

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Odos alerginės reakcijos į b-laktamų grupės antibiotikus ir jų patogenezė.
Literatūros apžvalga**

**Pathogenesis and Skin Allergic Reactions to B-lactam Antibiotics.
Literature Review**

Laura Bružauskaitė VI kursas, 2 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

Biomedicinos mokslų institutas

Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos

katedra

Darbo vadovas

Prof. dr. Violeta Kvedarienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Arvydas Laurinavičius
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-03-30

laura.bruzauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. ĮVADAS	6
2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	7
3. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	7
3.1 Elektroninės duomenų paieškos strategija	7
3.2 Straipsnių atrinkimo procesas	8
3.3 Duomenų paieškos rezultatai	8
4. NEPAGEIDAUJAMAS VAISTO POVEIKIS IR PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS, JŲ APIBRĖŽIMAI.....	9
5. NEPAGEIDAUJAMAS VAISTO POVEIKIS IR PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS, JŲ EPIDEMIOLOGIJA	10
6. NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ IR PADIDĖJUSIO JAUTRUMO Į VAISTĄ KLASIFIKACIJA.....	11
7. KLINIKINĖ PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ Į VAISTUS KLASIFIKACIJA	14
8. PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ Į VAISTUS KLASIFIKACIJA PAGAL MEDIKAMENTO VEIKOMO BŪDĄ	15
8.1 Hapteno koncepcija.....	16
8.2 P – i koncepcija.....	17
9. BETA LAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI.....	17
10. DAŽNIAUSIOS B-LAKTAMŲ SUKELTŲ PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ KLINIKINĖS FORMOS	19
10.1 Egzantemos	19
10.2 Dilgelinė ir angioedema	20
10.3 AGEP – ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė	21
10.4 SJS/TEN.....	21
10.5 Anafilaksija.....	22
11. ODOS ALERGINĖS REAKCIJOS BETA LAKTAMAMS, SITUACIJA LIETUVOJE	23
12. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	24
12.1 Išvados	24
12.2 Pasiūlymai.....	25
13. LITERATŪROS ŠALTINIAI	26

ODOS ALERGINĖS REAKCIJOS Į BETA LAKTAMŲ GRUPĖS ANTIBIOTIKUS IR JŲ PATOGENEZĖ. LITERATŪROS APŽVALGA

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Aprašyti būdingas odos alergines reakcijas beta laktamams ir išanalizuoti jų pagrindinius patogenetinius mechanizmus.

Tyrimo metodika ir rezultatai: Atliekant literatūros apžvalgą buvo remtasi *PRISMA* rekomendacijomis. Ieškant informacijos buvo naudotasi bibliografinė *Pubmed* duomenų baze. Paieškos metu naudoti raktažodžiai: „drug hypersensitivity“, „drug allergy“, „beta lactam antibiotics“ ir kt. Naudota informacija iki 2022 metų liepos mėnesio. Paieškos laikotarpyje buvo rasti 613 straipsniai su raktažodžiais. Į literatūros šaltinių analizę įtraukti 45 straipsniai.

Išvados: Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos sudaro apie trečdalį nepageidaujamų reakcijų į vaistus, beta laktamų grupės antibiotikai sudaro didžiausią procentą. Yra keli tikėtini mechanizmai, aiškinantys, kaip vaistai sukelia imuninį atsaką. Šiame darbe aprašomos hapteno ir P – i koncepcijos. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos kliniškai pasireiškia įvairiai. Būdingiausia klinikinė forma – oda makulopapulinis bėrimas, bet gali būti pažeisti ir kiti organai. Reakcijų į vaistus bėrimai svyruoja nuo lengvų, trumpalaikių lokalių bėrimų iki sunkių gyvybei pavojingų būklių, pasireiškiančių žaibiškai ir apimančių daugybę organų sistemų.

Raktiniai žodžiai: Vaistų alergija, padidėjęs jautrumas vaistui, beta laktaminiai antibiotikai, penicilinai, patogenezė, odos padidėjusio jautrumo reakcijos.

PATHOGENESIS AND SKIN ALLERGIC REACTIONS TO BETA LACTAMS ANTIBIOTICS. REVIEW OF THE LITERATURE

SUMMARY

Objective: To describe the most common skin allergic reactions to beta-lactams and to analyze their principal pathogenetic factors.

Material and methods: A review of the literature was based on *PRISMA* methodology and guidelines. The bibliographic database Pubmed was used for the search. Keywords used during the search: "drug hypersensitivity", "drug allergy", "beta lactam antibiotics", etc. Information used until July 2022. 613 articles with keywords were found in the search period. 45 articles are included in the analysis of literature sources.

Conclusions: Drug hypersensitivity reactions account for about one-third of adverse drug reactions, with beta-lactam antibiotics accounting for the largest percentage. There are several mechanisms that explain how drugs induce an immune response. This paper describes the concepts of hapten and P – i. Drug-induced hypersensitivity reactions are clinically variable. The most common manifestation is the maculopapular eruption of skin, but other organs can also be affected. Rashes of drug reactions range from mild, transient local rashes to severe life-threatening conditions that occur rapidly and involve multiple organ systems.

Keywords: Drug allergy, drug hypersensitivity, beta lactam antibiotics, penicillins, pathogenesis, skin hypersensitivity reactions.

SANTRUMPOS

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*)

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija (angl. *World Health Organisation, WHO*)

EAACI – Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademija (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*)

TEN – toksinė epidermio nekrolizė

SJS – Stivenso ir Džonsono sindromas (angl. *Stevens-Johnson syndrome, SJS*)

AGEP – ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*)

SDRIFE – simetrinė su vaistais susijusi kirkšnių ir lenkiamųjų paviršių egzantema (angl. *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*)

IgE – imunoglobulinas E

IgG – imunoglobulinas G

IgM – imunoglobulinas M

IL – interleukinas

IFN- γ – interferonas gama

Th1 – T helperiai (padėjėjai) 1

Th2 – T helperiai (padėjėjai) 2

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas (angl. *Human leukocyte antigen, HLA*)

TLR – T limfocitų receptorius (angl. *T-cell receptor, TCR*)

MPE – makulopapulinė egzantema

PPB – peniciliną prijungiantis baltymas

1. ĮVADAS

Kalbant apie alerginius susirgimus galima teigti, kad tai lyg masinė pasaulio epidemija. Alergija yra viena iš labiausiai išplitusių lėtinių ligų Europoje. Apie 20 % alergiškų pacientų gyvena su šia sekinančia problema ir kiekviena diena susiduria su galimo astmos priepuolio, anafilaksinio šoko ar net mirties nuo alerginės reakcijos baime teigia Europos alergijos ir klinikinės imunologijos akademija (EAACI) (1,2).

Jungtinėse Karalystėse alergiškų žmonių skaičius kiekvienais metais didėja 5 proc. „Pirmoji alerginės ligos banga“ kilo prieš maždaug 50 metų, kai labai padažnėjo astmos ir šienligės atvejų. Šiuo metu išgyvename „antrąją alerginės ligos bangą“, dėl kurios smarkiai padaugėjo žmonių, kenčiančių nuo gyvybei pavojingos maisto alergijos. 2012 m. duomenys rodo, kad bent 1 iš 40 vaikų Jungtinėse Karalystėse kenčia nuo bent vienos rimtos alergijos. Nerimą kelia ir tai, kad per pastarąjį dešimtmetį ligoninių su anafilaksijos atvejais skubios pagalbos skyriuose labai padaugėjo. Šiandien daugiau nei bet kada anksčiau vaikams, kaip ir vis daugiau suaugusiųjų, diagnozuojama maisto alergija maistui, kuri anksčiau buvo saugu valgyti (2).

Lietuva ne išimtis, pagal naujausius 2019 metų Lietuvos statistinius duomenis alergijos, tokios kaip alerginė sloga, alergija žiedadulkėms, akių uždegimas, dermatitas, alergija maistui užima trečią vietą tarp lėtinių ligų ir būklių paplitimo. Kas devintas žmogus (moterų – 14 proc., vyrų – 8 proc.) kentėjo nuo alerginių susirgimų (3).

Taip pat aktuali problema pasaulyje tapo alergija vaistams. Alergija vaistams apibrėžiama kaip nenormali imuninės sistemos reakcija į medikamentus. Ši reakcija yra nepageidaujama, išsivysto organizmą veikiant įvairiems imuniniams mechanizmom ir sukelia klinikinius požymius, tokius kaip bėrimai, karščiavimas ar kt. Išskiriami rizikos veiksniai, kurie gali turėti įtakos vaistų sukeltai alergijai pasireikšti: amžius, imuniteto būklė, lytis, genetiniai veiksniai, kaip ilgai ir dažnai pacientas vartoja vaistus, koks jų vartojimo būdas, kokiais kiekiais vaistai vartojami (4,5). Maždaug 1 iš 15 žmonių turi alerginę reakciją antibiotikams, ypač penicilinui ir cefalosporinui. Dažniausiai alerginė reakcija yra lengva ar vidutinio sunkumo ir gali pasireikšti iškilusiu, niežtinčiu odos bėrimu, kosėjimu, švokštimu, gerklės veržimo pojūčiu, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas. Šios lengvos ar vidutinio sunkumo alerginės reakcijos paprastai gali būti sėkmingai išgydomos vartojant antihistamininius vaistus. Nedažnai antibiotikas gali sukelti sunkią ir galimai gyvybei pavojingą alerginę reakciją - anafilaksiją. Pirmieji anafilaksijos simptomai dažnai būna tokie patys kaip ir lengvos alerginės reakcijos: svaigulys, alpimas, kvėpavimo sunkumai, pvz., greitas, paviršutiniškas kvėpavimas,

švokštimas, greitas širdies plakimas, drėgna oda, sumišimas ir nerimas. Gali būti ir kitų alergijos simptomų, įskaitant niežtintį, odos bėrimą, pykinimą, patinimą ar skrandžio skausmą. Anafilaksijos atveju yra reikalinga neatidėliotina medicinos pagalba, būklė gali būti pavojinga gyvybei (6,7).

2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas: Aprašyti būdingas odos alergines reakcijas beta laktamams ir išanalizuoti jų pagrindinius patogenetinius mechanizmus.

Uždaviniai:

1. Išanalizuoti padidėjusio jautrumo reakcijų beta laktamams, pažeidžiančių odą, epidemiologiją.
2. Aprašyti beta laktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo odos reakcijų patogenezinius mechanizmus.
3. Aprašyti beta laktaminių antibiotikų sukeltų odos reakcijų klinikines formas.

3. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

3.1 Elektroninės duomenų paieškos strategija

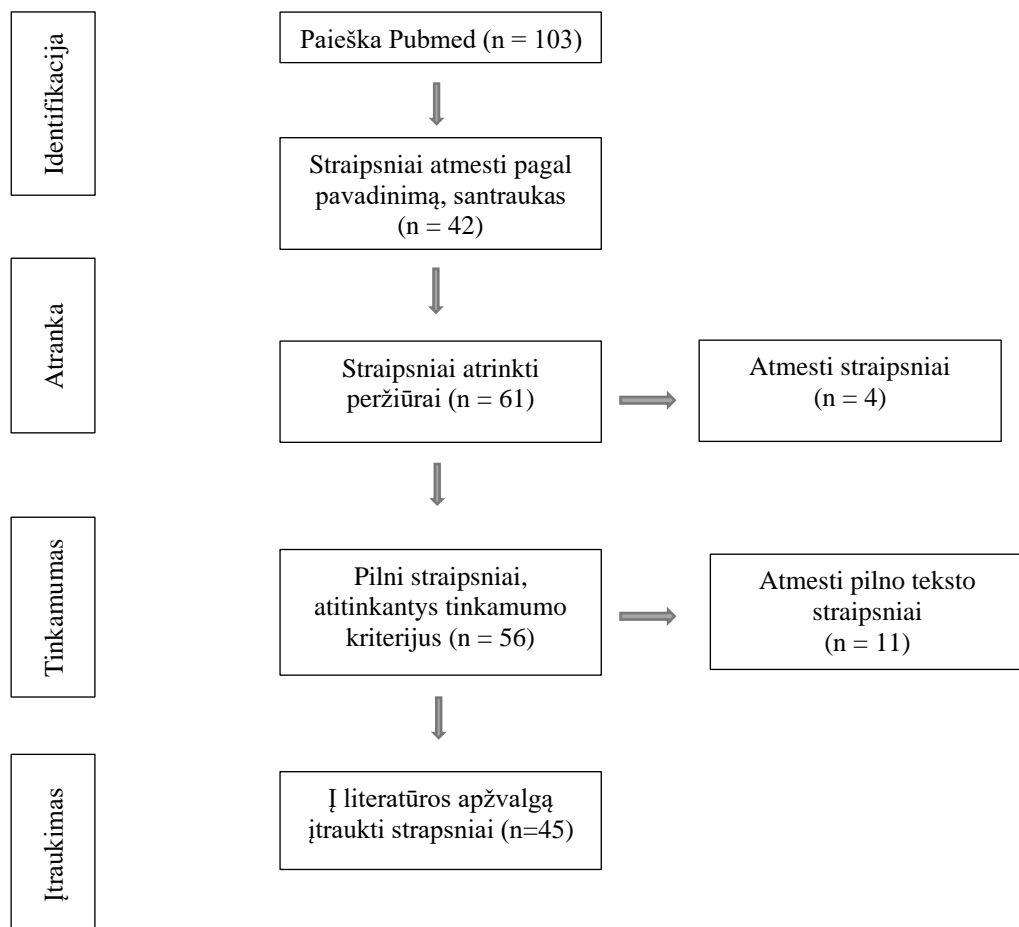
Straipsnių atranka buvo pradėta vykdyti 2022 metų gegužės 2 dieną. Paskutinė paieška atlikta 2022 metų birželio 30 dieną. Atliekant paiešką buvo naudota bibliografinė *Pubmed* duomenų bazė. Įvedus raktažodį *drug hypersensitivity* (liet. padidėjęs jautrumas vaistui) rasta 84 156 publikacijų iki 2022 metų. Pridėjus raktinį žodį *beta lactam antibiotics* ir pasirinkus laikotarpį nuo 2012 iki 2022 metų publikacijų sumažėjo iki 367. Paieška dar labiau susiaurinta į paiešką įvedus *skin hypersensitivity reactions to beta lactams*. Tokiu būdu buvo išanalizuoti su darbo tema susiję straipsniai ir atrinktos publikacijos aktualios nagrinėjamai temai.

3.2 Straipsnių atrinkimo procesas

Iš pradžių vykdyta publikacijų atranka pagal nurodytą pavadinimą (straipsniai turėjo būti parašyti anglų kalba, ne senesni nei 10 metų), toliau sekė atrinktų publikacijų santraukų nagrinėjimas. Buvo perskaitytos publikacijų santraukos ir atmetami straipsniai, kurie netiko. Paskutinio etapo metu buvo perskaityti pilno teksto straipsniai ir atrinkti šaltiniai, kurie buvo įtraukti į šią literatūros apžvalgą.

3.3 Duomenų paieškos rezultatai

Atlikus paskutinę mokslinės literatūros paiešką 2022 m. gegužės 2 dieną nurodytoje elektroninėje duomenų bazėje su naudotais raktažodžiais ir aktyvuotais filtrais iš viso buvo identifikuoti 103 straipsniai. Perskaičius santraukas, pilno teksto straipsnių skaitymui buvo atrinktas 61 straipsnis. Perskaičius pilno teksto straipsnius, visus tyrimo įtraukimo kriterijus atitiko 45 publikacijų, kurios buvo įtrauktos į šią literatūros apžvalgą. Visa straipsnių atrankos procedūra parengta ir atvaizduota pagal *PRISMA Flow* diagramą, kuri pavaizduota 1 paveiksle.



4. NEPAGEIDAUJAMAS VAISTO POVEIKIS IR PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS, JŲ APIBRĖŽIMAI

Medikamentai, naudojami įvairioms ligoms gydyti, gali turėti ne tik gydomąjį poveikį, bet ir sukelti nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujama reakcija į medikamentą (NRV, adverse drug reaction) – kenksmingas medikamento poveikis organizmui vartojant gydytojo paskirtą įprastą medikamento dozę susirgimų profilaktikai, diagnostikai, gydymui ar siekiant pagerinti fiziologines organizmo funkcijas. Visi atvejai, kai gydytojas nusprendžia, kad užfiksuotas nepageidaujamas medikamento poveikis gali būti sukeltas vartojamo medikamento, turi būti įvardinti kaip nepageidaujamomis reakcijomis į medikamentą. Taip pat klinikinėje farmakologijoje naudojamas terminas – nepageidaujamas reiškinys (angl. adverse events). Taip apibrėžiamas nepalankus sveikatai reiškinys, kai yra vartojamas tiriamasis vaistinis preparatas. Šis medikamentas nebūtinai turi priežastinį ryšį su jo vartojimu. Šiuos terminus apibrėžia Lietuvos Respublikos Farmacijos įstatymas (8,9).

Šiuo metu pagal PSO nepageidaujamų reakcijų terminologiją, nepageidaujamos reakcijos į medikamentą skirstomos į šešis tipus: nuo dozės priklausomas (A), su doze nesusijusias (B), su doze ir laiku susijusias (C), su laiku susijusias (D), atsiradusias nutraukus vaisto vartojimą (E) ir gydymui nesėkmingas (F) (10).

Padidėjusio jautrumo reakcijos į medikamentus priskiriamos B tipo reakcijoms. Dažnai daugumai žmonių sąvokos „padidėjusio jautrumo reakcijos“ ir „alergija“ buvo laikomos sinonimais. Tačiau šie apibrėžimai užima nevienodas hierarchines pozicijas. Padidėjusio jautrumo reakcijos - nepageidaujamas medikamento arba jo metabolito veikimas, pagal klinikinius požymius panašus į alergiją. Sąvoka alergija medikamentams apibrėžiamos tos padidėjusio jautrumo reakcijos, kurioms nustatytas imunologinis mechanizmas (vaistui specifiniai antikūnai ar T limfocitai) (11).

Alergiją medikamentams yra gana sunku nustatyti vien tik naudojantis klinikinių požymių duomenimis. Yra būtina atlikti alergologinius tyrimus alergijai antibiotikams patvirtinti. Gana dažnas atvejis, kai gydytojai įvardija nepageidaujamą reakciją, pasireiškiančią vartojant medikamentą, kaip alergiją (dažnai tada, kai matomi odos pažeidimais), tačiau atlikus alergologinius tyrimus didelė dalis šių reakcijų vis dėlto būna nealerginės kilmės (nenustatoma imuninės sistemos mechanizmu). Todėl kol dar nėra įrodyta alergija medikamentui, rekomenduojama vartoti apibrėžimą padidėjusio jautrumo reakcijos vaistams (12).

5. NEPAGEIDAUJAMAS VAISTO POVEIKIS IR PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS, JŲ EPIDEMIOLOGIJA

Daugumoje epidemiologinių tyrimų nagrinėjamos A ir B tipo nepageidaujamos reakcijos į medikamentus. Kadangi dažniausiai kartu su B tiriamos ir A tipo reakcijos, yra nelengva įvertinti realų padidėjusio jautrumo reakcijų į medikamentus paplitimą (13).

Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos sudaro apie trečdalį nepageidaujamų reakcijų į vaistus, kurios gali paveikti 7% visos populiacijos ir iki 20% hospitalizuotų pacientų, be to, jos sukelia net 8% hospitalizavimo atvejų (14).

Remiantis tyrimu, atliktu Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV), nustatyta, kad penicilinai dažniausi alerginių reakcijų į antibiotikus sukėlėjai (7,9 proc. sudarė pacientai, apsilankę ligoninėse dėl antibiotikų sukeltų nepageidaujamų reakcijų), antroje vietoje - sulfonamidai (4,3 proc. iš visų apsilankymų dėl antibiotikų sukeltų nepageidaujamų reakcijų), trečioje - makrolidai (1,2 proc.), ketvirtoje - cefalosporinai (1,1 proc.), toliau sekė tetraciklinai (0,7 proc.), dar mažesnę procentą sudarė chinolonai (0,46 proc.), toliau nitrofurantoinas (0,24 proc.), klindamicinas (0,2 proc.), o patį mažiausią procentą sudarė metronidazolas (0,15 proc.) (15). Tame pačiame JAV atliktame tyrime nustatyta, kad moterims alergijos pasireiškė dažniau visose tirtose vaistų klasėse. Yra įrodyta, kad moteriška lytis yra kliniškai reikšmingas nepageidaujamų reakcijų į medikamentą rizikos veiksnys (16).

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos paveikia daugiau nei 7 proc. gyventojų ir kliniškai pasireiškia įvairiai. Būdingiausia pasireiškimo vieta – oda, bet gali būti pažeisti ir kiti organai (17). Su vaistais susijęs bėrimas pasireiškia paprastai daugiau nei 10 pacientų 1000 naujai pavartojusių vaistą (18). Dažniausia vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija yra egzantemos, pasitaiko nuo 1 iki 5 % žmonių, pirmą kartą vartojančių vaistą. Dažniausiai šie

bėrimai būna generalizuoti, dar kitaip vadinami makulopapuline egzantema (MPE), kurie sudaro apie 80 proc. suaugusiųjų vaistų sukeltų odos reakcijų (19).

6. NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ IR PADIDĖJUSIO JAUTRUMO Į VAISTĄ KLASIFIKACIJA

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą atsiranda dėl skirtingų mechanizmų ir pasireiškia skirtingais klinikiniais vaizdais. 1977 ir 1981 m. Rawlingsas ir Thompsonas pasiūlė NRV klasifikaciją, kuri ir šiandien plačiai naudojama. Taigi šiuo metu pagal PSO nepageidaujimų reakcijų terminologiją, nepageidaujamos reakcijos į vaistą skirstomos į šešis tipus:

A (angl. Augmented) tipo reakcijos sudaro 85–90 procentų visų nepageidaujimų reakcijų į vaistus. Jos atsiranda dėl vaisto farmakologinio veikimo ar perdozavimo. Jiems įtakos turi vaisto dozė, farmakokinetika, gretutinės ligos, vaistų sąveika. A tipo reakcijos gali pasireikšti kiekvienam asmeniui ir yra nuspėjamos pagal žinomas vaisto farmakologines savybes. A tipo reakcijų pavyzdžiai yra viduriavimas, atsirandantis dėl antibiotikų, gastritas, susijęs su ilgalaikiu nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimu, mieguistumas, kurį sukelia pirmosios kartos antihistamininiai vaistai (20,21).

B (angl. Bizzare) tipo reakcijos yra padidėjusio jautrumo reakcijos. Jos sudaro 10–15 procentų nepageidaujimų reakcijų į vaistą ir pasireiškia ne visiems vartojantiems, bet tam tikrai asmenų grupei dėl specifinio imunologinio atsako į vartojamo vaisto veikliąsias medžiagas. B tipo reakcijas yra sunku nuspėti, jos nesusijusios su vaisto veikimu, dozė įtakos nedaro, pasireiškia vartojant įprastas dozes, numatytas gydymui ir gali būti pavojingos gyvybei.

C (angl. Chronic) tipo reakcijos turi ryšį su vaisto vartojimu ilgą laiką;

D (angl. Delayed) tipo reakcijos atsiranda nutraukus vaistą ir praėjus tam tikram laiko tarpui;

E (angl. End of use) tipo reakcijos atsiranda po medikamento vartojimo nutraukimo;

F (angl. Failure) tipo reakcijos – gydymas nesėkmingas (10).

Klasikinės alerginės reakcijos skirstomos į keturis patofiziologinius tipus pagal Coombs ir Gell schemą: tiesiogines (I tipas), citotoksines (II tipas), imuninio komplekso sukeltas (III tipas) ir uždelsto padidėjusio jautrumo (IV tipas) reakcijas. I ir IV tipai yra dažniausiai pasitaikantys tipai (22–24).

Beta laktaminiai antibiotikai laikomi pirmos eilės gydymu daugeliui bakterinių infekcijų, tačiau beta laktaminiai antibiotikai yra dažna nepageidaujimų reakcijų į vaistus priežastis ir yra susiję su dideliu alergijos antibiotikams dažniu. Napatvirtinta kliniškai alergija beta laktaminiais antibiotikams yra didelė visuomenės problema (25,26). Maždaug 10 % pacientų praneša apie alergiją penicilinui, iki 90 % šių pacientų ji nėra patvirtinama. Anafilaksijos dažnis penicilinui yra nuo 0,02 % iki 0,04 % (27). Beta laktaminiai antibiotikai gali sukelti tiek greitojo tipo, tiek lėtojo tipo alergines reakcijas. Šio tipo antibiotikams jungiantis su baltymais kraujyje, dalyvauja karbonilo grupė, dėl to susidaro junginiai, turintys antigeninių savybių ir tai sąlygoja antikūnų gamybą (28). Alergija beta laktamui priklauso padidėjusio jautrumo reakcijoms .

I tipo padidėjusio jautrumo reakcijas sukelia alergeno sąveika su alergenui specifiniu IgE, sukeliama putliųjų ląstelių degranuliacija ir išsiskiria stiprus histamino ir uždegiminių mediatorių mišinys. Vykstant reakcijai į histaminą ir kitus uždegimo mediatorius, padidėja kraujagyslių pralaidumas ir plačiai susiaurėja lygieji raumenys, o tai galiausiai gali sukelti anafilaksinį šoką . I tipo reakcijos yra greito tipo, sukelia tokius simptomus kaip dilgėlinė ir kt (27).

II tipo padidėjusio jautrumo reakcijas gali sukelti IgG atsakas į mažas molekules, tokias kaip penicilinai, kurios kovalentiškai prisijungia prie išorinio ląstelių paviršiaus. Tokia reakcija keičia žmogaus ląstelių paviršiaus komponentų struktūras, kurias imuninė sistema suvokia kaip svetimus antigenus. B ląstelės yra skatinamos gaminti IgG antikūnus prieš naujus epitopus. Prisijungdami prie specifinių ląstelių paviršiaus antigenų, antikūnai sukelia modifikuotą žmogaus ląstelių komplemento aktyvavimą ir fagocitozę, to pasekoje prasideda uždegimas ir pažeidžiamas audinys (29).

III tipo padidėjusio jautrumo reakcijų metu susidaro maži, tirpūs imuniniai antigeno ir specifinio IgG kompleksai, formuojantys nuosėdas smulkiųjų kraujagyslių sienelėse arba plaučių alveolėse. Šiose vietose imuniniai kompleksai aktyvina komplementą ir uždegiminį atsaką, to pasekoje pažeidžiamas audinys ir sutrikdoma jo funkcija. Paprastai III tipo padidėjusio jautrumo reakcijos nėra susijusios su beta laktaminių vaistų poveikiu (30).

IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijas sukelia CD4 T ląstelės, reaguojančios į svetimų baltymų epitopus arba į peptidus, gautus iš chemiškai modifikuotų žmogaus baltymų. To pasekoje

įvyksta odos reakcijos, pvz., atsiranda makulopapulinis bėrimas. Nors ir retai, dėl IV tipo padidėjusio jautrumo gali pasireikšti sunkios reakcijos, tokios kaip Stivenso-Džonsono sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN). IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos yra uždelsto tipo, pasireiškia praėjus kelioms dienoms ar savaitėms po paskutinės dozės pavartojimo ir yra susijęs su alergija beta laktamams (26).

1 lentelė. Alergijų vaistams klasifikacija (12)

Tipas	Imuninio atsako tipas	Patofiziologinis mechanizmas		Klinikiniai simptomai	Pasireiškimo laikas
I	Ig E	Putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija	Greito tipo	Dilgėlinė, angioedema, anafilaksinis šokas, bronchospazmas	Per 1–6 valandas po paskutinio vaisto vartojimo
II	Ig G ir komplementas	Nuo IgG ir nuo komplemento priklausomas citotoksiškumas	Lėto tipo	Citopenija	5-15 dienų po vaistų pavartojimo
III	Ig M arba Ig G ir komplementas arba FcR	Imuninių kompleksų atsidėjimas		Odos vaskulitas, seruminė liga, dilgėlinė, „Arthus“ reakcija	7-8 d. seruminei ligai, dilgėlinei išsivystyti, 7 – 21 diena – vaskulitui išsivystyti
IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocitinis uždegimas		Egzema	1 – 21 diena po vaisto vartojimo pradžios

IVb	Th2 (IL-4 ir IL-5)	Eozinofilinis uždegimas		Makulopapulinė egzantema, DRESS	Nuo 1 iki kelių dienų p vaisto vartojimo
IVc	Citotoksinės T ląstelės (perforinas, granzimas B, FasL)	Keratinocitų apoptozė, sukelia CD4 arba CD8		Makulopapulinė egzantema, SJS/TEN, pustulinė egzantema	1-2dienų – odos pažeidimams išsivystyti 4-28 dienų - Stevens-Johnson sindromui išsivystyti

7. KLINIKINĖ PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ Į VAISTUS KLASIFIKACIJA

Analizuojant klinikinį pasireiškimą, padidėjusio jautrumo reakcijos medikamentams klasifikuojamos į greitojo ir lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijas atsižvelgiant į jų atsiradimą gydymo metu. Greitojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai dažniausiai atsiranda per 1–6 valandas po paskutinio vaisto vartojimo. Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai gali atsirasti bet kuriuo metu, praėjus 1 valandai po pradinio vaisto vartojimo (12).

2 lentelė. Galima greito ir lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistus klinikinė išraiška (31)

LĒTO TIPO	GREITO TIPO
Dilgėlinė Angioedema	Uždelstos pradžios dilgėlinė Makulopapulinė egzantema

Rinitas	Vaskulitas
Konjunktyvitas	Toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Bronchospazmas	Stivenso-Džonsono sindromas (SJS)
Virškinimo trakto simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas	Vaistų sukelti bėrimai su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas)
Anafilaksija, anafilaksinis šokas.	Sisteminė su vaistais susijusi raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema (SDRIFE) arba Baboon sindromas)
	Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (AGEP)
	Vidaus organai gali būti pažeisti vieni arba su odos simptomais (DRESS, vaskulitas), įskaitant hepatitą, inkstų nepakankamumą, pneumonitą, anemiją, neutropeniją, trombocitopeniją)

8. PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ Į VAISTUS KLASIFIKACIJA PAGAL MEDIKAMENTO VEIKOMO BŪDĄ

Yra keli mechanizmai, aiškinantys, kaip vaistai ar cheminės medžiagos (sintetiniai junginiai, dažai, kvapiosios medžiagos, augalų dervos, farmaciniai vaistai) sukelia imuninį atsaką. Pirma, hapteno hipotezė teigia, kad vaistai ar chemikalai yra per maži, kad patys sukeltų imuninį atsaką ir taptų imunogeniški. Vaistas arba cheminė medžiaga yra laikoma haptenu ir turi negrįžtamai prisijungti prie baltymų, sudaryti hapteno ir baltymo kompleksą, kad sukeltų imuninį atsaką. Norint, kad hapteno – baltymo kompleksas veiktų kaip antigenas, šis kompleksas turi būti atpažįstamas antigeną pateikiančių ląstelių, jų apdorojamas ir tik tuomet pateikiamas ant žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) molekulių (32). Antra, pi koncepcija aiškina, kad vaistai ar cheminės medžiagos nekovalentiškai sąveikauja su imuniniais receptoriais. Daugeliu atvejų tai yra ŽLA molekulė, bet gali būti ir T ląstelių receptoriai.

8.1 Hapteno koncepcija

Vaisto kaip hapteno veikimas yra tipiškas vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų paaiškinimas. Teigiama, kad mažos molekulės (<800 D), pavyzdžiui vaistai ar vaistų metabolitai, yra per mažos, kad būtų pajėgios pačios sukelti specifinį imuninį atsaką nesusijungdamos su daug didesniu baltymu ar peptidu. Vaistas kaip haptenas veikia tik tuomet, jei kovalentiškai jungiasi su baltymais ir susidaro naujas antigenas (hapteno-baltymo kompleksas). Vaistas gali sudaryti kompleksą su tirpiaisiais ir netirpiaisiais baltymais. Jei sudaromas kompleksas su netirpiaisiais baltymais (pvz. ląstelės membranos baltymais), apdorojimą vykdo antigeną pateikiančios ląstelės, tokios kaip makrofagai, dendritinės ląstelės, odos Langerhanso ląstelės). Jeigu vaistas susijungė su tirpiu baltymu, tai jis gali būti atpažįstamas B limfocitų. Sukeliamos greito tipo alerginės reakcijos dėl vaistui specifinių antikūnų susidarymo. Išskirtinis į haptentą panašių vaistų bruožas yra jų gebėjimas sukelti bet kokio tipo specifinį imuninį atsaką (galimi visi Gell ir Coombs padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacijos keturi tipai).

Antigeniškumas ir imunogeniškumas yra dvi haptentų savybės, dėl kurių galima sukelti visišką imuninį atsaką. Kovalentinis vaisto prisijungimas pakeičia baltymo struktūrą ir autologinį tirpumą (pvz., albuminą ir transferiną) arba su ląstelėmis susietą baltymą (integrinus, selektinus ir kt.).

Susidaro naujas vaisto modifikuotas baltymas, kuriam nėra būdingos tolerancijos ir kuris gali veikti kaip naujas antigenas (antigeniškumas). Adaptyvus imuninis atsakas gali būti sukeltas dalyvaujant T ir B ląstelėms, kurios specifiškai reaguoja su visu arba apdorotu hapteno-baltymo arba hapteno-peptido kompleksu.

Apibendrinant galima pasakyti, kad jei vaistas sukelia ir T-, ir B-ląstelių atsaką, galima daryti išvadą, kad vaistas greičiausiai veikia kaip haptenas. Tarp vaistų, haptemizacijos reiškinys geriausiai apibūdinamas beta laktaminiais antibiotikais arba sulfametoksazolo nitrozometabolitais (SMX-NO) (20,33,34).

8.2 P – i koncepcija

Pagal P-i koncepciją teigiama, kad kai kurie medikamentai jungiasi nekovalentiniu būdu, pavyzdžiui Van der Valso, elektrostatinėmis sąveikomis, vandenilniais ryšiais, tiesiogiai su imuninės sistemos receptorių baltymais (ŽLA ar TLR (**T limfocitų receptoriais**)). Taip sukeliama T limfocitų reakcija, kuri turi padidėjusio jautrumo vaistui požymių ir (arba) yra būdingos autoimuninės, ir (arba) aloimuninės reakcijos. Vieni medikamentai gali jungtis tik prie ŽLA (p-i ŽLA), kiti vaistai gali sąveikauti tik su TLR (p-i TLR). Taip pat yra ir tokių medikamentų, kurie gali jungtis ir su ŽLA, ir su TLR .

P-i koncepcija susideda iš dviejų dalių: farmakologinės ir imunologinės. Farmakologinė dalis – netikslingas vaisto poveikis imuninės sistemos receptoriams. Pavyzdžiui, medikamentas, skirtas blokuoti jonų kanalo baltymą, taip pat prisijungia prie tam tikro ŽLA baltymo arba tam tikro TLR. Ši netikslinga medikamentų ir imuninių receptorių sąveika atitinka įprastas farmakologinių ligandų/baltymų sąveikos taisykles. Kokia bus medikamentų ir imuninių receptorių sąveikos pasekmė priklauso nuo vaisto prisijungimo vietos prie imuninio receptoriaus baltymo, taip pat nuo vaisto jungimosi afiniteto, nuo T-ląstelių aktyvacijos būsenos.

Imunologinė šios p-i koncepcijos dalis apima gana neįprastą T ląstelių stimuliaciją. Gali būti įtraukiamos ir CD4+, ir (arba) CD8+ ląstelės. Svarbu pabrėžti tai, kad pagal padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams aloimuninį modelį nereikalingas antras signalas, kad išsivystytų stipri T-ląstelių reakcija (20,35).

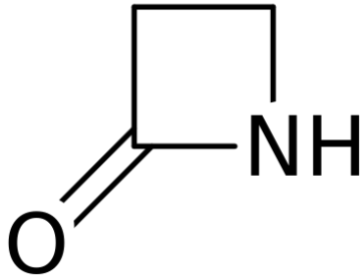
9. BETA LAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI

Beta laktaminiai antibiotikai yra plačiausiai naudojama antibiotikų klasė. 1929 metais mokslininkas Aleksandras Flemingas atrado pirmąjį antibiotiką pasaulyje – peniciliną. Nuo benzilpenicilino atradimo buvo atrasta tūkstančiai naujų penicilino darinių, kitų beta laktaminių antibiotikų grupių, tokių kaip cefalosporinai, monobaktamai, karbapenemai, beta laktamazių inhibitoriai (36,37).

3 lentelė. Beta laktaminių antibiotikų grupės ir jų pavyzdžiai

Beta laktaminiai antibiotikai	Pavyzdžiai
Penicilinai	Amoksicilinas, ampicilinas, kloksacilinas, diklosacilinas, meticilinas, nafticilinas, oksacilinas, penicilinas G, penicilinas V, piperacilinas, tikarcilinas
Cefalosporinai	I kartos (cefadroksilis, cefazolinas, cefaleksinas, cefalotinas) II kartos (cefakloras, cefamandolis, cefprozilis, cefuroksimas) III kartos (cefliksimas, cefotaksimas, ceftazidimas, ceftriaksonas) IV kartos (cefepimas) V kartos (ceftolazonas su tazabaktamu)
Karbapenemai	Imipenemas (cilastinas), meronemas
Monobaktamai	Aztreonamas
Beta laktamazių inhibitoriai	Klavulano rūgštis, tazobaktamas, sulbaktamas

Visi šie antibiotikai turi betalaktamo (keturnarį ciklinį amido) žiedą.



1 paveikslas. Beta laktaminio antibiotiko cheminė struktūra (beta laktamo žiedas)

Kiekviena nauja beta laktaminių antibiotikų klasė buvo sukurta siekiant padidinti aktyvumo spektrą, įtraukti papildomas bakterijų rūšis, pašalinti specifinius atsparumo mechanizmus. Beta laktaminiai antibiotikai veikia baktericidiškai slopindami bakterijos sienelės sintezę. Beta laktaminių antibiotikų prisijungimo vietos bakterijose yra vadinamos PPB (peniciliną prijungiantys baltymai). Antibiotikui prisijungus prie PPB slopinama transpeptidazės reakcija, blokuojama peptidoglikano sintezė ir ląstelė žūva (38).

10.DAŽNIAUSIOS B-LAKTAMŲ SUKELTŲ PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ KLINIKINĖS FORMOS

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos paveikia daugiau nei 7 proc. gyventojų ir kliniškai pasireiškia įvairiai. Būdingiausia pasireiškimo vieta – oda, bet gali būti pažeisti ir kiti organai (17). Su vaistais susijęs bėrimas pasireiškia paprastai daugiau nei 10 pacientų 1000 naujai pavartojusių vaistą (18). Reakcijų į vaistus bėrimai svyruoja nuo lengvų, trumpalaikių lokalių bėrimų iki sunkių gyvybei pavojingų būklių, pasireiškiančių žaibiškai ir apimančių daugybę organų sistemų (39).

10.1 Egzantemos

Dažniausia vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija yra egzantemos, pasitaiko nuo 1 iki 5 % žmonių, pirmą kartą vartojančių vaistą. Dažniausiai šie bėrimai būna generalizuoti, dar kitaip vadinami makulopapuline egzantema (MPE), kurie sudaro apie 80 proc. suaugusiųjų vaistų sukeltų odos reakcijų (19). MPE gali sukelti daugelis medikamentų, tokių kaip penicilinai, cefalosporinai, sulfonamidiniai antibiotikai ir alopurinolis (dažnis iki 50 atvejų 1000 naujų vartotojų) (18). Klasikiniu būdu antigeną pateikiančios ląstelės pateikia haptenus,

sudarytus iš vaisto arba jo metabolito, susieto su baltymu arba peptidu, naivioms T ląstelėms. Šios antigenui specifinės T ląstelės proliferuoja, infiltruojasi į odą ir išskiria citokinus, chemokinus ir kitus priešūždegiminius mediatorius, kurie yra atsakingi už su vaistais susijusio bėrimo požymius ir simptomus. Pagal alternatyvią teoriją, žinomą kaip p-i koncepcija (farmakologinė vaistų sąveika su imuniniais receptoriais), mažos molekulės vaistai arba jų metabolitai, kurie nėra tipiški antigenai, aktyvina T ląsteles tiesiogiai prisijungdami prie T ląstelių receptorių. Nepriklausomai nuo T-ląstelių atsaką sukeliančio mechanizmo. Nežinoma, kodėl tik nedaugeliui pacientų, vartojančių tam tikrą vaistą, pasireiškia klinikinė reakcija į jį, o kiti turi tik imunologinį reaktyvumą be bėrimo (20,40). Daugelio MPE imunopatologija priskiriama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijoms. Makulopapulinės egzantemos vietoje susidaro mononuklearinių ląstelių infiltratas, kuriame vyrauja CD4+ arba CD8+ T ląstelės. Šie bėrimai dažniausiai yra niežtinčios, dažnai prasidedantys makulėmis, kurios gali išsivystyti į papules ir galiausiai susijungti į plokšteles. Dažniausiai gleivinės nepakenkiamos, būdingas nežymus karščiavimas ($<38.5^{\circ}\text{C}$). Medikamentų sukeltos MPE niežtinčios ir paprastai prasideda nuo krūtinės srities ir simetriškai plinta į galūnes, gali paveikti veidą, delnus ir pėdų padus. Daugelis vaistų sukeltų MPE laikomos lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijomis ir paprastai pasireiškia po kelių dienų nuo medikamento vartojimo pradžios. Kliniškai svarbus dalykas, susijęs su vaistų sukeltomis MPE yra tai, kad jos nepereina į anafilaksines reakcijas, nes tai nėra IgE sukeltos reakcijos. (19). Vaisto, sukėlusio bėrimą, nustatymas ir jo vartojimo nutraukimas yra svarbiausi gydymo tikslai. Taip pat gali būti skiriamas simptominis gydymas antihistamininiais vaistais niežėjimui mažinti ir vietiniai gliukokortikoidai. MPE gyjant galima matyti gerybinį simptomą – pleiskanojimą. Dažniausiai klinika praeina per porą savaičių nutraukus vaistą (18).

10.2 Dilgėlinė ir angioedema

Dilgėlinė ir angioedema yra pati dažniausia nuo IgE priklausomos medikamentų alergijos išraiška, o dilgėlinė yra antras pagal dažnumą pasitaikantis alergijos vaistams pasireiškimas odoje. Medikamentų sukelta dilgėlinė stebima 0,16 % stacionarių medicinos pacientų ir sudaro 9 % lėtinės dilgėlinės ar angioedemos, užfiksuotos dermatologijos ambulatoriniuose skyriuose. Dažniausiai odos reakcija atsiranda per parą po vaisto suvartojimo, ją gali sukelti įvairūs vaistai, tokie kaip penicilinai, sulfonamidai ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, tačiau dažniausiai sukelia beta laktaminiai antibiotikai. Medikamentų sukelta dilgėlinė dažnai pasireiškia kartu

su anafilaksija, angioedema ir seruminė liga (41). Dilgėlinė ir angioedema gali atsirasti dėl komplemento aktyvacijos arba dėl bradikinino apykaitos sutrikimo (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus sukelta angioedema). Nuo IgE priklausomos padidėjusio jautrumo odos reakcijos įjautrintam pacientui gali išsivystyti per trumpą laiką (per keletą minučių) arba užtrukti nuo kelių dienų iki metų priklausomai ar tai nuo Ig E priklausoma ar nepriklausoma reakcija (19). Kalbant apie gydymą, kai reakcijos yra nesunkios, užtenka nutraukti vartojamą vaistą ir paskirti gydymą antihistamininiais vaistais. Pacientai yra skatinami informuoti medicinos darbuotojus apie esamas alergines reakcijas vaistams, o medicinos personalas klausti apie buvusias alergijas (15).

10.3 AGEP – ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (AGEP) yra IV tipo padidėjusio jautrumo reakcija, kurios pasireiškimas susijęs su CD4+ T limfocitais ir jų išskiriamais IL-8 (42). Daugiau nei 90 procentų AGEP atvejų sukelia medikamentai, dažniausiai antibiotikai, dažniausiai tokie kaip penicilinas, cefalosporinai. Kiti su AGEP atsiradimu susiję vaistai yra geriamieji priešgrybeliniai vaistai (pvz., terbinafinas), kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas), hidroksichlorokvinas, karbamazepinas ir paracetamolis (43). AGEP būdingas greitas sterilių, nefolikulinių, smeigtuko galvutės dydžio pustulių atsiradimas ant eriteminio pagrindo. Šis bėrimas dažniausiai prasideda ant veido ir odos raukšlių, o vėliau vis labiau plinta. Dažniausiai bėrimas išsivysto per keletą dienų nuo pirmos medikamento dozės (pvz., antibiotikai), tačiau gali pasireikšti ir praėjus ilgesniam laikui, pavyzdžiui dviem savaitėm po pradinio kai kurių vaistų vartojimo (pvz. kalcio kanalo blokatoriai). Ūmioje fazėje pacientai gali karščiuoti virš 38°C ir galima rasti padidintą neutrofilų ar eozinofilų skaičių, tačiau vidaus organų pažeidimas nebūdingas. Daugelis pacientų pasveiksta per 10–14 dienų nuo įtariamo vaisto vartojimo nutraukimo. Jei atvejis yra sunkus, skiriami vietiniai kortikosteroidai. Mirtingumas nuo AGEP yra maždaug 2–4 procentai (43,44).

10.4 SJS/TEN

Stivenso ir Džonsono sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) yra nepageidaujamos reakcijos, dažniausiai atsiranančios vartojant tam tikrus vaistus. Maždaug 75 % SJS ir TEN atvejų sukelia vaistai, tačiau šis procentas skiriasi priklausomai nuo amžiaus –

suaugusiųjų procentas didesnis, o vaikų – mažesnis (33). Šias nepageidaujamas reakcijas dažniausiai sukelia sulfonamidiniai antibiotikai, cefalosporinai, antiepilepsiniai vaistai, oksikaminiai NVNU (19). SJS ir TEN yra liga, kuriai būdinga keratinocitų apoptozė, tačiau šie sutrikimai skiriasi pagal odos lupimosi sunkumo laipsnį. 1993 m. paskelbto konsensuso apibrėžime teigiama, kad SJS pažeidžia mažiau nei 10 % kūno paviršiaus ploto, o TEN paveikia daugiau nei 30% kūno paviršiaus ploto. Terminas SJS/TEN – persidengimo sindromas yra vartojamas apibūdinti atvejams, kai pažeidžiama 10–30 % kūno paviršiaus ploto (17). SJS/TEN metu stebima požymių triada: gleivinių ir odos pažeidimas, bėrimai ir epidermio nekrozė, epitelizacija. Prieš atsirandant pažeidimams ant odos SJS/TEN būdinga prodrominė fazė, kuri gali prasidėti nuolatiniu karščiavimu ir nespecifiniais, į gripą panašiais klinikiniais požymiais, tokiais kaip kosulys, ryklės skausmas, bendras silpnumas. Po prodrominės fazės atsiranda bėrimai krūtinės srityje, kurie išplinta į galūnes, veidą ir kaklą. Po keletos valandų ir savaičių odos ir gleivinių bėrimai progresuoja ir skausmingai išopėja. Taip pat dažnai paveikiamos ir akys, SJS/TEN gali paveikti ir virškinimo sistemą, kepenis, plaučius ir inkstus (19).

10.5 Anafilaksija

Anafilaksija yra ūmi, gyvybei pavojinga padidėjusio jautrumo reakcija. Tai dvi ar daugiau organų sistemas apimantis sindromas, kuris gali išsivystyti dėl imuninių ar neimuninių mechanizmų. Imunologinę anafilaksiją gali sukelti nuo IgE priklausomų (Th2 ląstelių aktyvavimas ir dviejų ar daugiau specifinių IgE (sIgE) antikūnų susiejimas ant putliųjų ląstelių arba bazofilų paviršiaus) arba nuo IgE nepriklausomų mechanizmų aktyvavimas, kuris apima trombocitus aktyvinančio faktoriaus išsiskyrimą ir (arba) komplemento aktyvavimą), o neimunologinė anafilaksija gali pasireikšti, kai vaistai tiesiogiai stimuliuoja putliųjų ląstelių degranuliaciją, skatina histamino išsiskyrimą ir sukelia anafilaksinčius simptomus (14,45). Padidėjęs jautrumas medikamentams yra viena dažniausių anafilaksijos priežasčių, ypač suaugusiems ir hospitalizuojamiems pacientams. Vaistų sukelta anafilaksija lyginant su kitais anafilaksiją sukeliančiais veiksniais yra susijusi su sunkesniais pasekmėmis. Taip pat vaistai sukelia didžiąją dalį mirčių dėl anafilaksijos. JAV atliktame didelės apimties tyrime, apimančiame 2458 su anafilaksija susijusias mirtis, vaistai sudarė 58,8 % visų su anafilaksija susijusių mirčių. Dažniausiai mirtiną anafilaksiją sukeliantys vaistai buvo antibiotikai (40,5 proc., daugiausia penicilinai ir cefalosporinai), radiokontrastiniai preparatai ir kitos

diagnostinės medžiagos (30,4 proc.) užėmė antrą vietą, o antineoplastiniai vaistai – trečią (12 proc.) (46). Adrenalinas yra pirmosios eilės pasirinkimas anafilaksijos gydymui, jį reikia nedelsiant suleisti į raumenį šlaunies išorinės dalies viduryje. Jei būklė nepagerėja arba simptomai atsinaujina, pacientui gali reikti pakartotinai leisti adrenalina kas 5 minutes. Jei yra galimybė, po gydymo adrenalinu reikia nutraukti būklę sukėlusį vaistą. Parenterinis gliukagono skyrimas gali būti naudingas gydant pacientus, kurie nereaguoja į adrenalina, ypač tiems, kurie vartoja beta adrenoblokatorius (14,47).

11. ODOS ALERGINĖS REAKCIJOS BETA LAKTAMAMS, SITUACIJA LIETUVOJE

Odos alerginės reakcijos beta laktamams, antibiotikų klasei, į kurią įeina penicilinai, cefalosporinai, karbapenemai monobaktamai ir kiti, yra svarbi sveikatos problema Lietuvoje. Lietuvoje atlikta apklausa, kurioje dalyvavo 5370 dalyviai. 647 pildžiusių apklausas, teigė apie klinikinius požymius, panašius į alergiją: 551 respondentas (10,3 proc. tiriamųjų) nurodė, kad yra alergiškas vienam vaistui, o 123 (2,3 proc.) tiriamieji pareiškė apie alergiją keliems vaistams. Vaikai arba jų tėvai užpildė 3222 (60%) anketas, iš kurių 1628 (50,53%) buvo mergaitės. 2148 iš visų respondentų buvo suaugę. Vaikų grupėje DHR paplitimas vienam vaistui buvo žymiai mažesnis nei suaugusiųjų. Alerginės reakcijos vienam vaistui tarp suaugusių buvo dažnesnės nei vaikams. Savarankiškai praneštos DHR buvo labiau paplitusios tarp moterų, palyginti su vyrais: DHR bent vienam vaistui pranešė 17,5 % moterų, palyginti su 8,7 % vyrų, o kelias DHR – 4,9 % ir 1,9 % atitinkamai. Savarankiškai užsiregistravusios alergijos vaistams paplitimas didėja sulaukus 20 metų ir pasiekia maksimumą sulaukus 45 ir 65 metų (48).

Apklausoje buvo pažymima, kad odos reakcijos yra dažniausia klinikinė DHR apraiška. Tyrimo metu 551 tiriamasis, kuris pats pranešė apie DHR (178 iš 255 (68,9 %) vaikų ir 140 iš 296 (47,3 %) suaugusiųjų), turėjo odos simptomų, tokių kaip paraudimas, bėrimas, niežulys ar edema. Abiejose grupėse šie simptomai pasireiškė dažniau nei kiti klinikiniai požymiai. Kiti klinikiniai simptomai buvo dažnesni suaugusiesiems nei vaikams. Savarankiškai praneštų, vaistų sukeltos anafilaksijos dažnis suaugusiesiems ir vaikams buvo panašus (9,1 % ir 10,6 %). Įvertinus laiką nuo vaisto vartojimo iki vaisto sukeltos reakcijos pasireiškimo, paaiškėjo, kad greito tipo reakcija dažniau pasireiškė suaugusiesiems nei vaikams (178 (60,1%), palyginti su

66 (25,7%). Pastebėtina, kad 14,9% respondentų nežinojo tikslaus reakcijos pradžios laiko, todėl į šią analizę nebuvo įtraukti (48).

Vaistų grupė, dažniausiai susijusi su savarankiškais praneštais DHR, buvo antibiotikai. 144 (4,5 %) vaikai ir 156 (7,3 %) suaugusieji turėjo DHR, priskirtus šiai vaistų klasei. Suaugusiųjų alergija antibiotikams pasireiškė dažniau nei vaikams, tačiau bendras klinikinių atvejų skaičius buvo šiek tiek didesnis vaikams (atitinkamai 164 (44,8%) ir 150 (53,4%). Tiriamųjų alergijos antibiotikams grupėje 220 atvejų iš 314 (70,1 %) buvo susiję su beta laktamais. Iš tirtų antibiotikų 107 (71,3 %) vaikų ir 113 (68,9 %) suaugusiųjų klininkines reakcijas sukėlė beta laktamai (48).

Apibendrinant galima teigti, kad odos alerginės reakcijos į beta laktamus yra didelė sveikatos problema Lietuvoje. Svarbu, kad sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai, prieš skirdami šiuos antibiotikus, atidžiai surinktų ligos istoriją, greitai atpažintų ir valdytų alergines odos reakcijas, kad būtų išvengta komplikacijų ir būtų užtikrintas geras rezultatas nukentėjusiems asmenims.

12. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

12.1 Išvados

1. Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos sudaro apie trečdalį nepageidaujamų reakcijų į vaistus, beta laktamų grupės antibiotikai sudaro didžiausią procentą.
2. Yra keli mechanizmai, aiškinantys, kaip vaistai sukelia imuninį atsaką. Šiame darbe aprašomos hapteno ir P – i koncepcijos.
3. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos kliniškai pasireiškia įvairiai. Būdingiausia pasireiškimo vieta – oda, stebima makulopapuliniu bėrimu, bet gali būti pažeisti ir kiti organai. Reakcijų į vaistus bėrimai svyruoja nuo lengvų, trumpalaikių lokalių bėrimų iki sunkių gyvybei pavojingų būklių, pasireiškiančių žaibiškai ir apimančių daugybę organų sistemų.

12.2 Pasiūlymai

1. Svarbu, kad sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai, prieš skirdami antibiotikus, atidžiai surinktų ligos istoriją, greitai atpažintų ir gydytų alergines odos reakcijas, kad būtų išvengta komplikacijų ir būtų užtikrintas geras rezultatas nukentėjusiems asmenims.
2. Turintys patvirtiną alergiją vaistams turėtų būti aiškiai apie tai informuoti ir būti mokomi perspėti medicinos personalą.
3. Į Lietuvos e. sveikatos informacinę sistemą duomenys apie patvirtiną alergiją medikamentams turėtų būti atsakingai įrašomi.

13. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P, ir kt. Allergology in Europe, the blueprint. *Allergy*. 2013 m. spalio;68(10):1211–8.
2. Allergies - the facts. [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.narf.org.uk/the-allergy-explosion>
3. Statistikos sklaidos ir komunikacijos skyrius. Lietuva skaičiais 2020 [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://osp.stat.gov.lt/services-portlet/pub-edition-file?id=35740>
4. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019 m. sausio;393(10167):183–98.
5. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2019 m. spalio;66(5):995–1005.
6. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020 m. gruodžio;53(01):4.
7. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 m. rugsėjo;5(5):1169–78.
8. V-1131 Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. vasario 23 d. įsakymo Nr. 104 „Dėl S... [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2021 m. rugsėjo 20 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/0b5b48d0d06b11e8a82fc67610e51066>
9. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018 m. sausio;73:76–84.
10. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000 m. spalio 7 d.;356(9237):1255–9.
11. Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Demoly P. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J*. 2016 m.;9:24.
12. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, ir kt. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 m. balandžio;69(4):420–37.
13. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, ir kt. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. Ross JS, sudarytojas. *PLoS ONE*. 2012 m. kovo 5 d.;7(3):e24061.
14. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, ir kt. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017 m.;8:614.

15. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 m. vasario;108(2):88–93.
16. Anderson GD. Chapter 1 Gender Differences in Pharmacological Response. *International Review of Neurobiology* [Prieiga per internetą]. Elsevier; 2008 [žiūrėta 2023 m. kovo 27 d.]. p. 1–10. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774208000019>
17. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet J, ir kt. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019 m. sausio;74(1):14–27.
18. Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med.* 2012 m. birželio 28 d.;366(26):2492–501.
19. Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 m. lapkričio;130(5):1225–1225.e6.
20. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019 m. balandžio 29 d.;all.13765.
21. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity: Diagnosis, Genetics, and Prevention. *Dtsch Arztebl Int* [Prieiga per internetą]. 2018 m. liepos 23 d. [žiūrėta 2023 m. kovo 29 d.]; Adresas: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0501>
22. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019 m. lapkričio 1 d.;40(6):470–3.
23. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2012 m. gegužės 1 d.;33(3):96–9.
24. Wilkerson RG. Drug Hypersensitivity Reactions. *Emerg Med Clin North Am.* 2022 m. vasario;40(1):39–55.
25. Minaldi E, Phillips EJ, Norton A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 m. lapkričio 12 d.;62(3):449–62.
26. Bradley N, Lee Y, Weinstein D. Overview of Beta-Lactam Allergy and the Role of the Pharmacist in Management. *Allergies.* 2021 m. birželio 17 d.;1(2):128–36.
27. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin Allergy. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [žiūrėta 2023 m. kovo 26 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/>
28. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, ir kt. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* 2020 m. birželio;75(6):1300–15.

29. Knall C. A Review of Parham's 4th Edition of *The Immune System : A Clear and Clean Immunology Text* Review of: *The Immune System*, 4th ed.; Parham Peter; (2014). Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, New York, NY. 532 pages. *J Microbiol Biol Educ.* 2015 m. gegužės;16(1):94–94.
30. Jones BM, Jozefczyk C, Maguire C, Milliken S, Weisz EE, Bland CM. Beta-lactam Allergy Review: Implications for Antimicrobial Stewardship Programs. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2019 m. birželio;11(2):103–14.
31. Stirbienė N. Alergija. Astma, Imunologija“ Nr. 1 (8), 2017.
32. Faulkner L, Meng X, Park BK, Naisbitt DJ. The importance of hapten–protein complex formation in the development of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 m. rugpjūčio;14(4):293–300.
33. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy - current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy.* 2015 m. rugsėjo;45(9):1376–83.
34. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, ir kt. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res.* 2018 m.;2018:1–22.
35. Pichler WJ. The p-i concept: Pharmacological interaction of drugs with immune receptors. [Prieiga per internetą]. Adresas: https://www.researchgate.net/publication/268135380_The_p-i_concept_Pharmacological_interaction_of_drugs_with_immune_receptors
36. Tan S, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015 m. liepos;56(07):366–7.
37. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 m. rugpjūčio;6(8):a025247.
38. Iyer RN. Beta lactam. *Comprehensive Pharmacology* [Prieiga per internetą]. Elsevier; 2022 [žiūrėta 2023 m. kovo 26 d.]. p. 3–63. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128204726002127>
39. Rawlin M. Exanthems and drug reactions. [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.racgp.org.au/getattachment/8bac1354-580c-4d87-94b4-0cd212b9c8c4/Exanthems-and-drug-reactions.aspx>
40. Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 m. rugpjūčio;9(4):305–10.
41. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001 m.;2(3):151–8.
42. Bellón T. Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. *Drug Saf.* 2019 m. rugpjūčio 1 d.;42(8):973–92.

43. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2016 m. liepos 27 d.;17(8):1214.
44. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern: Acute generalized exanthematous pustulosis. *J Cutan Pathol.* 2001 m. kovo;28(3):113–9.
45. Demir S, Erdenen F, Gelincik A, Unal D, Olgac M, Coskun R, ir kt. Evaluation of the Potential Risk Factors for Drug-Induced Anaphylaxis in Adult Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019 m.;178(2):167–76.
46. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020 m.;181(7):481–7.
47. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, ir kt. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022 m. vasario;77(2):357–77.
48. Kvedariene V, Sitkauskiene B, Tamasauskiene L, Rudzeviciene O, Kasiulevicius V, Nekrosyte G, ir kt. Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019 m.;47(1):32–7.