

A GYÓGYSZERÉSZEK SZEREPE AZ ALLERGIÁS MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN

A 2017-es Patikanap kapcsán meghirdetett gyógyszerértári/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 háttérrel 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 gyógyszerértárat. 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 gyermek allergiás rhinitis öngyógyításának irányításáról” című irányelv bemutatása c. közleménye [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 expedálása 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: Gyermekkori allergiák [Gyógyszerészet 61, 665-672 (2017)],
- Szökö Éva: Mit kell tudnunk a gyógyszerallergiákról? [Gyógyszerészet 61, 707-714 (2017)],
- Budai Livia, Kiss Huba, Nagy Zoltán Zsolt: A szem allergiás megbetegedései és a gyógyszeres terápia lehetőségei [Gyógyszerészet 62, 13-17 (2018)],
- Pálfi Erzsébet, Polonkai Kata: Táplálékallergia, tejcukor emésztési zavar és cöliákia [Gyógyszerészet 62, 89-94 (2018)],
- Doró Péter: Asztma terápiaja, gyógyszerészi szempontok [Gyógyszerészet, 62, 156-162 (2018)],
- Tábi Tamás: Allergén specifikus immunterápia (deszenzitizáció) allergiás megbetegedésekben [Gyógyszerészet 62, 220-224 (2018)]

A sorozatban most az allergia elleni szerek – hatásmechanizmusával kapcsolatos kérdéseket tekintjük át.

Allergiás folyamatok és allergia elleni szerek – mechanizmus és hatásmechanizmus



Tábi Tamás

Az allergiás kórképek korunkban népbetegséggé váltak, melyben a fertőzések csökkenését és így az immunrendszer érésének megváltozását valószínűsítik. A leggyakoribbak az úgynevezett I. típusú vagy azonnali allergiás reakciók, melyek kialakulásáért IgE típusú antitest kiváltotta immunválasz a felelős. Az összes allergiás folyamat leghatékonyabb kezelését ma is a glukokortikoidok jelentik, melyek az immunfolyamat összetett, hálózatszerű mechanizmusát számos ponton befolyásolják. A tünetek mérséklésére még gyakran használt szerek a H1 hisztamin- és a ciszteinil-leukotrién receptor gátlók. Megjelentek azonban ezen a területen is az első biológiai gyógyszerek, melyek a közeljövőben várhatóan jelentősen átalakítják a terápiát.

Az allergiás folyamatok

Az allergiás folyamatok az immunrendszer nem megfelelő reaktivitására vezethetők vissza. Az allergén valójában egy immunválaszt kiváltó antigén. Allergiáról vagy túlérzékenységi reakcióról akkor beszélünk, ha az immunválaszt kiváltó allergén önmagában a szervezetre ártalmatlan, így a problémát az immunreakció kiváltotta tünetek és veszély jelenti.

Az allergének jellemzően fehérje vagy glikoprotein természetű anyagok, hisz az immunsejtek azokat képesek antigénként felismerni. Ugyanakkor, kis molekulasúlyú anyagok is képesek allergiás reakciót kiváltani. Ezek ilyenkor általában hapténként viselkednek, endo-

gén biomolekulákkal kapcsolódva változtatják azokat antigén tulajdonságúvá [1, 2].

Az allergiás reakciók típusai

Az allergiás reakcióknak négy típusát különböztetjük meg, melyek mechanizmusukban, megjelenési formájukban és a tüneteik megjelenéséig eltelt időben is különböznek egymástól.

A leggyakrabban allergiaként említett reakció tulajdonképpen az *I. típusú*, azonnali vagy anafilaxiás reakció. Háttérben IgE típusú antitestek termelődése áll, melyek különböző immunsejtek, elsősorban hízósejtek felszínéhez kapcsolódnak. Antigénnel való kötődésük a hízósejt aktivációját indítja be, hisztamin, leukotriéneket és gyulladásos citokineket szabadítva fel. Ahogy a reakció neve is utal rá, az allergénnel való találkozást követően azonnal kialakulnak a tünetek. A korai reakciókért elsősorban a hisztamin és a leukotriének felelősek. Értágulat és ödémaképződés valamint viszketés jellemzi a reakciót. Ezek mellett, elsősorban a leukotriének, simaizom összehúzódnást is kiválthatnak. Mindez leggyakrabban csalánkiütést, allergiás náthát és kötőhártya-gyulladást, valamint asztmás rohamot eredményez. Legsúlyosabb esetben szisztémás anafilaxiás reakció is kialakulhat, mely sokkot és légszomjat okozva akut életveszélyes állapotot idéz elő. A hízósejtekből felszabaduló gyulladásos citokinek részt vesznek továbbá a késői reakciók kialakításában is. Ilyenkor további immunsejtek aktiválódnak, melyek közül kiemelt fontosságúak a Th2 limfociták és az eozinofil granulociták. Előbbiek az allergiás reakció karmestereként irányítják a többi immunsejt működését, fokozzák az IgE típusú antitestek termelését. Az eozinofil sejtek pedig olyan toxikus fehérjéket termelnek, melyek károsítják a nyálkahártya vagy a bőr védekező funkcióját. Ez úgynevezett hiperreaktivitáshoz vezet, azaz egyre könnyebben alakul ki gyulladás mind allergének, mind irritánsok hatására [1-4].

A *II. típusú* túlérzékenységi reakciókat IgM vagy IgG típusú antitestek indítják be. Az allergén ilyenkor egy sejt felszíni fehérje. Az antitest kötődése a komplement rendszer aktiválódását vonja maga után, mely megtámadja az antigént tartalmazó sejtet és annak lízisét idézi elő. Ezzel a típusú reakcióval leggyakrabban gyógyszerallergia formájában találkozhatunk. A hapténként viselkedő gyógyszer sejt felszíni fehérjéket változtat antigénné. A reakcióban leggyakrabban a vér alakos elemei válnak allergénné, így hemolízis, fehérvérsejt- vagy vérlemezkesszám csökkenés az eredménye. Mivel ebben az esetben is a korábban termelődött antitest felelős a reakcióért, általában a II. típusú reakciók is gyorsan, bár nem azonnal okoznak tüneteket [1-3].

A *III. típusú* reakció háttérben immunkomplex gyulladás áll. Ilyenkor az IgM vagy IgG típusú anti-

test oldott antigénnel reagál. Ha az antigén nagy mennyiségben van jelen, a keletkező immunkomplexek lerakódhatnak, helyi komplement aktivációt és másodlagos gyulladást kiváltva. A folyamat eredményeként a lerakódás helyétől függően bőrkiütés, ízületi gyulladás vagy glomerulonephritis következtében vesekárosodás jöhet létre. Ez a szérumbetegségnek is nevezett reakció leggyakrabban fehérje gyógyszerek alkalmazása esetében lép fel és néhány nap alatt alakul ki [1-3].

A *IV. típusú* vagy késői túlérzékenységi reakcióban, ellentétben az első három típusal, nem antitesteknek, hanem Th1-sejteknek van kiemelt szerepe. Az antigént felismerő T-sejt olyan gyulladásos citokineket termel, melyek granulociták és makrofágok beáramlását és aktivációját eredményezik, így helyi gyulladásos reakció jön létre. Mint a neve is mutatja, a reakció az allergénnel való találkozást követően késleltetve, több nap után alakul csak ki. Ilyen mechanizmus áll az allergiás kontakt dermatitis háttérében [1, 2].

Az allergiás reakciókra általában jellemző, hogy tünetek csak az allergénnel való ismételt találkozás esetén alakulnak ki. Az első találkozás során általában csak szenzitizáció történik. Ilyenkor az allergént felismerő limfociták elkezdnek proliferálni és memóriasejttekké alakulnak. Ismételt találkozás alkalmával a memóriasejtek, vagy az általuk termelt antitestek reagálnak az allergénnel és kialakul az allergiás reakció [1-4].

Higiénés hipotézis

Az utóbbi időben jelentősen emelkedett az allergiás megbetegedések, elsősorban az I. típusú, azonnali reakción alapuló gyakorisága, melynek magyarázatára többféle elmélet létezik. Leginkább elfogadott az úgynevezett higiénés hipotézis. Ennek lényege, hogy a fertőző betegségek számának csökkenése kisgyermekkorban, leginkább egyéves kor alatt, megváltoztatta az immunrendszer érését. A fertőzésekre reagáló Th1-



Tábí Tamás 2001-ben szerzett gyógyszerész diplomát a Semmelweis Egyetemen. Ezt követően az Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében kezdett dolgozni, előbb PhD hallgatóként, majd egyetemi oktatóként. Jelenleg az Intézet adjunktusaként vesz részt a gyógyszerhatástan és toxikológia valamint a gyógyszeres terápia tárgyak oktatásában. A graduális képzés mellett rendszeresen tart szak- és továbbképző előadásokat. Számos szakkoloztat konzulense, több tudományos diákkörös hallgató témavezetője volt. 2010-től a Gyógyszerésztudományi Kar képviselője az Egyetem Tudományos Diákköri Tanácsában. Oktatói tevékenységét 2015-ben a „Semmelweis Egyetem Kiváló Oktatója” díjjal ismerték el.

sejtes immunválasz nem megfelelő érése az anafilaxiás típusú reakciókért felelős Th2-sejtes immunitás túlaktiválódását eredményezi. Nem fejlődik megfelelően az immuntoleranciáért felelős regulátoros T-sejt működés sem, ami szintén az allergiás fenotípus kialakulásának kedvez. A legújabb vizsgálatok azt is alátámasztják, hogy az újszülöttkor mellett a méhen belüli élet is meghatározó lehet. Ha az anya a terhesség során immuntoleranciát kiváltó antigénekkal találkozik, akkor ez az információ átadódhat a magzatnak is, így csökkentve az allergiás betegségek kialakulásának kockázatát [5].

Az allergia gyógyszerei

Mivel az allergiás betegségek az immunrendszer túlzott aktiválódására vezethetők vissza, nem meglepő, hogy kezelésük során annak működését csökkentő gyógyszereket alkalmazhatunk.

Glukokortikoidok

A leghatékonyabb allergia elleni szerek a glukokortikoidok. Ezek az immunfolyamatok és a gyulladással kapcsolatos reakciók számos lépésére hatnak. Gátolják a legtöbb gyulladáshoz vezető mediátor termelődését és hatását. Szintén csökkentik az immunsejtek beáramlását a reakció helyére. Összetett hatásuknak köszönhetően nagyon hatékonyan képesek elnyomni az immunológiai folyamatokat. Kiemelkedő terápiás hatékonyságuk azonban sajnálatos módon súlyos mellékhatásokkal párosul. Ezek egyrészt az immunszuppresszív hatás következményei, vagyis a fertőzések gyakorisága növekszik. Másrészt anyagcsere hatásai révén emelik a vércukorszintet, fehérjebontást eredményeznek és megváltoztatják a zsírsavanyagcserét is. Csökkentik továbbá a csontok sűrűségét, mely csonttritkulás kialakulásához, súlyosbodásához vezethet. Ezekon túlmenően is számos további mellékhatást okoznak, így a szisztémás glukokortikoidokat igyekszünk csak átmenetileg, lökésterápia-szerűen alkalmazni. A modern helyi kortikoszteroidok ugyanakkor sokkal biztonságosabbnak tekinthetők. Ezek helyileg nagyon hatékony vegyületek, de felszívódást követően gyorsan metabolizálódnak, így elsősorban helyi mellékhatásokat okoznak csak.

A légúti allergiák kezelése során használt intranazális és inhalációs kortikoszteroidokat általánosságban biztonságosnak tekintjük. Tartós alkalmazásuk során a terápiás előnyök messze meghaladják a mellékhatások okozta kockázatot. A bőrgyógyászatban használt szereknél már árnyaltabb a helyzet, a helyi mellékhatások, elsősorban a bőr elvékonyodása, a kis erek kitágulása (telangiectasia), az akne-szerű kiütések kialakulása és a bőrfertőzések jelentősebb kockázata már fokozott figyelmet igényel. A szemészeti

kortikoszteroidok pedig kifejezetten veszélyes szereknek tekintendők. Szemészeti mellékhatásaik, mint a szembelnyomás emelkedése, a lencse és a szaruhártya károsodása valamint szemészeti herpesz fertőzés kockázatának növekedése akár vakságot is eredményezhetnek, így ezek tartós alkalmazása csak szemész szakorvos rendszeres felügyelete mellett ajánlott [1, 2].

Antihisztaminok

Az I. típusú allergiás reakciók kezelése során kiterjedten alkalmazott antihisztaminok csak a tünetek egy részét képesek mérsékelni. Ezek a H1 hisztamin receptorhoz kötődve gátolják annak aktiválódását. Mivel azonban a hisztamin csak egy a számos allergiás mediátor közül, nem meglepő, hogy hatékonyságuk jelentősen elmarad a glukokortikoidokétól. Elsősorban a csalánkiütés és az allergiás nátha, valamint a kötőhártya-gyulladás egyes tüneteit képesek mérsékelni. Hatékonyan csökkentik a viszketést, a tüszögést és az orrfolyást. Nem hatnak viszont jelentős mértékben az ornyálkahártya duzzanatára vagy az allergiás asztma tüneteire.

Az első generációs szerek, mellékhatásaik miatt, ma már nem ajánlottak allergiás betegségek tartós kezelésére. Bejutva a központi idegrendszerbe jelentős szedációt okoznak, rontják a teljesítményt és pl. az autózéssel kapcsolatos képességet. Jelentősen fokozzák az alkohol centrális depresszáns hatását is. Rendelkeznek továbbá antikolinerg mellékhatásokkal is, így szájszárazságot, székrekedést, vizelési nehézséget és memória problémákat is okozhatnak, elsősorban idősebb betegek esetében.

A második generációs antihisztaminok hatékonysága hasonló, de mellékhatás-profiljuk sokkal kedvezőbb, a legtöbb szer esetében a placebohoz hasonló. A második generációs szerekből továbbfejlesztett származékokat időnként szokás harmadik generációs antihisztaminoknak is nevezni, de ezek farmakológiai tulajdonságaikban nem térnek el a második generációs szerektől, azokkal teljesen egyenértékűek.

Szisztémás adagolás mellett helyi antihisztaminok is használatosak, elsősorban allergiás kötőhártyagyulladás kezelésére. Ezek esetében az antikolinerg mellékhatásra kell figyelemmel lenni, mely jelentős szemszárazságot okozhat. Ugyanezen okból glaukómában szenvedő betegek csak szemorvosi felügyelet mellett használják ezeket a szemcseppeket [1, 2, 6].

Egyéb allergia-elleni szerek

Egy másik hízósejt eredetű mediátor család, a ciszteinil-leukotriének hatását gátolja a montelukast, mely a receptoruk kompetitív antagonistája. A leukotriének szerepe azonban még a hisztaminénál is korlátozottabb, így a vegyület elsősorban az orrödéma

kialakulását gátolja, valamint közepes erősségű hörgőtágító hatással rendelkezik. Allergiás nátha során antihisztaminokkal kombinációban használatos. Kedvelt még allergiás asztmában, különösen gyermekkorban, mert csökkenti a kortikoszteroid szükségletet.

Specifikus allergia elleni szer a nátrium kromoglikát vagy kromolin. Hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. Gátolja a hízósejtek és más immunsejtek, így az eozinofil granulociták degranulációját, mediátoraik felszabadítását. Hatása gyenge és lassan, csak hetek alatt alakul ki. Alkalmazását tovább nehezíti rövid hatástartama, ami napi 3-5-szöri adagolást tesz szükségessé. Kizárólag helyileg használható, a gyomor-bélrendszerből nem szívódik fel. Szemcsepp és orrspray formájában alkalmazzák allergiás nátha és kötőhártyagyulladás kezelésére. Előnye, hogy gyakorlatilag nem okoz mellékhatást [1, 2].

Az adrenalin szerepe a súlyos anafilaxiás reakciók ellátásában

A súlyos anafilaxiás reakciók ellátásának elsődleges gyógyszere ma is az adrenalin, mely életmentő lehet. Az erek összehúzásával fenntartja a vérnyomást, ezzel megelőzi a sokk kialakulását. A gégeödéma mérséklésével és a hörgők kitágításával pedig a beteg légzését támogatja [1, 2].

Biológiai szerek az allergia kezelésében

Az utóbbi időben a biológiai gyógyszerek is megjelentek az allergiás betegségek, elsősorban a súlyos allergiás asztma kezelésében. Ezek az antitest jellegű vegyületek más gyulladásozó betegségek kezelésében már igen fontos szerepet játszanak. Hatásuk alapja a gyulladásban kulcsszerepet játszó anyagok, mediátorok vagy sejtek megkötése és inaktiválása.

Az omalizumab már régebben elérhető súlyos allergiás asztma kezelésére. Ez az antitest az I. típusú allergiás reakciót beindító IgE típusú antitesteket köti meg és semlegesíti. Így a legelejtén gátolja meg az allergiás folyamatot. Nagy hatékonyságú, jól tolerálható gyógyszer, alkalmazását egyelőre magas ára korlátoz-

za. A többi antitesthez hasonlóan parenterálisan kell alkalmazni. Adagolása a plazma IgE szintjének függvényében történik.

A mepolizumab az interleukin-5-öt megkötő és semlegesítő antitest. Mivel ez a citokin az eozinofil granulociták fő aktivátora, hatására csökken az eosinophilia, ami mérsékli az allergia késői reakcióit és a hiperreaktivitás kialakulását. Az omalizumabhoz hasonlóan ez a gyógyszer is súlyos allergiás asztma kezelésére használatos [1, 2].

Az allergiás betegségek gyakoriságának növekedését követően nagy igény nyílt az új, hatékonyabb és jól tolerálható terápiákra. Ezek gyakran hagyományos szerek kedvezőbb tulajdonságú származékai, mint a helyi hatású glukokortikoidok vagy a második generációs antihisztaminok. Ugyanakkor ezen a területen is megjelentek az immunrendszer működését szabályozó innovatív biológiai szerek, melyek a jövőben teljesen átalakíthatják, többek között az allergiás betegségek kezelését is.

IRODALOM

1. Katzung, B. G., Trevor, A. J. (eds.): *Basic and Clinical Pharmacology* 13th ed., McGraw-Hill Education 2015. – 2. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (eds): *Rang and Dale's Pharmacology* 7th ed, Elsevier 2012. – 3. Roberts, G., Boyle, R., Crane, J., Hogen, S. P., Saglani, S., Wickman, M., Woodfolk J. A.: *Clin. Exp. Allergy* 47, 1512-1525 (2017). – 4. Shamji, M. H., Durham, S. R.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 140, 1485-1498 (2017). – 5. Martin-Orozco, E., Norte-Munoz, M., Martinez-Garcia, J.: *Frontiers Pediatr.* 5, 117 (2017). – 6. Randall, K. L., Hawkins C. A.: *Antihistamines and allergy Australian Prescriber* 41, 42-45 (2018).

TÁBI, T.: *Allergic disorders and antiallergic drugs*

Allergic disorders are characterized by increasing incidence over the last decades. This increase is connected to the altered maturation of the immune system due to the less frequent infectious diseases. The most common allergic disorder, the so called type 1 or anaphylactic reactions are mediated by IgE antibodies. Glucocorticoids are the most effective therapies for all types of allergy by inhibiting multiple immune pathways. H1-antihistamines and leukotriene antagonists are also widely used. The first biopharmaceuticals are now available for the treatment of severe allergic diseases.

Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest, Nagyvárad tér 4. – 1089

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak

