog rinitisa je u porastu širom sveta i po nekim statistikama dostiže 40% globalne populacije. Osnovu farmakoterapije čine preparati koji se u mnogim zemljama izdaju bez lekarskog recepta stoga je potrebno da farmaceuti poznaju kliničke simptome alergijskog rinitisa i da znaju u kojim situacijama da upute pacijenta lekaru a u kojim situacijama sami da preporuče odgovarajuću terapiju i pruže savete pacijentu. Od simptoma bolesti najčešće se javljaču kijanje, svrab u nosu, nazalna kongestija (zapusen nos) i/ili pojačana sekrecija sluzi iz nosa. Svrab i crvenilo očiju, pritisak u ušima i pritisak u sinusima se takođe mogu javiti kao i malakslost, glavobolja, slabost i zamor. Ukoliko se simptomi javljaju povremeno i ne remete svakodnevne aktivnosti i san pacijenta, najverovatnije je u pitanju blagi intermitentni alergijski rinitis kod koga farmaceut treba da preporuči terapiju pacijentu. U

slučaju da pacijent ima simptome alergijskog rinitisa koji se ne povlače ni posle dužeg vremena i pri tom ometaju njegov svakodnevni život i san, najverovatnije je u pitanju umereno-teški perzistentni alergijski rinitis, u kom slučaju je neophodno da se pacijent obrati lekaru (pregled simptoma i forme alergijskog rinitisa prikazan je u Tabeli 1). U cilju identifikacije problema važno je da farmaceut postavi odgovarajuća pitanja pacijentu koja se odnose na procenu težine simptoma i dužine njihovog trajanja. Takođe treba utvrditi da li se pacijent obraćao lekaru, da li boluje od drugih bolesti ili poremećaja i da li uzima druge lekovite preparate.

Racionalna terapija alergijskog rinitisa uključuje edukaciju pacijenta o načinu izbegavanja alergena, farmakoterapiju i po potrebi validiranu imunosupresiju specifičnu za alergen. Ukoliko je pacijent pušač potrebno ga je savetovati da prestane sa pušenjem i da izbegava zadimljene prostore. Prilikom izbora farmakoterapije u obzir se moraju uzeti efikasnost, bezbednost, cena terapije, cilj lečenja, težina oboljenja kao i potencijalno prisustvo drugih bolesti.

U savremenoj terapiji alergijskog rinitisa H_1 antihistaminici druge generacije zauzimaju značajno mesto. Ovi lekovi primjenjeni *per os* pomažu kod simptoma koji su prisutni zbog prekomernog oslobođanja histamina poput rinoreje, kijanja, svraba u nosu i očima ali slabiju efikasnost pokazuju kod pacijenata sa nazalnom kongestijom. Takođe poboljšavaju kvalitet života pacijenta i sastavni su deo terapije intermitentnog i perzistentnog alergijskog rinitisa a mogu se koristiti i u prevenciji simptoma koji nastaju usled povremenog izlaganja alergenima. H_1 antihistaminici druge generacije se smatraju bezbednim lekovima sa prihvatljivim profilom neželjenih dejstava ali je primena nekih predstavnika grupe, poput terfenadina i astemizola, udružena sa fatalnim aritmijama, pa se njihova upotreba ne preporučuje. U savremenoj praksi se preporučuje primena cetirizina, loratadina, desloratadina ili feksofenadina. Kod većine predstavnika, dejstvo nastupa ubrzo posle primene (20 min do dva sata) i traje do 24h omogućavajući na taj način komforno doziranje jedanput dnevno. H_1 antihistaminici se mogu primenjivati i

topikalno (intranazalno i okularno) i pokazano je da imaju istu efikasnost u ublažavanju simptoma poput svraba, kijanja i rinoreje. Dejstvo preparata nastupa najčešće posle 20 min ali je potrebna primena preparata dvaput dnevno.

Intranazalni glukokortikoidi takođe zauzimaju značajno mesto u terapiji alergijskog rinitisa. To su danas najefikasniji lekovi u terapiji alergijskog i nealergijskog rinitisa. U mnogim zemljama intranazalni glukokortikoidi su dostupni bez lekarskog recepta. Ovi lekovi imaju lokalno dejstvo, visoke koncentracije leka se postižu na mestu receptora u nazalnoj mukozi. Na taj način se izbegava sistemsko delovanje lekova i obezbeđuje minimalni rizik od neželjenih dejstava^{Error! Bookmark not defined.}. Nedostatak intranazalnih glukokortikoida predstavlja vreme potrebno za ispoljavanje efekta koje iznosi 7-8 h nakon primene doze, dok se maksimalna efikasnost postiže tek nakon dve nedelje. Intranazalni glukokortikoidi utiču na sve simptome alergijskog rinitisa i poboljšavaju kvalitet života pacijenta. Takođe se mogu koristiti kao profilaksa pred sezonom polena.

Intranazalni glukokortikoidi su lekovi izbora u slučaju nazalne kongestije, ili u slučaju da se simptomi javljaju često ili su perzistentni. Studije su pokazale da je redovno korišćenje glukokortikoida efikasnije od njihovog uzimanja po potrebi. Ovi lekovi se smatraju bezbednim, dobro se podnose i ispoljavaju mali broj blagih neželjenih dejstava. U retkim slučajevima se mogu pojaviti neželjena dejstva koja zahtevaju prekid terapije poput suvoće, stvaranja kraста i krvarenja iz nosa. Čak i dugotrajna upotreba intranazalnih glukokortikoida se smatra bezbednom bez opasnosti od nazalne hipertrofije ili neželjenih dejstava zapaženih posle oralne primene. Na ishod terapije utiče način primene ovih preparata i uloga je farmaceuta da objasni pacijentu pravilnu tehniku primene preparata.

Oralni glukokortikoidi se mogu u retkim slučajevima koristiti u terapiji teške forme alergijskog rinitisa ali uvek uz nadzor lekara.

U terapiji alergijskog rinitisa se takođe koriste i natrijum hromoglikat i nedokromil koji imaju bezbedan profil neželjenih dejstava. Međutim nedostaci ovih lekova su ograničena efikasnost i potreba za čestim doziranjem (do 4x dnevno) kao i manja efikasnost u poređenju sa prethodno navedenim grupama lekova. Ovi lekovi se danas uglavnom primenjuju u vidu očnih preparata za terapiju alergijskog konjunktivitisa koji može pratiti alergijski rinitis.

Oralni i nazalni dekongestivi se mogu koristiti u terapiji zapašenog nosa, pratećeg simptoma alergijskog rinitisa. Nazalni dekongestivi su efikasniji od oralnih ali je neophodno ograničiti njihovu primenu s obzirom da mogu dovesti do ireverzibilne hipertrofije nosne sluznice. Kratka primena nazalnih dekongestiva (do deset dana) može biti korisna za sprečavanje nosne opstrukcije uz istovremeni početak terapije drugim lekovima poput antihistaminika.

Danas se u terapiji alergijskog rinitisa sve više primenjuju antileukotrieni, nova klasa lekova koja utiče na modulaciju inflamacije. Smatra se da se njihova efikasnost može porediti sa oralnim H₁ antihistaminicima.

U savremenoj farmakoterapiji alergijskog rinitisa sve veći značaj dobijaju i standardizovane vakcine ali se one primenjuju isključivo uz nadzor lekara.

Upotreba komplementarne i alternativne terapije poput homeopatiјe, biljnih lekova, akupunkture i sl. je sve više u žiži interesovanja, međutim još uvek nema dovoljno podataka o efikasnosti takve terapije. Posebno treba obratiti pažnju na potencijal biljnih lekova za stupanje u interakcije sa drugim lekovima pa se iz tog razloga farmaceut mora upoznati sa kompletom terapijom koju pacijent uzima.

UMESTO ZAKLJUČKA

S obzirom da je u velikom broju zemalja farmakoterapija koja se koristi u lečenju alergijskog rinitisa dostupna bez lekarskog recepta, sve više na značaju dobija uloga farmaceuta u terapiji ove

bolesti. Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji alergijskog rinitisa treba da obezbedi smanjenje zdravstvenih troškova, smanjenje rizika od predoziranja ili nepravilne upotrebe lekova kao i smanjenje rizika od interakcija lekova. U cilju pružanja standardizovane farmaceutske zdravstvene zaštite potrebno je da postoje protokoli za terapiju alergijskog rinitisa (primer jednog protokola prikazan je u Tabeli 1.)

Farmaceutska zdravstvena zaštita kod alergijskog rinitisa podrazumeva procenu simptoma pacijenta, u slučaju lakšeg oblika bolesti farmaceut treba da ponudi pacijentu adekvatan izbor terapije kao i savet o primeni preparata, mogućim neželjenim dejstvima i interakcijama lekova i izbegavanju alergena. I naravno na kraju je važno pratiti efikasnost i bezbednost terapije koja se ogleda u poboljšanju simptoma i kvaliteta života pacijenta, proceni bezbednosti primenjene terapije, potrebi za konsultaciju lekara i potrebi za prestanak terapije. Primer plana Farmaceutske zdravstvene zaštite za terapiju alergijskog rinitisa predstavljen je u Tabeli 1.

Tabela 1. Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji alergijskog rinitisa

I korak u pružanju FZZ: Identifikacija i definisanje problema pacijenta – utvrditi da li pacijent ima simptome alergijskog rinitisa i ukoliko da na osnovu težine i dužine trajanja simptoma utvrditi formu bolesti. Ukoliko su pacijenti trudnice ili deca ≤ 12 godina uputiti ih lekaru.	
<i>Simptomi alergijskog rinitisa</i>	Kijanje, rinoreja (sekrecija iz nosa), svrab, zapušen nos, konjunktivitis, cirkadijalni ritam (pogoršanje simptoma obično ujutro i uveče)
<i>Težina simptoma</i>	<p><i>blagi:</i> pacijent nema smetnje u spavanju i dnevnim aktivnostima, normalno obavlja posao i nema zabrinjavajuće simptome</p> <p><i>umereni ili teški:</i> simptomi ometaju san, pacijent ima smetnje u toku obavljanja svakodnevnih aktivnosti, posla ili sporta ili ima zabrinjavajuće simptome</p>
<i>Trajanje simptoma</i>	<p>≤ 4 dana u nedelji ili ≤ četiri nedelje → <i>intermitentna</i> forma</p> <p>> 4 dana u nedelji i > 4 nedelje → <i>perzistentna</i> forma</p>

II korak: Izrada i implementiranje plana FZZ – utvrditi da li pacijent boluje od drugih bolesti i da li uzima terapiju, preporučiti terapiju za alergijski rinitis, savetovati pacijenta o pravilnoj upotrebi lekova, mogućim neželjenim dejstvima i interakcijama, cilju i dužini terapije, izbegavanju alergena.	
<i>Terapija blagog, intermitentnog alergijskog rinitisa</i>	Oralni H ₁ antihistaminici, i/ili dekongestivi, ili natrijum hromoglikat
<i>Terapija blagog perzistentnog ili teškog do umerenog intermitentnog alergijskog rinitisa*</i>	Oralni H ₁ antihistaminici, i/ili dekongestivi, ili nazalni kortikosteroidi (lekovi izbora u prisustvu nazalne kongestije) ili natrijum hromoglikat
<i>Terapija umernog-teškog perzistentnog alergijskog rinitisa</i>	Pacijenta uputiti lekaru na pregled
III korak: praćenje ishoda terapije – ukoliko su simptomi pacijenta pod kontrolom nastaviti terapiju mesec dana^{Error! Bookmark not defined.}. Ukoliko je došlo do pogoršanja simptoma pacijenta obavezno uputiti lekaru.	

- u slučaju da nakon 7-15 dana primene terapije nema poboljšanja simptoma pacijenta uputiti lekaru
-

LITERATURA

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 533-43.
2. Van Mil JWF, Schulz M, Tromp FJD. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. Pharm World Sci 2004; 26: 303-11.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5 Suppl): S147-334.

4. Bousquet J, van Cauwenberge P., Khaltaev N. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergy* 2004; 59: 373-387.
5. Strom BL, Hennessy S. Pharmacist care and clinical outcomes for patients with reactive airways disease. *Jama* 2002; 288(13): 1642-3.
6. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478-518.
7. Nathan A. How to treat hay fever and associated allergic conditions in the pharmacy. *Pharm J* 2002; 268: 575-8.
8. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53, suppl 54.
9. Marinker M. From compliance to accordance: achieving shared goals in medicine taking. Report of the Royal Pharmaceutical of Great Britain Working party. 1998.
10. Milgrom H, Bender B, Wamboldt F. Of injuries and antihistamines and dosing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 221-3.
11. Weiler JM. The real-world risk of taking sedating antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 224-5.

12. Passalacqua G, Canonica GW, Bousquet J. Structure and classification of H1-antihistamines and overview of their activities. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 65-100.
13. Howarth P. Antihistamines in rhinoconjunctivitis. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 179-220
14. Sherman JJ. Management of allergic disease: A focus on rhinitis. *Pharmacy Times. ACPE Program I.D. Number 290-000-07-015-H01-P*
15. Friedlaender M. Overview of ocular allergy treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 375-9.
16. Noble S, McTavish D. Levocabastine. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1995; 50: 1032-49.
17. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 1624-9.
18. Ratner PH, Paull BR, Findlay SR, Hampel F, Jr., Martin B, Kral KM, et al. Fluticasone propionate given once daily is as effective for seasonal allergic rhinitis as beclomethasone dipropionate given twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 285-91.
19. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, Kaiser H, Melamed J, Pedinoff A, et al. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal

- allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 724-31
20. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. et al. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 633-7.
 21. Bousquet J, Chanal I, Alquie MC, Charpin D, Didier A, Germouy J, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. Allergy 1993; 48: 327-33.
 22. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Furukawa CT, Grossman J, LaForce CF, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 221-30.
 23. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 648-54.
 24. Laliberte F, Laliberte MF, Lecart S, Bousquet J, Klossec JM, Mounedji N. et al. Clinical and pathologic methods to assess the long-term safety of nasal corticosteroids. French Triamcinolone Acetonide Study Group. Allergy 2000;55: 718-22.

25. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. Allergy 1997; 52(40 Suppl): 28-34.
26. Meltzer E, Malmstrom K, Lu S, Brenner B, Wei L, Weinstein S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 917-22.
27. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. Allergy 1999; 54: 1022-41.
28. Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. et al. Randomised controlled trial of homoeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. BMJ 2000; 321: 471-6.
29. Aabel S, Laerum E, Dolvik S, Djupesland P. Is homeopathic “immunotherapy” effective? A double-blind, placebo-controlled trial with the isopathic remedy Betula 30c for patients with birch pollen allergy. Br Homeopath J 2000; 89: 161-8.
30. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs 2001; 61: 2163-75.

BILJNE DROGE I ALERGIJSKE REAKCIJE

Tatjana Kundaković, Nada Kovačević

Institut za Farmakognoziju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Vojvode Stepe 450, Beograd, Republika Srbija

UVOD

Po nekim medicinskim statistikama, 1950. godine svaki sedmi stanovnik SAD je imao problema sa alergijama, 1970. godine svaki peti, a 1985. godine svaki treći stanovnik SAD je imao neki problem koji se može podvesti pod alergiju (to znači da prosečno 75 miliona amerikanaca boluje od alergije).

Organizam čoveka mnoge proizvode prirodnog porekla, zbog nekih sastojaka koje sadrže, prepoznaće kao strane agense i reaguje na njih formiranjem antitela ili reakcijom oslobađanja histamina ili nekih drugih medijatora (beta-heksozaminidaza). Najčešće, slede reakcije inflamacije koje uobičajeno zovemo alergijama. Kao i kod drugih vrsta alergena i kada se radi o prirodnim proizvodima, ove inflamatorne reakcije pogađaju uglavnom kožu, sluznice (oka, grla, nosa, sinusa, ždrela i dušnica), pluća i gastrointestinalni trakt. Uz ove, najčešći simptomi alergijske reakcije su svrab, suzenje i crvenilo očiju, zapušenost i sekrecija nosa i sinusa, respiratori simptomi, glavobolja, promene na koži i ubrzani ritam rada srca. Takođe, može se javiti pojava gasova u crevima i nadutost, abdominalni bol, promena raspoloženja i zamor.

U ovom tekstu i predavanju, biljke i biljni sastojci će biti razmatrani sa dva aspekta: kao izvori supstanci koje mogu ublažiti simptome alerije, odnosno potencijalnih izazivača alergijskih reakcija. Iako postoji određen broj supstanci poreklom iz biljaka za koje je potvrđeno da u eksperimentalnim uslovima mogu sprečiti pojavu ili ublažiti simptome alergija, realno gledano biljni lekovi se retko koriste u terapiji alergija. U racionalnoj fitoterapiji, primenjuju se lekovi koji imaju sposobnost modifikacije i unapređenja imunskog odgovora organizma kao pomoćna sredstva koja ojačavaju odbrambena svojstva организма sklonog alergijskim reakcijama.

BILJNI LEKOVI I TERAPIJA ALERGIJA

Pregledom naučne literature, pronađeni su podaci da različiti hemijski sastojci biljaka (alkaloidi, flavonoidi, terpeni, lignani i sl.) mogu imati uticaj na pojavu alergija. Tako, kombinacija alkaloida **vazicina** i **vazicinona** iz biljne vrste *Adhatoda vasica* deluju slično teofilinu kao bronhodilatatori. Najverovatnije je da ispoljavaju antiholinergično delovanje. Alkaloid **wariftein** iz biljke *Cissampelos sympodialis*, inhibira eozinofiliju i sintezu leukotriena. Izohinolinski alkaloidi **tritokvalin** i **altokvalin** iz *Hydrastis canadensis* pokazuju jak antialergijski efekat; deluju na H1-receptore, antagonisti su serotonina i inhibitori histidin dekarboksilaze.

Potvrđeno je da određeni **flavonoidi** i **fenolkarbonske kiseline** inhibiraju enzime koji su uključeni u oslobađanje histamina iz mastocita (cAMP-fosfodiesteraza, Ca-zavisna ATP-aza). Ovakvu aktivnost pokazuju visoko metilovani flavoni (nobeletin, 3,4,6,7,8,3',4'-heptametoksiflavon i dr.) iz *Citrus aurantium* (100-300 mg/kg). **Baikalein** iz *Scutellaria baicalensis*, inhibira lipooksigenazu i reakciju rane preosetljivosti, ali je njegova bioraspoloživost mala, a farmakokinetika nepovoljna. **Kvercetin-glikozidi** iz hmelja, *Humulus lupulus*, takođe inhibiraju oslobađanje histamina. Prenilovani flavonoidi iz korena *Sophora flavescens* (**kushenol**, **sophoraflavanon** i **leahianon A**) inhibiraju β -heksozaminidazu na modelu EBL-2H3 ćelija. I fenolkarboksilne kiseline, kao što je kafeoilhina kiselina iz *Bidens parviflora*, inhibiraju oslobađanje histamina.

Neolignan **dihotomozid D** iz *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* inhibira oslobađanje β -heksozaminidaze, TNF- α i IL-4. **Schizandrin** (*Schizandra chinensis*) inhibira degranulaciju mastocita, ekspresiju proteina za TNF- α i IL-4, deluje na alergije izazvane IgE i sprečava pojavu svrab.

Terpen **petasin** (ZE339) iz *Petasites hybridus* registrovan je u Švajcarskoj za tretman sezonskog alergijskog rinitisa iako

mehanizam nije u potpunosti razjašnjen. I neki seskviterpenski sastojci etarskih ulja (**α -humulen i trans-kariofilen**) pokazuju antialergijsku aktivnost slično, kao i **ent-kauren-diterpeni** iz *Suregada multiflora* (pokazuju antialergijski efekat na modelu EBL-2H3 ćelija).

Triterpenski saponozidi i njihovi aglikoni imaju uticaj na različite faze inflamatornih procesa i mogu da ispolje pozitivne terapijske efekte kod nekih alergijskih reakcija. Tako, **glicirizin, 18- β -gliciretinska kiselina, likviricigenin** pomažu kod bolesti u koje je uključen IgE, kao što su dermatitis i astma. **Ginsenozidi** Rg3, Rt i Rh2 deluju na atopični i kontaktni dermatitis, utiču na ekspresiju citokina (IL-1 β , TNF- α , interferon- γ , IL-4) i COX-2. Steroidni aglikon **diosgenin i laktoni dioscorealid A i B**, kao i **dioscoranon** iz *Dioscorea membranacea* inhibiraju TNF- α i IL-4 u kasnoj fazi. Pored jedinjenja koja su ovde nabrojana, u literaturi postoji veliki broj podataka i o drugim sastojcima koja, na određeni način imaju uticaj na alergijske reakcije i mogu se smatrati potencijalnim „lekovima za alergije“.

Efedrin i ekstrakti *Ephedrae herba* imaju delovanje slično adrenalinu, ali srazmerno slabije. Mogu se koristiti za uglaženje alergijskih reakcija, ali samo u obliku lekova. Primena u dijetetskim suplementima je zabranjena, naročito kada se radi o kombinacijama sa kofeinom ili ekstraktima biljaka koji sadrže purinske alkaloide. Ovakve kombinacije su veoma česte u preparatima namenjenim regulisanju telesne mase, ali relativno često mogu dovesti do ozbiljnih neželjenih reakcija na srcu.

Biljni lekovi koji deluju na imunski odgovor organizma koriste se kao pomoćna terapija alergija, ali i u profilaksi, da bi sprečile i/ili odložile pojavu alergijskih reakcija. Najčešće se koriste preparati na bazi ekstrakata sledećih biljaka: *Echinacea spp.*, *Panax ginseng*, *Thea sinensis*, *Rodiola rosea* i *Astragalus membranaceus*.

BILJKE KAO ALERGENI

Alergijske reakcije mogu uslovljene direktnim kontaktom biljnog materijala sa kožom ili sluznicom oka, nosa, respiratornih organa, odnosno gastrointestinalnog trakta. Pojedini sastojci biljaka mogu dovesti do pojave alergijskih bolesti, najčešće anafilaktičkog tipa. Takođe, dolazi do pojave promena i lezija obično u okviru gastro-intestinalnog, respiratornog trakta i na koži, dok su alergijske reakcije na drugim tkivima relativno retke.

POLENSKE KIJAVICE

Najčešće se alergije na biljke i biljne lekove manifestuju kao: akutni rinitis, astmatični napadi i kontaktni dermatitis.

Tabela 1. Kratak prikaz kalendara polenskih kijavica.

Mart	Polen bresta, topole i breze
April	Polen graba, oraha i topole
Maj	Polen bora i hrasta
Jun	Polen lipa i trava
Avgust	Polen sleza i trava
Septembar	Polen trava i spore paprati
Oktobar	Spore paprati

Najpoznatije su alergijske reakcije na polen biljaka. Najčešće se manifestuju reakcijama na sluznicama oka, nosa, grla i respiratornim simptomima. Neke osobe su osetljive i na spore gljiva, paprati i mahovina (najčešći alergeni su *Cladosporium* spp., *Sporobolomyces* spp., *Lycopodium* spp.).

BILJNI ALERGENI

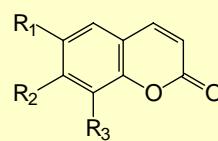
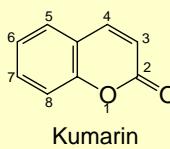
Pojedine biljke u sekretornim strukturama sadrže **histamin** koji u kontaktu sa animalnim i humanim organizmom može dovesti

do pojave inflamacije i alergijskih reakcija. Nama najpoznatije biljke ovakvog delovanja su kopriva i žara (*Urtica dioica*, *Urtica urens*). Postoje i podaci o tradicionalnoj primeni upravo ovih biljaka u terapiji alergijskih reakcija, ali nema dovoljno dokumentovanih podataka o uspehu ovakve terapije.

Poznato je da **polifenolni** sastojci biljaka mogu da se oksiduju do hinona, kovalentno se vezuju za proteine kao nukleofile i grade kompleks = antigen. Najčešća manifestacija organizma na prisustvo ovakvog antiga je kontaktni dermatitis, ali može da dođe i do respiratornih problema.

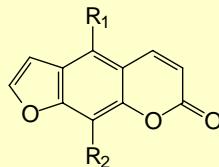
Primer za ovo je benzohinon primin. On se javlja na površini lista jagorčevine i dovodi do pojave plikova i oštećenja kože, dok naftohinonski sastojci drveća koje rastu u tropskim šumama izazivaju pojavu respiratornih problema kod drvoreća. Ovoj grupi pripadaju i alkenski polifenoli, urušioli u *Rhus* vrstama, ali i ginkoična kiselina prisutna u plodu ginka. Ginkoična kiselina se u malim količinama nalazi i u izdancima ginka, pa je njeno prisustvo u komercijanom uzorku ekstrakta ginka (baš zbog njenog alergenog potencijala) ograničeno na manje od 5 ppm.

Kumarini i, naročito, **furanokumarini** su jedinjenja prirodnog porekla koja dovode do fotosenzibilizacije, koja se manifestuje pojavom dermatitisa i hiperpigmentacija kože.



Umbeliferon ($R_1=R_3=H$, $R_2=OH$)
 Herniarin ($R_1=R_3=H$, $R_2=OCH_3$)
 Eskuletin ($R_1=R_2=OH$, $R_3=H$)
 Skopoletin ($R_1=OCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=H$)
 Fraksetin ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=OH$)

Linearni tip



R_1

H

H

H

OCH₃

OH

OH

OCH₃

R_2

H

OCH₃

OH

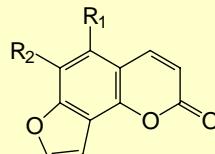
H

H

OCH₃

Psoralen
Ksantotoksin
Ksantotoksol
Bergapten
Bergaptol
Izopimpinelin

Angularni tip



R_1 R_2

H

OCH₃

H

OCH₃

OCH₃

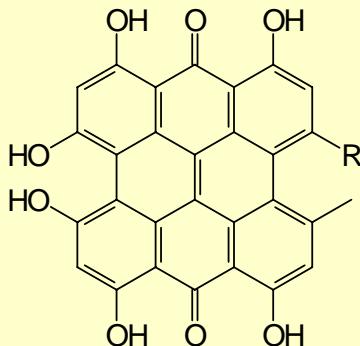
R_1 R_2

Angelicin

Izobergapten

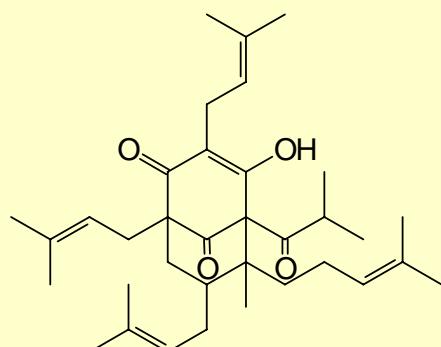
Sfondin

Pimpinelin



Hipericin ($R=CH_3$)

Pseudohipericin ($R=CH_2OH$)



Slika 1. Sastojni biljaka koji mogu dovesti do pojave alergijskih reakcija: kumarini i naftohinoni.

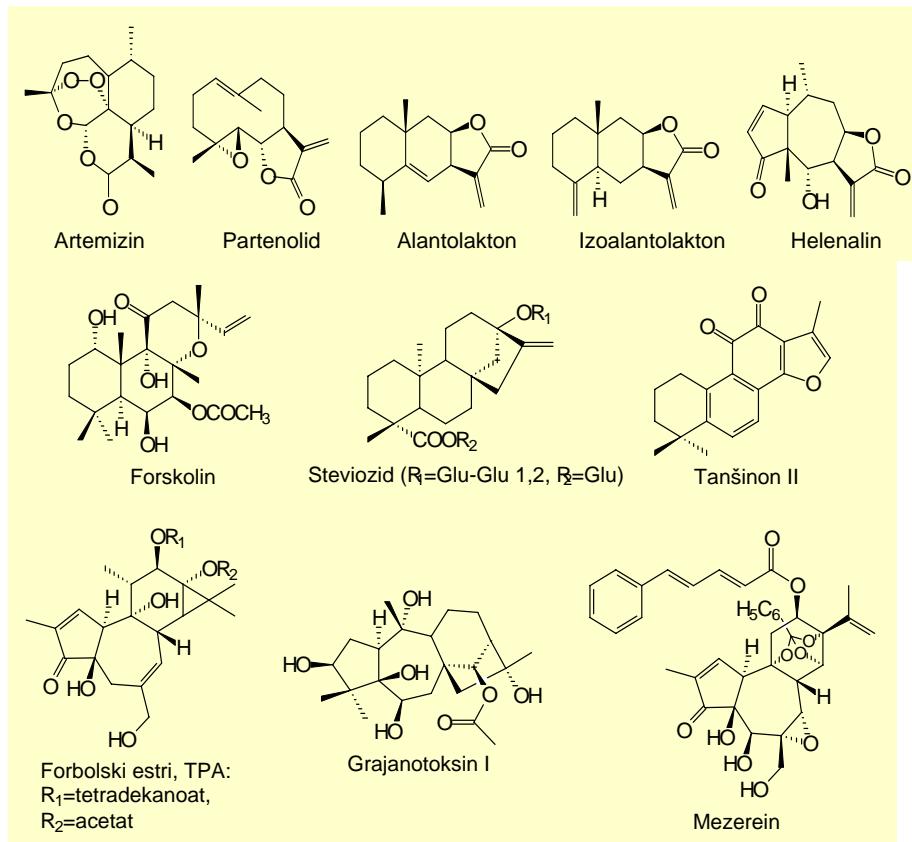
Kumarini su prisutna u biljkama familije Asteraceae, Apiaceae i Rutaceae. Poznate su alergijske reakcije na kamilicu, hajdučku travu ili plodove kao što su morač, kim ili anis, koji se koriste kao začini. Češće su i alergije na agrume.

Fotosenzibilizaciju u obliku dermatitisa i hiperpigmentacije mogu da prouzrokuju i naftodiantronski sastojci prisutni u kantarionu (*Hypericum perforatum*) i to pri *per os* primeni. Ovakve pojave su zabeležene kod laboratorijskih životinja posle primene nekoliko desetina puta većih doza u odnosu na preporučene terapijske doze. Ipak, informacije o ovom tipu neželjenih reakcija su potrebne naročito zbog preosetljivih i osoba svetle puti. Nije sa sigurnošću potvrđeno da primena ekstrakata kantariona u preparatima za sunčanje, može da dovede do ovih problema, ali naročito osobe sklone alergijama treba o ovome da povedu računa. Veoma slični naftohinonski sastojci nalaze se i u heljadi (*Fagopyrum aesculentum*). Alergijske reakcije su mnogo ređe, između ostalog i zbog ograničene primene heljde.

Egarska ulja, odnosno, najčešće njihovi **monoterpenski** sastojci, mogu da dovedu do respiratornih problema i kožnih promena. Kao najčešći uzročnici pojave alergija navode se etarska ulja borova (*Aetheroleum Pini*), japanske nane (*Aetheroleum Menthae arvensis*), kamforovog drveta (*Aetheroleum Camphorae*), anisa (*Aetheroleum Anisi*) i morača (*Aetheroleum Foeniculi*).

Pored isparljivih monoterpenskih sastojaka biljaka, i drugi terpenoidi imaju značajan alergeni potencijal. Poznata je, recimo, alergija baštovana, koja se manifestuje pojavom dermatitisa zbog čestog kontakta sa biljkama, naročito hrizantemama. Hrizanteme pripadaju familiji Asteraceae koja je poznata po prisustvu **seskviterpenskih laktona**. Raznovrsna farmakološka aktivnost je povezana s prisustvom α,β -nezasićene, egzociklične veze u γ -laktonskom prstenu. α -metilen- γ -lakton se vezuje za nukleofile (tiolne i amino grupe) i izaziva ireverzibilnu alkilaciju enzima. Poznato je da prisustvo epoksidne grupe u molekulu ovih jedinjenja, intenzivira aktivnost laktona. **Diterpenski** sastojci biljaka, takođe

mogu dovesti do pojave inflamatornih reakcija i nekih simptoma alergija.



Slika 2. Sastojci biljaka koji mogu dovesti do pojave alergijskih reakcija: seskviterpenski laktoni i diterpeni

ALERGIJSKE REAKCIJE, POTENCIJALNE NEŽELJENE REAKCIJE BILJNIH LEKOVA

Neželjene reakcije do kojih dolazi prilikom korišćenja lekovitih biljaka i njihovih preparata u terapijskim dozama, mogu imati oblik alergija.

Navedeno je svega nekoliko primera. Preparati na bazi čena belog luka, *Allium sativum* koji se koriste kao hipolipemici i antihipertenzivi, potencijalno mogu izazvati alergijska reakcija na koži zbog isparljivih sumpornih jedinjenja.

Primena mentola i kamfora u predelu oko nosa novorođenčadi i beba može dovesti do "Kratschmer" refleksne apnoe. Iako su ovakve drastične reakcije uglavnom primećene kod novorođenih beba do 3 meseca starosti, primena svih ovakvih preparata je preporučena stariji uzrast dece.

Klasičan primer su i biljni preparati na bazi prirodnih salicilata (*Salix*, *Populus*, *Filipendula*). Pošto sadrže i derivate salicil alkohola, sasvim je objasnjivo zašto mogu dovesti do pojave alergijskih reakcija karakterističnih za salicilate.

Malo je poznato da i sluzi prisutne u *Psyllium vrstama* - *Psyllium ovata*, *Psyllium afra*..., zatim u kelpu (*Fucus spp.*, *Laminaria spp.*) mogu prouzrokovati pojavu rinitisa, ali i klasične astmatične napade!

Primer za pojavu alergijskih reakcija gastrointestinalnog trakta, značajno izraženijih prilikom ponovljene izloženosti, zapažene su kod pojedinaca koji su uzimali bromelain, proteolitički kompleks emzima ananasa, *Ananas comosus*. S druge strane, mnogi proizvođači dokazuju da upravo bromelain, kao antiinflamatorni agens, može ublažiti simptome alergije. Zbog svega ovoga, i zbog česte primene ovog proteolitičkog enzima u preparatima za regulisanje telesne mase, treba korisnike koji ga upotrebljavaju prvi put, upozoriti da povedu računa o propratnim efektima i ukoliko uoče neke probleme odmah prestanu da uzimaju proizvod, a ukoliko dođe do težih simptoma da se odmah obrate lekaru.

ALERGIJSKE REAKCIJE NA HORTIKULTURNE BILJNE VRSTE

Kao što je više puta spomenuto, veoma često se javljaju alergijske reakcije na hortikulturne, baštenske biljke. Najčešće se radi o kontaktnom dermatitisu. Pored sigurno velikog broja različitih primera ovde će biti spomenute samo dve velike familije ukrasnih, sobnih, biljaka koje mogu usloviti pojavu inflamacija na koži. Biljke familije Araceae (*Dieffenbachia, Arum, Anthurium, Philadendron, Spathiphyllum*) sadrže oštре kristali Ca-oksalata, koje mogu da oštete kožu i sluznicu. Dodatno prisustvo organskih kiseline dovodi do dodatnih povreda tkiva i pojave upalnih procesa. Slični efekti su vidljivi i kod familije Amaryllidaceae (*Narcissus, Amaryllis, Clivia, Gallanthus*), a povrede nastaju zbog prisustva kristala Ca-oksalata i alkaloida.

ZAKLJUČAK

Pojedini sastojci biljaka imaju svojstvo da suprimiraju aktivnost oslobođenog histamina (ili drugih medijatora) i spreče razvoj alergijske reakcije. Ipak, lekovi na bazi lekovitog bilja ne mogu biti upotrebljeni za akutna stanja. Biljni lekovi mogu se koristiti za ublažavanje simptoma alergijskih reakcija. Najviše se, ipak, navodi primena biljnih preparata imunomodulatornih svojstava u svrhu prevencije i povećanja otpornosti organizma.

S druge strane mnogi sastojci biljaka imaju alergeni potencijal i mogu dovesti do pojave alergijskih reakcija. Mogu to biti reakcije anafilaktičkog tipa, ali najčešće se radi o promenama i lezijama gastro-intestinalnog, respiratornog trakta i na koži, dok su alergijske reakcije na drugim tkivima relativno retke. Polifenoli, kumarini, hinoni, seskviterpenski laktoni i neke druge grupe biljnih sastojaka često mogu izazvati određene tipove alergijskih reakcija.

Treba znati da i korišćenje lekovitih biljaka i njihovih preparata, primenjenih u terapijskim dozama mogu, kao neželjene reakcije imaju alergije.

Nekada nisu same biljke i sastojci biljaka odgovorni za alergijske reakcije izazvane primenom biljnih čajeva ili nekih doziranih oblika. Uzroci alergije mogu biti i prisustvo prašine, polena ili jako usitnjeni biljni materijal, strane biljne primeće, kontaminacija sirovina pesticidima i sl.

LITERATURA:

1. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. (edts.). PDR for Herbal Medicines. Montvale: Thomson Medical Economics at Montvale, 2000.
2. Blumenthal M (ed.). The Complete German Commission E Monographs. Austin: American Botanical Council, 1998.
3. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler V. Rational Phytotherapy. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 2001.
4. www.naturalways.com
5. <http://health.nytime.com>
6. Frohne D, Pfander HJ. A Colour Atlas of Poisonous Plants, A Wolf Science Book, London, 1983.
7. Kartsev V. G., Natural Compounds in Drug Discovery. Biological Activity and New Trends in the Chemistry of Isoquinoline Alkaloids, Med. Chem. Res., 13: 6/7, 325-336, 2004.
8. Middleton E. Jr, Biological properties of plant flavonoids : An overview : Special section : Functional food, Int. J. Pharm., 34 (5), 344-348, 1996.

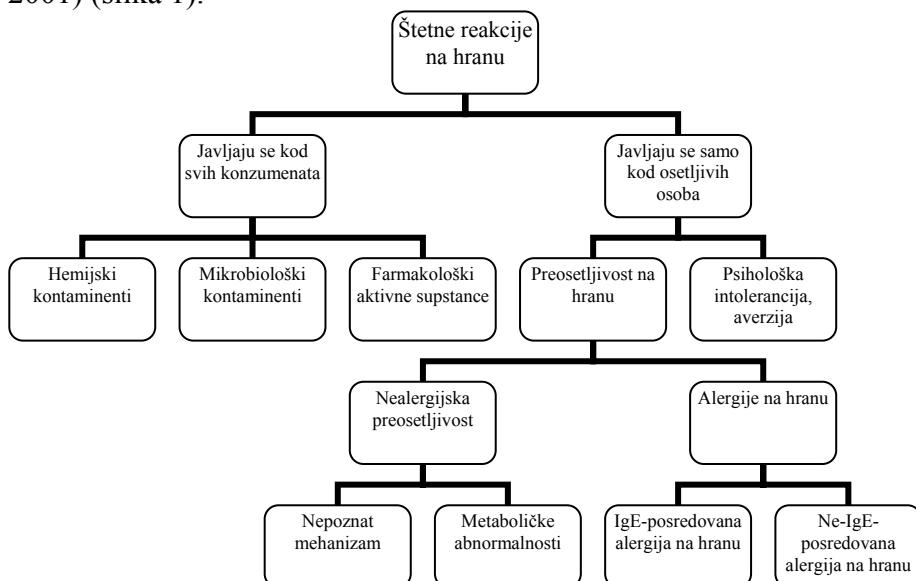
9. Shin Y.W., Bae E.A., Lee B., Lee S. H., Kim J. A., Kim Y. S., Dong-Hyun Kim D. H., *In Vitro and In Vivo Antiallergic Effects of Glycyrrhiza glabra and Its Components*, Planta Med., 73, 257-261, 2007.

PREOSETLJIVOST NA HRANU I SASTOJKE NAMIRNICA

Ivan Stanković, Institut za bromatologiju, Farmaceutski fakultet Beograd

UVOD

Reakcije štetnog dejstva hrane i njihovih sastojaka na zdravlje ljudi mogu da se podele na one koje pogađaju sve konzumente hrane i one na koje reaguje mali broj osetljivih osoba (Johansson i sar. 2001) (slika 1).



Slika 1. Klasifikacija štetnih efekata hrane na zdravlje ljudi Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI)

Reakcije na namirnice koje sadrže hemijske ili mikrobiološke kontaminente ili farmakološki aktivne supstance ispoljavaju se kod svih osoba koje takve namirnice konzumiraju u dovoljno velikoj količini. Iako neke od tih reakcija mogu da budu veoma slične alergijskim reakcijama, npr. intoksikacija histaminom koji nastaje u pokvarenoj ribi iz aminokiseline histidina, za ove reakcije je zajedničko da se ispoljavaju kod celokupne populacije koja je konzumirala takve namirnice.

Reakcije koje se dešavaju samo kod osetljivih pojedinaca koji predstavljaju veoma mali deo populacije mogu da se podele na reakcije psihološke intolerancije (averzija i sl.) i na reakcije prave fiziološke preosetljivosti na određene namirnice ili sastojke hrane. Reakcije preosetljivosti mogu dalje da se podele na nealergijske reakcije preosetljivosti koje mogu da budu posledica nepoznatih mehanizama ili metaboličkih abnormalnosti i alergije na hranu koje mogu da budu posredovane IgE antitelima ili nekim drugim mehanizmima.

PSIHOLOŠKA INTOLERANCIJA

Psihološka intolerancija (averzija) na određenu hranu je relativno čest fenomen i može da predstavlja problem ukoliko je udružena sa određenim simptomima. Neke osobe koje veruju da imaju alergiju na hranu ustvari imaju averziju na određene namirnice udruženu sa pratećim stanjima anksioznosti ili panike. Neke osobe svoju averziju na određene namirnice više vole da pripisu medicinskim problemima, jer im je u društvu lakše da kažu da su alergični na neku namirnicu nego da ne vole tu namirnicu. Osobe sa averzijom na neku hranu mogu da imaju kliničku istoriju reakcija sličnih alergijama, čak i pozitivne rezultate nekih testova opterećenja, ali su kod njih rezultati dobro sprovedenih dvostrukog slepog ispitavanja na alergene hrane negativni i ne postoje potvrde IgE posredovanih alergijskih reakcija. Studija (Young i sar. 1994) je

pokazala da oko 20% populacije Velike Britanije veruje da ima neki oblik alergije ili intolerancije na hranu i to povezuju sa određenim kožnim problemima, abdominalnim bolovima, respiratornim problemima, gubitkom na težini ili glavoboljama. Oni često na svoju ruku primenjuju određene dijete koje mogu da budu nutritivno neadekvatne, naročito kod dece. Međutim, samo 19% osoba koje su verovale da imaju alergiju na hranu i koji su pristali da se podvrgnu ispitivanjima imali su reakcije preosetljivosti ili alergiju na hranu potvrđenu dvostruko slepim ispitivanjima.

NEALERGIJSKA PREOSETLJIVOST NA HRANU

Nealergijska preosetljivost na hranu može da bude nepoznatog porekla ili posledica deficit-a određenih enzima. Npr. osobe sa intolerancijom na laktuzu imaju nedovoljnu količinu enzima laktaze koji hidrolizuje laktuzu na glukozu i galaktozu koje se zatim apsorbuju. Kod ovih osoba, kada se konzumira mleko, laktosa se ne hidrolizuje i fermentira pod dejstvom bakterija gastrointestinalnog trakta pri čemu se stvaraju gasovi, kratkolančane masne kiseline, dolazi do osmotskog efekta, dijarea, abdominalnih bolova, povraćanja, grčeva i sličnih problema.

ALERGIJE NA HRANU

Alergije na hranu su reakcije preosetljivosti na određene namirnice inicirane imunološkim mehanizmima.

Najveći broj potvrđenih alergija na hranu uključuje produkciju IgE antitela i lanac interakcija između određenih tipova ćelija i hemijskih medijatora. Ova vrsta alergijskih reakcija označava se kao IgE-posredovana alergija, ili reakcija preosetljivosti tipa I. Simptomi se javljaju vrlo brzo nakon unošenja određene namirnice. Najopasnija, ali na sreću vrlo retka manifestacija, je anafilaksija koja može da ima fatalni ishod ukoliko se u kratkom roku ne pruži odgovarajuća medicinska pomoć. Simptomi alergije na hranu mogu

da budu gastrointestinalni (otok usana i grla, mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, dijarea i dr.), respiratori (bronhospazam, astma, rinitis) i manifestacije na koži i sluzokoži (svrab, eritem, urtikaria, ekcem, konjiktivitis). Mnogi od ovih simptoma nisu specifični samo za alergije na hranu i mogu da budu posledica drugih poremećaja u organizmu.

Drugi mehanizam kod alergija na hranu je reakcija kasne preosetljivosti celularnog tipa, ili preosetljivost tipa IV, koja se razvija nakon nekoliko sati, ili dana, nakon unošenja alergena i nije posredovana IgE antitelima, već su ključni mehanizmi reakcije između određenih ćelija i hemijskih medijatora. Simptomi ovih reakcija javljaju se najčešće na koži ili u gastrointestinalnom traktu, mnogo su teži za ispitivanje i potvrđivanje nego trenutni simptomi IgE posredovanih reakcija i verovatno imaju značajnu ulogu kada alergije na hranu mogu da dovedu do određenih hroničnih stanja (Jackson 2003).

CELIJAČNA BOLEST

Celijska bolest (gluten-senzitivna eneteropatija) se odlikuje specifičnom preosetljivošću na gluten, odnosno prolaminsku frakciju glutena nekih žitarica. Celijski bolesnici su preosetljivi na gliadin iz pšenice, sekalin iz raži, hordein iz ječma i avenin iz ovsa dok prolamini kukuruza i pirinča nisu za njih toksični. Bolest se karakteriše oštećenjem mukoze tankog creva koju prati dijarea i drugi simptomi koji su posledica poremećaja u apsorpciji nutrijenata. Oštećenja mukoze su reverzibilna i stanje se oporavlja nakon isključivanja glutena iz ishrane. Ove osobe imaju visok titer antiprolamin serumskih antitela IgA, IgG i IgM klase. Dijeta bez glutena je doživotni tretman celijskih bolesnika i uslovljava njihovo lečenje.

PREVALENCIJA ALERGIJA NA HRANU

Podaci pokazuju da je oko 2% odrasle svetske populacije preosetljivo na neke namirnice, a da oko 1% odrasle populacije ima pravu alergiju na hranu. Kod dece je ovaj procenat veći i samotra se da oko 5-8% dece ima neki oblik preosetljivosti na namirnice, a 1-2,5% ima pravu alergiju na hranu. Visoka prevalencija potvrđene alergije na hranu kod dece ukazuje da je deo alergija prolaznog tipa i ispoljava se samo u dečijem uzrastu. Klinička iskustava potvrđuju da oko 80% dečijih alergija na mleko i oko 50% alergija na jaja nestaje u kasnijem periodu života. S druge strane alergija na kikiriki uglavnom ostaje do kraja života, a manifestacije mogu da budu i ozbiljnije u kasnijim godinama života.

DIJETARNA OGRANIČENJA I OZNAČAVANJE ALERGENA U NAMIRNICAMA

Većina alergija na hranu nije izlečiva i pacijenti moraju da se naviknu na život sa alergijom na hranu. Isključivanje alergena iz ishrane je često jedini dijetarni tretman. Relativno mali broj namirnica odgovoran je za većinu slučajeva alergija na hranu. U EU Direktiva 2000/13/EC i njene dopune propisuju obavezno označavanje prisustva sledećih 12 najznačajnijih nutritivnih alergena što je od velikog značaja za preosetljive osobe koje te alergene moraju da isključe iz ishrane:

1. žita koja sadrže gluten (pšenica, raž, ovas i ječam) i njihovi proizvodi
2. ljuskari i proizvodi od ljuskara
3. jaja i proizvodi od jaja
4. riba i proizvodi od ribe
5. kikiriki i proizvodi od kikirikija
6. soja i proizvodi od soje
7. mleko i mlečni proizvodi
8. jezgrasto voće

9. celer
10. senf
11. susam
12. Sumpor-dioksid i sulfiti u količini većoj od 10 mg/kg ili l

Mnoge druge namirnice mogu da budu alergeni za pojedine osobe, ali je prevalenca ovih alergija znatno ređa nego kod ovih 12 alergena.

Termički tretman može da smanji alergogenost nekih namirnica. Poznato je da se alergogenost voća, jaja i mleka smanjuje kuhanjem, što se objašnjava promenom sekudarne i tercijarne strukture molekula proteina i prostornog rasporeda epitopa usled denaturacije i koagulacije.

Neki aditivi hrane mogu da izazovu alergijske reakcije kod osetljivih osoba. Tako je poznato da sulfiti koji se koriste kao konzervansi za proizvode od voća i povrća i u proizvodnji vina mogu kod astmatičara da provociraju bronhospazam i astmatični napad. Neke boje (npr. tartrazin), benzoati i glutaminati mogu da izazovu alergijske reakcije.

Prisutna je veoma velika interindividualna razlika u osetljivosti na pojedine alergene. Neke osobe mogu da reaguju veoma burno već u kontaktu sa malom količinom alergena. Literaturni podaci pokazuju da količine između 10 i 190 µg ovoalbumina jajeta, 1 µg - 6 g proteina kravljeg mleka ili 100 µg - 50 mg kikirikija izazivaju ozbiljne reakcije kod preosetljivih osoba.

Nova hrana, novi sastojci namirnica i genetski modifikovana hrana takođe mogu da imaju alergogeni potencijal za preosetljive osobe (FAO and WHO 2001).

ZAKLJUČAK

Preosetljivost na hranu i sastojke namirnica je veliki problem relativno malog procenta populacije koji zahteva poseban dijetarni tretman, odnosno restriktivne dijete koje predstavljaju osnovu njihove terapije. Ponekad su te dijete relativno luke za sprovođenje ukoliko se radi o alergenima koji nisu prisutni u velikom broju namirnica npr. preosetljivost na kikiriki ili susam, ali neke od njih, kao što je dijeta bez glutena, su veoma teško sprovodljive zbog velikog broja namirnica koje mogu da sadrže prolamine žitarica, bilo kao sastojak ili kao onečišćenje. Zbog toga je, pored adekvatne edukacije pacijenata, veoma važno i da proizvođači namirnica imaju dobre sisteme kontrole i sledljivosti i da paravilno označe prisustvo potencijalnih alergena kako bi pomogli preosetljivim osobama u striknom sprovođenju restriktivnih dijeta koje su često i njihov doživotni tretman.

LITERATURA

1. Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs. Official Journal of the European Communities L109; 29-42 (2000)
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). Evaluation of Allergenicity of Genetically Modified Foods: Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology. Rome: FAO (2001)
3. Jackson W.F. Food Alergy, ILSI Europe publication, Brisel, Belgija: 3-36 (2003)

4. Johansson, S.G.O., Hourihane, J.O'B., Bousquet, J., et al. (the EAACI Nomenclature Task Force). A revised nomenclature for allergy (position paper), Allergy 56:813–824. (2001)
5. Young, E., Stoneham, M.D., Petrukevitch, A., Barton, J., Rona, R. A population study of food intolerance, Lancet 343:1127–1130 (1994).

FARMACEUTSKI OBLICI LIJEKOVA U TERAPIJI ALERGIJA ZA LOKALNU PRIMENU

Gordana Vučeta¹, Sonja Torbica², Jela Milić¹

¹Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

²Medicinski fakultet, odsjek – farmacija, Banja Luka

UVOD

Kremovi, masti i gelovi (polučvrsti preparati za primjenu na kožu) su najčešće propisivani i upotrebljavani farmaceutski oblici u lokalnoj terapiji alergijskih stanja, ali svakako nisu jedini. Lokalna terapija alergija podrazumjeva i tečne preparate za primjenu na kožu - losioni i pjene za kožu, kao i određene farmaceutske oblike za sluznice respiratornog trakta – sluznica nosa i pluća, te sluznicu oka. U lokalnoj terapiji alergija na sluznicu nosa aplikuju se kapi i sprejevi za nos, koji su izrađeni kao rastvori ili suspenzije i pakovani u odgovarajućoj ambalaži.

Svrha inhalacione primjene preparata pakovanih pod pritiskom (aerosoli i praškovi za inhalaciju) u terapiji alergija, je brzo postizanje lokalnog djelovanja u plućima. Međutim, veći dio doze (blizu 80%) koji je namjenjen za inhalaciju se proguta i podliježe nepoželjnoj resorpciji u gastrointestinalnom traktu, što dovodi do

sistemskih efekata. Ukoliko je riječ o inhalacionim kortikosteroidima, koji se najčešće i koriste u ovoj terapiji, cijelokupna količina lijeka koja dospije do pluća se relativno brzo i u visokom stepenu resorbuje mehanizmom pasivne difuzije (1).

U ovom radu, pružen je samo osvrt na farmaceutske oblike antialergijskih lijekova, čijom se primjenom ostvaruje sistemsko djelovanje, a detaljnije su izložene karakteristike oblika sa kojima se ostvaruje lokalno delovanje na koži i sluznici nosa.

PRISTUPI RJEŠAVANJA PROBLEMA ALERGIJA

Kako bi se zaustavio trend stalnog povećanja broja oboljelih od alergija potrebno je prije svega uticati na **prevenciju** pojave alergijskih bolesti, koja se može ostvariti na tri različita nivoa:

- primarni – sprečavanje senzibilizacije bolesnika i stvaranja antitijela
- sekundarni – smanjenje izloženosti određenim alergenima na koje je dokazana senzibilizacija
- tercijarni – prevencija pojave simptoma bolesti nakon što se bolest manifestovala

Osim u prevenciji, **izbjegavanje alergena** je, uz **edukaciju bolesnika i adekvatnu terapiju lijekovima**, jedan od ključnih parametara za uspješno liječenje i smanjenje simptoma alergijskih bolesti kod već oboljelih. Ukoliko se simptomi alergije ne liječe od samog početka, imaju sklonost da se tokom godina pojačavaju i javljaju alergije i na druge, nove alergene.

Danas postoji veliki broj antialergijskih lijekova (Tabela 1) sa lokalnim ili sistemskim djelovanjem, koji su prilagođeni liječenju različitih alergijskih stanja (2, 3, 4, 5, 6).

Tabela 1
Pregled ljekovitih supstanci i farmaceutskih oblika lijekova u simptomatskoj terapiji alergija na tržištu (2, 3, 4, 5, 6)

Farmakološka grupa	INN naziv ljekovite supstance	Farmaceutski oblik, doza/koncentracija ljekovite supstance i pakovanje	Zaštićeni naziv lijeka i proizvodač, <u>registrovani u Rep. Srbiji i Rep. Srpskoj</u> <u>Beconase®</u> GlaxoSmithKline Pharmaceutica ls SA Poljska <u>Nasobec®</u> Ivax Corp. USA <u>Becotide®</u> Glaxo Wellcome Prod. Francuska
Kortikosteroidi	Beklometazonidipropionat	Sprej za nos, suspenzija, 50mcg/doza, bočica sa raspršivačem 1x200 doza	
		Rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 50mcg/doza, sprej- boca sa dozatorom 1x200 doza	
		Rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 250mcg/doza, inhalator pod pritiskom sa dozatom 1x200 doza	<u>Becloforte®</u> CFC free inhaler Glaxo Wellcome Prod. Francuska
		Aerosol za inhalaciju, 100mcg/doza ili 250mcg/doza, kontejner pod pritiskom 1x200 doza	<u>Ecobec®</u> Ivax Corp. USA
		Prašak za inhalaciju,	Asmabec® Clickhaler

Budesonid	50mcg/100mcg/250 mcg/doza Gastrorezistentna tvrda kapsula , 3mg, blister 10x10kom Prašak za inhalaciju , 200mcg/doza, inhaler ili inhaler i uložak 1x200 doza Aerosol za inhalaciju , 0,2mg/doza, bočica sa raspršivačem 1x200 doza Prašak za inhalaciju , 200mcg ili 400mcg/doza, inhaler 1x100 doza Prašak za nos , 100mcg/doza, 1x200 doza	UCB Pharma Ltd UK <u>Budosan</u> [®] Dr.Falk Pharma Njemačka <u>Tafen</u> [®] <u>Novolizer</u> [®] LEK Slovenija
Flutikazonpr opionat	 Sprej za nos , suspenzija, 50mcg/doza, sprej- boca sa dozerom 1x120 doza Prašak za inhalaciju , 50mcg/100mcg/250 mcg/5000mcg/doza 1x28 ili 1x60 doza Aerosol za inhalaciju , 50mcg ili 125mcg ili 250mcg/doza, bočica sa raspršivačem 1x60 doza Suspenzija za	 <u>Pulmovent</u> Medis doo Norveška
		 <u>Pulmicort</u> [®] <u>Tu rbohaler</u> [®] Astra Zeneca AB Švedska Rhinocort [®] Tur bohaler [®] Astra Zeneca Pharmac. Irska
		 <u>Flixonase</u> GlaxoSmithKli ne Export UK
		 Flixotide Diskus Allen&Handb urys UK
		 <u>Flixotide</u> GlaxoSmithKli ne Export UK
		 Flixotide

	raspršivanje , 0,5mg ili 2mg/2ml, PE kontejner 10x2,5ml	Nebules
Mometazon furoat	Losion za kožu , 0.1%; bočica 1x20ml Krem ; 0.1%; tuba 1x15g Mast ; 0.1%; tuba 1x15g	Elocom® Schering-Plough Labo N.V. Belgija
	Prašak za inhalaciju , 200mcg/400mcg/doz a	Asmanex Twisthaler Schering-Plough Ltd UK
	Srej za nos , suspenzija; 50mcg/doza bočica sa raspršivačem, 1x120 doza	Nasonex Schering-Plough Labo N.V. Belgija
Triamcinolone acetonid	Sprej za nos , suspenzija, 55 mcg/doza, bočica sa raspršivačem, 1x120 doza Mast ; 2.5%; tuba 1x5g	Nasacort®30 Sanofi Aventis Njemačka
Hidrokortizone butirat	Krem ; 0.1%; tuba 1x30g	Hydrocortison Galenika A.D. Srbija
	Krem ; 0.1%;1x30g/100g Mast ; 0.1%;1x30g/100g Losion za kožu ; 0.1%; boćice 1x30ml/100ml	Dioderm, Dermal Lab.UK
Metilprednizolonaceponat	Krem ; 0.1%;tuba 1x15g/30g/50g Mast ; 0.1%;tuba	Locoid, Astellas Pharma Co. Irska
		Advantan Schering AG Njemačka

Aklometazon	1x15g/30g/50g Krem; 0.5mg/g; tuba 1x20g Mast; 0.5mg/g; tuba 1x20g	<u>Afloderm</u> [®] Belupo, Hrvatska
Betametazon valerat	Pjena za kožu; 1mg/1g (0.1%); aluminijumski kontejner pod pritiskom 100g Krem; 0.5mg/g; tuba 1x15g Mast; 0.5mg/g; tuba 1x15g Krem; 0.1%; tuba 1x30g/100g Mast; 0.1%; tuba 1x30g/100g Rastvor za kožu; 0.1%; bočica 1x30ml/100ml	<u>Beloderm</u> Bettamousse, UCB Pharma UK
Betametazon dipropionat	Krem; 0.05%; tuba 1x5g/30g/100g Mast; 0.05%; tuba 1x5g/30g/100g Losion za kožu; 0.05%; bočica 1x5ml/30ml/100ml	Betnovate Glaxosmithkli ne Pharmaceutica ls, UK
Betametazon fosfat- natrijum Dezoksimeta zon	Kapi za nos, rastvor; 0.1%; bočica 1x5ml/10ml Krem; 0.25%; tuba 1x30g Mast; 0.25%; tuba 1x30g Krem; 0.05%; tuba 1x30g	Betnesol, UCB Pharma UK <u>Esperson</u> [®] , Jugoremedija AD Srbija <u>Esperson</u> [®] M, Jugoremedija AD Srbija <u>Esperson</u> [®] MITE, Jugoremedija

	Fluocinolona cetonid	Krem; 0.25mg/g; tuba 1x15g Mast; 0.25mg/g; tuba 1x15g	AD Srbija Panolon® , Hemofarm AD Srbija Sinoderm® Galenika AD Srbija Sinoderm® Galenika AD Srbija
		Gel; 0.25mg/g; tuba 1x30g	
	Fluokortolon	Krem; 2.5mg+2.5mg/g; tuba 1x30g Mast; 2.5mg+2.62mg/g; tuba 1x30g	Ultralan Schering AG Njemačka
Antihistaminici	Cetirizin-hidrohlorid	Film tableta, 10mg, blister 2x10/1x10 kom	Letizen®/ Letizen®S Krka Tovarna Zdravil D.D. Slovenia Benadryl® McNeil Products Ltd UK Zirtek® UCB Pharma Ltd UK Xyzal® UCB Pharma Ltd UK
	Levocetirizin - hidrohlorid	Film tableta, 5mg, blister 2x10 kom Sirup, 0,5mg/ml, staklena boca 200ml	
	Loratadin	Tableta, 10mg, blister 1x10 kom	Flonidan® Lek Slovenija Claritine® Schering Plough Labo Belgija Loratadin Jugoremedija Srbija

		Sirup , 1mg/ml, tamna staklena boćica 120ml	Loratadin Srbolek Srbija
			Loratadin Zdravlje Srbija
			Pressing [®] Hemofarm AD
			Srbija
			Pressing [®] Hemofarm AD
			Srbija
			Claritine [®] Schering
			Plough Labo
			Belgija
		Efervescentna tableta , 10mg, fiola 1x10 kom	Pressing [®] Hemofarm AD
			Srbija
Desloratadin		Film tableta , 5mg, blister 2x10 kom	Aerius [®]
		Sirup , 0,5mg/ml, tamna staklena boćica 60ml	Schering
			Plough Labo
			Belgija
			Neoclarityn [®]
			Schering
			Plough Labo
			Belgija
Feksofenadin - hidrochlorid		Film tableta 120mg, blister, 1x10kom	Telfast [®] 120
			Sanofi Aventis
			Njemačka
		Film tableta 180mg, blister, 1x10kom	Telfast [®] 180
			Sanofi Aventis
			Njemačka
Ketotifen		Sirup , 1mg/5ml, tamna staklena boćica 100ml	Galitifen [®]
		Kapi za oči , rastvor 0,25mg/ml, HDPE boćica sa kapaljkom 1x5ml	Galenika AD
		Tableta , 1mg, blister 1x60 kom	Srbija
			Zaditen [®]
			Novartis
			Pharmaceutica
			I UK
			Zaditen [®]
			Novartis

	Sirup , 0,1mg/ml boćica 100ml	Pharmaceutica 1 UK
Terfenadin	Tableta ,60mg, blister 2x10 kom	Bronal® Galenika AD
	Oralna suspenzija , 30mg/5ml, tamna staklena boćica 100ml	Srbija
	Tableta ,60mg, blister 2x10 kom	Tefen® Srbolek AD
Hloropirami n	Oralne kapi , Mast ; 1%; tuba 1x20g	Srbija
Hlorfenamin	1mg/ml boćica 20ml Tvrda kapsula , 12mg, blister, 2x10kom	Synopen® , Pliva DOO
	Tableta , 4mg, blister 1x30 kom	Hrvatska
Feniramin	Sirup , 2mg/5ml, tamna staklena boćica 150ml	Lentostamin® Srbolek AD
	Tableta , 50mg, blister 1x10 kom	Srbija
Prometazin	Sirup , 3mg/ml, staklena boćica 100ml	Piriton® GlaxoSmithKli ne Cons. Health.UK
	Krem , 2%, tuba 1x25g	Avil® Jugoremedija AD Srbija
	Film tableta , 25mg, blister 1x28 kom	Phenergan, Galenika AD
	Rastvor za peroralnu primjenu , 5mg/5ml, boćica 100ml	Srbija
Dimetinden	Gel , 0.1%, tuba 1x30g	Phenergan, Sanofi Aventis UK
		Fenistil® Novartis Consumer Health SA, Švajcarska

	Difenhidramin	Fenistil® Novartis Consumer Health SA, Švajcarska <u>Dermodrin</u> Pharmazeutische fabric Montavit Austrija
Antileukotrijeni	Montelukast	Krem , 20mg/g, tuba 1x20g/1x50g Film tableta , 10mg, blister 2x14 kom Tableta za žvakanje , 5mg, blister 2x14 kom Granule , 4mg, kesica 28x1 kom
	Zafirlukast	Film tableta , 20mg, blister 2x14 kom
Alergoprofilaktici	Kromoglicinska kiselina	Sprej za nos , rastvor 2%, PE* sprej-boca sa dozerom 1x15ml Kapi za oči , rastvor 2%, PE boćica sa kapaljkom 1x10ml Tvrde želatinske kapsule , 100mg, Al ili HDPE* boćica

		100 kom	
	Prašak za inhalaciju, tvrda želatinska kapsula; 20mg, HDPE boca 2x56 (Spinhaler)		Intal® Spincaps Sanofi Aventis UK
Nedokromil	Aerosol za inhalaciju, 2 mg/doza, 1x112 doza		Tilade CFC-free Inhaler® Sanofi-Aventis
Ostali antialergici	Emedastin	Kapi za oči, rastvor 0,5mg/ml, bočica 1x5ml	<u>Emadine</u>® Alcon Couvreur Belgija

*PE – polietilen; HDPE – polietilen velike gustine

Farmaceutski oblici sa lijekovima iz grupe antihistaminika sa kojima se ostvaruje sistemsko djelovanje najviše se koriste za terapiju manifestacija alergijskog rinitisa. Savremeni antihistaminici su pouzdani i sigurni lijekovi koji uspješno ublažavaju većinu alergijskih simptoma u blagim oblicima bolesti, posebno ako se terapija započne preventivno, prije očekivane nepovoljne koncentracije polena u vazduhu (7).

Najviše zastupljeni farmaceutski oblici antihistaminika, za peroralnu upotrebu, su film tablete i sirupi. Film tablete (obložene tablete) su formulisane u cilju korigovanja ukusa nekih antihistaminika, poboljšanja izgleda (estetskih karakteristika) i lakšeg identifikovanja proizvoda. Na tržištu su prisutne i efervescentne tablete antihistaminika, kojima se daje prednost kod pacijenata kod kojih je izražena disfagija ili odbojnost prema tabletama, čime se poboljšava komplijansa. Primenom ovog oblika leka omogućeno je da pacijent piće rastvor ili suspenziju sa kojima se postiže bolja resorpcija i brže djelovanje. Antihistaminici su formulirani i u obliku sirupa, koji predstavljaju najčešće propisivani farmaceutski oblik u dječjoj populaciji zbog olakšane primene i poboljšane komplijanse.

Bolesnici sa alergijskom rinitisom vrlo često prekomjerno i nepotrebno uzimaju kapi za nos dekongestivima, što može dovesti do vrlo ozbiljnih i štetnih posljedica na sluznicu nosa. Preporučuje se vrlo kratkotrajna primjena dekongestiva, najviše do 5 dana, kako bi se nos učinio prohodnim za primjenu lokalnih kortikosteroida, pa je farmaceut obavezan da pacijentu skrene pažnju na dužinu trajanja terapije.

Na tržištu su prisutni i različiti antiinflamatorni lijekovi i alergoprofilaktici formulisani u obliku kapi za oči (2, 4, 5)

Kod simptoma alergije koji se ispoljavaju na respiratorne organe, najčešće su u upotrebi sprejevi za inhalaciju-aerosoli ili praškovi za inhalaciju, sa kortikosteroidima i bronhodilatatorima. Inhalacioni put primjene ima niz prednosti: brz početak djelovanja lijeka, potrebne su niže doze, a time i manja mogućnost ispoljavanja neželjenih efekata lijeka, u poređenju sa drugim putevima primjene. Međutim, osnovni problem kod inhalacione terapije sa aerosolima jeste nekoordinisanost između raspršivanja i udisanja doze lijeka i prevremeno deponovanje lijeka u gornjim disajnim putevima, odnosno smanjena količina lijeka u alveolama. U cilju prevazilaženja ovih problema, danas su u upotrebi različiti dodatni uređaji - komore (Spacers) kojima se poboljšava efikasnost terapije sprejevima za inhalaciju. Osim što doprinose većoj depoziciji lijeka u plućima, ove komore smanjuju iritaciju orofaringsa i promuklost. Takođe su korisne za pacijente sa astmom koji pokazuju slabu koordinaciju u procesu aktiviranja inhalatora udisajem i za primjenu kod djece (Babyhaler-komora, za djecu mlađu od 3 godine) (8).

Najnoviji vid terapije kod alergije na polene je **imunoterapija** ili hiposenzibilizacija koja predstavlja oblik liječenja alergijskih bolesti primjenom malih i rastućih koncentracija alergena na koje je bolesnik osjetljiv. Oni se daju u vidu potkožnih injekcija ili u vidu kapi koje se primjenjuju pod jezik. U osoba, kod kojih je imunoterapija uspješno provedena, ponovni kontakt s alergenom neće izazvati simptome bolesti ili će oni biti znatno blaži nego ranije. Zbog mogućih sekundarnih alergija, imunoterapija desenzibilizacije

se koristi isključivo kao posljednje rješenje kod pacijenata čiji su simptomi izrazito jaki i ne odgovaraju na standardnu sezonsku terapiju (7).

Za kožne manifestacije alergije mogu se primjenjivati lokalni kortikosteroidi i antihistaminici, u obliku kremova, masti, gelova, losiona ili pjena (za primjenu) na kožu (2, 6),

KARAKTERISTIKE FARMACEUTSKIH OBLIKA ZA LOKALNU PRIMJENU

Lijekovi koji su namenjeni za lokalnu primenu u terapiji alergijskih stanja formulisni su kao farmaceutski oblici za primjenu na kožu i sluzokožu nosa i prikazani u Tabeli 2 (2, 3, 6).

Tabela 2

Pregled farmaceutskih oblika za primjenu na koži i sluzokoži nosa (2, 3, 6)

Farmaceutski oblik	INN naziv ljekovite supstance	Zaštićeni naziv lijeka i proizvođač
Sprej za nos	Beklometazondipropionat	Beconase® GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA Poljska Nasobec® Ivax Corp. USA
	Flutikazon propionat	Flixonase GlaxoSmithKline Export UK
	Mometazon furoat	Nasonex Schering-Plough Labo N.V. Belgija
Krem	Metilprednizolon aceponat	Advantan Schering AG Njemačka
	Mometazon furoat	Elocom® Schering-Plough Labo N.V. Belgija
	Hidrokortizon	Hydrocortison, Galenika A.D. Srbija Dioderm, Dermal Lab.UK
	Hidrokortizon butirat	Locoid, Astellas Pharma Co. Irska
	Metilprednizolon aceponat	Advantan Schering AG Njemačka
	Aklometazon	Afloderm® Belupo, Hrvatska
	Betametazon valerat	Beloderm Belupo, Hrvatska

		Betnovate Glaxosmithkline Pharm,UK
	Betametazon dipropionat	Diprosone Schering- Plough Labo N.V. Belgija
	Dezoksimetazon	Esperson®, Jugoremedija AD Srbija Esperson® MITE, Jugoremedija AD Srbija
	Fluocinolonacetonid	Panolon®, Hemofarm AD Srbija Sinoderm® Galenika AD Srbija
	Fluokortolon	Ultralan Schering AG Njemačka
	Prometazin	Phenergan, Galenika AD Srbija
	Difenhidramin	Dermodrin Pharmazeutische fabric Montavit Austria
Mast	Metilprednizolon aceponat	Advantan Schering AG Njemačka
	Mometazon furoat	Elocom® Schering-Plough Labo N.V. Belgija
	Hidrokortizon	Hydrocortison, Galenika A.D. Srbija
	Hidrokortizon butirat	Locoid, Astellas Pharma Co. Irska
	Metilprednizolon aceponat	Advantan Schering AG Njemačka
	Aklometazon	Afloderma® Belupo, Hrvatska
	Betametazon valerat	Beloderm Belupo, Hrvatska Betnovate Glaxosmithkline Pharm,UK
	Betametazon dipropionat	Diprosone Schering- Plough Labo N.V. Belgija
	Dezoksimetazon	Esperson® M, Jugoremedija AD Srbija
	Fluocinolonacetonid	Panolon®, Hemofarm AD Srbija Sinoderm® Galenika AD Srbija
Gel	Fluocinolonacetonid	Sinoderm® Galenika AD Srbija
	Dimetinden	Fenistil® Novartis Consumer Health SA, Švajcarska
Losion za kožu	Mometazon furoat	Elocom® Schering-Plough Labo N.V. Belgija
	Hidrokortizon butirat	Locoid, Astellas Pharma Co. Irska
	Betametazon valerat	Betnovate Glaxosmithkline

		Pharm,UK
	Betametazon dipropionat	Diprosone Schering- Plough Labo N.V. Belgija
Pjena za kožu	Betametazon valerat	Bettamousse, UCB Pharma UK

Prema Evropskoj farmakopeji (Ph.Eur. 6), koja je stupila na snagu 2008. godine, **sprejevi za nos**, zajedno sa **kapima za nos**, pripadaju monografiji *Nasalia* (Preparati za primjenu na sluzokožu nosa) i definišu se kao rastvori, emulzije ili suspenzije koji su namjenjeni za ukapavanje ili raspršivanje u nosnu šupljinu (9).

Tečni preparati za nos u spreju sa atomizerom ili pakovani pod pritiskom, uz odgovarajući adapter, sa ili bez ventila za doziranje, treba da odgovaraju zahtjevima datim u monografiji *Farmaceutski preparati (pakovani) pod pritiskom*. Veličina kapljica, prema zahtevu, mora da bude takva da se one deponuju u šupljini nosa, kako bi ljekovita supstanca ispoljila lokalno djelovanje (9).

U obliku spreja za nos, propisuju se lokalni kortikosteroidi u slučajevima kada sistemska primjena antihistaminika (koji veoma uspješno uklanjuju ili umanjuju simptome alergije i pokazuju zadovoljavajuću bezbednost) nije u potpunosti uklonila simptome (7).

Sprejevi za nos se uglavnom formulišu kao suspenzije kortikosteroida, zbog slabe rastvorljivosti ovih ljekovitih supstanci. Kao i kod konvencionalnih suspenzija, mogu se javiti određeni problemi pri čuvanju i primjeni preparata (stvaranje taloga, rast čestica, aglomeracija), koji mogu biti posledica loše formulacije (neadekvatan izbor pomoćnih materija, postupka izrade ili primarne ambalaže, koji su značajni za stabilnost suspenzije), a značajni su za pravilnu primjenu i adekvatno doziranje lijeka. Sprej za nos - suspenzija može sadržavati talog koji se mučkanjem lako redispersguje i daje suspenziju koja ostaje stabilna dovoljno dugo da se obezbjedi pravilno doziranje lijeka (8).

Stoga je, za efikasnu terapiju, od izuzetne važnosti pravilna upotreba ovih preparata, gdje se ogleda velika uloga farmaceuta u edukaciji pacijenta. Osnovni napomene koje treba da se daju pri

svakom izdavanju ovih preparata jesu: obavezno mućkanje preparata prije svake upotrebe (mora da bude navedeno u priloženom uputstvu za pacijenta), pravilno držanje bočice, istovremeno lagano udisanje na jednu nozdrvu i oslobođanje jedne doze preparata dok je pacijent u uspravnom položaju, a potom izdisanje na usta.

Iako postoje nedostaci nazalne primjene lijeka, kao što su mukocilijni klirens ili enzimska degradacija, jednostavna i bezbolna primjena tečnih farmaceutskih oblika za nos učinila ih široko prihvaćenim, koji uz adekvatan način upotrebe, uspješno i brzo pomažu pacijentu u otklanjanju simptoma alergije.

Prema Ph.Eur. 6, **losioni i pjene za primjenu na kožu** su tečni ljekoviti preparati (*Liquida ad usum dermicum*). To su rastvori, suspenzije ili emulzije namjenjene za primjenu na kožu, uključujući i kožu glave, ili za nokte, u cilju lokalnog efekta, i mogu da sadrže jednu ili više ljekovitih supstanci u pogodnom vehikulumu. Mogu da sadrže pogodne konzervanse i antioksidante, kao i druge pomoćne materije (eksipijense) kao što su sredstva za dispergovanje, suspendovanje, emulgovanje, puferovanje, solubilizaciju, stabilizaciju (9, 10).

Pjene za kožu imaju prednost lakše aplikacije za pacijenta, i duže se zadržavaju na koži u poređenju sa losionom, čime je omogućen duži kontakt ljekovite supstance sa kožom, a time i njena bolja penetracija u kožu. U obliku pjene formulisan je betametazonvalerat u cilju olakšane primjene, posebno na kožu glave. Losioni imaju rashlađujući efekat i oni se primjenjuju na kosmate delove i kod subakutnih stanja.

Kremovi, masti i gelovi su, prema Ph.Eur 6, vrste polučvrstih preparata za primjenu na koži (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) (9).

Kremovi su višefazni preparati koji se sastoje od lipofilne (masne) i hidrofilne faze pa se, prema tome koja od ovih faza predstavlja kontinuiranu (spoljašnju) fazu, kao i u zavisnosti od upotrebljenog emulgatora, dijele na lipofilne i hidrofilne kremove (11). Kod alergiskih stanja kože, koja su praćena crvenilom i

svrabom, prednost se daje primeni hidrofilnih kremova zbog efekta hlađenja kože.

Masti se sastoje od jednofazne podloge u kojoj mogu biti dispergovane čvrste supstance ili tečnosti. Farmakopeja propisuje lipofilne, hidrofilne i masti koje emulguju vodu, koje se razlikuju prema sastavu podloge i količini vode koju mogu da apsorbuju. U lokalnoj terapiji alergiskih stanja, kada je potrebno primenjuju se masti koje emulguju vodu.

Gelovi se sastoje od tečnosti gelirane pogodnim gelirajućim sredstvom. Ukoliko podloga sadrži tečni parafin geliran sa polietilenom, ili masna ulja gelirana sa koloidnim silicijum-dioksidom, aluminijumovim ili cinkovim sapunima, govori se oleogelovima (lipofilnim gelovima). Hidrogelovi (hidrofilni gelovi) su, međutim, preparati čija se podloga sastoji iz vode, glicerola ili propilenglikola geliranih sa karbomerom, derivatima celuloze, skrobom, magnezijum-aluminijum silikatima ili tragakantom (11, 12).

Od svih antialergijskih lijekova koji se upotrebljavaju u obliku polučvrstih preparata za primjenu na koži, u najširoj upotrebi su lokalni kortikosteroidi u obliku, kremova, masti i hidrogelova. Iako su prisutni u terapiji oko 50 godina, njihov mehanizam dejstva još uvijek nije potpuno razjašnjen. Nakon lokalne primjene, ispoljavaju jako antiinflamatorno, antialergijsko i antiflogističko djelovanje (13, 14).

Pravilna i racionalna upotreba ovih preparata je veoma važna, posebno kod djece, zbog mogućeg sistemskog efekta uslijed resorpcije ovih lijekova kroz kožu. Cilj lokalne terapije kortikosteroidima je da se dostigne maksimalna koncentracija lijekovite supstance u koži uz njenu minimalnu perkutanu resorpciju. Dakle, potrebno je tako formulisati preparat da dođe do oslobađanja lijekovite supstance iz podloge i njene raspoloživosti na površinu kože, nakon čega dolazi do njenog površinskog djelovanja ili penetracije/permeacije u dublje slojeve kože (epiderm). Ovo zavisi prije svega od fizičko-hemijskih osobina aktivne supstance, osobina

podloge, stanja kože (oštećena ili intaktna), režima doziranja, kao i od hidratisanosti stratum corneum-a (SC)/okluzije kože, koji predstavlja najvažniju barijeru za prolazak lekova u kožu. Transport kroz SC je uglavnom pasivan proces i fizičko-hemiske osobine lijeka će u mnogome odrediti njegovu sposobnost da penetrira kroz kožu. Za transport kroz kožu, molekule lijeka prvo moraju biti rastvorene u podlozi, da bi se raspodjelile iz podloge u lipidni matriks površinskih slojeva SC-a. Zatim molekule dalje difunduju kroz SC i raspodjeljuju se između SC-a i vijabilnog epiderma. Stoga je pri formulaciji preparata za lokalnu primjenu, od izuzetne važnosti *izbor podloge* u koju se inkorporira određeni dermatokortikosteroid, čime se u velikoj mjeri utiče na ukupan efekat terapije (12, 13, 17). Sastav podloge obično čine sljedeći masni sastojci, koji djeluju okluzivno i dovode povećanja vlažnosti kože : vazelin, tečni parafin, lanolin i različiti voskovi. Izopropilmiristat ili trigliceridi srednje dužine lanca su takođe masni sastojci, ali imaju ulogu povećanja rastvorljivosti kortikosteroida i permeacije u/kroz kožu kao hemijski inhensi. Idealna podloga/vehikulum treba da bude biokompatibilna, hemijski, mikrobiološki i fizički stabilna, kozmetički prihvatljiva i da lako oslobađa ljekovitu supstancu. Pogrešnim izborom podloge/vehikuluma, može doći do smanjenja ili čak potpunog izostanka terapijske efikasnosti lijekova.

Kada se formulišu masti sa kortikosteroidima, rastvor ili disperzija ljekovite supstance u propilenglikolu se obično inkorporira u apsorpcionu podlogu, uz pomoć manje količine lanolina. Propilenglikol u ovakvim formulacijama ima ulogu solubilizatora u filmu preparata koji ostaje na koži, nakon isparavanja vode. U formulaciji gelova sa kortikosteroidima, najčešće se koristi karbomer kao gelirajuće sredstvo. Dovoljna količina propilenglikola i u ovoj vrsti preparata ima ulogu rastvarača za ljekovitu supstancu, što omogućava dobijanje bistrog gela. Gelovi sa kortikosteroidima osim propilenglikola mogu da sadrže izopropil alkohol kao rastvarač za ljekovitu supstancu (12).

Prilikom primjene kortikosteroida na kožu, od posebne važnosti je činjenica da može doći do stvaranja depoa ljekovite supstance u koži. Zbog toga se preporučuje da se ovi preparati koriste kratko (1-2 nedelje, zavisno od mjesta primjene i jačine djelovanja kortikosteroida) i da se, potom prekida terapija. Moguće je u pauzama terapije, oboljelo mjesto mazati samo podlogom. Na ovaj način, omogućava se nastavak oslobađanja ljekovite supstance iz depoa u koži (12).

Atrofija i pigmentacija kože, kao i proširenje kapilara su neželjeni efekti dermatokortikosteroida na koje treba obratiti posebnu pažnju (13).

Kako bi se izbjeglo neželjeno djelovanje kortikosteroida i prilagodila koncentracija (kortikosteroidi u gotovim lijekovima na tržištu u visokoj koncentraciji koja nije pogodna za individualnu terapiju određenog pacijenta, najčešće djece) individualnim potrebama, ljekari često propisuju razređivanje/razblaživanje industrijski izrađenih masti ili kremova. U takvim slučajevima od velikog je značaja da farmaceut poznaje sve fizičko-hemijske i tehnološke aspekte izrade ovakvih preparata, kako bi se izbjegle moguće inkompatibilije, dobio stabilan preparat u željenom farmaceutskom obliku i ostvario očekivani terapijski efekat. Razblaživanje masti sa kortikosteroidima, ako nema odgovarajuće podloge(diluensa), treba raditi sa dodatkom bijelog vazelina. Razblaživanje kremova predstavlja veći problem od razblaživanja bezvodnih masti, zbog mogućnosti razvoja mikroorganizama. Razblaženi kremovi moraju da se pripremaju, svježe po potrebi, bez zagrijavanja i pod određenim higijenskim uslovima da se ne promijeni efikasnost konzervansa i stabilnost originalnog krema.

Prema preporuci Britanske farmakopeje, rok upotrebe razblaženih kremova je dvije nedelje od izrade, a na signaturi mora da se navede koji je diluens upotrebljen. Stručni propisi navode da se razblaživanje može izvoditi korišćenjem oficinalnih ili industrijski proizvedenih podloga, poštujući upustva proizvođača. Ne predlaže se

razblaživanje ili miješanje u/v kremova sa v/u kremovima, zbog mogućnosti inkompatibilije između emulgatora korišćenih za njihovu izradu. Najpogodnije bi bilo da se razređivanje industrijskih preparata izvrši sa podlogom istog sastava koja je upotrebljena u izradi gotovog lijeka tipa masti/krema. Zbog toga je važno da proizvođač navede sve sastojke u industrijski izrađenim lijekovima, posebno ako su u pitanju farmaceutski oblici – masti i kremovi. (11, 12, 15, 16)

Izbor optimalnog farmaceutskog oblika za lokalnu antialergijsku terapiju zavisi od nekoliko faktora:

- mjesta primjene,
- tipa kože,
- stanja promjena na koži (akutna, subakutna ili hronična stanja),
- mjesta i površine promjene na koži koju je potrebno liječiti (očni kapci, uši, skalp i lice su oblasti sa povećanom permeabilnošću) (13).

Od površine zahvaćene dermatozom i od dužine trajanja terapije zavisiće i količina lijeka koja se propisuje za lokalnu primjenu (Tabela 3), što se i sugeriše u stručnoj literaturi. Preporučene količine ne odnose se na preparate sa kortikosteroidima, koji se moraju mazati u tankom sloju (2, 6).

Tabela 3.

Preporuke za količinu preparata potrebnih za 2-4 nedelje liječenja (2, 6)

Površina	Krem/mast	Losion
Lice	5 - 15 g	100 ml
Obe šake	25 – 50 g	200 ml
Kosmati dio glave	50 -100 g	200 ml
Obe ruke ili obe noge	100 – 200 g	200 ml
Cijelo tijelo	200 g	500 ml
Prepone i genitalije	15 – 25 g	100 ml

LITERATURA

1. Miljković B, Pokrajac M. Farmakokinetika inhalacionih kortikosteroida, Arhiv za farmaciju 2002;1-7
2. British National Formulary 55 (BNF), British Medical AssociationThe Pharmaceutical Society of Great Britain, UK, 2008
3. Martindale: The Complete Drug Reference, Thirty-second edition, The Pharmaceutical Press, London, 1999
4. Nacionalni registar lekova, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2008
5. Registar lijekova Republike Srpske sa osnovama farmakoterapije 2007, Agencija za lijekove Republike Srpske, Banja Luka, 2007
6. Farmakoterapijski vodič, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2005
7. WebMD Allergies guide, www.webmd.com
8. Savić S, Savić M, Vučeta G. Farmaceutsko-tehnološki aspekti lekova u inhalacionoj terapiji astme u dece, Arhiv za farmaciju 2005;55:389-409

9. European Pharmacopoeia, Sixth Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2007
10. Jugoslovenska farmakopeja 2000, peto izdanje, Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja, Savremena administracija, Beograd, 2000
11. Vuleta G. Priručnik za praktičnu nastavu: emulzije, suspenzije, polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu, Nauka, Beograd, 2007
12. Vuleta G, S. Savić S. Magistralni lekovi sa kortikosteroidima, Arhiv za farmaciju 2008;58: 121-136
13. Savić S, Vuleta G. Penetracija i permeacija kortikosteroida uži farmaceutskih preparata za primenu na kožu, Arhiv za farmaciju 2008;58: 153-171
14. Vesić S, Đaković Z, Tomović M. Lokalna primena kortikosteroida u dermatologiji, Arhiv za farmaciju 2008;58: 111-120
15. Neues Rezeptur – Formularium (NRF) Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verlag Eschborn: Govi-Verlag, 2005.
16. British Pharmacopoeia 1998, Her Majestys Stationery Office, London 1998.
17. Dragićević-Ćurić N. Ubrzivači penetracije lekovitih supstanci u/kroz kožu, Specijalistički rad, Farmaceutski fakultet Beograd, 2007

ZABILJEŠKE



KRINEX

76300 Bijeljina
Ul. Hilandarska br. 06
Tel. 055/203-655
203-028
212-057
Z.R 567-343-11000032-86
VOLKSBANK a.d.

VELEfARM

AD HOLDING KOMPANIJA BEOGRAD

PREDUZEĆE „VELEFARM“ – Bijeljina

Raje Baničića 157, telefon 055/220 830

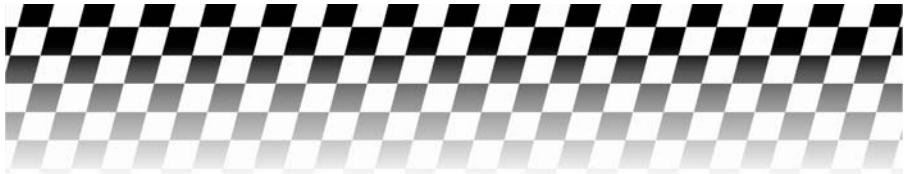




PHARMANOVA BEL



BOSNALIЈEK



deksketoprofen trometamol **Dexomen®25**

**ANALGETIK
BRZOG I SNAŽNOG DEJSTVA**



ARTROZA (GONARTHROSIS)

LUMBAGO

TRAUMA (ILUKSACIJA, DISTORZIJA ZGLOBAJ)

DISMENOREJA

DENTALGIJA

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**
Healthcare for life

Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i neželjenim efektima posavjetujte se sa ljekarom ili farmaceutom.



