

- } ALERGOLOŠKA IN IMUNOLOŠKA SEKCIJA  
SZD
- } BOLNIŠNICA GOLNIK – KLINIK ZA PLJUČNE  
BOLEZNI IN ALERGIJO
- } UKC LJUBLJANA-GINEKOLOŠKA KLINIKA

**Zbornik**  
**sestanka:**  
**Alergija,**  
**astma**  
**in**  
**nosečnost**

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
18. april 2009

Izdajatelj  
Bolnišnica Golnik - Klinika za pljučne bolezni in alergijo

Urednik zbornika  
Mitja Košnik

Strokovna organizacija  
Mihaela Zidarn

Organizacija srečanja  
Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
18. april 2008

**Strokovno srečanje Alergološke in imunološke sekcije  
ter UKC Ljubljana-Ginekološka klinika z naslovom  
Alergija, astma in nosečnost so omogočili:**

## **Glaxo SmithKline**

Astra Zeneca  
Boehringer Ingelheim  
Ewopharma  
IRIS  
Krka  
LKB  
Medis  
MSD  
Nycomed  
Novartis  
Pfizer  
Schering Plough  
Sanofi Aventis  
Torrex Chiesi

# Alergija, astma in nosečnost

## Program\*

<b>9:00</b>		<b>Redni letni občni zbor alergosekcije</b>
<b>9:30</b>	<b>Ksenija Geršak</b>	<b>Kako zdraviti nosečnice, če pa ni registriranih zdravil. Pristop k nosečnici, ki je vzela zdravilo</b>
<b>10:00</b>	<b>Maja Jošt</b>	<b>Farmakološki podatki o rabi zdravil v nosečnosti</b>
<b>10:10</b>	<b>Katarina Osolnik</b>	<b>Novo nastala dispneja pri nosečnici: diagnostični pristop</b>
<b>10:35</b>	<b>Sabina Skrgat, Ksenija Geršak</b>	<b>Vodenje astme v nosečnosti: organizacijska priporočila o vodenju nosečnice z astmo</b>
<b>11:25</b>	<b>Vesna Glavnik</b>	<b>Razvoj tolerance ali senzibilizacije v nosečnosti</b>
<b>11:45</b>		<b>Satelitski simpozij</b>
<b>12:05</b>		<b>Kosilo</b>
<b>13:00</b>	<b>Mihaela Zidarn, Živa Antolič Novak, Miha Lučovnik</b>	<b>Vodenje urtikarije med nosečnostjo: varnost antihistaminikov v nosečnosti.</b>
<b>13:30</b>	<b>Nissera Bajrovič, Živa Antolič Novak</b>	<b>Anafilaksija med nosečnostjo</b>
<b>14:00</b>	<b>Mitja Košnik, Vesna Glavnik</b>	<b>Alergija v vrtcih in šolah: poročilo o slovenskem projektu</b>
<b>14:15</b>	<b>Vesna Vodušek</b>	<b>Poročilo o sestanku delovne skupine EAACI za alergijo v šolah iz Benetk</b>
<b>14:30</b>	<b>Mihaela Zidarn</b>	<b>Slovenska standardna serija kožnih testov alergije</b>
<b>14:50</b>	<b>Mira Šilar, Peter Korošec</b>	<b>Standardizacija alergološke in vitro diagnostike</b>
<b>15:10</b>		<b>Razno</b>

\*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

## POROČILO O DELU ALERGOLOŠKE SEKCIJE SZD 2008/9

- 2008: Izpeljali smo nacionalno uvedbo sublingvalne imunoterapija z uporabo nacionalne klinične poti.
  - Dostop do avtoinjektorjev adrenalina: uspelo je zdravilo spraviti na listo nujno potrebnih zdravil in na pozitivno listo.
  - Trenutno poteka projekt »Alergija v vrtcih in šolah«
  - Poteka tudi nacionalna shema zunanje kontrole kakovosti laboratorijev za sIgE.
  - Leta 2008 je bil na Tavčarjevih dnevih alergološki sklop predavanj.
  - Od leta 2008 smo včlanjeni v WAO (World Allergy Organisation).
    - Člani sekcije imajo prost dostop do e-revije na [www.waojournal.com](http://www.waojournal.com)
    - <http://www.worldallergy.org/index.php> e-izobraževanje
  - Strokovni sestanki
    - Marec 2008: Kronična urtikarija, skupaj s tirologi.
    - September: mednarodni kongres (v Portorožu) IMUNOTERAPIJA
- Članov alergološke sekcije: 148

Načrti 2009:

- Aprila 2009 skupaj z ginekologi: vodenje alergijskih bolezni in astme v nosečnosti.
- Oktober: v okviru Golniškega simpozija tema o kliničnem pomenu testov alergije
- Sestanek izvajalcev imunoterapije

Mitja Košnik

Vodstvo alergosekcije:

**•Predsednik:**

Mitja Košnik

**•Podpredsednika:**

Tomaž Lunder

Simona Žitnik

**•Tajnik:**

Mihaela Zidarn

**•Blagajnik:**

Renato Eržen

**•Neposredno izvoljeni člani upravnega odbora:**

Ema Mušič

Branka Wraber

Vesna Glavnik

Matjaž Homšak

Božena Podrumac

Klemen Jenko

**•Nadzorni odbor:**

Vlasta Dragoš

Marijana Kuhar

Jana Furlan

## **PRISTOP K NOSEČNICI, KI JE VZELA ZDRAVILO**

Ksenija Geršak

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Štirideseta leta zadnjega stoletja so s prvini objavljenimi dokazi o škodljivem delovanju okolja na plod začetek moderne mlade znanosti - eksperimentalne teratologije. Danes vemo, da kar 3% razvojnih nepravilnosti povzročijo škodljive kemične spojine, med njimi tudi zdravila.

Okolje lahko škodljivo deluje na zarodek (embriotoksično delovanje) ali na plod (fetotoksično delovanje). Kadar je rezultat tega delovanja prirojena telesna napaka ali spremenjeno delovanje organa, govorimo o teratogenem učinku.

Bistvenega pomena je čas in obdobje, ko je teratogen vplival na razvijajoči organizem.

Prva dva tedna razvoja je zarodek relativno neobčutljiv na škodljive dejavnike iz okolja.

Njegovo prehranjevanje in stik s teratogeni so odvisni predvsem od difuzije.

Močni teratogeni lahko zarodek uničijo kot celoto, pri uničenju posameznih celic pa preživeli zarodki ne kažejo razvojnih nepravilnosti. Ker so celice večinoma pluripotentne in se v tem obdobju še ne razlikujejo bistveno med seboj, zdrave nepoškodovane celice lahko nadomestijo propadle. Opisani odziv imenujemo tudi »reakcija vse ali nič«.

Relativno varnemu obdobju prvih dveh tednov embrionalnega razvoja sledi faza intenzivne organogeneze, ko je zarodek najbolj občutljiv na vpliv škodljivih dejavnikov.

Pravi »krvni« prenos snovi med materjo in zarodkom se vzpostavi peti teden po zadnji menstruaciji oz. v tretjem tednu njegovega razvoja.

Ob začetku bitja srca v 4. tednu zarodkovega razvoja (6. teden po zadnji menstruaciji), je cirkulacijski sistem pripravljen na prenos snovi in kisika. Zato je nujno, da vemo kdaj in kako nastajajo normalni organi, da lažje pričakujemo, zasledujemo in preprečimo vpliv škodljivih dejavnikov, ki ta normalni razvoj motijo.

Učinek posameznega zdravila je odvisen od časa delovanja in razvojne faze zarodka oz. ploda, ko je izpostavljen.

### **Organizacija svetovanja**

V Sloveniji zaenkrat nimamo enotnega informacijskega sistema o uporabi zdravil in teratogenov v nosečnosti.

Informacije o stopnji tveganja pri uporabi med nosečnostjo so dostopne v Registru zdravil R Slovenije in v okviru dela 24-urne informacijsko-konzultativne službe Centra za zastrupitve Kliničnega centra v Ljubljani.

Usmerjeno informiranje in svetovanje za nosečnice ali bodoče matere pa je organizirano **kot sestavni del genetskega svetovanja** na Inštitutu za medicinsko genetiko Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (telefon 01 4320-024, IV.nadstropje Porodnišnice Ljubljana).

Nosečnica potrebuje ustrezno **napotnico lečečega ginekologa ali splošnega zdravnika** s pripisom »svetovanje o uporabi zdravil«. Na posvet mora priti pripravljena ali pa zdravnik ustrezne podatke potrebne za objektivno svetovanje napiše na napotnico (tabela 1).

Tabela 1. Nujno potrebni podatki o uporabi zdravil za ustrezno svetovanje.

<b>Nujno potrebni podatki</b>
1 – datum zadnje menstuacije
2 – menstruacijski cikel (reden/nereden, na koliko dni, trajanje krvavitve)
3 – ultrazvočno opredeljena gestacijska starost ploda
4 – ime zdravila
5 – koliko časa je nosečnica jemala zdravilo (datum/od-do)
6 – dnevna doza in časovna razporeditev jemanja zdravila
7 – zdravstveno stanje nosečnice ob jemanju zdravila (bruhanje, diareja....)

### **Zbiranje podatkov**

Ker je več kot polovica nosečnosti nenačrtovanih, so številni zarodki izpostavljeni škodljivem učinkom zdravil predno se ženske zavedo, da so noseče.

Večina nosečnic razume “da zdravilo ni priporočljivo jemati” kot “zdravilo ni varno jemati” in razmišlja o prekinitvi nosečnosti ali opustitvi zdravljenja.

Zbiranje podatkov o škodljivih učinkih zdravil na plod lahko razdelimo v dve skupini:

- deskriptivne (opisne) študije s pomočjo katerih nastajajo različne hipoteze (opisi primerov, nadzori nad uporabo, ekološke študije, usmerjeno zbiranje podatkov) in
- analitične (testiranje postavljene hipoteze) študije s pomočjo katerih preučujemo medsebojne vzročne povezave (študij primerov, kohortne študije, poskusi).

Študije na poskusnih živalih so edine formalno dostopne študije o vplivu zdravil na plod in predstavljajo osnovne smernice. Seveda so omejene na določen nabor učinkovin, predvsem zaradi razlik v fiziologiji.

Večinoma velja, da učinkovine, ki v večkratnih maksimalno dovoljenih odmerkih na živalih ne povzročajo teratogenih učinkov, niso teratogene za plod v priporočljivih dnevni odmerkih za človeka.

Prva poročila o škodljivem učinku neke nove učinkovine se pojavijo kot “case reports”.

Sledijo jim postmarketinške študije.

Problem prostovoljnih poročil je, da so retrospektivne narave, ko je izhod že znan; imajo selektivni pridih, v glavnem se poroča o škodljivem delovanju; zajamejo premalo natančnih podatkov o materi, njeni boleznih in samem poteku nosečnosti. Zato takšni podatki ne moreje biti ključni za določanje tveganja.

Zaenkrat nam najbolj objektivni pristop omogočajo epidemiološke prospektivne študije, v katere so vključene teratološko-informacijske službe iz različnih držav. Pomembno je tudi večletno sledenje razvoja otrok, ki so bili v določenem prenatalnem obdobju izpostavljeni posamezni učinkovini.

V sodobnem času statistike pa pridobivajo na pomenu tudi meta-analize, ki za objektivno vrednotenje podatkov enakomerno vključujejo tako pozitivne in kot negativne izkušnje o uporabi posamezne učinkovine med nosečnostjo. Vendar je število objavljenih študij, ki ne dokažejo ali ovržejo predvideno hipotezo o škodljivih učinkih bistveno manj kot “pozitivnih”.

#### **Literatura**

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005.
2. Chernoff GF. Developmental Risk Assessments. In: Koren G, ed. *Maternal-Fetal Toxicology*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001: 23-36.
3. Koren G, Postuszak A, Ito S. *Drugs in Pregnancy*. New York: Marcel Dekker, 2001.
4. Finnell RH. Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S337-42.
5. Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr Clin N Am* 1997; 44: 79-92.
6. Hansen WF, Peacock AE, Yankowitz J. Safe prescribing practices in pregnancy and lactation. *J Midwifery Women Health* 2002; 47: 409-21.
7. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ* 2002; 167: 265-273.
8. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 971-986.
9. Wyska E, Jusko WJ. Approaches to Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling During Pregnancy. *Seminars in Perinatology* 2001; 25: 124-132.
10. Simpson JL. Principles in teratology. In: Simpson JL, Elias S, eds. *Genetics in Obstetrics & Gynecology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.



# ŠTUDIJE IZPOSTAVLJENOSTI ZDRAVILOM MED NOSEČNOSTJO

Maja Jošt

Bolnišnica Golnik-Klinika za pljučne bolezni in alergijo

## Uvod

Pred sprostitvijo novega zdravila na tržišče, morajo biti opravljene farmakokinetične študije na različnih populacijah in vzorcih ljudi (od majhnega števila zdravih prostovoljcev do velikega števila bolnikov). Klinične študije na zdravilih v razvoju redko vključujejo noseče ženske. Razen, če gre za razvoj učinkovin, namenjenih specifično zdravljenju med nosečnostjo. V večini raziskav, kjer so vključene ženske v rodni dobi, je obvezna uporaba kontracepcije oziroma redno preverjanje morebitne nosečnosti. Podatkov predvsem o varnosti (teratogenost, fetotoksičnost) je torej malo. Izhajajo večinoma iz ne-kliničnih študij, ki pa imajo svoje omejitve

## Vpliv fizioloških sprememb v nosečnosti na učinkovitost in varnost učinkovin

Med nosečnostjo se zaradi fizioloških sprememb lahko spremenijo tudi farmakokinetični parametri posameznih učinkovin, ki so lahko pokazatelji spremembe v njihovi varnosti in učinkovitosti pri nosečnici.

## Absorpcija

Zmanjšana motiliteta prebavnega trakta lahko vpliva na hitrost in obseg absorpcije učinkovin. Pri antihistaminikih, ki so registrirani pri nas, podaljšani čas zadrževanja v črevesju vpliva bolj na hitrost kot pa na obseg absorpcije. Absorpcija je lahko zakasnjena, ne pa tudi zmanjšana. Kar pomeni, da ni večjega vpliva na nivo učinkovine v plazmi in posledično na varnost in učinkovitost. Psihični stres in hormonske spremembe v nosečnosti, ki predvsem v prvem trimesečju nosečnosti povzročajo slabost in bruhanje, pa zmanjšajo učinkovitost antihistaminikov, antilevkotrienov in peroralnih glukokortikoidov. Po prvotnem upoštevanju vidika varnosti in učinkovitosti (predstavljenem v drugih prispevkih), imajo prednost zdravila, ki se odmerjajo enkrat dnevno in jih noseča bolnica lahko jemlje zvečer.

Pri zdravljenju astme z inhalacijskimi glukokortikoidi in beta2 agonisti vpliva na absorpcijo hiperventilacija, ki pospeši izmenjavo plinov v alveolah. Pride lahko do povečane absorpcije, posledično do večje koncentracije učinkovin v plazmi.

## Porazdelitev

V nosečnosti se poveča količina celokupne vode v telesu, kar ima predvsem vpliv na vodotopne učinkovine in njihove aktivne metabolite. Za približno 50 % se poveča tudi volumen plazme. Z izjemo cetirizina (in levocetirizina) so učinkovine, ki se uporabljajo pri zdravljenju astme, alergijskega rinitisa in urtikarije, v vodi slabo topne. **Tabela 1**

Zaradi hemodilucije se zmanjša celokupna koncentracija učinkovin, vezanih na albumine. Večina H1 antihistaminikov, antilevkotrienov, inhalacijskih kortikosteroidov in ciklosporina je v zelo visokem deležu vezanih na proteine. Pričakovali bi večjo koncentracijo proste učinkovine, vendar nekatere študije nakazujejo, da zaradi nadaljnje porazdelitve, metabolizma in izločanja ni sprememb. Vseeno je splošno svetovano izvajanje TDM-a (terapevtskega spremljanja nivoja učinkovine), ki pa se izvaja le pri ciklosporinu.

## **Metabolizem**

Aktivnost jetrnih encimov se v nosečnosti spremeni (nekaterih poveča, drugih zmanjša), kar lahko vpliva predvsem na učinkovine, ki se v jetrih aktivirajo (loratadin, desloratadin) ali deaktivirajo (montelukast, kortikosteroidi).

## **Izločanje**

Povečanje pretoka krvi skozi ledvica in glomerulne filtracije pospeši izločanje učinkovin, ki se v večji meri izločajo nespremenjene preko ledvic. Tak primer je cetirizin, spremenjeno je tudi izločanje kortikosteroidov, na antilevkotriene in feksofenadin pa ni večjega vpliva, ker se preko ledvic izločajo v zanemarljivem deležu.

## **Mehanizem prehajanja zdravilnih učinkovin skozi posteljico**

Učinkovine večinoma prehajajo preko posteljice s pomočjo preproste pasivne difuzije. Ostali načini transporta so tudi facilitirana difuzija, aktivni transport, pinocitoza in filtracija. Pri pasivni difuziji so najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na prehod velikost molekule (<500 D), stopnja ionizacije (pKa), vezava na proteine in lipidotopnost. Kot je razvidno iz **Tabela 1**, večina antihistaminikov, kratkodelujočih  $\beta_2$  agonistov in inhalacijskih kortikosteroidov ustreza kriteriju velikosti in lipidotopnosti. In vitro in in vivo študije so prehod preko posteljice tudi potrdile.

Pri prehodu preko posteljice pride tudi do metabolizma učinkovin, študije so bile narejene pri kortikosteroidih.

## **Prehajanje učinkovin v materino mleko**

Učinkovine največkrat prehajajo v materino mleko z enostavno difuzijo, nekatere pa tudi preko aktivnega transporta. Na prehod z enostavno difuzijo vplivajo pKa učinkovine (kislost/bazičnost), lipofilnost, molska masa in vezava na proteine.

Večina učinkovin, predstavljenih v **Tabela 1**, ima velik delež vezave na plazemske proteine, kar pomeni, da naj bi v materino mleko prehajale v zanemarljivih količinah. Z naraščajočo molsko maso (že nad 250) se prav tako zmanjša možnost prehoda v mleko. Preučevane učinkovine so bile loratadin in njegovi metaboliti, terfenadin in metaboliti ter budezonid. Celokupna količina v mleku je bila majhna (manj kot 1%) in nadaljnje dojenje ni odsvetovano.

Metaboliti imajo običajno nižjo molekularno maso in če se dodatno še zmanjša vezava na proteine (na približno 70%), se prehod v mleko z enostavno difuzijo poveča.

Teoretično je možno iz farmakokinetičnih parametrov učinkovine pri materi, poznane količine mleka in koncentracije učinkovine v mleku, možno izračunati odmerek, ki ga prejme otrok in ga primerjati z materinim odmerkom. Praktičnega pomena v vsakdanji praksi pa ti izračuni nimajo, ker ne povedo dovolj o nivoju učinkovine v plazmi otroka in o samem učinku na otroka.

## **Regulatorni organi: Priporočila o raziskavah**

Izrednega pomena po sprostitvi novega zdravila na tržišče je farmakovigilanca (spremljanje in beleženje neželenih učinkov), s pomočjo katere odkrivamo potencialne teratogene pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilom.

Študije na brejih živalih imajo svoje omejitve, predvsem zaradi različne prepustnosti posteljic med vrstami, kar vpliva v največji meri na hidrofilne učinkovine. *In vitro* in *in vivo* raziskave

mehanizma prehoda preko posteljice pa ne kažejo vedno vpliva na plod. Pri *in vitro* študijah je uporabljena zrela posteljica, podatke je težko ekstrapolirati na prvo trimesečje. Podatki imajo številne pomanjkljivosti tudi pri *in vivo* (med porodom) raziskavah.

Regulatorni organi na področju registracij zdravil – EMEA v Evropi in FDA v ZDA, so zato pripravili priporočila o spremljanju izpostavljenosti zdravilom med nosečnostjo pri ljudeh. Priporočila navajajo potencialne vire podatkov o zdravilih med nosečnostjo pri ljudeh, hkrati pa svetujejo, katere podatke je nujno zbirati in na kakšen način.

Podatki izvirajo iz:

- **raziskav pred registracijo** (naključna vključitev nosečnice v študijo-le 1.trimester)-redko
- **raziskav po registraciji:**
  - spontana poročila o izpostavljenosti pri posameznih primerih (case reports)
  - povezave med podatki (record linkage)
  - podatki iz registrov: register napak ob rojstvu, register nosečnosti...
- **kliničnih študij:**
  - randomizirane klinične študije-v redkih primerih (npr. budezonid pri zdravljenju astme),
  - primerjalne opazovalne študije (comparative observational )
    - ❖ kohortne študije (cohort)--- prospektivno vključene nosečnice (preden je znan izid nosečnosti), podatki so ponovno zbrani eno leto po porodu.
    - ❖ študije primerov (case control)-večinoma retrospektivne študije (primerjava nosečnic s kongenitalno malformacijo ploda s kontrolno skupino in ocena obeh skupin glede na izpostavljenost dejavniku tveganja)

Spontana poročila o izpostavljenosti pri posameznih primerih služijo kot signal za morebitno teratogenost (primeri hipospadiji pri loratadinu) oziroma lahko nakazujejo verjetno varnost uporabe. (npr. budezonid pri doječih materah). Predstavljajo predvsem osnovo za primerjalne opazovalne študije, kjer zaradi večjega vzorca bolj gotovo postavimo zaključke o varnosti učinkovin. Metaanalize so pomembne zaradi večjega števila nosečnic, izpostavljenih določenemu zdravilu (npr. metaanaliza vseh študij antihistaminikov), njihova pomanjkljivost pa je predvsem pomanjkljivost podatkov zaradi retrospektivne analize. Randomizirane klinične študije so, kot rečeno, redke, a natančno načrtovane, podatki so zajeti prospektivno, vendar pa so izvedene na le izbrani populaciji nosečnic.

Raziskave prehoda učinkovin v materino mleko vključuje tudi farmakokinetične analize, običajno pa so izvedene na majhnem številu prostovoljk (red velikosti do nekaj 10).

## **Zaključek**

Farmakokinetični parametri iz raziskav na živalih in ljudeh, skupaj s podatki iz *in vitro* in *in vivo* študij služijo predvsem napovedovanju varnosti in učinkovitosti, vendar le v povezavi s farmakodinamiko, to je kliniko. Raziskave na brejih živalih pomenijo neko osnovo, vendar ne morejo nadomestiti podatkov na ljudeh. Farmakovigilanca je pri tako občutljivi skupini, kot so nosečnice in doječe matere nujna. Predvsem kot dragocen vir podatkov, kako se odločiti v krhkem razmerju med varnostjo za mater in/ali plod. Pri tem je vedno potrebno ovrednotiti zanesljivost in vrednost podatkov o učinkovitost in varnosti za mater in zarodek/plod/otroka.

**Tabela 1:** Učinkovine, ki se uporabljajo pri zdravljenju astme, alergijskega rinitisa in urtikarije, glede na velikost, vezavo na proteine, vodotopnost in sistemska biološka uporabnost.

	Učinkovina	Velikost	Vezava na proteine	Vodotopnost/ lipidotopnost	Sistemska biološka uporabnost
Antihistaminiki na H1	loratadin	389,2	98%	Netopen v vodi	
	Cetirizin	461,8	93%	Dobro topen v vodi	
	Feksofenadin	538,1	60-70%	Slabo topen v vodi	
	Desloratadin	310,8	75%	Netopen v vodi	
	levocetirizin	461,8	90%	Dobro topen v vodi	
antilevkotrieni	montelukast	608,2	99%		64%
	zafirlukast	575,5	99%		
kratkodelujoči $\beta$ 2 agonisti	salbutamol	239,3	10%	Delno topen v vodi	
	fenoterol	303,4		Topen v vodi	zanemarljiva
dolgodelujoči $\beta$ 2 agonisti	salmeterol	603,7		Netopen v vodi	zanemarljiva
	formoterol	804,9	50%	Slabo topen v vodi	46%
Inhalacijski kortikosteroidi	budezonid	430,5	90%	Netopen v vodi	10%
	beklometazon	521,0	Zmerno velika	Netopen v vodi	
	flutikazon	500,6	91%	Netopen v vodi	10-30% **
	ciklezonid	540,7	98%		50% *
Sistemska kortikosteroidi	metilprednizolon	374,5	40-90%	Netopen v vodi	
Ostalo	ciklosporin	1202,6	90%	Netopen v vodi	
	omalizumab				62%

\* za aktivni metabolit

\*\*glede na vnesen odmerek

### Viri in literatura:

1. EMEA: Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy. Need for post-authorisation data. EMEA/CHMP/313666/2005
2. Van der Aa E. M., Copius Peereboom-Stegeman J.H.J., Noordhoek J. et al: Mechanism of drug transfer across the human placenta. *Pharmacy World & Science* 1998; 20 (4): 139-148.
3. Devillier P., Roche N and Faisy C.: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Desloratadine, Fexofenadine and Levocetirizine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(4):217-230.
4. Bakhireva L.N. et al: Effect of Maternal Asthma and Gestational Asthma Therapy on Fetal Growth. *Journal of Asthma* 2007; 44: 71-76.
5. Geršak K., Bratanič B.: Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Pliva. Ljubljana 2005.
6. Martindale on line. Dostopano na: <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale>
7. BPZ on line: SMPC zdravil: Oxis, Pulmicort, Zyrtec, Xyzal, Medrol, Singulair, Xolair, Sandimum, Berotec, Serevent,....
8. Myllynen P.: In search of models for hepatic and placental pharmacokinetics, University of Oulu, 2003.
9. Hilbert J., Radwanski E., Melton B. et al: Excretion of Loratadine in Human Breast Milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 234-239.
10. Lucas D.B., Purdy C.Y., Scarim S.K. et al: Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:398-402.

## VPLIV ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE ALERGIJSKIH BOLEZNI NA PLOD

Ksenija Geršak

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Ko nosečnica toži o težjem dihanju in zadihanosti, njene težane niso nujno odsev fizioloških sprememb. Dispnea je lahko povezana z astmo, vnetji dihal in alergijami, vključno s pljučnim edemom in embolizmi. Z naraščanjem respiratornih težav narašča tudi uporaba zdravil.

V prispevku je opisano delovanje in uporaba nekaterih pripravkov za zdravljenje bolezni dihal v nosečnosti, po ATC in FDA klasifikaciji.

### 1. Bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2

Specifično delujejo na beta2 adrenergične receptorje in jih delimo v kratko in dolgodelujoče (tabela 1). Beta-2 agonisti povzročijo bronhodilatacijo. Vplivajo tudi na kontraktilno sposobnost uterusa v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti in lahko učinkujejo kot zaviralci prezgodnjega poroda. Veliki odmerki na koncu nosečnosti lahko preprečijo začetek normalnega poroda, ker inhibirajo vpliv prostaglandinov na gladkomišične celice miometrija.

Njihova absorpcija je majhna, prav tako tudi vezava na plazemske proteine. Izločajo se preko ledvic. Kratkodelujoči imajo razpolovni čas 3-6 ur, dolgodelujoči nad 12 ur. Vsi beta2 agonisti hitro prestopajo posteljico.

Tabela 1. Kratko in dolgo delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2. m – FDA kategorija po mnenju proizvajalca (manufacturer).

Kratkodelujoči agonisti	Faktor tveganja (FDA)	Dolgodelujoči agonisti	Faktor tveganja (FDA)
Fenoterol	B	Salmeterol	Cm
Salbutamol = albuterol	Cm	Formoterol	C
Metaproterenol	Cm		
Terbutalin	Bm		

Bronhoselektivni beta2 agonisti veljajo za varne učinkovine za uporabo med nosečnostjo in ne zvečujejo incidence prirojenih razvojnih nepravilnosti.

Največ je zbranih podatkov za salbutamol, metaproterenol in terbutalin. Podatki o delovanju dolgodelujočih agonistov salmeterola in formoterol so omejeni.

**Salbutamol** (Ventolin) doseže v plodovi krvi 2,8-3% koncentracije, ki je v materini krvi. Nekatere reproduktivne študije na živalih so pokazale zvečano incidenco razcepa nega že pri odmerkih, ki so bili manjši od 0,4-kratnega maksimalnega dovoljenega peroralnega odmerka za človeka. Kranioshize pa so se pojavile šele pri 78-kratne prekoračitvi dovoljenega odmerka. Klasične analize šestih prirojenih nepravilnosti (kardiovaskularne nepravilnosti, zajčja ustnica, spina bifida, redukcije udov, hipospadija) niso pokazane odstopanj od pojavnosti v splošni populaciji z izjemo polidaktilije.

Salbutamol lahko zveča plodovo srčno frekvenco nad 160 utripov/minuto. Zaradi fiziološko spremenjenega metabolizma glukoze se lahko pokaže prehodna hiperglikemija in hiperinsulinemija. Koncentracije inzulina so dva-krat zvečane tudi v popkovnični krvi ploda pri porodu, neodvisno od trajanja uporabe učinkovine pri materi, gestacijske starosti ploda ali njegove porodne teže.

Ugodni učinek salbutamola je zmanjšanje incidence neonatalnega distres sindroma, podobno kot velja za ostale bronhoselektivne beta2 agoniste.

Zaenkrat ni dostopnih podatkov o uporabi salbutamola med dojenjem. Podobno kot za terbutalin im metaproterenol velja, da ni kontraindikacij za njegovo uporabo. Lahko pa se učinek pri novorojenčkih pokaže v obliki tremorja, tahikardije, hipoglikemije in hipokaliemije. Tahikardije so opisane predvsem pri jemanju večjih odmerkov salbutamola. Srčna frekvenca se stabilizira takoj po izločitvi učinkovine iz novorojenčkovega telesa.

**Salmeterol** (Serevent) deluje lokalno in serumske koncentracije so zelo majhne ali celo nemerljive. Študije na živalih so pokazale teratogen učinek pri 20-kratnem maksimalnem dovoljenem odmerku za človeka. Pri peroralni uporabi se je učinkovina kopičila v tkivu dojk, placenti in v zarodkih, kjer je dosegla največje koncentracije 6 ur po odmerku. Pri človeku ni znano ali prehaja skozi posteljico, vendar je zaradi majhne molekularne mase prehod mogoč. Zaenkrat ni dostopnih podatkov o uporabi salmeterola med dojenjem. Pri peroralni uporabi pri živalih se izloča v mleko.

Tudi za **formoterol** (Atimos, Oxys) velja, da študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka pri peroralni in inhalacijski aplikaciji v odmerkih, ki so bili 1000-krat večji od maksimalnega dovoljenega odmerka za človeka 1 mg/m<sup>2</sup>.

V nam dostopni literaturi in ustreznih teratogenih bazah ni natančnejših podatkov o varnosti njegove uporabe v nosečnosti.

Zaenkrat tudi ni dostopnih podatkov o uporabi formoterola med dojenjem.

**Priporočilo (ENTIS - European Network of Teratology Information Services, ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists):**

Zdravilo izbire v nosečnosti so kratkodelujoči beta2 agonisti (salbutamol). Inhalacijska farmacevtska oblika ima prednost pred drugimi (per os, intravenska).

Če je mogoče, se izognemo uporabi salmeterola, dokler ni dostopnih več zanesljivih podatkov o možnem škodljivem učinkovanju na plod.

## 2. Selektivni imunosupresiv ciklosporin

**Ciklosporin** (Sandimmun) (faktor tveganja FDA: **Cm**) je antibiotik, ki je fetotoksičen za breje živali pri odmerkih 25 mg/kg/dan, nima pa teratogenega delovanja. Prehaja skozi placento in razmerje med koncentracijo v plodovi in materini krvi je med 0,35 in 0,6.

Zaekrat niso opisani primeri teratogenega delovanja pri človeku pri odmerkih 260-550 mg/dan.

Zaradi osnovnega delovanja učinkovina vpliva tudi na rast, zato je zvečana incidenca intrauterinega zastoja v rasti ploda. Meta analize so pokazale značilno nižjo porodno težo novorojenčkov, ni pa zvečana pojavnost prezgodnjega poroda.

Ciklosporin se izloča v materino mleko, razmerje koncentracij med mlekom in materino krvjo je 0,17 do 0,45.

Mnenja o vplivu na imunski sistem novorojenčka in dojenčka (B in T limfociti) so si nasprotujoča. Ker kronična imunosupresivna terapija zvečuje tveganje za razvoj tumorskega tkiva, je lahko zvečano tveganje tudi pri izpostavljenem plodu.

**Priporočilo (ENTIS, AAP – American Academy of Pediatrics):**

Ciklosporin nima znanega teratogenega delovanja, priporoča pa se daljše sledenje otrok, če so bili izpostavljeni učinkovini celotno nosečnost.

Ciklosporin vpliva na celični metabolizem dojenih otrok in je zato potencialno toksičen.

### 3. Sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni

**Teofilin** (Teolin) (faktor tveganja FDA: **Cm**) je metilksantin s protivnetnim in imunomodulatorskim delovanjem. Inhibira encim fosfodiesterazo in zvečuje intracelularno koncentracijo cikličnega ATP, ki relaksira gladke mišične celice v dihalnih poteh in pulmonalnih žilah. Razgrajujejo ga jetra, izloča pa se z urinom. Razpolovni čas pri odraslem je 5 ur.

Med nosečnostjo je vezava teofilina na plazemske beljakovine zmanjšana, zato je koncentracija proste učinkovine večja. Izločanje se zmanjša za 25-50% v zadnji tretjini nosečnosti, kar zahteva prilagoditev dnevnega odmerka. Smiselno je nadziranje serumske koncentracije učinkovine. Priporočena koncentracija za nosečnice je 8-12 mikrog/ml. Obstajajo nasprotujoča mnenja o teratogenem delovanju na plod.

Teofilin prehaja skozi placento in se metabolizira v plodovih jetrih. Razpolovni čas v plodu je podaljšan na 10-16 ur, pri prezgodaj rojenih novorojenčkih pa na več kot 30 ur, kar lahko vodi v toksične serumske koncentracije. Učinkovina vpliva na zmanjšanje dihalnih gibov ploda, zvečana je pojavnost zlatenice in znakov razdražljivosti pri novorojenčku (bruhanje, nemir, motnje srčnega ritma in cianoza).

**Priporočilo (ENTIS):**

Teofilin je zdravilo druge izbire in se lahko uporablja v primerih, ko z bronhoselektivnimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in z glukokortikoidi ne uspemo zadovoljivo kontrolirati astme.

**Budezonid** (Pulmicort) (faktor tveganja FDA: **Bm/Cm**), **flutikazon** (Flixotide) (faktor tveganja FDA: **C**) in **beklometazon** (faktor tveganja FDA: **Cm**) so inhalacijski glukokortikoidi z zelo majhnim sistemskim učinkom na nosečnico, če jih uporablja v priporočenih odmerkih.

Poskusi na brejih živalih so pokazali, da je budesonid v 10-kratnih maksimalnih dovoljenih odmerkih za človeka embriotoksičen in teratogen (razcep neba, mikrognatija, motnje osifikacije, agenezija timusa). Pojavnost razcepa ustnega neba je mejno povečana pri človeku, kar velja predvsem za sistemsko uporabo. Nekoliko zvečano tveganje nad splošno populacijo je opisano tudi za nepravilnosti v razvoju srca.

Retrospektivne postmarketinške raziskave so pokazale škodljivi učinek budesonida na plod pri dnevnem inhalacijskem odmerku 1600 mikrog, v prvem trimesečju nosečnosti.

Pri sistemskem zdravljenju se uporablja prednizolon (**metilprednizolon**) (faktor tveganja FDA: **C; D** za prvo trimesečje), **betametazon** (faktor tveganja FDA: **C; D** za prvo trimesečje) in **deksametazon** (faktor tveganja FDA: **C; D** za prvo trimesečje). Prednizolon inaktivirajo

encimi placente, kar pa ne velja za betametazon in deksametazon. Tako je koncentracija prednizolona v plodovi krvi 10% vrednosti v materini, betametazona 30% in deksametazona 100% koncentracije v materini krvi.

Domneve, da glukokortikoidi motijo dozorevanje centralnega živčnega sistema, niso bile potrjene.

Poskusi na živalih so pokazali, da je pri sistemski uporabi zmanjšana porodna teža, teža posteljice, timusa in nadledvične žleze, zvečana pa teža jeter.

Zaenkrat ni dostopnih podatkov, ali se inhalacijski glukokortikoidi izločajo v materinem mleku, kar pa ne velja za sistemsko uporabo. Prednizolon je prisoten v mleku v zelo majhnih koncentracijah. Enako pričakujemo tudi za druge glukokortikoide zaradi njihove majhne molekulske mase.

#### **Priporočilo (ENTIS, ACOG):**

Inhalacijski glukokortikoidi so zdravilo izbora za zdravljenje astme pri nosečnicah, vendar ne v prvem trimesečju nosečnosti.

Maksimalni dnevni odmerek beklometazona v nosečnosti je 1000 mikrog.

Sistemska uporaba glukokortikoidov in njegovih metabolitov je indicirana pri akutnih poslabšanjih osnovne bolezni ali zelo hudih oblikah. Sistemsko zdravljenje z večjimi odmerki (več kot 15 mg prednisona/dan), daljši čas (nekaj mesecev) lahko vodi v intrauterini zastoj rasti ploda. Zato je nujen nadzor plodove rasti.

#### **4. Antagonisti levkotrienskih receptorjev**

Med antagoniste levkotrienskih receptorjem spadata **montelukast** (Singulair, Monkasta) (faktor tveganja FDA: **Bm**) in **zafirlukast** (Accolate) (faktorja tveganja FDA: **Bm**).

Poskusi na živalih niso pokazali teratogenega delovanja tudi pri odmerkih 300-krat večjih od dovoljenih pri človeku. Prehod skozi placento ni poznan, ker pa ima majhno molekulsko maso, ga lahko pričakujemo.

Izločanje v mleko je bilo dokazano pri podganah in ga zaradi velikosti molekule pričakujemo tudi v materinem mleku.

#### **Priporočilo (ACOG, Reprotox):**

Montelukast lahko jemljejo tiste bolnice za katere je znano, da je učinkovina imela bistveni vpliv na izboljšanje bolezni že pred nosečnostjo (priporočeni dnevni odmerek 10 mg).

Maksimalni dovoljeni odmerek zafirlukasta je 1 mg/kg/dan (priporočeni dnevni odmerek 20 mg).

#### **5. Antitusiki**

Kot samostojen ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami se največ uporablja **kodein** (faktor tveganja FDA: **C; D** pri daljši uporabi in večjih odmerkih ob terminu poroda). Zaenkrat ni dokazanega škodljivega delovanja na plod, le blago splošno povečanje deleža nepravilnosti v primerjavi s splošno populacijo (4,9%). Klasične analize šestih prirojnih nepravilnosti (kardiovaskularne nepravilnosti, zajčja ustnica, spina bifida, redukcije udov, polidaktilija, hipospadija) niso pokazane specifičnih odstopanj od pojavnosti v splošni populaciji.



Če ga nosečnica uporablja dalj časa (več kot 2 tedna vsak dan) ali v večjih odmerkih (nad 90 mg/dan) do poroda, lahko pričakujemo motnje adaptacije novorojenčka (depresija dihanja), lahko se pojavijo tudi znaki odtegnitvenega sindroma.

V nam dostopni literaturi in ustreznih teratogenih bazah ni podatkov o varnosti uporabe **butamirata** (Panatus, Sinecod) in **folkodina** (Pholcodin) v nosečnosti.

#### **Priporočilo (ENTIS):**

Ob ustrezni indikaciji, nosečnica lahko jemlje kodein v vseh treh trimesečjih nosečnosti. Zahteva se previdnost pri večjih odmerkih v zadnji tretjini nosečnosti oz. do termina poroda zaradi vpliva na novorojenčka.

## **6. Mukolitiki**

**Acetilcistein** (Fluimukan) (faktor tveganja FDA: **Cm**) je derivat aminokislina L-cisteina in se lahko uporablja tudi kot antidot pri zastrupitvi s paracetamolom. Poskusi na brejih živaljih niso pokazali teratogenega ali fetotoksičnega delovanja. Prehaja skozi placento in doseže vrednosti, ki so enake koncentracijam v materini krvi.

Zaenkrat ni dostopnih podatkov o uporabi acetilcisteina med dojenjem, vendar ga zaradi majhne molekulske mase pričakujemo v materinem mleku.

**Ambroksol** (Solvolan) (nima FDA faktorja tveganja) je metabolit **bromheksina** (Bisolvon). V preteklosti se je uporabljal kot preventivno sredstvo pri neonatalnem distress sindromu. V nam dostopni literaturi in ustreznih teratogenih bazah ni podatkov o škodljivem delovanju obeh učinkovin na plod ali na nosečnico.

## **7. Ekspektoransi**

Podatki o škodljivem učinku **gvaifenezina** (Vaposirup) so zelo omejeni. Le v eni študiji se je pokazala zvečana pojavnost ingvinalne hernije pri jemanju učinkovine v prvem trimesečju nosečnosti.

Podatki o uporabi med dojenjem niso dostopni.

## **8. Anti IgE protitelesa**

**Omalizumab** (Xolair) (faktor tveganja FDA: **B**) so monoklonska protitelesa za IgE receptorje. Poskusi na nosečih opicah, z odmerki 2-5-krat večjimi od priporočenega dnevnega odmerka za človeka, niso pokazali škodljivega delovanja. Izloča se v mleko, pri opicah ni bil opisan škodljiv vpliv na potomstvo.

Zaenkrat v nam dostopni literaturi in ustreznih teratogenih bazah ni nobenih podatkov o njegovi uporabi v nosečnosti.

## **9. Adrenalin**

Pri uporabi **adrenalina** (faktor tveganja FDA: **C**) v prvem trimesečju nosečnosti je zvečana pojavnost major in minor prirojenih napak. Vendar so nepravilnosti lahko povezane z urgentnimi stanji, ki so pri nosečnicah zahtevala uporabo adrenalina.

Teoretično zmanjša pretok krvi skozi uterus. Hitro prehaja skozi placento, vendar se hkrati inaktivira.

Eno uro trajajoča hipotenzija pri alergični reakciji, kljub intravenozni uporabi adrenalina (1,5 ml v raztopini 1:1000), lahko privede do hipoksije ploda in intrakranialnih krvavitev. Tudi pri živalih je bilo dokazano, da je zmerna hipoksemija (ena do pet ur) v času organogeneze povezana z različnimi razvojnimi nepravilnostmi, ki so bile odvisne od embrionalne starosti zarodka v času poskusa.

Asistolija, ki je daljša od 4 minut zahteva pri viabilnem plodu takojšnji carski rez. Vsaka dodatna minuto zvečuje škodljivi vpliv na plod. Pri trajanju več kot 25 minut je možnost preživetja ploda brez nevroloških posledic manjša od 25 %.

Škodljivi vplivi pri dojenju niso poznani.

#### **Priporočilo (ENTIS):**

Uporaba adrenalina v nosečnosti je omejena na urgentna stanja matere in ni indikacija za prekinitev nosečnosti.

## **10. Antihistaminiki**

**Klemastin** (Tavegyl) (faktor tveganja FDA: **Bm**) je aminoalkileter. Zaenkrat ni opisanega škodljivega učinka na plod. Klasične analize šestih prirojenih nepravilnosti (kardiovaskularne nepravilnosti, zajčja ustnica, spina bifida, redukcije udov, polidaktilija, hipospadija) niso pokazane specifičnih odstopanj od pojavnosti v splošni populaciji.

Pri uporabi zadnje 2 tedna pred porodom je opisan retrolentalna fibroplazija pri nedonošenčkih.

Izloča se v materino mleko in doseže 25-50% koncentracije, ki je v materini krvi. Lahko povzroči nespečnost, razdražljivost in jokavost dojenčka pri odmerku 1mg/2x/dan.

**Dimetinden** (Fenistil) (faktor tveganja FDA: **B**) je substituirani alkilamin. Zaenkrat ni opisanega škodljivega učinka na plod. Poskusi na živalih niso pokazali teratogenega ali fetotoksičnega delovanja tudi pri odmerkih 200 mg/kg/dan.

V mleko se izloča v zelo majhnih koncentracijah.

**Cetirizin** (Zyrtec, Letizen, Cetirizon Lek) (faktor tveganja FDA: **Bm**) je derivat piperazina. Poskusi na živalih niso pokazali teratogenega delovanja tudi pri odmerkih 220-krat večjih od maksimalno dovoljenih pri človeku.

Podatki o uporabi med dojenjem niso dostopni vendar ga zaradi majhne molekulske mase pričakujemo v materinem mleku. Pri poskusih na živalih se je izločal v mleko v 3%.

**Feksofenadin** (Telfast, Feksofenadin Merck) (faktor tveganja FDA: **Cm**) v odmerkih 60 mg/dan povzroča pri živalih slabšo implatacijo in zveča število zelo zgodnjih splavov.

Zaenkrat ni opisanega škodljivega učinka na plod. Pri človeku ni znano ali prehaja skozi posteljico, vendar je zaradi majhne molekularne mase prehod mogoč.

Podatki o uporabi med dojenjem zaenkrat niso dostopni.

Poskusi na živalih z **loratadinom** (Claritine, Flonidan, Rinolan) (faktor tveganja FDA: **Bm**) niso pokazali teratogenega delovanja tudi pri odmerkih 150-krat večjih od maksimalno

dovoljenih pri človeku. Ni znano ali prehaja skozi posteljico. Pri dnevnem odmerku 10 mg analize šestih prirojenih nepravilnosti (kardiovaskularne nepravilnosti, zajčja ustnica, spina bifida, redukcije udov, polidaktilija, hipospadija) niso pokazane specifičnih odstopanj od pojavnosti v splošni populaciji.

Loratadin in njegov metabolit se izločata v materino mleko in dosežeta maksimalne koncentracije 2 uri po zaužitju. Vendar so koncentracije v mleku zelo majhne, pod 1%.

**Dezloratadin** (Aerius) (faktor tveganja FDA: C) je metabolit loratadina. Zaenkrat v nam dostopni literaturi in ustreznih teratogenih bazah ni podatkov o uporabi v nosečnosti. Poskusi na živalih pri odmerkih nad 200-krat večjih od priporočljivih za človeka, so pokazali vpliv na implantacijo in zvečano splavnost.

Učinkovina naj bi prehajala v mleko.

**Priporočilo (ENTIS, FDA):** Glede na številne študije ima prednost uporaba antihistaminikov prve generacije v prvem trimesečju nosečnosti (klorfeniramin, tripelenamin, dimenhidrinat in klemastin). Najustreznejša zamenjava sta cetirizin in loratadin iz druge generacije.

## Literatura

11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005.
12. Koren G. *Mateernal-Fetal Toxicology*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001.
13. Cunningham FG, MacDonald PC, Leveno KJ, Gant NF, Gilstrap III LC. *Williams Obstetrics*, 23rd edition. London: Prentice Hall International, 2005.
14. Curran JS, Barness LA. Nutrition. Breast-Feeding. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 150-4.
15. The Internet Drug Index. <http://www.rxlist.com> [2.april 2009]
16. Reprotox - An Information System on Environmental Hazards to Human reproduction and Development. <http://www.reprotox.org> [2.april 2009]
17. The American College of Obstetricians and Gynecologists /Publications/. <http://www.acog.org/> [2.april 2009]

## 11. NOVO NASTALA DISPNEJA PRI NOSEČNICI: DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Katarina Osolnik

Bolnišnica Golnik-Klinika za pljučne bolezni in alergijo

### UVOD

Pojem dispneje označuje neprijeten občutek neprimerno povečanega napora pri dihanju(1). Dispneja je nespecifičen simptom, ki se lahko pojavi pri boleznih pljuč, prsnega koša, plevre, trebušne prepone, zgornjih dihal, srca. Pojavlja se tudi pri obolenjih živčevja, prebavil in mišičja, ledvic, revmatskih, krvnih in psihiatričnih boleznih.

Diagnostični pristop k nosečnici z dispnejo se v osnovi ne razlikuje od pristopa k diagnostiki dispneje pri ostalih bolnikih (2), pomembne razlike pa so v izboru in zaporedju uporabljenih diagnostičnih postopkov glede na škodljive biološke učinke sevanja za razvijajoči se zarodek (3), možne zaplete posameznih diagnostičnih testov (metaholinski test) in njihovo problematično interpretacijo zaradi posebnosti imunskega statusa v nosečnosti (prick testi). V nosečnosti pride do normalnih fizioloških sprememb respiracije: poveča se dihalni volumen, minutna ventilacija, alveolo-arterijski gradient, parcialni tlak kisika, pH je v normalnem območju ali malo zvišan (respiracijska alkalozna), normalna frekvenca dihanja ostane nespremenjena. Zmanjšajo se funkcionalna rezidualna kapaciteta, rezidualni volumen, difuzijska kapaciteta za CO in parcialni tlak CO<sub>2</sub> (4).

### DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

#### Anamneza:

Za čim hitrejšo postavitev pravilne diagnoze je potrebna natančna anamneza s posebnim poudarkom na prejšnjih boleznih.

Obravnava nosečnice z novo nastalo dispnejo in podatkom o že postavljeni diagnozi bolezni, ki se lahko manifestira z dispnejo, nas bo takoj usmerila v postopke, ki bodo po najkrajši poti (v smislu potrjevanja ali izključevanja) vodili k pravilni diagnozi.

Primer: pri nosečnici z znano diagnozo astme, ki je pred zanositvijo še opustila zdravljenje astme in je pred kratkim prebolevala virusni infekt zgornjih dihalnih poti, je ob pojavu dispneje na prvem mestu diferencialne diagnoze poslabšanje že poznane, vendar ne primerno vodene astme, ki sta ga povzročili opustitev zdravljenja in virusna okužba.

Podatek o odsotnosti kakršnihkoli bolezni v preteklosti, ki ga glede na mlado populacijo lahko pričakujemo v anamnezi, pušča odprti dve možnosti: da gre pri bolnici z dispnejo za popolnoma novo dogajanje ali pa za prvo manifestacijo do tedaj še neprepoznane bolezni.

Dispnejo najpogosteje spremljajo: kašelj, bolečina v prsnem košu (plevralna, vaskularna), izmeček, hripavost, piskanje.

Bistven podatek, ki ga iz anamneze moramo dobiti je hitrost nastanka dispneje: pri akutni dispneji je na prvem mestu vzdrževanje in nadzor vitalnih funkcij.

Sočasno z jemanjem anamneze je potrebno oceniti stanje ogroženosti pacientke: preveriti ali so dihalna pota prosta, avskultirati in perkutirati prsni koš in pljuča, opazovati dihalne gibe, izmeriti vitalne znake in saturacijo s kisikom, opredeliti srčni ritem in oceniti stanje zavesti. Če na podlagi preverjanja vitalnih znakov ugotovimo, da je bolnica prizadeta (spremenjena zavest, hipotenzija, cianoza, tahipnoa nad 40/min, paradokсна dihanje, stridor, motnje srčnega ritma) je potrebna takojšnja urgentna napotitev v bolnišnico.

Akutno dispnejo povzročajo:

okužbe spodnjih, redkeje zgornjih dihal, spremljane z zvišano telesno temperaturo, kašljem, pri plevropnevmonijah tudi s plevritično bolečino,

poslabšanja astme,  
pljučni embolizmi,  
pnevmotoraks,  
disfunkcija glasilk,  
aspiracija,  
akutni srčni dogodek.

### **Klinični status**

Inspekcija, perkusija in avskultacija morajo biti pri nosečnici še posebej skrbno opravljene, ker lahko v veliki meri nadomestijo, pri drugih bolnikih sicer rutinske postopke (kot npr. rentgensko sliko pljuč). Ugotovljeno piskanje nad pljuči, spremljano z dihanjem s pomožno muskulaturo nas usmerja v diagnostiko astme, lokalizirano enostransko pokanje, spremljano s plevritično bolečino in zvišano temperaturo kaže na plevropnevmonijo.

### **Laboratorijske preiskave**

**EKG:** normalen izvid z veliko verjetnostjo izključi srčno bolezen kot vzrok dispneje.

**Kompletna krvna slika:** izključi anemijo kot možen vzrok dispneje, zvišane vrednosti levkocitov in pomik v smer nezrelih celic v diferencialni krvni sliki kažejo na možnost okužbe.

**CRP:** njegova nizka vrednost z veliko verjetnostjo izključi okužbo, zmerno zvišane vrednosti govorijo za virusne okužbe, visoke vrednosti za bakterijsko naravo okužbe.

**Elektroliti, retenti, glukoza in hepatogram:** pokažejo možno sočasno prizadetost drugih organov in nas usmerjajo v dodatne diagnostične preiskave.

**D-dimer:** plazemske vrednosti D-dimera med nosečnostjo sicer fiziološko porastejo, vendar ima 50% nosečnic v 20. tednu nosečnosti normalno vrednost. Normalna vrednost D-dimera v nosečnosti ima enako izključitveno vrednost za pljučne embolizme kot pri drugi populaciji s sumom na pljučno embolijo. Določitev D-dimera je po priporočilih Evropskega kardiološkega združenja v smernicah za diagnostiko in zdravljenje akutne pljučne embolije 2008 smiselna, čeprav obstaja nekoliko nižja verjetnost pridobitve normalnega izvida, vse z namenom, da se po nepotrebnem ne izpostavlja zarodka sevanju (5) zaradi indikacije za angio-CT ob sumu na pljučno embolijo.

**Pro-BNP:** natriuretični peptidi se izločajo v ventriklih zaradi tlačne ali volumske obremenitve. Nizka vrednost pro-BNP je pri bolnikih z dispnejo najmočnejši izključitveni dejavnik akutne dekompenzacije srca (6).

**Plinska analiza arterijske krvi** je nujna, če je saturacija izmerjena z oksimetrijo 92% ali manj. Omogoča opredelitev parcialnih tlakov kisika in ogljikovega dioksida v krvi in acidobaznega statusa. V tretjem trimestru mora biti meritev oksimetrije in odvzem PAAK v sedečem položaju, ker je v ležečem lahko pO<sub>2</sub> nižji (7).

Na podlagi teh ugotovitev izdelamo delovno diagnozo in, v kolikor le-ta zadostuje za začetek zdravljenja, tudi začnemo zdraviti.

Pri kriterijih za sprejem v bolnišnico je treba upoštevati nosečnost kot pomemben dejavnik v smislu nižanja kriterijev za sprejem v bolnišnico (8).

Za primer: dispneja nastala sočasno z zvišano temperaturo, kašljem, gnojno ekspektoracijo, ob avskultatorno ugotovljenem enostranskem inspiratornem pokanju in ob laboratorijskih izvidih, ki govorijo za akutno okužbo (levkocitoza s pomikom v levo, visok CRP) zadostujejo za diagnozo pljučnice in uvedbo ustrezne antibiotične terapije. Rentgensko slikanje pljuč (ki je še vedno zlati standard diagnoze pljučnice) bomo pri nosečnici izpustili, vendar jo, če se bomo odločili za ambulantno zdravljenje, naročili za kontrolni pregled najkasneje čez 48 ur, da bomo lahko preverili učinkovitost zdravljenja. V primeru nezadovoljivega izboljšanja je

potrebna hospitalizacija in obravnava na nivoju, ki omogoča ultrazvočni pregled pljuč in prsnega koša in kompetentno odloča o potrebnosti rentgenskega slikanja in dodatnih diagnostičnih preiskav.

**Spirometrija** je nujna preiskava ob sumu na obstrukcijo v dihalnih poteh. Ob izmerjeni obstrukciji v dihalnih poteh in pozitivnem bronhodilatatornem testu je diagnoza astme potrjena. Če s spirometrijo ne izmerimo obstrukcije pač pa normalne volumne, se ob klinični sliki sumljivi za astmo, v nosečnosti ne odločamo za metaholinski test. V pomoč nam je lahko meritev NO v izdihanem zraku.

Ob s spirometrijo izmerjeni restrikciji in znižani difuzijski kapaciteti za CO (več kot je v nosečnosti pričakovano) se mora naša pozornost usmeriti v možno intersticijsko pljučno prizadetost (atipične pljučnice, idiopatske intersticijske pljučnice, preobčutljivostni pnevmonitis, prizadetost pljuč pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih, sarkoidoza, v nosečnosti manj verjetna, vendar možna prizadetost pljuč zaradi jemanja zdravil). Ob sumu na pljučno embolijo in pnevmotoraks je spirometrija kontraindicirana.

**Ultrazvočni pregled prsnega koša** in pljuč omogoča natančno lokalizacijo plevralnega izliva, pljučnice, pnevmotoraksa, atelektaze pljuč, oceno gibljivosti prepone.

**Ultrazvočni pregled srca** omogoča kvalitativno in kvantitativno oceno desnega in levega srca, neinvazivno oceno centralnega venskega pritiska, oceno stopnje trikuspidalne insuficience in oceno sistoličnega tlaka v D pljučni arteriji.

Ob sumu na vzrok dispneje v zgornjih dihalnih poteh je, v kolikor zapore v zgornjih dihalih ne moremo pojasniti z ugotovljeno alergijo in je tosmerno zdravljenje neuspešno, indiciran **otorinolaringološki pregled**. Najpogostejši vzrok je rinitis (alergijski, vazomotorni), ki je v nosečnosti prisoten pri tretjini vseh nosečnic. V diagnostiki etiologije rinitisa uporabimo in vitro teste (sIg E), v pomoč nam je lahko tudi citološki pregled nosnega izpirka. Kožne prick-teste, ki sicer niso kontraindicirani, zaradi možne, vendar ekstremno redke, anafilaktične reakcije na prick-teste, odložimo na čas po porodu. Če se za teste odločimo je pri njihovem vrednotenju potrebno upoštevati nosečnost kot imunološko posebno stanje in ugotovitve preveriti ponovno po porodu (8).

### **Diagnostika ob sumu na pljučne embolizme**

Incidenca pljučne embolije v nosečnosti je med 0,3 in 1 na 1000 porodov (večji riziko je v poporodnem obdobju, še zlasti po porodu s carskim rezom) (9). Klinična slika pljučne embolije v nosečnosti se ne razlikuje od klinične slike pri drugih populacijah bolnikov. Dispneja je poleg torakalne bolečine, ki je lahko plevritična ali substernalna, kašlja, hemoptiz in sinkope vodilen simptom. Za pljučno embolijo velja, da simptomi in klinični znaki, skupaj z laboratorijskimi testi, ne omogočajo izključitve ali potrditve diagnoze pljučne embolije pač pa omogočijo razvrstitev bolnikov v verjetnostne kategorije.

Pri nosečnicah z zvišano koncentracijo D-dimera in simptomatiko na novo nastale dispneje je **ultrazvočni pregled ven spodnjih okončin ob sumu na pljučno embolijo** prva preiskava. V primeru pozitivnega izvida je vzrok za antikoagulantno zdravljenje brez dodatnih preiskav, ki bi potrdile ali ovrgle pljučno embolijo(5). Če je ultrazvočni pregled ven

spodnjih okončin negativen se diagnostika ob močnem kliničnem sumu na pljučno embolijo nadaljuje. Riziko izpostavitve zarodka in nosečnice antikoagulantnemu zdravljenju v primeru nepotrjene diagnoze in nevarnost neugotovitve potencialno življenje ogrožujoče diagnoze pljučne embolije, odtehtata nevarnost izpostavitve zarodka ionizirajočemu sevanju.

Potencialni biološki učinki sevanja na razvijajoči se zarodek lahko povzročajo prenatalno umrljivost, malformacije organov, mentalno zaostalost in raka v otroštvu. Riziko vsakega od naštetih učinkov je odvisen od gestacijske starosti v času izpostavljenosti sevanju, reparacijskih mehanizmov zarodkovih celic in višine absorbirane doze sevanja. Primerjava višine absorbiranih doz, ki povzročijo zgoraj navedene učinke, z višinami doz sevanja pri običajnih radioloških pregledih, podpirajo zaključke, da rentgenske in nuklearne preiskave, ki bi lahko dodale bistveno diagnostično informacijo, pri nosečnicah ne smejo biti vnaprej izključene. Ob upoštevanju dejstva, da morajo biti doze sevanja čim nižje (3).

**CT angiografija** v prvem in drugem tromesečju nosečnosti zarodek obremeni manj od perfuzijske scintigrafije in je v tem času diagnostična metoda izbora. V tretjem tromesečju je obremenitev perfuzijske scintigrafije enaka kot CT angiografije.

Ventilacijska scintigrafija ne doprinese pomembnih podatkov v diagnostiki ob pomembno večji obremenitvi s sevanjem za zarodek in zato ni indicirana.

Pljučna angiografija ni indicirana ker pomeni bistveno večjo obremenitev z ionizirajočim sevanjem za zarodek (5).

## Literatura

- 1) Kocijančič A.: Klinična preiskava, Ljubljana 2000.
- 2) Šifrer F.: Algoritem obravnave dispneje: Simpozij o dispneji, Združenje pnevmologov Slovenije, Moravske toplice 2008.
- 3) Mc Collough C. Et al: Radiation Exposure and Pregnancy: When Should We Be Concerned? RadioGraphics 2007;27:909-918.
- 4) Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, Weiss JW, Johnson TS. Pregnancy and the lung. Am Rev Respir Dis. 1980;121:559-581.
- 5) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2008;29:2276-2315.
- 6) Mueller C et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med 2002;347:161-167.
- 7) Ang CT et al: Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. Br Med J 1969;4:201-203.
- 8) Pali-Schoell I et al: Asthma and Allergic Diseases in Pregnancy. WAO Journal. 2009;2:26-36.
- 9) Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1991;18:345-370.

## VODENJE ASTME IN NOSEČNOST

Sabina Škrbat Kristan

Bolnišnica Golnik - Klinika za pljučne bolezni in alergijo

### UVOD

Astma sodi med najpogostejše bolezni respiratornega sistema med nosečnostjo. Ocenjujejo, da astma zapleta potek 4-8% nosečnosti (1). Raziskave kažejo, da neurejena astma pri nosečnici vodi v prezgodnji porod in nizko porodno težo pri otroku ter arterijsko hipertenzijo, preeklampsijo, oligohidramnijo, uterino hemoragijo ter zveča odstotek porodov s carskim rezom (2-4).

Med nosečnostjo se astma zavzame pravilo tretjin: pri eni tretjini nosečnic se izboljša, pri eni tretjini ostane nespremenjena, pri eni tretjini pa postane težje vodljiva (5). Večina poslabšanj astme se zgodi med 24-36 tednom nosečnosti, čeprav so povečani simptomi v zadnjih 4 tednih nosečnosti in med porodom redki. V prvih treh mesecih po porodu se pri 75% žensk, aktivnost astme vrne na stopnjo aktivnosti pred nosečnostjo.

### PRISTOP K ODRASLEMU BOLNIKU Z ASTMO (POVZETO PO SLOVENSКИH SMERNICAH)

V stališču (6) ne spodbujamo več rabe pojma »teže perzistentne astme«, ki je slabo definiran ter časovno pretirano variabilen. Vodenje perzistentne astme priporočamo po »stopnji urejenosti«.

Tabela 1. Ocenitev urejenosti trajne astme. Stopnjo urejenosti astme opredelimo po najslabšem parametru.

	simptomi ali raba olajševalca	poslabšanja astme	astma ob naporu	Nočna astma	FEV1 in/ali PEF	variabilnost PEF	Zavzetost za prejetanje preprečevalcev#	Obvladovan je tehnike vdihovalnik	Zavzetost za nefarmakološke ukrepe#	Asthma control test	ENO* ppb	EOS* (%)
UREJENA	Izjemoma ( $\leq 2x$ tedensko)	izjemoma	izjemoma	izjemoma	norm	pod 20%	popolna	popolno	popolna	25	< 25	$\leq 2$
DELNO UREJENA	3-6x tedensko	redka	redko	več kot 2-krat na mesec	60-80%	20-30%	precejšnja	precejšnje	precejšnja	20-24	25-50	$\geq 3$
NEUREJENA	vsak dan	pogosta,	Pogosto, pri majhnih naporih	več kot 1-krat na teden	< 60%	> 30%	delna	delno	delna	<19	>50	$\geq 3$

ENO- koncentracija izdihanega NO, EOS- odstotek eozinofilcev v induciranim sputumu.

#: Kriteriji sodelovanja bolnika pri zdravljenju. Ti kriteriji ne merijo neposredno urejenosti astme, so pa ključno orodje za doseg in vzdrževanje urejenosti bolezni.

\*ENO in EOS še nista rutinsko merjenja parametra, zato sta v tabeli le kot opciji.

*Splošna navodila za zdravljenje na novo odkrite astme*. Ob kliničnem sumu na trajno astmo moramo najprej postaviti diagnozo. Do postavitve diagnoze (meritve pljučne funkcije) predpišemo samo kratkodelujoči beta-agonist »po potrebi«. Izjema so bolniki, ki jih prvič vidimo med poslabšanjem astme.

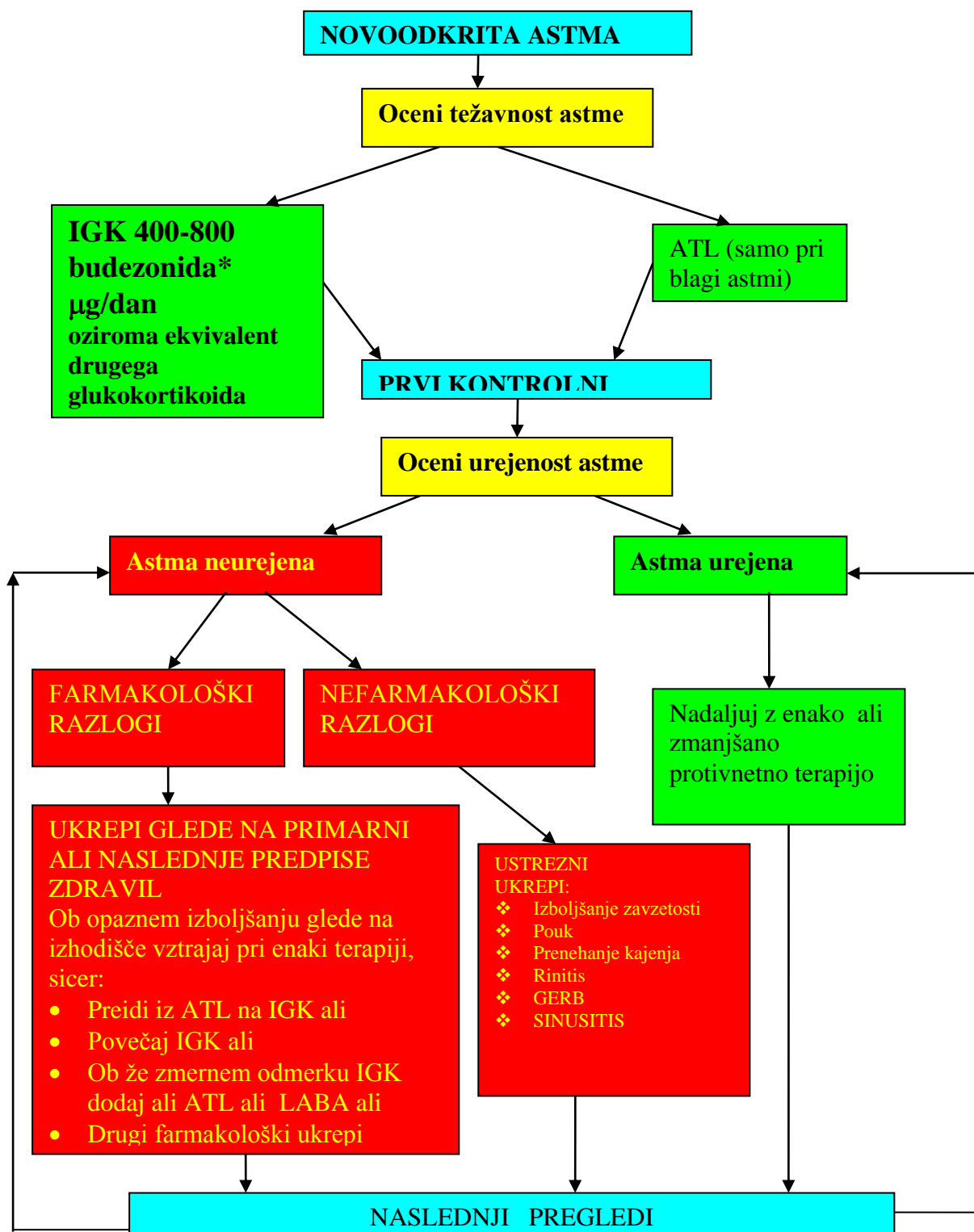


Vsem bolnikom predpišemo olajševalec (kratkodelujoči bronhodilatator) le »po potrebi«. Zdravila za pričetno zdravljenje novoodkrite blage astme so inhalacijski glukokortikoidi v srednje velikim dnevnim odmerku (budezonid 400 µg - 800 µg ali ekvivalent). Ob prvem predpisu IGK se nikoli ne odločimo za dodatek antilevkotriena ali dolgodelujočega simpatikomimetika beta2. Za dodatek teh zdravil se lahko odločimo šele ob kontrolnih pregledih glede na stopnjo urejenosti astme (tabela 1). Dodatek antilevkotriena ali LABA koristi bolnikom, ki imajo ob prejemanju IGK v velikem dnevnem odmerku astmo še vedno neurejeno. Obe kombinaciji sta primerljivo protivnetno in klinično učinkoviti.

Tabela 2. primerljivost odmerkov inhaliranih glukokortikoidov.

IGK	Majhen dnevni odmerek	Srednji dnevni odmerek	Velik dnevni odmerek
Budezonid	< 400 µg	400 - 800 µg	> 800 µg
Ciklesonid	<160 µg	160-320 µg	>320µg
Flutikazon	<250 µg	250-500 µg	>500 µg
Mometazon	<400 µg	400-800 µg	>800 µg

**Slika 1. Algoritem zdravljenja persistentne astme.** Povdarek je na razkrivanju farmakoloških in nefarmakoloških razlogov za neurejenost persistentne astme kar naredimo z upoštevanjem podatkov v tabeli 1.



\*budezonid v pršilu je tradicionalna merska enota za inhalacijski glukokortikoid. Ekvivalentne odmerke glukokortikoidov se da razbrati iz tabele 2.

## ASTMA IN NOSEČNOST

Poznavanje fizioloških sprememb respiratornega sistema nosečnice in oksigenacije ploda je nujno za razumevanje pomena dobre urejenosti astme med nosečnostjo.

Minutna ventilacija nosečnice v mirovanju je povečana. Najverjetneje je le ta posledica vpliva progesterona, ki v tem primeru deluje na centralni živčni sistem kot respiratorni stimulans.

Občutek dispneje med nosečnostjo je torej prisoten tudi zaradi povečane minutne ventilacije, ki je za nosečnico fiziološka. V plinski analizi arterijske krvi je normalno prisotna respiracijska alkalozna zaradi fiziološkega znižanja PaCO<sub>2</sub> iz 40 mmHg na 32-34 mmHg.

Ledvica kompenzacijsko izloča bikarbonat.

V preiskavi pljučne funkcije se zaradi povečanja maternice zmanjša funkcionalna rezidualna kapaciteta. Nosečnost ne vpliva na velikost FEV<sub>1</sub> (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi), VC (vitalna kapaciteta) in PEF (peak expiratory flow). Tudi razmerje FEV<sub>1</sub>/VC je nespremenjeno. Izmerjena obstruktivna motnja ventilacije torej ne more biti posledica nosečnosti, pač pa obstruktivne bolezni pljuč (7).

Placenta deluje kot »izmenjevalec« za kisik med materino in plodovo krvjo. Parcialni tlak kisika (PaO<sub>2</sub>) v umbilikalni veni tako ne more nikoli preseči parcialnega tlaka kisika materine krvi. PaO<sub>2</sub> v plodovi krvi normalo dosega le približno eno tretjino do eno četrtino PaO<sub>2</sub> matere, torej 30-40 mm Hg (1,8). Plod lahko tolerira takšno fiziološko stanje z naslednjimi kompenzacijskimi mehanizmi (9):

- plodov hemoglobin ima v primerjavi z odraslo osebo, večjo afiniteto za vezavo kisika.
- nivoji plodovega hemoglobina so v primerjavi s stanjem odraslega za 15-20% višji, kar povečuje oksiformno kapaciteto plodove krvi.
- perfuzija plodovih organov je visoka (2,5 krat večja v primerjavi s stanjem odrasle osebe)
- plod vzdržuje stanje mešane respiratorno-metabolne acidemije (ker placenta deluje kot pljuča in kot ledvice),
- pretok plodove krvi je usmerjen v »vitalne organe«: možgane (»brain sparing« efekt).

Ti mehanizmi pa imajo omejeno sposobnost kompenzacije, tako da že majhen padec PaO<sub>2</sub> matere zaradi akutnega poslabšanja materine astme pomeni pomemben padec v oksigenaciji ploda. Plod ogrozi tudi hipokapnija v času poslabšanja astme, saj povzroči zmanjšanje uteroplacentalne perfuzije in tako neposredno vpliva na dodatno slabo oksigenacijo ploda (7). Zaloge kisika v plodovi krvi zadoščajo za samo 1-2 minuti. Saturacija v interviloznih prostorih ni večja od 65-75%.

## DIAGNOZA ASTME MED NOSEČNOSTJO

Pri diferencialni diagnozi dispneje med nosečnostjo velja najprej misliti na fiziološko dispnejo nosečnice, pljučno embolijo, anemijo, kardiogeno pogojeno dispnejo in astmo.

Nosečnost ni kontraindikacija za izvedbo **spirometrije**. Nespecifičnega provokacijskega testa z **metaholinom** med nosečnostjo ne izvajamo.

**Meritve PEF.** Pri astmi je povečana dnevna variabilnost zapore bronhijev. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo maksimalnega pretoka zraka v izdihu – PEF. Z majhnim merilcem PEF enostavno spremljamo časovni potek obstrukcije. Dnevna variabilnost PEF, ki je večja od 20%, je značilna za astmo. Variabilnost, ki presega 30% je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF načeloma diagnostična za astmo (6).

Klinični potek astme lahko dodatno spremljamo z meritvami **dušikovega oksida v izdihanem zraku**. Dušikov oksid je endogeno nastali mediator, ki se v večji meri sprošča ob

prisotnosti eozinofilnega vnetja v dihalih. Meritve (seveda skupaj s klinično sliko in izvidi pljučne funkcije) lahko pomagajo k zniževanju odmerka inhalacijskega glukokortikoida.

## **ZDRAVLJENJE ASTME PRI NOSEČNICI**

Nekaj raziskav je pokazalo, da ženske v zgodnji nosečnosti, zaradi skrbi o morebitnem škodovanju plodu, samovoljno zmanjšajo odmerke zdravil zoper astmo ali pa zdravila celo prenehajo jemati (10,11).

Res pa je, da imajo, zopet upoštevajoč izsledke raziskav, podobne zadržke tudi zdravniki. Nosečnicam s poslabšanjem astme se v urgentnih ambulantah in v času bolnišničnega zdravljenja zaradi poslabšanja astme redkeje predpisuje glukokortikoide, kot nenosečim ženskam (12). Problem pri predpisovanju zdravil zoper astmo v nosečnosti izvira iz dejstva, da pri nosečnicah ni na voljo dvojno slepih placebo kontroliranih študij. Priporočila o uporabi teh zdravil temeljijo na epidemioških podatkih iz študij populacije. Smernice priporočajo uporabo »starejših« zdravil, ki so v uporabi dlje časa in so zato tako dlje časa »nadzirana« tudi v smislu vpliva na plod.

Astma pri nosečnici naj bo urejena. Zdravljenje naj bo urejeno tako, da je pričakovana korist (to je urejena astma in ugoden izid nosečnosti) večja od tveganja za povzročitev škode materi in plodu (13). Tudi glede na zadnja priporočila velja, da je za nosečnico z astmo varneje prejemanje zdravil zoper astmo, kot pa opustitev le teh s tveganjem za pojav simptomov astme in poslabšanj astme (14).

### **Kratkodelujoči bronhodilatatorji**

Navodila za njihovo uporabo so enaka navodilom za zdravljenje ostalih bolnikov z astmo.

### **Inhalacijski glukokortikoidi**

Glede na opravljene raziskave velja priporočilo o prednostni uporabi beklometazona in budezonida. Po priporočilih (13) naj se budezonid predpiše v naslednjih primerih:

- nosečnicam, ki so imele dober odgovor na zdravilo še pred začetkom nosečnosti
- nosečnicam, ki zaradi astme še niso bile zdravljenje in uvajamo inhalacijski glukokortikoid prvič med nosečnostjo
- nosečnicam, ki za ureditev astme potrebujejo visok odmerek inhalacijskega glukokortikoida

Te iste smernice navajajo, da se načeloma lahko nadaljuje z drugim inhalacijskim glukokortikoidom (ki ni budezonid ali beklometazon) tudi v času nosečnosti v primeru, ko je bila astma na tem zdravilu urejena že pred pričetkom nosečnosti.

### **Antilevkotrieni**

V kolikor obstaja jasen in dokumentiran dokaz u ugodnem vplivu tega zdravila na urejenost astme pred nosečnostjo se lahko nadaljuje tudi v času nosečnosti (13).

### **Dolgo delujoči bronhodilatatorji**

O uporabi salmeterola ali formoterola med nosečnostjo ni raziskav, čeprav ni poročil o kongenitalnih malformacijah. Literatura daje priporočilo za salmeterol (kot dodatek k inhalacijskemu glukokortikoidu) v primeru (13):

- dokumentirano dobrega odziva na zdravljenje pred nosečnostjo

-ko bolnice nimajo urejene astme na srednjem odmerku inhalacijskega glukokortikoida.

### **Sistemski glukokortikoidi**

V prvem tromesečju nosečnosti naj se sistemski glukokortikoidi uporabljajo le v primeru »življenjsko ogrožujočih stanj ali bolezni, kjer drugačen terapevtski pristop ni možen«. Težje poslabšanje astme vsekakor sodi v to skupino. Načeloma velja, da jih med nosečnostjo uporabimo takrat, ko je pričakovana korist večja od tveganja (13).

### **Omalizumab**

Ženske, ki so že pred nosečnostjo prejemale omalizumab in s terapijo med nosečnostjo nadaljevale, so rodile zdrave otroke. Zaradi dejstva, da je zdravilo v uporabi kratek čas, se svetuje previdnost oziroma presojo tveganja in koristi za mater in plod (7).

### **Drugi pomembni poudarki**

Pri nosečnici z neurejeno astmo vedno preverimo:

- komplianco z zdravljenjem
- možnost GERB-a
- prisotnost rinitisa in sinusitisa

### **ZDRAVLJENJE RINITISA**

Simptomi rinitisa se pojavijo pri več kot 20% nosečnic (15). Simptomi rinitisa vplivajo predvsem na kvaliteto življenja in poslabšujejo simptome astme. Pri nosečnici se moramo opredeliti predvsem do možnosti vazomotornega rinitisa, ki je povezan z s povečanim lokalnim pretokom krvi, povečane aktivnosti žlez in povečano relaksacijo gladke miškulature žilja zaradi aktivnosti estrogena in progesterona (16). Pri nosečnicah se odsvetuje izvajanje standardnih kožnih vbodnih alergoloških testov zaradi možnosti sistemske reakcije. Priporočajo se *in vitro* testi določanja specifičnih IgE (7).

Po priporočilu (13) je začetno zdravljenje rinitisa pri nosečnici **kromolin**, ki se ne absorbira in ima le lokalno delovanje. Neugodno je, ker se mora zdravilo za doseganje klinične učinkovitosti, aplicirati večkrat na dan.

Varnost uporabe **antihistaminikov in imunoterapije** je v tem zborniku predstavljena na drugem mestu.

Kadar simptomov rinitisa ne uspemo urediti z kromolinom in antihistaminiki se odločimo za predpis **nosnega glukokortikoida**. Študij, ki bi se opredeljevale do varnosti lokalnih nosnih glukokortikoidov ni. Literatura (7) priporoča uporabo beklometazona ali budezonida, ki sta na tržišču najdlje v uporabi, posebej pri zdravljenju bolnikov z astmo.

### **ZAKLJUČKI**

Neurejena astma med nosečnostjo je povezana z zapleti nosečnosti.

Pri obravnavi nosečnice z astmo naj sodelujeta zdravnik internist/pnevmolog in ginekolog

Pri ženskah z astmo v rodni dobi naj obravnava vedno obsega tudi predstavitev zdravljenja astme med nosečnostjo.

Priporočila za zdravljenje astme med nosečnostjo je v klinični praksi potrebno izvajati povsem individualno.

Referenčna literatura ob pričetku zdravljenja iz medicinskih in pravnih razlogov priporoča oblikovanje podpisanega medicinskega dokumenta (13).

### **Literatura:**

1. Wendel PJ. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:537-551).
2. Mitchell P, Dombrowski MD. Asthma and pregnancy *Obstetric Gynecol* 2006;108:667-81.,
3. Beckmann CA. The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. *J Asthma* 2003;40:171-180).
4. Liu S, Wen SW, Demissie K, et al. Maternal asthma and pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 184: 90–96, 2001
5. Stenius-Aarniala B, Piirila P, and Teramo K. Asthma and pregnancy: A prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 43:12–18, 1988.
6. Stanislav Šuškovič et al. STALIŠČE BOLNIŠNICE GOLNIK-KOPA, ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE IN KATEDRE ZA DRUŽINSKO MEDICINO DO OBRAVNAVE ODRASLEGA BOLNIKA Z ASTMO. *Zdravniški vestnik* 2007.
7. Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(3);16-22.
8. Catanzarite V, Cousins L. Respiratory failure in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2000;4:775–806.
9. Minotti D. Pregnancy and atopic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999;19:191–214.)
10. Chambers K. Asthma education and outcomes for women of childbearing age. *Case Manager* 2003;14:58–61.
11. Enriquez R, Wu P, Griffin MR, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:149–53.
12. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:887–92.
13. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84:475– 480, 2000.
14. Practice Bulletin 2008: American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). [communications@acog.org](mailto:communications@acog.org).
15. Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49:98–101).
16. Lekas MD. Rhinitis during pregnancy and rhinitis medicamentosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:845–849).

## VODENJE URTIKARIJE MED NOSEČNOSTJO

Zidarn M<sup>1</sup>, Lučovnik M<sup>2</sup>, Jošt M<sup>1</sup>, Novak Ž<sup>2</sup>

1 Bolnišnica Golnik-Klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, Golnik

2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Zaloška 11, Ljubljana

### Definiciji

Urtika je značilna vzbrst nad ravnijo kože porcelanaste barve z rdečo okolico, ki močno srbi.

Anafilaksija je hitro potekajoča sistemska alergijska reakcija, najpogostejši sprožilci so hrana, zdravila in piki kožekrilcev. Simptomi nastanejo od nekaj minut do največ ene ure (izjemoma do nekaj ur) po izpostavitvi sprožilcu.

### Uvod

#### Urtikarija v sklopu anafilaksije

Urtikarija je lahko eden od znakov in simptomov anafilaksije, ki jo obravnavamo v posebnem prispevku. Anafilaksijo praviloma spremlja kožna simptomatika in sicer predvsem eritem, urtikarija in angioedem. Kadar se pojavlja v sklopu anafilaksije, je etiologija alergijska.

Vseživljenjsko tveganje za anafilaksijo je od 1 do 3 %.

#### Urtikarija kot izolirana kožna bolezen

Bolj pogosta je urtikarija kot izolirana kožna bolezen, ki se ne pojavlja v sklopu anafilaksije in ponavadi nima alergijske etiologije. Delimo jo glede na čas trajanja na akutno in kronično, pri čemer akutna urtikarija traja manj kot 6 tednov. Vseživljenjsko tveganje za urtikarijo je od 15-20%. Akutna urtikarija se pogosto pojavlja v sklopu največkrat virusnih okužb, v več kot polovici primerov pa nima jasnega sprožilca. Redko traja več kot 6 tednov in takrat govorimo o kronični urtikariji. Vzroka največkrat ne ugotovimo, gre torej za idiopatsko kronično urtikarijo. Pri 45% bolnikov s kronično urtikarijo ugotovimo elemente avtoimunosti, npr. pozitiven kožni test z lastnim serumom – avtologni kožni test. Za urtikarijo so značilne srbeče, pordele lezije, dvignjene nad nivo kože, ki na pritisk pobledijo. Lezije nastanejo zaradi sproščanja histamina in drugih mediatorjev iz kožnih mastocitov. Urtikarijo kot izolirano kožno bolezen pogosto spremlja angioedem, gre za isti proces, ki se pri angioedemu dogaja v globljih plasteh kože. V približno polovici primerov se pojavlja samo urtikarija, v 40% se pojavlja urtikarija z angioedemom (ki ga štejemo med kožno simptomatiko), v 10% samo angioedem brez urtikarije. Najpogosteje otečejo mehkejši deli kože, kot so ustnice, predel okoli oči, pa tudi okončine, redkeje jezik in žrelo. Koža nad oteklino je normalnega videza, oteklina je lahko boleča, oz. bolniki navajajo pekoč občutek. Pri anafilaksiji se bojimo angioedema grla, saj je pri tistih, ki so bile smrtne, v 70% vzrok angioedem grla. Pri urtikariji pa, ki ni del anafilaksije, temveč izolirana kožna bolezen, praviloma ne pride do prizadetosti dihal. Posamezna urtika traja od 4 – 24 ur, angioedem spontano izgine v 2 do 5 dneh.

Posebna entiteta je fizikalna urtikarija. Pri teh bolnikih pojav urtikarije sprožijo različni fizikalni dražljaji, npr. poteg ali pritisk na kožo (dermografska urtikarija), vibracije, mraz, toplota in drugo. Urtika se pojavi v nekaj minutah po fizikalnem dražljaju, traja do 2 uri.

Izjema je od pritiska odvisna zakasnela urtikarija, kjer se urtike pojavljajo na mestih pritiska na kožo (npr. na spodnji strani stegen po sedenju na trdi podlagi) 3 – 6 ur po sprožilnem stimulusu in trajajo 12-36 ur.

Približno 0,5% bolnikov ima urtikarijski vaskulitis, za katerega je značilno, da posamezna urtika traja dalj časa (24-48 ur), koža lahko ostane spremenjena tudi po izginotju urtike, poleg srbeža je prisotna bolečina oz. pekoč občutek v koži.

## **Urtikarija v nosečnosti**

Pogostnost urtikarije v nosečnosti ni znana. Kronična urtikarija se v nosečnosti večinoma izboljša, verjetno zaradi fiziološko povišanih koncentracij glukokortikoidov. Kljub temu pa je, zaradi njene pogostosti v splošni populaciji, to najpogostejša kožna bolezen nosečnic in po nekaterih ocenah predstavlja tretjino do polovico kožnih bolezni. Dvajset do 40% bolnic, ki poišče zdravniško pomoč zaradi urtikarije v nosečnosti, ima v anamnezi že diagnosticirano in zdravljeno urtikarijo.

### Prvi pojav urtikarije v nosečnosti

Urtikarija se v 60 % prvič pojavi med nosečnostjo. Najprej iščemo morebitne druge znake anafilaksije. Če ima bolnica samo kožno simptomatiko (kamor sodi tudi angioedem), kadar v anamnezi ni jasnega sprožilca; torej v primeru, da je od zadnjega obroka hrane in do začetka težav minilo več kot 60 minut in kadar bolnica v zadnji uri pred začetkom težav ni vzela zdravil in zanika pik insekta, lahko anafilaksijo izključimo. Sicer bolnico opazujemo najmanj 1 uro, če se v tem času ne razvijejo znaki anafilaksije lahko zaključimo, da gre za urtikarijo kot izolirano kožno prizadetost.

### Zdravljenje urtikarije v nosečnosti

#### Antihistaminiki

Osnova zdravljenja urtikarije so peroralni antihistaminiki, ki delujejo na H1 receptor (tabela 1). Uporaba terapevtskih odmerkov antihistaminikov med nosečnostjo je upravičena, če je zdravilo potrebno za zmanjšanje simptomov in ne škodi plodu. Prehajanje antihistaminikov skozi posteljico je zaradi majhne molekulske mase verjetno in je bilo dokazano v raziskavah na živalih. Do zdaj zbrani podatki ne kažejo povezave med jemanjem priporočenih odmerkov antihistaminikov in pojavom večjih prirojenih napak pri človeških plodovih. Odmerki nekaterih antihistaminikov (zlasti loratadina), ki so večji od največjega priporočenega odmerka (od nekaj 10x do nekaj 100x), pa so embriotoksični in teratogeni pri živalih. Priporočila svetujejo uporabo antihistaminikov 1. generacije v prvem trimesečju nosečnosti, saj je zaradi daljšega časa uporabe (več kot 60 let) več podatkov o njihovi varnosti pri nosečnicah. Pri nas sta registrirana dimenhidrinat in klemastin (B razred po klasifikaciji FDA), vendar ne za zdravljenje urtikarije (dimenhidrinat). Klemastin je indiciran predvsem za zdravljenje anafilaksije. Za obe omenjeni učinkovini je značilen zaviralen učinek na delovanje CŽS, ki se kaže z omotičnostjo, zaspanostjo in splošno sedacijo.



**tabela 1 : Podatki o varnosti zdravil za zdravljenje urtikarije v nosečnosti**

Učinkovina	Zdravilo	Začetni odmerek	Nadaljevalni odmerek	ATC	Terapevtska skupina	FDA klasifikacija [ž1]
klemastin	Tavegyl			Aminoalkiletri (etanolamini)	ANTIISTAMINIKI 1. GENERACIJE	B
dimetinden	Fenistil			Substituirani alkilamini		B
feksofenadin	Telfast, Feksofenadin Merck	120 mg	180 mg	Drugi antihistaminiki	ANTIISTAMINIKI 2.GENERACIJE	C
cetirizin	Zyrtec, Letizen, Cetirizin Lek	5 mg (1/2 tablete)	10 mg	Derivati piperazina		B
loratadin	Claritine, Flonidan, Rinolan	10 mg		Drugi antihistaminiki		B
desloratadin	Aerius	5 mg		Drugi antihistaminiki	ANTIISTAMINIKI 3.GENERACIJE	C
levocetirizin	Xyzal, Cezera	5 mg		Derivati piperazina		B
montelukast	Singulair, Monkasta	10 mg*		Antagonisti levkotrienskih receptorjev	ANTILEVKOTRIENI	B
zafirlukast	Accolate	20 mg 2x dnevno*		Antagonisti levkotrienskih receptorjev		B

Antihistaminiki 2. generacije (loratadin, cetirizin, feksofenadin) ne prehajajo hematoencefalne bariere in imajo zato manj zaviralnega delovanja na centralni živčni sistem. Zato se običajno uporabljajo pri zdravljenju kronične urtikarije. V nosečnosti prav tako ni bilo dokazane povezave med pojavom prirojenih napak pri človeških plodovih in antihistaminiki 2. generacije. Obstajajo poročila o posameznih primerih, vendar nadaljnje raziskave niso pokazale statistično značilnih razlik glede na kontrolne skupine, ki niso prejemale nobenih zdravil. Loratadin in cetirizin sta razvrščena v razred B po FDA in imata prednost pri uvedbi v terapijo urtikarije pred feksofenadinom (razred C). Pri loratadinu je bilo narejenih več retrospektivnih raziskav z večjim vzorcem nosečnic, zato je s tega vidika njegova uporaba nekoliko bolj varna kot pri cetirizinu. Za novejšo generacijo antihistaminikov (levocetirizin, desloratadin) je podatkov o varnosti zaenkrat še premalo, zato njihovo uporabo v nosečnosti odsvetujemo. Sklepanje samo na osnovi sorodnosti molekul (cetirizin/ levocetirizin) in farmakokinetičnih parametrov je lahko zavajajoče, kar se je pokazalo na primeru talidomida (teratogena je racemna zmes oziroma ena od enantiomer).

Antihistaminiki ne odpravijo urtikarije takoj, večinoma pa umirijo srbež do znosne mere, in sicer v nekaj urah do nekaj dneh. Bolnico pomirimo, poudarimo, da je urtikarija sicer zelo neprijetna, ni pa nevarna. Razen izjemno neprijetnega srbeža in motenega videza, nima drugih škodljivih posledic za zdravje.

Če antihistaminik v običajnem dnevnem odmerku ne umiri urtikarije do znosne stopnje, je smiselno odmerek povišati. V raziskavah, kjer značilnih razlik v pojavu prirojenih napak niso našli, so bili za npr. loratadin uporabljeni odmerki od 10 do 60 mg.

Srbež lahko blažimo tudi z lokalno uporabo antihistaminika v mazilu, ki je dostopen tudi v zdravilih brez recepta. Dimetinden (Fenistil), ki ga vsebujejo tovrstni pripravki, po lokalni aplikaciji doseže približno deset odstotno biološko uporabnost. FDA ga glede teratogenosti razvršča v skupino B, ker raziskave na živalih pri velikih odmerkih niso pokazale teratogenosti.

Nekateri avtorji navajajo, da se urtikarija pri do 50% oseb umiri z dieto brez psevdوالergenov. Svetujemo dietni poskus in sicer naj bolnica tri tedne ne uživa svežega sadja, paradižnika v vseh oblikah ter aditivov v hrani (barvil, konzervansov, ojačevalcev okusa). To pomeni, naj hrano pripravlja doma. V primeru, da se ob dieti urtikarija v treh tednih pomiri naj bolnica nadaljuje z enako dieto, sicer naj se vrne k svojim običajnim prehrabnenim navadam.

Če s temi ukrepi ne dosežemo zadovoljivega odgovora, uvedemo antagonist H2 receptorjev.

Antagonisti H2 receptorjev

Antagoniste H2 receptorjev, npr. ranitidin, lahko uporabljamo v nosečnosti, saj doslej zbrani podatki ne kažejo povezave med jemanjem v prvem trimesečju in teratogenim delovanjem ali kasnejšim fetotoksičnim učinkom. Pri dolgotrajnem zdravljenju je zdravilo izbora ranitidin, saj nima antiandrogenega delovanja kot cimetidin.

Antagonisti levkotrienskih receptorjev

Včasih je učinkovit dodatek antilevkotriena. Pri nas sta registrirani učinkovini montelukast in zafirlukast, vendar le za zdravljenje astme, ter montelukast dodatno še za alergijski rinitis. FDA jih glede teratogenosti uvršča v skupino B, ker raziskave na živalih niso pokazale embriotoksičnosti. Prehajali sta preko posteljice in v materino mleko. Postmarketinške raziskave so sicer pri redkih primerih nakazale na možnost razvojne nepravilnosti okončin, vendar so nosečnice v večini primerov prejemale tudi druga zdravila in vzročna povezava ni bila dokazana. Za antilevkotriene zaenkrat ni podatkov torej ni niti podatkov o morebitni teratogenosti niti o varnosti njihove uporabe. Trenutno zato uvajanje teh zdravil v nosečnosti odsvetujemo. V primerih, ko druga zdravila niso bila učinkovita, pa je nadaljevanje s tem zdravljenjem, uvedenim pred nosečnostjo, sprejemljivo.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi sicer zelo dobro umirijo urtikarijo, vendar tveganje stranskih učinkov tudi izven nosečnosti najpogosteje ne opravičuje njihove uporabe. Kljub temu se glukokortikoidi v praksi uporabljajo praktično pri vseh bolnikih z urtikarijo. Vzrok je najverjetneje v tem, da ne ločimo zdravljenja urtikarije v sklopu anafilaksije, od zdravljenja urtikarije, kot izolirane kožne bolezni. Ker se urtikarija, kadar ni del anafilaksije redko trajno pomiri samo po enem odmerku, se to zdravljenje ponavlja več dni zapored. Nimamo nobenega napovednega dejavnika s katerim bi lahko napovedali pri katerem bolniku bo urtikarija trajala več kot 6 tednov. Če pri bolnikih s kronično urtikarijo, nadaljujemo z enakim režimom zdravljenja, bo tveganje stranskih učinkov glukokortikoidov bistveno večje kot je pričakovana korist tega zdravljenja.

Dejansko pa včasih pri kronični urtikariji ne gre brez glukokortikoidov. Smernice svetujejo stopenjski pristop. Najprej antihistaminiki, nato višja doza antihistaminikov, nato H2 antagonist in antilevkotrien, če s tem ne uspemo zadovoljivo umiriti simptomov (cilj ni popolna odprava urtikarije) uvedemo glukokortikoid v nizkem odmerku. Začnemo lahko z metilprednizolonom v odmerku 32 mg za nekaj dni, nato dozo znižujemo za 4 mg vsakodnevno in pri odmerku 16 mg preidemo na odmerjanje vsak drugi dan. Še vedno postopno znižujemo odmerek za 4 mg na teden, dokler ne ugotovimo s katerim minimalnim odmerkom še lahko vzdržujemo zadovoljivo stanje.

Izjemoma se včasih uporabi ciklosporin kot alternativa glukokortikoidom.

Peroralne glukokortikoide lahko varno uporabljamo med nosečnostjo in jih ne smemo odsvetovati v primeru, ko ostala zdravila niso učinkovita.

Metilprednizolon se presnavlja v posteljici in zelo malo (približno 10%) odmerka doseže plod.

Zdravljenje s prednizolonom ne poveča tveganja za splav, razvojne nepravilnosti pri plodu, mrtvorojenost ali smrt novorojenčka.

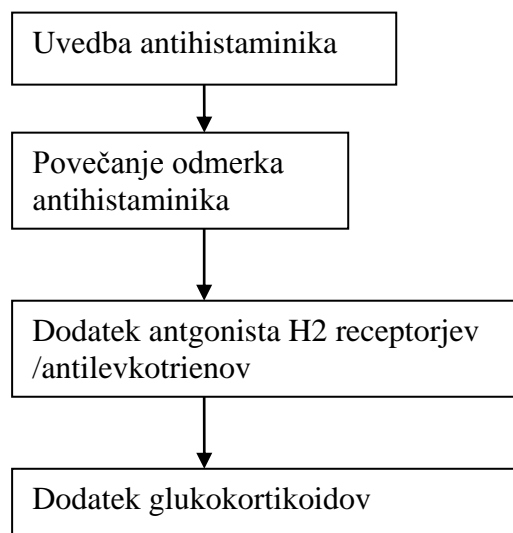
Klinične raziskave niso potrdile teoretične nevarnosti zavrtja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza pri plodu nosečnice zdravljene s sistemskimi glukokortikoidi.

Dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov pa poveča tveganje za prezgodnji razpok plodovih ovojev.

Pri grožčem prezgodnjem porodu je za pospešitev dozorevanja plodovih pljuč priporočeno dati 14 mg betametazona dvakrat v razmaku 24 ur. Ponavljajoči intramuskularni odmerki betametazona ali deksametazona, ki jih nekateri uporabljajo, bi lahko negativno vplivali na razvoj osrednjega živčevja ploda. Zelo malo verjetno je, da bi lahko imeli nižji odmerki metilprednizolona, ki veliko slabše prehaja posteljico, podoben negativen učinek.

Zdravljenje s glukokortikoidi poveča tveganje za okužbe in nosečnostno sladkorno bolezen oziroma vpliva na že obstoječo (nosečnostno) sladkorno bolezen. Pri nosečnicah zdravljenih s glukokortikoidi je zato priporočljiv natančnejši nadzor vrednosti krvnega sladkorja.

#### Predlagan algoritem zdravljenja urtikarije



#### Literatura:

1. Kaplan AP in Kay AB et al, Allergy and allergic diseases, Blackwell Publishing, 2008, Vol 2:1853-1877.
2. Bakhireva LM et al. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:618-25.
3. Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 3rd ed: United Kingdom: Informa Healthcare; 2006.
4. Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *BMJ* 2007;355:152-4.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams & Wilkins. 7th ed. Philadelphia 2005.
6. Powell RJ, Du Toit, Siddique N et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:613-50.
7. DuBuske LM. Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:724-34.
8. Loebstein R, Lalkin A, Koren G et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to terfenadine: A multicenter, prospective controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:953-6.
9. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ et al. Fetal safety of loratadine use in first trimester of pregnancy: A multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:479-83.
10. Mazzotta P, Loebstein R, Koren G: Treating Allergic Rhinitis in Pregnancy. Safety considerations. *Drug Safety* 1999;20:361-75.
11. Poljšak M, Antolič R, Geršak K, Novak Antolič Ž, Antolič G. Predpisovanje zdravil v nosečnosti. V: Pečar-Čad S (ed). *Register zdravil RS X. IVZ* 2008. 651-661.
12. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY> dostopano 2009-04-10
13. Seto A., Einarson T., Koren G.: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *American Journal of Perinatology*. 1997; 14 (3): 119-124.
14. Hilbert J., Radwanski E., Melton B. et al: Excretion of Loratadine in Human Breast Milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 234-239.

## **ANAFILAKSIJA V NOSEČNOSTI**

Nissera Bajrović<sup>1</sup>, Miha Lučovnik<sup>2</sup>, Živa Novak Antolič<sup>2</sup>

1 Bolnišnica Golnik-Klinika za pljučne bolezni in alergijo

2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Zaloška 11, Ljubljana

### **Definicija**

Anafilaksija je klinični sindrom. Gre za življenje ogrožajočo, takojšnjo sistemsko preobčutljivostno reakcijo, ki se pojavlja po ponovnem izpostavljanju specifičnemu antigenu, ki je ob predhodnem srečanju z organizmom sprožil nastanek specifičnih IgE protiteles.

### **Etiologija in patofiziologija**

Anafilaksa nastane zaradi obilnega sproščanja mediatorjev iz aktiviranih bazofilcev in mastocitov. Poglavitni mediator je histamin. Mediatorji povečajo prepustnost kapilar, povzročajo edem sluznic in krčenje gladkih mišic. Najbolj prizadeti so organi, ki vsebujejo največ mastocitov: koža, dihala, prebavila, srce in ožilje. Mastocite in bazofilce lahko aktivirajo antigeni, ki se vežejo na IgE protitelesa na njihovi površini. Aktivacija je lahko tudi neimunološka preko specifičnih receptorjev ali zaradi fizikalnih značilnosti določene snovi. V tem primeru govorimo o psevdofanafilaksi, klinična slika pa je podobna sliki anafilakse.

Najpogostejši vzroki anafilakse: hrana, zdravila, strupi kožekrilcev, lateks, specifična imunoterapija, aleregološki testi, hormoni, cepiva.

Najpogostejši vzroki psevdofanafilakse: aktivacija komplementa in nastanek anafilatoksinov C3a in C5a (posttransfuzijske reakcije), neposredna degranulacija mastocitov (rentgenska kontrastna sredstva, opiat, splošni anestetiki, dekstran), modulacija metabolizma arahidonske kisline (NSAID), fizikalni dejavniki (anafilaksija med naporom, urtikarija na mraz).

### **Klinična slika**

Simptomi se začno pojavljati nekaj minut po izpostavitvi antigenu, najbolj so izraženi po 30 do 60 minutah in trajajo nekaj ur. Intenziteta je odvisna tudi od količine in načina vstopa antigena v telo. Pri nekaterih bolnikih se 8 do 24 ur po izpostavitvi pojavi ponoven zagon anafilakse, zato je bolnike s hudo obliko kljub uspehu zdravljenja smiselno sprejeti v bolnišnico in opazovati vsaj 24 ur.

Klinično sliko glede na izraženost simptomov razdelimo v štiri stopnje. Razdelitev je pomembna, ker različne stopnje različno zdravimo.

#### **I stopnja:**

generalizirana urtikarija, srbenje, oslabelost, anksioznost, tahikardija

#### **II stopnja:**

Poleg znakov I stopnje še vsaj dva od naslednjih:

Angioedem mehkih tkiv, cmok v grlu, stiskanje v prsih, slabost, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, omotica, tahikardija

#### **III stopnja:**

Poleg znakov II stopnje še vsaj dva od naslednjih:

Hudo dušenje, piskanje, stridor, disfagija, disartrijska, hripavost, zmedenost, tahikardija

#### **IV stopnja**

Poleg znakov III stopnje še vsaj dva od naslednjih:

Hipotenzija, kolaps, izguba zavesti, inkontinenca vode in blata, cianoza.

Vzrok smrti med anafilakso je največkrat zadušitev (75%), redkeje je smrt posledica hipotenzije.

**Anafilaksa pri nosečnici** se lahko pojavi kadarkoli v nosečnosti. Točnih podatkov o pogostnosti anafilaktičnih reakcij v nosečnosti ni. Patogeneza in klinični potek sta enaka kot izven nosečnosti, zavedati pa se moramo, da v tem primeru lahko ogrozi dve življenji. Kardiovaskularni kolaps pri nosečnici povzroči vazokonstrikcijo žil v maternici, posledica katere je lahko hipoksija ploda z nepopravljivimi nevrološkimi motnjami ali plodova smrt. Zaradi tega je potrebna hitra prepoznavna znakov in simptomov anafilakse ter ustrezno zdravljenje.

Tudi ob blagi reakciji nosečnice pa je zaradi hipoperfuzije posteljice možna huda prizadetost ploda. Odločitev o umetni prekinitvi nosečnosti po anafilaktični reakciji je zato težka in zahteva individualno obravnavo vsakega primera posebej.

### **Diferencialna diagnoza anafilakse v nosečnosti**

Mnoga stanja lahko oponašajo anafilakso v nosečnosti. Pomembno jih je prepoznati, saj lahko zahtevajo povsem drugačno zdravljenje. Predvsem je treba poznati diferencialno diagnozo šoka v nosečnosti, saj je preživetje odvisno od zgodnje prepoznavne vrste šoka:

- **Hipovolemični šok** zaradi obporodne krvavitve je daleč najpogostejša oblika šoka v nosečnosti, med in po porodu. Hipotenzija se, zaradi fizioloških sprememb v nosečnosti, pojavi šele ob veliki izgubi krvi (približno 1500 do 2000ml).
- **Septični šok** je lahko zaplet okužbe ob porodu, pri čemer so vir okužbe rodila. Lahko pa je tudi posledica drugih okužb, npr. uroinfekta. Povišana telesna temperatura je pomemben znak pri ločevanju seapse in anafilakse.
- **Kardiogeni šok** povzročita lahko miokardni infarkt in pljučna embolija.
- **Nevrogeni šok** je posledica simpatične denervacije po poškodbi hrbtenjače.

**Embolija s plodovnico (anafilaktoidni sindrom v nosečnosti)** je redek zaplet v nosečnosti (pojavnost med 1/8000 in 1/80 000 nosečnosti) z zelo visoko stopnjo umrljivosti (>60%). Najpogosteje se pojavi med porodom ali v prvih 30 minutah po porodu. Klinično se kaže s prehodno dispnejo, ki ji sledi kardiocirkulatorni kolaps, temu pa, pri preživelih, koagulopatija. Kaskada dogodkov se začne z vstopom plodovnice v materin krvni obtok (kar se zgodi v večini normalnih porodov) in anafilaktoidno (ne pogojeno s IgE protitelesi) reakcijo organizma nanjo. Sprošča se histamin, bradikinin, citokini, prostaglandini, levkotrieni, tromboksan in drugi vnetni mediatorji (mediatorji, ki so tudi pri anafilaksi odgovorni za kardiocirkulatorni kolaps).

V diferencialni diagnozi anafilakse pridejo v poštev tudi:

- **vazovagalna reakcija**: koža bleda, hladna, bradikardija; pri anafilaksi koža topla, rdeča, tahikardija. Lahko se pojavlja med popadki in porodom zaradi strahu, razburjenja in bolečine.
- **sindrom vene kave**: pri nosečnici, ki leži na hrbtu, lahko v visoki nosečnosti pride do hipotenzije zaradi pritiska noseče maternice na spodnjo veno kavo, kar lahko zmanjša minutni volumen za 30%.
- **laringealni stridor** je lahko povezan z nosečniško laringopatijo ob preeklampsiji. Sočasna hipertenzija, periferni edemi in proteinurija govorijo v prid preeklampsiji. Nosečniška laringopatija se pojavi neposredno pred porodom.
- **z naporom sproženi sindromi**: pojav urtikarije, angioedema in bronhospazma med popadki in porodom. Pri diagnostiki pomaga predhodna anamneza pojava enakih težav med naporom.

### **Vzroki anafilakse v nosečnosti**

Najpogostejši vzroki za anafilakso v nosečnosti so parenteralni antibiotiki (predvsem  $\beta$  laktamski), anestetiki in krvni pripravki.

Anafilaksa v nosečnosti pa je lahko tudi posledica:

1. hormonske občutljivosti
  - od progesterona odvisna anafilaksa. Epizode anafilakse v lutealni fazi menstrualnega ciklusa, ko je raven progesterona največja. Med nosečnostjo je količina progesterona ves čas visoka, zato progesteronsko občutljive bolnice lahko ogrožajo ponavljajoče anafilakse.
  - anafilakse ob dojenju
2. preobčutljivosti za druga zdravila.
  - opiat
  - oksitocin
  - parenteralni pripravki železa
  - kamilice vsebujoč klistir
3. preobčutljivost za druge snovi
  - lateks
  - dezificiensi

### **Preventivni ukrepi**

Največjo skupino bolnikov obravnavanih v alergoloških ambulantah predstavljajo ženske stare od 20 do 35 let, torej v rodnem obdobju. Zanje je nosečnost lahko zelo težavno obdobje. Zato je pomembno, da že pred nosečnostjo dobro opredelimo njihovo alergijsko bolezen, jim svetujemo ustrezno terapijo v času nosečnosti in jih poučimo o ravnanju v primeru poslabšanja te bolezni.

- V času nosečnosti ne izvajamo alergoloških testov in postopkov, ki bi lahko povzročili anafilakso in s tem ogrozili nosečnico in plod.
- Pri bolnicah, ki smo jim zaradi sistemske preobčutljivostne reakcije po piku kožekrilca uvedli specifično imunoterapijo in so med zdravljenjem zanosile, postopek nadaljujemo in ne spreminjamo sheme. Če se imunoterapija zapleta, jo prekinemo. Pri nosečih imunoterapije ne uvajamo.
- Ob pozitivni anamnezi preobčutljivosti za določeno učinkovino odsvetujemo uporabo učinkovin pri katerih je možna navzkrižna reaktivnost (med penicilini in cefalosporini, med nesteroidnimi antirevmatiki).
- Če je možno predpisujemo zdravila v peroralni obliki
- Nosečnica naj bo opremljena s kartico na kateri so podatki o preobčutljivosti
- Če je potrebno, naj bo opremljena s setom za samopomoč (antihistaminik, glukokortikoid, adrenalinski avtoinjektor)
- Ob pozitivni anamnezi anafilakse ne predpisujemo oziroma ukinemo blokatorje  $\beta$  (in ACE zaviralce).

### **Zdravljenje**

Anafilaksa je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje in ustrezno zdravljenje. Uspešnost zdravljenja anafilakse v nosečnosti je odvisna od:

- zgodnje razpoznave simptomov in znakov anafilaktične reakcije
- vzdrževanja oksigenacije in krvnega pritiska ter s tem zadovoljivega pretoka oksigenirane krvi skozi posteljico
- razpoznave in odstranitve vzroka.

Ob znakih anafilakse nosečnico namestimo v položaj na levem boku in dodamo kisik preko maske. Vsi nadaljnji ukrepi so enaki kot izven nosečnosti. Poleg stanja nosečnice pa

spremljamo tudi stanje ploda. Hipoksija ploda se kaže s spremembo plodovega srčnega utripa, zato je priporočljivo snemati kardiokotogram (CTG). Dokončanje nosečnosti oz. poroda s carskim rezom zaradi fetalnega distresa pri cirkulatorno nestabilni nosečnici pa je kontraindicirano. V primeru zastoja srca pri nosečnici moramo carski rez narediti v 15 minutah od začetka oživljanja.

Adrenalin je izborno zdravilo tudi v nosečnosti kljub podatkom o povzročanju prirojenih napak ploda v prvem trimesečju. Uporaba adrenalina med embriogenezo je povezana s povečanim tveganjem za omfalokelo pri plodu. Pri tem ni povsem jasno, ali je za povečanje tveganja odgovoren adrenalin sam ali osnovne bolezni, zaradi katere so nosečnice potrebovale zdravljenje z adrenalinom. V poznejši nosečnosti adrenalin zmanjša pretok skozi posteljico. Adrenalin je funkcionalni antagonist histaminu.

- preko adrenergičnih receptorjev  $\alpha$  poveča upornost žil in s tem poveča krvni tlak in izboljša pretok skozi venčne arterije
- preko adrenergičnih receptorjev  $\beta_1$  deluje pozitivno inotropno in kronotropno
- preko adrenergičnih  $\beta_2$  receptorjev povzroča bronhodilatacijo
- povečuje koncentracijo cAMP v mastocitu in s tem zmanjša sproščanje mediatorjev anafilakse.

Antihistaminiki so kompetitivni antagonisti histamina. Kot monoterapija jih smemo uporabljati le pri akutni urtikariji. Varnost uporabe teh zdravil v nosečnosti je opisana v prispevku o urtikariji med nosečnostjo.

Tekočine: zaradi vazodilatacije in prepustnosti drobnih žil se lahko volumen plazme zmanjša tudi za polovico. Zato je poleg vazokonstriktornega zdravila potrebno dodati še tekočino. Priporočajo, da sistolni tlak nosečnice ni nižji od 90 mmHg. Hipotenzivna nosečnica naj leži na levem boku in s tem prepreči dodatno znižanje tlaka zaradi pritiska noseče maternice na spodnjo veno kavo.

Glukokortikoidi: njihov pomen je manjši – preprečijo ali skrajšajo podaljšane in dvofazne reakcije, predvsem bronhospazme.

Glukagon: če je anafilaksa refraktarna in se slabo odziva na zdravljenje z adrenalinom (bolniki, ki prejemajo blokator  $\beta$ ).

Kisik in beta agoniste dajemo v primeru prizadetosti dihal. Zavedati se moramo, da prizadetost dihal pri anafilaksi ni enako poslabšanju astme in bronhodilatacije ne bomo dosegli brez aplikacije adrenalina.

Na žalost, kljub hitremu prepoznavanju anafilakse in ustrezni terapiji, zdravljenje ni vedno uspešno.

Po epizodi anafilakse je potrebna alergološka diagnostika, da se ugotovi vzrok in prepreči morebitna ponovna epizoda. Svetujemo odvzem vzorca seruma znotraj štirih ur po anafilaksi in shranitev v imunološkem laboratoriju za kasnejšo analizo po navodilu alergologa.

Pri alergološki diagnostiki bo v veliko pomoč zapis o dogodku ( vse aplicirane učinkovine, časovni intervali od aplikacije posamezne učinkovine do nastopa težav, opis težav in vitalnih parametrov ob tem., zdravila, ki so bila dana v namen zdravljenja anafilakse).

Bolnica naj ima vedno pri sebi zapis z mnenjem alergologa

Poučena mora biti o ukrepih za zmanjšanje tveganja stika z alergenom in o samopomoči.

Opremimo jo s setom za samopomoč ( 2 tableti hitrodelujočega antihistaminika, 64 mg metilprednizolona in glede na vzročni alergen adrenalin v avtoinjektorju ).

## **UKREPI PRI ANAFILAKSIJI:**

### **I stopnja:**

- prekinitev stika z alergenom
- hitrodelujoči **antihistaminik** 1-2 tableti p.o.
- nadzor vitalnih funkcij
- ko se stanje stabilizira, bolnico lahko odpustimo

### **II stopnja**

- prekinitev stika z alergenom
- hitrodelujoči **antihistaminik** 1-2 tableti p.o.
- ali klemastin 1-2 ampuli i.m./i.v.

### **adrenalin i.m. 0,3 mg i.m.?**

- glukokortikoid** p.o./i.v. (metilprednizolon 32-64 mg)
  - nadzor vitalnih funkcij
  - ko se stanje stabilizira bolnico opazujemo še nekaj ur

### **III stopnja**

- prekinitev stika z alergenom
- adrenalin** i.m. 0,3-0,5 mg i.m (lahko ponovimo čez 15-20 minut)
- antihistaminik** klemastin 1-2 ampuli i.m./i.v.
- intravenski kanal** (0,9% NaCl)
- kisik** (60–90%)
- inhalacijski agonist  $\beta_2$**  (salbutamol 3-4 vpihe ponavljamo v 15-20 minutnih presledkih)
- glukokortikoid** i.v. (metilprednizolon 80-125mg)
- nadzor** in vzdrževanje vitalnih funkcij
- sprejem** in 24 urno opazovanje v bolnišnici

### **IV stopnja**

- prekinitev stika z alergenom
- adrenalin** i.v. ( 1ml 1:10000 ponavljamo v 15-20 minutnih presledkih; v sili lahko 0,5-1ml 1:1000 i.m.
- antihistaminik** klemastin 1-2 ampuli i.m./i.v.
- kisik** (60–90%)
- intravenski kanal**, 1-2 litra koloida (20 ml/kg)
- nadzor** in vzdrževanje vitalnih funkcij
- glukokortikoid** i.v. (metilprednizolon 125 mg)
- sprejem** in 24 urno opazovanje v bolnišnici

## **Literatura**

1. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. Int J Obstet Anesth. 2008 Oct;17(4):350-7.
2. Jao MS, Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. Anaphylaxis to cefazolin during labor secondary to prophylaxis for group B Streptococcus: a case report. J Reprod Med. 2006 Aug;51(8):655-8.
3. J Reprod Med. 2006 Aug;51(8):655-8.
4. Grady K, Howell C, Cox C eds. The MOET Course Manual. Managing Obstetric Emergencies and Trauma. RCOG Press. 2nd ed. UK 2007.
5. Martin SR, Foley MR. Intensive care in obstetrics: An evidence based review. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:673-89.
6. Clark SL, Cotton DD, Hankins GDV, Phelan JP. Critical Care Obstetrics. Blackwell Science. 3rd ed. Massachusetts 1997.
7. Sengpta A, Kohli JK. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death. J Obstet Gynaecol Res. 2008 Apr;34(2):252-4.



## **VARNOST ALERGIKOV V VRTCIH IN ŠOLAH**

Mitja Košnik<sup>1</sup>, Vesna Glavnik<sup>2</sup>

1 Bolnišnica Golnik-Klinika za pljučne bolezni in alergijo

2 UKC Ljubljana, Pediatrična klinika

Bolnišnica Golnik, Pediatrična klinika UKC Ljubljana, Pediatrična pulmološko alergološko imunološka sekcija, Alergološko imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva ter Društvo pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije so predlagali projekt, s katerim bi poskusili standardizirati in izboljšati skrb za otroke s težkimi alergijskimi boleznimi v času njihovega bivanja v vrtcih in šolah.

### **Izhodišče**

Alergijske bolezni so ena najpogostejših kroničnih bolezni razvitega sveta, najpogostejše ravno v otroški dobi. Med britanskimi mladostniki starimi od 13 do 14 let je pogostost nad 30% (ISAAC, 1998).

- približno 5% otrok ima alergijo za hrano
- 0,5% otrok življenje ogrožajočo anafilaksijo
- 15% otrok pa občasne pomembne alergijske težave, kot npr seneni nahod in astma.

Več kot 70% bolnikov z alergijo meni, da le-te resno vplivajo na njihovo kakovost življenja. Po drugi strani pa so določene alergijske reakcije za hrano, strup kožekrilcev (čebela in osa) ali astma tudi življenjsko ogrožajoče. Astma je eden od pglavitnih vzrokov za šolske izostanke in hospitalizacijo otrok. Otroci z alergijskimi boleznimi, predvsem otroci z anafilaksijo in otroci z alergijo za hrano imajo lahko problem v vrtcih in šolah, kajti povsod verjetno ni vzpostavljen sistem preprečevanja alergijskih reakcij, po drugi strani pa tudi pedagoško osebje ni standardizirano seznanjeno in izurjeno glede prve pomoči v primeru težjih alergijskih reakcij.

### **Cilj**

Radi bi spodbudili in pomagali vzpostaviti sistem zagotavljanja varnega bivanja alergičnih otrok v vrtcih in šolah ter ukrepanje vzgojiteljev in učiteljev ob primeru alergijske reakcije.

### **Vsebina**

- } Naredili smo posnetek stanja v Evropskih državah (internetna poizvedba, komunikacija preko društev bolnikov v evropskih državah).
- } Pripravili smo anketni vprašalnik za ravnatelje vrtcev in šol v Sloveniji in naredili posnetek stanja glede praks sprejemanja otrok z alergijskimi boleznimi in navodili vzgojiteljem/učiteljem, kako ukrepati v primeru akutne alergijske reakcije.
- } V naslednji fazi bomo pripravili predlog ukrepov, ki naj jih vrtci in šole izvedejo za zagotavljanje varnosti otrok z alergijskimi boleznimi.
- } Ponudili bomo izobraževalne delavnice za vzgojitelje in učitelje glede ukrepov povezanih z alergičnimi otroki..
- } Pripravili bomo tudi brošuro, ki jo bodo dobili vzgojitelji in jim bo služila za osveževanje pridobljenega znanja.

## Rezultati

Spletne strani na tematiko alergije v vzgojno-varstvenih ustanovah:

[http://www.health.gov.bc.ca/cpa/publications/food\\_allergies.pdf](http://www.health.gov.bc.ca/cpa/publications/food_allergies.pdf)

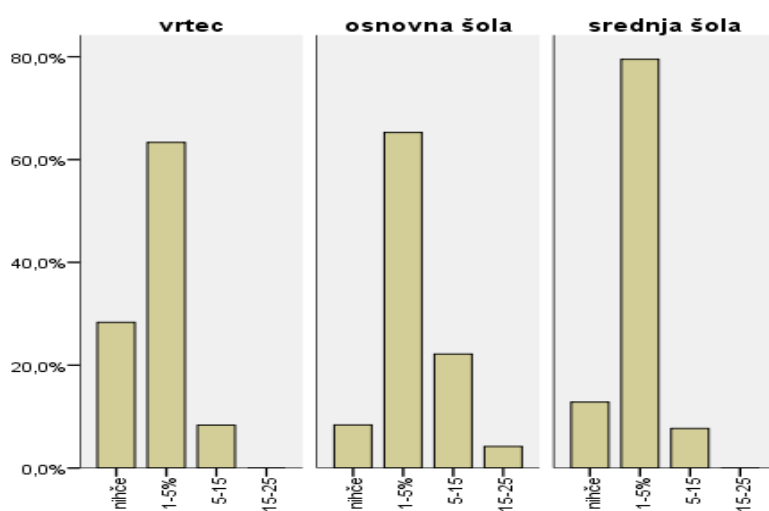
<http://www.foodallergy.org>

<http://www.allergyinschools.org.uk>

V začetku oktobra 2008 smo poslali vprašalnike 118 vrtcem, 413 osnovnim in 128 srednjim šolam. Odgovorilo je 55% vrtcev, 42% osnovnih šol in 32% srednjih šol.

Odgovori so bili sledeči:

Koliko otrok ima alergijsko bolezen dihal



Koliko otrok je alergičnih za hrano

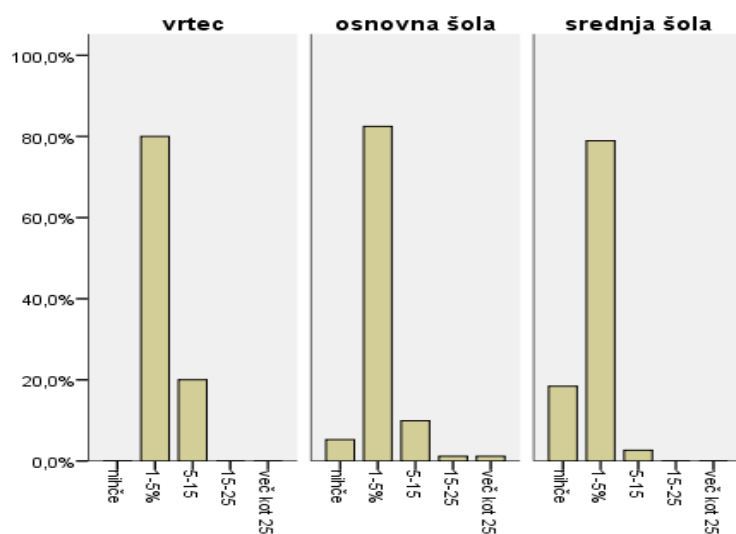


Tabela 3. Katera živila so najpogostejša za alergijo za hrano

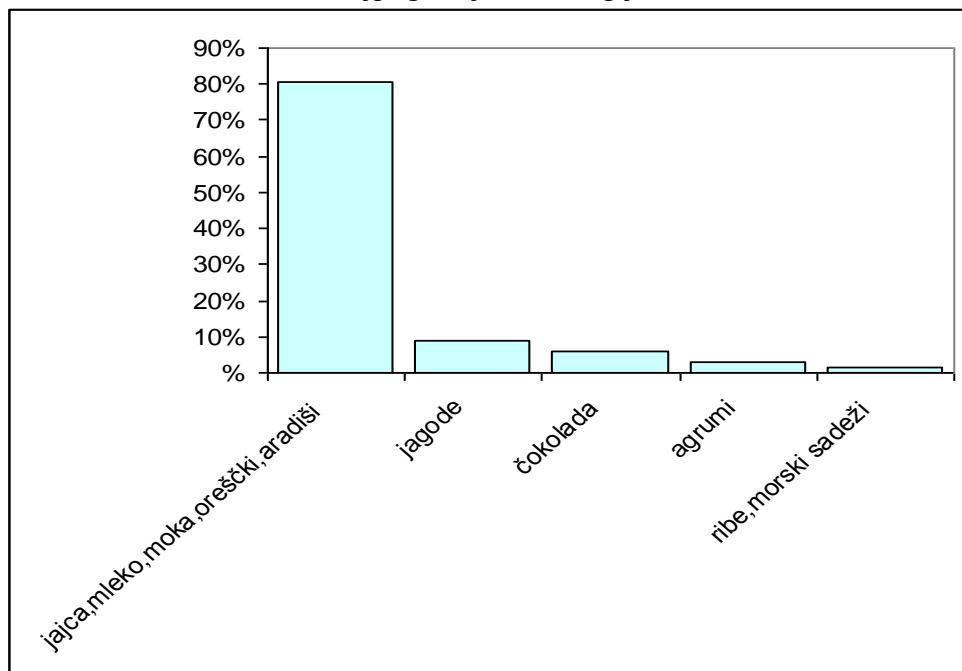


Tabela 4. Kateri ukrepi so po vašem mnenju pomembni pri preprečevanju alergijskih reakcij pri otrocih z znano alergijo za hrano?

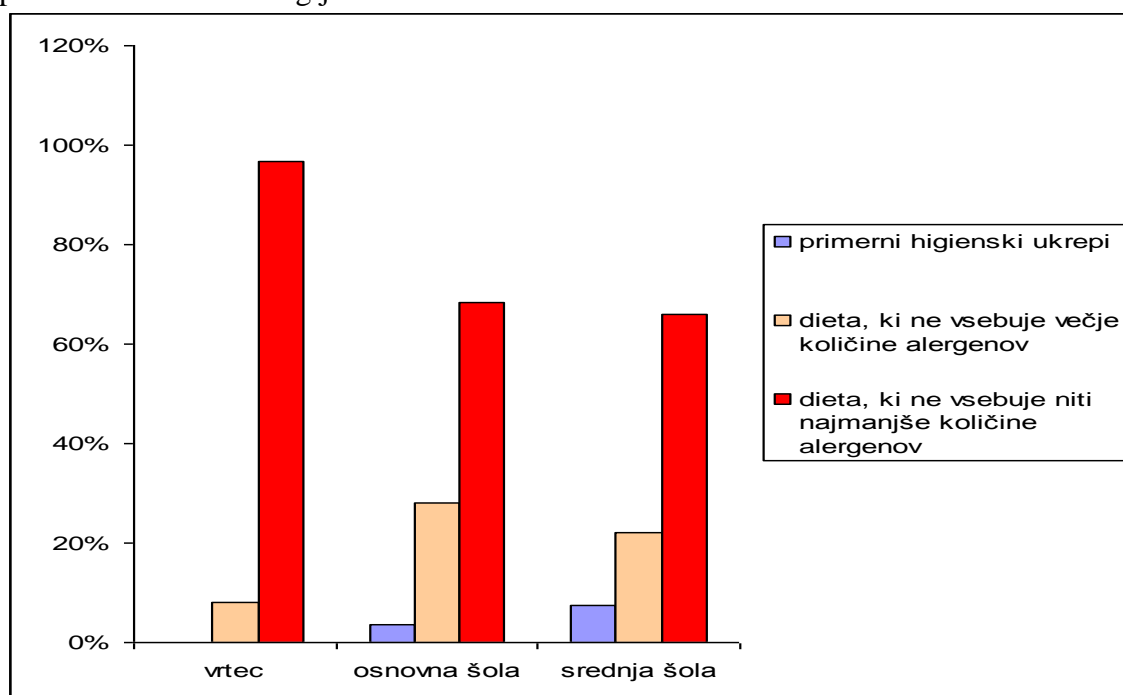


Tabela 5. Kaj je po vašem mnenju najpomembnejši ukrep pri zdravljenju alergijske reakcije po hrani?

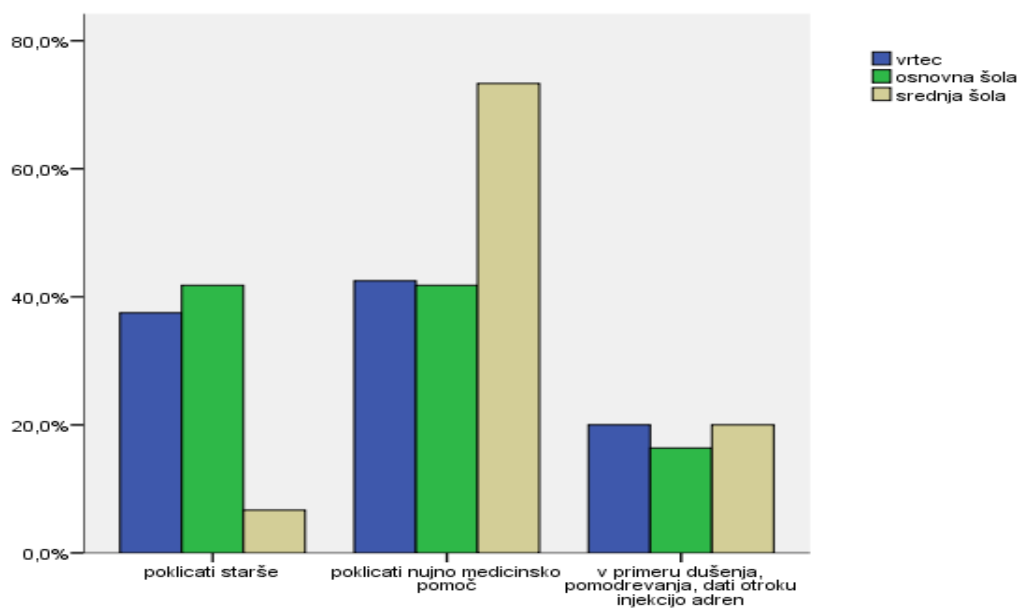


Tabela 7. Kdo naj po vašem mnenju da otroku adrenalin pripravljen za samoiniciranje, če pride do hude alergijske reakcije v času bivanja otroka v vrtcu ali šoli?

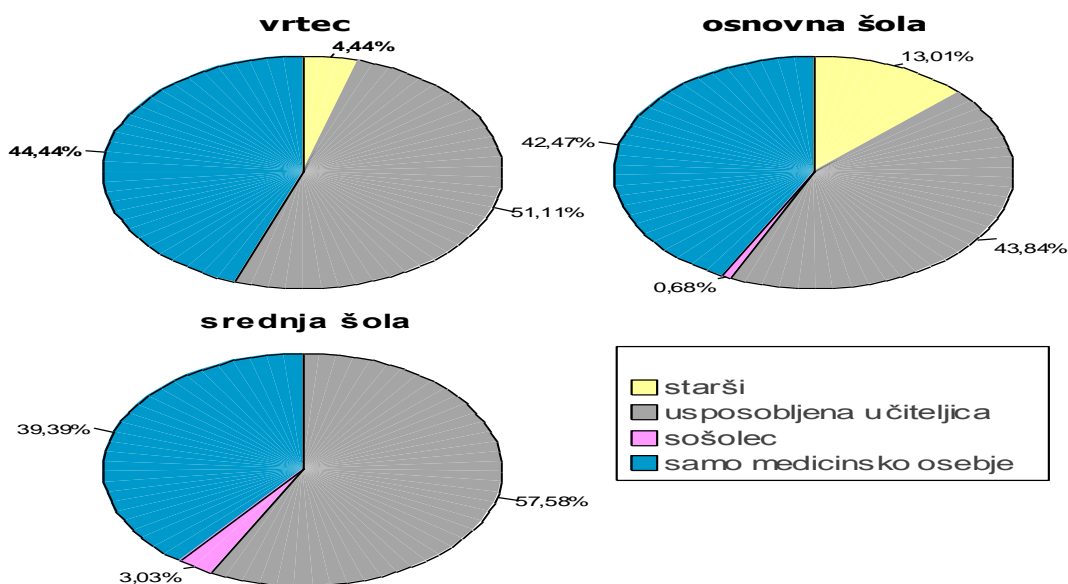


Tabela 9. Ali menite, da so za otroke z alergijskimi obolenji potrebne omejitve pri obiskovanju dejavnosti izven vrtca ali šole?

Tabela 10. Ali lahko po vašem mnenju vsi otroci z alergijskimi boleznimi dihal vse leto normalno sodelujejo pri pouku?

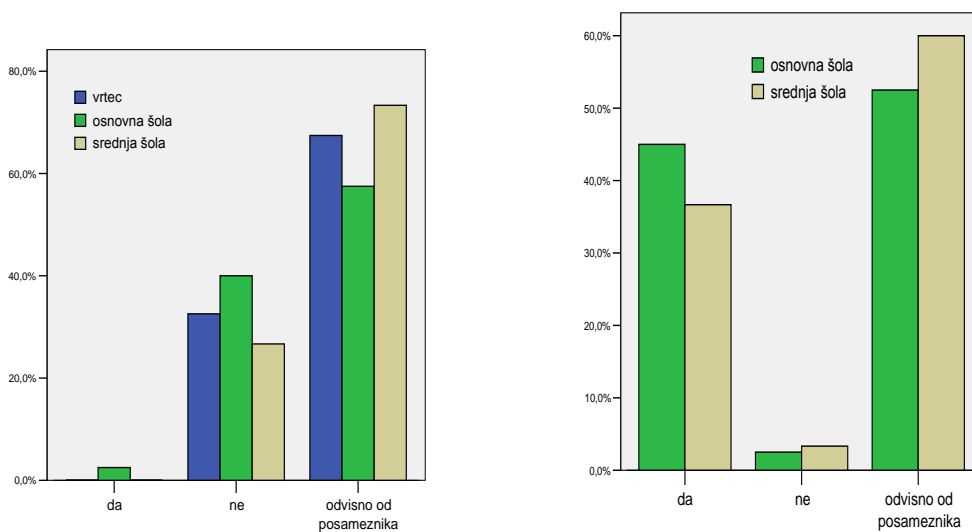
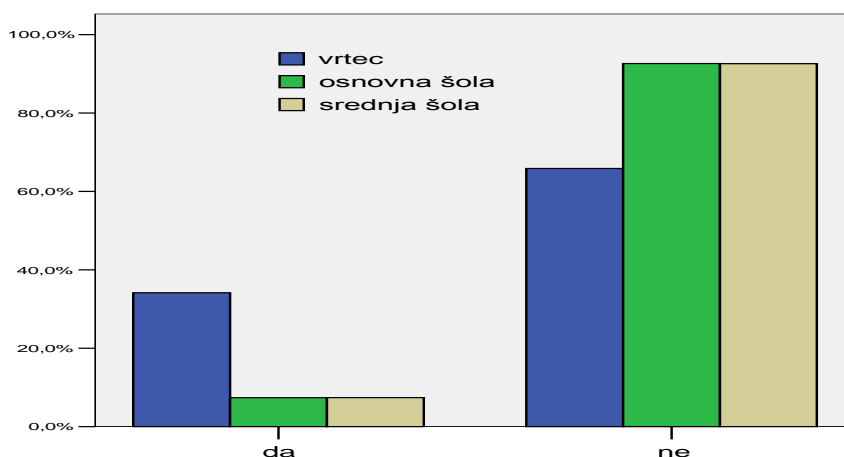


Tabela 11. Ali menite, da ste vi in zaposleni v vašem vrtcu dovolj seznanjeni z alergijskimi boleznimi?



Več kot 90% anketiranih predstavnikov srednjih šol se strinja, da bi morala biti na šoli vsaj ena oseba, ki bi znala pravilno aplicirati injekcijo adrenalina v življenjsko ogrožajoči situaciji. Šestdeset odstotkov srednjih šol meni, da bi tako morali biti usposobljeni prav vsi učitelji in šolski delavci.

### Zaključek

Rezultati so bolj optimistični, kot smo pričakovali med načrtovanjem projekta. Odziv na anketo je bil nad pričakovanji. V večini ustanov se zavedajo problema alergijskih bolezni in tudi prepoznajo, da imajo oskrbovance z alergijskimi boleznimi. Velik del jih razume, da se je za preprečitev alergijske reakcije potrebno povsem izogniti alergenu. Želijo si poglobiti znanje o obravnavi otrok z alergijskimi boleznimi. Predvsem pa jim je jasno, da morajo v primeru anafilaksije vzgojitelji aplicirati adrenalin.

## PRIPOROČENA SLOVENSKA STANDARDNA SERIJA INHALACIJSKIH ALERGENOV ZA KOŽNE TESTE ALERGIJE

Mihaela Zidarn

1. Negativna kontrola
2. Histamin
3. Pršica
4. Pršica moke
5. Ščurek
6. Pes
7. Mačka
8. Pelod trav
9. Leska
10. Breza
11. Platana
12. Cipresa
13. Oljka
14. Fagacea (bukev, kostanj, hrast)
15. Ambrozija
16. Krišina
17. Mešanica zeli:
  - *Urtica dioica* (velika pekoča kopriva)
  - *Plantago lanceolata* (ozkolistni trpotec)
  - *Artemisia vulgaris* (navadni pelin)
  - *Rumex acetosella* (mala kislica)
18. Mešanica plesni
  - *Aspergillus fumigatus*
  - *Penicillium notatum* (chrysogenum)
  - *Alternaria alternata* (tenuis)
  - *Mucor mucedo*
  - *Cladosporium cladosporioides*

Klinična pomembnost inhalacijskega alergena je odvisna od nekaterih ključnih značilnosti:

- intrinzične alergogenosti
- aerodinamičnih lastnosti alergena
- ali alergen nastaja v zadostnih količinah
- ali je alergen dovolj lahek, da se lahko prenaša na daljše razdalje
- ali je rastlina, ki sprošča pelod prisotna v regiji v zadostni količini

Pršica je najbolj pomemben alergen notranjega okolja, povezan je z astmo in alergijskim rinitisom. Alergen je iztrebek pršice. Alergogenost je velika zaradi encimatske aktivnosti Derp1 in verjetno tudi zaradi velike evolucijske razlike med pršico in človekom. Alergen je prisoten v zraku samo po tem, ko pride do različnih motenj – sesanje in ostane v zraku pribl. 20 minut. V hišnem prahu sta prisotni *Dermatophagoides pteronyssinus* in *Dermatophagoides farinae*. Sta precej navskrižni, vendar ne povsem. Običajno se testirata ločeno.

Senzibilizacija in izpostavitvev alergenu ščurka je rizični dejavnik za astmo predvsem v Ameriki, pa tudi drugje po svetu.

Psi in mačke so najpogostejši hišni ljubljenci, zato alergene najdemo praktično povsod, tudi v okoljih, kjer živali načeloma niso prisotne (vrtni, kinodvorane,...). Prenašajo se na malih

delcih prahu in ostanejo v zraku dolgo časa. Zaradi tega jih je težko odstraniti iz bivalnega okolja, tudi če žival ni več prisotna v prostoru.

Posamezne vrste peloda so pogosto navskrižno reaktivne med seboj. Smernice priporočajo uporabo lokalno najbolj pogostega peloda iz družine sorodnih rastlin.

Trave so med najpogostejšimi aeroalergeni in so v Evropi alergen, ki najpogosteje povzroča alergijski rinokonjunktivitis. Med seboj so navskrižne. Običajno se testira mešanica, ki vsebuje lokalno najpogostejše vrste.

Tudi med pelodi dreves obstaja precejšnja navskrižnost. Zaradi tega je smiselno testirati lokalno najbolj pogoste vrste peloda. Betulaceae zajemajo brezo, lesko in jelšo. Daleč najpogosteje povzroča polinozo pelod breze. Družina Fagaceae je navskrižna z brezo in zajema hrast, bukev in pravi kostanj.

Platana ni sorodna z ostalimi drevesnimi vrstami, pelod je v Sloveniji prisoten kratek čas, v manjših količinah.

Cipresovke prevladujejo v mediteranskem območju, vendar so prisotne tudi v severnejših predelih.

Oljka je pogost vzrok polinoze v mediteranskem območju. V severnejših delih Evrope je prisoten pelod jesena, ki je iz družine Oleacea in je navskrižen s pelodom oljke. Je manj alergogen od peloda oljke.

Med zelmi največ polinoze v mediteranskem območju povzroča krišina, v vzhodnem delu Evrope pa ambrozija. Obe vrsti peloda sta prisotni tudi v Sloveniji in nista navskrižna. Manj pomembni so drugi pelodi zeli, kot so pelin, trpotec in kislica ter metlikovke in ščirovke. Plesni so tako zunanji kot notranji alergeni. V zunanjem okolju sta najpomembnejša alergena *Cladosporium* in *Alternaria*, v notranjem okolju pa *Apergillus* in *Penicillium*. Problem pri diagnostiki preobčuljivosti za plesni predstavljajo predvsem slabo standardizirani alergenski ekstrakti.

#### Viri:

1. Kaplan AP in Kay AB et al, Allergy and allergic diseases, Blackwell Publishing, 2008, Vol 1, Part 5.
2. Cox L et al, Allergen immunotherapy: A practice parameter second update J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-85.
3. <http://www.polleninfo.org/>, dostopano 2009-04-13

## **STANDARDIZACIJA ALERGOLOŠKE DIAGNOSTIKE IN VITRO**

Mira Šilar, Peter Korošec, Mitja Košnik

Bolnišnica Golnik, Klinika za pljučne bolezni in alergijo

Standard je strokovni dokument, ki podaja pravila in smernice z namenom, da se doseže optimalna stopnja urejenosti na danem področju. Temelji na preverjenih rezultatih znanosti, tehnike in izkušenj. Standardizacija omogoča sledljivost delovanja, preprečuje nastajanje napak, opredeljuje odgovornost osebja in je zato pomembna za končnega uporabnika. Uporaba standardnih metod zagotavlja kakovost, ki se preverja s sodelovanjem v nacionalni in mednarodni laboratorijski kontroli.

### **IgEQAS**

SNEQAS je nacionalni program zunanje ocene kakovosti v Sloveniji in je član evropske zveze za kakovost v laboratorijski medicini (EQALM). IgEQAS pa je del tega programa na področju alergološke laboratorijske diagnostike IgE, ki ga izvaja Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko Bolnišnice Golnik – KOPA.

Namen delovanja je spremljanje, ocenjevanje in izboljševanje kakovosti laboratorijske izvedbe. Po Pravilniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (UL št. 64, 11. 6. 2004), je sodelovanje v tem programu obvezno (1).

Kontrolni pregledi se izvedejo štirikrat na leto. Udeleženci prejmejo vzorec in navodilo, katere alergene naj testirajo. Poleg treh različnih specifičnih protiteles IgE (sIgE) se testirajo tudi celotni IgE. Navodilo je hkrati obrazec, v katerega se vpišeta metoda izvajanja testa in rezultat. Zaradi različnih sistemov dokazovanja prisotnosti protiteles IgE, se rezultat lahko izrazi semi-kvantitativno (razredi 0–6) in/ali pa se vpiše koncentracija v kU/L. Rezultati se analizirajo v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Golnik, v sodelovanju s Kliničnim inštitutom za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. V tabeli se prikaže aritmetična sredina, skladnost oz. sprejemljiv odklon enega do dveh razredov. V primeru izrazitega odstopanja rezultatov, povezanega predvsem z metodološkimi razlikami, pa je primarni korekcijski faktor klinični status. Program nacionalne kontrole se izvaja od leta 2007. Včlanjenih je trinajst laboratorijev. Do sedaj smo, poleg že omenjenih cIgE, testirali še sIgE za čebelo, oso, brezo, pršico, lesko, mleko, beljak, sojo, Penicillin V, Penicillin G, Amoxicillin, mešanico plesni, Candida albicans, Aspergillus fumigatus, lateks, mešanico morskih sadežev, koruzo in arašide. V deveto testiranje bo vključeno dokazovanje sIgE za svinjsko, piščančje in goveje meso. Cilj je testirati alergene, ki se najpogosteje naročajo v vsakodnevni praksi, in tiste alergene, ki povzročajo največ neskladnosti.

### **Kakovost merjenja sIgE v Sloveniji**

Zlatega standarda za dokazovanje sIgE ni. Laboratoriji, ki trenutno izvajajo rutinsko merjenje sIgE v Sloveniji, uporabljajo večinoma fluorescentno encimsko imunsko metodo in/ali kemiluminiscenco, torej sistema druge in tretje generacije (ImmunoCAP100, Immulite2000). Pri obeh lahko merimo sIgE od 0,10 kU/l. Pozitiven rezultat je vrednost, večja od 0,35 kU/l. Enoletno vzporedno testiranje vzorcev na ImmunoCAP100 in Immulite2000 kaže na razlike v kakovosti alergenov. Iz primerjave s kliničnimi podatki, kožnimi testi in/ali nosnimi oz. oralnimi provokacijami, kjer je to izvedljivo, s testom aktivacije bazofilcev (BAT), imunoblotti, rekombinantnimi pripravki in rezultati medlaboratorijskih kontrol je razvidno, da se v primeru ImmunoCAP100 in Immulite 2000 kažejo razlike predvsem na nivoju alergenov



za kožekrilce in zdravila. Večina preostalih inhalacijskih in nutritivnih alergenov je na obeh sistemih primerljiva.

Omeniti je potrebno, da se ponekod še vedno uporabljajo hitri ločitveni testi, za katere se vedno znova izkaže, da so netočni, celo smrtno nevarni. Imamo dokazan primer osebe z anafilaksijo po zaužitju arašidov, pri kateri so s hitrim ločitvenim testom dobili popolnoma negativen rezultat.

### **Kako izboljšati alergološko diagnostiko in vitro**

Alergološko diagnostiko in vitro je mogoče izboljšati z validacijo sistemov, kar pomeni merjenje s klinično definiranimi vzorci. Vključiti je potrebno vzorce oseb različnih starosti, tako zdrave kot bolne, nosečnice in otroke in vzorce, ki povzročajo navzkrižnost. Poleg tega je potrebna še verifikacija reagentov pri proizvajalcu in uporabniku oz. izvajalcu testov. Preostane še možnost natančnega ugotavljanja antigenske determinante, ki povzroča nastanek sIgE in navzkrižno alergijo. To nam omogočajo rekombinantni pripravki. V tem trenutku najdemo na seznamu proizvajalca Phadia (ImmunoCAP) rekombinantne sIgE za trave, plevel, mikroorganizme in druge. Pripravki za kožekrilce so še v nativni obliki in ne dajo zanesljivega odgovora v primeru dvojne senzibilizacije. Tu si pomagamo z BAT, ki omogoča dokazovanje sIgE, vezanih na bazofilce, zato so rezultati primerljivi z dogajanjem in vivo. Naša trenutna raziskovanja na tem področju kažejo na pomembno klinično uporabnost rekombinantnih pripravkov, predvsem pri dokazovanju primarne senzibilizacije pred uvedbo SIT.

Vir:

1. SNEQAS, program zunanje ocene kakovosti, 7. december 2007.