

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 61. 707-714. 2017.

A GYÓGYSZERÉSZEK SZEREPE AZ ALLERGIÁS MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN



A 2017-es Patikanap kapcsán meghirdetett gyógyszerértékelési/gyógyszerészi aktivitások középpontjába „a gyógyszerészek szerepe az allergiás megbetegedések megelőzésében és kezelésében” téma került. A Kamara és az MGYT együttműködésében született döntésnek megfelelően egy évig (a 2018-as patikanapig terjedő időben) havonkénti ütemezésben készülnek el azok a tájékoztatók, amelyek szakmai hátteret biztosítanak ahhoz, hogy a gyógyszerészek megfelelő felkészültséggel vegyenek részt a programban. Ezeknek a tájékoztatóknak az „anyalapja” a Gyógyszerészet. A Gyógyszerészi Hírlap feladata elsősorban az operatív információk közzététele, és negyedévente közvetlenül is meg kívánjuk keresni a gyógyszerértékelési/gyógyszerészi aktivitásokat. A betegeknek szóló tájékoztatókat a Patika Magazinban tesszük közzé.

Az „allergia-sorozatban” a Gyógyszerészetben eddig megjelent:

- Bácskay Ildikó: „A lakossági gyógyszerellátásban gyógyszerészi gondozás keretében végzett felnőtt és gyermekek allergiás rhinitis öngyógyításának irányításáról” című irányelv bemutatása c. közleménye jelent meg [Gyógyszerészet, 61, 354-359 (2017)],
- Soós Gyöngyvér, Matuz Mária: Fényérzékenység [Gyógyszerészet 61, 414-417 (2017)],
- Sebők Szilvia, Dér Péter: Allergia, darázs- és méhcsípés [Gyógyszerészet, 61, 457-465 (2017)],
- Soós Gyöngyvér: Atopiás dermatitis / ekzema; betegségjellemzők, gondozási szempontok [Gyógyszerészet, 61, 522-526 (2017)],
- Kovács Erzsébet: Atopiás dermatitis kezelésének kérdései a gyógyszerészi gyakorlatban [Gyógyszerészet 61, 598-602 (2017)],
- Benkő Ria, Soós Gyöngyvér: Ajánlások lokális kortikoszteroid készítmény orvosi vényre történő expedálására esetén. A TÁMOP 6.2.A projekt keretében kidolgozott, megjelenés előtt álló: Gyógyszerészi gondozási szakmai irányelv – a lokális kortikoszteroid kezelésről ... ajánlása [Gyógyszerészet 61, 603-606 (2017)],
- Budai Kinga Anna: Gyermekekori allergiák [Gyógyszerészet 61, 665-672 (2017)].

A sorozatban most a gyógyszerészek szerepét tekintjük át az allergiás megbetegedések megelőzésében és kezelésében.

Mit kell tudnunk a gyógyszerallergiákról

Szőkő Éva

Bevezetés

A gyógyszeralkalmazás során gyakori, hogy különböző súlyosságú mellékhatások jelentkeznek. Egyes felmérések szerint a betegek 3-12%-a gyógyszerek okozta káros hatás miatt kerül kórházba, s a kórházban ápoltság kb. 5-15%-a tapasztal ilyeneket. A káros gyógyszerhatások közé tartoznak többek között a gyógyszerek okozta allergiás reakciók. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása immunválaszt vált ki, a tünetek a T-limfociták aktiválásával, antitestek és/vagy egyéb immunmediátorok közvetítésével jönnek létre. Hasonló tünetekkel járó túlérzékenységi reakciót azonban egyéb mechanizmussal is okozhatnak gyógyszerek. Legtöbbször nem kerül megál-

A káros gyógyszerhatások kb. 6-10%-a allergia vagy pseudo-allergia, de arányuk magasabb a kórházban ápoltság körében. Általános probléma a gyógyszerallergiák rossz dokumentáltsága és hogy a betegek gyógyszerérzékenységükkel kapcsolatos információi nem megbízhatóak. Sokszor az allergiás betegek kivizsgálása nem történik meg. Gyakran előfordul, hogy a betegek ismételt kapnak olyan gyógyszert, amire allergiásak. Pedig az allergiás reakciók egy része súlyos, életet veszélyeztető, ezért nagy figyelmet kell fordítanunk megelőzésükre.

Bár a betegektől kapott információk hiányosak és nem mindig megbízhatóak, a gyógyszerértékelésben kérdezzük meg a betegeket lehetséges gyógyszerérzékenységükről (allergiájukról), ha olyan OTC vagy vényköteles készítmény expedálására kerül sor, ami gyakrabban okoz allergiát.

A gyógyszerértékelésben enyhe allergiás tünetekkel jelentkező betegeknek ajánlhatunk első-generációs antihisztamin készítményt a tünetek mérséklésére. Erre alkalmasak a lokális vagy szisztémás glukokortikoidok is. Javasoljuk a tünetekért valószínűleg felelős gyógyszer szedésének abbahagyását. A súlyos tüneteket mutató beteget azonnal irányítsuk orvoshoz. Javasoljuk a betegnek, hogy jegyezze fel az allergiás tüneteket, az azokért feltételezhetően felelős gyógyszer nevét és a reakció jelentkezésének egyéb körülményeit is.

lapításra, kivizsgálásra, hogy valódi allergiás reakciót tapasztalt-e a beteg. Ezért előfordulhat, hogy a betegek úgy gondolják, hogy allergiások valamelyik gyógyszerre és ezen állításuk alapján néha indokolatlanul nem kapják az adott gyógyszert. Az is gyakori azonban, hogy a betegek nem emlékeznek pontosan, hogy melyik gyógyszer szedése okozott ilyen problémát és helytelenül újra kapják az allergiás tüneteket kiváltó gyógyszert. Persze ez utóbbi kimenetele sokkal veszélyesebb lehet.

A gyógyszer-mellékhatások osztályozása

A gyógyszerek okozta nem-kívánt, káros hatások igen változatosak a tünetek és a kialakulásuk mechanizmusa tekintetében egyaránt. A mechanizmus megértése segíthet elkerülésükben, mielőbbi megszüntetésükben. A gyógyszer-mellékhatások egyik nagy csoportját, az ún. A típusút alkotják azok a dózis-függő mellékhatások, amik a szerek farmakológiai hatásai ismeretében várhatóak, a túlzott hatás vagy másodlagos gyógyszerhatás eredményei, ezért kialakulásuk lehetősége jól ismert, előre jelezhető. A dózis csökkentésével mérsékelhetők, megszüntethetők. A gyógyszerallergiák a másik, az ún. B típusú mellékhatások körébe tartoznak (**I. táblázat**), melyek jellemzője, hogy többnyire nem mutatnak dózis-függést, nehezen jelezhető előre, hogy kinél alakulnak ki és nincsenek kapcsolatban a gyógyszer farmakológiai hatásaival. Előfordulásuk gyakorisága általában kisebb, de sokszor súlyos kimenetelűek. Gyógyszerallergia esetén a beteg immunrendszere lép működésbe a gyógyszer hatására és az immunválasz jellemző tünetei alakulnak ki, amik csak a gyógyszer abbahagyásával szüntethetők meg és a gyógyszer ismételt alkalmazásakor újra jelentkeznek. Az immunválasz okozta tünetekhez hasonlókat azonban más módon, az immunrendszer közreműködése nélkül is okozhatnak egyes gyógyszerek. Ez esetben *pszeudo-allergiáról* beszélhetünk. A B típusú mellék-

hatások közé soroljuk még az *idioszinkráziát*, amikor a megváltozott gyógyszerhatás hátterében általában valamilyen genetikai hiba miatti enzimdefektus áll, valamint az *intoleranciát*, amikor érzékeny egyéneknél a szokásosnál jóval kisebb gyógyszeradag is kifejezett tüneteket okoz. A krónikus gyógyszerhasználat során kialakuló, a terápia hosszától függően megjelenő mellékhatásokat szokás C típusúként említeni (pl. a glukokortikoidok endogén hormontermelést gátló hatása), míg a terápiával összefüggő, de késleltetve manifesztálódó mellékhatást (pl. karcinogén hatás) D típusúként.

A gyógyszerallergia kialakulására hajlamosító tényezők

A gyógyszerallergia hátterében az immunrendszer aktíválódása áll. Bár kialakulása előre nem jelezhető, ismertek olyan a betegre vagy a gyógyszerre jellemző tényezők, amik befolyásolhatják az immunrendszer érzékenységét, így a gyógyszerallergia kialakulásának valószínűségét. Idősek és nők esetében például gyakoribbak az ilyen típusú káros hatások. Genetikai tényezők is közrejátszhatnak kialakulásukban. Erre utal, hogy sokkal súlyosabb lehet a gyógyszerallergiás reakció azoknál, akiknél atopiás dermatitis, allergiás rhinitis vagy asthma is fennáll. MHC gén variánsok vagy gyógyszermetabolizáló enzimek genetikai polimorfizmusának szerepét is kimutatták egyes gyógyszerallergiák predisponáló tényezői között. Néhány betegség vagy vírusfertőzés esetén gyakrabban okoznak allergiát bizonyos gyógyszerek, pl. az ampicillin a mononucleosist okozó Epstein-Barr vírus fertőzött betegeknél. Gyógyszerallergia tipikusan azoknál alakul ki, akik korábban már szedték az adott gyógyszert vagy hasonló kémiai szerkezetű rokonát és már megtörtént a szenzitizáció (ezt persze előre nem lehet tudni).

A gyógyszerfüggő tényezők közül említést érdemel az alkalmazás módja, gyakorisága és dózisa. A több-

I. táblázat

A gyógyszerek mellékhatásainak főbb típusai

Típus	Jellemző	Előre jelezhetőség
„A” típusú	<i>túlzott vagy másodlagos farmakológiai hatás</i>	előre jelezhető
„B” típusú	<i>immunválasz</i> négy alaptípus (Gell-Coombs szerint)	előre nehezen jelezhető
	<i>pszeudo-allergia</i> túlérzékenységi reakció	
	<i>idioszinkrázia</i> genetikai defektus miatt	
	<i>intolerancia</i>	
„C” típusú	<i>hosszú idejű gyógyszer alkalmazáskor kialakuló</i>	előre jelezhető
„D” típusú	<i>késleltetett</i> általában a gyógyszer elhagyása után manifesztálódó	előre jelezhető??

szőr abbahagyott, majd újrakezdett gyógyszeralkalmazás elősegíti pl. az IgE mediálta reakciók kialakulását. A szenzitizáció leggyakoribb a lokális, majd a subcutan alkalmazásnál, ezt követi az intramuscularis, majd az orális adagolás. Szenzitizált betegnél intravénás beadást követően legnagyobb a súlyos allergiás reakció kialakulásának az esélye. Több gyógyszer egyidejű szedése is növeli a kockázatot.

Gyógyszerallergia – az immunreakció kialakulása, típusai

A hagyományos gyógyszerek kismolekulák, ezért önmagukban általában nem tudnak immunválaszt kiváltani. A gyógyszer vagy metabolitja azonban hapténként viselkedhet; a szervezetben kovalensen kötődhet valamely fehérjéhez, s az így kialakuló nagymolekula indukálja a gyógyszer-specifikus T vagy B-limfociták sokszorozódását és antitestek (IgE, IgG vagy IgM) termelődését. Az immunválasz általában két lépcsőben alakul ki, az első találkozás alkalmával történik a szenzitizáció, majd a második találkozáskor már a teljes immunválasz. Azonban ettől az általánosan elfogadott sémától eltérő módon is aktiválódhat az immunrendszer. Egyes esetekben a kismolekula gyógyszer közvetlenül kötődhet a T-sejt receptorához, kiváltva az immunválaszt. Egy másik hipotézis szerint sérülés vagy stressz hatására a sejtekből olyan mediátorok szabadulnak fel, melyek aktiválják az immunsejteket. Ezen utóbbi mechanizmusok esetében nincs szenzitizáció és már a gyógyszer első alkalmazása során megjelennek a gyógyszerallergia tünetei.

Az immunválasz típusainak leírására ma is a Gell és Coombs szerinti osztályozást alkalmazzák (**II. táblázat**). Bár gyakorlati szempontból a gyógyszerallergiák tünetek szerinti csoportosítása hasznosabb, érdemes áttekinteni az immunválasznak ezt a négy alaptípusát is.

I. típus – azonnali immunválasz, túlérzékenységi reakció

IgE antitestek közvetítik az immunválaszt. A gyógyszer-specifikus IgE antitestek a hízósejtek és basophil sejtek degranulációját, számos mediátor: hisztamin, triptáz, prosztaglandinok, leukotriének, citokinek nagy mennyiségének felszabadulását okozzák. Ezek a mediátorok felelősek a tünetek kialakulásáért. A szenzitizáció teljessé válásához néhány hétre van szükség. Szenzitizált egyén esetében azonban a gyógyszerbevitel után percekben belül jelentkezhetnek az allergiás tünetek. Ezek a gyógyszerallergia legismertebb tünetei, pl. urticaria (csalánkiütés), pruritus. Legsúlyosabb, több szervet is érintő, életveszélyes tünetegyüttese az anaphylaxia.

II. típus – citotoxikus reakció

A sejt felszínén kötődő gyógyszerantigén ellen specifikus IgG vagy IgM antitest termelődik. Az antigén-antitest kapcsolódása a sejt phagocytosisát indukálja. Így elpusztul a sejt, aminek felszínén az immunreakció lejátsozódik. Ezek a sejtek általában a vér alakos elemei. Következménye hemolitikus anémia, granulocytopenia, thrombocytopenia lehet.

III. típus – immunkomplex-mediált reakció

A szérumban kialakuló gyógyszerantigén-antitest komplex az érfalhoz tapad, a komplement rendszer aktiválódását, az érfal belső endothelium rétegének sérülését, gyulladását okozza. Az így kialakuló ún. szérumbetegség leggyakoribb tünetei a láz, ízületi fájdalom, kiütések, a nyirokcsomók gyulladása. A vese erei is érintettek lehetnek, ami glomerulonephritist és a vese funkció romlását eredményezheti. Ezek a tünetek kb. 1-3 hét alatt fejlődnek ki.

II. táblázat

Az immunreakciók típusai – Gell és Coombs szerinti osztályozás

	1. típus IgE-mediált	2. típus citotoxikus	3. típus immunkomplex	4. típus sejt-mediált
Mechanizmus	Hízósejt aktiváció: hisztamin, prosztaglandinok, leukotriének, bradykinin, citokinek stb. szabadulnak fel	Gyógyszerantigén a sejt felszínén kötődik. IgG/IgM kapcsolódás, phagocytosis	Gyógyszer-komplexek lerakódnak a szövetek ereiben, gyulladás	T-sejt aktiváció, egyéb effektor sejtek (eosinophil, basophil, monocyta) aktiváció
Jellemző tünetek	urticaria, angioödéma, anaphylaxia	hemolitikus anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia	szérumbetegség vasculitis arthralgia, glomerulonephritis láz, kiütések	dermatitis SJS, DRESS, TEN
Gyógyszerek, amik okozhatják	Béta-laktámok Kinolonok Izomrelaxánsok	Heparin NSAID-ok Szulfonamidok Karbamazepin	Penicillinek Szulfonamidok Vakcinák	Karbamazepin, Lamotrigin Helyi érzéstelenítők

IV. típus – sejt-közvetített késői reakció

A gyógyszerantigén az érzékenyített T-sejtekhez kötődik, amit különböző citokinek felszabadulása és effektor sejtek aktiválódása követ. Az aktiválódó effektorok alapján további altípusai különböztethetők meg ennek az immunválasz típusnak. Leggyakoribb következménye a kontakt dermatitis és különböző súlyosságú egyéb bőrtünetek.

Pszedo-allergia

Előfordul, hogy egyes gyógyszerek elsősorban az I-es típusú immunreakcióhoz hasonló tüneteket, túlérzékenységi reakciót okoznak az immunrendszer aktiválása nélkül. Súlyosságuk változó lehet.

Az ilyen túlérzékenységi reakciók hátterében különböző mechanizmusok állhatnak, pl.

- a mediátorok felszabadítása a hízósejtekből, a hízósejtekre gyakorolt közvetlen hatással. Így alakul ki pl. az opiátok okozta viszketés, urticaria;
- jelentős mennyiségű leukotrién képződés a nem-szteroid gyulladásgátlók (főleg magas dózisban) jelentős COX-gátló hatásának eredményeként, amikor az arachidonsav továbbalakulásának COX-függő útja nagymértékben gátolt, így az a leukotrién útvonalon tud továbbalakulni;
- az ACE-gátlók okozta angioödéma, aminek mechanizmusa ugyan nem ismert jól, de szerepe lehet benne a megemelkedett bradykinin szintnek, aminek bontását gátolják ezek a gyógyszerek.

A valódi allergiára jellemző, hogy az azt okozó gyógyszer ismételt adásakor a dózistól függetlenül egyre súlyosabb formában alakulnak ki a tünetek. A hasonló kémiai szerkezetű szerek között kereszt-allergia állhat fenn. (Ha a szenzitizáció kialakult egy gyógyszer alkalmazásakor, a hasonló szerkezetű szerek kiválthatják az allergiás reakciót.)

A pszeudo-allergiák esetén a gyógyszer ismételt adásakor mindig hasonló súlyosságúak a tünetek. Intenzitásuk dózis-függő. Jellemzően a kémiai szerkezettől független csoporthatásról van szó. Ezért érzékeny egyéneknél a túlérzékenységi reakció tüneteinek a kialakulását nem kerülhetjük el pl. a NSAID-ek esetében, ha egy eltérő kémiai szerkezetű gyógyszert alkalmazunk a csoportból.

Gyógyszerallergia gyakori tünetei, kialakulásuk jellemző ideje

A mindennapi gyakorlatban sokszor nem könnyű megállapítani, hogy a beteg tünetei gyógyszerallergia/pszeudo-allergia eredményeként alakultak-e ki. Fontos a gyógyszereszedés és a tünetek megjelenése időbeli viszonyának megállapítása. A tünetek megjelenése előtt már hosszú ideje folyamatosan szedett gyógyszer

kevésbé valószínű, hogy allergiát okoz, mint egy újonnan kezdett vagy újrakezdett gyógyszereszedés.

A gyógyszer okozta allergia leggyakrabban bőrtünetek formájában jelentkezik, de több szervre kiterjedő, szisztémás reakció is lehet. A gyógyszer bevétele után – a mechanizmustól függően – azonnal vagy néhány hét múlva is kialakulhatnak a tünetek (**III. táblázat**). Ezek súlyossága szabja meg általában a teendőket.

Azonnali reakciók

A tünetek tipikusan a gyógyszerbevételt követő egy órán belül, de gyakran percekben belül kialakulnak. Lehetnek csak a bőrre terjedő reakciók, de érinthetnek több szervet is. Leggyakoribb formái a következők:

- **Urticaria** (a bőr felső rétegeinek duzzanata) vagy **angioödéma** (a bőr mélyebb rétegeinek duzzanata, főleg az arcon, a nyelven, a szem környékén, a végtagokon) **szisztémás tünetek nélkül**. Az angioödéma kialakulása nyelési és légzési nehézséget okozhat, életveszélyes állapotot eredményezve. Ilyen akut tüneteket válthatnak ki pl. a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) vagy ACE-gátlók.
- **Hörgőszűkület, az asthma** tüneteinek rosszabbodása. Jellemzően kialakulhat acetilszalicilsav vagy más hagyományos NSAID alkalmazásakor.
- **Anaphylaxia** – súlyos, több szervet érintő reakció:
 - a **bőrön** erythema, urticaria vagy angioödéma,
 - a **légzőrendszerben** bronchospasmus zihálással, nehézlégzéssel,
 - a **kardiovaszkuláris rendszerben** hypotonia és tachycardia,
 - a gasztrointesztinális rendszerben pl. hányinger, hasi görcs kialakulásával.

Gyorsan fellépő, életveszélyt okozó állapot. A tünetek 6-8 óra elteltével visszatérhetnek. Kialakulhat penicillinek és más β -laktám antibiotikumok, fluorokinolonok, nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásakor.

Késői tünetek

Jellemzően 6–10 nappal az első gyógyszer-expozíció vagy 3 nappal a második expozíció után alakulnak ki. A tünetek korlátozódhatnak a bőrre, de lehetnek szisztémásak is.

- **Bőrreakciók szisztémás tünetek nélkül**. Különböző formában jelentkezhetnek, pl.
 - test-szerte megjelenő, kiterjedt maculopapulosus kiütések. Ilyen kiütéseket okozhatnak pl. az aminopenicillinek, ha egyidejűleg vírusfertőzése is van a betegnek,
 - fix gyógyszerkiütés, a test egy meghatározott helyén kialakuló, lokalizált bőrgyulladás. Ismételt gyógyszeradásakor ugyanazon a helyen jelentke-

zik. Előfordulhat pl. fluorokinolonok vagy NSAID-ok alkalmazásakor.

- *Késői reakció szisztémás érintettséggel.* Változatos tüneteket mutató, súlyos gyógyszerallergiák tartoznak ebbe a csoportba. Az antiepileptikumok közül pl. a karbamazepin és a lamotrigin esetében ismert viszonylag gyakoribb előfordulásuk. Az allopurinol vagy a fluorokinolonok alkalmazása esetében is ismert hasonló reakciók kialakulásának a lehetősége.
 - Gyógyszerreakció eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS) vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma (DHS). Jellemző tünetek a kiterjedt, vörös maculopapulusos kiütések vagy erythroderma lázzal, torokfájással, elesettség érzéssel. Kísérheti nyirokcsomó-gyulladás, májműködési zavar, eosinophilia. Általában 2–6 héttel az

első gyógyszer-expozíció után vagy a második után 3 napon belül alakulnak ki ezek a tünetek.

- Toxikus epidermalis necrolysis vagy Stevens–Johnson syndroma. Korai tünetként gyakran fájdalmas kiütés és láz figyelhető meg. A kiütések lehetnek nyálkahártya- vagy bőrkiütések. Vesiculák, felhólyagosodás alakulhat ki, majd epidermis erosio, necrosis, vörös lilás maculák vagy erythema multiforme. Életveszélyes állapot. Általában 7–14 nappal az első gyógyszer-expozíció után vagy a második után 3 napon belül jelennek meg a tünetek.
- Akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP). Kiterjedt pustulák, láz, neutrophilia jellemzi. Általában már 3–5 nappal az első gyógyszer-expozíció után megfigyelhetők a tünetek.

III. táblázat

A gyógyszerallergia jellemző korai és késői tünetei

	Tünetek	Gyakori gyógyszerek	Kialakulás ideje
Azonnali tünetek	Anaphylaxia – súlyos, több szervet érintő reakció <ul style="list-style-type: none"> – erythema, urticaria – vagy angioödéma és – hypotonia és/vagy – bronchospasmus 	Béta-laktám antibiotikumok Fluorokinolonok NSAID	Kialakulás a gyógyszer-expozíció után 1 órán belül (korábbi expozíció nem igazolható mindig)
	Urticaria vagy angioödéma szisztémás tünetek nélkül	NSAID ACEI	
	Asthma súlyosbodása, bronchospasmus	Acetilszalicilsav, NSAID	
Késői bőrreakció szisztémás tünetek nélkül	Kiterjedt maculopapulusos kiütések (morbilliform)	Aminopenicillinek + EBV Sulfonamidok + HIV	Jellemzően 6–10 nappal az első gyógyszer-expozíció vagy 3 nappal a második expozíció után
	Fix gyógyszerkiütés (lokalizált bőrgyulladás)	NSAID, fluorokinolonok	
Késői reakciók szisztémás érintettséggel	Gyógyszerreakció eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS) vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma (DHS) <ul style="list-style-type: none"> – kiterjedt vörös maculopapulák vagy erythroderma – láz, torokfájás, elesettség – nyirokcsomógyulladás (lymphadenopathia) – máj dysfunctio – eosinophilia 	Gyógyszerek, amiknél előfordulhat: karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, allopurinol, fluorokinolonok stb.	Általában 2–6 héttel az első gyógyszer-expozíció után vagy a második után 3 napon belül
	Toxikus epidermalis necrolysis vagy Stevens–Johnson syndroma <ul style="list-style-type: none"> – fájdalmas kiütés és láz (gyakran korai tünet) – nyálkahártya- vagy bőrkiütések – vesiculák, felhólyagosodás – epidermis erosio, necrosis – vörös lilás maculák vagy erythema multiforme 		Általában 7–14 nappal az első gyógyszerexpozíció után vagy a második után 3 napon belül
	Akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) <ul style="list-style-type: none"> – kiterjedt pustulák – láz – neutrophilia 		Általában 3–5 nappal az első gyógyszerexpozíció után

Tennivalók a feltehetőleg gyógyszerallergia okozta tünetek észlelése esetén

Ha gyógyszerallergia gyanúja merül fel, a gyógyszer szedésének abbahagyása javasolt. Ha a tünetek enyhék és főleg a bőrt érintik, mérsékelhető antihisztaminokkal vagy kortikoszteroidok helyi/szisztémás alkalmazásával. Az antihisztaminok esetében az első generációsak javasoltak, mert jobban mérséklék a kiütésekkel járó viszketést.

Súlyos allergiás reakció viszont azonnali beavatkozást, sürgősségi ellátást tesz szükségessé adrenalin és kortikoszteroidok adásával. Kórházi ellátást igényel. (Az életveszély elhárítására alkalmas intramuscularis adrenalin készítmények ismertetése megtalálható a Gyógyszerészet ez év augusztusi számában.)

Kívánatos a gyógyszerallergia lehetőségének kivizsgálása. A beteget ki kell kérdezni a korábbi és jelenlegi gyógyszereiről, betegségeiről (krónikus és akut) annak érdekében, hogy megállapítható legyen az összefüggés a gyógyszeralkalmazás és a klinikai tünetek között. Fontos a nem-kívánt hatás típusának meghatározása és pontos feljegyzése. A kórtörténet, fizikai vizsgálat mellett sokszor csak allergia-teszt végzésével erősíthető meg, hogy valóban gyógyszerallergia áll-e fenn. Ennek ismeretében, vagy ha nem került kivizsgálásra, akkor óvatosságból, az adott gyógyszer elkerülése és alternatív szer alkalmazása javasolható.

Ne feledkezzünk meg a mellékhatás bejelentéséről.

Gyógyszerallergiát viszonylag gyakran okozó gyógyszercsoportok

Nem-steroid gyulladásgátlók

Ezen gyógyszerek esetében gyakori a pszeudoallergia. Érzékeny egyéneknél, főleg a nagy-dózisú gyógyszeralkalmazás okozta jelentős COX-gátlás következménye a nagyobb mennyiségű leukotrién képződés. A leukotriének felelősek a kialakuló tünetekért, ami lehet az asthma súlyosbodása és bőrkiütések. A leukotrién antagonistá montelukast mérsékelheti ezeket a tüneteket. Pszeudo-allergia esetén csoportthasról van szó, ezért nem csak a hasonló kémiai szerkezetű, hanem valamennyi NSAID alkalmazásakor kialakulnak a tünetek. Ritkább viszont paracetamol és feltehetőleg metamizol adásakor. Ennek hátterében kisebb COX-gátló hatásuk állhat.

Ugyanakkor valódi gyógyszerallergiát is kiválthat az acetilszalicilsav vagy a NSAID-ok. Ebben az esetben jellemző a kémiai szerkezettől függő keresztallergia. Tüneteiben változatos allergiás reakció. Lehetnek azonnali tünetek, főleg urticaria, de anaphylaxia

is kialakulhat. Vírusfertőzés esetén gyakori a késői bőrreakciók kialakulása. Jelentkezhet fotoallergia formájában is, főleg külsőleges alkalmazásuk esetén. A ritkán kialakuló hepatitis, nephritis hátterében is a gyógyszer kiváltotta immunreakció állhat.

Antibiotikumok

Az antibiotikumok, különösen a β -laktámok, a fluorokinolonok és a szulfonamidok alkalmazásakor viszonylag gyakoriak az allergiás reakciók. Leginkább a penicillinek okozta allergia van a köztudatban, ami ritkán anaphylaxiát eredményezhet, vagy súlyos bőrtünetekkel járhat. Ha ilyen súlyos reakció korábban már kialakult penicillin hatására a betegnél, soha többet nem kaphat ilyen antibiotikumot. Enyhébb a megítélése az aminopenicillinek okozta maculopapulosus tüneteknek, amik vírusfertőzött betegeknek jelentkezhetnek. Ha a betegnél korábban már volt ilyen reakció, általában teszt dózis beadásával döntenek arról, hogy a beteg kezelhető-e aminopenicillinnel vagy sem.

Régóta vita tárgya a különböző β -laktámok közötti keresztallergia lehetőségének a megítélése. Annál is inkább, mert a penicillinek különböző molekularészei is viselkedhetnek hapténként. Általánosan elfogadott, hogy a penicillinekre allergiás betegeknek a cefalosporinokkal való keresztallergia lehetősége egyre kisebb, ahogy a cefalosporinok újabb generációi felé haladunk (tehát a legkisebb a III. és IV. generáció tagjaival). Ha ismert, hogy penicillin alkalmazásakor korábban voltak akut, súlyos allergiás tünetek, a cefalosporinok adása elkerülendő. Más a megítélése, ha korábban aminopenicillin okozott enyhe bőrtüneteket vírusfertőzött betegnél. Ilyen esetben II. vagy III. generációs cefalosporin általában adható. Az ugyancsak β -laktám szerkezetű, kórházi fertőzések esetén alkalmazott karbapenemekkel is ismert a keresztallergia előfordulása, ezért adásuk penicillin-allergiás betegeknek nem javasolt.

A fluorokinolonok alkalmazása során is megfigyelték gyógyszerallergia kialakulását, különböző, igen változatos tünetek megjelenésével. A moxifloxacin, a ciprofloxacin, a levofloxacin korai és késői tüneteket egyaránt okozhat. A nalidixsav esetében tipikusan fotoallergia alakulhat ki. A fluorokinolonok között keresztallergia áll fenn.

A szulfonamid antibiotikumok alkalmazása jelentősen visszaszorult az elmúlt években. Viszonylag gyakran okoznak allergiát. Ezt állatgyógyászati alkalmazásuk során is érdemes szem előtt tartani (kis mennyiségben is szenzitizálhatnak illetve válhatnak ki tüneteket).

ACE-gátlók

Ritkán angioödémát okozhatnak (az előfordulás gyakorisága 0,1-0,7% közötti). A tüneteket felismerve szedésüket azonnal abba kell hagyni és a betegnek or-

¹ Sebők Sz., Dér P.: Allergia, darázs- és méhcsípés. Gyógyszerészet 60, 457-465 (2017).

voshoz kell fordulnia. Ezeknek a betegeknek a további kezelése angiotenzin receptor blokkoló szertanokkal sem folytatható.

Antiepileptikumok

Okozhatnak azonnali és késői, súlyos bőr- és szisztémás tünetekkel járó allergiás reakciót egyaránt. A késői tünetek esetében ismert a genetikai meghatározottság szerepe, bizonyos génvariánsok jelenléte esetében alakul ki az immunválasz. Súlyos allergiás reakció kialakulásának lehetősége ismert lamotrigin, karbamazepin, fenitoin, valproát szedésével kapcsolatban. A tünetek megjelenésekor azonnal abba kell hagyni a gyógyszer szedését és a betegnek kórházi ellátásra van szüksége.

További szerek

Helyi érzéstelenítők (a para-amino-benzoésav komponens miatt), lokálisan alkalmazott antibiotikumok, benzoil-peroxid, allopurinol, kontraszt anyagok, biológiai gyógyszerek esetében ugyancsak viszonylag gyakran fordulnak elő eltérő súlyosságú allergiás tünetek. A teendőket a tünetek jellege és súlyossága határozza meg ezen esetekben is.

Mit tehet a gyógyszerész?

Gyógyszer-expediáláskor, különösen OTC szerek esetében mindig meg kell kérdezni a beteget, hogy allergiás-e valamelyik gyógyszerre. Ez a nem-szteroid gyulladásgátlókra jellemző pszeudo-allergia és valódi allergia lehetőségének ismeretében különösen fontos. Annál is inkább, mert nagyon elterjedt ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazása. Az OTC készítmények kisebb mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, így kisebb a pszeudo-allergia kialakulásának lehetősége. Ezzel együtt is érdemes tudnunk, hogy a NSAID-ok alkalmazása a legalacsonyabb még hatékony dózisban és csak a tünetek mérsékléséhez (fájdalom, gyulladás, láz csillapítása) szükséges legrövidebb ideig javasolt a mellékhatások csökkentése, elkerülése érdekében.

Bőrtünetek esetén alaposan kérdezzük ki a beteget a tünetek jelentkezésének idejéről, egyéb fennálló betegségről, gyógyszereiről, adagolásukról, a gyógyszereszedésben történt esetleges változásról, de a nemrég fogyasztott ételekről is (ezek is okozhatják a tüneteket). Mindezek segíthetnek annak értékelésében,

hogy valamelyik gyógyszer szedésével kapcsolatban állhatnak-e a tünetek. Ezek az információk fontosak az orvos számára.

Bízassuk a beteget a tünetek jelentkezése körülményeinek és az előzőekben összegyűjtött információknak a feljegyzésére, hisz a későbbiekben is fontosak lehetnek, ha újra tapasztal allergiás tüneteket. Ezek segítenek az allergiát okozó gyógyszer azonosításában.

Az allergiás tünetek megjelenésekor óvatosságból a kiváltásukért valószínűleg felelős gyógyszer elhagyása javasolható. Ha enyhék a tünetek, antihisztamin (első generációsak) javasolhatók mérséklésükre.

Irányítsuk orvoshoz a beteget az allergia kivizsgálására, főleg, ha súlyos reakciót tapasztalt a beteg.

Súlyos tünetek esetén azonnali orvoshoz irányítás, a mentők értesítése szükséges!

IRODALOM

1. Middleton R.K.: Anaphylaxis and Drug Allergies in Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Wolters and Kluwer 10th ed. (2013) p. 42-63. – 2. NICE guideline on Drug allergy: diagnosis and management, September 2014. Letöltve: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/chapter/1-Recommendations#assessment-2> – 3. Waheed et al: Prim care Clin Office Pract 43, 393-400 (2016).

Szökö É.: *The role of pharmacists in the prevention and treatment of allergic diseases – drug allergy*

Approximately 6-10% of adverse drug reactions are allergic or pseudo-allergic and their occurrence is more frequent among hospitalized patients. Common problem is the poor documentation of drug allergy and lack of solid patient information. Diagnosis of drug allergy is challenging and some allergic patients have never referred to special checkup. There is usual confusion over which drugs can be taken safely and can result in people inadvertently taking a drug they are allergic to. However, some of the drug hypersensitivity reactions is severe, life-threatening and should be prevented.

In spite of the usually uncertain patient information, pharmacists should ask them about their hypersensitivity, especially when drugs with frequent allergic reactions are dispensed. Special attention in case of OTC drugs is needed.

When patients with mild allergic symptoms ask for the advice of the pharmacist, first generation antihistamines can be recommended for their alleviation. Local or systemic corticosteroids are also effective. Cessation of the suspected drug administration should be recommended. In case of severe symptoms immediate referral is needed. Pharmacist should advice the patient about recording the symptoms, the suspected drug and all known circumstances of the allergic reaction.