

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos programa

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Areta Sereikaite, VI kursas, 15 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

***Alergijos penicilinų grupės antibiotikams problema. Ištyrimas ir rekomendacijos
pacientams***

***The Problem of Allergy to Penicillin and Related Antibiotics. Investigation and
Recommendations for Patients***

Darbo vadovas

J. Asist. Kęstutis Černiauskas

Klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: areta.sereikaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS.....	3
2. SANTRAUKA.....	4
3. SUMMARY.....	5
4. ĮVADAS.....	6
5. LITERATŪROS APŽVALGA	8
5.1. METODAI.....	8
5.2. PENICILINO ATSIKIDIMO ISTORIJA, KLINIKINĖ REIKŠMĖ	8
5.3. PENICILINŲ STRUKTŪRA IR VEIKIMO MECHANIZMAS.....	8
5.4. PENICILINŲ FARMAKOKINETIKA.....	9
5.5. PENICILINŲ KLASIFIKACIJA.....	10
5.6. ALERGIJOS PENICILINAMS PATOGENEZĖ.....	12
5.7. KRYŽMINĖS ALERGIJOS TARP PENICILINŲ GUPĖS ANTIBIOTIKŲ BEI KITŲ BETA LAKTAMINIŲ ANTIBIOTIKŲ	15
5.8. ALERGIJOS PENICILINAMS PAPLITIMAS	17
5.9. DIAGNOSTINIAI METODAI	19
5.10. PENICILINŲ GRUPĖS ANTIBIOTIKŲ ALERGIJOS VALDYMAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE	23
6. TIRIAMOJI DALIS.....	24
7. METODAI.....	24
8. TYRIMO REZULTATAI	27
9. REZULTATŲ APTARIMAS	35
10. REKOMENDACIJOS.....	38
11. IŠVADOS.....	38
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS	40

1. SANTRUMPOS

AKS – arterinis kraujo spaudimas

EAACI – Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija

ENDA – Europos slaugytojų asociacija

IFN-gama – interferonas gama

IgE – imunoglobulinas E

IgG – imunoglobulinas G

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

MRSA – meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*

MSSA – meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus*

POM – provokacinis peroralinis mėginys

sIgE – specifinis imunoglobulinas E

SJS – Stevens-Johnsono sindromas

TNF-alfa – tumorų nekrozės faktorius alfa

2. SANTRAUKA

Tikslas. Išanalizavus 2024 m. VULSK Alerginių ir imuninių ligų dienos stacionare tirtų pacientų duomenis, įvertinti, kiek pacientų turi patvirtintą alergiją penicilinų grupės antibiotikams, išnagrinėti klinikinius alergijų fenotipus ir diagnostikos galimybes, siekiant pateikti pagrįstas rekomendacijas pacientams bei sveikatos priežiūros darbuotojams. Duomenis palyginti su literatūra.

Metodai. Surinktų duomenų analizė buvo atlikta naudojant Microsoft Office Excel (Version 16.107.3). Pasikliautiniams intervalams skaičiuoti naudota Wilson score, p-reikšmei – Chi-kvadrato testas. Rezultatai laikomi statistiškai reikšmingais, kai gauta p-reikšmė $< 0,05$. Skaičiavimai atlikti Microsoft Office Excel programoje bei naudojant formules ir Analysis ToolPak įrangą. Taip pat atlikta literatūros apžvalga mokslinėse duomenų bazėse – *PubMed*, *ScienceDirect*, *MSD Manual*, *Nature Cell and Science*, *National Library of Medicine*, *American Journal of Medical and Clinical Sciences* – renkant duomenis apie penicilinų struktūrą, klasifikaciją, alergiją šiai vaistų grupei, jos paplitimą, diagnostikos metodus.

Darbo uždaviniai. 1. Apibūdinti pacientų su įtariama alergija penicilinų grupės antibiotikams demografinius bei klinikinius ypatumus. 2. Įvertinti, kokiai daliai pacientų, alergija penicilinų grupės antibiotikams buvo patvirtinta ar paneigta atliekant odos ir provokacinius mėginius. 3. Aptarti gautus rezultatus, palyginti juos su literatūra ir parengti galimas praktines rekomendacijas gydytojams bei pacientams.

Rezultatai. Atliktas tyrimas parodė, kad 35,9% (33 iš 92 pacientų) turi tikrą, alergologiniais tyrimais patvirtintą alergiją penicilinų grupės antibiotikams. 20 pacientų alergija patvirtinta odos mėginiais, 13 – provokaciniais mėginiais. Rezultatai taip pat atskleidė, kad medicininiai įrašai apie buvusią galimą alerginę reakciją nepadidina teigiamų alergologinių tyrimų rezultatų tikimybės. Amoksicilinas buvo dažniausiai įtariamas alergijos sukėlėjas (73,9%). Gauti rezultatai atitinka specializuotų centrų rodiklius tiek Lietuvoje, tiek Europoje. Tyrime buvo fiksuotos ir kelios kryžminės reakcijos – 2 pacientams, alergiškiems amoksicilinui, pasireiškė alerginė reakcija į piperaciliną/tazobaktamą. 1 pacientas reagavo į amoksiciliną, ampiciliną, cefuroksimą ir meropenemą.

Išvados. Tyrimo metu gauti rezultatai pabrėžia nepagrįstos alergijos diagnozės atmetimo (angl. „*delabeling*“) svarbą – 58,7% visos imties pacientų po alergologinio ištyrimo gali saugiai vartoti penicilinų grupės antibiotikus. Dažniausiai įtarus ir patvirtinus alergiją vienam iš penicilinų,

nereikėtų automatiškai vengti visų grupės vaistų, o, remiantis išsamia anamneze ir alergologinių tyrimų rezultatais, parinkti pacientui saugią ir tinkamą alternatyvą. Nepagrįstas vaistų vengimas gali apsunkinti infekcinių ligų gydymo galimybes ir prisidėti prie antimikrobinio atsparumo didėjimo visuomenėje.

Raktažodžiai. Penicilinų grupės antibiotikai, alergija, diagnostika, odos mėginiai, provokaciniai mėginiai.

3. SUMMARY

Aim. The aim of this study is to analyse data from patients investigated in 2024 at the Day Care Unit for Allergic and Immune Diseases of Vilnius University Hospital Santaros Clinics, to assess how many patients have a confirmed allergy to penicillin-class antibiotics, to examine clinical phenotypes of allergic reactions and diagnostic possibilities, and to provide evidence-based recommendations for patients and healthcare professionals. To compare the data with findings in the literature.

Methods. The collected data analysis was performed using Microsoft Office Excel (Version 16.107.3). Wilson score was used to calculate confidence intervals, and Chi-square test for p-value. Results are considered statistically significant when p-value obtained is $< 0,05$. Calculations were performed in Microsoft Office Excel, using formulas and Analysis ToolPak equipment. A literature review was also conducted in scientific databases – *PubMed*, *ScienceDirect*, *MSD Manual*, *Nature Cell and Science*, *National Library of Medicine*, *American Journal of Medical and Clinical Sciences* – collecting data on the structure of penicillins, classification, allergy to this group of drugs, its prevalence, diagnostic methods.

Objectives. 1. To describe the demographic and clinical characteristics of the patients with suspected allergy to penicillin-class antibiotics. 2. To assess the proportion of patients whose allergy to penicillin-class antibiotics was confirmed or denied by skin and provocation tests. 3. To discuss the obtained results, compare them with the literature and prepare possible practical recommendations for doctors and patients.

Results. The conducted study showed that 35,9% (33 out of 92 patients) have a true allergy to penicillin-class antibiotics, confirmed by allergological testing. In 20 patients, the allergy was confirmed by skin tests, while in 13 patients it was confirmed by provocation tests. The results also

revealed that medical records indicating a previous possible allergic reaction do not increase the likelihood of positive allergological test results. Amoxicillin was the most frequently suspected causative agent (73,9%). The obtained results are consistent with those reported by specialized centers both in Lithuania and across Europe. Several cases of cross-reactivity were also identified in the study – two patients allergic to amoxicillin exhibited allergic reactions to piperacillin/tazobactam. One patient reacted to amoxicillin, ampicilin, cefuroxime and meropenem.

Conclusions. The results obtained during the study emphasize the importance of “delabeling” the diagnosis of allergy – 58,7% of patients in the total sample can safely use penicillin-class antibiotics after allergological evaluation. When an allergy to one of the penicillins is suspected or confirmed, it is not necessary to automatically avoid all drugs in this group; instead, based on a thorough medical history and the results of allergological tests, a safe and appropriate alternative should be selected for the patient. Unjustified avoidance of medications may complicate the treatment of infectious diseases and contribute to the increase of antimicrobial resistance in society.

Keywords. Penicillin antibiotics, allergy, diagnostics, skin tests, provocation tests.

4. ĮVADAS

Penicilinai ir kiti beta laktamų grupės antibiotikai jau daugiau nei pusę amžiaus išlieka vienas svarbiausių antimikrobinių vaistų, kardinaliai pakeitusių bakterinių infekcijų gydymo galimybes ir reikšmingai sumažinusių infekcijų sukeltą mirtingumą. Kartu ši vaistų grupė yra viena dažniausiai siejamų su įtariama vaistų sukelta alergija, o penicilinų grupės antibiotikai iki šiol išlieka dažniausiai minima vaistų alergija medicininėje dokumentacijoje.

Nors daugelis pacientų nurodo alergiją penicilinų grupės antibiotikams, įvairių klinikinių studijų duomenimis, objektyviais tyrimais patvirtinta bei imunologiškai pagrįsta alergija nustatoma žymiai rečiau nei būtų galima spręsti vien iš anamnezės ar medicininiuose dokumentuose esančių įrašų. Skaičiuojama, kad didelė dalis vadinamųjų „penicilino alergijų“ atvejų nepasitvirtina ir iš tiesų yra infekcijos pasekmės ar kitų vaistų nepageidaujamų reiškinių interpretavimo klaidos, o ne imunologinės, nuo IgE priklausančios ar sensibilizuotų limfocitų sukeltos reakcijos. Nepagrįsta alergijos diagnozė turi ir praktinių pasekmių – dėl jos vengiama skirti siauro spektro antibiotikus, dažniau skiriami plataus spektro ar alternatyvūs, o tai prisideda prie antimikrobinio atsparumo bei didina gydymo kaštus.

Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama alerginių reakcijų, susijusių su penicilino grupės antibiotikais, paplitimui, klinikiniams ypatumams ir diagnostikos efektyvumui vertinti.

Nepaisant egzistuojančių ištyrimo rekomendacijų ir algoritmų, duomenų apie nuosekliai ištirtų pacientų, kuriems įtariama alergija, klinikinius ir diagnostinius ypatumus atskirose šalyse vis dar nepakanka. Todėl svarbu gilinti žinias ne tik apie alerginių reakcijų pobūdį, bet ir taikomų diagnostinių metodų – odos dūrio, įodinių bei provokacinių mėginių su įtariamu ar alternatyviu vaistu – praktinę vertę, saugumą ir įtaką vėlesniam antibiotikų pasirinkimui klinikinėje praktikoje. Retrospektyvinė tokių pacientų duomenų analizė taip pat gali prisidėti prie sklandesnio pacientų ištyrimo ir racialesnio sveikatos priežiūros sistemos lėšų panaudojimo.

Šiuolaikinėse literatūros apžvalgose pabrėžiama, kad teisingas tikros alergijos penicilinų grupės antibiotikams atpažinimas ir nepagrįstos alergijos diagnozės atmetimas, vadinamasis alergijos „perženklinimas“ (anlg. „*delabeling*“), yra be galo svarbi racionalaus antibiotikų skyrimo dalis. Daugumai pacientų, kurie nurodo esą alergiški penicilinų grupės antibiotikams, taikant standartizuotą algoritmą – detalią alergologinę anamnezę, odos dūrio, įodinius bei provokacinius mėginius, atliekamus laikantis indikacijų ir kontraindikacijų, galima saugiai paneigti klaidingą alergijos diagnozę ir leisti pacientui vėl vartoti penicilinų grupės antibiotikus. Kita vertus, be galo svarbu identifikuoti ir tuos pacientus, kuriems iš tiesų yra nuo IgE priklausomas ar nepriklausomas padidėjęs jautrumas antibiotikams, nes būtent šiai pacientų grupei pakartotinis kontaktas su vaistu gali sukelti rimtas, gyvybei pavojingas būkles.

Tarptautiniai duomenys rodo, kad kryžminis jautrumas tarp penicilinų ir kitų beta laktamų (ypač vėlesnių kartų cefalosporinų ir karbapenemų) yra mažesnis, negu manyta anksčiau, ir labiau susijęs su šoninių grandinių struktūrų panašumu nei su pačia beta laktamo žiedine struktūra. Šie duomenys suteikia galimybę daliai alergiškų pacientų saugiai vartoti alternatyvius beta laktامينius antibiotikus, tačiau tam būtinas individualizuotas ištyrimas.

Atsižvelgiant į tai, šiame baigiamajame darbe analizuojami 2024 m. VULSK tirti pacientai, kuriems buvo įtarta alergija penicilinų grupės antibiotikams ir kuriems atlikti odos dūrio, įodiniai bei provokaciniai mėginiai tiek su įtariamu vaistu, tiek su galimomis alternatyvomis.

Darbo tikslas – įvertinti 2024 m. VULSK Alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo dienos stacionare tirtų pacientų, su įtariama alergija penicilinų grupės antibiotikams, alergijos dažnį, išanalizuoti pacientų ypatumus ir diagnostinių mėginių rezultatus bei, remiantis gautais duomenimis ir literatūra, parengti praktines rekomendacijas sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams.

Darbo uždaviniai:

- Apibūdinti tiriamųjų pacientų demografinius ir klinikinius ypatumus;
- Įvertinti, kokiai daliai pacientų alergija penicilinų grupės antibiotikams buvo patvirtinta ar paneigta taikant odos ir provokacinius mėginius;
- Įvertinti kryžminių reakcijų tarp penicilinų ir kitų beta laktaminių antibiotikų dažnį;

- Aptarti gautus rezultatus, palyginti juos su literatūra bei suformuluoti rekomendacijas gydytojams ir pacientams.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. METODAI

Atlikta literatūros apžvalga mokslinėse duomenų bazėse – *PubMed*, *ScienceDirect*, *MSD manual*, *Nature Cell and Science*, *National Library of Medicine*, *American Journal of Medical and Clinical Sciences* – renkant duomenis apie penicilinų struktūrą, klasifikaciją, alergiją šiai vaistų grupei, jos paplitimą, diagnostikos metodus.

5.2. PENICILINO ATsirADIMO ISTORIJA, KLINIKINĖ REIKŠMĖ

Penicilinas yra pirmasis išgrynintas ir plačiai medicinoje naudojamas antibiotikas. Jo atradimas siejamas su 1928 metais, kai Aleksandras Flemingas, dirbęs Šv. Marijos ligoninėje Londone, pastebėjo įdomų reiškinį: vienas Petri lėkštelės mėginys, kuriame augo stafilokokai, buvo užterštas pelėsiu. Pelėsis, kuris vėliau buvo identifikuotas kaip *Penicillium notatum*, išskyrė bakteriostatinę medžiagą (1).

Penicilino įvedimas į mediciną iš esmės pakeitė bakterinių infekcijų gydymą, todėl jis yra laikomas vienu reikšmingiausių XX amžiaus medicinos atradimų. Svarbu paminėti, kad penicilinas niekada nebuvo universalus sprendimas visoms bakterinėms infekcijoms, o atsparumas šiam vaistui ilgainiui tapo rimta problema. Siekiant ištaisyti šiuos vaisto trūkumus, buvo pradėta modifikuoti cheminė penicilino struktūra, todėl atsirado naujos vaisto formos, pasižyminčios platesniu veikimo spektru ir geresniu efektyvumu (2).

Penicilinas veiksmingai naikina bakterijas, tokias kaip gramteigiami kokai, gramteigiamos lazdelės, dauguma anaerobų ir gramneigiami kokai (3). Nepaisant savo svarbos bei efektyvumo gydant įvairias infekcines ligas, penicilinas bei penicilinų grupės antibiotikai yra vieni iš dažniausiai alergijas sukeliančių vaistų. Alergijos diagnozavimas bei patvirtinimas yra be galo svarbus, nes netiksliai alergijos diagnozė gali lemti plataus spektro ar rezervinių antibiotikų skyrimą, kas didina mikroorganizmų atsparumo išsivystymo riziką (4).

5.3. PENICILINŲ STRUKTŪRA IR VEIKIMO MECHANIZMAS

Bakterijų išgyvenimui itin svarbi ląstelės sienelė, sudaryta iš peptidoglikano. Ji palaiko ląstelės formą ir apsaugo nuo suirimo dėl osmosinio slėgio. Kadangi bakterijos nuolat auga ir dalijasi,

jų sienelė turi būti nepertraukiamai atnaujinama – senos struktūros skaidomos, o naujos sintetamos (5).

Penicilinas veikia selektyviai trikdydamas šį balansą. Visi penicilinai turi bendrą struktūrinį branduolį – 6-aminopenicilano rūgštį – beta laktaminį žiedą, sujungtą su tiazolidino žiedu. Beta laktaminio žiedo cheminis nestabilumas ir polinkis skilti į atskirus metabolitus lemia ne tik antibakterinį poveikį, bet ir sąlygoja alergines reakcijas (4). Prie šio branduolio prijungtos šoninės grandinės lemia kiekvieno penicilino farmakologines savybes, veikimo spektrą ir stabilumą. Šoninės grandinės taip pat nulemia ir kryžmines reakcijas tarp beta laktaminių antibiotikų (6).

Patekę į organizmą, penicilinai sąveikauja su specializuotais bakterijų fermentais, vadinamais peniciliną surišančiais baltymais, kurie dalyvauja peptidoglikano struktūrų sujungime. Čia svarbų vaidmenį taip pat atlieka penicilino molekulėje esantis beta laktaminis žiedas – prisijungęs prie fermento DD-transpeptidazės jis negrįžtamai blokuoja jo aktyvumą, todėl bakterija praranda gebėjimą formuoti tvirtą ląstelės sienelę. Tuo pat metu bakterijoje veikiančios sienelę ardantys fermentai išlieka aktyvūs, todėl struktūrinis balansas sutrinka. Silpnėjanti sienelė nebeatlaiko osmosinio slėgio, vanduo patenka į ląstelę, ir bakterija žūsta. Papildomai susidarę peptidoglikano skilimo produktai skatina autolizinių fermentų aktyvaciją, dar labiau paspartindami ląstelės irimą (3).

Kai kurios bakterijos geba gaminti beta laktamazes – fermentus, kurie suardo penicilino beta laktaminį žiedą ir neutralizuoja vaisto poveikį. Dėl šios priežasties penicilinas dažnai vartojamas kartu su beta laktamazės inhibitoriais, pavyzdžiui, klavulano rūgštimi, kuri apsaugo antibiotiko struktūrą ir sustiprina jo antibakterinį veiksmingumą (7).

5.4. PENICILINŲ FARMAKOKINETIKA

Penicilino farmakokinetika apima jo absorbciją, pasiskirstymą audiniuose, metabolizmą ir eliminaciją, kurie kartu lemia vaisto terapinį veiksmingumą bei veikimo trukmę organizme (3).

Penicilino absorbcija priklauso nuo konkrečios cheminės formos ir vartojimo būdo. Pavyzdžiui, penicilinas V pasižymi atsparumu skrandžio rūgštimis, todėl gali būti vartojamas *per os*. Tuo tarpu penicilinas G rūgščioje terpėje yra nestabilus ir dažniausiai skiriamas parenteriniu būdu. Ilgai veikiančios preparato formos, tokios kaip benzatino penicilinas G, absorbuojamos lėtai, dėl ko susidaro pastovios ir ilgalaikės vaisto koncentracijos kraujyje (3). Vaisto vartojimo būdas turi įtakos ir alerginės reakcijos sunkumui – pastebėta, kad vartojant vaistus parenteriniu būdu (į veną, raumenį), anafilaksija bei kitos sunkios alerginės reakcijos pasireiškia dažniau nei vaistus vartojant peroraliai. Tai siejama su tuo, kad parenteriniu būdu skiriami vaistai aplenkia virškinamąjį traktą ir kepenų pirmojo pasažo metabolizmą, todėl vaistas yra absorbuojamas greičiau, o į sisteminę kraujotaką patenka didesnėmis koncentracijomis. (8,9)

Patekęs į sisteminę kraujotaką, penicilinas dalinai jungiasi su plazmos baltymais, o likusi frakcija pasiskirsto organizmo audiniuose ir skysčiuose. Ši vaisto sąveika su baltymais yra alerginių reakcijų patogenezės dalis, kuri plačiau aprašoma „Alergijos penicilinams patogenezė“ skyriuje (3).

Penicilino metabolizmas kepenyse yra minimalus, todėl didžioji dalis vaisto išlieka nepakitusi (3). Tačiau kraujotakoje vyksta spontaninis beta-laktaminio žiedo skilimas. Šio skilimo metu susidaro antigeniniai determinantai – peniciloinilai, penicilinas, penicilatas ir penilatas. Pastarieji trys yra siejami su alergija penicilinams, kadangi jie sukelia specifinį IgE atsaką, lemiantį greito tipo reakcijų išsivystymą (4).

Kadangi penicilinas yra hidrofilinis junginys, jis iš organizmo šalinamas daugiausia per inkstus glomerulų filtracijos ir aktyvios tubulinės sekrecijos būdu, o nedidelė dalis pašalinama ir su tulžimi. Dėl efektyvaus šalinimo penicilino pusinės eliminacijos laikas yra trumpas. Aktyvią vaisto sekreciją inkstų kanalėliuose gali slopinti probenecidas, dėl ko penicilinas ilgiau išlieka sisteminėje kraujotakoje ir tokiu būdu palaikomos aukštesnės terapinės koncentracijos (3).

5.5. PENICILINŲ KLASIFIKACIJA

Penicilinais klasifikuojami atsižvelgiant į jų antibakterinį aktyvumo spektrą, cheminės struktūros modifikacijas bei atsparumą bakterijų gaminamiems beta laktamazės fermentams. Plačiausiai taikoma klasifikacija skirsto penicilinus į keturias pagrindines grupes, papildomai išskiriant beta laktamazės inhibitorių derinius, kurie turi didelę klinikinę reikšmę (10).

Pirmoji grupė – natūralieji penicilinais. Tai pirmieji gydymui panaudoti antibiotikai, išgaunami fermentuojant *Penicillium chrysogenum* (11). Šiai grupei priklauso du svarbūs vaistai – penicilinas G ir penicilinas V. Penicilino G (benzilpenicilinas) farmakologinės savybės modifikuotos sukuriant ilgiau veikiančias formas, tokias kaip prokaino penicilinas G (veikimo trukmė 12-24 val.) ir benzatino penicilinas G, kuris pasižymi itin ilgu poveikiu, trunkančiu kelias savaites (11). Pirmosios grupės antibiotikai pasižymi siauru veikimo spektru. Jie veiksmingi prieš daugumą gramteigiamų kokių, įskaitant streptokokus ir jautrius pneumokokus, kai kuriuos gramneigiamus kokus (meningokokus, gonokokus), anaerobines bakterijas (išskyrus *Bacteroides fragilis*) bei spirochetas, ypač *Treponema pallidum*. Klinikinėje praktikoje natūralieji penicilinais išlieka pirmo pasirinkimo vaistais gydant streptokokinį faringitą, sifilį, meningokokinį meningitą bei infekcijas, sukeltas penicilinui jautraus *Streptococcus pneumoniae* (10).

Antroji penicilinų grupė – penicilinazei atsparūs penicilinais. Ši grupė apima pusiau sintetinius penicilinus, sukurtus siekiant apsaugoti beta laktaminį žiedą nuo stafilokokų gaminamų penicilinazių (11). Dėl šios savybės jie dar vadinami antistafilokokiniais penicilinais. Tipiniai šios grupės atstovai yra meticilinas (istorinis prototipas), nafcilinas, oksacilinas, kloksacilinas, dikloksacilinas ir flukloksacilinas (11). Jų cheminė struktūra modifikuota prijungiant izoksazolilo šoninę grandinę, kuri

apsaugo beta laktaminį žiedą nuo fermentinio suardymo. Šie antibiotikai pasižymi siauru veikimo spektru ir yra aktyvūs prieš beta laktamazes gaminančius meticilinui jautrius *Staphylococcus aureus* (MSSA) bei koagulazės neigiamus stafilokokus. Tačiau jie neveiksmingi prieš meticilinui atsparų *Staphylococcus aureus* (MRSA). Klinikinėje praktikoje jie daugiausia naudojami gydant MSSA sukeltas odos ir minkštųjų audinių infekcijas, bakteriemiją bei infekcinį endokarditą (10).

Trečioji grupė – aminopenicilinai – buvo sukurti siekiant išplėsti penicilinų veikimo spektrą į gramneigiamas bakterijas (11). Tai pasiekta prijungiant aminogrupę prie pagrindinės penicilino struktūros, kuri palengvina vaisto patekimą į gramneigiamų bakterijų porinus, todėl šie antibiotikai veikia ir tokias bakterijas, kaip *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus Influenzae*, *Salmonella* bei *Shigella*. Šiai grupei priklauso ampicilinas ir amoksicilinas (12–14). Pagrindinis šios grupės trūkumas yra jautrumas beta laktamazėms, todėl jie nėra veiksmingi prieš daugelį fermentus gaminančių bakterijų. Siekiant išspręsti šią problemą, aminopenicilinai dažnai derinami su beta laktamazės inhibitoriais, tokiais kaip klavulano rūgštis ar sulbaktamas (10). Šie deriniai reikšmingai išplečia veikimo spektrą ir leidžia veiksmingai gydyti infekcijas, sukeltas beta laktamazės gaminančių *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* bei daugelio enterobakterijų. Aminopenicilinai plačiai taikomi gydant viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, šlapimo takų infekcijas, bendruomenėje įgytą pneumoniją bei intraabdominalines infekcijas (deriniuose su inhibitoriais) (15,16).

Ketvirtoji grupė – antipseudomoniniai penicilinai (11). Šiai grupei priskiriami plataus spektro penicilinai, sukurti veikti *Pseudomonas aeruginosa* ir kitus atsparius gramneigiamus mikroorganizmus. Jie skirstomi į karboksipenicilinus ir ureidopenicilinus. Karboksipenicilinai, tokie kaip karbenicilinas ir tikarcilinas, pasižymi sustiprintu aktyvumu prieš gramneigiamas bakterijas dėl karboksigrupės įvedimo į struktūrą. Šiuo metu jų klinikinis naudojimas yra ribotas, o tikarcilinas dažniausiai vartojamas tik kartu su klavulano rūgštimi. Ureidopenicilinai, tarp jų ir piperacilinas, mezlocilinas ir azlocilinas, pasižymi plačiausiu veikimo spektru tarp visų penicilinų. Jie veiksmingi prieš *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* rūšis, enterokokus bei anaerobus, įskaitant *Bacteroides fragilis*. Kadangi ureidopenicilinai taip pat yra jautrūs beta laktamazėms, jie dažniausiai vartojami kartu su inhibitoriais. Piperacilino ir tazobaktamo derinys yra vienas svarbiausių plataus spektro antibiotikų stacionarinėje praktikoje (17).

Nors beta laktamazės inhibitoriai nėra savarankiška penicilinų grupė, jų reikšmė šiuolaikinėje antibiotikų terapijoje yra esminė. Šios medžiagos struktūriškai panašios į penicilinus ir negrįžtamai jungiasi prie beta laktamazės fermentų, taip apsaugodamos antibiotiką nuo inaktyvacijos. Plačiausiai naudojami inhibitoriai yra klavulano rūgštis, sulbaktamas ir tazobaktamas, o naujesni junginiai, tokie kaip avibaktamas ir vaborbaktamas, pasižymi aktyvumu prieš kai kurias karbapenemazes (18).

Žemiau pateikiama apibendrinta penicilinų klasifikacijos lentelė.

1 lentelė. Penicilinų klasifikacija ir pagrindinės jų charakteristikos.

	Natūralieji penicilina	Penicilinazei atsparūs	Aminopenicilina	Antipseudomonini
Pagrindiniai atstovai	Penicilinas G, V	Oksacilinas, nafcilinas, dikloksacilinas	Ampicilinas, amoksicilinas	Karboksipenicilina /Ureidopenicilina
Spektras	G ⁺ kokai, <i>Treponema</i> , kai kurie anaerobai	MSSA	Streptokokai, enterokokai, <i>H. Influenzae</i> , <i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i> , kitos G ⁻ lazdelės, kai kurie enterokokai
Atsparumas β-laktamazėms	Jautrūs penicilinazei ir daugeliui kitų	Atsparūs stafilokokų penicilinazei	Jautrūs daugeliui β-laktamazių	Jautrūs
Vartojimo būdas	Penicilinas G- i.v./i.m. penicilinas V – p.o.	Daugiausia i.v.	Amoksicilinas – p.o., ampicilinas p.o./i.v.	i.v.
Indikacijos	Streptokokai, sifilis	Odos MSSA, bakteriemija, IE	VKT, ŠT, infekcijos	Sunkios G- infekcijos, hospitalinės G- /mišrios infekcijos

Trumpiniai: i.v. – intraveniškai, i.m. – intramuskuliariai, p.o. – peroraliai, MSSA – meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus*, IE – infekcinis endokarditas, VKT – viršutiniai kvėpavimo takai, ŠT – šlapimo takai. Pastaba. Duomenys susisteminti ir adaptuoti pagal šaltinius (10–18).

5.6. ALERGIJOS PENICILINAMS PATOGENEZĖ

Alerginių reakcijų sukeltų penicilinų grupės antibiotikų klinikinis spektras yra platus – nuo izoliuotų odos pažeidimų iki sunkių sisteminių būklių, galinčių kelti grėsmę gyvybei. Klinikinė reakcijos išraiška ir jos sunkumas tiesiogiai priklauso nuo aktyvuotų imuninių mechanizmų, kurie taip pat lemia simptomų atsiradimo laiką (19–21).

Dėl mažos molekulinės masės penicilina patys savaime nesukelia pilnaverčio antigeninio atsako, todėl patekę į organizmą jie veikia kaip haptenuai. Šios medžiagos spontaniškai arba veikiamos fermentų kovalentiškai prisijungia prie serumo ar audinių baltymų, sudarydamos imunologiškai aktyvius kompleksus. Šie kompleksai yra atpažįstami kaip „svetimi“, todėl jie pateikiami Th

limfocitams (CD4+), o B limfocitai pradeda gaminti specifinius antikūnus. Šie antikūnai yra imunologinės atminties pagrindas, didinantis alerginių reakcijų tikimybę pakartotinai vartojant vaistą (20).

Penicilino grupės antibiotikų sukelta alergija dažniausiai pasireiškia dviem pagrindiniais būdais – greitomis (ūminėmis) ir uždelstomis (poūminėmis) reakcijomis. Ūminės reakcijos paprastai pasireiškia per kelias minutes arba valandas nuo vaisto suvartojimo. Jos yra siejamos su I tipo padidėjusio jautrumo mechanizmu pagal *Coombs* ir *Gell* klasifikaciją (22). Šiuo atveju anksčiau sensibilizuotų pacientų putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiuje yra prisijungę specifiniai IgE antikūnai, nukreipti prieš penicilino metabolitus. Pakartotinis vaisto patekimas į organizmą sukelia antigeno sąveiką su IgE, kuris aktyvina ląsteles ir inicijuoja mediatorių išsiskyrimą (23). Staigus mediatorių, tokių kaip, histamino, triptazės ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų, išsiskyrimas lemia klinikinius simptomus – dilgėlinę, angioedemą, bronchų obstrukciją, kraujospūdžio kritimą, anafilaksinį šoką bei kitus (4). Klinikiniai tyrimai rodo, kad pacientams, kuriems nustatomas vaistui specifinis IgE ir kurie anamnezėje yra patyrę sunkias sisteminės reakcijas, pakartotinio vaisto skyrimo metu, turi padidėjusią anafilaksijos riziką (24).

Uždelstos reakcijos įprastai pasireiškia praėjus daugiau nei 6 valandoms nuo vaisto suvartojimo arba po pakartotinio vartojimo. Šios reakcijos yra siejamos su IV tipu (uždelsto tipo), T ląstelių medijuotu padidėjusiu jautrumu, pagal *Coombs* ir *Gell* klasifikaciją (22). Uždelsto tipo reakcijų metu penicilino beta laktaminio žiedo skilimo produktai kovalentiškai prisijungia prie baltymų (dažniausiai serumo ar ląstelės paviršiaus baltymų), sudarydami modifikuotus penicilino baltymus – hapteno-nešiklio kompleksus. Šie apdorojami antigeną pateikiančiose ląstelėse ir yra ekspresuojami MHC I/II molekulėse. Taip aktyvinamos specifinės CD4+ ar CD8+ T ląstelės, kurios išskiria prouždegiminius citokinus, tokius kaip IFN-gama ir TNF-alfa, bei chemokinus, skatinančius uždegiminių ląstelių migraciją. Šių mediatorių poveikis lemia uždegiminių infiltratų formavimąsi odoje ar kituose organuose (25). Klinikinėje praktikoje tai dažniausiai pasireiškia makulopapuliniu bėrimu, karščiavimu ar sąnarių skausmais, o sunkesniais atvejais – sudėtingomis vaistų sukeltomis reakcijomis, pavyzdžiui, DRESS sindromu, Stevens-Johnsono sindromu ar toksine epidermio nekrolize (26). Naujesni tyrimai pabrėžia, kad dauguma uždelstų reakcijų į penicilino grupės antibiotikus yra nulemtos būtent T ląstelių aktyvacijos, o ne imuninių kompleksų ar IgG mechanizmo, kaip manyta anksčiau (27).

2 lentelė. Dažniausiai pasireiškiančių penicilino grupės antibiotikų alerginių reakcijų tipai pagal EAACI klasifikaciją.

Reakcijos tipas	Laikas iki reakcijos	Pagrindiniai mediatoriai	Pažeidimo mechanizmas	Dažniausi simptomai
-----------------	----------------------	--------------------------	-----------------------	---------------------

Greito tipo (I)	Kelios minutės- valandos	Histaminas	Putliųjų ląstelių degranuliacija	Anafilaksija, dilgėlinė, angioedema
-----------------	-----------------------------	------------	-------------------------------------	--

2 lentelė (tęsinys). Dažniausiai pasireiškiančių penicilinų grupės antibiotikų alerginių reakcijų tipai pagal EAACI klasifikaciją.

Reakcijos tipas	Laikas iki reakcijos	Pagrindiniai mediatoriai	Pažeidimo mechanizmas	Dažniausi simptomai
Lėto tipo (IV)	Daugiau nei 6 valandos	Citokinai (IFN-gama, TNF-alfa), chemokinai	T-ląstelių sukeltas uždegimas	Makulopapulinis bėrimas, egzantema, pustulinė egzantema ir kt.

Pastaba. Duomenys susisteminti ir adaptuoti pagal Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814905/>

Be pagrindinių IgE ir T ląstelių sukeltų mechanizmų, tam tikrose penicilino alergijos formose gali dalyvauti ir specifiniai IgG antikūnai bei komplemento sistema (28). Manoma, kad IgG-vaisto kompleksai gali prisidėti prie III tipo imuninių kompleksų reakcijų, kai šie kompleksai nusėda kraujagyslių sienelėse, aktyvuoja komplementą ir sukelia uždegiminį atsaką. Tokios reakcijos kliniškai gali pasireikšti vaskulitu, hemolizine anemija ar trombocitopenija. Nors didžioji dalis sunkių ūmių reakcijų yra susijusios su IgE sukeltu putliųjų ląstelių aktyvinimu, šie papildomi imunologiniai mechanizmai gali paaiškinti netipines ar mišrias klinikines alergijos formas (4,29).

EAACI (angl. *European Association of Allergy & Immunology*) ir ENDA (angl. *European Nurse Directors Association*) rekomendacijose pabrėžiama, kad alergija penicilinų grupės antibiotikams apima skirtingus klinikinius ir imunologinius fenotipus – nuo selektyvaus jautrumo pavieniams penicilinų grupės preparatams iki kryžminių reakcijų su kitais beta laktaminiais antibiotikais (30). Klinikinėje praktikoje siūloma vertinti alerginės reakcijos atsiradimo laiką, simptomų pobūdį ir galimą imunologinį mechanizmą. Toks kompleksinis požiūris leidžia racionaliai planuoti diagnostikos eigą, parinkti tinkamus alergologinius tyrimus ir saugiai spręsti dėl alternatyvių antibiotikų skyrimo, taip išvengiant nepagrįsto vaistų vengimo bei apsaugant pacientus, turinčius sunkių reakcijų riziką (20,30,31).

5.7. KRYŽMINĖS ALERGIJOS TARP PENICILINŲ GUPĖS ANTIBIOTIKŲ BEI KITŲ BETA LAKTAMINIŲ ANTIBIOTIKŲ

Kryžminę alergiją tarp antibiotikų geriau suprasti padeda žinios apie jų struktūrą. Beta laktamų grupės antibiotikai (penicilinai, cefalosporinai, karbapenemai, monobaktamai) turi keturnarį beta laktamo žiedą, kuris yra prijungtas prie skirtingų papildomų žiedų ir šoninių grandinių (32). Penicilinams būdingas beta laktamo žiedas, susijungęs su penkių narių tiazolidino žiedu, o cefalosporinai turi beta laktamo žiedą, sujungtą su šešių narių dihidrotiazino žiedu. Prie šių pagrindinių struktūrų jungiasi R šoninės grandinės, lemiančios tiek antimikrobinį spektrą, tiek imunologines savybes (33).

Kryžminė alergija tarp penicilinų ir kitų beta laktaminių antibiotikų (cefalosporinų, karbapenemų, monobaktamų) glaudžiau susijusi ne tiek su bendru beta laktamo žiedu, kiek su šoninių grandinių struktūriniu panašumu (6). Buvo manoma, kad maždaug 10% penicilinui alergiškų pacientų yra alergiški ir cefalosporinams, tačiau naujesnės analizės rodo, kad tikras kryžminės alergijos dažnis yra kur kas mažesnis nei manyta anksčiau – apie 2-5%, ir tai labai priklauso nuo konkrečių šoninių grandinių struktūros. Pagal dabartinius duomenis yra manoma, kad dauguma pacientų, turinčių alergiją penicilinams, gali saugiai vartoti daugelį kitų beta laktamų, jei nėra bendrų ar labai panašių šoninių grandinių (6).

Svarbus struktūrinio panašumo pavyzdys yra tarp aminopenicilinų (amoksicilino, ampicilino) ir vadinamųjų aminocefalosporinų (cefakloro, cefaleksino ar cefadroksilio). Šių antibiotikų R1 šoninės grandinės yra labai panašios ar net identiškos. Klinikiniai stebėjimai ir *in vitro* tyrimai rodo, kad pacientams, kurių alergija susijusi būtent su aminopenicilinų šonine grandine, dažniau nustatomos kryžminės reakcijos į šiuos struktūriškai giminingus cefalosporinus, o ne į visas cefalosporinų kartas apskritai. Viename Ispanijoje atliktame tyrime, kuriame tirtas amoksiciliniui alergiškų pacientų atsakas į cefadroksilį ir cefamandolį, nustatyta, kad reakcijos cefadroksiliui (turinčiam tokią pačią R1 šoninę grandinę kaip amoksicilinas) pasireiškė maždaug trečdaliui pacientų, tuo tarpu į struktūriškai skirtingą cefamandolį reakcijų nefiksuota (34). Tai rodo, jog tokiais atvejais rekomenduojama vengti ne tik atitinkamo aminopenicilino, bet ir cefalosporinų su analogiškomis R1 šoninėmis grandinėmis, o kitų kartų cefalosporinai, turintys skirtingas šonines grandines, gali būti svarstomi kaip saugesnė alternatyva po individualaus įvertinimo (34).

Kryžminė alergija tarp penicilinų ir karbapenemų taip pat ilgą laiką buvo laikoma dažnesne, nei dabar rodo naujausi duomenys (35). Sisteminių apžvalgų ir prospektyvinių tyrimų duomenimis, penicilinui alergiškiems pacientams tikras alerginis kryžminis jautrumas karbapenemams nustatomas mažiau nei 1% atvejų, jei šie vaistai skiriami po tinkamo rizikos įvertinimo ir, esant indikacijoms, atlikus odos bei provokacinius mėginimus. Tai patvirtina, kad daugelis penicilinams alergiškų pacientų saugiai gali vartoti karbapenemus (35).

Klinikinėje praktikoje kryžminė beta laktamų alergija turėtų būti vertinama atsižvelgiant ne tik į bendrą beta laktamo žiedą, bet ir į konkrečių vaistų šoninių grandinių struktūrą bei alergologinių tyrimų (odos ir provokacinių mėginių) rezultatus. Todėl pacientams, turintiems alergiją penicilinams, vis dažniau rekomenduojama ne automatiškai atsisakyti visos beta laktamų grupės, o individualiai vertinti konkrečių penicilinų ir pasirenkamų cefalosporinų, karbapenemų ar monobaktamų šoninių grandinių panašumą. Esant abejonėms rekomenduojama atlikti papildomus odos ar provokacinius mėginius (6,34)

Lentelėje apačioje pateikti pavyzdžiai rodo, kad beta laktamai su identiškais šoninėmis grandinėmis (pvz., amoksicilinas ir cefadroksilis) siejami su didesne kryžminės alergijos rizika ir turėtų būti skiriami tik įvertinus riziką bei, jei įmanoma, atlikus alergologinius tyrimus. Tuo tarpu struktūriškai skirtingi preparatai (pvz., amoksicilinas ir cefuroksimas, ceftriaksonas) dažniausiai laikomi mažesnės rizikos alternatyvomis (34).

3 lentelė. Kryžmiškai reaktyvūs beta laktamai. X nurodo tapačias, o V – panašias R1 šonines grandines.

Kryžmiškai reaktyvūs beta-laktamai	Penicilinas	Amoksicilinas	Ampicilinas	Cefadroksilis	Cefazolinas	Cefuroksimas	Ceftriaksonas	Cefotaksimas	Cefepimas
Penicilinas		X	X	X					
Amoksicilinas	X		X	X					
Ampicilinas	X	X		V					
Cefadroksilis	X	X	V						
Cefazolinas									
Cefuroksimas							X	X	X
Ceftriaksonas						X		X	X
Cefotaksimas						X	X		X
Cefepimas						X	X	X	

Pastaba. Lentelė adaptuota pagal: Pichichero ME, Zagursky RJ, Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity ir University of Nebraska Medical Center Antimicrobial Stewardship Program, Beta-Lactam Allergy Tip Sheet.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6789778/>

5.8. ALERGIJOS PENICILINAMS PAPLITIMAS

Alergijos penicilinams ir kitiems beta laktaminiams antibiotikams paplitimas yra reikšminga klinikinė ir visuomenės sveikatos problema, tačiau dabartiniai duomenys rodo didelį neatitikimą tarp paciento medicininėje dokumentacijoje pažymėtos ir objektyviai patvirtintos alergijos. Maždaug 9-13% pacientų nurodo, kad yra alergiški penicilinų grupės antibiotikams, tačiau epidemiologiniai ir klinikiniai tyrimai rodo, jog apie 1% populiacijos turi tikrą, patikimais tyrimais pagrįstą alergiją šiai antibiotikų grupei (4). Šis neatitikimas grindžiamas tuo, kad dauguma anksčiau suteiktų alergijos „diagnozuotų“ alergijų atsiranda neatlikus neatlikus alergiją patvirtinančių odos bei provokacinių mėginių ar net nesant tipiškų alerginių simptomų (36).

Literatūroje nurodoma, kad apie alergiją penicilinų grupės antibiotikams ir kitiems beta laktamams dažniau praneša moterys nei vyrai. 2022 m. JAV atliktame tyrime, kuriame buvo vertinami odos mėginiai su penicilino grupės antibiotikais, nustatyta, kad 72% visų teigiamų odos testų nustatyta moterims o stacionare gydamos moterys teigiamą testą turėjo maždaug 10 kartų dažniau nei vyrai. Toje pačioje 2022 m. publikuotoje sisteminėje apžvalgoje apie lyčių skirtumus padaryta išvada, kad moterys sudaro didesnę dalį tyrimuose dalyvavusių pacientų ir turi daugiau patvirtintų alergijų penicilinų grupės vaistams nei vyrai (37). Tokia tendencija siejama su biologiniais ir elgsenos veiksniais, pavyzdžiui, dažnesniu sveikatos priežiūros paslaugų naudojimu (38).

Hospitalizuotų pacientų tarpe alergijos penicilinams dažnis yra dar didesnis nei bendroje populiacijoje. Pavyzdžiui, viename Norvegijos mokslininkų tyrime nustatyta, kad universiteto ligoninės vidaus ligų skyriuje 46% stacionarizuotų pacientų medicininuose įrašuose turėjo pažymėtą penicilino alergiją. To paties darbo autoriai nurodo, kad kitų šalių duomenimis penicilino alergijos paplitimas svyruoja nuo 5,9% bendroje Jungtinės Karalystės populiacijoje iki maždaug 15% hospitalizuotų pacientų tarpe (39). Danijos duomenys rodo panašią tendenciją – viename nacionaliniame tyrime aprašoma, kad maždaug 10% hospitalizuotų pacientų šalyje turi penicilino alergijos diagnozę elektroniniuose medicininuose įrašuose, nors atlikti alergologiniai tyrimai parodė, kad tik apie 10% iš jų turi tikrą alergiją (40).

Vaikų populiacijoje penicilino ir kitų antibiotikų alergijos diagnozė dažnai atsiranda ankstyvame amžiuje. Apžvalginiai duomenys apie hospitalizuotus vaikus rodo, kad apie 75% vaikų, pirmieji alergijos požymiai pasireiškia iki 3 metų amžiaus (41). 2024 m. Jordanijoje atliktame skerspjūvio tyrime, kuriame tėvai pildė anketą apie jų vaikų alergiją penicilinams ir galimus simptomus, nustatyta, kad daugiau kaip du trečdaliai vaikų (67,3%) buvo iki 3 metų amžiaus ar jaunesni tada, kai pirmą kartą pasireiškė reakcija ir atsirado „penicilino alergijos“ įrašas medicininuose dokumentuose. Tai patvirtinta ir Lietuvoje atlikto tyrimo duomenys – pagal 2014-2020 m. N. Stirbienės atliktą tyrimą, 20,8% visų tirtų vaikų padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė būtent virusinių infekcijų fone (42). Ši problema ypač aktuali jaunesniems vaikams (iki 6 metų),

kadangi jų tarpe virusinės infekcijos neretai gali sukelti bėrimus, kuriuos klinikoje sunku atskirti nuo tikros alerginės reakcijos į vaistą (43).

Kelių klinikinių ir apžvalginių darbų rezultatai rodo, kad dauguma pacientų, turinčių įrašus apie alergiją penicilinams, iš tikrųjų nėra alergiški (41). Kanadoje atliktame pirminės sveikatos priežiūros tyrime nustatyta, kad 97% pacientų, turėjusių įrašus apie alergiją penicilino grupės vaistams, atliko geriamąjį amoksicilino provokacinį mėginį be jokių nepageidaujamų reakcijų, o likusiems 3% pasireiškė lengvos, savaime praeinančios reakcijos (44). Randomizuotame klinikiniame PALACE tyrime suaugusiesiems, priskirtiems žemos penicilino alergijos rizikos grupei pagal PEN-FAST skalę, tiesioginio geriamojo penicilino provokacinio tyrimo metu alerginė reakcija pasireiškė tik 0,5% tiriamųjų, o sunkių nepageidaujamų reakcijų nebuvo (45). Šie rezultatai patvirtina, kad daugumai pacientų, kuriems anksčiau buvo suteikta penicilino alergijos diagnozė, pakartotinis išsamus ištyrimas leidžia saugiai atmesti tikros alergijos diagnozę ir suteikti galimybę vartoti pirmo pasirinkimo penicilinų grupės antibiotikus (39,41)

Įdomu tai, kad pacientams, turintiems IgE sukeltą padidėjusį jautrumą penicilinams ar cefalosporinams, šis laikui bėgant gali sumažėti: maždaug 20-50% pacientų odos mėginių rezultatai tampa neigiami per pirmus metus, o per 5 metus – daugiau kaip 60%. Vis dėlto šis jautrumo pokytis ne visada yra galutinis – pakartotinis vaisto skyrimas vis tik išlieka rizikingas, nors ir rizika artima bendrai populiacijai. Be to, daliai pacientų, kuriems įtariama alergija beta-laktamams ir kurių alergologiniai tyrimai neigiami, po kelių savaičių nuo neigiamo provokacinio mėginio ar gydymo kurso konkrečiu antibiotiku, gali būti nustatomas pakartotinis jautrumas. Jo dažnis skirtinguose tyrimuose svyruoja nuo maždaug 0,4% iki 25%. (46)

Klaidinga penicilino alergijos diagnozė turi svarbių pasekmių antimikrobinio gydymo pasirinkimui ir infekcijų epidemiologijai. Didelės apimties populiaciniame kohortiniame tyrime Jungtinėje Karalystėje buvo nustatyta, kad pacientams, kurių medicininiuose dokumentuose įrašyta alergija penicilino grupės vaistams, naujų metacilinui atsparių *Staphylococcus aureus* (MRSA) infekcijų rizika buvo 69% didesnė, o *Clostridium difficile* infekcijos rizika – 26% didesnė, lyginant su atitinkamais kontroliniais pacientais be tokios diagnozės įrašo. Tyrimo autoriai nurodo, kad šie skirtumai iš dalies paaiškinami dažnesniu alternatyvių, platesnio veikimo spektro antibiotikų, pavyzdžiui, makrolidų, fluorochinolonų ir klindamicino, skyrimu pacientams, kuriems nurodyta alergija penicilino grupės vaistams. (47) Kitose panašiose publikacijose taip pat aprašoma, kad alergijos penicilinų grupės vaistams žyma susijusi su didesniu sveikatos priežiūros paslaugų naudojimu, ilgesne hospitalizacijos trukme ir didesniu hospitalinių infekcijų dažniu. (48)

Apibendrinant, epidemiologiniai ir klinikiniai duomenys rodo, kad penicilinų grupės antibiotikų alergijos diagnozė plačiai paplitusi – apie 10% ambulatorinių ir 5-15% hospitalizuotų ligonių teigia turintys alergiją. Vis dėlto, nuoseklus alergologinis ištyrimas atskleidžia, kad tik

nedidelė šių pacientų dalis yra tikrai alergiški, o klaidingos diagnozės prisideda prie plataus spektro antibiotikų vartojimo ir padidėjusios MRSA bei *C. difficile* infekcijų rizikos.

5.9. DIAGNOSTINIAI METODAI

Pagal Europos alergologų ir imunologų akademijos rekomendacijas, penicilinų grupės ir kitų beta laktaminių antibiotikų alergijos diagnostika remiasi nuosekliai surinkta anamneze, odos bei provokaciniais mėginiais ir laboratoriniais tyrimais. Detali klinikinė anamnezė leidžia įvertinti reakcijos pobūdį (greito/lėto tipo), sunkumą. Odos mėginiai apima odos dūrio ir įodinius testus. Įprastai pirmiausia atliekami odos dūrio mėginiai, o jiems esant neigiamiems – įodiniai mėginiai, naudojant didėjančias vaisto koncentracijas, nesukeliančias iritacinių reakcijų. Teigiamas atsakas nustatomas tada, kai susidaro ≥ 3 mm pūklė su aplinkine eritema. Įtariant uždelsto tipo reakcijas, mėginys vertinamas po 24-72 val. Lopo mėginiai naudojami įtariant lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas ir yra ypač naudingi po sunkių odos pažeidimų, tokių kaip Stevens-Johnsono sindromas. *In vitro* tyrimai (pvz., specifinis IgE, bazofilų aktyvacijos testas) yra papildomi metodai, kurie, esant galimybei taip pat gali būti atlikti, tačiau sIgE jautrumas nėra didelis, o bazofilų aktyvacijos testas dažnai klinikinėje praktikoje yra neprieinamas. Kuomet mėginiai neigiami ir nėra kontraindikacijų, atliekamas provokacinis mėginys, kurio metu pacientui skiriamos ir palaipsniui didinamos įtariamo ar alternatyvaus vaisto dozės. Šis tyrimas leidžia galutinai patvirtinti arba paneigti klinikinę alergiją ir yra ypač svarbus tais atvejais, kai kiti tyrimai yra neigiami ar neinformatyvūs (21,22).

Pirmas privalomas žingsnis diagnostikoje – tai anamnezė. Daugelis tarptautinių gairių sutaria, kad patikimai diagnozei būtinas struktūrizuotas anamnezės surinkimas, nes būtent klinikinė istorija leidžia suprasti, ar reakcija turėjo alergijai būdingų bruožų, koks buvo jos pobūdis, pasireiškimo laikas bei sunkumas. Gydytojas kartu su pacientu turėtų nuosekliai išsiaiškinti:

- Koks konkretus penicilino grupės preparatas buvo vartotas ir kokia jo farmacinė forma;
- Koku būdu vaistas buvo skiriamas (*per os*, į veną ar raumenis), taip pat kokia buvo gydymo kurso trukmė;
- Po kiek laiko nuo vaisto suvartojimo pasireiškė pirmieji simptomai (per kelias minutes/valandas, ar tik po kelių dienų);
- Kokie buvo klinikiniai požymiai, ar reakcija apsiribojo odos bėrimu ir niežuliu, ar pasireiškė kvėpavimo sistemos simptomai (švokštimas, dusulys), kraujotakos sutrikimai (AKS kritimas, sąmonės netekimas), virškinamojo trakto simptomai (vėmimas, viduriavimas, pivo skausmas);
- Kokio gydymo prireikė – ar pakako antihistamininių vaistų, ar buvo būtina skubi medicinos pagalba, adrenalino skyrimas, hospitalizacija, kiek laiko truko simptomai.

Nemažiau svarbi ir tolesnė vaistų vartojimo anamnezė. Svarbu išsiaiškinti, ar po buvusio epizodo pacientas toliau vartojo penicilinų grupės antibiotikus ir kaip juos toleravo. Vėlesnis penicilinų vartojimas be jokių nepageidaujamų reakcijų reikšmingai mažina tikėtino imunologinio alerginio mechanizmo tikimybę, o panašių simptomų pasikartojimas vartojant penicilinus sustiprina alergijos tikimybę (19,49).

Taip pat būtina kritiškai vertinti alergijos diagnozes, pagrįstas vien paciento ar artimųjų pasakojimais apie vaikystėje tariamai pasireiškusią reakciją, nesant objektyvių medicininių dokumentų ar aiškos klinikinės informacijos. Tokie duomenys savaime nelaikomi pakankamu pagrindu patvirtinti tikrą vaistų alergiją (50).

Remiantis Europos alergologų gairėmis, po anamnezės surinkimo, pacientai turėtų būti priskiriami į mažos arba vidutinės/didelės rizikos. Ši klasifikacija yra pagrindas tolesniam diagnostikos algoritmo parinkimui (49).

Mažos rizikos grupei priskiriami pacientai, kurių tariama reakcija į penicilino grupės vaistus buvo lengva ir neturėjo sisteminių simptomų. Būdingi bruožai:

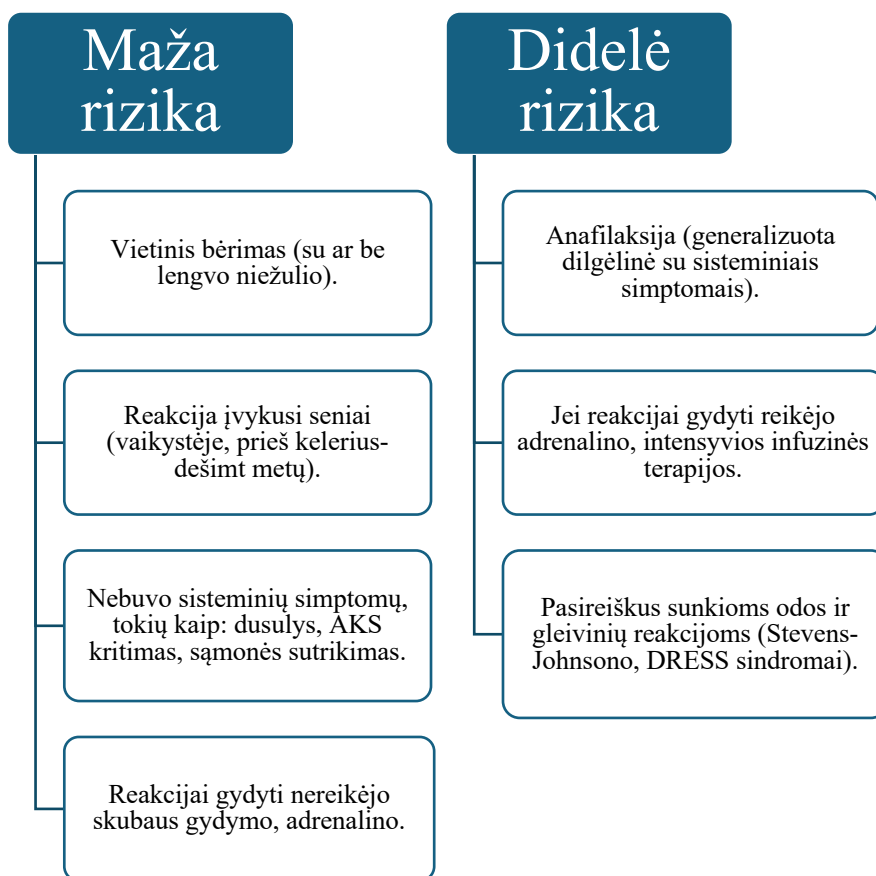
- Reakcija apsiribojo nedideliu bėrimu ir/ar lengvu niežuliu;
- Nebuvo dusulio, švokštimo, gerklų ar liežuvio patinimo, AKS kritimo, sąmonės sutrikimo;
- Nereikėjo skubaus gydymo, adrenalino injekcijos ar intensyvios terapijos;
- Epizodas įvyko seniai (dažnai vaikystėje ar prieš kelerius-dešimt metų) ir nuo to laiko panašių reakcijų nebepasitaikė (19,28,49).

Į mažos rizikos grupę taip pat patenka pacientai, kurių vieninteliai simptomai buvo nespecifiniai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmas) be odos ar sisteminių alergijos požymių (28). Tokie simptomai dažniau laikomi vaisto netoleravimu ar šalutiniu poveikiu, o ne imunine alergija. JAV alergologų gairėse papildomai išskiriama ir „seniai įvykusi lengva, tik odoje pasireiškusi reakcija“ – tai daugiau nei prieš 5 metus įvykusi reakcija, apsiribojusi odos simptomais, be sunkių sisteminių požymių. Tokie pacientai taip pat priskiriami mažos rizikos grupei (51).

Didelės rizikos grupei priskiriami pacientai, kurių anamnezėje yra aiškių sunkios alergijos požymių:

- Anafilaksijos simptomai po penicilino grupės antibiotikų suvartojimo – generalizuota dilgėlinė kartu su kvėpavimo pasunkėjimu, švokštumu, gerklų ar liežuvio patinimu, hipotenzija, sinkope ar šoku;
- Reakcijos, kurioms gydyti reikėjo adrenalino, intensyvios infuzinės terapijos, hospitalizacijos į stacionarą ar reanimacijos skyrių;
- Sunkios odos ir gleivinių reakcijos, tokios kaip Stevens-Johnsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, *DRESS* (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic*

symptoms) sindromas, ūminė generalizuota pustulinė egzantema (*angl. AGEP – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) ir kt. (28,49).



1 pav. Pacientų skirstymas į mažos/didelės rizikos grupes pagal simptomus/skundus.

Pastaba. Duomenys susisteminti ir adaptuoti pagal šaltinius (19,28,49).

Pastaraisiais metais sukurtas ir validuotas PEN-FAST balas – tai klinikinė priemonė, leidžianti, remiantis anamneze, greitai įvertinti galimos alergijos riziką penicilinų grupės antibiotikams (49,52). Nors šis balas nėra tiesiogiai įtrauktas į gaires, jo struktūra iš esmės atspindi Europos alergologų rekomendacijos pabrėžiamą principą – pagal kelis esminius kriterijus atskirti mažos ir didelės rizikos pacientus. PEN-FAST balas vertina:

- Ar reakcija buvo neseniai (per paskutinius penkerius ar mažiau metų);
- Ar buvo anafilaksijos ar angioedemos požymių;
- Ar pasireiškė sunkūs odos pažeidimai;
- Ar reikėjo gydymo ligoninėje ar intensyvios terapijos skyriuje (53).

Už kiekvieną iš šių kriterijų skiriami taškai, o jų suma svyruoja nuo 0 iki 5. Tyrimai parodė, kad esant žemam balui (pvz., <3) tikimybė, jog alergologinis ištyrimas patvirtins tikrą alergiją penicilinų grupės antibiotikams, yra labai maža, o neigiama prognozinė vertė – didelė (53). Toks pacientų skirstymas leidžia taikyti supaprastintus diagnostikos algoritmus (pvz., tiesioginį geriamąjį

provokacinį mėginį be odos mėginių). Tuo tarpu asmenys su didesniu PEN-FAST balu laikomi didelės rizikos ir jiems paprastai reikalingas išsamus ir nuoseklus alergologinis ištyrimas (52,53).

4 lentelė. Rizikos vertinimas pagal PEN-FAST skalę

PEN-FAST skalė		
PEN – pacientas nurodo alergiją penicilinams		
F(ive years or less)	Penki metai ar mažiau nuo reakcijos	2 taškai
A(naphylaxis or angioedema)	Anafilaksija ar angioedema ARBA sunki odos reakcija	2 taškai
S(evere cutaneous reaction)		
T(reatment)	Reakcijai buvo reikalingas gydymas	1 taškas
Interpretacija		
0 taškų	Labai maža provokacinio mėginio rizika (0.6%)	
1-2 taškai	Maža provokacinio mėginio rizika (<5%)	
3 taškai	Vidutinė provokacinio mėginio rizika (<20%)	
4-5 taškai	Didelė provokacinio mėginio rizika (50%)	

Pastaba. Adaptuota pagal Poremba M. The PEN-FAST clinical decision tool in the ED. UMEM Educational Pearls. February 13, 2025. https://em.umaryland.edu/educational_pearls/4717/

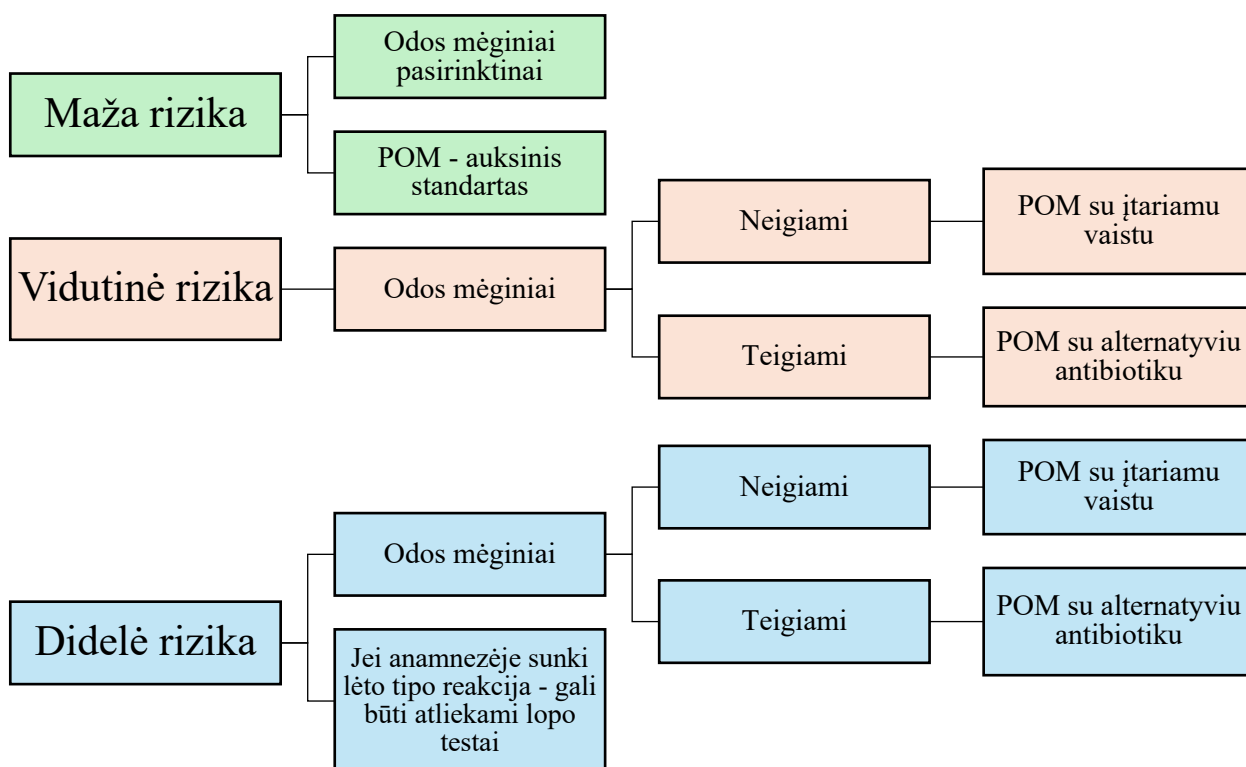
Mažos rizikos pacientams, ypač, kai kalbama apie senas ir tik odoje pasireiškusias reakcijas be sisteminių simptomų, dažnai rekomenduojama iš karto planuoti peroralinį provokacinį mėginį su atitinkamu penicilinu. Tokiu atveju odos testai gali būti praleidžiami, nes naudos ir rizikos santykis rodo, kad peroralinis mėginys yra efektyviausias būdas atmesti kliniškai reikšmingą alergiją ir paneigti nepagrįstą alergijos diagnozę. Tai sutrumpina diagnostikos procesą, sumažina apsilankymų pas sveikatos specialistus skaičių ir leidžia pacientui vėl saugiai vartoti pirmo pasirinkimo antibiotikus (19,49,54).

Vidutinės rizikos pacientams – turėjusiems dilgėlinę, niežtintį bėrimą ir kitus I tipo reakcijai būdingus simptomus be anafilaksijos požymių – turėtų būti atlikti odos dūrio ir įodiniai mėginiai su pagrindiniais penicilino grupės antibiotikais, o esant galimybei ir su penicilino determinantais. Odos testams esant neigiamiems, atliekamas provokacinis mėginys su įtariamu antibiotiku (28).

Didelės rizikos pacientams rekomenduojamas atsargesnis, etapinis ištyrimas. Dažniausiai visų pirma atliekami odos mėginiai – odos dūrio testas bei įodiniai testai su standartizuotais penicilino determinantais ir konkrečiais gydymo įstaigoje vartojamais preparatais. Jei odos testai neigiami ir nėra kontraindikacijų, tam tikrais atvejais gali būti planuojamas provokacinis mėginys, tačiau sprendimas visada priimamas individualiai įvertinus ankstesnės reakcijos sunkumą ir esamą paciento

būklę. Jei iš anamnezės žinoma, kad pasireiškė sunki lėto tipo reakcija – gali būti atliekami lopo testai (28).

Pacientams, kurių anamnezėje yra sunkių odos ir gleivinių pažaidos sindromų (Stevens-Johnsono, DRESS, ūminė generalizuota pustulinė egzantema ir kt.), tiek Europos, tiek kitų alergologų draugijų gairės rekomenduoja visiškai vengti provokacinių testų su įtariamu vaistu. Tokiais atvejais diagnostika remiasi tik anamneze ir galimais *in vitro* ar odos testais su įtariamais antibiotikais. Jei reikalingas gydymo parinkimas, vertinamas alternatyvių antibiotikų toleravimas. (28)



2 pav. Ištyrimo taktika kiekvienai rizikos grupei

Pastaba. Duomenys susisteminti ir adaptuoti pagal šaltinius (19,28,49,54).

5.10. PENICILINŲ GRUPĖS ANTIBIOTIKŲ ALERGIJOS VALDYMAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Svarbi penicilino alergijos valdymo dalis yra klaidingos alergijos diagnozės patikslinimas ir/ar paneigimas, kai, atlikus nuoseklų alergologinį ištyrimą, klaidinga penicilino alergijos diagnozė panaikinama ir pacientas turi galimybę vėl saugiai vartoti vaistą (55,56). Tyrimai rodo, kad daugumai pacientų, kurių anamnezėje nebuvo sunkių reakcijų ar odos pažeidimų, nuoseklus vertinimas ir, esant indikacijų, provokacinis mėginys leidžia pagrįstai paneigti alergiją ir taip prisidėti prie racionalaus antibiotikų varojimo (56,57). Kita vertus, pacientams, kuriems alergija patvirtinama, būtina suformuluoti aiškias individualias rekomendacijas dėl saugių ir nesaugių vaistų – nurodyti, kokių

penicilinų, cefalosporinų ar kitų beta-laktamų būtina vengti, o kokie preparatai (pvz., turintys skirtingas šonines grandines) galimi kaip saugios alternatyvos. Tokiu atveju svarbu atsižvelgti į molekulinę vaistų struktūrą ir kryžminio reaktyvumo modelius (4,57).

Kai alergija penicilinų grupės antibiotikui patvirtinama tyrimais ar yra didelė alergijos rizika ir nėra laiko paciento ištyrimui, o medikamentas yra optimalus ar vienintelis tinkamas vaistas (pvz., dėl tam tikrų sifilio formų, nėščiųjų infekcijų ar kai kurių širdies vožtuvų infekcijų atvejais), gali būti naudojama desensibilizacija (4,58). Desensibilizacija – tai kontroliuojamas procesas, kai, atidžiai prižiūrint specialistams ir turint paruoštas reanimacines priemones, pacientui skiriamos labai mažos antibiotiko dozės, kurias laipsniškai didinant norima pasiekti terapinę dozę. Pats desensibilizacijos procesas laikomas aukštos rizikos procedūra, bet neretai ypatingai svarbia priemone alerginių reakcijų valdyme, todėl ją rekomenduojama taikyti tik tada, kai nauda nusveria riziką ir nėra lygiaverčių alternatyvių antibiotikų (4,58).

Alerginių reakcijų prevencijoje, ilgalaikėje perspektyvoje, svarbus vaidmuo tenka tinkamam alergijos dokumentavimui ir paciento informavimui. Jei atlikus nuoseklų ištyrimą alergija paneigiama, būtina atnaujinti medicininę dokumentaciją, pašalinti nepagrįstus „alergijos penicilinų grupės antibiotikui“ įrašus, aiškiai pažymėti toleruojamus preparatus ir apie tai informuoti pacientą, kad ateityje, kreipdamasis į kitus specialistus ar gydymo įstaigas, jis pateiktų atnaujintą informaciją (46,56). Jei alergija patvirtinama, įrašas apie tai turėtų būti aiškiai matomas paciento medicininėje kortelėje ir epikrizėje, o pacientui rekomenduojama žinoti, kokių vaistų jam reikia vengti ir kokios yra saugios alternatyvos. Daugelyje naujausių literatūros apžvalgų penicilino alergijos valdymas apibūdinamas kaip tarpdisciplininis procesas, kuriame dalyvauja alergologai, infekcinių ligų specialistai, šeimos gydytojai, klinikiniai farmakologai ir antimikrobinio atsparumo valdymo komandos – tai leidžia sistemiškai mažinti neteisingų alergijos diagnozių skaičių ir optimizuoti antibiotikų terapiją plačiu mastu (55).

6. TIRIAMOJI DALIS

7. METODAI

Atlikta 2024 m. retrospektyvinė pacientų su įtariama alergija penicilinų grupės antibiotikams, analizė. Duomenys buvo renkami iš VUL Santaros klinikų duomenų bazės. Analizei buvo renkami šie duomenys apie pacientus:

- Demografiniai rodikliai – amžius, lytis;
- Įtariamas alergenai – įtariamas vaistas bei kiti galimi alergenai;

- Alergenės reakcijos charakteristika – jos pobūdis, pasireiškę simptomai, reakcijos senumas bei jos dokumentavimo būdas (paciento anamnezė ar medicininė dokumentacija);
- Diagnostinių tyrimų duomenys – odos dūrio, įodinių mėginių rezultatai;
- Provokacinių mėginių rezultatai – provokacija su įtariamu ar alternatyviu vaistu.

Pacientų įtraukimas į tyrimą buvo grindžiamas iš anksto nustatytais įtraukimo ir neįtraukimo kriterijais, siekiant užtikrinti analizuojamų duomenų patikimumą.

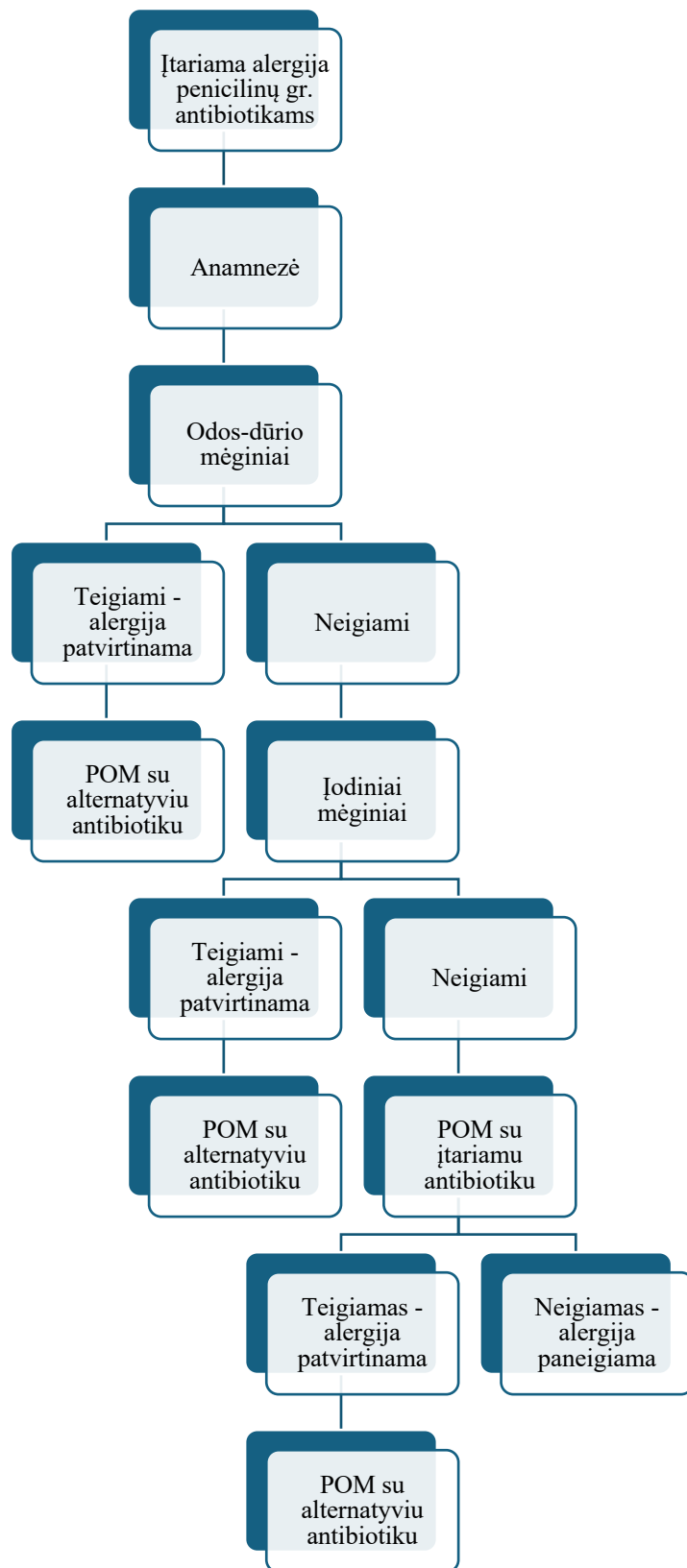
Įtraukimo kriterijai:

- Pacientai tirti dėl įtariamos alergijos penicilinų grupės antibiotikams;
- Pacientai, kuriems atlikti alergologiniai tyrimai (odos ir/ar provokaciniai mėginiai);
- Pacientai, kurių medicininėje dokumentacijoje buvo pakankamai duomenų.

Neįtraukimo kriterijai:

- Nepakankami ar neišsamūs medicininiai duomenys;
- Neaiški alerginė reakcija;
- Pacientai, kuriems nebuvo atlikti jokie diagnostiniai tyrimai.

Klinikinis pacientų ištyrimas buvo atliekamas pagal pateiktą schemą (3 pav.)



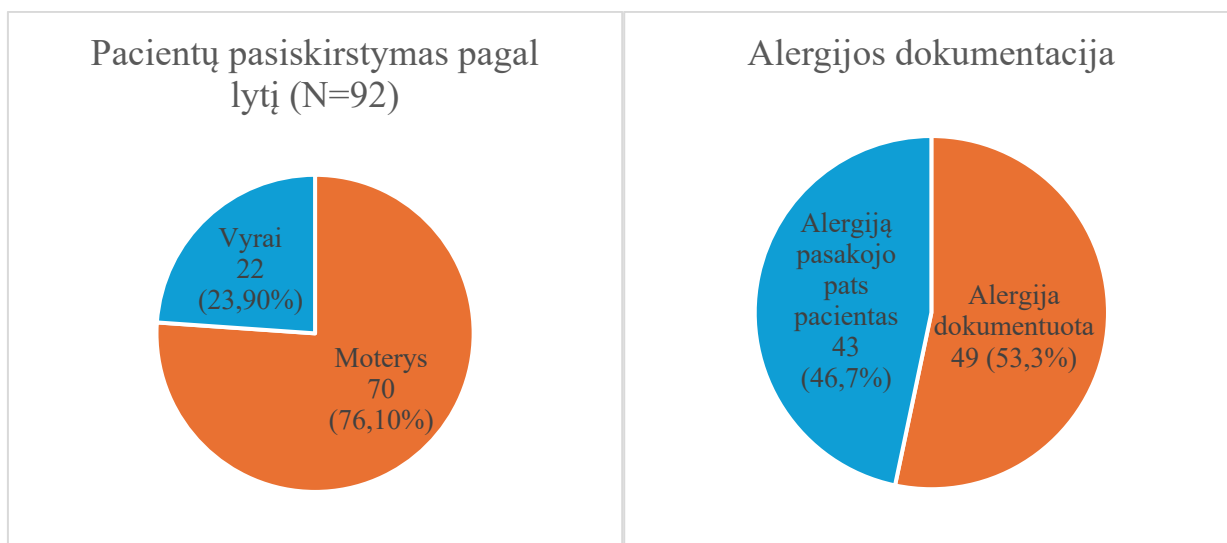
3 pav. Pacientų ištyrimo eiga

Surinkta duomenų analizė buvo atlikta naudojant Microsoft Office Excel (Version 16.107.3). Pasikliautiniams intervalams skaičiuoti naudota Wilson score, p reikšmei – Chi-kvadrato testas.

Skaičiavimai atlikti Microsoft Office Excel programoje, naudojant formules bei Analysis ToolPak įrangą.

8. TYRIMO REZULTATAI

Tyrimo grupę sudarė 92 pacientai – 70 moterų (76,1%) ir 22 vyrai (23,9%) (4 pav.). Vidutinis pacientų amžius ~48 metai. Jauniausiam pacientui tyrimo metu buvo 19 m., vyriausiam – 82 m. Daugiau nei pusei tiriamųjų (49 pacientams iš 92 – 53,3%) ankstesnė alerginė reakcija į penicilinų grupės antibiotikus buvo dokumentuota medicininiuose įrašuose (kviesta GMP, alergija įvyko ligoninėje ar pan.), o 43 pacientai (46,7%) alergiją pasakojo patys, be medicininių įrašų ar dokumentacijos (5 pav.)

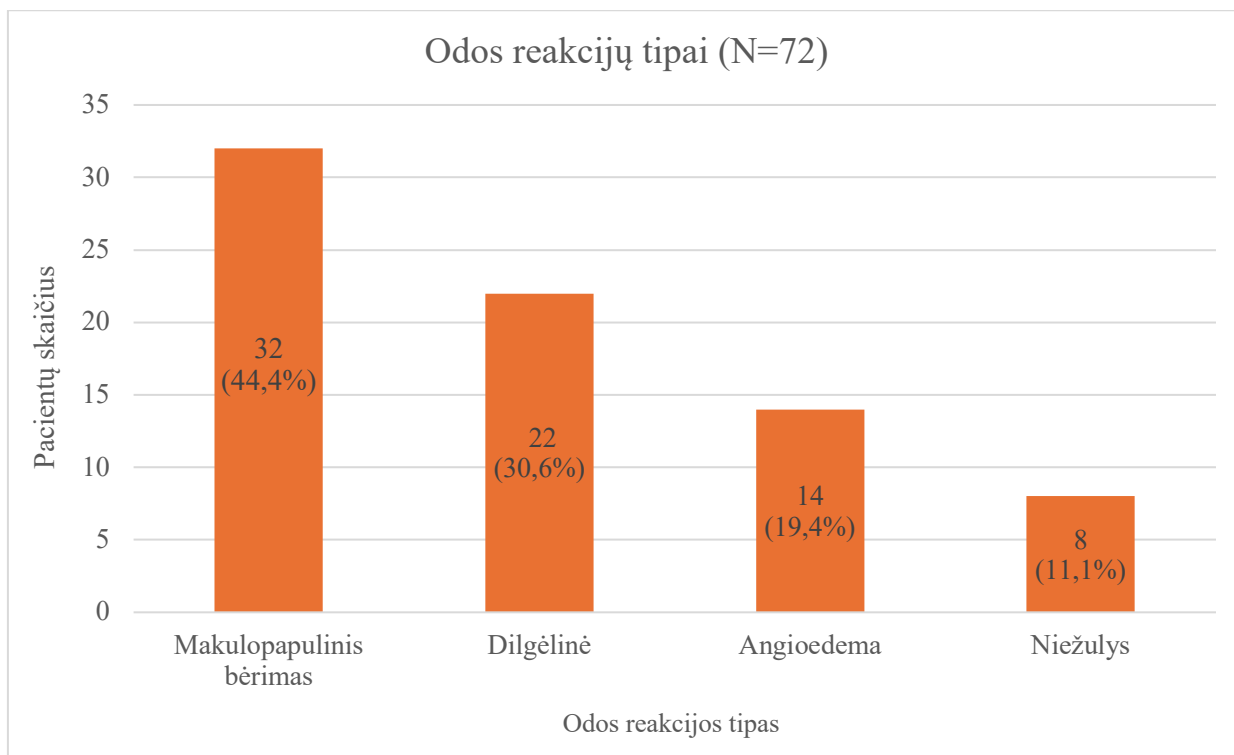


4 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį.

5 pav. Alergijos dokumentacija

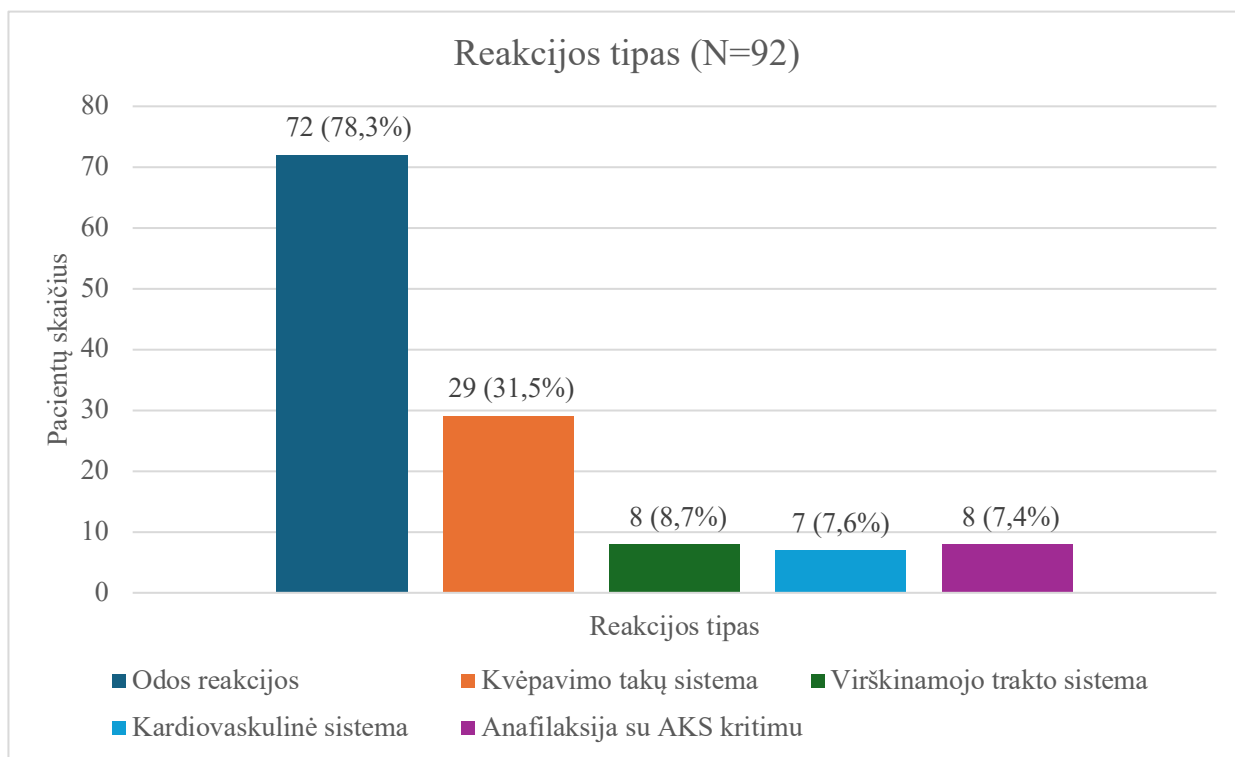
Dažniausiai įtariamas vaistas, sukėlęs alerginę reakciją, buvo amoksicilinas – 68 atvejai (73,9%). Benzilpenicilinas kaip įtariamas antibiotikas minėtas 9 kartus (9,8%), o 7 pacientams buvo įtariama alergija amoksicilino ir benzilpenicilino deriniui (7,6%).

Dažniausias klinikinis simptomas, kuriuo skundėsi pacientai – odos reakcijos – tokius skundus turėjo 72 pacientai (78,3%). Dažniausiai stebėtas makulopapulinis bėrimas (44,4%), dilgėlinė (30,6%) ir angioedema (19,4%). Rečiau fiskuotas niežulys (11,1%) – iš jų pusę atvejų stebėtas tik izoliuotas niežulys (6 pav.).



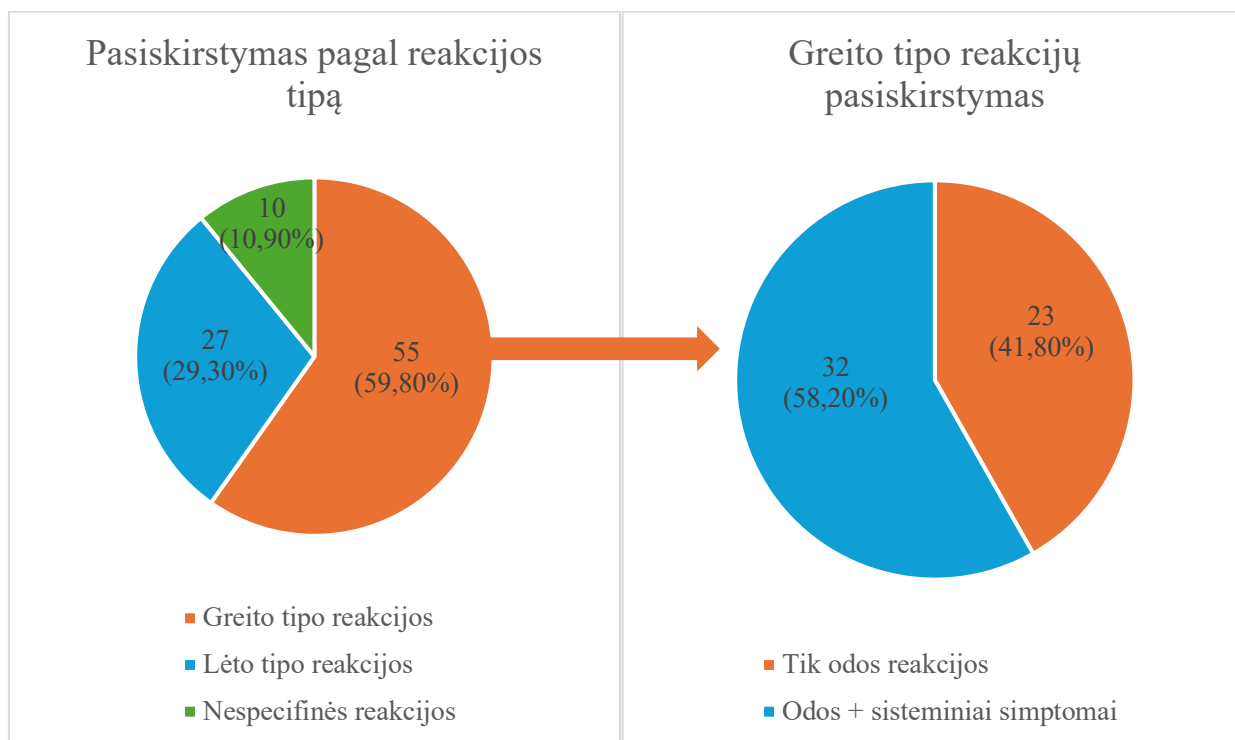
6 pav. Odos reakcijų tipai

Be odos simptomų, 29 pacientai (31,5%) nurodė kvėpavimo sistemos simptomus (bronchospazmą, dusulį), 8 pacientai (8,7%) – virškinimo sistemos simptomus, anafilaksija su hipotenzija nustatyta 8 pacientams (7,4%) (7 pav.)



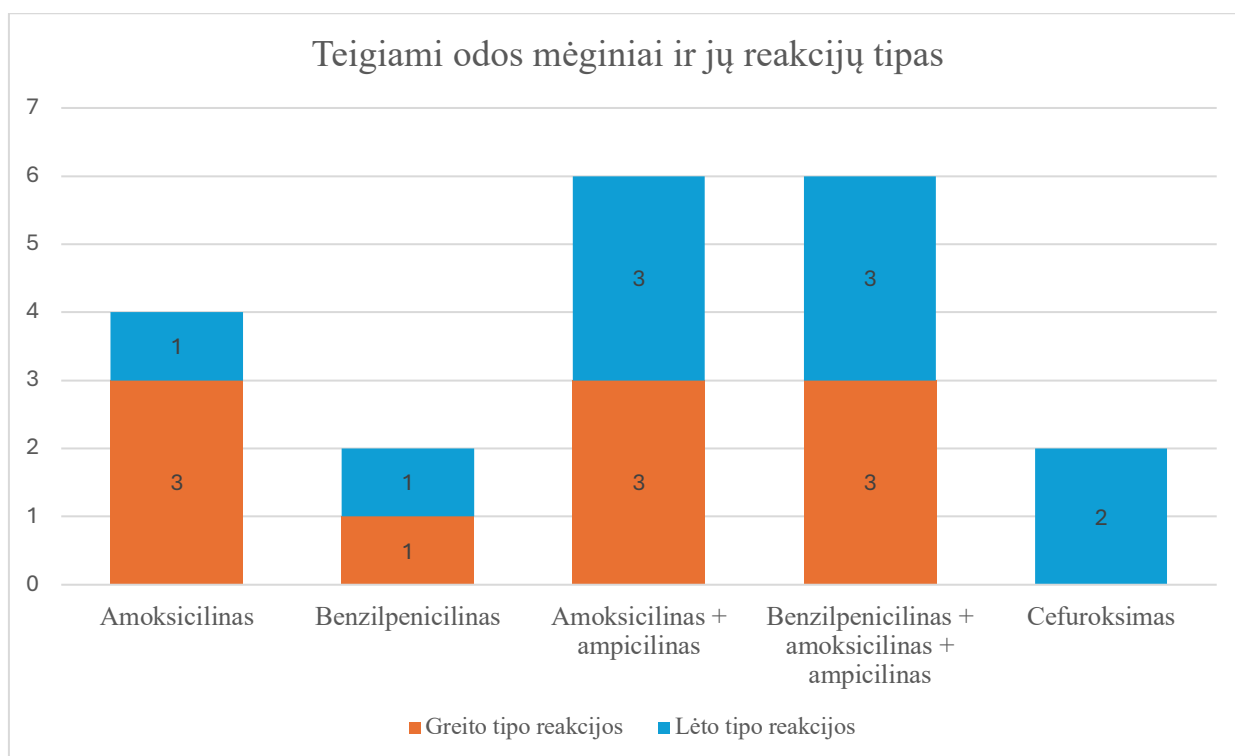
7 pav. Simptomų pasireiškimas pagal organų sistemas

Dauguma įtariamų alerginių reakcijų buvo greito tipo – 55 (59,8%) atvejai, lėto tipo – 27 (29,3%) (8 pav.). Iš 55 pacientų, turėjusių greito tipo reakcijas, 32 pasireiškė ir sisteminiai simptomai – dusulys, pykinimas. 8 iš 55 (14,5%) greito tipo reakcijų buvo anafilaksija. Lėto tipo reakcijų tarpe pacientai dažniausiai skundėsi makulopapuliniu bėrimu. Taip pat fiksuoti ir 10 nespecifinių reakcijų atvejai (10,9%) – pacientai, kuriems pasireiškė izoliuoti virškinamojo trakto ar kiti simptomai – pykinimas, vėmimas, viduriavimas, bėrimas liežuvyje, perštėjimas burnoje, netipiškas bėrimas.



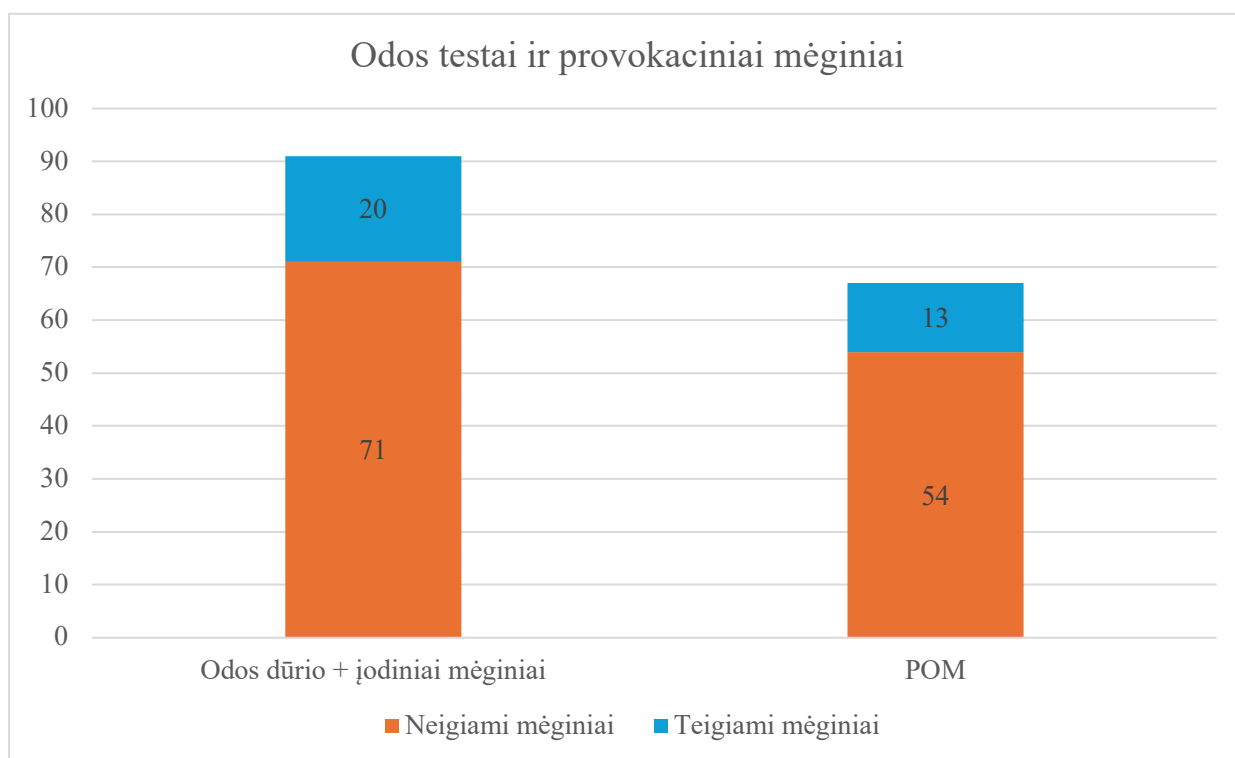
8 pav. Alergijų pasiskirstymas pagal reakcijos tipą

Odos dūrio ir įodiniai mėginiai buvo atlikti 90 pacientų (97,8%), iš jų 20 turėjo teigiamus rezultatus. Stebėta po 10 greito ir lėto tipo reakcijų. Esant teigiamiems mėginiams amoksicilinui, pacientai dažnai reagavo ir į ampiciliną bei benzilpeniciliną. Iš viso stebėta 16 reakcijų į amoksiciliną; tik 4 pacientams pasireiškė alerginė reakcija išskirtinai į amoksiciliną, 6 į amoksiciliną kartu su ampicilinu, ir 6 į amoksiciliną, ampiciliną ir peniciliną. Nustatyta po 2 teigiamas reakcijas į cefuroksimą ir benzilpeniciliną.



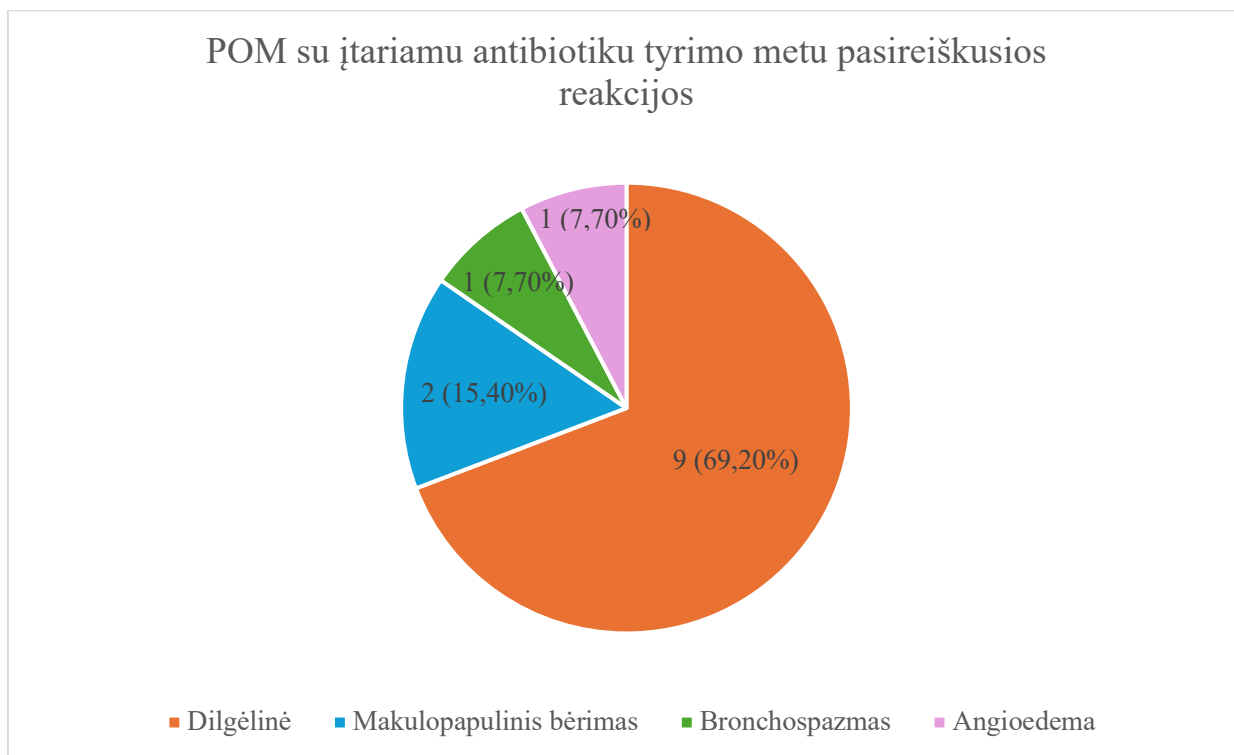
9 pav. Teigiami odos mėginių rezultatai pagal antibiotiką

Provokaciniai mėginiai su įtariamu antibiotiku atlikti 67 pacientams (72,8%), iš jų 13 (19,4% nuo iš viso POM atliktų pacientų) buvo teigiami (8 pav.) Provokaciniai mėginiai su įtariamu vaistu dažniausiai buvo atliekami įtariant alergiją amoksicilinui – POM atliktas 61 pacientui, iš jų 11 buvo teigiami (18,0%). 1 POM atliktas su fenoksimetilpenicilinu, 1 su cefuroksimu, 4 su amoksiklavu – mėginio metu stebėta viena alerginė reakcija į amoksiklavą, patvirtinant jautrumą klavulaninei rūgščiai (šiuo atveju POM su amoksicilinu buvo neigiamas) bei viena teigiama reakcija į cefuroksimą.



10 pav. Odos, įodiniai ir provokaciniai mėginiai bei jų rezultatai

Toliau analizuojant POM su įtariamu antibiotiku reakcijas, 11 atvejų iš 13 (84,6%) buvo greito tipo reakcijos ir tik 2 – lėto tipo (15,4%). 9-iems pacientams (69,2%) pasireiškė dilgėlinė, dviems pacientams pasireiškė makulopapulinis bėrimas, stebėta po vieną pacientą su bronchospazmu ir angioedema (8 pav). Didžiajai daliai pacientų, reakcija į vaistą POM tyrimo metu, pasireiškė vienos valandos bėgyje – 10 pacientų (76,9%). Likusiems dviems reakcija pasireiškė per 1-12 valandų, vienam – per 24 valandas.



11 pav. POM metu stebėtų reakcijų pobūdis

54 pacientams iš 67 (80,1%) POM su įtariamu antibiotiku buvo neigiamas. Likusiems 25 pacientams (nuo visos imties) POM su būtent įtariamuoju antibiotiku nebuvo atliktas – iš jų 20 pacientų alergija buvo patvirtinta odos mėginiais, todėl papildoma provokacija nebuvo reikalinga, o 5 pacientai į tolesnius provokacinius mėginius neatvyko, nors POM buvo planuojamas.

Pacientams, kuriems alergija įrodyta odos ar peroraliniais provokaciniais mėginiais, buvo atlikti POM su alternatyviais beta laktaminiais antibiotikais (28 iš 92). Iš jų – 11 pacientų, kuriems patvirtinta alergija POM su įtariamu antibiotiku testo metu, o likę 17 – kuriems patvirtinta alergija odos mėginiais. Dažniausi antibiotikai naudoti provokacijai su alternatyviu antibiotiku: cefuroksimas (14 pacientų), piperacilino/tazobaktamo derinys, įskaitant tazociną (12 pacientų) bei po 1 provokaciją su meropenemu ir fenoksimetilpenicilinu. Teigiamų reakcijų į alternatyvius antibiotikus buvo nedaug – 2 atvejai iš 12-os piperaciliną/tazobaktamą gavusių, bei vienam pacientui stebėta reakcija į du išbandytus alternatyvius antibiotikus – cefuroksimą ir meropenemą.

Lyginant rezultatus tarp lyčių, iš 90 atliktų odos mėginių (68 moterys, 22 vyrai), teigiamas rezultatas dažniau nustatytas vyrams (5 lentelė), tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$). Tikėtina, kad toks rezultatas gautas dėl mažos pacientų imties.

5 lentelė. Odos mėginių pasiskirstymas tarp lyčių

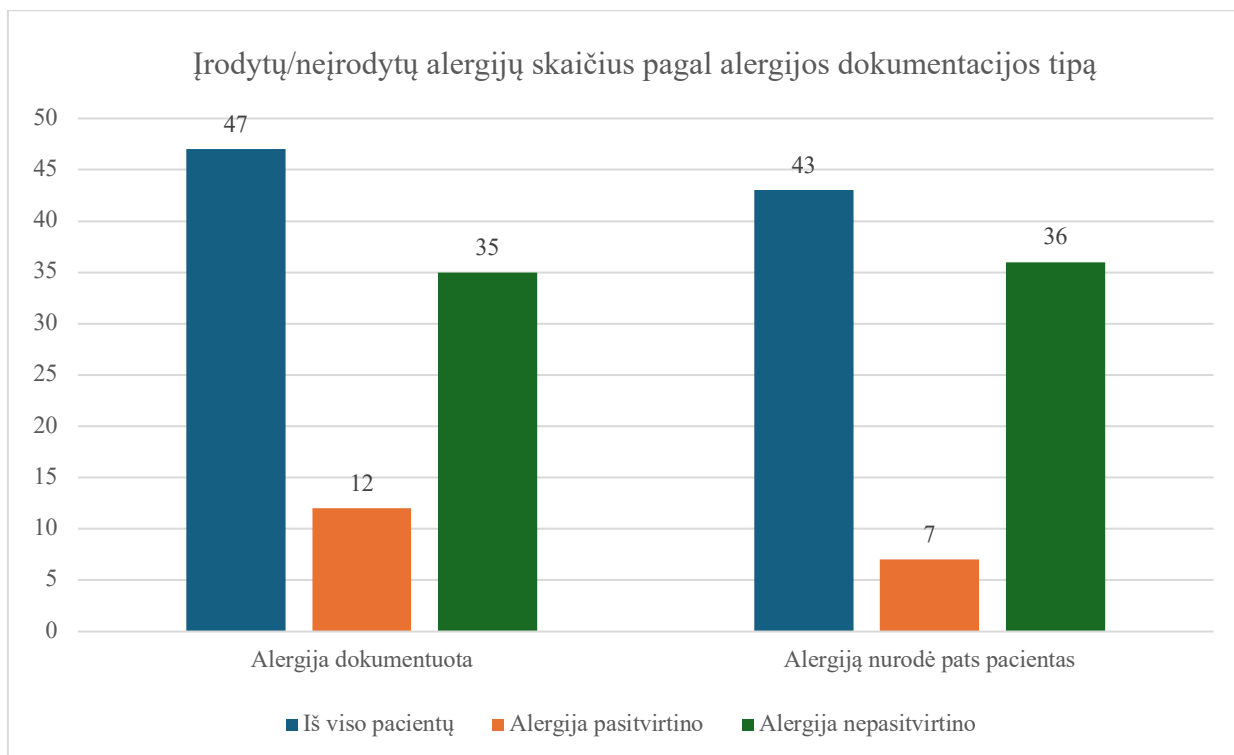
Lytis	Odos mėginių atlikta	Teigiami odos mėginiai	Dažnis	95% PI
Moterys	68	13	19,1%	11,5-29,9%
Vyrai	22	7	31,8%	16,4-52,7%
Iš viso	90	20	22,2%	14,9-31,9%

Lyginant rezultatus tarp lyčių, iš 67 POM atliktų mėginių su įtariamu antibiotiku (51 moteris, 16 vyrų), teigiamas rezultatas dažniau nustatytas vyrams (6 lentelė), tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$). Platus vyrų pasikliautinis intervalas (PI) atspindi mažą imties dydį ($n=16$), tuo tarpu moterų PI siauresnis dėl didesnės imties ($n=51$).

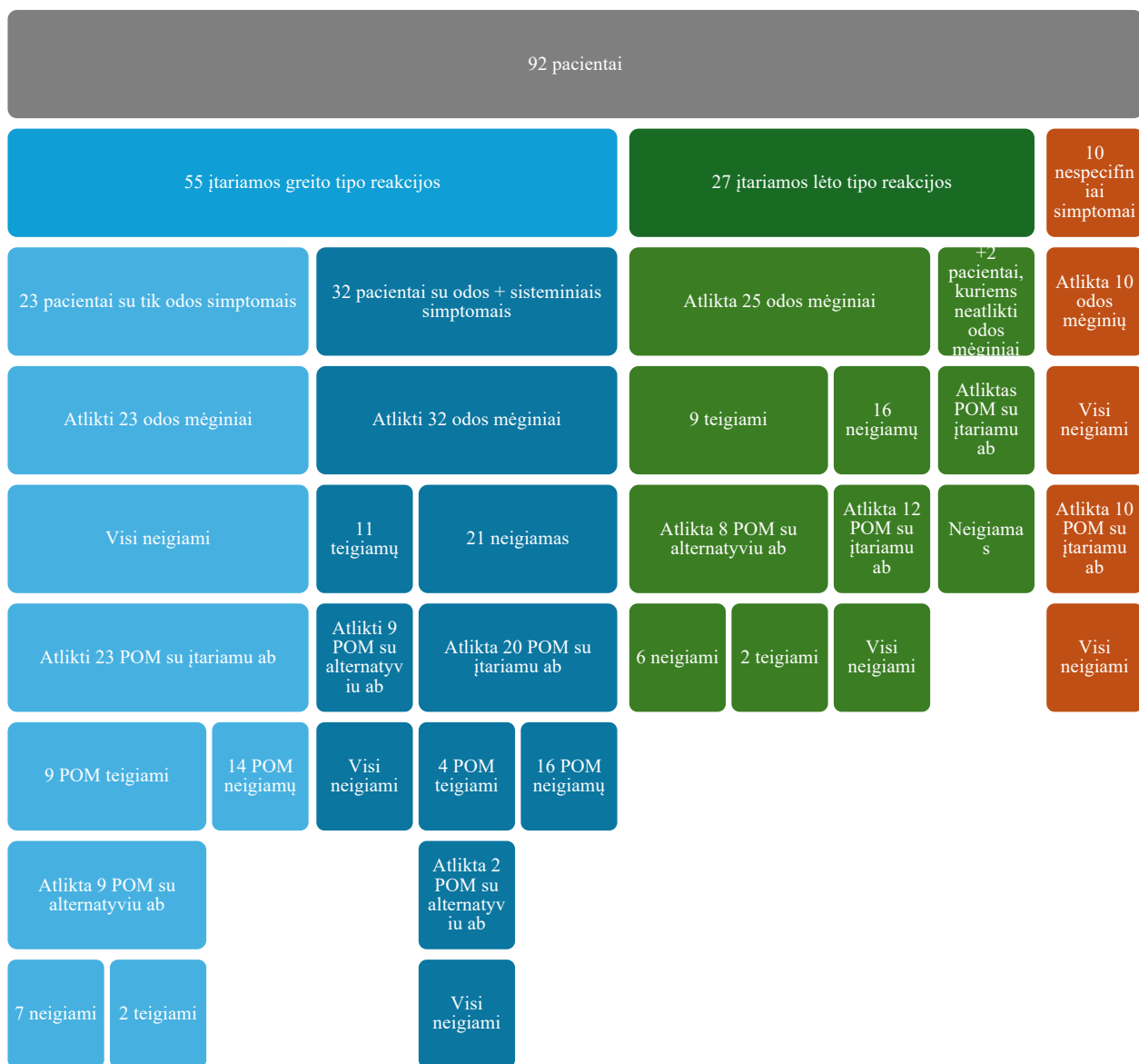
6 lentelė. POM pasiskirstymas tarp lyčių

Lytis	POM atlikta	Teigiami POM	Dažnis	95% PI
Moterys	51	8	15,7%	8,2-27,9%
Vyrai	16	5	31,3%	14,2-55,6%
Iš viso	67	13	19,4%	11,7-30,4%

Analizuojant mėginių rezultatus pagal reakcijos dokumentaciją, odos mėginių teigiamumo dažnis buvo panašus abiejų grupių pacientams – diagnoze pasitvirtino 12 iš 47 (25,5%), kurių alergija buvo dokumentuota, ir 7 iš 43 (16,3%), kurių alergija nebuvo dokumentuota, o tik žinoma iš paciento pasakojimo, alerginė reakcija taip pat pasitvirtino. Statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p>0,05$). POM (su įtariamu antibiotiku) teigiamumo dažnis taip pat buvo panašus abiejų grupių pacientams – tiek tiems, kurių reakcija buvo dokumentuota, tiek tiems, kurie ją nurodė tik anamnezėje – atitinkamai 8 iš 37 (21,6%) ir 5 iš 30 (16,7%). Statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p>0,05$).



12 pav. Alergijos patvirtinimo dažnis pagal dokumentacijos tipą



13 pav. Susisteminti tyrimo duomenys. Trumpiniai: POM – provokacinis roralinis mėginys, ab – antibiotikas

9. REZULTATŲ APTARIMAS

Šis tyrimas atskleidžia alergijos penicilinų grupės antibiotikams diagnostikos ypatybes 92 pacientų imtyje, analizuojant odos bei provokacinių mėginių rezultatus ir jų klinikinį informatyvumą.

Tiriamajoje imtyje dažniau buvo įtariamos greito tipo reakcijos – 55 atvejai iš 92 (59,8%). Lėto tipo reakcijos pasireiškė 27 pacientams (29,3%), likusiems 10 (10,9%) – nespecifiniai simptomai. 78,2% visų pacientų skundėsi odos simptomais. Gauti duomenys rodo, kad alerginės reakcijos apėmė platų spektrą – nuo lengvų odos simptomų iki sunkių sisteminių reakcijų, įskaitant anafilaksiją. Visgi, daugumai pacientų vyravo odos ir lengvesnės sisteminės apraiškos, todėl dalis atvejų galėtų būti priskiriami mažos rizikos kategorijai. Tai leidžia svarstyti diagnostikos

optimizavimą, mažinant odos mėginių poreikį ir dažniau taikant tiesioginius provokacinius mėginius atrinktiems pacientams. Teoriškai vertinant pacientų riziką, 48 pacientai su lengvomis reakcijomis būtų priskiriami mažos rizikos grupei ir potencialiai galėtų būti iš karto tiriami provokaciniais peroraliniais mėginiais, praleidžiant odos testus. Vis dėlto 6 iš šių pacientų alergiją buvo patvirtinta odos mėginiais, kas rodo, kad odos testai tam tikrais atvejais gali padėti tiksliau įvertinti alergijos tikimybę prieš provokacinius mėginius ir prisidėti prie saugesnio diagnostikos algoritmo. Atsižvelgiant į santykiai mažą riziką po buvusių nepavojingų reakcijų, ištyrimo taktikos pasirinkimas turėtų būti aptariamas su pacientu, jį aktyviai įtraukiant į sprendimų priėmimą.

Iš 92 tiriamųjų alergija patvirtinta 33 pacientams (35,8%), iš kurių 20-iai (60,6%) alergija patvirtinta odos mėginiais, o 13-ai pacientų (39,4%) – POM mėginiu su įtariamu antibiotiku. Svarbu paminėti tai, jog nors ir šie rodikliai nėra artimi 10%, minėtų literatūros apžvalgoje (taip yra dėl to, jog šiame tyrime tirama ne visa populiacija, o specializuoto centro duomenys), tačiau jie panašūs į 2019-2022 m. LSMU atliktą tyrimą Lietuvoje, kur bendras įsijautrinimas penicilinų grupės antibiotikams siekė 30,5% (59).

70 pacientų odos mėginiai buvo neigiami. 65 iš jų atliktas POM su įtariamu antibiotiku. 13 iš jų (20,0%) – teigiami. Tai rodo, kad nors odos mėginiai ir svarbūs, jų diagnostinė vertė yra nepakankama, o POM išlieka svarbiu žingsniu vertinant įtariamą antibiotikų sukeltą alergiją. Nepaisant to, 80% pacientų, turėjusių neigiamus odos mėginių rezultatus, turėjo ir neigiamą POM.

Iš 92 pacientų, 52 gavo neigiamus tiek odos, tiek provokacinius mėginių rezultatus. Dar 2 pacientams nebuvo atlikti odos mėginiai, bet atlikti provokaciniai mėginiai su įtariamu antibiotiku buvo neigiami. Tai rodo, jog 58,7% visos imties gali saugiai vartoti penicilinų grupės antibiotikus. Rezultatai taip pat atskleidė, kad medicininiai įrašai apie buvusią galimą alerginę reakciją nepadidina teigiamų alergologinių tyrimų rezultatų tikimybės.

Darbo eigoje atliktas alergijos patvirtinimo dažnio palyginimas tarp lyčių. Moterys sudarė 76,1% visos imties, vyrai – 23,9%. Tokie rezultatai sutampa su kituose centruose aprašytais duomenimis, kur moterys sudaro didesnę dalį imties (59). Analizuojant provokacinių mėginių su įtariamu antibiotiku duomenis, moterų tarpe ($n=51$) teigiamumo dažnis siekė 15,7%, 95% PI – 8,2-27,9%. Vyrų grupėje ($n=16$) teigiamumo dažnis buvo didesnis – 31,3%, 95% PI 14,2-55,6%. Skirtumas statistiškai nereikšmingas ($p=0,312$, Fisher Exact Test), o vyrų pasikliautinis intervalas platus dėl mažos imties. Odos testų rezultatai rodė panašią tendenciją (moterų teigiamumo dažnis 19,1%, vyrų – 31,8%), tačiau skirtumas taip pat statistiškai nereikšmingas ($p > 0,05$).

Dažniausiai įtariamas antibiotikas, sukeliantis alergiją, buvo amoksicilinas – 73,9% visų atvejų. Iš šių įtariamų atvejų alergija amoksicilinui patvirtinta 28 pacientams (41,1%) – 57,1% odos, 42,9% – provokaciniais mėginiais. Iš 13 teigiamų provokacinių mėginių su įtariamu antibiotiku, 11 jų (84,6%) – su amoksicilinu.

Provokaciniai mėginiai su alternatyviu antibiotiku atlikti 28 pacientams. Dažniausias alternatyvus antibiotikas – cefuroksimas (skirtas 14-ai pacientų). Stebėtos 2 teigiamos reakcijos į piperaciliną/tazobaktamą pacientams, kurie buvo alergiški amoksicilinui (alergija patvirtinta POM su amoksicilinu, odos mėginiai neigiami). Panašus kryžmiškas reaktyvumas pastebimas ir kitų valstybių atliktuose tyrimuose. Nors naujausi duomenys rodo, kad maždaug penktadaliui pacientų su patvirtinta amoksicilino alergija nustatoma kryžminė reakcija į piperaciliną/tazobaktamą, likusi dalis (apie 80%) šį antibiotiką gali vartoti saugiai (60). Todėl piperacilinas/tazobaktamas neturėtų būti aklaui uždraudžiamas dėl teorinio kryžmiškumo, o vietoj to rekomenduojama atlikti sistemingą alergijos ištyrimą odos ir provokaciniais mėginiais, kad būtų galima individualiai įvertinti, ar šis antibiotikas gali būti saugi alternatyva. Tyrimo metu taip pat nustatyta 1 teigiama reakcija į meropenemą (pasireiškė makulopapulinis bėrimas) ir cefuroksimą (pasireiškė dilgėlinė), kaip alternatyvius antibiotikus, pacientui, kuriam odos mėginiais alergija buvo patvirtinta amoksicilinui ir ampicilinui.

Tyrimo privalumai:

- Tyrimas atliktas analizuojant VULSK Alergologijos ir pulmonologijos centro realios klinikinės praktikos pacientų duomenis;
- Iš gautų duomenų buvo nustatytas alergijos dažnis, pateiktos pagrįstos rekomendacijos gydytojams bei pacientams;
- Tyrimas pabrėžia pilnaverčio alergologinio ištyrimo svarbą.

Nepaisant gautų rezultatų, tyrimas turėjo savų trūkumų:

- Nedidelė imtis (92 pacientai) riboja statistinį patikimumą bei rezultatų pritaikymą visai Lietuvos populiacijai;
- Retrospektyvinis duomenų rinkimas galėjo turėti įtakos duomenų šališkumui, nes buvo remiamasi jau surinktais mediciniais įrašais;
- Subjektyvūs reakcijų apibūdinimai (pacientų pasakojimai apie simptomus) galėjo lemti netikslią klasifikaciją tarp greito ir lėto tipo reakcijų;
- Tai, kad ne visi pacientai atvyko atlikti provokacinius mėginius, galėjo turėti tam tikrą įtaką rezultatų vertinimui;
- Kadangi tyrimas atliktas viename centre, rezultatai gali neatspindėti regioninių skirtumų Lietuvoje, nors duomenys ir sutampa su kitų centrų pateiktais duomenimis.

10. REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams:

- Pacientus su įtariama alergija penicilinų grupės antibiotikams siųsti į specializuotus alergologijos centrus odos bei provokaciniams mėginiams ir, įvertinus galimų kryžminių reakcijų riziką, vengti antibiotikų, kuriems jos tikėtinos;
- Dokumentuoti įtariamų alerginių reakcijų fenotipą bei laiką (greito/lėto tipo, kokie simptomai ir kada pasireiškė), kad būtų lengviau pasirinkti ištyrimo taktiką ir vertinti paciento riziką;
- Nors amoksicilinas sudarė didžiausią dalį tiek įtariamų, tiek patvirtintų alergijų ir jam turėtų būti teikiamas prioritetas alerginių reakcijų tyrimo metu, visgi atliekant odos mėginius svarbu tirti ir kitus beta laktaminius antibiotikus, siekiant įvertinti galimas kryžmines reakcijas;
- Ligoninėse rekomenduojama pradėti nepagrįstos alergijos diagnozės atmetimo programas, siekiant sumažinti nepagrįstą penicilinų grupės vaistų vengimą bei mikroorganizmų atsparumą antibiotikams.

Rekomendacijos pacientams:

- Sveikatos priežiūros specialistui kiek įmanoma tiksliau papasakoti alerginės reakcijos simptomus, laiką (kada pasireiškė simptomai po vaisto suvartojimo), kokie medikamentai buvo vartojami;
- Pasireiškus galimos alergijos simptomams po penicilinų grupės antibiotikų vartojimo, rekomenduojama alergologo konsultacija išsamesniam ištyrimui, siekiant patikslinti diagnozę ir išvengti nepagrįsto vaistų vengimo;
- Iki alergologinio ištyrimo pabaigos nevertoti penicilinų grupės antibiotikų, kol neatlikti tyrimai;
- Po neigiamų alergologinių tyrimų, penicilinų grupės antibiotikus galima saugiai vartoti pagal gydytojo nurodymus o simptomams atsiradus iš naujo – nedelsiant kreiptis į gydymo įstaigą.

11. IŠVADOS

Dauguma pacientų, kuriems įtariama alergija penicilinų grupės antibiotikams, po išsamaus alergologinio ištyrimo gali saugiai vartoti šios grupės vaistus.

Patvirtinus alergiją penicilinų grupės antibiotikams, svarbu vengti perteklinio visos beta laktaminių antibiotikų grupės ribojimo ir kiekvienam pacientui individualiai vertinti galimybę skirti saugias alternatyvas.

Dažniausiai alergiją sukeliantis vaistas yra amoksicilinas, todėl klinikinėje praktikoje svarbu suprasti kryžminio reaktyvumo tarp penicilinų ir kitų beta laktaminių antibiotikų ypatumus.

Paciento anamnezė išlieka reikšmingu diagnostiniu elementu net ir nesant dokumentuotų alergijos įrodymų, tačiau ji turi būti vertinama kartu su objektyviais tyrimais.

Lengvų alerginių reakcijų atvejais, situaciją aptarus kartu su pacientu, tikslinga svarstyti tiesioginės provokacijos galimybę, praleidžiant odos mėginius.

Nepagrįstas penicilinų grupės antibiotikų vengimas gali lemti platesnio spektro antibiotikų vartojimą, o tai prisideda prie didėjančio antimikrobinio atsparumo problemos.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017 m. kovo;90(1):135–45. PubMed PMID: 28356901; PubMed Central PMCID: PMC5369031.
2. Miller EL. THE PENICILLINS: A REVIEW AND UPDATE. *J Midwifery Womens Health.* 2002 m. lapkričio 12 d.;47(6):426–34. doi:10.1016/S1526-9523(02)00330-6
3. Yip DW, Gerriets V. Penicillin. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/> PubMed PMID: 32119447.
4. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin Allergy. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/> PubMed PMID: 29083777.
5. Fisher JF, Mobashery S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. *Protein Sci Publ Protein Soc.* 2020 m. kovo;29(3):629–46. doi:10.1002/pro.3737 PubMed PMID: 31747090; PubMed Central PMCID: PMC7021008.
6. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A. β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy.* 2021 m.;14:31–46. doi:10.2147/JAA.S242061 PubMed PMID: 33500632; PubMed Central PMCID: PMC7822086.
7. Khanna NR, Gerriets V. Beta-Lactamase Inhibitors. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557592/> PubMed PMID: 32491524.
8. Ernstmeyer K, Christman E. Chapter 18 Administration of Parenteral Medications. *Nursing Skills [Internet] [Prieiga per internetą].* Chippewa Valley Technical College; 2021 [žiūrėta 2026 m. balandžio 26 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593214/>
9. Price G, Patel DA. Drug Bioavailability. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 19 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557852/> PubMed PMID: 32496732.
10. Pandey N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/> PubMed PMID: 31424895.
11. Barreiro C, Martinez-Camara S, Garcia-Estrada C, de la Torre M, Barredo JL. Beta-lactam antibiotics. *Antibiotics - Therapeutic Spectrum and Limitations [Prieiga per internetą].* Academic Press; 2023 [žiūrėta 2026 m. gegužės 4 d.]. p. 89–122. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780323953887000012> doi:10.1016/B978-0-323-95388-7.00001-2
12. Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc.* 1987 m. rugsėjo;62(9):806–20. doi:10.1016/s0025-6196(12)62335-0 PubMed PMID: 3306181.
13. Bush K. β -Lactam antibiotics: penicillins. *Antibiotic and Chemotherapy [Prieiga per internetą].* W.B. Saunders; 2010 [žiūrėta 2026 m. gegužės 4 d.]. p. 200–25. Adresas:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040641000142>
doi:10.1016/B978-0-7020-4064-1.00014-2

14. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of aminopenicillins and their beta-lactamase inhibitor combinations in animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2021.
15. Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clin Perinatol*. 2019 m. birželio 1 d.;*Perinatal Pharmacology*46(2):327–47. doi:10.1016/j.clp.2019.02.012
16. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/> PubMed PMID: 29489203.
17. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Prieiga per internetą]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Penicillins (4th Generation). [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548430/> PubMed PMID: 31643749.
18. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 m. rugpjūčio;6(8):a025247. doi:10.1101/cshperspect.a025247 PubMed PMID: 27329032; PubMed Central PMCID: PMC4968164.
19. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, ir kt. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergol Sel*. 2020 m. gegužės 28 d.;4:11–43. doi:10.5414/ALX02104E PubMed PMID: 32568254; PubMed Central PMCID: PMC7304290.
20. Chaabane A, Aouam K, Boughattas N, Chakroun M. Allergy to Beta-lactams: Myths, Realities and Novelties. *Med Mal Infect*. 2009 m.;39(5):278–87. doi:10.1016/j.medmal.2008.09.011
21. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, ir kt. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020 m. birželio;75(6):1300–15. doi:10.1111/all.14122 PubMed PMID: 31749148.
22. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, ir kt. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper [Prieiga per internetą]. 2023 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15889> doi:10.1111/all.15889
23. Werber-Bandeira L, Bandeira TL, Bandeira MI, ir kt. Allergy to Penicillins – Hypersensitivity: Identification, in vivo Testing, Induction of Tolerance. *Am J Med Clin Sci*. 2025 m.;10(6):144–9.
24. Lendal V, Fransson S, Mosbech H, Boel JB, Kahlhofen N, Blom LH, ir kt. Clinical Relevance of Specific IgE in Penicillin Allergy Investigation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025 m. kovo;186(4):303–10. doi:10.1159/000541243 PubMed PMID: 39462501; PubMed Central PMCID: PMC11939831.
25. Marwa K, Goldin J, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/> PubMed PMID: 32965899.

26. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, ir kt.. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 m. rugpjūčio;27(5):533–8. doi:10.1111/pai.12565 PubMed PMID: 26999792; PubMed Central PMCID: PMC7167905.
27. Yun J, Cai F, Lee FJ, Pichler WJ. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pac Allergy.* 2016 m. balandžio;6(2):77–89. doi:10.5415/apallergy.2016.6.2.77 PubMed PMID: 27141480; PubMed Central PMCID: PMC4850339.
28. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, ir kt. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy.* 2024 m.;79(3):565–79. doi:10.1111/all.15996
29. Felix MMR, Aun MV, de Menezes UP, de Queiroz GR e S, Rodrigues AT, D’Onofrio-Silva AC, ir kt.. Allergy to penicillin and betalactam antibiotics. *Einstein.* 19:eMD5703. doi:10.31744/einstein_journal/2021MD5703 PubMed PMID: 33909756; PubMed Central PMCID: PMC8054529.
30. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, ir kt. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy.* 2018 m.;8:16. doi:10.1186/s13601-018-0202-2 PubMed PMID: 29760877; PubMed Central PMCID: PMC5944153.
31. Bhattacharya S. THE FACTS ABOUT PENICILLIN ALLERGY: A REVIEW. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 m.;1(1):11–7. PubMed PMID: 22247826; PubMed Central PMCID: PMC3255391.
32. Mora-Ochomogo M, Lohans CT. β -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. *RSC Med Chem.* 2021 m. spalio 20 d.;12(10):1623–39. doi:10.1039/d1md00200g PubMed PMID: 34778765; PubMed Central PMCID: PMC8528271.
33. Kim D, Kim S, Kwon Y, Kim Y, Park H, Kwak K, ir kt. Structural Insights for β -Lactam Antibiotics. *Biomol Ther.* 2023 m. kovo 1 d.;31(2):141–7. doi:10.4062/biomolther.2023.008 PubMed PMID: 36788654; PubMed Central PMCID: PMC9970833.
34. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy.* 2019 m. liepos 29 d.;7(3):103. doi:10.3390/pharmacy7030103 PubMed PMID: 31362351; PubMed Central PMCID: PMC6789778.
35. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle JM, Bédard F, Biron É, ir kt. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 m.;7(8):2722–2738.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.05.038 PubMed PMID: 31170539.
36. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2014 m.;35(6):489–94. doi:10.2500/aap.2014.35.3791 PubMed PMID: 25584917; PubMed Central PMCID: PMC4210656.
37. Voelker DH, Gonzalez-Estrada A, Park MA. Female sex as a risk factor for penicillin drug allergy in the inpatient setting. *Allergy Asthma Proc.* 2022 m. kovo 1 d.;43(2):163–7. doi:10.2500/aap.2022.43.210002 PubMed PMID: 35317894.

38. Patel NB, Cojuc-Konigsberg G, Garcia-Guaqueta D, Shah D, Balasubramaniam D, Mahajan A, ir kt. Effects of Sex and Gender in Immediate Beta-Lactam Antibiotic Allergy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 m. sausio;13(1):155-166.e11. doi:10.1016/j.jaip.2024.10.031 PubMed PMID: 39491589; PubMed Central PMCID: PMC11717607.
39. Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen TA, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2021 m. spalio 20 d.;21:1083. doi:10.1186/s12879-021-06794-1 PubMed PMID: 34670500; PubMed Central PMCID: PMC8527685.
40. Raun IJ, Tengberg PB, Møller T, Garvey LH. Healthcare professionals' attitudes to penicillin allergy labels. *Dan Med J*. 2023 m. rugpjūčio 23 d.;70(9):A03230180. PubMed PMID: 37622646.
41. Antoon JW, Grisso AG, Stone CA. Breaking the Mold: Safely Delabeling Penicillin Allergies in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr*. 2021 m. gegužės;11(5):e70–2. doi:10.1542/hpeds.2020-005280 PubMed PMID: 33849961; PubMed Central PMCID: PMC8074113.
42. Stirbienė N. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai [PhD] [Prieiga per internetą]. [Lithuania]: Vilnius University; 2021 [žiūrėta 2026 m. balandžio 19 d.]. Adresas: https://elaba.lvb.lt/ELABA:ELABAETD91987631&prefLang=lt_LT doi:10.15388/vu.thesis.150
43. Alsulaiman JW, Kheirallah KA, Alrawashdeh A, Saleh T, Obeidat M, Alawneh YJ, ir kt. Risk Stratification of Penicillin Allergy Labeled Children: A Cross-Sectional Study from Jordan. *Ther Clin Risk Manag*. 2024 m. rugpjūčio 22 d.;20:505–14. doi:10.2147/TCRM.S464511 PubMed PMID: 39188939; PubMed Central PMCID: PMC11346476.
44. Gateman DP, Rumble JE, Protudjer JLP, Kim H. Amoxicillin oral provocation challenge in a primary care clinic: a descriptive analysis. *CMAJ Open*. 2021 m.;9(2):E394–9. doi:10.9778/cmajo.20200077 PubMed PMID: 33863797; PubMed Central PMCID: PMC8084548.
45. Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, ir kt. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023 m. rugsėjo 1 d.;183(9):944–52. doi:10.1001/jamainternmed.2023.2986 PubMed PMID: 37459086; PubMed Central PMCID: PMC10352926.
46. Mabilat C, Gros MF, Van Belkum A, Trubiano JA, Blumenthal KG, Romano A, ir kt. Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs. *JAC-Antimicrob Resist*. 2022 m. lapkričio 19 d.;4(6):dlac116. doi:10.1093/jacamr/dlac116 PubMed PMID: 36415507; PubMed Central PMCID: PMC9675589.
47. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 m. birželio 27 d.;361:k2400. doi:10.1136/bmj.k2400 PubMed PMID: 29950489; PubMed Central PMCID: PMC6019853.
48. Vyles D, Antoon JW, Norton A, Stone CA, Trubiano J, Radowicz A, ir kt. Children with Reported Penicillin Allergy: Public Health Impact and Safety of De-labeling. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020 m. birželio;124(6):558–65. doi:10.1016/j.anai.2020.03.012 PubMed PMID: 32224207; PubMed Central PMCID: PMC7255916.

49. Brockow K, Pfützner W, Wedi B, Wurpts G, Trautmann A, Kreft B, ir kt. Recommendations on how to proceed in case of suspected allergy to penicillin/ β -lactam antibiotics. *Allergol Sel.* 2025 m. kovo 6 d.;9:28–39. doi:10.5414/ALX02531E PubMed PMID: 40083843; PubMed Central PMCID: PMC11905010.
50. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Milwaukee, Wis. Electronic address: info@aaaai.org, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Milwaukee, Wis. Penicillin Allergy Evaluation Should Be Performed Proactively in Patients With a Penicillin Allergy Label. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 m. gruodžio;11(12):3626–8. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.045 PubMed PMID: 37838278.
51. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2020 m. lapkričio 10 d.;16:95. doi:10.1186/s13223-020-00494-2 PubMed PMID: 33292466; PubMed Central PMCID: PMC7653726.
52. Su C, Belmont A, Liao J, Kuster JK, Trubiano JA, Kwah JH. Evaluating the PEN-FAST Clinical Decision-making Tool to Enhance Penicillin Allergy Delabeling. *JAMA Intern Med.* 2023 m. rugpjūčio;183(8):883–5. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1572 PubMed PMID: 37338869; PubMed Central PMCID: PMC10282954.
53. Suresh K, Niyas VKM, Hameed S, Vijayamohan P, Ananthanarayanan R. Self-reported beta-lactam allergy, mislabeling and inappropriate antibiotic use: a study from South India. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol ASHE.* 2025 m. birželio 30 d.;5(1):e145. doi:10.1017/ash.2025.10049 PubMed PMID: 40612454; PubMed Central PMCID: PMC12224132.
54. Sousa-Pinto B, Tarrio I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado L, ir kt. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 m. sausio;147(1):296–308. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.058 PubMed PMID: 32446963; PubMed Central PMCID: PMC8019189.
55. Mitri EA, Reynolds GK, Copaescu AM, Cox F, Waldron JL, Peter JG, ir kt. Executive Summary: State-of-the-Art Review: Antibiotic Allergy-A Multidisciplinary Approach to Delabeling. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2025 m. lapkričio 6 d.;81(4):693–4. doi:10.1093/cid/ciaf402 PubMed PMID: 41206554; PubMed Central PMCID: PMC12596353.
56. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med.* 2015 m. gegužės;82(5):295–300. doi:10.3949/ccjm.82a.14111 PubMed PMID: 25973877.
57. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 2019 m. sausio 15 d.;321(2):188–99. doi:10.1001/jama.2018.19283
58. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols. *Pharm J Pharm Educ Pract.* 2019 m. rugpjūčio 9 d.;7(3):112. doi:10.3390/pharmacy7030112 PubMed PMID: 31405062; PubMed Central PMCID: PMC6789802.
59. Baublytė M, Malakauskaitė M, Gradauskienė B. Padidėjęs jautrumas penicilino grupės antibiotikams. Vieno centro patirtis. *Pulmonologija Ir Alergol Moksl Darb Ir Apžvalgos Moksl Tezės.* 2024 m. gegužės 23 d.;8(1):68–9.
60. Cabrera A, Moreno E, Otero N, Muñoz-Bellido FJ, Laffond E, Gracia-Bara MT, ir kt. Cross-reactivity between amoxicillin and piperacillin-tazobactam in patients with amoxicillin allergy: A

prospective study. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2026 m. sausio 16 d.;S1081-1206(26)00005-0. doi:10.1016/j.anai.2026.01.002 PubMed PMID: 41548755.