

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.150>

<https://orcid.org/0000-0002-4327-8059>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Neringa
STIRBIENĖ

Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2014– 2020 metais Vilniaus universitete.

Mokslinė vadovė:

prof. dr. Odilija Rudzevičienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.150>

<https://orcid.org/0000-0002-4327-8059>

VILNIUS UNIVERSITY

Neringa
STIRBIENĖ

Peculiarities of drug allergy in children

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2014 and 2020 at Vilnius University.

Academic supervisor:

Prof. Dr. Odilija Rudzevičienė (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS	9
1. Medikamentinės alergijos problema ir aktualumas	9
2. Darbo mokslinis naujumas	10
3. Darbo tikslas	11
4. Darbo uždaviniai	11
5. Teorinė ir taikomoji darbo reikšmė	11
6. Ginamieji disertacijos teiginiai	12
LITERATŪROS APŽVALGA	13
7. Literatūros paieška	13
8. Nepageidaujamas vaisto poveikis ir padidėjusio jautrumo reakcijos	14
9. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymo mechanizmai	15
.....	15
10. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacija pagal vaisto	17
veikimo būdą	17
11. Virusų vaidmuo vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų	22
patogenezeje	22
12. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacija pagal	23
pasireiškimo laiką	23
13. Rizikos veiksniai vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms	24
išsivystyti	24
14. Dažniausias klinikinis vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų	25
pasireiškimas	25
15. Vaistai, dažniausiai sukeltantys padidėjusio jautrumo reakcijas	34
16. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų diagnostika	48
17. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų valdymas	67
TYRIMO METODAI	74
18. Žinios apie vaikų medikamentinę alergiją pirminės sveikatos priežiūros	75
grandyje	75

19. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai	77
REZULTATAI	80
20. Žinios apie vaikų medikamentinę alergiją pirminės sveikatos priežiūros grandyje	80
21. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai	84
22. Vaistų alergijos tyrimo vertinimas ištirtųjų požiūriu	123
REZULTATŲ APITARIMAS	134
23. Žinios apie vaikų medikamentinę alergiją pirminės sveikatos priežiūros grandyje	134
24. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai	138
25. Ištirimo dėl alergijos vaistams vertinimas ištirtųjų požiūriu	149
IŠVADOS.....	155
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	155
DARBO TĘSTINUMAS.....	156
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	157
PRIEDAI	178
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	184
PADĖKA.....	186

SANTRUMPOS

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

AIDS – įgytas imunodeficito sindromas (angl. *acquired immune deficiency syndrom*)

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

AKS – arterinis kraujospūdis

BAT – bazofilų aktyvacijos testas

CMV – citomegalo virusas

COX-1 – ciklooksigenazė-1 (angl. *cyclooxygenase-1*)

CXCL8 – C-X-C motyvo chemokino ligandas 8 (angl. *C-X-C Motif Chemokine Ligand 8*)

DIHS – vaisto sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas (angl. *drug induced hypersensitivity syndrom*)

DRESS – vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

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

ENDA – Europos vaistų alergijos tinklas (angl. *European Network of Drug Allergy*)

FcR – Fc receptoriai

GM-KSF – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius

HHV-6 – 6 tipo žmogaus *Herpes* virusas

IFN-γ – interferonas gama

IgA – imunoglobulinas A

IgE – imunoglobulinas E

IgG – imunoglobulinas G

IgM – imunoglobulinas M

IL – interleukinas

IVIG – intraveninis imunoglobulinas

LT – leukotrienas

LTT – limfocitų transformacijos testas

MPE – makulopapulinė egzantema

NPV – neigiama prognostinė vertė

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

ODM – odos dūrio mėginys

OLM – odos lopo mėginys

PABA – p-aminobenzoinė rūgštis

PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis

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

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

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

TEN – toksinė epidermio nekrolizė

Th1 – T helperiai (padėjėjai) 1

Th2 – T helperiai (padėjėjai) 2

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

TNF – naviko nekrozės faktorius

UV – ultravioletiniai spinduliai

VA – vietiniai anestetikai

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

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

ĮVADAS

1. Medikamentinės alergijos problema ir aktualumas

Vaistai, vartojami įvairioms ligoms ir būklėms gydyti, be gydomojo poveikio, gali sukelti ir nepageidaujamų reakcijų. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) nepageidaujamąs reakcijas į vaistus rekomenduoja klasifikuoti į 6 tipus: A (angl. *Augmented*) tipo reakcijos yra nuspėjamos, priklauso nuo dozės ir išsivysto dėl perdozavimo ar farmakologinio vaisto veikimo; B (angl. *Bizarre*) tipo reakcijos yra nenuspėjamos, nepriklauso nuo vaisto dozės, atsiranda vartojant įprastines, gydymui skirtas dozes, ir gali būti pavojingos gyvybei; C (angl. *Chronic*) tipo reakcijos susijusios su ilgalaikiu vaisto vartojimu; D (angl. *Delayed*) tipo reakcijos išsivysto po tam tikro laiko nuo vaisto nutraukimo; E (angl. *End of use*) tipo reakcijos išsivysto dėl vaisto vartojimo nutraukimo; F (angl. *Failure*) tipo reakcijos – tai nesėkmingas gydymas [1]. Padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus priklauso B tipo reakcijoms ir apibūdinamos kaip nepageidaujamas vaisto ar jo metabolito poveikis, kuris kliniškai primena alergiją. Alergija vaistams vadinamos tik tos reakcijos, kurių imunologinis pasireiškimo mechanizmas (dėl vaistui specifinių antikūnų ar T limfocitų) yra įrodytas. Kol nėra įrodyta alergija vaistui, rekomenduojama vartoti terminą „padidėjusio jautrumo reakcijos“ [2].

Iki šiol trūksta duomenų apie alergiją vaistams vaikų amžiuje. Vaikams, kaip ir suaugusiesiems, dauguma epidemiologinių tyrimų nagrinėja A ir B tipo nepageidaujamas vaistų reakcijas. Daugumoje tyrimų vyrauja A tipo reakcijos, todėl sunku įvertinti tikrąjį vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų paplitimą. Epidemiologinių duomenų, vertinančių vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnį vaikų amžiuje, trūksta. Siekiant įvertinti paplitimą, dažnai atliekami tyrimai apklausiant vaikų tėvus / globėjus. Nurodytas vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų paplitimas vaikų amžiuje, manoma, yra mažesnis nei tarp suaugusiųjų. Daugumoje tyrimų, nagrinėjančių nurodomas vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, daugeliu atvejų vertinama tik anamnezė ir klinikinis nurodomos vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimas, o išsivystymo mechanizmas nevertinamas. Taip populiaciniai ir pacientų nurodomos vaistų alergijos tyrimai pervertina padidėjusio jautrumo reakcijų ir vaistų alergijos dažnį. Klinikinėje praktikoje dauguma pacientų, patyrusių tam tikrą reakciją, susijusią su vaistų vartojimu, įvardijami kaip alergiški vaistui, neatliekama jokie tolesnio ištyrimo [3]. Atlikus alergologinį ištyrimą, alergija vaistams patvirtinama tik nedaugeliui vaikų, vidutiniškai apie 10 proc. [4]. Bendrų

protokolų tiriant dėl vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų vaikams nėra. Dėl vaikų fiziologinių ir psichologinių ypatumų mėginius su vaistais vaikams atlikti yra sudėtingiau nei suaugusiesiems, dažnai įtariamos alergijos vaistams diagnozė išlieka iki suaugusiojo amžiaus ir net visą gyvenimą. Visa tai lemia vaistų alergijos ir vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų hiperdiagnostiką, todėl skiriami alternatyvūs vaistai, kurie gali būti mažiau efektyvūs, brangesni, toksiškesni, o to padarinys – didėjantis sergamumas, mirtingumas ir didesnės gydymo išlaidos [5, 6].

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos vaikų amžiuje dažniausiai pasireiškia odos simptomais, iš kurių dažniausi – makulopapulinė egzantema ir vėlyva dilgėlinė [4]. Tačiau šie simptomai vaikams dažnai susiję su virusinėmis infekcijomis. Neatlikus alergologinio ištyrimo, gali būti klaidingai diagnozuota alergija vaistams ir nepagrįstai vengiama vaisto, arba, atvirkščiai, šiuos simptomus susiejus tik su virusine infekcija, esant alergijai vaistams, tolesnis vaisto vartojimas gali sukelti alergines reakcijas ir net pavojų gyvybei. Alergologinis ištyrimas svarbus kiekvienam vaikui, patyrusiam vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją, ir jo šeimai. Gautas alergologinio ištyrimo rezultatas leidžia žinoti tikrąją situaciją dėl vaistų ir padeda jaustis ramiau.

2. Darbo mokslinis naujumas

Medikamentinės alergijos vaikams tema iki šiol Lietuvoje plačiau nebuvo nagrinėta. Prieinamos literatūros duomenimis, buvo atlikta tik anoniminė tėvų apklausa vaikų gydymo įstaigose. Apklausti tėvai vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas nurodė 7,9 proc. vaikų [7], tačiau iki šiol nenagrinėta, kokiai daliai vaikų, kuriems nurodomos vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, alergija vaistams patvirtinama. Šiame pirmą kartą Lietuvoje atliktame tyrime nagrinėtas patvirtintos alergijos vaistams dažnis ir klinikiniai bei diagnostikos ypatumai vaikų amžiuje. Pabrėžtina, kad, atliekant tyrimą, vaikai dėl medikamentinės alergijos buvo tiriami pagal vaikams adaptuotus mėginių su vaistais protokolus. Iki šiol nebuvo nagrinėtos ir Lietuvos pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinios apie alergiją vaistams vaikų amžiuje. Tai vienas iš pirmųjų tyrimų alergologijoje ir pediatrijoje, kai nagrinėtas pirminės sveikatos priežiūros gydytojų vaidmuo diagnozuojant vaikų alergiją vaistams. Be to, tyrimų, kuriuose būtų nagrinėtas pacientų pasitenkinimas ištyrimu dėl alergijos vaistams, nėra daug, o Lietuvoje toks tyrimas, kuriame būtų vertintas dėl alergijos vaistams ištirtų vaikų tėvų pasitenkinimas tyrimu, nebuvo atliktas. Šio darbo išskirtinumas tas, kad medikamentinė alergija nagrinėta

įvairiapusiškai ir įvertinti vaikų alergijos vaistams ypatumai, pradedant nuo pirminės sveikatos priežiūros, vertinant vaikų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumus ir patvirtintą alergiją vaistams, iki pacientų tėvų nuomonės apie ištyrimo dėl medikamentinės alergijos naudą.

3. Darbo tikslas

Nustatyti įtariamą ir alergologiniais tyrimais patvirtintą medikamentinę alergijos ypatumus.

4. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti žinias apie alergiją vaistams pirminėje sveikatos priežiūros grandyje ir taktiką, pasirenkamą konsultuojant vaiką, patyrusį vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją.

2. Nustatyti alergijos vaistams dažnį tarp nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų ir vaistus, dažniausiai sukeliančius alergiją.

3. Įvertinti, ar anamnezė ir pasireiškę klinikiniai simptomai leidžia įtarti, kad alergija vaistams bus patvirtinta.

4. Įvertinti vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų klinikinio pasireiškimo ypatumus, kai alergija vaistams buvo patvirtinta.

5. Įvertinti tiesioginių provokacinių oraliųjų mėginių su betalaktaminiais antibiotikais saugumą, kai tiriant dėl nesunkių lėto tipo reakcijų odos mėginiai neatliekami.

6. Įvertinti vaistų vartojimą po alergologinio ištyrimo, kai alergija vaistui nebuvo patvirtinta.

7. Sužinoti dėl alergijos vaistams tirtų pacientų tėvų / globėjų nuomonę apie alergologinį ištyrimą.

5. Teorinė ir taikomoji darbo reikšmė

Šio darbo metu gauti duomenys suteikia informacijos apie vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų paplitimą tarp vaikų ir alergologinio ištyrimo svarbą. Žinant šių reakcijų ypatumus vaikams, galima jas tiksliau įtarti ir diagnozuoti. Alergologinio ištyrimo metu patvirtinta arba paneigta medikamentinė alergija leidžia išvengti vaisto skyrimo klaidų ateityje. Kai po buvusios vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos alergija vaistui atmetama, galima nevengti toliau vaisto vartoti. Nereikia parinkti ir vartoti alternatyvių vaistų, kurie dažnai būna brangesni, toksiškesni ar mažiau

efektyvūs, o, kai nereikia skirti alternatyvių antibiotikų, nesudaroma prielaidų didėti bakterijų atsparumui. Kai alergija vaistui patvirtinama, pacientui parenkamas saugus alternatyvus vaistas; taip išvengiama galimų alerginių reakcijų ir pavojaus sveikatai ar net gyvybei ateityje.

Siekiant sumažinti alergijos vaistams hiperdiagnostiką, svarbu šviesti pirminės sveikatos priežiūros gydytojus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus. Atliktas tyrimas atskleidė žinių ir pasirenkamos taktikos, kai yra vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, trūkumus, kuriuos būtų galima sumažinti edukuojant apie alergiją vaistams.

Vaistų, kuriems alergija nepatvirtinta alergologinio ištyrimo metu, vartojimo įvertinimas ir pacientų ir (ar) jų tėvų / globėjų nuomonė apie alergologinį ištyrimą užtikrina grįžtamąjį ryšį ir padeda įvertinti ištyrimo trūkumus ir pranašumus tiriamųjų požiūriu. Visi šie duomenys atskleidžia, kuris ištyrimo etapas yra tobulintinas, leidžia įvertinti, ar pacientai ir (ar) jų tėvai / globėjai supranta alerginių mėginių rezultatus, jų reikšmę, nebijo vartoti vaistų, kuriems alergija nepatvirtinta.

Vaikų ligoinėje remiantis EAACI ENDA rekomendacijomis ir naujausiais literatūros duomenimis parengtas ir patvirtintas ištyrimo dėl vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų protokolą vaikams. Pagal šį protokolą Lietuvoje pradėtas vaikų ištyrimas dėl medikamentinės alergijos. Šio tyrimo duomenys sudaro sąlygas tolesniam alergijos vaistams tyrimui tarp Lietuvos vaikų ir vaistų alergijos registrai sudaryti bei leidžia palyginti su duomenimis apie suaugusiųjų alergiją vaistams. Gauti duomenys papildo žinias apie vaikų vaistų alergijos paplitimą Europoje.

Tiesioginė nauda dalyvavusiems mūsų tyrime – atliktas ištyrimas dėl alergijos vaistams, o jei alergija vaistui patvirtinta, parinktas saugus alternatyvus vaistas.

6. Ginamieji disertacijos teiginiai

1. Ne visi vaikai, kuriems pasireiškė vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, siunčiami alergologiniam ištyrimui dėl vaistų alergijos.

2. Dažniausiai vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos vaikams pasireiškia odos simptomais, kurie nėra specifiški vien vaistų alergijai.

3. Alergija vaistams patvirtinama tik nedidelei daliai vaikų, kuriems įtarta vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija.

4. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, jei nėra alergijos vaistui, ir reakcijos, kai po alergologinio ištyrimo buvo patvirtinta alergija vaistui, kliniškai nesiskiria.

5. Tiesioginiai provokaciniai oraliniai mėginiai su betalaktaminiais antibiotikais saugūs, kai tiriami vaikai po nesunkių lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų.

6. Daliai vaikų vaistą vengiama skirti ir vartoti net tokiu atveju, kai po alergologinio ištyrimo alergija vaistui nepatvirtinama.

7. Pacientų tėvai teigiamai vertina alergologinį ištyrimą dėl vaistų alergijos.

LITERATŪROS APŽVALGA

7. Literatūros paieška

Atliekant mokslinių publikacijų disertacijos tema paiešką, naudotasi bibliografinė *Pubmed* duomenų baze. Įvedus reikšminius žodžius *drug allergy* (liet. vaistų alergija) *OR drug hypersensitivity* (liet. padidėjęs jautrumas vaistui), iš viso rasta 108 338 publikacijos (paskutinį kartą atnaujinta 2019 m. balandžio 1 d.). Paiešką papildžius reikšminiu žodžiu *children* (liet. vaikai), publikacijų kiekis sumažėjo iki 14 595. Ieškant straipsnių, susijusių su Lietuva, papildomai įvedus reikšminį žodį *Lithuania* (liet. Lietuva), liko vienas straipsnis, susijęs su disertacijos tema, kuriame pateikti tėvų apklausos apie jų nurodomas vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams duomenys, jie lyginti su suaugusiųjų nurodytomis vaistų sukeltomis padidėjusio jautrumo reakcijomis [8]. Tai, kad yra gausu publikacijų iš viso pasaulio, o iš Lietuvos tik viena, kurioje nagrinėta vaikų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų tema, parodo disertacijos temos aktualumą.

Kadangi mokslinių publikacijų vaikų vaistų alergijos tema yra gausu, kad būtų apžvelgti aktualiausi straipsniai disertacijos tema, paieška buvo siaurinta pridėdant reikšminių žodžių ir taikant apribojimus. Taikyti šie apribojimai: publikavimo data – paskutiniai 10 metų (nuo 2009 m. sausio 1 d. iki 2020 m. balandžio 1 d.), paieškos laukai – pavadinimas / santrauka. Pritaikius šiuos apribojimus, straipsnių skaičius sumažėjo iki 4 380. Papildomai įvesti angliški reikšminiai žodžiai pagal disertacijoje nagrinėjamus klausimus: *beta lactam antibiotics OR penicillins* (liet. betalaktaminiai antibiotikai arba penicilinai), *nonsteroidal anti-inflammatory drugs OR NSAIDs* (liet. nesteroidiniai vaistai nuo skausmo ir uždegimo), *Local anaesthetics* (liet. vietiniai anestetikai), *diagnostics* (liet. diagnostika). Išanalizuotos su disertacijos tema susijusių publikacijų santraukos ir atrinkti straipsniai, kurių duomenys aktualūs nagrinėjamai temai.

Literatūros apžvalga buvo papildyta PSO duomenimis ir kitais šaltiniais. Iš viso disertacijoje panaudota 280 literatūros šaltinių, iš kurių 134 šaltiniai publikuoti per paskutinius penkerius metus.

8. Nepageidaujamas vaisto poveikis ir padidėjusio jautrumo reakcijos

PSO nepageidaujamą vaisto poveikį apibrėžia kaip bet kokią žalingą, nenumatytą, nepageidautą vaisto poveikį, atsirandantį vartojant vaistą dozėmis, skirtomis profilaktikai, diagnostikai ar gydymui. Metaanalizėse, nagrinėjusiose prospektyvinius tyrimus apie nepageidaujamo vaisto poveikio dažnį suaugusiems hospitalizuotiems pacientams, nepageidaujamas vaistų poveikis pasireiškė 15,1 proc. [9] arba 16,9 proc. pacientų [10] gydant lignoninėje, o 6,7 proc. patiria sunkų nepageidaujamą vaisto poveikį [9]. Prospektyvinio kohortinio tyrimo, atlikto pirminės sveikatos priežiūros įstaigose, duomenimis, 25 proc. pacientų nurodė nepageidaujamą vaisto poveikį, iš kurių 13 proc. jis buvo sunkus [11]. Sisteminės analizės apie nepageidaujamą vaistų poveikį ambulatoriškai gydomiems pacientams duomenimis, vidutinis nepageidaujamo vaistų poveikio paplitimas – 3,45 proc. [12]. Nepageidaujamam vaistų poveikiui vaikų populiacijoje skirta mažiau dėmesio ir yra atlikta mažiau tyrimų, vertinančių vaistų saugumą. Sisteminės analizės ir metaanalizės metu nustatytas vidutinis nepageidaujamo vaisto poveikio paplitimas lignoninėje gydomiems vaikams buvo 9,53 proc., iš jų sunkių reakcijų – 12,29 proc. Vidutiniškai vaikų hospitalizacijų dėl nepageidaujamo vaisto poveikio buvo 2,09 proc., iš jų 39,3 proc. buvo gyvybei pavojingos reakcijos. Ambulatoriškai gydomiems vaikams nepageidaujamas vaisto poveikis vidutiniškai pasireiškė 1,46 proc. [13]. Kitos sisteminės analizės duomenimis, nepageidaujamas vaisto poveikis vidutiniškai pasireiškė 2,45 proc. ambulatoriškai gydomų vaikų [12].

Nepageidaujamas vaisto poveikis dažniausiai klasifikuojamas į nuspėjamą, galintį išsivystyti kiekvienam individui (A tipo reakcijos), ir nuspėjamą, kurį patiria tik į tai linkę individai (B tipo reakcijos). Nuspėjamos reakcijos dažniausiai priklauso nuo vartojamo vaisto dozės, susijusios su žinomais vaisto farmakologiniais poveikiais, ir išsivysto kitais atžvilgiais sveikiems asmenims. Nuspėjamos (A tipo) reakcijos sudaro apie 80 proc. visų nepageidaujamų vaistų reakcijų ir yra skirstomos į perdozavimą, šalutinį poveikį ir vaistų sąveikas. Nenuspėjamos (B tipo) reakcijos pasireiškia 20–25 proc. nepageidaujamą vaistų poveikį patyrusiems pacientams, dažniausiai nepriklauso nuo vartojamos vaisto dozės ir išsivysto tik tam

tikriems, turintiems polinkį į šias reakcijas žmonėms. Nenuspėjamos (B tipo) reakcijos skirstomos į:

- Vaisto netoleravimą – nepageidaujamas farmakologinis vaisto poveikis, kuris išsivysto vartojant mažas, kartais subterapines, vaisto dozes ir nesant vaisto metabolizmo, ekskrecijos ir bioprieinamumo sutrikimų.

- Vaisto idiosinkraziją – nenormalus ar netikėtas vaisto poveikis, dažniausiai sukeltas vaisto metabolizmo, ekskrecijos ar bioprieinamumo sutrikimų.

- Vaistų alergiją – imunologinių mechanizmų sukeltas nepageidaujamas vaistų poveikis (dalyvaujant imunoglobulinui E (IgE) ar specifiniams T limfocitams).

- Pseudoalergines reakcijas (taip pat vadinamos nealerginėmis arba neimunologinėmis reakcijomis) – išsivysto dėl tiesioginio mediatorių išsiskyrimo iš putliųjų ląstelių ir bazofilų, nedalyvaujant IgE antikūnams. Kliniškai jų neįmanoma atskirti nuo tikrųjų alerginių reakcijų. Nuo alerginių reakcijų skiriasi tuo, kad imunologiniai mechanizmai pseudoalerginių reakcijų metu nedalyvauja [14].

Terminu „vaistų alergija“ vadinamos tik tokios reakcijos, kurių imunologinis pasireiškimo mechanizmas (dėl vaistui specifinių antikūnų ar T limfocitų) yra įrodytas. Kol nėra įrodyta alergijos vaistui, rekomenduojama vartoti terminą „padidėjusio jautrumo reakcijos“ [2].

9. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymo mechanizmai

Reakcijos į vaistus, kurių metu dalyvauja imunologiniai mechanizmai, klasifikuojamos pagal Gell ir Coombs padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikaciją į keturis tipus. Kiekvieno tipo reakcijos metu dalyvauja skirtingi imuninės sistemos efektoriai ir mediatoriai [14, 15]:

- I tipo (dalyvaujant IgE) – sukelia putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija. Poveikis pasireiškia praėjus keletui minučių nuo ekspozicijos. Po sensibilizacijos fazės susidarę specifiniai IgE cirkuliuoja kraujyje ir prisijungia prie IgE specifinių receptorių (FcεRI), kurie daugiausia yra ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus. Pakartotinai vartojant vaistą, vaistas ar jo metabolitas prisijungia prie IgE molekulės Fab dalies. Tam, kad antigenas galėtų sukelti alerginę reakciją, jis turi prisijungti prie dviejų ar daugiau ant ląstelių paviršiaus esančių IgE molekulių, tada aktyvinamos putliosios ląstelės ir išskiriami mediatoriai, tokie kaip histaminas, leukotrienai, prostaglandinai ir citokinai. Išsiskyre mediatoriai sukelia vazodilataciją, padidėjusį kraujagyslių pralaidumą, bronchų spazmą ir didina gleivių gamybą [17].

Nors eozinofilai tiesiogiai į ūminę reakciją neįtraukiami, jie migruoja į reakcijos vietą dėl specifinių chemotoksinių veiksnių. Eozinofilų katijoniniai baltymai prisideda prie uždegiminės reakcijos, pažeisdami ląsteles. Be eozinofilų, į uždegimo vietą chemotoksiniai veiksniai pritraukia ir neutrofilus. I tipo reakcijų pavyzdžiai – anafilaksija, vaistų sukelta dilgėlinė. Alergeno, sukeliančio I tipo reakcijas, pavyzdys – penicilinas [18].

- II tipo – citotoksinės reakcijos, išsivystančios dalyvaujant vaistui specifiniam imunoglobulinui G (IgG) arba imunoglobulinui M (IgM). Šie antikūnai jungiasi su antigenu, esančiu ląstelės paviršiuje. Šis imuninis kompleksas aktyvina komplementą arba jungiasi su Fc receptoriais, esančiu makrofago paviršiuje. Šis įgimtas mechanizmas per kelias valandas pažeidžia ląsteles taikinius (pvz., vaistų sukeltos hemolizės metu).

Šio tipo reakcijos pavyzdžiai galėtų būti penicilino sukelta autoimuninė hemolizinė anemija, chinidino sukelta autoimuninė trombocitopenija, metildopos sukelta autoimuninė hemolizinė anemija [18].

- III tipo (imuninių kompleksų sukeltos) – dalyvauja susidarę imuniniai kompleksai, kurie sukelia pažeidimą imuninio komplekso susidarymo vietoje arba cirkuliuoja ir sukelia pažeidimą kitur. III tipo reakcijoje dalyvauja IgG ar IgM antikūnai, aktyvintas komplementas ir neutrofilai. Imuniniams kompleksams susidaryti ir audinių pažeidimui atsirasti reikia ilgesnio laiko. III tipo reakcijos pavyzdžiai – seruminė liga, vaistų sukeltas vaskulitas.

- IV tipo (lėto tipo reakcijos) – dalyvauja ląstelinio imuniteto mechanizmai. Reakcijos trukmė 2–3 dienos. Sukelia vaistui specifiniai T limfocitai, kurie gali sukelti skirtingų tipų uždegimą, pagal tai IV tipo reakcijos gali būti skiriamos į keturis potipius:

- IVa – dalyvauja Th1. Jie, išskirdami didelį kiekį interferono gama (IFN- γ), aktyvina makrofagus, skatina komplementą fiksuojančių antikūnų izotipų, dalyvaujančių II ir III tipo reakcijose, gamybą (IgG1, IgG3) bei stimuliuoja uždegimą (naviko nekrozės faktorius (TNF), IL-12) ir CD8⁺ T limfocitų atsaką. T limfocitai visa tai skatina per išskiriamus mediatorius (IFN- γ , TNF α , IL-18 ir kt.), o *in vivo* tai pasireiškia monocitų aktyvinimu. Kadangi Th1 aktyvina ir CD8⁺ T limfocitus, tai gali paaiškinti dažną IVa ir IVc tipo reakcijų kombinaciją (pvz., kontaktinio dermatito atveju).

- IVb – dalyvauja Th2. Jie išskiria IL-4, IL-13, IL-15, kurie skatina B limfocitus gaminti IgE ir IgG4, makrofagų aktyvinimą ir putliųjų ląstelių bei eozinofilų dalyvavimą. Th2 išskiriamas IL-5 lemia eozinofilinį uždegimą, kuris būdingas daugeliui vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų.

- IVc – aktyvinami ir dalyvauja CD4⁺ ar CD8⁺ T limfocitai. T limfocitai patys gali veikti kaip citotoksinės efektorinės ląstelės. Jie migruoja į audinius ir ten gali naikinti audinių ląsteles, pavyzdžiui, keratinocitus per su perforinu

/ granzimu B ir Fas ligandu susijusius mechanizmus. IVc tipo reakcijos būdingos vystantis bulioziniais odos pažeidimams, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromui (SJS), toksinei epidermio nekrolizei (TEN), kur aktyvinti CD8+ T limfocitai žudo keratinocitus, ir vystantis vaistų sukeltam hepatitui ar nefritui.

•IVd – dalyvauja T limfocitai, išskiriantys C-X-C motyvo chemokino ligandą 8 (CXCL8) ir granuliocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM- KSF). CXCL8 pritraukia neutrofilus, o GM-KSF apsaugo juos nuo apoptozės. Tipiškas IVd tipo reakcijos pavyzdys – ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė.

10. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacija pagal vaisto veikimo būdą

Vaisto kaip hapteno poveikis

Mažos molekulės (< 800 D), tokios kaip vaisto ar vaisto metabolito, yra per mažos, kad pačios sukeltų specifinį imuninį atsaką, todėl klasikinis vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų aiškinimas yra tas, kad vaistas veikia kaip haptenas. Haptenas gali veikti tik tada, kai kovalentine jungtimi prisijungia prie baltymų ir suformuoja naują antigeną (hapteno-baltymo kompleksą). Toks kompleksas gali būti atpažįstamas antigeną pateikiančių ląstelių, apdorojamas ir pateikiamas ant žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) molekulių. Jei vaistas sudarė kompleksą su tirpiu baltymu nešikliu ir specifiskai atpažįstamas B limfocitų, šis kompleksas gali skatinti vaistui specifinių antikūnų gamybą ir greito tipo alergines reakcijas. Vaistas gali susijungti ir su netirpiaisiais baltymais, pavyzdžiui, ląstelės membranos baltymais. Jie gali tiesiogiai modifikuoti su ŽLA susijusius savus peptidus arba hapteno-nešiklio kompleksą, kurie endocitozės pagalba apdorojami ne B limfocitų, o kitų antigeną pateikiančių ląstelių (makrofagų, dendritinių ląstelių, odos Langerhanso ląstelių). Priklausomai nuo antigeną pateikiančios ląstelės ir dalyvaujančių citokinų hapteno-baltymo kompleksas gali būti atpažįstamas T ir B limfocitų su atitinkamu specifiskumu ir sukelti antikūnų gamybą (I–III tipo reakcijas) arba aktyvinti T limfocitus (IV tipo reakcijas) [17]. Skiriamasis vaistų, veikiančių kaip haptentai, bruožas yra tas, kad jie gali sukelti visokį specifinį imuninį atsaką (t. y. bet kurio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas pagal Gell ir Coombs klasifikaciją). Kai kurie vaistai yra prohaptentai ir įgyja galimybę jungtis prie baltymų tik po to, kai metabolizuojami. Antikūnai ir T limfocitai gali būti labai specifiški ir atskirti chemiškai panašius haptenus [19].

Gebėjimas sukelti visavertį imuninį atsaką yra grindžiamas dviem haptenu savybėmis – antigeniškumu ir imunogeniškumu. Vaisto prisijungimas kovalentine jungtimi pakeičia baltymo struktūrą ir gali pakeisti autologinius tirpius (pvz., albuminas, transferinas) ar ląstelės membranos baltymus (pvz., integrinai, selektinai) į naują vaisto modifikuotą baltymą, kuriam vidiniai tolerancijos mechanizmai neegzistuoja, todėl jis veikia kaip naujas antigenas (antigeniškumas). Sužadinamas adaptyvus imuninis atsakas, kuriame dalyvauja T ir B limfocitai, veikiantys specifiskai į visą arba apdorotą hapteno-baltymo ar hapteno-peptido kompleksą [19].

Pradinis vaisto prisijungimas prie didesnio baltymo yra greitas, jam susidarant dalyvauja elektrostatinė sąveika, vandeniliniai ryšiai, Van der Valso (Van der Waals) sąveikos. Vaisto ir baltymo reaktyvios srities kovalentinė jungtis susidaro po šių pradinių nekovalentinių jungčių ir dažniausiai su specifine amino rūgštimi (pvz., betalaktamai su lizinu). Mažos vaisto molekulės gali prisijungti prie ne vienos didesnio baltymo vietos, pavyzdžiui, betalaktamai gali prisijungti prie lizino, esančio žmogaus serumo albumino pozicijose: 190, 195, 199, 212, 351, 432, 525, 541. Kitaip nei nekovalentinės jungtys, kovalentinės jungtys išlieka per intraląstelinį apdorojimą ir skirtingi haptenu-peptidų junginių rinkiniai pateikiami per ŽLA. Į skirtingus haptenu-peptidų kompleksus, pateiktus per skirtingas ŽLA molekules, gali kilti polikloninis imuninis atsakas. Haptenu atsakas nėra apribotas viena ŽLA molekule (skirtingai nei p-i reakcijos, aprašytos toliau), nes modifikuoti peptidai pateikiami per skirtingas ŽLA molekules [19].

Vien tik antigeninių determinančių pateikimas yra nepakankamas imuniniam atsakui sužadinti. Vaistai, veikdami kaip haptenu, gali stimuliuoti įgimtą imunitetą (pvz., dendritines ląsteles) ir taip generuoti antrą signalą, reikalingą T limfocitų reaktyvumui sužadinti (imunogeniškumas). Šis vaisto / cheminių medžiagų poveikis įrodytas kontaktinio dermatito atveju, kai dauguma kontaktinių alergenų yra ir odos dirgikliai, ir sukelia vietinį uždegimą. Bet dar nėra aišku, kur ir kaip „pavojaus signalai“ atsiranda sisteminių vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu. Gali būti, kad dažnai nebūna antro („pavojaus“) signalo ir imuninis atsakas neišsivysto, nors yra susidariusių naujų antigenų [19].

Haptenu-baltymo ar haptenu-peptido sukeltam specifiniam imuniniam atsakui (T limfocitams, IgG, IgE) išsivystyti reikia laiko. Laikas tarp pirmosios sąveikos su vaistu ir simptomų išsivystymo priklauso nuo įvairių veiksnių ir laiko prireikia: a) haptenu-baltymo kompleksui susiformuoti; b) haptenu-baltymo kompleksui apdoroti ir jam pateikti ant ŽLA molekulių; c) daugiausiai – pagausėti specifinių T ir B limfocitų. Kuo daugiau yra naujų antigeninių determinančių, tuo daugiau ląstelių prekursorių yra stimuliuojama

ir tuo greičiau jų skaičius pasiekia kliniškai reikšmingą kiekį. Dažniausiai prireikia 7–12 dienų nuo gydymo vaistais (pvz., amoksicilinu) pradžios iki MPE pasireiškimo. SJS ar DRESS sindromams išsivystyti reikia daugiau laiko, todėl jie dažniausiai išsivysto dėl p-i koncepcijos [19].

Šiuo metu nėra aišku, kodėl kai kuriems asmenims vystosi padidėjusio jautrumo reakcijos dalyvaujant daugiausia B limfocitams, kitiems – T limfocitams, o dauguma gydomų asmenų visai nereaguoja. Manoma, kad tam gali turėti reikšmės antigeno kiekis ir tipas. Pavyzdžiui, jei haptenas jungiasi su tirpiaisiais baltymais, gali dominuoti IgG/IgE B limfocitų atsakas, o jei haptenas pakeičia ląstelės membranos baltymus, tai gali sukelti T limfocitų reakciją [19].

Farmakologinė sąveika su imuninės sistemos receptoriais: p-i koncepcija

P-i koncepciją (t. y. farmakologinė sąveika su imuninės sistemos receptoriais, angl. *pharmacological interaction with immune receptors*) pirmą kartą aprašė V. Pichleris (W. Pichler). Ši koncepcija teigia, kad kai kurie vaistai nekovalentinėmis jungtimis (Van der Valso sąveikomis, vandeniliniiais ryšiais ir elektrostatinėmis sąveikomis) tiesiogiai jungiasi su imuninės sistemos receptorių baltymais (ŽLA ar TLR (T limfocitų receptoriais)) ir taip sukelia T limfocitų reakciją, kuriai būdingas padidėjęs jautrumas vaistui ir (ar) aloimuninės, ir (ar) autoimuninės reakcijos. Kai kurie vaistai išskirtinai jungiasi tik prie ŽLA (p-i ŽLA), kiti – tik prie TLR (p-i TLR), o kai kurie gali sąveikauti ir su ŽLA, ir su TLR [19].

Vaisto prisijungimo prie imuninės sistemos receptoriaus pasekmės priklauso nuo receptoriaus vietos, kur prisijungia vaistas, nuo vaisto prisijungimo afiniteto ir orientacijos bei T limfocitų aktyvinimo būklės. P-i reakcijose gali dalyvauti CD4+ ir (ar) CD8+ limfocitai, kartais ir CD+/CD8+ limfocitai [17, 19].

Klinikinė ŽLA-peptido-TLR sąveikos raiška priklauso nuo to, ar vaisto stimuliuoti TLR reaguoja su vaistu (pvz., sulfametoksazoliu, karbamazepinu), ar su peptidu/ŽLA (pvz., abakaviro pakeistu peptidu), ar su alo-ŽLA/peptido kompleksu (tai gali sukelti beveik nekontroliuojamą T leukocitų aktyvinimą). Kaip ir hapteno sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu, dėl p-i koncepcijos pasireiškusiose padidėjusio jautrumo reakcijose *in vitro* (citoksinai, citotoksinis ir proliferacinis atsakas) ir *in vivo* (odos lopo, įodiniai) mėginiai su vaistu gali būti teigiami, net jei vaistas tiesiogiai neatpažįstamas T limfocitų (pvz., abakaviro atveju). Dar vienas svarbus veiksnys, skatinantis klinikinį p-i koncepcijos reakcijų pasireiškimą, yra reaktyvių T limfocitų

aktyvinimo būseną. Tai reiškia, kad gana silpnas vaisto veikimas pagal p-i koncepciją kliniškai pasireiškia tik jei T limfocitai yra anksčiau aktyvinti [19].

Kai pasireiškia p-i ŽLA reakcijos, vaistas nekovalentinėmis jungtimis jungiasi tiesiai prie ŽLA molekulės. Labiausiai išnagrinėta yra antivirusinio vaisto abakaviro sąveika su ŽLA, bet taip gali reaguoti ir flukloksacilinas, alopurinolis, karbamazepinas. Karbamazepinas, prisijungęs prie ŽLA, taip pat gali susijungti ir su TLR, o tai gali paaiškinti, kodėl tam tikrais SJS/TEN atvejais būna oligokloninis ar net monokloninis T limfocitų reagavimas. Radiokontrastinės medžiagos taip pat gali reaguoti su ŽLA ir su TLR vienu metu [19].

Tiriant T limfocitų sąveiką su vaistais pagal p-i koncepciją, dažnai nustatomas vaistui reaktyvių T limfocitų aloreaktyvumas. Aloreaktyvumas pasireiškia, kai prisijungdamas vaistas pakeičia ŽLA-peptido kompleksą ir taip pakeičia savo ŽLA, į kurį ima reaguoti nuosava imuninė sistema. Pavyzdžiui, kai sunkiais vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijų pagal p-i koncepciją atvejais pasireiškia SJS/TEN, išsivysto transplantato prieš šeimininką ligos požymių. Aloreaktyvumą gali sukelti sulfametoksazolis, abakaviras, lidokainas, chinolonai [19].

ŽLA molekulės yra vienos iš labiausiai polimorfiškų žmogaus baltymų sistemų. Populiacijoje yra daugiau nei 14 000 ŽLA alelių (www.allelefreqencies.net), o individas turi 14–20 alelių. Kai kurios ŽLA alelės susijusios su vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimu. Pavyzdžiui, abakaviras jungiasi tik su B*57:01 (apie 5 proc. kaukaziečių rasės asmenų turi šią alelę). Karbamazepinas jungiasi prie B*15:2 (labiau paplitusi pietryčių Azijoje, apie 13–15 proc.) ir A*31:01 (būdingesnė kaukaziečių rasei). Flukloksacilinas jungiasi prie B*57:01, alopurinolis ir oksipurinolis – prie B*58:01, dapsonas – prie B*13:01. ŽLA tipavimas prieš pradedant gydymą abakaviru ar karbamezepinu padėtų išvengti sunkių nepageidaujamų odos reakcijų [17, 19].

TLR yra labai variabilūs (asmuo turi apie 1011 TLR), todėl susidaro daugybė vaisto prisijungimo vietos variantų. Tiriant p-i TLR reakcijas, labiausiai išnagrinėtas sulfametoksazolis. Prie TLR tiesiogiai gali jungtis ir lidokainas bei chinolonai, kurie, prisijungę prie TLR, toliau jungiasi prie ŽLA. Sulfametoksazolis tiesiogiai jungiasi prie TLR ir įvairiais būdais aktyvina T limfocitus. Nors visi gydomi sulfametoksazoliu turi riziką išsivystyti padidėjusio jautrumo reakcijoms, šios reakcijos būna tik nedaugeliui. Viena iš hipotezių yra ta, kad sulfametoksazolis aktyvina T limfocitus, ir klinikiniai simptomai pasireiškia tik jei vaistui reaktyvūs T limfocitai jau yra anksčiau aktyvinti, pavyzdžiui, virusinės infekcijos, todėl jų aktyvinimo slenkstis žemesnis nei neaktyvintų T limfocitų. Nesant infekcijos ir anksčiau aktyvintų

T limfocitų, vaisto prisijungimas prie TLR gali nesuaktyvinti T limfocitų ir nesukelti klinikinių simptomų. Pavyzdžiui, kai sulfametoksazolis buvo naudojamas AIDS sergančiųjų hospitalinių infekcijų profilaktikai, su sulfametoksazoliu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškė esant aktyviai ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai (apie 50 proc. atvejų, palyginti su maždaug 3 proc. nesant aktyvios ŽIV infekcijos) [19].

Pseudoalerginės (neimuninės kilmės) padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistai gali tiesiogiai aktyvinti uždegimo mechanizmus nedalyvaujant adaptyvaus imuninio atsako komponentams. Ši heterogeniška vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų grupė gali būti įvardijama kaip nealerginis padidėjęs jautrumas vaistui, vaisto netoleravimas arba pseudoalergija, nes klinikiniai simptomai yra tokie patys kaip vaistų alergijos (dilgėlinė, anafilaksija, bronchų spazmas, angioedema) [19].

Vadinamos pseudoalerginės reakcijos iš tiesų yra A tipo reakcijos į vaistus. Jos išsivysto dėl farmakologinio tam tikrų vaistų veikimo į imuninės sistemos receptorius ant ląstelių taikinių arba fermentų, pavyzdžiui, ciklooksigenazės, blokavimo. Dėl to daugėja prouždegiminių mediatorių (pvz., daugiau leukotrienų gydant NVNU) arba ilgiau išsilaiko bradikininas, nes, gydant AKFI, blokuojamas jo peptidų swardymas. Specifinis imuninis atsakas neišsivysto. Pseudoalerginės reakcijos priklauso nuo dozės, ir jas gali sukelti tam tikri vaistai, pavyzdžiui, NVNU, metamizolis, chinolonai, radiokontrastinės medžiagos, miorelaksantai, vankomicinas. Pseudoalerginėms reakcijoms sukelti dažnai reikia didesnių vaisto dozių nei su IgE susijusioms reakcijoms. Dauguma pseudoalerginių reakcijų yra nesunkios (pvz., ūminė dilgėlinė), bet gali pasireikšti ir anafilaksija, o sunkiais atvejais, kartais skiriant vaistą pirmą kartą, jos gali baigtis mirtimi, nes šioms reakcijoms nereikalinga sensibilizacija [19, 20]. Nors pseudoalerginių reakcijų išsivystymo mechanizmas susijęs su vaisto ar vaisto klasės savybėmis, jos pasireiškia tik nedaugeliui asmenų, todėl, manoma, tam turi reikšmės kofaktoriai ar tam tikrų receptorių ar fermentų polimorfizmas. Pavyzdžiui, su žmogaus G baltymu susijęs receptorius MRGPRX2 identifikuotas kaip putliųjų ląstelių receptorius, atsakingas už histamino atpalaidavimą vaistų, turinčių THIQ motyvą (pavyzdžiui, chinolonų (ciprofloksacino ir levofloksacino), miorelaksantų ir ikatibanto), sukeltose reakcijose [21].

Gydant pseudoalergines reakcijas, dažnai pakanka antihistamininių vaistų, tačiau, kai simptomai atitinka anafilaksijos kriterijus, būtinas gydymas

adrenalinu. Papildomas gydymas kortikosteroidais ir inhaliuojamais betaagonistais skiriamas pagal situaciją ir poreikį. Siekiant išvengti pseudoalerginių reakcijų, rekomenduojama lėta vaisto infuzija arba premedikacija su antihistamininiais vaistais ir kortikosteroidais, taip pat, jei imanoma, pacientui skirti mažiau kitų vaistų, kurie tiesiogiai aktyvina putliąsias ląsteles (pvz., opioidų) [20].

11. Virusų vaidmuo vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų patogenezėje

Infekcinės ligos, kurios yra dažnos vaikų amžiuje, yra vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų rizikos veiksnys bei svarbios diferencinėje diagnostikoje, nes infekcijų sukelti bėrimai gali imituoti padidėjusio jautrumo reakciją į vaistą. Be to, infekcija gali veikti ir kaip kofaktorius padidėjusio jautrumo reakcijoms vaistams išsivystyti. Virusinės ir bakterinės infekcijos, pasireiškiančios egzantemomis, daug dažniau pasitaiko jaunesniems vaikams. Žinoma, kad sergančius Epšteino ir Baro viruso sukelta infekcine mononukleoze gydant aminopenicilinais, gali išsivystyti egzantema. 6 tipo žmogaus herpes virusas (HHV-6) gali veikti kaip kofaktorius DRESS sindromo metu [4], be to, HHV-6 viruso infekcija susijusi su sunkesne padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams raiška [22], o sunkių odos reakcijų į vaistą metu virusai dažnai reaktyvinasi [23]. Padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus dažnesnės sergant citomegalo viruso (CMV) ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija [4], pavyzdžiui, sergantiesiems ŽIV ar AIDS dažniau išsivysto įsijautrinimas sulfanilamidams [24]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad dauguma odos bėrimų, pasireiškiančių gydant betalaktaminiais antibiotikais, yra sukelti infekcijos, bet ne paties vaisto [4].

Duomenų apie naujojo koronaviruso SARS-CoV-2 sukeltos COVID-19 ligos metu pasireiškusias vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas šiuo metu yra nedaug. Dauguma vaistų, vartojamų COVID-19 gydyti, retai sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas. Jos dažniausiai pasireiškia kaip lėto tipo odos reakcijos, tačiau retais atvejais gali būti sunkios. Bėrimus, išsivysčiusius COVID-19 metu, reikėtų diferencijuoti nuo pačios virusinės infekcijos sukeltų bėrimų, kraujagyslinių komplikacijų ir vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos [25].

12. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikacija pagal pasireiškimo laiką

Padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą kliniškai pasireiškia labai įvairiai ir ne visada būna aiškus jų išsivystymo mechanizmas, todėl labiausiai paplitusi klasifikacija yra pagal vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo laiką gydymo metu. Skiriamos greito ir lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos [1, 2]. Manoma, kad per 1–2 valandas nuo paskutinės vaisto dozės pasireiškia greito tipo reakcijos, o vėliau nei po 1–2 valandų – lėto tipo reakcijos. Ši laiko riba yra sąlyginė ir nevisiškai atspinti vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų patofiziologiją. Įtakos pasireikšti reakcijai laikui turi ir kiti veiksniai, pavyzdžiui, vaisto vartojimo būdas, vaisto metabolito veikimas, įvairūs kofaktoriai (fizinis krūvis, valgymas, alkoholis) ir kiti kartu vartojami vaistai, kurie gali pagreitinti arba sulėtinti padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimą. Padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo laikas yra svarbus planuojant alergologinį ištyrimą [1].

Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos

Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia per 1–6 valandas nuo paskutinės vaisto dozės. Dažniausiai šios reakcijos išsivysto per pirmąją valandą po gydymo kurso pirmos dozės. Kliniškai greito tipo reakcijos pasireiškia odos (pvz., paraudimas, niežėjimas, dilgėlinė, angioedema), kvėpavimo takų (brochospazmas, rinitas / rinokonjunktyvitas), virškinimo trakto (pykinimas, vėmimas, diarėja, pilvo skausmas) simptomais ar anafilaksija [1, 2].

Greito tipo reakcijos gali prasidėti dėl kelių mechanizmų: IgE sukeltų reakcijų, tiesioginio putliųjų ląstelių / bazofilų aktyvinimo ir ciklooksigenazės-1 (COX-1) slopinimo. Gali būti skiriami du IgE sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų tipai [2]:

- 1) reakcijos, kurios išsivysto po daugiau nei vienos vaisto dozės;
- 2) reakcijos, kurios gali išsivysti į pirmąją vaisto dozę.

Manoma, kad sensibilizacija vaistui atsiranda dėl ankstesnės sąveikos su aplinkoje esančiomis panašiomis medžiagomis [3].

Tiesioginio putliųjų ląstelių / bazofilų aktyvacija pasireiškia tokiais pačiais simptomais kaip ir IgE sukeltos reakcijos, tik per nuo IgE nepriklausomus mechanizmus. Komplemento aktyvinimas ir anafilatoksinų C3a ir C5a susiformavimas aktyvina putliąsias ląsteles per komplemento receptorių ir dalyvauja jodo kontrastinių medžiagų ir heparino, užteršto chondroitinsulfatu, sukeltose reakcijose. Pacientams, kuriems NVNU sukelia įvairias padidėjusio

jautrumo reakcijas, gali pasireikšti greito tipo reakcijos dėl COX-1 slopinimo [2].

Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos

Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia vėliau nei po 1 valandos nuo vaisto vartojimo, dažniausiai praėjus nuo kelių dienų iki kelių savaičių [1, 2]. Klinikinė jų raiška labai įvairi, todėl gali būti skirstomos į izoliuotas, kai pažeistas tik vienas organas, ir sisteminės, kai pažeista daugiau organų.

Odos simptomai yra dažniausias vaistų alergijos pasireiškimas. Yra ne vienas klinikinis fenotipas, iš kurių dažniausi – makulopapulinė egzantema (MPE), fiksuotas medikamentinis bėrimas, dilgėlinė, angioedema ir aknės tipo reakcijos [4]. Lėto tipo vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos taip pat gali pažeisti vieną iš šių organų: kepenis, plaučius, inkstus ar hematologinę sistemą. Vieno organo pažeidimą gali sukelti skirtingi patofiziologiniai mechanizmai, pavyzdžiui, specifinių T limfocitų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, idiosinkrazinės reakcijos ar dėl vaisto toksinių metabolitų, kai kurios jų nulemtos genetiškai [2].

Sunkiausios vaistų sukeltos reakcijos vadinamos sunkiomis odos nepageidaujamomis reakcijomis ir apima tris sindromus: vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS arba vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas (DIHS)), ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (AGEP) ir Stivenso ir Džonsono sindromą (SJS) / toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Sunkių odos nepageidaujamų reakcijų metu dažniausiai pažeidžiama ne viena organų sistema, pavyzdžiui, gleivinės, kepenys, inkstai, hematologinė sistema. Tiksliai sunkių odos reakcijų imunopatogenezė nėra iki galo aiški. Manoma, kad svarbios T limfocitų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą ir heterogeninis imunitetas (pavyzdžiui, molekulinė mimikrija tarp buvusios virusinės infekcijos ir dabartinio vaisto vartojimo) tam imliems asmenims [2].

13. Rizikos veiksniai vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms išsivystyti

Rizikos veiksniai vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms išsivystyti susiję su paciento (pvz., amžius, lytis, genetinis polimorfizmas, tam tikros virusinės infekcijos) ir vaisto (pvz., vartojimo dažnis, skyrimo būdas, molekulinė masė) ypatumais [5].

Nuo paciento amžiaus priklauso rizikos veiksniai padidėjusio jautrumo reakcijoms išsivystyti, gretutinės ligos ir padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams diferencinė diagnostika. Vaistų alergija dažniausiai būna jaunesniems ir vidutinio amžiaus suaugusiesiems, dažniau moterims [5]. Manoma, kad mažesni vaikai, palyginti su vyresniais vaikais, turi didesnę riziką vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms išsivystyti. Rizika didėja vartojant daugiau vaistų ir skiriant vaistą ne pagal vaisto indikacijas. Nors moteriška lytis suaugusiesiems nurodoma kaip rizikos veiksnys padidėjusio jautrumo reakcijoms vaistams išsivystyti, vaikams tokių tendencijų nenustatyta [6]. Infekcinės ligos yra padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams rizikos veiksnys, svarbios diferencinei diagnostikai ir gali veikti kaip kofaktorius (plačiau infekcijų vaidmuo vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms išsivystyti aprašytas 2.5 skyriuje). Genetiškai nulemtas ŽLA ir vaisto metabolizmo polimorfizmas turi įtakos polinkiui į vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas [5]. Didesnę riziką patirti nepageidaujamą vaisto poveikį ir padidėjusio jautrumo reakcijas turi sergantys mastocitoze. Vaikai, sergantys mastocitoze, manoma, turi mažesnę riziką patirti NVNU ir aspirino nepageidaujamą poveikį nei suaugusieji, sergantys ta pačia liga, tačiau vaistų sukeltos anafilaksijos rizika didesnė tiems vaikams, kuriems mastocitozė pasireiškia išplitusiais odos bėrimais ir padidėjusiu triptazės kiekiu kraujyje [7].

Vaistų vartojimas vietiškai, į raumenis arba į veną dažniau susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimu nei vartojimas *per os*. Intraveninis vaisto vartojimas susijęs su sunkesnėmis reakcijomis. Ilgas vartojimas didelėmis ar dažnomis vaisto dozėmis sukelia didesnę padidėjusio jautrumo reakcijų riziką nei viena didelė vaisto dozė. Didelės molekulinės masės vaistai (pvz., insulinas, arklio serumas) ar vaistai, veikiantys kaip haptentai (pvz., penicilinas), dažniau sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas. Nors atopiškiems pacientams vaistų alergijos rizika nėra didesnė, tačiau jiems didesnė sunkių reakcijų rizika [5].

14. Dažniausias klinikinis vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškinimas

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti labai įvairiai. Dažniausiai jos pasireiškia simptomais odoje [4], tačiau gali būti pažeistos ir kitos organų sistemos [8, 9].

Klinikinis padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškinimas gali turėti reikšmės diagnostikai. Didesnė tikimybė, kad vaikų alergija betalaktaminams

antibiotikams bus patvirtinta, kai pasireiškė greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus, taip pat dažniau patvirtinama, kai pasireiškė anafilaksija, seruminė liga, sunkios odos reakcijos, o ne dilgėlinė ar makulopapulinė egzantema [10, 11]. Pasireiškus makulopapulinei egzantemai, alergija vaistams vaikams patvirtinama kur kas rečiau nei suaugusiesiems (atitinkamai 3,1 proc. ir 12,8 proc.) [12].

Egzantemos

Dažniausia vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija yra generalizuota egzantema (dar vadinama makulopapuline egzantema (MPE)), kuri sudaro 80 proc. suaugusiųjų ir 35 proc. vaikų vaistų sukeltų odos reakcijų [4, 13]. Apskaičiuota, kad skiriant naują vaistą hospitalizacijos metu makulopapulinė egzantema pasireiškia 1 proc. suaugusiųjų ir 0,5–0,7 proc. vaikų [14, 15].

MPE gali sukelti daugybė vaistų, iš kurių dažniausiai – aminopenicilinai, cefalosporinai, sulfonamidiniai antibiotikai, antiepilepsiniai vaistai ir alopurinolis [4]. Nėra duomenų, kad tam tikri vaistai dažniau ar rečiau sukeltų MPE vaikams. MPE dažnesnė tose populiacijose, kurios vartoja tam tikrus vaistus, pavyzdžiui, alopurinolį vartojantys sergantieji podagra [13].

Daugelis egzantemų, pasireiškusių kaip vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, išsivysto kaip lėto tipo reakcijos. MPE vieta būna infiltruota mononukleary, vyraujant CD4+ ir CD8+ T limfocitams. Šie odos pažeidimai yra niežtintys, dažnai prasideda kaip makulės, galinčios išsivystyti į papules, o šios gali susilieti į plokšteles. Kai kurios egzantemos gali pasireikšti kaip eritoderma. Vaistų sukeltos egzantemos beveik visada yra niežtinčios, dažniausiai prasideda krūtinės srityje ir plinta simetriškai į abiejų pusių galūnes. Dauguma vaistų sukeltų egzantemų manoma yra lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos ir dažniausiai išsivysto po kelių įtariamo vaisto vartojimo dienų. MPE dažniausiai pasireiškia 4–21 dieną nuo vaisto vartojimo pradžios. Gleivinės pažeidimo nebūna, kartais galimos neopėjančios enantemos. Taip pat pacientas gali subfebriliai (< 38 °C) karščiuoti. Dažniausiai sunkiausias bėrimas būna praėjus kelioms dienoms nuo įtariamo vaisto nutraukimo (nors kartais gali pradėti blykšti dar prieš nutraukiant vartoti vaistą). Kliniškai vaistų sukeltos egzantemos nesivysto į anafilaksines reakcijas, nes jos nepriklauso nuo IgE. Bėrimas dažniausiai praeina per 1–2 savaites. Egzantemai gyjant gali būti pleiskanojimas, jis yra gerybinis simptomas. Pleiskanojimą reikėtų diferencijuoti nuo epidermio atsiskyrimo, kuris būna ankstyvu sunkių odos reakcijų etapu [4], ir reikia įvertinti, ar nėra gleivinių pažeidimo, karščiavimo daugiau kaip 38 °C, pūslelių, limfadenopatijos, veido eritemos ir edemos, kurie taip pat būdingi sunkioms

vaistų sukeltoms odos reakcijoms [14]. Pacientams, kurių oda tamsesnė, po MPE gali likti použdegiminė pigmentacija, ji laikui bėgant pranyksta.

Kliniškai vaistų sukeltos egzantemos vaikams ir suaugusiems pasireiškia taip pat. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį, kad mažiems vaikams (ypač iki 6 metų) dažnai būna virusinės infekcijos, kurios gali sukelti egzantemas. O virusinių infekcijų sukeltą bėrimą labai sunku atskirti nuo vaistų sukeltos egzantemos.

Gydant svarbu nutraukti įtariamą vaistą, gydoma simptomiškai mažinant niežėjimą, esant poreikiui, vietiniais kortikosteroidais [14].

Dilgėlinė ir angioedema

Dilgėlinė ir angioedema yra dažniausias nuo IgE priklausomos vaistų alergijos klinikinis pasireiškimas vaikams ir suaugusiems. Jį gali sukelti daugybė vaistų, iš kurių dažniausi – betalaktaminiai antibiotikai. Dilgėlinė ir angioedema gali pasireikšti ir dėl komplemento aktyvacijos bei bradikinino apykaitos sutrikimo (pvz., AKFI sukelta angioedema). Nuo IgE priklausomos padidėjusio jautrumo reakcijos sensibilizuotam asmeniui gali išsivystyti per kelias minutes nuo vaisto vartojimo. Vėlyvas dilgėlinės ir angioedemos pasireiškimas nuo IgE nepriklausomose reakcijose yra ilgesnis ir užtrunka dienas ar net metus (AKFI sukeltos angioedemos atvejais) [4].

Kaip ir MPE atveju, vaikams dilgėlinę ir angioedemą dažnai gali išprovokuoti virusinės infekcijos, todėl gali būti klaidingai diagnozuojama alergija vaistams.

Gydant svarbu nutraukti įtariamą vaistą, gydoma simptomiškai antros kartos antihistamininiais vaistais, esant poreikiui, skiriamas trumpas sisteminių kortikosteroidų kursas [16].

Fiksuotas medikamentinis bėrimas

Fiksuotas medikamentinis bėrimas yra gana dažna padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą, tik ne visada gydytojų ir pacientų atpažįstama. Jis pasireiškia įvairaus amžiaus žmonėms, pasireiškimo pikas – 20–40 metų. Vaikams fiksuotas medikamentinis bėrimas retesnis nei suaugusiems. Tai aiškinama tuo, kad vaikai vartoja mažiau vaistų. Fiksuotas medikamentinis bėrimas sudaro iki 20 proc. vaistų sukeltų odos pažeidimų vaikams. Genitalijų fiksuotas medikamentinis bėrimams dažniau būna berniukams paaugliams nei kitų amžiaus grupių asmenims [4, 13].

Odos pažeidimo vietoje nustatoma infiltracija CD8+ T limfocitais, kuri būdinga lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijai. Odos bėrimai kartojasi

pakartotinai vartojant vaistą ir atsiranda per kelias valandas tose pačiose odos ar gleivinių vietose. Fiksuotas medikamentinis bėrimas gali reikštis įvairiai – kaip egzema, papulės, vezikulės ar dilgėlinė, kartais gali pažeisti ir burnos gleivinę. Bėrimai dažniausiai ovalūs ar apvalūs, aiškių ribų, nuo raudonos iki cianozinio atspalvio spalvos, nuo kelių milimetrų iki kelių centimetrų skersmens plokštelės, nedaug pakilusios nuo odos paviršiaus. Fiksuotas medikamentinis bėrimas dažniausiai pasireiškia per 1–2 savaites nuo vaisto vartojimo pradžios, bet gali prasidėti ir anksčiau, ypač vaistą vartojant pakartotinai. Dažniausia fiksuoto medikamentinio bėrimo lokalizacija yra lūpos, rankos, genitalijų sritis (ypač vyrams). Jį gali sukelti daugybė vaistų, iš kurių dažniausiai – tetraciklinas, NVNU, karbamazepinas [4]. Vaikams fiksuotą medikamentinį bėrimą dažniausiai sukelia NVNU, acetaminofenas, antihistamininiai ir antimikrobiniai vaistai [13].

Simetrinė su vaistais susijusi raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema

Simetrinė su vaistais susijusi raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema (SDRIFE) yra sisteminis alerginio kontaktinio dermatito pasireiškimas, specifinė MPE forma, kuriai būdingi bėrimai kūno raukšlių ir lenkiamuosiuose paviršiuose, anksčiau vadinta Babūno sindromu. Ryškių ribų eritema dažniausiai atsiranda perigenitalinėje, perianalinėje srityje, pažastyse ir kitose kūno raukšlėse. Vyrams dažniau nei moterims. Pacientai dažniausiai jaučiasi gerai, sisteminių simptomų nebūna. Praeinant bėrimui dažnai oda pleiskanoja [9]. Diagnostiniai SDRIFE sindromo kriterijai: pirmas arba pakartotinis sisteminio vaisto vartojimas; eritema sėdmenų arba perianalinėje srityje ir (ar) „V“ formos eritema kirkšnių srityje; bėrimas bent vienoje kūno raukšlėje; bėrimų simetriškumas; nėra sisteminių simptomų [17].

Manoma, kad SDRIFE yra IV tipo padidėjusio jautrumo reakcija. Pagrindiniai SDRIFE sindromo sukėlėjai – aminopenicilinai [9]. Literatūroje aprašyta klinikinių atvejų vaikų, patyrusių SDRIFE dėl amoksicilino [18], amoksicilino su klavulano rūgštimi [19], ampicilino su sulbaktamu [20], ranitidino [21], vaistų nuo kosulio [22], risperidono [23], gyvsidabrio [24, 25]. Klinikiniame tyrime [26], į kurį buvo įtraukta 14 vaikų, jaunesnių nei 14 metų, kuriems buvo SDRIFE (Babūno) sindromas, dažniausia sindromo priežastis buvo kontaktas su gyvsidabriu iš sudužusių termometrų. Vaikams SDRIFE gali sukelti ir infekcijos [26]. Aprašytas klinikinis atvejis vaiko, kai SDRIFE išsivystė dėl Ebšteino ir Baro viruso ir citomegaloviruso koinfekcijos [27].

Atliekant alergologinį ištyrimą, odos lopo mėginiai būna teigiami apie 50 proc. pacientų, galimai dėl sumažėjusios vaisto absorbcijos odoje, o

provokaciniai mėginiai būna teigiami daugumos SDRIFE patyrusių pacientų [28].

Pustuliniai vaistų sukelti bėrimai

Pustulės gali būti dar viena vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų raiška.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (AGEP) – reta vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, kuriai būdingos sterlios pustulės eriteminiu pagrindu. Tikslus AGEP dažnis nežinomas, manoma, kad suaugusiems pasireiškia nuo 1 iki 5 atvejų 1 000 000 gyventojų per vienus metus. Vaikų AGEP iki 2000 metų buvo retai aprašoma. Šiuo metu literatūroje aprašyti AGEP atvejai vaikams, sukelti hidroksichorokvino [29], terbinafino [30, 31], paracetamolio [32], cetirizino [33], metilfenidato [34], ketokonazolio [35], jodo kontrastinės medžiagos [36], amoksicilino su klavulano rūgštimi [37], bufeksamako [38], vietinio lindano preparato [39]. Vaikų AGEP, pasireiškusios nevarojant vaistų, galimi sukėlėjai yra infekcijos ar vakcinos [40]. Nors tikslių epidemiologinių duomenų nėra, manoma, kad AGEP vaikams pasireiškia rečiau nei suaugusiems ir mirtingumas yra mažesnis. Šiuo metu nėra aprašyta vaikų mirčių nuo AGEP atvejų, tikėtina, todėl, kad mirtini AGEP atvejai dažnesni pacientams, turintiems daugiau gretutinių ligų [13].

AGEP prasideda nuo veido arba kūno odos raukšlių eritemos ar edemos, o vėliau išsivysto smulkios sterlios pustulės. Kartu gali būti karščiavimas, neutrofilija ar eozinofilija. Kai diagnozuojama AGEP, pacientą reikia įvertinti dėl galimų sisteminių komplikacijų. Vaikams, kuriems įtariama, kad AGEP yra virusinės kilmės, serologiniai tyrimai dėl virusų nereikalingi, nebent, manoma, kad tai turės reikšmės paciento gydymui [13].

AGEP – lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, kurios išsivystymas susijęs su CD4+ T limfocitais ir jų gaminamu IL-8. Pasireiškimo laikas priklauso nuo vartojamo vaisto ir gali būti nuo kelių dienų (pvz., antibiotikai) iki kelių savaičių (pvz., kalcio kanalo blokatoriai) [4].

Specifinio gydymo nereikia, sunkiais atvejais skiriami vietiniai kortikosteroidai, svarbu nutraukti įtariamą vaistą. Gydymas sisteminiiais kortikosteroidais ar empiriniais antibiotikais neturi pagrindo. Jei išsivystė sunkios komplikacijos, pažeidžiančios vidaus organus, reikalinga gydytojų specialistų konsultacija [13]. Prognozė, jei vaistas nutraukiamas, yra gera [40]. Nutraukus įtariamą vaistą, bėrimas paprastai praeina per 15 dienų, o karščiavimas ir leukocitozė – per savaitę [13].

Pūsleliniai ir pūsliniai vaistų sukelti bėrimai

Vaistai gali sukelti ir pūslelinius ar pūslineus bėrimus. Kai kurios iš šių reakcijų yra gerybinės ir praeina savaime, kitos – klasifikuojamos kaip sunkios vaistų sukeltos odos reakcijos.

Sunkios vaistų sukeltos odos reakcijos apima tris skirtingas ligas, kurioms būdingas odos pažeidimas ir sisteminiai simptomai, tai – AGEP, SJS/TEN ir DRESS.

Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė

SJS ir TEN yra viena liga, kuriai būdinga keratinocitų apoptozė ir išplitęs skirtingo sunkumo odos lupimasis. TEN būdinga didelė epidermio ląstelių žūtis dėl apoptozės. Tiksliai apoptozės priežastis nėra žinoma, manoma, kad joje dalyvauja granzimai, granuliziniai, TNF ir Fas ligandas. Jei pažeidžiama daugiau nei 30 proc. kūno paviršiaus ploto, diagnozuojama TEN, o SJS odos pažeidimas mažesnis, užima mažiau nei 10 proc. kūno paviršiaus ploto. Dauguma SJS sindromo atvejų yra sukelti vaistų, o TEN beveik visada būna sukelta vaistų. SJS/TEN būdinga klinikinių simptomų triada: gleivinių pažeidimas, taikinio formos bėrimai ir epidermio nekrozė ir atsiskuokniavimas. Kelios savaitės iki atsirandant odos pažeidimų būna prodrominė fazė, pasireiškianti karščiavimu, kosuliu, ryklės skausmu, bendru negalavimu, silpnumu, limfadenopatija. Pūslelės, atsiradusios sergantiems SJS/TEN, dažniausiai būna netvirtos, besilupančios. SJS/TEN sindromo metu bėrimai dažniausiai iš pradžių atsiranda krūtinės srityje, vėliau greitai išplinta į veidą, kaklą, galūnes, piką dažniausiai pasiekia per 4 dienas. Per kelias valandas-savaiteles odos ir gleivinių bėrimai progresuoja į įvairaus sunkumo odos ir gleivinių išopėjimą. Reepitelizacija trunka dienas ar savaites priklausomai nuo pažeidimo vietos ir ar prisidėjo odos infekcija. Skausmingi gali būti lūpų, burnos, akių, nosies gleivinės pažeidimai, taip pat šlaplėje ir makštyje. Ragenos pažeidimas gali vystytis į išopėjimą, perforaciją, sklerotinius ragenos pažeidimus, todėl, esant ragenos pažeidimui, būtina, kad pacientą stebėtų oftalmologas. SJS/TEN metu gali būti pažeistas virškinimo traktas, kepenys, plaučiai ir inkstai [4, 13].

Nors yra ne vienas vaistas, galintis išprovokuoti SJS/TEN, dažniausiai jį sukelia sulfonamidiniai antibiotikai, cefalosporinai, karbamazepinas, fenitoinas, oksikaminiai NVNU (pvz., piroksikamas, meloksikamas), nevirapinas, lamotriginas, sertralinas, pantoprazolis, tramadolis [4]. Vaikams SJS/TEN dažniausiai sukelia lamotriginas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir sulfonamidiniai antibiotikai. Paracetamolis ir NVNU dažnai įtariami kaip

galimi SJS/TEN sukėlėjai, nes buvo vartojami prodrominės fazės metu simptomams malšinti. Literatūroje nurodoma, kad SJS/TEN gali sukelti ir infekcijos, kurios dažnesnės vaikams (ypač, kuriems SJS kartojasi) nei suaugusiesiems. Tam tikrais atvejais galimo provokuojančio veiksnio nenustatoma [13].

SJS/TEN pasireiškia visose amžiaus grupėse. Literatūroje yra aprašytas atvejis, kai TEN buvo diagnozuota dar negimusiam vaisiui [41]. Nors SJS/TEN pasireiškia bet kuriame amžiuje, tačiau ligos dažnėja su amžiumi, o atvejai vaikams sudaro apie 10 proc. visų atvejų [13]. Šis nuo amžiaus priklausomas skirtumas, manoma, yra susijęs su tuo, kad vyresni asmenys dažniau vartoja vaistus (pvz., alopurinolį, oksikaminius NVNU), galinčius sukelti SJS/TEN, dažniau serga gretutinėmis ligomis, tam tikri ŽLA haplotipai taip pat lemia didesnę riziką. SJS ir TEN yra retos būklės, pasireiškiančios, atitinkamai, 1,8 iš 1 000 000 ir 6 iš 10 000 000 [13]. Nors vaikų mirtingumas daugiau nei du kartus mažesnis nei suaugusiųjų, bet apie 50 proc. vaikų po persirgto SJS/TEN išsivysto įvairaus sunkumo ilgalaikės pasekmės: nuo nesunkių odos komplikacijų, tokių kaip hipopigmentacija, iki sunkių – tokių kaip aklumas po ragenos surandėjimo. Panašus komplikacijų dažnis yra ir suaugusiesiems, tačiau nėra klinikinių studijų, lyginančių vaikų ir suaugusiųjų specifinių komplikacijų ar klinikinių simptomų dažnį [13].

Gydant svarbu nutraukti įtariamus vaistus, o pacientai turėtų būti gydomi nudegimų skyriuje. Manoma, kad vaikams, sergantiems SJS/TEN, gydyti pakanka nutraukti įtariamo vaisto vartojimą ir juos gydyti nudegimų skyriuje, nes vaikų mirtingumas mažesnis, o papildomas gydymas gali būti nesaugus ir abejotinos naudos. Todėl papildomas gydymas turėtų būti skiriamas tik tiems vaikams, kuriems nepagerėja nutraukus įtariamo vaisto vartojimą. Vaikams ir suaugusiesiems taip pat gali būti naudingas gydymas didelėmis intraveninio imunoglobulino (IVIG) dozėmis. Kiti galimi gydymo metodai – didelių dozių kortikosteroidų pulsterapija, plazmaferezė, TNF α inhibitoriai, ciklosporinas, nors reikia daugiau klinikinių tyrimų apie jų naudojimą [13, 42].

DRESS sindromas

DRESS sindromas yra vaistų sukeltas, daugelio organų uždegiminis pažeidimas, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Šio sindromo metu pažeidžiamas ne vienas organas, atsiranda įvairūs odos bėrimai (egzantema, pūslelės, taikinio formos bėrimai), karščiavimas, eozinofilija (daugeliu atvejų, bet ne visada), kepenų, inkstų funkcijos sutrikimas ir limfadenopatija. Tam tikrais DRESS atvejais pacientams atsiranda difuzinė veido edema, ją galima supainioti su angioedema. Gali būti ir kitų organų pažeidimų – plaučių, širdies,

sąnarių, smegenų, tam tikrais atvejais – hipogamaglobulinemija. Viena iš DRESS ypatybių, padedanti ją atskirti nuo kitų vaistų sukeltų reakcijų, yra ta, kad DRESS dažniausiai prasideda po 2–8 savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios ir simptomai gali išlikti ir net blogėti savaitėmis ar net mėnesiais po vaisto vartojimo nutraukimo.

Tiksli DRESS patofiziologija nėra iki galo aiški. Viena iš hipotezių, kad dėl susikaupusių vaisto metabolitų slopinami B limfocitai, todėl vystosi hipogamaglobulinemija ir reaktyvinasi virusai, jie ir sukelia vidaus organų pažeidimus. Dažniausiai reaktyvinasi HHV-6, bet gali reaktyvintis ir kiti virusai. Literatūroje aprašyta žmogaus herpes viruso 7, Ebšteino ir Baro, citomegalo viruso reaktyvacija. Kita hipotezė – susikaupę vaisto metabolitai slopina natūralius kilerius, todėl išsivysto B limfocitų imunosupresija. DRESS sindromo patogenezė vaikams ir suaugusiesiems yra panaši, tik HHV-6 reaktyvacija dažnesnė suaugusiesiems. Siūlomas ir kitas DRESS sindromo patogenezės aiškinimas – kai vaistą vartoja genetinį polinkį turintys pacientai, kurių vaisto metabolizmo fermentai veikia nenormaliai, todėl kaupiasi toksiniai vaisto metabolitai, keičiantys imuninį atsaką, lemiantys autoimuninį organų pažeidimą ir virusų reaktyvaciją. Ši hipotezė paaiškina, kaip DRESS sindromas gali išsivystyti kūdikiams, kurių dauguma vartojo aromatinius antiepilepsinius vaistus. Yra autorių, manančių, kad DRESS sindromo patogenezė priklauso ir gali skirtis nuo ją sukėlusio vaisto [13].

DRESS sindromą gali sukelti antiepilepsiniai vaistai, sulfonamidai, alopurinolis, minociklinas, dapsonas, abakaviras, nevirapinas, vankomicinas, NVNU [4].

Anksčiau buvo manoma, kad DRESS serga tik suaugusieji, tačiau šiuo metu šis sindromas aprašytas ir vaikams. Vidutinis sergančiųjų DRESS amžius – 48 metai suaugusiesiems ir 9 metai vaikams. Tikslaus ligos dažnio nežinoma. Vertinant literatūros duomenis, nurodoma, kad DRESS suserga nuo 1 iš 1 000 iki 1 iš 10 000 vartojusių naujus vaistus suaugusiųjų. Vaikams DRESS aprašytas rečiau, tačiau neaišku, ar mažesnis dažnis yra tikras, ar tiesiog DRESS sindromas vaikams rečiau aprašomas ar atpažįstamas [13].

Anafilaksija

Anafilaksija yra ūminė gyvybei grėsminga sisteminė ar generalizuota padidėjusio jautrumo reakcija [43, 44]. Anafilaksijai būdingas dviejų ir daugiau organų sistemų (širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, virškinimo, centrinės nervų sistemos) pažeidimas, ir ji diagnozuojama remiantis anafilaksijos diagnostikos klinikiniais kriterijais [45]. Anafilaksinė reakcija išsivysto greitai – nuo kelių minučių iki 2 val. po kontakto su reakcija

sukeliančiu veiksniu. Anafilaksija gali išsivystyti dėl imuninių su imunoglobulinu E (IgE) susijusių ar nesusijusių mechanizmų bei neimuninių mechanizmų (tiesioginės putliųjų ląstelių aktyvacijos) [1].

Dažniau aprašoma suaugusiesiems vaistų sukelta anafilaksija [45]. Tiksliai anafilaksijos diagnostika vaikams gali būti sudėtinga, nes vaikai tiksliai negali apibūdinti savo simptomų, iki 40 proc. vaistų sukeltos anafilaksijos atvejų nebūna odos simptomų, daugeliu atvejų nematuojamas triptazės kiekis kraujyje, gali būti sunkumų tiksliai išmatuoti arterinį kraujospūdį (AKS), ypač kūdikiams [46–48]. Dauguma klinikinių tyrimų nurodo, kad anafilaksija per pastaruosius dešimtmečius padažnėjo visose amžiaus grupėse, labiausiai – 5–17 metų vaikams (196 proc. dažniau), o medikamentinė anafilaksija padažnėjo 212 proc. [49].

Vaistų sukelta anafilaksija yra sunkios ir mirtinos anafilaksijos eigos rizikos veiksnys [49]. Australijoje atliktame tyrime, kuriame nagrinėti vaikų ir suaugusiųjų anafilaksijos atvejai, 58 proc. mirtinų anafilaksijos atvejų vaistai buvo nurodyti kaip anafilaksijos priežastis ar „galima“ anafilaksijos priežastis, nors dauguma mirusiųjų buvo 55–85 metų [50]. Vaistai kaip dažniausia mirtinos anafilaksijos priežastis vaikams ir suaugusiems buvo nurodyta ir JAV atliktame tyrime [51]. Nagrinėjant tik vaikų populiaciją, anafilaksija buvo mirtina 2 proc. ją patyrusiųjų, ir nors šiame tyrime 25 proc. anafilaksijos epizodų buvo sukelti vaistų, tačiau nė vienas iš šių atvejų nebuvo mirtinas [52]. Nors širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai ir šokas dažnesni suaugusiems nei vaikams ir paaugliams [53], tačiau, kai kurių tyrimų duomenimis, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai dažnesni vaikams, esant vaistų sukeltai anafilaksijai nei sukeltai maisto ar plėviasparnių vabzdžių [47].

Anafilaksiją kaip vaistų alergijos pasireiškimą nurodo 9,3 proc. suaugusiųjų ir 7,6 proc. vaikų [54]. Europos anafilaksijos registro duomenimis, apie 5 proc. vaikų anafilaksijų buvo sukeltos vaistų [55]. Įvairiose šalyse atliktuose tyrimuose vaistų sukeltos anafilaksijos dažnis vaikams skiriasi ir dažniau būna vyresniems vaikams ir paaugliams: Turkijoje – 21 proc. [56] ir 27 proc. [57], Brazilijoje – 44 proc. anafilaksijų vyresniems nei 12 metų [58], Tailande [59] ir Singapūre [60] – po 33 proc., Portugalijoje – 8 proc. [61] ir 11 proc. anafilaksijos atvejų [62].

Kiekvienas vartojamas vaistas gali sukelti anafilaksiją. Vaikams anafilaksiją dažniausiai sukelia NVNU ir antibiotikai [63]. Šių vaistų vyravimas gali būti susijęs su dažnu jų skyrimu vaikams ir dažnu vartojimu. Iš antibiotikų anafilaksiją dažniausiai sukelia betalaktaminiai antibiotikai [47, 63]. Aprašyta vaikų anafilaksijų atvejų ir dėl makrolidų vartojimo (eritromicino, klaritromicino, azitromicino) [64]. NVNU yra antra pagal dažnį vaikų

anafilaksijos dėl vaistų priežastis, nors kai kuriuose tyrimuose NVNU nurodomi kaip dažniausia vaistų sukeltos anafilaksijos vaikams priežastis [63, 65, 66]. Iš NVNU anafilaksiją dažniausiai sukelia COX-1 inhibitoriai.

Anafilaksijos rizikos veiksniai tokie patys vaikams ir suaugusiesiems: anafilaksija anamnezėje, sirgimas astma, atopija, atopinėmis ligomis [44, 63, 67]. Tačiau Turkijoje atlikto tyrimo duomenimis, astma, atopija, atopinės ligos nebuvo rizikos veiksnys vaikų vaistų sukeltai anafilaksijai [56]. Vertinant anamnezėje buvusią anafilaksiją kaip rizikos veiksnį, svarbu pažymėti, kad iki 65 proc. vaikų, kuriems pasireiškė anafilaksija, nenurodo anksčiau buvusios reakcijos [52]. Berniukams anafilaksija, taip pat ir vaistų sukelta anafilaksija, būna dažniau nei mergaitėms ir tuo skiriasi nuo suaugusiųjų populiacijos, kur anafilaksija dažnesnė moterims. Kitas svarbus anafilaksijos rizikos veiksnys vaikams ir suaugusiesiems yra mastocitozė [63].

Anafilaksija yra ūminė, gyvybei grėsminga reakcija, todėl gydymas turi būti skiriamas nedelsiant. Adrenalinas yra pirmiausia pasirenkamas vaistas anafilaksijai gydyti [44, 45, 68, 69]. Antras vaistų sukeltos anafilaksijos gydymo etapas yra kontakto su anafilaksiją sukėlusiu vaistu nutraukimas ir, jei yra tokia galimybė, kviečiama pediatrų gaivinimo komanda. Pacientas turėtų būti gulimoje padėtyje, kai kojos pakeltos aukščiau, ir duodama kvėpuoti deguonies. Taip pat skiriama infuzinė terapija, o jei yra bronchų obstrukcija – duodama beta2-agonistų [44]. Trečiame anafilaksijos gydymo etape skiriami H1-antihistamininiai vaistai ir kortikosteroidai, kurie, manoma, padeda išvengti užtrukusių anafilaksijos simptomų ir bifazinės anafilaksijos. Šie vaistai neturėtų būti vartojami kaip pirmiausia pasirenkami vaistai anafilaksijai gydyti ar kaip monoterapija, nes greitai nesumažina gerklų edemos, bronchų spazmo ir hipotenzijos. Pacientą rekomenduojama stebėti mažiausiai 6–8 val., jei buvo kvėpavimo takų simptomų, o jei pasireiškė hipotenzija – 12–24 val. Rekomenduojama monitoruoti AKS, širdies susitraukimų dažnį, kvėpavimą, oksigenaciją [44].

15. Vaistai, dažniausiai sukeliantys padidėjusio jautrumo reakcijas

Betalaktaminiai antibiotikai

Antibiotikai vartojami gydyti bakterines infekcijas ir profilaktiškai, kad būtų išvengta infekcijų chirurginių procedūrų metu, vėžiu ar imunodeficitu sergantiems asmenims. Penicilinai ir cefalosporinai yra dažniausiai vartojami antibakteriniai vaistai [70].

Betalaktaminiai antibiotikai – antibiotikų, kurie savo molekulės struktūroje turi betalaktamo žiedą, klasė. Juos galima klasifikuoti į penicilinus,

cefalosporinus, karbapenemus, monobaktamus, oksacefemus ir klavamus [71]. Bakterijos gali tapti atsparios betalaktaminiams antibiotikams gamindamos betalaktamazę, todėl, siekiant išvengti šio atsparumo, betalaktaminiai antibiotikai gaminami su betalaktamazės inhibitoriais, pavyzdžiui, klavulano rūgštimi. Dauguma betalaktamazės inhibitorių patys yra betalaktamai, pavyzdžiui, klavulano rūgštis, tazobaktamas, sulbaktamas, tačiau patys vieni jie yra silpni antibiotikai, o derinyje su kitais betalaktamais padeda išvengti atsparumo betalaktamazei [72].

Betalaktamai yra mažos molekulės (< 1000 Da) ir jų sąveika su imunine sistema aiškinama trimis pagrindinėmis hipotezėmis: hapteno, pavojaus hipotezėmis ir P-i koncepcija. Pavojaus hipotezė paremta faktu, kad ląstelių pažeidimas sukelia pavojaus signalų, kurie sąveikauja su imunine sistema ir aktyvina antigeną pristatančias ląsteles, gamybą. Vaistai patys ar per medžiagas, išsiskyrusias virusinės infekcijos metu, gali skatinti pavojaus signalų gamybą ir taip sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas. Pavojaus hipotezė gali paaiškinti lėto tipo reakcijas į betalaktaminis antibiotikus sergant virusine infekcija [73]. Hapteno ir p-i koncepcijos plačiau aprašytos 10-ame skyriuje.

Betalaktaminių antibiotikų antigeninės determinantės daugiausia tirtos reakcijose, priklausomose nuo IgE. Specifinis imuninis atsakas gali susidaryti prieš betalaktamo žiedą ir šonines grandines (R) [73].

Betalaktaminiai antibiotikai iš visų vaistų dažniausiai sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams ir suaugusiems [6, 71, 74]. Pirminės sveikatos priežiūros grandyje atliktame retrospektyviame tyrime nustatyta, kad 2 proc. pacientų buvo nurodytos padidėjusio jautrumo reakcijos į betalaktaminis antibiotikus [75]. Tačiau dauguma tų pacientų, kuriems nurodyta alergija antibiotikams, iš tiesų nėra alergiški [76, 77]. Padidėjusio jautrumo reakcijų betalaktaminiams antibiotikams paplitimas, įvairių tyrimų duomenimis, svyruoja nuo 1 iki 10 proc. [6].

Penicilinai

Benzilpenicilinas yra plačiausiai ištirtas vaistas ir, manoma, yra pavyzdinis modelis betalaktaminių antibiotikų alergijos tyrimuose. Pats penicilinas, kaip dauguma vaistų, yra per mažas, kad galėtų būti imunogeniškas, tačiau imuninis atsakas nukreipiamas į penicilino skilimo produktus, kovalentinėmis jungtimis susijungusius su žmogaus baltymais. Penicilino alergeno komponentai yra kilę iš betalaktamo žiedo arba specifinių R grupės šoninių grandinių. Pagrindinė betalaktamo žiedo struktūra yra bendra visiems

penicilino grupės antibiotikams, o skirtingų penicilinų R grupės šoninės grandinės skiriasi [78].

Suleidus penicilino, betalaktamo žiedas spontaniškai prasiveria ir susiformuoja keli skilimo produktai. Daugiausia susidaro penicilioil-polilizino (didysis antigeninis determinantas), kuris sudaro apie 95 proc. skilimo produktų. Iš mažųjų antigeninių determinantų svarbiausiyra peniciloatas ir peniloatas. Yra pacientų, reaguojančių į R grupės šonines grandines, o ne į betalaktamo žiedo struktūrą. Pavyzdžiui, individas gali toleruoti peniciliną, bet alerginis atsakas gali išsivystyti į ampiciliną ir amoksiciliną (aminopenicilinus) [78].

Amoksicilino pagrindinis antigeninis determinantas yra amoksiciloilamidas, kuris susidaro atsiveriant betalaktamo žiedui ties amino grupe. Nėra iki galo aišku, kodėl pacientai, įsijautrinę benzilpenicilinui, dažniausiai reaguoja į kelis penicilino derivatus, įskaitant ir į amoksiciliną, o įsijautrinę amoksicilinui – tik į pastarąjį. Panašu, kad šoninių grandinių hidroksilo ir amino grupės svarbios imuninei sistemai atpažįstant amoksiciliną. Be to, IgE specifiskumas stipriai susijęs su tuo, kam buvo įsijautrinta pirmiau. Todėl IgE iš paciento, įsijautrinusio benzilpenicilinui, gali atpažinti amoksiciliną pagal jų panašią struktūrą, o IgE iš paciento, kuris pirmiau įsijautrino amoksicilinui, atpažįsta tik amoksicilino šonines grandines ir kryžmiškai su benzilpenicilinu nereaguoja [73].

Penicilinai yra dažniausiai padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams ir suaugusiesiems sukeliantys vaistai. Penicilinui alergiją nurodo 5 proc. suaugusiųjų ir 10 proc. vaikų [71]. Dabar amoksicilinas keičia peniciliną kaip dažniausias vaistų alergijos sukėlėjas vaikams [79, 80]. JAV apskaičiuota, kad iki 10 proc. populiacijos įvardijami kaip penicilinui alergiški, todėl apie 5 milijonus vaikų gali būti alergiški penicilinui [81]. Tačiau 90 proc. ar daugiau nurodančiųjų alergiją penicilinui gali toleruoti penicilino grupės antibiotikus, todėl alergija penicilinui anamnezėje yra nepatikima siekiant nuspėti galimas reakcijas vartojant šiuos vaistus. Kitas svarbus veiksnys yra tas, kad įsijautrinimas penicilinui gali per tam tikrą laiką praeiti. Apie 50 proc. penicilinui alergiškų pacientų įsijautrinimą praranda per 5 metus, apie 80 proc. – per daugiau nei 10 metų [78], o vaikai, įsijautrinę amoksicilinui, – dar dažniau (iki 100 proc. per 5 metus) [82].

Atskirai paminėtina klavulano rūgštis, kuri skiriama tik kartu su amoksicilinu. Manoma, kad klavulano rūgštis pagrindinis antigeninis determinantas yra AD-I (N-baltymas, 3- oksopropanamidas) [83]. Odos mėginių duomenimis, greito tipo reakcijos selektyviai klavulano rūgščiai sudaro apie 30 proc. amoksicilino su klavulano rūgštimi sukeltų greito tipo alergiinių reakcijų. Pacientai, kuriems buvo teigiami odos mėginiai vertinant

dėl greito tipo reakcijų, yra jaunesni negu tie, kuriems buvo teigiamos reakcijos tik į amokciliną. Manoma, taip yra dėl to, kad jaunesni pacientai turi dažnesnę sąlytį su klavulano rūgštimi, todėl ateityje alergišku klavulano rūgščiai žmonių turėtų daugėti [73].

Kai yra nustatyta alergija penicilinams, skiriami alternatyvūs antibiotikai, o tai lemia didėjantį rezistentyvumą antibiotikams, dažnesnę *Clostridium difficile* infekciją, ilgesnį gydymą lignoninėje, dažnesnį gydymą intensyvios terapijos skyriuje, dažnesnę pakartotinę hospitalizaciją ir didesnę mirtingumą [78, 84–86]. Kai pacientui nustatyta alergija penicilinui, dažniau skiriami rezerviniai antibiotikai, pavyzdžiui, tetraciklinai (1,8 proc. pacientų, kuriems yra alergija penicilinui, ir 0,8 proc., kuriems alergijos nenustatyta), makrolidai/linkozamidai/streptograminai (12,5 proc. ir 4,9 proc.), chinolonai (7,9 proc. ir 4,3 proc.) ar gydomi dviem ir daugiau antibiotikų grupių gydymo lignoninėje metu (21,7 proc. ir 16,9 proc.) [84], o pirminės sveikatos priežiūros įstaigose yra didesnė rizika būti gydomam daugiau nei vienu antibiotiku per metus ir lankytis pas šeimos gydytoją daugiau nei 4 kartus per metus [85]. Gydymas ir profilaktika antibiotikais ypač svarbūs imunosupresiniams asmenims. Literatūros duomenimis, iki ketvirtadalio imunosupresinių asmenų nurodo antibiotikų alergiją, ir tokiems pacientams alergologinis ištyrimas ir alergijos patvirtinimas arba paneigimas turi reikšmės antibiotikams parinkti ir paciento išeičiai [87]. Tiriant tik vaikų populiaciją dėl alergijos penicilinams naštos, tie vaikai, kuriems buvo nustatyta alergija penicilinui, statistiškai reikšmingai dažniau gavo daugiau makrolidų, chinolonų, linkozamido, metronidazolio ir buvo ilgiau gydomi lignoninėje, nei vaikai, kuriems alergija antibiotikams nebuvo nurodyta [88].

Be poveikio sveikatai, alergijos penicilinui etiketė lemia ir didesnes finansines išlaidas. Vidutinė gydymo antibiotikais kaina, esant nustatytai alergijai penicilinui, išauga nuo 119 eurų iki 278 eurų [89], stacionare lignonių, gydomų antibiotikais, gydymo kaina padidėja 63 proc., o ambulatorinio gydymo kaina – 38 proc. [90]. Apskaičiuota, kad paciento, alergiško betalaktaminiui antibiotikui, gydymo kaina išauga 89,29 svarų sterlingų [91], o vienos dozės antibiotikų kaina padidėja nuo 16,28 JAV dolerių iki 26,81 JAV dolerių [92]. Kito tyrimo duomenimis [93], pacientų, nurodžiusių alergiją penicilinui, gydymo stacionare kaina, palyginti su nenurodžiusiais alergijos, buvo nuo tokios pačios iki 609 JAV doleriais didesnės vienam pacientui, o ambulatoriškai – 14–193 JAV doleriais didesnės nei nenurodžiusių alergijos penicilinui. Po alergologinio ištyrimo paneigus alergiją, pakeitus nebetalaktaminį antibiotiką į betalaktaminį leistų sutaupyti 297 JAV dolerius vienam pacientui gydyti [94].

Cefalosporinai

Cefalosporinai priklauso betalaktaminiais antibiotikams, o jų cheminės savybės, veikimo mechanizmas ir toksiškumas panašus į penicilinų. Jie atsparesni už penicilinus daugelio bakterijų betalaktamazėms, todėl paprastai jų veikimo spektras platesnis [95].

Cefalosporinus galima klasifikuoti pagal veikimo spektrą, kartas, cheminę struktūrą ir atsparumą betalaktamazėms [95]. Geriausiai žinoma klasifikacija yra pagal kartas, kurioje išskiriamos penkios cefalosporinų kartos [96].

Serologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, IgE antikūnai gali reaguoti į įvairius cefalosporinus, atpažindami dalį šoninės grandinės (pvz., metileno grupę), visą šoninę grandinę, struktūrą, sudarytą iš šoninės grandinės ir dalies betalaktaminio žiedo, ir net visą cefalosporino molekulę. Todėl greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos gali būti į tam tikrą cefalosporiną, į kelis cefalosporinus, kurie turi identišką ar panašią šoninę grandinę, ar kaip kryžminės reakcijos su kitais betalaktaminiais antibiotikais [97].

Dauguma cefalosporinų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškia odos bėrimu, jis būna 1–2,8 proc. cefalosporiniais gydytų pacientų. Daugeliu atvejų padidėjusio jautrumo reakcijos išsivysto per 24 val. nuo vaisto vartojimo. Tyrimo, kuriame buvo nagrinėti nauji 2010–2012 metais nurodyti alergijos cefalosporinams atvejai, iš 622 456 asmenų, vartojusių 901 908 kursus peroralinių cefalosporinų, ir 326 867 asmenų, gydytų 487 630 kursais intraveninių cefalosporinų, naują alergiją cefalosporinams nurodė 0,56 proc. moterų ir 0,43 proc. vyrų ($p < 0,0001$). Gydytojai dokumentavo anafilaksiją 5 asmenims, gydytiems cefalosporiniais *per os*, ir 8 asmenims, gydytiems cefalosporiniais parenteraliai. Be to, buvo dokumentuotos 3 galimai su cefalosporiniais susijusios sunkios odos reakcijos. Visais atvejais, be cefalosporinų, kartu buvo vartoti ir kiti antibiotikai [98]. Nagrinėjant vaikų bėrimus, išsivysčiusius gydant antibiotikais pirminės sveikatos priežiūros įstaigose, cefakloro gydymo metu bėrimai buvo nurodyti dažniau nei gydant kitais peroraliniais antibiotikais [99].

Anafilaksinės reakcijos cefalosporinams yra retos, anafilaksinių reakcijų gydant cefalosporiniais reliatyvi rizika 1:1 000 – 1:1 000 000, aprašyti keli mirtinų anafilaksijų atvejai. Daugiau anafilaksijų atvejų aprašyta nealergiškiems penicilinams pacientams nei tiems, kurių alergija penicilinui buvo žinoma [97, 100]. Vaikams anafilaksinės reakcijos į cefalosporinus yra ypač retos [101]. Kadangi cefalosporinų vartojimas didėja, turėtų dažnėti ir jų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ir anafilaksijų atvejai [97, 100].

Tyrimai parodė, kad iš 105 suaugusiųjų, patyrusių lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas cefalosporinams, 6,6 proc. asmenų buvo teigiami odos

(įodiniai ir lopo) mėginiai, o 86 pacientams, kuriems odos mėginiai buvo neigiami, atlikti provokaciniai mėginiai, kurie taip pat buvo neigiami, ir pacientai toleravo įtartą cefalosporiną [80, 102]. Tiriant vaikus, kuriems įtarta alergija cefalosporinams ir atlikus odos mėginius (odos dūrio, įodinius, lopo), specifinių IgE tyrimą ir provokacinius mėginius, įsijautrinimas cefalosporinams buvo patvirtintas tik keliems pacientams (2 iš 105), patyrusiems lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, o 34 iš 43 vaikų, patyrusių greito tipo reakcijas, buvo patvirtintas nuo IgE priklausomas įsijautrinimas cefalosporinams [103]. Po buvusios greito tipo ceftriaksono sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, įsijautrinimas buvo patvirtintas 28,9 proc. vaikų, ir dažniau (81,8 proc.), kai anamnezėje buvo anafilaksinė reakcija [104]. Patvirtinta vaikų alergija betalaktaminiais antibiotikais buvo dažnesnė, kai buvo nurodytos padidėjusio jautrumo reakcijos į cefalosporinus [105].

Kryžminės reakcijos tarp betalaktaminių antibiotikų

Kryžminės reakcijos tarp cefalosporinų išsivysto dėl šoninių grandinių (R1 ir R2) panašumų. Cefalosporino molekulei yrant, dihidrotiazino žiedas skyla ir pirmiausia atskeliama R2 grandinė. R1 sritis lieka nepažeista ir atrodo yra labiau susijusi su cefalosporinų alergeniškumu ir kryžminėmis reakcijomis nei atskilusi R2 grandinė [106]. *In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad kryžminės reakcijos išsivysto tarp cefalosporinų su identiškais arba panašiais R1 šoninėmis grandinėmis ir tarp cefalosporinų su panašiais R2 grandinėmis [97].

A. Romano ir kt., tirdami alergiškus cefalosporinams pacientus, priėjo prie išvados, kad įsijautrinimas cefalosporinams nepriklauso nuo cefalosporino kartos, ir cefalosporinams alergiški asmenys gali būti gydomi cefalosporiniais, turinčiais skirtingą šoninę grandinę, ir jei prieš gydymą atliktas alergologinis ištyrimas buvo neigiamas [107].

Kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir cefalosporinų gali kilti tarp tų vaistų, kurių R1 grandinės yra struktūriškai panašios, bet ne dėl betalaktaminio žiedo struktūrinių panašumų. Metaanalizės, kurioje nagrinėti 1960–2005 metų straipsniai, duomenimis, pirmos kartos cefalosporinai gali kryžmiškai reaguoti su penicilinais, o su antros ir trečios kartos cefalosporiniais kryžminių reakcijų rizika yra nereikšminga. Vertinant kryžminių reakcijų riziką, rekomenduota pirmiausia atkreipti dėmesį į cheminę vaisto struktūrą [108]. Tiriant 644 penicilinui alergiškus vaikus, kryžminių reakcijų su cefalosporiniais dažnis priklausė nuo cefalosporino kartos (taip pat buvo stipriai susijęs su R1 šoninės grandinės panašumais) ir buvo nuo 23,9 proc. iki

0,3 proc., atitinkamai su pirmos ir antros kartos cefalosporinams – dažniausiai, o trečios kartos – rečiausiai [109]. Vidutinis penicilinų ir cefalosporinų kryžminių reakcijų dažnis asmenims, nurodžiusiems alergiją penicilinui, buvo 1 proc., o asmenims, kuriems penicilino alergija buvo patvirtinta, – 2,55 proc. [110]. 31 proc. pacientų, alergiškų ampicilinui, reagavo į cefaleksiną, kuris turi tokią pačią R1 šoninę grandinę. Dėl identiškų grandinių su ampicilinu pacientai, alergiški ampicilinui, turėtų nevertoti cefaleksino, cefakloro, cefradino, cefaloglycino ir lorakarbefo arba, prieš juos skiriant, turi būti atliktas alergologinis ištyrimas. Taip pat rekomenduojama amoksicilinui alergiškiems asmenims neskirti cefadroksilio, cefprozilio, cefatrizino arba prieš skiriant atlikti alergologinį ištyrimą su šiais vaistais [97]. Tiriant pacientus, kuriems nustatyta lėto tipo alergija penicilinui, kryžminės penicilinų ir cefalosporinų reakcijos pasireiškė 10,9 proc. su pirmos kartos cefalosporiniais ir 1,1 proc. – su trečios kartos cefalosporiniais, manoma, dėl panašių šoninių grandinių [111]. Apibendrinant reikia pasakyti, kad dauguma kryžminių reakcijų tarp penicilinų ir cefalosporinų išsivysto dėl vienodų ar panašių šoninių grandinių, todėl įvairūs cefalosporinai, kurie turi skirtingas šonines grandines, gali būti saugiai skiriami penicilinams alergiškiems vaikams ir suaugusiems [100, 112–116].

Kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir karbapenemų buvo retos (0,8–1 proc.) [116], taip pat mažai tikėtinos ir kryžminės reakcijos tarp karbapenemų ir cefalosporinų [117, 118]. Monobaktamai kryžmiškai nereaguoja su peniciliniais, taip pat ir dauguma cefalosporinų [119]. Išimtis yra aztreonamas, kuriam, imunologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, gali pasireikšti kryžminės reakcijos su ceftazidimu dėl turimų identiškų šoninių grandinių [120].

Nebetalaktaminiai antibiotikai

Daugumai vaikų, kuriems nurodoma alergija nebetalaktaminiais antibiotikams, tikroji alergija yra reta [121] ir pasireiškia 1–3 proc. populiacijos. Iš šių vaistų įsijautrinimas dažniausiai nurodomas sulfonamidams, po jų eina makrolidai [79]. Padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis ir sukeltantys vaistai priklauso nuo šalies, vaistų išrašymo įpročių, genetinių skirtumų. Tyrimuose, kuriuose buvo apklausiami tėvai dėl vaikų alergijos vaistams, nurodomų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo nuo 2,8 proc. iki 5,4 proc., iš kurių apie 10–20 proc. buvo siejamos su nebetalaktaminiais antibiotikais, ir kaip galimi sukėlėjai dažniausiai buvo nurodyti kotrimoksazolis, makrolidai ir rifampicinas [122].

Kliniškai padidėjęs jautrumas makrolidams dažniausiai pasireiškia nesunkiai, kaip MPE ar dilgėlinis bėrimas. Anafilaksija yra ypač reta, klaritromicinui – 1 iš milijono vaikų [122, 123]. Tačiau Ispanijoje atliktame tyrime makrolidai buvo tarp dažniausių vaikų SJS/TEN sukėlėjų, galbūt dėl dažno jų skyrimo vaikams [124]. Iš pacientų, įsijautrusių makrolidams, kryžminės reakcijos tarp makrolidų buvo 5 atvejais iš 20 (dažniausiai spiramicinas-eritromicinas), o kiti 15 pacientų toleravo kitą makrolidinį antibiotiką [125]. Literatūroje yra aprašyta anafilaksija vaikui dėl azitromicino ir klaritromicino [64], vaikams azitromicinas dažniau sukelia alergiją nei klaritromicinas [126]. Makrolidiniai antibiotikai ypač retai kryžmiškai reaguoja su makrolidais ne antibiotikais, pavyzdžiui, takrolimu, tačiau yra aprašytas vienas atvejis, nors nepakankamai įvertintas alergologiškai [126].

Sulfonamidinių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų paplitimas bendroje populiacijoje, vertinant pacientų ir (ar) tėvų nurodytą vaistų alergiją, yra nuo 0,2 proc. iki 2,2 proc. tarp skirtingo amžiaus vaikų. Ambulatoriškai sulfonamidiniais antibiotikais gydytiems vaikams bėrimų atsiradimas su jų vartojimu buvo sietas 8,5 proc. atvejų. Trimetoprimas su sulfametoksazoliu padidėjusio jautrumo reakcijas dažniau sukelia ŽIV infekuotiems kūdikiams ir vaikams [122]. Sulfonamidiniai antibiotikai vaikams ir suaugusiems dažniau sukelia lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas [122]. Generalizuotas dilgėlinis bėrimas ar MPE yra dažniausias klinikinis pasireiškimas. Tačiau šie vaistai gali sukelti sunkias vaistų alergijos reakcijas, pavyzdžiui, SJS, TEN, DRESS [122, 123]. Antimikrobiniai sulfonamidai – vieni iš keturių vaistų, stipriai susijusių su SJS/TEN vaikams iki 15 metų amžiaus [127].

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) – tai grupė chemiškai nesusijusių vaistų, kurie turi panašų terapinį poveikį (1 lentelė). Šie vaistai dažnai vartojami gydant vaikus dėl jų antipiretinio ir analgetinio poveikio. NVNU vaikams skiriami ir uždegimui mažinti, ypač sergant uždegiminėmis ligomis, pavyzdžiui, Kawasaki liga [128].

1 lentelė. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klasifikacija pagal cheminę struktūrą [128]

Cheminė grupė	Vaistas
Salicilo rūgšties derivatai	Aspirinas (Acetilsalicilo rūgštis) Natrio salicilatas Salsalatas Diflunisalas Sulfalazinas
Paraaminofenoliai	Paracetamolis (acetaminofenas)
Propiono rūgšties derivatai	Ibuprofenas Naproksenas Flurbiprofenas Ketoprofenas Fenoprofenas Oksaprozinas
Acto rūgšties derivatai	Diklofenakas Etodolakas Ketorolakas
Indolo acto rūgšties derivatai	Indometacinas Sulindakas Tolmetinas
Nerūgštiniai derivatai	Nabumetonas
Enolio rūgšties derivatai	Pirazolonai Fenilbutazonas Dipironas (metamizolis) Oksikamai Piroksikamas Meloksikamas Tenoksikamas Lornoksikamas
Fenaminės rūgšties derivatai	Mefenaminė rūgštis Meklofenaminė rūgštis Flufenaminė rūgštis Tolfenaminė rūgštis
Sulfonilido derivatai	Nimezulidas
Selektyvūs COX-2 inhibitoriai	Celekoksibas Etorikoksibas Rofekoksibas

Farmakologinis NVNU veikimas susijęs su fermentų ciklooksigenazių (COX-1, COX-2) slopinimu. Per COX-3 veikia paracetamolis, kuris mažomis dozėmis yra silpnas COX-1 ir COX-2 inhibitorius [128].

NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali būti dėl imuninių ir neimuninių mechanizmų, pacientai atitinkamai gali selektyviai reaguoti į vieną NVNU ar kryžmiškai į kelis. Esant selektyviam atsakui į NVNU, paprastai imuninė sistema reagoja į vieną NVNU greito arba lėto tipo reakcijomis. Tam, kad galėtų išsivystyti imuninis atsakas, NVNU turi būti metabolizuojami į aktyvius metabolitus, kurie prisitvirtina prie serumo ar ląstelių baltymų. Selektyvias greito tipo reakcijas gali sukelti pirazonai, propiono rūgšties derivatai. Reakcijos vystosi vartojant panašios cheminės struktūros vaistus, o kitos cheminės struktūros NVNU gerai toleruojami. Kai yra kryžminės reakcijos į NVNU, dalyvauja neimunologiniai mechanizmai. Šios reakcijos susijusios su COX-1 slopinimu ir sumažėjusia prostaglandino E2 sinteze. Prostaglandinas E2 slopina sulfidoleukotrienų (LT – LTC4, LTD4, LTE4) gamybą. Sumažėjus prostaglandino E2, daugiau gaminama LT, todėl vystosi dilgėlinė, angioedema ar kvėpavimo takų reakcijos. Šios reakcijos dažniausiai atsiranda vartojant stiprius COX-1 inhibitorius [128]. Vaikams padidėjęs jautrumas NVNU dažniau pasireiškia kryžminėmis reakcijomis tarp NVNU, o selektyvios (alerginės) reakcijos retesnės nei suaugusiems [129].

Po betalaktaminių antibiotikų antroje vietoje (kai kurių tyrimų duomenimis – pirmoje vietoje) pagal nurodomą padidėjusio jautrumo reakcijų dažnį yra NVNU [6]. Tikslių epidemiologinių duomenų, vertinančių padidėjusio jautrumo reakcijų dažnį NVNU vaikų amžiuje, trūksta, nes dauguma klinikinių tyrimų nagrinėja paauglius ir suaugusiuosius kartu, o tyrimų, nagrinėjančių jaunesnio amžiaus vaikus, atlikta mažai [130]. Apklausos duomenimis, padidėjusio jautrumo reakcijos NVNU nurodomos 0,32 proc. (2 iš 618) vaikų, atopiškiems vaikams nurodomas padidėjusio jautrumo reakcijų NVNU dažnis – 4 proc. vaikų [131]. Įsijautrinimas NVNU vaikams yra retesnis nei suaugusiems [129, 132].

NVNU yra dažniausi ar antri pagal dažnumą vaistai, sukeltys anafilaksiją vaikams ir paaugliams. Jų sukeltai anafilaksijai būdinga sunki eiga, pasikartojimas, ypač kai yra kryžminės reakcijos tarp COX-1 inhibitorių [128]. Anafilaksinės reakcijos sudaro 9–40 proc. NVNU sukeltų reakcijų vaikams, o tai yra dažniau nei suaugusiems. Be to, NVNU gali būti svarbūs kofaktoriai maisto ir vaistų sukeltai arba su maistu susijusiai fizinio krūvio išprovokuotai dilgėlinei / anafilaksijai, ypač paaugliams [129].

Pagal EAACI/ENDA/GA2LEN klasifikaciją [133], NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos skirstomos į 5 tipus: 1) NVNU paūminta odos liga; 2) NVNU paūminta kvėpavimo takų liga; 3) NVNU sukelta dilgėlinė /

angioedema; 4) vieno NVNU sukelta dilgėlinė / angioedema ir (ar) anafilaksija; 5) vieno NVNU sukeltos lėto tipo reakcijos. Atliktuose klinikiniuose tyrimuose vaikams rečiausiai pasitaikė vieno NVNU sukelta lėto tipo reakcija (tik po vieną pacientą dviejuose tyrimuose) [134, 135], vieno NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (ar) anafilaksija pasireiškė 20 proc. [128, 134] arba 75 proc. [135]. NVNU įsijautrinusių vaikų ir paauglių, NVNU sukelta dilgėlinė / angioedema – 15–45 proc., NVNU paūminta odos liga – 7–20 proc., NVNU paūminta kvėpavimo takų liga – 3–13 proc. pacientų [128]. Klasikinė NVNU paūminta kvėpavimo takų liga vaikams yra retesnė nei suaugusiems ir dažniau gali pasireikšti rinitu nei astma [129]. Tyrimuose, atliktuose su suaugusiais pacientais, skiriasi NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų fenotipų dažnis. Tam gali turėti reikšmės NVNU vartojimo skirtumai tarp vaikų ir suaugusiųjų bei genetiniai skirtumai [128].

Daugumai vaikų, patyrusių padidėjusio jautrumo reakcijas NVNU, tokia klasifikacija tinka, tačiau kai kurių vaikų negalima priskirti nė vienai kategorijai [134, 136]. Todėl vaikams siūloma naudoti atskirą padidėjusio jautrumo reakcijų NVNU klasifikaciją [134]:

1. Nealerginis padidėjęs jautrumas NVNU – pasireiškia kaip dilgėlinė, angioedema, dusulys, rinitas, konjunktyvitas, anafilaksija, dažniausiai kaip greito tipo reakcija (t. y. per kelias valandas nuo vaisto vartojimo). Šioms reakcijoms išsivystyti didelę įtaką daro rizikos veiksniai (dilgėlinė, atopija, alerginis rinokonjunktyvitas, jaunas amžius, kai pirmą kartą pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos į NVNU), taip pat dažnos kryžminės reakcijos tarp NVNU. Šio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos NVNU išsivysto dėl COX-1 slopinimo.
2. Vieno NVNU sukelta dilgėlinė / angioedema ar anafilaksija – išsivysto greitai (< 1 val. nuo vaisto vartojimo), rizikos veiksnių įtaka reakcijai išsivystyti nežinoma, kryžminės reakcijos tarp NVNU nepasireiškia, manoma, kad šios reakcijos išsivystymo mechanizme dalyvauja specifiniai IgE.
3. Vieno NVNU sukeltos lėto tipo reakcijos – gali pasireikšti įvairiais simptomais (fiksuoju medikamentiniu bėrimu, SJS/TEN, nefritu). Jos dažniausiai pasireiškia praėjus daugiau nei 24 val. nuo vaisto vartojimo, nebūna kryžminių reakcijų su kitais NVNU ir, manoma, yra sukeltos T limfocitų.

Vietiniai anestetikai

Vietiniai anestetikai (VA) – klinikinėje praktikoje dažnai vartojami vaistai ir, nors jiems alergija yra labai reta, literatūros apžvalgoje jie aprašomi dėl gana dažno pacientų kreipimosi po galimai buvusių reakcijų po VA vartojimo.

VA molekulė sudaryta iš trijų dalių: lipofilinės (aromatinės) grupės, tarpinės jungiančiosios grandinės ir hidrofilinės (amino) grupės. Priklausomai nuo tarpinės grandinės cheminės struktūros, skiriami esteriniai ir amidiniai VA (2 lentelė). Esterinius VA (išskyrus kokainą, kuris metabolizuojamas kepenyse) fermentas pseudocholinesterazė metabolizuoja iki p-aminobenzoinės rūgšties (PABA), todėl, kai fermento funkcija pakitusi, didėja nepageidaujamų reakcijų rizika [137]. PABA – tarpinis, analgezijos nesukeliantis metabolitas, žinomas kaip alergenai [138]. Amidinius VA metabolizuoja kepenų mikrosomų fermentai. Kai kepenų funkcija sutrikusi, yra didesnė tikimybė patirti nepageidaujamą poveikį. Manoma, kad amidiniuose VA alergeninis determinantas gali būti metaksileno žiedas [139]. Šiuo metu klinikinėje praktikoje dažniau vartojami amidiniai VA [140].

2 lentelė. Vietinių anestetikų klasifikacija pagal cheminę struktūrą [141]

Esteriai	Amidai
Benzokainas	Artikainas
Chloroprokainas	Bupivakainas
Kokainas	Dibukainas (Cinchokainas)
Prokainas (Novokainas)	Etidokainas
Proparakainas (Alkainas)	Lidokainas (Lignokainas)
Tetrakainas (Ametokainas)	Mepivakainas
	Prilokainas
	Ropivakainas
	Sameridinas
	Tonikainas

Nors VA gerai toleruojami, daliai pacientų pasitaiko nepageidaujamų reakcijų [142]. Kardiovaskulinės sistemos reakcijos yra dažniausios VA sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika vartojant kombinuotus VA su adrenaliniu preparatus [143].

Vietiniai anestetikai gali sukelti įvairių patogenezinių mechanizmų nepageidaujamas reakcijas. Jos gali būti skirstomos į keturias grupes: toksines, psichogenines, idiosinkrazines ir alergines reakcijas. Toksinės reakcijos išsivysto dėl VA perdozavimo. Odontologijoje toks VA kiekis ir

koncentracija gali būti pasiekta tik jei VA tirpalas suleidžiamas tiesiai į kraujagyslę. Šių reakcijų galima išvengti aspiruojant prieš injekciją, t. y. įdūrus adatą patikrinama, ar neatsiurbiama kraujo. Toksinis vaisto perdozavimas gali pasireikšti ir dėl vaisto sulėtėjusios biotransformacijos, ir eliminacijos, esant kepenų ar inkstų nepakankamumui [144]. Dažnai VA būna derinyje su vazokonstriktoriais, pavyzdžiui, adrenalinu, kurie, sutraukdami kraujagysles, ilgina VA veikimą ir mažina sisteminę absorbciją. Adrenalinai gali sukelti tachikardiją, hipertenziją, traukulius, sąmonės praradimą [140]. Dažnai šie simptomai atsiranda dėl stipraus individualaus atsako ar dėl atsitiktinai į kraujagyslę suleisto vaisto. Odontologijoje vartojama adrenalino koncentracija VA švirkšte yra 12,5 mg/ml, tai 2,5 karto didesnė koncentracija nei VA ampulėse poodinėms injekcijoms. Tai iš dalies gali paaiškinti, kodėl VA sukeltos nepageidaujamos reakcijos dažniau būna atliekant odontologines procedūras [145]. Toksinių reakcijų rizikai sumažinti svarbu saugus vaistų dozavimas ir tinkama injekcijos technika. Po injekcijos atsiradusi vietinė edema (be sisteminių reakcijų) gali būti sukelta metalo jonų (pvz., cinko, vario, nikelio) ir ląstelių, kraujagyslių, nervų pažeidimo dėl toksinio VA poveikio [137].

Autonominės reakcijos dažnai imituoja alergines reakcijas, atsiranda dėl odontologinių ar kitų procedūrų baimės, nerimo [146].

Idiosinkrazinės reakcijos išsivysto dėl vaistų skaldančių fermentų nepakankamumo, jos priklauso nuo vaisto dozės. Kliniškai pasireiškia traukuliais, sutrikusiu kvėpavimu, methemoglobinemija [144, 147].

VA gali sukelti I tipo, nuo IgE priklausomas, ir IV tipo, nuo T limfocitų priklausomas, alergines reakcijas. Nurodytas VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis yra mažiau nei 1 proc. iš visų su VA susijusių nepageidaujamų reakcijų [141, 148]. Alergija VA patvirtinama retai, tačiau vertėtų atlikti alergologinį ištyrimą, jei galima padidėjusio jautrumo reakcija [149]. Anafilaksinių reakcijų nuo VA dažnis yra nuo 1:3 500 iki 1:20 000, mirtingumo dažnis – 3–6 procentai. Klinikinių tyrimų, nagrinėjančių išimtinai vaikų įsijautrinimą VA, šiuo metu, mūsų duomenimis, nėra. Literatūroje aprašyti klinikiniai atvejai, kai vaikams nustatyta alergija VA [150–155].

Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos dažniausiai išsivysto dėl odos sąlyčio su vietiniais vartojamais VA preparatais, bet lokali edema gali būti ir po VA injekcijos [137]. Alerginį kontaktinį dermatitą iš VA dažniausiai sukelia benzokainas [156]. Aprašoma alerginio kontaktinio dermatito atveju dėl antihemorojinių preparatų ir kremų nuo nudegimų, į kurių sudėtį įeina VA, vartojimo. Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos išsivysto ir dėl VA injekcijos, pasireiškia minkštųjų audinių edema, niežtinčiu odos bėrimu injekcijos vietoje [157, 158]. Odos lopo mėginiais nustatčius įsijautrinimą

lidokainui, bet, esant neigiamiems įodiniams mėginiams ir poodiniam provokaciniam mėginiui, lidokainą injekcijoms vartoti galima [159]. Sisteminiai simptomai, tokie kaip generalizuota dilgėlinė, egzeminis dermatitas, MPE ir kiti plataus spektro ne su oda susiję nusiskundimai, nėra būdingi lėto tipo alergijai į VA, todėl juos yra svarbu diferencijuoti nuo spontaninės dilgėlinės ir nealerginių ar alerginių reakcijų į kitus, kartu skiriamus vaistus, panikos atakų, hiperventiliacijos [158]. Vis dėl to literatūroje yra aprašytas vėlyvos dilgėlinės atvejis dėl bupivakaino [160] ir generalizuotos lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos atvejis suleidus lidokaino su adrenalinu [161].

Tiek I, tiek IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijas dažniau sukelia esteriniai VA. Esteriai metabolizuojami iki PABA, kuri pasižymi stipriu alergeniskumu. Skirtingi esteriniai VA gali kryžmiškai reaguoti tarpusavyje. Visuotinai sutariama, kad kryžminių reakcijų tarp esterinių ir amidinių VA nėra, nes jie metabolizmo metu suskyla į skirtingus produktus [137], tačiau yra aprašytas atvejis, kai imuninės reakcijos buvo ir į esterinius, ir į amidinius VA [162]. Amidiniai VA yra mažiau alergeniški ir kryžmiškai tarpusavyje nereaguoja, tačiau aprašyti keli atvejai, kai kryžminės reakcijos pasireiškė ir tarp amidinių VA [154, 163–166].

VA preparatuose esantys konservantai taip pat gali sukelti I ir IV tipo alergines reakcijas. Dažniausiai vartojami konservantai – metilparabenai ir propilparabenai. Jie suskyla iki junginių, savo chemine struktūra panašių į PABA. Parabenai gali sukelti deginimo jausmą injekcijos vietoje. JAV pradėjus vartoti VA preparatus be parabenų, alerginių reakcijų į VA dažnis sumažėjo [137]. Pacientams, alergiškiems parabenams, suleidus esterinių VA, galimos kryžminės reakcijos į PABA. Kiti stiprūs alergenai yra natrio metabisulfitas ir natrio bisulfitas, kurie vartojami kaip antioksidantai VA tirpaluose su adrenalinu. Todėl pacientams, alergiškiems sulfitams, reikia vengti VA su vazokonstriktoriais ne dėl adrenalino, bet dėl sulfitų [167]. Be to, alergines reakcijas gali sukelti latekso baltymai ir taip imituoti alerginę reakciją į VA. Daug odontologų naudojamų priemonių turi latekso. VA švirkštų sudėtyje taip pat yra nedidelis kiekis latekso [168]. Antibiotikai, skiriami profilaktiškai prieš operacinį gydymą, taip pat gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas [169]. Nepageidaujamą vietinių anestetikų poveikį reikėtų diferencijuoti ir nuo Cl esterazės inhibitoriaus nepakankamumo sukeltos angioedemos, kai pacientams atliekamos chirurginės procedūros.

16. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų diagnostika

Svarbu atskirti padidėjusio jautrumo reakcijas vaistams nuo kitų vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų ne tik siekiant išvengti gyvybei pavojingų reakcijų, bet ir mažinti padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams hiperdiagnostiką. Visa svarbi informacija apie įtariamą padidėjusio jautrumo reakciją į vaistą turėtų būti užrašyta paciento medicininėje dokumentacijoje. Alergologinis ištyrimas yra svarbus, nes įrodyta, kad netiksli padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus diagnozė neigiamai veikia paciento sveikatą [170].

Svarbus ir laikas tarp padidėjusio jautrumo reakcijos ir alergologinio ištyrimo, kadangi tai turi įtakos tyrimų rezultatams. Yra duomenų, kad jautrumas vaistui per tam tikrą laiką gali būti prarandamas. Idealu, kai alergologinis ištyrimas atliekamas praėjus 4–6 sav. po visiško padidėjusio jautrumo reakcijos klinikinių simptomų išnykimo [1]. Ilgas laikotarpis tarp reakcijos ir ištyrimo turi reikšmės ir dėl anamnezės tikslumo trūkumo, ji dažnai būna nepatikima, nes galima netiksli chronologija, ne visada aiškiai prisimenamas klinikinis pasireiškimas, vartotas vaistas ar skirtas reakcijos gydymas [8]. Alergologinis ištyrimas dėl buvusių vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų vaikams, kaip ir suaugusiesiems, rekomenduojamas po 1–6 mėn. nuo buvusios reakcijos. Diagnostikos metodai yra tokie patys kaip suaugusiųjų, t. y. anamnezė, odos mėginiai, laboratoriniai tyrimai (jei jie validuoti ir yra galimybė atlikti konkrečiam vaistui) bei provokaciniai mėginiai [6]. Bendrų protokolų tiriant dėl padidėjusio jautrumo reakcijų vaikams nėra [171].

Alergologinio ištyrimo indikacijos ir kontraindikacijos yra tokios pačios vaikams ir suaugusiesiems, jos nurodytos 3 lentelėje. Kai yra nurodytos būklės ir įtariama vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, svarbu pacientą siūsti tirti gydytojui alergologui. Pacientų tyrimas profilaktiškai, anamnezėje nebuvus vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos ar vaisto nevarojus, nerekomenduojamas [1]. Kai kurie pacientai atsisako alergologinio ištyrimo. Literatūros duomenimis, apie 15 proc. pacientų atsisako išsitiirti dėl alergijos penicilinui [86], kai jiems pasiūlomi odos mėginiai, todėl svarbu pacientus informuoti apie alergologinio ištyrimo dėl vaistų alergijos svarbą ir neigiamas nepatvirtintos alergijos pasekmes.

3 lentelė. Indikacijos siūsti pacientą alergologiniam ištyrimui dėl vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų [1, 8]

Siuntimas privalomas	Siuntimas rekomenduojamas	Siuntimas nereikalingas
<p>Kai anamnezėje sunki padidėjusio jautrumo reakcija į bet kokį vaistą, pasireiškusį kaip anafilaksija ar sunki lėto tipo odos reakcija (pvz., DRESS, SJS/TEN, kad būtų patvirtinta sukėlusį priežastis ir pacientas apsaugotas nuo reakcijų ateityje).</p> <p>Kai anamnezėje yra padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą ir įtariami vietiniai ar bendrieji anestetikai.</p> <p>Pacientams, kuriems įtariama padidėjusio jautrumo reakcija į betalaktaminius antibiotikus ir tikėtina, kad šie antibiotikai bus reikalingi ateityje (pvz., splenektomija, pasikartojančios bakterinės infekcijos, imunodeficitinė būklė ir kt.).</p> <p>Pacientams, kuriems patvirtinta ar įtariama padidėjusio jautrumo reakcija į nebetalaktaminius</p>	<p>Pacientams, kuriems įtariama nesunki padidėjusio jautrumo reakcija į betalaktaminius antibiotikus. Nors pacientui tuo metu gali nereikėti gydymo betalaktaminiais antibiotikais, tačiau jie yra vieni iš dažniausiai išrašomų antibiotikų ir tikėtina gali būti paskirti ateityje.</p> <p>Pacientams, kuriems įtariama nesunki padidėjusio jautrumo reakcija į NVNU. Nors pacientui tuo metu gali nereikėti gydymo NVNU, tačiau jie yra vieni iš dažniausiai išrašomų vaistų ir tikėtina gali būti paskirti ateityje.</p>	<p>Simptomai nebūdingi padidėjusio jautrumo reakcijoms į vaistus (pvz., nepageidaujami vaisto poveikiai, tokie kaip gastrointestiniai simptomai vartojant antibiotikus ar dispepsija vartojant aspiriną).</p> <p>Nebūdinga chronologija.</p> <p>Vaistas vartotas po reakcijos ir nebuvo jokių padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų.</p> <p>Reakcijos, atsiradusios nevarojant vaisto.</p> <p>Alternatyvi diagnozė (pvz., herpetinis bėrimas, lėtinė dilgėlinė).</p> <p>Pacientams, kuriems anamnezėje nėra vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos.</p>

Lentelės tęsinys.

antibiotikus (pvz., makrolidus, chinolonus). Pacientams, kuriems įtariama padidėjusio jautrumo reakcija į NVNU ir tikėtina ateityje reikės gydymo šiais vaistais. Dėl kitų vaistų, kai jie reikalingi paciento gydymui.		
---	--	--

Anamnezė

Alergologinis ištyrimas visada turi būti pradedamas nuo išsamios anamnezės, kuri padeda parinkti reikiamus diagnostinius testus ir nuspręsti, ar saugu pacientui pakartotinai skirti vaistą. Jei įmanoma, būtų naudinga peržiūrėti originalų reakcijos į vaistą aprašymą. Renkant anamnezę aiškinamasi apie buvusias reakcijas į vaistą, surenkama informacija apie reakciją sukėlusį vaistą, jo dozę, reakcijos apibūdinimą, jos pradžia ir trukmę [172]:

- Koks vaisto, sukėlusio reakciją, pavadinimas – gana dažnai pacientai negali tiksliai nurodyti šios informacijos. To priežastis gali būti laikas, praėjęs po padidėjusio jautrumo reakcijos, panašiai skambantys vaistų pavadinimai, o, kai anamnezėje buvo kelios padidėjusio jautrumo reakcijos, pacientas gali susipainioti, koks vaistas, kurią reakciją sukėlė.
- Prieš kiek laiko buvo reakcija – laikas, praėjęs po reakcijos, svarbus, nes tam tikriems vaistams, pavyzdžiui, penicilinui, įsijautrinimas gali pranykti.
- Kuri organų sistema (pavyzdžiui, oda, kvėpavimo, virškinimo) buvo pažeista ir kaip pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija – jei buvo odos bėrimai, tai kokie (pavyzdžiui, pūklės, polimorfinis, papulės, pūslės, pleiskanojantis bėrimas). Tiksliai identifikuoti buvusius bėrimų elementus gali padėti pacientui rodomos bėrimų nuotraukos.
- Kuriuo gydymo kurso metu išsivystė reakcija – arba ar simptomai atsirado baigus gydymo kursą.

- Kodėl vaistas buvo paskirtas – ligos, nuo kurios gydoma, simptomai gali būti supainiojami su vaistų sukelta reakcija (pavyzdžiui, krūtinės bėrimas, gydant penicilinu streptokokinį faringitą).
- Ar pacientas vartojo ir kitus vaistus – pavyzdžiui, dėl atsiradusios reakcijos dažnai kaltinami antibiotikai, bet kartu gali būti vartojami NVNU ar kiti vaistai, galintys sukelti reakciją.
- Kaip atsiradusi reakcija buvo gydoma – vien tik įtariamo vaisto vartojimo nutraukimas nurodo lengvesnę reakciją nei gydymas ligoninėje dėl išsivysčiusios reakcijos. Kartais pacientai geriau prisimena reakcijos gydymą nei pačios reakcijos ypatumus.
- Pacientas vartojo tokį patį ar kryžmiškai reaguojantį vaistą anksčiau, nei buvo reakcija, – daugumai alerginių reakcijų reikia laiko sensibilizacijai išsivystyti, ir dažniausiai ankstesnis gydymo kursas būna gerai toleruojamas.
- Pacientas vartojo tokį patį ar panašų vaistą po reakcijos – pavyzdžiui, kai kurie pacientai, nurodantys alergiją penicilinui, teigia gerai toleruojantys gydymą amoksicilinu ar amoksicilinu su klavulano rūgštimi, nežinodami, kad visi šie vaistai yra penicilinai.
- Ar pacientas patyrė panašius kaip buvusi reakcija simptomus, nevartodamas vaistų – dažniausia situacija yra lėtinė pasikartojanti idiopatinė dilgėlinė, kuri gali būti supainiojama su vaistų alergija.
- Ar pacientas turi gretutinę patologiją, galinčią nulėmti padidėjusio jautrumo reakcijas į tam tikrus medikamentus – pavyzdžiui, infekcinė mononukleozė ir gydymas ampicilinu, ŽIV infekcija ir gydymas trimetoprimu su sulfametoksazoliu.

Medikamentinės alergijos diagnostikai palengvinti ir suvienodinti ją Europoje, ENDA (Europos vaistų alergijos tinklas, angl. *European Network of Drug Allergy*) tyrimų grupė sudarė klausimyną, kuris galėtų padėti renkant anamnezę [173]. Salamankos universitete Ispanijoje sukurtas matematinis modelis, padedantis nuspėti padidėjusio jautrumo reakcijos riziką, vertinant duomenis iš anamnezės (lytis, amžius reakcijos metu, kiek vaistų įtariama, greito ar lėto tipo reakcija, po kelių dozių pasireiškė reakcija, ar buvo alergijai būdingų simptomų, kokie vaistai sukėlė reakciją ir laikas, kada pacientas atvyko konsultacijai po reakcijos). Tačiau reikia daugiau klinikinių tyrimų, vertinančių šį modelį [174].

Kai tiriamas vaikas po buvusios vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, skirtingai nuo suaugusiųjų, anamnezė dažniausiai renkama iš tėvų / globėjų, o ne iš padidėjusio jautrumo reakciją patyrusio asmens, todėl anamnezė gali būti ne visai tiksli arba perdėta. Labai naudingos yra

nuotraukos, kuriose matyti buvę bėrimai ar bėrimus (ar kitus simptomus padidėjusio jautrumo reakcijos metu) mačiusio gydytojo aprašymas arba išrašas [6].

Odos mėginiai

Tiriant dėl vaistų alergijos, odos mėginiai yra plačiausiai naudojamas metodas sensibilizacijai nustatyti. Tarptautinių susitarimų, kaip odos mėginiai turėtų būti atliekami ir interpretuojami, nėra. Be to, daugeliui vaistų nėra nurodytų tikslių koncentracijų, tinkamų atlikti odos mėginius [175]. Odos mėginiai apima odos dūrio mėginius (ODM), įodinius mėginius ir odos lopo mėginius (OLM). Skarifikacijos mėginiai yra nestandartizuoti, todėl nerekomenduojami vaistų alergijos diagnostikoje. Odos mėginių nauda, tiriant dėl vaistų sukeltų hematologinių (anemija, trombocitopenija, leukopenija), inkstų (pavyzdžiui, glomerulonefritas), kepenų (pavyzdžiui, hepatitas) padidėjusio jautrumo reakcijų, neįrodyta. Odos mėginiai nenaudingi ir esant autoimuninėms ligoms, pavyzdžiui, sisteminėi raudonajai vilkligei, pūslinei pemfigoidui, paprastajai pūslinei, intersticinei plaučių ligai [176].

ODM ir įodiniai mėginiai su greitu vertinimu naudojami greito tipo vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms diagnozuoti. Tiriant dėl lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, naudojami įodiniai mėginiai su vėlyvu vertinimu ir OLM [177].

Odos mėginiai gali būti atliekami visokio amžiaus pacientams. Atliekant odos mėginius, turėtų būti naudojami validuoti protokolai ir laikomasi gairių [175, 176] rekomendacijų. Odos mėginiai pasižymi vidutiniu ir dideliu jautrumu tiriant dėl greito tipo reakcijų, sukeltų betalaktaminių antibiotikų, anestezijai vartojamų vaistų, heparinų, platinos druskų, jodo kontrastinių medžiagų, o kitiems vaistams jautrumas mažas. Daugumai vaistų, ypač betalaktaminiam antibiotikams, odos mėginių jautrumas didesnis tiriant dėl greito tipo reakcijų, tokių kaip dilgėlinė, anafilaksija, nei dėl lėto tipo reakcijų, pavyzdžiui, MPE [175].

ODM ir įodiniams mėginiams atlikti rekomenduojama naudoti parenterines vaisto formas, geriausiai – intravenines, literatūroje rekomenduojamomis koncentracijomis. Vaistų, kurie įtariama sukėlė sunkias reakcijas ar apie kuriuos trūksta duomenų dėl mėginiams rekomenduojamas jų koncentracijas, rekomenduojama naudoti nedirginančias koncentracijas. Jos gali būti nustatytos skiedžiant vaisto tirpalą ir didinant vaisto koncentraciją tirpale. Ndirginanti vaisto koncentracija turėtų būti patikrinama su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais. Įodiniai mėginiai turi būti atliekami su steriliais tirpalais [175].

Jei vaistas prieinamas tik tabletėmis, kapsulėmis ar vietiškai vartojamas, su juo gali būti atliekami tik ODM ir (ar) OLM. Standartinių protokolų ar duomenų apie optimalią koncentraciją iš peroralinės vaisto formos padarytų tirpalų ODM ir OLM tyrimams nėra. Dažniausiai sugrūsta tabletė ar kapsulės turinys ištirpinami 0,9 proc. natrio chlorido tirpale ir naudojamos maksimalios koncentracijos, kuriomis testai būtų kuo jautresni. Dauguma vaistų prastai tirpsta vandenyje, todėl dažnai naudojamos prisotintos suspensijos. Nėra tiksliai nustatyta, koks tirpiklis optimalus OLM su vaistais. Įprastai naudojamas 0,9 proc. natrio chlorido tirpalas ir vazelinas. Dažniausiai sugrūstos tabletės ar skystas vaistas maišomi su vazelinu 5–30 proc. koncentracijomis [175]. Europos kontaktinio dermatito asociacija (ESCD) rekomenduoja naudoti 20 proc. koncentracijas [178], o ENDA – 30 proc. [176]. Svarbu gerai sumaišyti, kad būtų homogeniška masė. Vaistai gali dirginti odą, todėl svarbu nedirginančią koncentraciją patikrinti su sveika kontroline grupe (idealu, jei ≥ 20 asmenų) [175].

Prieš atliekant odos mėginius, tiriamas pacientas turėtų tam tikrą laiką nevertoti vaistų, galinčių paveikti odos mėginių rezultatus (pvz., antihistaminų vaistų nevertoti 5 dienas iki tyrimo, sisteminių kortikosteroidų, priklausomai nuo dozės ir vartojimo trukmės – 3 dienas – 3 savaites, vietinių kortikosteroidų – 2 savaites mėginio vietoje) [176]. Jei vaistas gali sukelti anafilaksinę reakciją, rekomenduojama, kad pacientui 48 val. būtų neskiriami betaadrenoblokatoriai, nes jie gali trukdyti gydyti anafilaksiją. Be to, pacientas turėtų nesirgti infekcinėmis ligomis, uždegiminėmis ligomis, nekarščiuoti.

Kai naudojamos nedirginančios koncentracijos, odos mėginiai vaistų alergijos diagnostikoje pasižymi gana mažu jautrumu ir dideliu specifiškumu. Odos mėginių su vaistais neigiama prognostinė vertė (NPV) yra maža [176]. Taip yra iš dalies dėl to, kad padidėjusio jautrumo reakcijas dažnai sukelia vaisto metabolitai, o ne pats vaistas, ir dėl to, kad dauguma vaistų yra haptentai, kurie turi susijungti su baltymu, kad taptų alergenais. Todėl neigiami odos mėginiai neatmeta padidėjusio jautrumo vaistams ir, prieš pakartotinai skiriant vaistą, būtinas provokacinis mėginys su vaistu [175]. Kai odos mėginių atlikimo technika tinkama, naudojami tinkamos koncentracijos ir reikiamai paruošti vaistai, teigiami odos mėginiai patvirtina alergiją vaistui. Odos mėginių teigiama prognostinė vertė yra didelė, su betalaktaminiais antibiotikais atliktų odos mėginių teigiama prognostinė vertė vaikams su įtariamu vaistu buvo 99,4 proc. [179]. Kaip ir tiriant su kitais alergenais, odos mėginių su vaistais rezultatai turėtų būti interpretuojami pagal paciento anamnezę ir, kai įmanoma, *in vitro* tyrimais [176].

Odos dūrio mėginiai

ODM naudojami tiriant dėl greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų [175]. Tai saugiausias ir lengviausiai atliekamas mėginys dėl vaistų alergijos, tačiau jis pasižymi tik vidutiniu jautrumu diagnozuojant greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijas [176]. Manoma, kad, tiriant dėl lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, ODM taip pat gali būti atliekami ir vertinami po 24 val. ir gali būti teigiami MPE, AGEP, DRESS atveju [180]. ODM netinka vaistams, kurie pasižymi iritaciniu arba histaminoliberaciniu poveikiu, pavyzdžiui, chinolonams ir opioidams [175].

Atliekant ODM labai nedidelis alergeno kiekis pakliūna į epidermį naudojant vienkartinį lancetą, kuris keičiamas kiekvienam alergenui, duriant per alergeno tirpalo lašą. ODM turėtų būti atliekami taisyklingai, nes nepakankamas dūris gali lemti klaidingai neigiamą rezultatą, o per gilus dūris (atsiradęs kraujavimas) nulemia klaidingai teigiamus rezultatus ir didina sisteminių reakcijų riziką. ODM rezultatai vertinami po 15 min., matuojant pūkšlės skersmenį dviem dimensijomis (ilgiausią pūkšlės vietą ir jai statmeną). ODM yra teigiamas, kai išmatuotų dviejų pūkšlės skersmenų vidurkis yra mažiausiai 3 mm didesnis nei neigiamos kontrolės (fiziologinio tirpalo). Teigiama (su histaminu) ir neigiama (su fiziologiniu tirpalu) kontrolė yra svarbios interpretuojant ODM rezultatus. ODM atliekami dilbio priekinės dalies odoje, bet gali būti atliekami ir ant nugaros, ypač mažiems vaikams. Ant nugaros atliekamiems mėginiams būdinga, kad didžiausias atsakas būna apatiniame nugaros trečdalyje, palyginti su viršutiniu. Vertinant ODM rezultatus, svarbu atsižvelgti į naudotą alergeno ekstraktą, koks lancetas buvo naudotas, kokioje odos vietoje testuota, paciento būklę ir naudotus medikamentus [181].

Įodiniai mėginiai

Įodiniai mėginiai naudojami greito tipo (vertinant po 15–20 min.) ir lėto tipo (vertinant po 24–72 val.) padidėjusio jautrumo reakcijų diagnostikai. Įodinio mėginio metu nedidelis kiekis alergeno suleidžiamas į odą. Yra kelios tarptautinių gairių rekomendacijos, kokį tirpalo kiekį suleisti: EAACI (Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademija) rekomenduoja leisti 0,02–0,05 ml, o ESCD – 0,04 ml. Standartizuojant įodinius mėginius, rekomenduojama leisti 0,02 ml tirpalo, pažymimas vaistas, kuris suleistas. Įodiniai mėginiai atliekami priekiniame dilbio paviršiuje, taikoma neigiama kontrolė, kurios metu atliekamas įodinis mėginys su fiziologiniu tirpalu. Atlikus įodinį mėginį, iš karto išmatuojamas susidariusios papulės dydis.

Vertinama po 20 min., ir įodinis mėginys yra teigiamas, jei pūkslė po 20 min. yra ≥ 3 mm didesnė nei pradinė pūkslė ir aplink susidaro eritema. Siūloma dokumentuoti apibrėžtą pūkslės dydį ant skaidrios lipnios juostelės iš karto, atlikus įodinį mėginį, ir po 15–20 minučių. Vėlyvas įodinių mėginių vertinimas atliekamas po 24 val., jei reikia – 48 val. ir 72 val. Įodinis mėginys yra teigiamas, jei injekcijos vietoje susidarė eriteminė infiltracija nepriklausomai nuo reakcijos dydžio [176, 180].

Įodiniai mėginiai jautresni nei ODM, bet dažniau sukelia iritacines, klaidingai teigiamas reakcijas ir sisteminės reakcijas, dėl jų gali išsivystyti dilgėlinė, nuo IgE priklausoma anafilaksija [176].

Odos lopo mėginiai

OLM naudojami lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijoms diagnozuoti. Jie pasižymi tokiu pačiu arba mažesniu jautrumu nei įodiniai vėlyvo vertinimo mėginiai, yra saugūs ir ypač vertingi, kai vaistas neturi intraveninės formos, reikalingos įodiniam mėginiui [175]. Tik keletas vaistų yra prieinami komerciškai standartizuotais preparatais (*Chemotechnique*, Vellinge, Švedija). Įmant OLM alergenais, padėtas suomiškose kamerosose ant hipoalerginės lipnios juostelės, klijuojamas ant paciento nugaros dviem dienoms, o rezultatai vertinami po 2–3 dienų. OLM klijuojami viršutinėje nugaros dalyje ant švarios nepažeistos odos. Oda turėtų būti neįdegusi (slopinamas mėginių reaktyvumas), netepta vietiniais kortikosteroidais. Prieš klijuojant OLM turėtų būti kliniškai atmestos buvusios greito tipo reakcijos [176].

OLM vertinimas atliekamas po 48 val. ir 72 val., tam tikrais atvejais OLM mėginiai gali būti vertinami ir po 24 val. ar 96 val. ir vėliau. Vertinimas atliekamas pagal Tarptautinės kontaktinio dermatito tyrimo grupės OLM vertinimo kriterijus [176].

Fotolopo mėginiai yra odos lopo mėginių modifikacija. Jie atliekami, kai tiriama dėl fotoalerginių ar fototoksinių reakcijų. Užklijuotas lopo mėginys nuimamas po 1 dienos ir oda veikiama UV (ultravioletine) spinduliuote (5 arba 10 J/cm² UVA). Mėginys vertinamas po 2, 3 ir 4 dienų. [176].

Odos mėginių ypatumai vaikams

Esama tos nuomonės, kad odos mėginiai yra saugūs vaikams [182, 183], sisteminių reakcijų rizika maža (0,3–1,2 proc.), mirčių tarp vaikų atliekant odos mėginius neaprašyta. Tačiau odos mėginiai, ypač įodiniai mėginiai, yra

skausmingi ir daugumos, ypač jaunesnių vaikų, prastai toleruojami. Be to, kadangi vaikų oda yra plonesnė nei suaugusiųjų, odos dirgikliai lengviau pereina per odą, galimos nespecifinės iritacinės reakcijos. Tikrąją odos mėginių naudą vaikams įvertinti sunku, kadangi nėra atlikta pakankamai klinikinių tyrimų. Caubet ir kt. atliktame klinikiniame tyrime [184] odos mėginių jautrumas buvo 66,7 proc., o specifiškumas – 91,5 proc. Ispanijoje atliktame daugiacentriniame tyrime [185] odos mėginių jautrumas su penicilinais buvo mažas (0–20 proc.), o specifiškumas didelis (97–100 proc.). Dėl šių visų priežasčių rekomenduojama rečiau atlikti įodinius mėginius vaikams, tiriamiems dėl padidėjusio jautrumo reakcijų [6]. Yra tyrėjų, rekomenduojančių odos mėginius atlikti tik su įtariamu vaistu tiriant dėl padidėjusio jautrumo betalaktaminiais antibiotikams [179]. Odos mėginiai vaikams yra jautresni tiriant dėl greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, todėl patyrusiems greito tipo padidėjusio jautrumo reakciją turėtų būti atliekami. Rekomenduojama vaikų odos mėginiams naudoti tas pačias vaistų koncentracijas kaip ir suaugusiems [6, 175]. Tiriant dėl lėto tipo reakcijų, odos mėginių jautrumas yra mažesnis [6, 184, 186, 187]. OLM rekomenduojami naudoti tiriant dėl lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų į NVNU ir prieštraukulinius vaistus, bet reikia daugiau klinikinių tyrimų, vertinančių jų diagnostinę vertę [6]. Neigiami odos mėginiai neatmeta alergijos vaistams galimybės, todėl ištyrimą reikia tęsti atliekant provokacinius mėginius [6].

Laboratoriniai tyrimai

Laboratoriniai tyrimai vaikų vaistų alergijai diagnozuoti naudojami taip pat kaip suaugusiems. Dažniausiai atliekami ir labiausiai prieinami yra specifiniai IgE, daugiausia betalaktaminiais antibiotikams, tačiau jie pasižymi mažu jautrumu ir galimi klaidingai teigiami rezultatai, ypač su penicilinu V, ir kai yra didelis bendras IgE kiekis [123]. Įvykus sunkioms anafilaksinėms reakcijoms dėl betalaktaminių antibiotikų ar miorelaksantų vartojimo, kai kurie autoriai prieš atliekant odos mėginius su vaistais rekomenduoja pirmiausia įvertinti specifinius IgE įtariamiems ir su jais kryžmiškai reaguojančiais vaistais. Vaistui specifiniai IgE dažniausiai nustatomi atliekant imunofluorescencinę analizę (*ImmunoCAP*, *ThermoFisher*, Upsala, Švedija), taip pat naudojama ir imunofermentinė analizė (ELISA). Šiam tyrimui paimti kraujo serumo mėginiai, jei reikia, gali būti saugomi ir transportuojami, o analizė gali būti automatizuota, tačiau pats tyrimas pasižymi mažu jautrumu. *In vitro* vaistui specifinių IgE ilgainiui mažėja, todėl tyrimas neturėtų būti atliekamas su krauju, paimtu prieš 3 metus

ir daugiau. Tik nedaugeliui vaistų galima nustatyti specifinius IgE, šiuo metu jie prieinami betalaktaminams antibiotikams, miorelaksantams, chlorheksidinui, chinolonams, biologiniams ir platinos preparatams. Tiriant dėl alergijos betalaktaminams antibiotikams, specifinių IgE jautrumas koreliuoja su klinikinių simptomų sunkumu [188].

Su gydymu vaistais susijusi eozinofilija kraujyje gydytojui dažnai sukelia padidėjusio jautrumo reakcijos įtarimą. Esant izoliuotai eozinofilijai, be jokių kitų simptomų, gydymo koreguoti nereikia. Iš antimikrobinių vaistų besimptomė eozinofilija dažniausiai aprašoma penicilinams, cefalosporinams ir fluorochinolonams. Šie vaistai gali sukelti ir padidėjusio jautrumo reakcijas, todėl, jei nustatoma eozinofilija, reikia atkreipti dėmesį, ar nėra bėrimo ir kitų organų (inkstų, kepenų) pažeidimo [189]. Dauguma pacientų, kuriems vaistai yra sukėlę alerginių reakcijų, neturi eozinofilijos, todėl jei ir nėra eozinofilijos, vaistų alergijos nereikėtų atmesti [172].

Kai pasireiškė anafilaksijos simptomai, ją diagnozuoti gali padėti triptazės kraujyje nustatymas. Triptazės kiekio nustatymas parodo putliųjų ląstelių aktyvavimąsi, kuris būdingas anafilaksijai ir mastocitozei. Tyrimas dažniausiai atliekamas imunofermentinės analizės būdu. Dėl trumpo triptazės skilimo pusperiodžio (90–120 min.) idealu, kai tyrimas atliekamas 30–120 min. nuo simptomų pradžios ir nustatytas kiekis palyginamas su baziniu triptazės kiekiu. Bazinis triptazės kiekis matuojamas praėjus 24 val. po anafilaksijos. Triptazės norma yra iki 11,4 ng/ml. Siūloma, kad kliniškai reikšmingas triptazės kiekio padidėjimas turėtų būti ≥ 20 proc. daugiau nei bazinis kiekis plius $2\mu\text{g/l}$, arba siūloma naudotis tokia formule: $1,2 \times [\text{bazinis triptazės kiekis}] + 2\mu\text{g/l}$. Palyginus triptazės kiekį perioperacinės anafilaksijos metu, didesnis triptazės kiekis buvo tada, kai anafilaksiją sukėlė IgE, o ne nuo IgE nepriklausomi mechanizmai, ir didesnės triptazės reikšmės nustatomos sunkesnių reakcijų metu [188, 190].

Histaminas yra vienas iš svarbiausių mediatorių anafilaksijos metu. Histaminas kraujyje arba histamino metabolitai (N-metilhistaminas ir N-metilimidazolacto rūgštis) šlapime dažniausiai tiriami atliekant imunofermentinę analizę. Dėl trumpo histamino skilimo pusperiodžio (20 min.) kraujo tyrimas turi būti paimamas per 1 val., o šlapimo – per 24 val. nuo simptomų pradžios. Nustatytą histamino kiekį reikia palyginti su baziniu kiekiu. Histamino metabolitų kiekiui šlapime turi įtakos bakterijos virškinimo trakte ir šlapimo takuose bei daug histamino turintis maistas, kurie didina nustatomų metabolitų kiekį [188].

Kiti tyrimai (bazofilų aktyvacijos testas (BAT), limfocitų transformacijos testas (LTT), ELISpot (imunofermentinė analizė, kiekybiškai matuojanti citokinus išskiriančias ląsteles)) dažniau naudojami suaugusiesiems,

moksliniuose tyrimuose, o jų diagnostinė vertė vaikams nėra įvertinta [6, 188]. BAT ir sulfidoleukotrienų atpalaidavimo testas gali būti naudojami, kai specifiniai IgE vaistui neigiami arba neprieinami. Dauguma klinikinių tyrimų naudojant šiuos testus buvo atlikta su betalaktaminiais antibiotikais suaugusiems asmenims, ir nurodytas BAT jautrumas < 60 proc. BAT pasižymi aukštu specifiškumu (> 80 proc.), o rezultatai nepriklauso nuo simptomų sunkumo. BAT atlikimas yra paremtas tėkmės citometrija, kai naudojant įvairius metodus (anti-IgE, CCR3, CRTH2, CD203c) identifikuojami bazofilai ir matuojama jų aktyvacija (CD63 ir CD203c) po stimuliacijos su įtariamu vaistu ar jo metabolitais. Tyrimas turėtų būti atliktas per 3 metus nuo reakcijos, nes *in vitro* ilgaiui mažėja vaistui specifinių IgE. Iki 10–20 proc. pacientų gali būti „neatsakantys“, tai reiškia, kad jų bazofilai neaktyvinami su teigiamos kontrolės ar specifinių vaistų stimulais, todėl jų BAT rezultatai negali būti interpretuojami [188, 190].

LTT gali būti naudojamas lėto tipo padidėjusio jautrumo diagnostikai, tačiau šiuo metu dažniau naudojamas klinikiniuose tyrimuose nei praktikoje. Šio tyrimo principas paremtas efektorinių ląstelių identifikavimu, naudojant tėkmės citometriją, kai matuojama paciento, kuriam buvo vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, vaistui specifinių T limfocitų proliferacija. LTT jautrumas ir specifiškumas priklauso nuo reakcijos klinikinės raiškos ir yra didesnis MPE, fiksuoto medikamentinio bėrimo, AGEP ir DRESS atvejais nei SJS/TEN [188]. Vaikams tyrimas buvo jautresnis ūmioje vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos stadijoje [191].

ELISpot taikymas vaistų alergijos diagnostikoje paremtas citokinų ir kitų T ir B limfocitų produktų kiekybiniu vertinimu periferiniame kraujyje. MPE ir SJS atvejais, ELISpot buvo jautresnis tyrimo metodas nei LTT [6]. Atliekant citokinų nustatymą ir LTT tam pačiam pacientui, tyrimų nauda didėja vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos ūmiu ir remisijos periodu [191].

ŽLA genotipavimas paremtas atvirkštinės sekos specifinių oligonukleotidų polimerazės grandinine reakcija, naudojant DNR iš periferinio kraujo. Siekiant išvengti abakaviro sukeliama padidėjusio jautrumo reakcijų rizikos, rekomenduojama atlikti ŽLA-B*57:01 tyrimą. JAV maisto ir vaistų administracija pacientus, turinčius padidėjusio jautrumo reakcijų riziką, prieš pradėdant gydyti karbamazepinu rekomenduoja tirti ŽLA-B*15:02, o Amerikos reumatologų koledžas rekomenduoja turinčius alopurinolio sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų riziką profilaktiškai tirti ŽLA-B*58:01 [188].

Provokaciniai mėginiai

Provokacinis mėginys su vaistu yra „aukso standartas“ identifikuojant vaistą, sukėlusį padidėjusio jautrumo reakciją [1]. Provokacinių mėginių tikslas – patvirtinti arba paneigti įsijautrinimą vaistui, arba padėti parinkti saugų alternatyvų vaistą, jei įsijautrinimas tam tikram vaistui yra patvirtinamas. Kai kuriose klinikinėse situacijose provokacinis mėginys atliekamas ne su įtariamu, o su saugiu alternatyviu vaistu. Provokacinis mėginys neparodo vaisto sukeltos reakcijos patogenezės ir neatskiria alerginių reakcijų nuo nealerginių (pavyzdžiui, NVNU atveju), todėl svarbu atkreipti dėmesį į paciento individualius veiksnius, pavyzdžiui, genetikos ir metabolizmo ypatumus. Šie mėginiai pasižymi didžiausiu jautrumu, bet gali būti atliekami tik ypatingos priežiūros ir didžiausio saugumo sąlygomis. Dėl šių priežasčių provokaciniai mėginiai atliekami specializuotuose centruose, kur yra reikiama įranga, gaivinimo ir pirmosios pagalbos priemonės bei kvalifikuotas, patyręs personalas, gebantis atlikti provokacinį mėginį su vaistu, atpažinti pirmuosius teigiamos reakcijos požymius ir pasirengęs atlikti gaivinimą, kai yra gyvybei pavojingų reakcijų [1].

Provokacinis mėginys ypač svarbus, kai įtariama alergija NVNU, VA, nebetalaktaminiais antibiotikams ir betalaktaminiais antibiotikams ir kai odos mėginiai neigiami. Provokaciniai mėginiai turėtų būti atliekami po padidėjusio jautrumo reakcijos praėjus mažiausiai 1 mėn. ir, jei įmanoma, naudojant tokį patį vaistą kaip reakcijos metu. Jei įtariamas vaistas, sukėles padidėjusio jautrumo reakciją, yra sudėtinis, kiekviena sudedamoji dalis turėtų būti tirama atskirai. Atskiri provokaciniai mėginiai su aktyviomis sudedamosiomis dalimis ir kitomis vaiste esančiomis medžiagomis atliekami, jei įtariama, kad jos galėjo sukelti padidėjusio jautrumo reakciją [192]. Kartais, kai anamnezė turi tinkamą teigiamą prognostinę vertę, provokacinį mėginį atlikti iš karto su alternatyviu vaistu yra racionaliau (pavyzdžiui, COX-2 inhibitoriai dažniausiai gerai toleruojami pacientų, kuriems pasireiškia kryžminės reakcijos tarp NVNU) [1]. Tokiu atveju provokacinio mėginio metu turi būti pasiekta maksimali vienkartinė terapinė dozė, o tam tikrais atvejais – nustatyta kasdieninė dozė skiriama ilgesnį laiką [192].

Provokaciniai mėginiai gali būti atviri (kai mėginį atliekantis gydytojas ir pacientas ir (ar) jo tėvai / globėjai žino, koks vaistas vartojamas), vienpusiškai slapti placebo kontroliuojami (gydytojas žino, su koku vaistu atliekamas mėginys, tačiau to nežino pacientas ir (ar) jo tėvai / globėjai) ir abipusiškai slapti placebo kontroliuojami (nei gydytojas, nei pacientas nežino, ar mėginys atliekamas su vaistu, ar su placebo). Vienpusiškai ir abipusiškai slapti placebo

kontroliuojami provokaciniai mėginiai su vaistu ypač tinka, kai yra psichologinių aspektų [192].

Vaisto skyrimo būdas mėginio metu priklauso nuo įtariamo vaisto. Vaistą stengiamasi skirti tuo pačiu būdu kaip vaistas buvo vartotas reakcijos metu, tačiau, kai tik įmanoma, pirmiausia pasirenkamas būdas yra peroralinis. Provokacinio mėginio metu pradedama nuo mažos vaisto dozės, kuri laipsniškai didinama. Mėginys nutraukiamas bet kuriuo metu, kai atsiranda padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų. Jei simptomų neatsiranda, mėginys tęsiamas, kol pasiekiami maksimali vienkartinė vaisto dozė, ir pageidaujama, kad mėginio metu iš viso būtų paskiriama dienos dozė. Priklausomai nuo vaisto ir paciento atsako provokacinis mėginys gali būti atliekamas valandas, dienas, o tam tikrais atvejais savaites [192, 193]. Bendrų provokacinių mėginių protokolų nėra [1]. Prieš atliekant provokacinį mėginį visada reikia įvertinti rizikos ir naudos santykį.

Be to, prieš atliekant provokacinį mėginį su vaistu, jis iš organizmo turi būti visiškai eliminuotas. Kad vaistas visiškai eliminuotųsi, turi praeiti bent 5 vaisto pusinės eliminacijos periodai. Padidėjusio jautrumo reakcija turėtų būti praėjusi kliniškai ir pagal laboratorinių tyrimų rezultatus, jei buvo jų pakitimų. Pacientas turėtų nevartoti vaistų, galinčių turėti įtakos mėginio rezultatams. Reikia pažymėti, kad provokacinis mėginys turėtų būti atliekamas ne anksčiau kaip praėjus 4 sav. po buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos [192].

Provokacinių mėginių su vaistais indikacijos ir kontraindikacijos vaikams tokios pačios kaip ir suaugusiesiems [192]. Provokacinių mėginių indikacijas galima suskirstyti į keturias grupes [192]:

1. Atmesti padidėjusį jautrumą vaistams, kai anamnezė netipinė padidėjusiam vaistų jautrumui, ir pacientui pasireiškė nespecifiniai simptomai, pavyzdžiui, vazovagaliniai simptomai po vietinės anestezijos.
2. Parinkti saugų farmakologiškai ir (ar) kitokios struktūros vaistą, kai padidėjęs jautrumas vaistui yra įrodytas, pavyzdžiui, saugių antibiotikų parinkimas betalaktaminiais antibiotikams alergiškam pacientui. Provokacinis mėginys gali būti naudingas ir nerimastingiems pacientams, kurie atsisako vartoti rekomenduojamą vaistą, kol neįrodyta tolerancija.
3. Atmesti kryžmines reakcijas su panašiais vaistais, kai padidėjęs jautrumas yra įrodytas, pavyzdžiui, kryžmines reakcijas su cefalosporiniais penicilinui alergiškam pacientui, arba parinkti alternatyvų NVNU pacientui, alergiškam aspirinui ir sergančiam astma.

4. Patvirtinti vaistų alergijos diagnozę, kai iš anamnezės yra tikėtina reakcija, o kiti alergologiniai mėginiai neigiami, neįtikinami arba neprieinami, pavyzdžiui, dėl gydymo aminopenicilinu atsiradusi MPE, kai kiti alergologiniai mėginiai neigiami.

Provokacinio mėginio kontraindikacijos [1, 192]:

1. Kai anamnezėje buvo sunki ir (ar) nekontroliuojama vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija:
 - a. sunkios odos reakcijos, pavyzdžiui, SJS, TEN, DRESS, vaskulitas, AGEP;
 - b. sisteminės reakcijos, pavyzdžiui, DRESS, bet koks vidaus organų pažeidimas, hematologinės reakcijos;
 - c. anafilaksijos atveju reikia įvertinti naudos ir žalos santykį.
2. Kai mažai tikėtina, kad įtariamas vaistas bus reikalingas ateityje, ir yra keletas struktūriškai skirtingų alternatyvų.
3. Kai pacientas serga sunkia liga arba nėštumo metu (išskyrus atvejus, kai vaistai reikalingi ligai gydyti arba nėštumo ar gimdymo metu).
4. Vaistų sukeltų autoimuninių ligų atvejais.

Nepaisant provokacinio mėginio pranašumų, jis turi ir trūkumų. Pirma, pacientas ir (ar) paciento tėvai / globėjai nenori dar kartą vartoti vaisto, kurį mano esant žalingą sveikatai. Antra, provokaciniai mėginiai neatliekami po buvusių labai sunkių reakcijų į vaistą. Trečia, neigiamas provokacinis mėginys nenurodo vaisto tolerancijos ateityje, o tik tai, kad tyrimo metu nėra padidėjusio jautrumo reakcijos į tirtą vaistą. Kita vertus, provokacinio mėginio neigiama prognostinė vertė yra didelė (> 94–96 proc. su betalaktaminiais antibiotikais, NVNU) [1, 12]. Klaidingai teigiamas provokacinis mėginys gali būti dėl atsiradusių psichologinių simptomų, dėl prieš mėginį buvusių kitų ligų (pavyzdžiui, dilgėlinės), dėl vaistų sukkelto paciento kitos ligos pablogėjimo, dėl savižtaigos ar savęs sužalojimo. Klaidingai neigiamas provokacinis mėginys gali būti dėl paciento vartojamų antialerginių vaistų, mėginį atliekant nėra reakcijos metu buvusių kofaktorių (kiti vartoti vaistai, virusinės infekcijos, fizinis krūvis ir kt.), dėl to, kad mėginys ir (ar) stebėjimas po mėginio per trumpas, dėl per trumpo ar per ilgo laiko po buvusios reakcijos ar dėl per mažos vaisto dozės [192]. Manoma, kad klaidingai neigiamo provokacinio mėginio priežastis gali būti desensibilizacija, tačiau įrodymų literatūroje nėra. Manoma, kad provokacinis mėginys galėtų sukelti ir resensibilizaciją, ypač betalaktaminiais antibiotikams. Keliuose klinikiniuose tyrimuose buvo resensibilizacija po neigiamo provokacinio mėginio (pavyzdžiui, odos mėginiai tapo teigiami). Esant tokiai situacijai viena iš galimybių, kai pacientas patyrė sunkią greito tipo reakciją ir provokacinis mėginys su įtariamu vaistu buvo neigiamas, po

2–4 sav. atlikti mėginį pakartotinai [1]. Dar vienas provokacinių mėginių su vaistais trūkumas yra tas, kad jiems atlikti reikia nemažai laiko ir atitinkamų priemonių bei patyrusio medicinos personalo.

Prieš atliekant provokacinį mėginį, pacientas ir (ar) jo tėvai / globėjai turi būti informuoti apie procedūrą, rizikas, susijusias su provokaciniu mėginiu, ir pasirašyti informuoto sutikimo formą. Į provokacinį mėginį su vaistu turi būti žiūrima kaip į rimtą ir galimai pavojingą diagnostinę procedūrą, todėl jis turi būti atliekamas patyrusių specialistų ir turi būti prieinamos gaivinimo priemonės. Provokacinis mėginys su vaistu gali būti atliekamas ligoninėje arba dienos stacionare. Jei iš anamnezės padidėjusi jautrumo reakcija buvo sunki, pacientą būtina hospitalizuoti [181].

Pacientas, kuriam atliekamas provokacinis mėginys su vaistu, turėtų būti sveikas, jam neturi būti paūmėjusių alerginių ligų ar pasireikšti infekcinės ligos simptomų, kurie galėtų stimuliuoti imuninį atsaką ar veikti kaip padidėjusio jautrumo reakcijos kofaktoriai. Po provokacinio mėginio pacientas turi būti stebimas tol, kol tikimasi, kad gali pasireikšti sunkių reakcijų. Tai priklauso nuo buvusios vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, tiriamo vaisto ir individualios paciento situacijos. Jei mėginio metu išsivysto nesunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, po būklės stabilizavimo rekomenduojama stebėti mažiausiai 2 valandas. Jei buvo sukelta sunki reakcija, pacientą reikia hospitalizuoti ir stebėti dėl bifazinės reakcijos, kuri gali būti mirtina, jei laiku neatpažįstama ir negydoma, tikimybės. Laikantis principo, kad pirmiausia – saugumas, pacientą reikėtų stebėti mažiausiai 24 valandas [192].

Provokacinis mėginys su vaistu yra teigiamas, kai išprovokuojami simptomai, buvę padidėjusio jautrumo reakcijos metu. Visus nusiskundimus ir simptomus, neatsižvelgiant į jų patogenezę, reikia dokumentuoti mėginio protokole, aprašyti reakcijos tipą ir sunkumą, prodromo simptomus, kitimą per tam tikrą laiką, kokia vaisto dozė sukėlė minėtus nusiskundimus ir simptomus, reakcijos gydymą. Visada svarbu objektyvinti mėginio rezultatus ir įvertinti odos pakitimus (padaryti fonuotraumą). Kvėpavimo takų simptomams įvertinti ir objektyvinti yra naudinga atlikti rinomanometriją, pefmetriją, spirometriją, o kardiovaskuliniams simptomams – fiksuoti širdies ir kraujagyslių sistemos parametrus [192]. Jei mėginio metu išsivystė anafilaksija, jai patvirtinti naudingas triptazės kraujyje tyrimas (detaliau aprašytas 16-ame skyriuje).

Teigiamo provokacinio mėginio metu išsivysčiusios reakcijos gydymas priklauso nuo reakcijos tipo ir sunkumo. Pirmiausia reikia nutraukti mėginį ir daugiau neduoti vaisto, po to, įvertinus simptomus ir reakcijos tipą, skiriamas

bendras ir specifinis gydymas. Tačiau svarbu įvertinti ir gydymą skirti tada, kai simptomai gana specifiniai alerginei reakcijai.

Provokacinių mėginių vaikams ypatumai

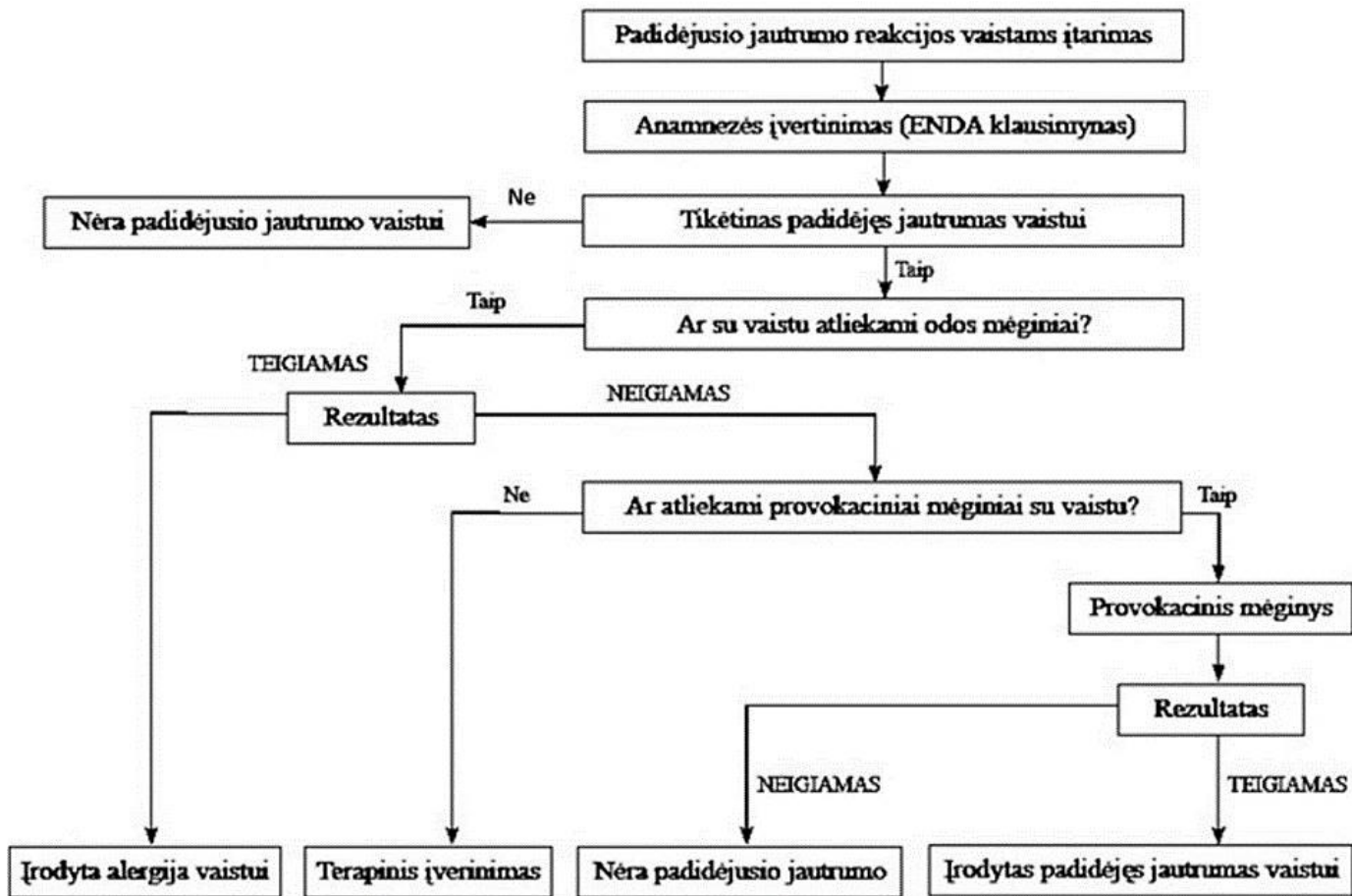
Provokaciniai mėginiai su vaistais (pvz., betalaktaminiais antibiotikais, NVNU) vaikams, patyrusiems padidėjusio jautrumo reakcijas, yra svarbiausi, kadangi dažnai įsijautrinimo vaistui kitu būdu negalima atmesti. Vaikams yra siūloma keletas provokacinių mėginių su vaistais schemų, tačiau dėl optimalaus provokacinio mėginio protokolo vis dar diskutuojama. Pirmiausia kiekvienam vaikui reikia apskaičiuoti terapinę vienkartinę ir dienos dozę pagal vaiko amžių ir (ar) svorį. Dažniausiai rekomenduojama pradėti nuo 1/10 vaisto dozės ir tęsti skiriant pusę ir visą dozę. Kai anamnezėje buvo sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos vaistams, rekomenduojama pradėti nuo mažesnės maksimalios terapinės dozės dalies (1:10 000–1:1000). Provokacinio mėginio metu suminė dozė neturėtų viršyti vaisto dienos dozės. Intervalai tarp vaisto dozių priklauso nuo buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos vaistui ir vaisto, su kuriuo atliekamas provokacinis mėginys. Tarp didėjančių vaisto dozių yra naudojami įvairūs laiko intervalai (nuo 20 min. iki 1 savaitės). Pavyzdžiui, tiriant dėl greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, tinkamiausias intervalas nuo 30 min. iki 2 val., o lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijoms gali būti reikalingi ilgesni intervalai [6]. Manoma, kad užtenka vienos terapinės dozės įsijautrinimui patvirtinti arba paneigti, tačiau galimai padidėjusio jautrumo reakcijų rizikai ateityje sumažinti ir provokacinio mėginio jautrumui padidinti, ypač tiriant dėl buvusių lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, kai kurie autoriai rekomenduoja vaistą terapinėmis dozėmis skirti ilgiau – 3, 5 ar 7 dienas [6, 194–196].

Provokacinių mėginių su vaistais neigiama prognostinė vertė vaikams, kaip ir suaugusiesiems, yra gera [6, 197]. Klinikinių tyrimų duomenimis, provokaciniai mėginiai nebuvo susiję su sunkiomis reakcijomis mėginio metu, kai anamnezėje padidėjusio jautrumo reakcija pasireiškė kaip nesunki MPE ar vėlyva dilgėlinė [183, 198]. Vertinant tai ir kad skausmingus įdinius mėginius atlikti vaikams yra sudėtinga ir jie pasižymi menku jautrumu, siūloma, kad praleidžiant odos mėginius iš karto būtų atliekamas provokacinis mėginys, prižiūrint kvalifikuotam gydytojui alergologui ligoninėje, kai tiriami dėl betalaktaminių antibiotikų sukeltų nesunkių lėto tipo reakcijų (pacientai reakcijos metu turėtų būti apžiūrėti gydytojo, kuris patvirtintų, kad reakcija nėra sunki) [6, 183, 185, 199, 200]. Randomizuotame kontroliniame tyrime, kuriame buvo lygintas nedidelės rizikos pacientų (vaikų ir suaugusiųjų) alergologinis ištyrimas dėl alergijos penicilinams, kai atliekami

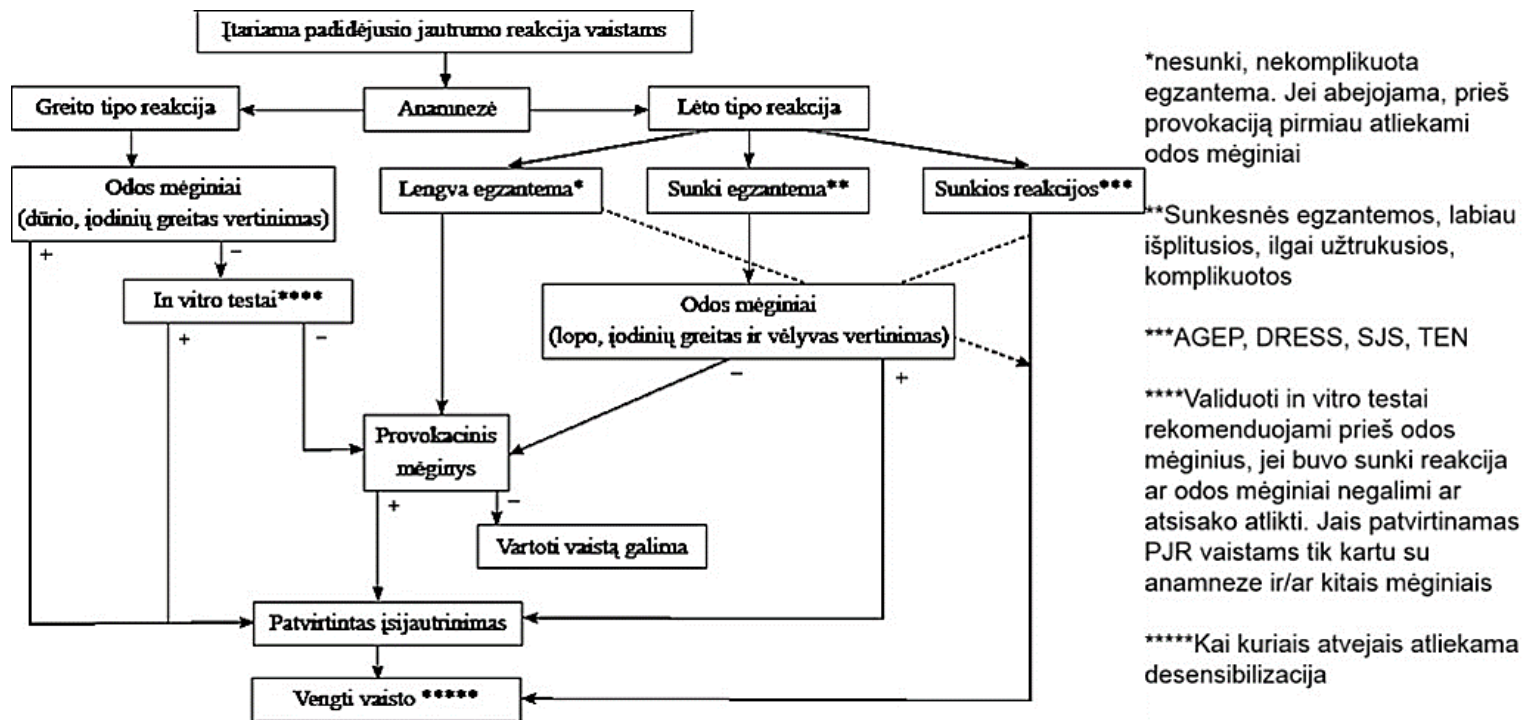
odos mėginiai ir provokaciniai oraliniai mėginiai su amoksicilinu ir tik provokacinis oralinis mėginys su amoksicilinu, prieita prie išvados, kad provokacinis oralinis mėginys mažos rizikos pacientams yra saugi ir efektyvi odos mėginių alternatyva. Palyginti su odos mėginiais, provokacinis mėginys trunka mažiau laiko, yra pigesnis ir gaunama mažiau klaidingai teigiamų rezultatų [201].

Kai kuriems vaikams būtų saugiau prieš provokacinį mėginį atlikti odos mėginius su betalaktaminiais antibiotikais. Odos mėginiai rekomenduojami vaikams, kurie turi gretutinių ligų, lemiančių didesnę anafilaksijos riziką ar galinčių pasunkinti anafilaksiją, pavyzdžiui, sergantiems astma (ypač sunkia ir / arba nekontroliuojama), mastocitoze, taip pat vaikams, turintiems didesnę teigiamų sunkių reakcijų riziką, pavyzdžiui, jei vaikui anamnezėje po amoksicilino pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaksija (su angioedema, ypač gerklų edema, sinkope, hipotenzija ir bronchų spazmu). Odos mėginiai būtų naudingi ir tokiu atveju, kai tėvai nesiryžta iš karto daryti provokacinio oralinio mėginio be odos mėginių, ar kitomis situacijomis, kai yra didesnė rizika, pavyzdžiui, mėginiai atliekami gydymo įstaigoje, kai arti nėra tretinio lygio liginės, arba vaikams, remiantis anamneze, patyrus reakcijų į ne vieną skirtingą betalaktaminį antibiotiką [183].

Tiriant vaiką, patyrusį greito tipo padidėjusio jautrumo reakciją vaistui, rekomenduojama laikytis tokio paties protokolo kaip suaugusiesiems, pavaizduoto 1 paveiksle [1]. Tiriant dėl lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams, rekomenduojama tirti pagal protokolą, pavaizduotą 2 paveiksle [6].



1 paveikslas. Vaikų ištyrimo dėl greito tipo vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų protokolą [1]



2 paveikslas. Vaikų ištyrimo dėl vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų protokolai [6]

17. Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų valdymas

Efektyviausia vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų valdymo strategija yra įtariamo vaisto nutraukimas ir vengimas. Kai įmanoma, vaistas keičiamas nepanašios cheminės struktūros alternatyviu vaistu. Šiuo atveju svarbu atkreipti dėmesį į galimas kryžmines reakcijas tarp vaistų [5].

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos metu dažniausiai taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas, pavyzdžiui, vietiniai kortikosteroidai ir peroraliniai antihistamininiai vaistai, kurie gali palengvinti odos simptomus. Anafilaksijos metu pirmiausia pasirenkama gydyti adrenalinu, leidžiamu į raumenis šlaunies lateralinėje pusėje. Sunkioms sisteminėms reakcijoms gydyti vartojami sisteminiai kortikosteroidai, tačiau, gydant anafilaksiją, jie niekada negali būti skiriami vietoje arba pirma adrenalino. Sunkios vaistų sukeltos reakcijos, tokios kaip SJS/TEN, gydomos intensyvios terapijos arba nudegimų skyriuje [5].

Vaistų vengimas, išsivysčius vaistų sukeltai padidėjusio jautrumo reakcijai

Kai pacientas, patyręs vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją, kreipiasi į sveikatos priežiūros specialistą, standartinė procedūra, tinkama daugumai pacientų, yra nutraukti įtariamo vaisto, galimai sukėlusio padidėjusio jautrumo reakciją, vartojimą ir, jei reikalingas tam tikros patologijos tolesnis gydymas, paskirti kryžmiškai nereaguojantį alternatyvų vaistą [202].

Jei pacientas vartojo ne vieną vaistą, labai svarbu nuspręsti, kuriuos vaistus nutraukti, o kuriuos palikti, nes dažnai alternatyvūs vaistai nėra tokie veiksmingi ir (ar) turi didesnę riziką nepageidaujamiems poveikiams išsivystyti. Atsakant į šį klausimą, labai svarbi chronologija. Mažai tikėtina, kad vaistai, kurie vartoti mėnesius, sukeltų naują alerginę reakciją. Būdingas tam tikras laikas tarp vaisto vartojimo pradžios ir pirmųjų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų išsivystymo. Šios taisyklės išimtis yra AKFI sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, pavyzdžiui, angioedema, kurios gali išsivystyti po mėnesių ar net metų nuo vartojimo pradžios. Kita išimtis – kai vaisto vartojimas nutraukiamas, o po kurio laiko vėl atnaujinamas, tai teoriškai gali sukelti naują sensibilizaciją ir reakciją, skiriant pakartotinai. Kitais atvejais, vaistas, sukėlęs anafilaksiją, dažniausiai būna tas, kuris skirtas per 1 val., kartais (ypač NVNU atvejais) per 6 val. iki reakcijos [1, 8]. Pasikartojantis fiksuotas medikamentinis bėrimas atsiranda per 30 min. – 6 val. po įtariamo vaisto vartojimo. Lėto tipo vaistų sukeltos egzantemos

prasideda daugiau nei po 6 val., dažniausiai apie 10-ą dieną po pradinės sensibilizacijos, arba po 2–3 dienų vaistą vartojant pakartotinai. Kai pacientai vartoja daug vaistų, svarbu pažymėti visų vaistų vartojimo datas ir periodus per paskutines kelias savaites (iki 8 savaitių DRESS atveju), kad būtų galima įvertinti galimus reakcijos kaltininkus. Įprastai reikia nutraukti tik tų vaistų, kurie vartoti tam tikrą laiką iki reakcijos pagal reakcijos tipą, vartojimą. Kai pacientas reaguoja į keletą skirtingų vaistų, duotų iš eilės, svarbu turėti omenyje, kad net po vaisto nutraukimo gali būti egzantemos pablogėjimas. Pavyzdžiui, kai po 10 dienų nuo ampicilino vartojimo pradžios išsivystė MPE ir pablogėjo pakeitus gydymą į klindamiciną ir azitromiciną, labiausiai tikėtina, kad bėrimą sukėlė tik ampicilinas, o ne naujos padidėjusio jautrumo reakcijos į kitus vaistus [8].

Kitas svarbus žingsnis nustatant paciento vartojamų vaistų riziką išsivysčius padidėjusio jautrumo reakcijai yra įvertinti vaistus kaip galimų specifinių alerginių reakcijų sukėlėjus. Pavyzdžiui, jei įtariama, kad išsivystė vaistų sukeltas bėrimas, o savaitė iki prasidedant bėrimui pacientas pradėjo vartoti amoksiciliną, tiroksiną ir propranololį, iš šių vaistų ampicilinas yra labiausiai tikėtinas kaip reakcijos provokatorius ir jo vartojimas turėtų būti nutrauktas, o kitų vaistų minimalią reakcijos sukėlimo riziką atsveria vaistų tęsimo poreikis medicininei būklei gydyti. Vaistų sukeltą MPE dažniausiai provokuoja aminopenicilinai (ampicilinas, amoksicilinas), po jų – cefaloporinai, sulfonamidiniai antibiotikai, makrolidai, alopurinolis ir antiepilepsiniai vaistai. Dilgėlinę ir anafilaksiją dažniausiai sukelia NVNU, penicilinai, cefalosporinai, miorelaksantai, jodo kontrastinės medžiagos ir protonų siurblio inhibitoriai [8].

Alternatyvūs vaistai, išsivysčius vaistų sukeltai padidėjusio jautrumo reakcijai

Jei įtariamo vaisto vartojimas nutraukiamas, tačiau reikalingas tolesnis medikamentinis gydymas, turėtų būti skiriami alternatyvūs, minimaliai ar visai nedidinantys padidėjusio jautrumo reakcijos rizikos, vaistai. Kad pavyktų tai pasiekti, turi būti vengiama vaistų, turinčių tokią pačią ar panašią cheminę struktūrą [1].

Kryžminės reakcijos tarp vaistų išsivysto dėl vaistų cheminės struktūros panašumų ir yra būdingos betalaktaminiams antibiotikams, NVNU, jodo kontrastinėms medžiagoms ir miorelaksantams. Taip pat svarstoma, ar antibakteriniai sulfonamidai kryžmiškai reaguoja su kitais sulfonamidais. Tais atvejais, kai reikalingas medikamentinis gydymas (išskyrus DRESS atveju, kai imuninės sistemos pokyčiai gali lemti įsijautrinimą kitiems, mažiau

panašiams vaistams), paskirti skirtingos grupės vaistai nepadidina padidėjusio jautrumo reakcijos rizikos. Pavyzdžiui, pacientas, alergiškas betalaktaminiams antibiotikams, gali būti gydomas nebetalaktaminiais antibiotikais [8].

Pacientai, kuriems įsijautrinant NVNU dalyvauja imunologiniai mechanizmai, turėtų vengti įtariamo ir į jį struktūriškai panašių vaistų, o turinčius kitokią cheminę struktūrą NVNU vartoti galėtų. Tačiau dažniausiai įsijautrinimas NVNU vyksta ne per imunologinius mechanizmus, todėl vystosi kryžminės reakcijos tarp COX-1 inhibitorių ir pirazolonų (metamizolio, propifenazono) [133]. Taigi, jei pacientui, kuriam dėl acetilsalicilo rūgšties vystosi dilgėlinė, reikia NVNU, tikėtina, kad jis reaguos ir į kitus NVNU, pavyzdžiui, ibuprofeną. Jei pacientui po buvusios reakcijos į NVNU COX-1 inhibitorių reikia skubaus nuskausminimo ir alergologinis ištyrimas dar neatliktas, tikėtina, kad dėl skirtingos cheminės struktūros jis toleruos opioidinius analgetikus. Taip pat dauguma toleruoja COX-2 inhibitorius, todėl skubių situacijų atvejais jie gali būti svarstomi kaip alternatyvūs vaistai [8]. Tačiau neūmiu periodu rekomenduojamas alergologinis ištyrimas, padedantis parinkti saugų NVNU. Dauguma vaikų, kuriems pasireiškia kryžminės padidėjusio jautrumo reakcijos tarp NVNU, kaip alternatyvų vaistą karščiavimui gydyti gerai toleruoja nedideles (antipiretines) paracetamolio dozes. Tiems, kurie netoleruoja paracetamolio, padidėjusiai kūno temperatūrai mažinti reikėtų taikyti fizines priemones – maudyti drungname vandenyje, mažinti aplinkos temperatūrą, palaikyti hidrataciją su atvėsintais skysčiais. Daugumai tokių pacientų saugūs ir COX-2 inhibitoriai, tačiau mažiems vaikams COX-2 inhibitorių vartojimas yra nepatvirtintas, ir tik kelios šalys turi tinkamą tokio amžiaus vaikams vaisto formą. Uždegimui gydyti vaikams vietoj NVNU gali būti vartojami kortikosteroidai kartu papildomai fizioterapija ar akupunktūra. Nors joks specifinis COX-2 inhibitorius nėra patvirtintas uždegimui gydyti jaunesniems nei 12 metų vaikams, jie naudojami dažnai ne pagal indikacijas ir atrodo saugūs vaikų reumatinėms ligoms gydyti [129].

Gydymas tuo pačiu vaistu, išsivysčius odos bėrimui

Kai lėto tipo nesunkus ar vidutinio sunkumo vaisto sukeltas odos bėrimas yra be sisteminių simptomų ir įtariamas vaistas, kuris yra reikalingas gydymui, kartais taikoma taktika, kai įtariamam vaistui gydoma toliau (angl. „*Treating-through*“) [203]. Pirmasis klinikinis tyrimas [204], kuriame naudota ši gydymo strategija, vertino 18 pacientų, kuriems buvo MPE gydymo antibiotikais metu, išėitis. 12-ai pacientų bėrimas pagerėjo ar praėjo,

nors buvo tęstas gydymas tais pačiais antibiotikais, dviem pacientams gydymą reikėjo keisti, nes labai padidėjo kepenų fermentų reikšmės praėjus 4 dienoms nuo gydymo tuo pačiu antibiotiku tęsimo, vienam pacientui, gydomam cefuroksimu ir klindamicinu, reikėjo nutraukti gydymą klindamicinu, nes MPE progresavo, o trims pacientams gydymą reikėjo keisti dėl nepakankamo efektyvumo. Literatūroje aprašyta klinikinių atvejų apie gydymo strategijas, kai vaistas nenutraukiamas, o tęsiamas išsivysčius bėrimui, taikymą su prasugreliu [205], klopidogreliu [206] ir literatūros apžvalga apie gydymo tęsimą su klopidogreliu [207]. Literatūroje pavyko rasti tik vieną klinikinį atvejį, kai ši gydymo taktika buvo taikoma vaikui. Aprašytas klinikinis atvejis, kai vaiko, sergančio ŽIV infekcija, išsivysčius bėrimui ir karščiavimui, gydymas buvo tęsiamas su kotrimoksazoliu, kartu skiriama antihistamininių vaistų [208].

Kai išsivysto odos bėrimas, sprendimas gydyti toliau tuo pačiu vaistu turi būti priimamas įvertinus naudos ir žalos santykį, reakcijos sunkumą, gydomos ligos sunkumą ir galimą alternatyvų vaistą. Apie sprendimą gydyti toliau tuo pačiu vaistu būtina informuoti pacientą ir labai atidžiai stebėti jo būklę, geriausiai ligoninėje [203].

Desensibilizacija

Jei vaistas, kuriam pacientas alergiškas, yra reikalingas, galima atlikti desensibilizaciją. Desensibilizacija – laikina būklė, kai pacientas, alergiškas tam tikram vaistui, toleruoja jį be nepageidaujamų reakcijų. Desensibilizacijos metu tolerancija išlaikoma tik tol, kol pacientas vartoja vaistą (3–4 pusinės vaisto eliminacijos pusperiodžius). Desensibilizuojant vaistas skiriamas kas 15–30 min. laipsniškai didėjančiomis dozėmis, kol pasiekama terapinė dozė. Ši procedūra atliekama monitoruojant gyvybines funkcijas, personalas turi mokėti atpažinti ir gydyti anafilaksiją. Desensibilizacijos metu vaistas turėtų būti skiriamas reguliariai (bent kartą per dieną). Jei desensibilizacija nutraukiama ir vaisto paskiriama standartine doze, vėl gali pasireikšti vaisto sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos. Jei vaistas skiriamas kursais, prieš kiekvieną jų reikia atlikti desensibilizaciją. Desensibilizacija atliekama ne tik tiems pacientams, kuriems įrodytos (ar įtariamos) padidėjusio jautrumo reakcijos, priklausomos nuo IgE, bet ir tiems, kurių reakcijos nepriklauso nuo IgE. Pagal daugumą desensibilizacijos protokolų, pakanka vienos dienos hospitalizacijos ligoninėje, tačiau kai kuriems pacientams reikia lėtesnių, kelias dienas trunkančių desensibilizacijos schemų, kad būtų pasiekta vaisto tolerancija. Todėl, manoma, kad desensibilizacijos protokolus reikėtų

pritaikyti konkrečiam pacientui ir vieno, kuris tiktų visose situacijose, nėra [209].

Desensibilizacijos indikacijos ir kontraindikacijos yra tokios pačios vaikams ir suaugusiesiems. Desensibilizacija atliekama, kai nėra alternatyvaus vaisto, kai vaistas yra efektyvesnis nei galimos alternatyvos, jei nėra gretutinių paciento ligų, didinančių riziką desensibilizacijos metu, ir kai padidėjusio jautrumo reakcija nebuvo sunki ar pavojinga gyvybei, pavyzdžiui, vaskulitas, pūslinė reakcija (SJS/TEN, DRESS) [209]. Tačiau literatūroje yra aprašyta atvejų, kai desensibilizacija buvo atlikta SJS/TEN [210] ir DRESS [211] patyrusiems vaikams. Desensibilizacija taip pat kontraindikuojama, kai pasireiškė II ir III tipo vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, nes antigeno ir antikūno sąveika gali nulemti komplemento sistemos aktyvaciją. Visada prieš atliekant kiekvieną procedūrą reikia apsvarstyti naudos ir žalos santykį. Gydytojai ir pacientai (pacientų tėvai / globėjai) turi žinoti, kad desensibilizacija susijusi su ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos rizika procedūros metu [209].

Tyrinėjant desensibilizacijos vaikams ypatumus, atlikti keli klinikiniai tyrimai, po kurių rekomenduota, kad suaugusiųjų protokolai galėtų būti taikomi vaikams. Vaikų desensibilizacijos protokolai nuo suaugusiųjų skiriasi tik kumuliacine vaisto doze, kuri turėtų būti dienos vaisto dozė, vartojama adekvačiam gydymui [209].

Informacija pacientui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams

Siekiant išvengti atsitiktinio įtariamo vaisto paskyrimo ir vartojimo ateityje, svarbu pacientui pateikti dokumentus, kuriuose tiksliai dokumentuota padidėjusio jautrumo reakcija ir nurodytas įtariamas vaistas. Svarbu, kad pacientai turėtų rašytinę informaciją, pavyzdžiui, išrašą [8, 212]. Po viso alergologinio ištyrimo pacientui gali būti išduotas vaistų alergijos pasas [212]. Visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie pacientui skiria vaistus, turėtų būti informuoti, kurio vaisto ar vaistų grupės vengti, kokios reakcijos į vaistą buvo paciento anamnezėje, koks ištyrimas atliktas ir kokie jo rezultatai. Pacientas ir jo šeimos nariai ar globėjai taip pat turėtų žinoti, kokio vaisto ar vaistų grupės vengti, be to, jie kiekvienam vaistus išrašančiam gydytojui, prieš paskiriant vaistus, turėtų pateikti rašytinę informaciją apie buvusią reakciją ir vengtiną vaistą ar vaistus. Todėl pacientai turėtų visada su savimi turėti šią informaciją ir pateikti visiems sveikatos priežiūros specialistams. Dėl prastos padidėjusio jautrumo į vaistus dokumentacijos dažnai padaroma klaidų skiriant vaistus [8, 212].

Praėjus ūmiam padidėjusio jautrumo reakcijos periodui, svarbu pacientą nusiųsti alergologiniam ištyrimui. Jei alergija vaistui nepatvirtinama, svarbu nepamiršti atnaujinti duomenis visoje medicininėje dokumentacijoje ir vaistą vartoti pagal alergologų rekomendacijas.

Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Vaistų sukeltomis padidėjusio jautrumo reakcijomis vadinamos vaistų sukeltos reakcijos, kurios kliniškai panašios į alergines, o vaistų alergija – tai imunologinių mechanizmų sukeltas nepageidaujamas vaistų poveikis (dalyvaujant specifiniams IgE ar sensibilizuotiems T limfocitams). Reakcijos į vaistus, kurių metu dalyvauja imunologiniai mechanizmai, klasifikuojamos pagal Gell ir Coombs padidėjusio jautrumo reakcijų klasifikaciją į keturis tipus, kiekvieno tipo reakcijos metu dalyvauja skirtingi imuninės sistemos efektoriai ir mediatoriai. Padidėjusio jautrumo reakcijas galima susiskirstyti ir pagal vaisto veikimo būdą, kai vaistas veikia kaip haptenas, ir pagal p-i koncepciją. Pagal pasireiškimo laiką vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos skirstomos į greito ir lėto tipo.

Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymo rizikos veiksniai susiję su paciento (pvz., amžius, lytis, genetinis polimorfizmas, tam tikros virusinės infekcijos) ir vaisto (pvz., vartojimo dažnis, skyrimo būdas, molekulinė masė) ypatumais. Infekcinės ligos, ypač virusinės infekcijos, kurios dažnos vaikams, gali būti vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų rizikos veiksnys, veikti kaip kofaktorius ir yra svarbios diferencinėje diagnostikoje, nes infekcijų sukelti bėrimai gali imituoti padidėjusio jautrumo reakciją į vaistą.

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali reikštis labai įvairiai. Dažniausiai jos pasireiškia simptomais odoje, tačiau gali būti pažeistos ir kitos organų sistemos. Vaikams vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos dažniausiai pasireiškia kaip MPE ir dilgėlinė. Rečiau būna fiksuotas medikamentinis bėrimas, anafilaksija, AGEP, SJS/TEN, DRESS.

Iš visų vaistų betalaktaminiai antibiotikai dažniausiai sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams. Iš betalaktaminių antibiotikų padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams dažniausiai sukelia penicilinai (iš jų – amoksicilinas vienas ar kartu su klavulano rūgštimi), antroje vietoje – trečios kartos cefalosporinai. Dažna problema, kad nurodoma alergija penicilinui ar kitam antibiotikui be jokio alergologinio ištyrimo, tačiau 90 proc. ar daugiau nurodančiųjų alergiją penicilinui gali toleruoti penicilino grupės antibiotikus. Esant nurodytai alergijai penicilinams skiriami alternatyvūs antibiotikai, o tai lemia didėjančią rezistentyvumą antibiotikams, dažnesnę *Clostridium difficile*

infekciją, ilgesnį gydymą ligoninėje, dažnesnį gydymą intensyvios terapijos skyriuje, dažnesnę pakartotinę hospitalizaciją ir didesnę mirtingumą, be to, alergijos penicilinui etiketė lemia ir didesnes finansines išlaidas. Galimos penicilinų tarpusavyje, penicilinų ir cefalosporinų bei cefalosporinų tarpusavyje kryžminės reakcijos, kurios priklauso nuo vaisto cheminės struktūros panašumų.

Po betalaktaminių antibiotikų antroje vietoje (kai kurių tyrimų duomenimis – pirmoje vietoje) pagal nurodomą padidėjusio jautrumo reakcijų dažnį yra NVNU. NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali būti dėl imuninių ir neimuninių mechanizmų, pacientai atitinkamai gali selektyviai reaguoti į vieną NVNU ar kryžmiškai į kelis. Vaikams įsijautrinimas NVNU retesnis nei suaugusiems, o atopija yra vaikų ir suaugusiųjų įsijautrinimui NVNU rizikos veiksnys. Lėtinė dilgėlinė, įsijautrinimas inhaliaciniais alergenais ir alerginis rinokonjunktyvitas yra nepriklausomi rizikos veiksniai vaikų įsijautrinimui NVNU, tačiau daugumai vaikų nurodomos padidėjusio jautrumo reakcijos NVNU nėra dėl alergijos.

Vietiniai anestetikai gali sukelti įvairių patogenezinių mechanizmų nepageidaujamas reakcijas. Jos skirstomos į keturias grupes: toksines, psichogenines, idiosinkrazines ir alergines reakcijas. Nurodytas VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis yra mažiau nei 1 proc. iš visų su VA susijusių nepageidaujamų reakcijų. Alergija VA patvirtinama retai, tačiau vertėtų atlikti alergologinį ištyrimą, jei galima padidėjusio jautrumo reakcija.

Vaikų ir suaugusiųjų alergologinio ištyrimo indikacijos ir kontraindikacijos yra tokios pačios. Ištyrimą rekomenduojama atlikti praėjus 4–6 sav. po visiško padidėjusio jautrumo reakcijos klinikinių simptomų išnykimo. Alergologinis ištyrimas visada turi būti pradedamas nuo išsamios anamnezės, kuri padeda parinkti reikiamus diagnostinius testus ir nuspręsti, ar saugu pacientui pakartotinai skirti vaistą. Odos mėginiai su vaistu yra plačiausiai naudojamas metodas sensibilizacijai nustatyti, juos galima atlikti bet kokio amžiaus pacientams. ODM ir greito vertinimo įodiniai mėginiai naudojami greito tipo vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms diagnozuoti. Tiriant dėl lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, naudojami vėlyvo vertinimo įodiniai mėginiai ir OLM. Vaikams rekomenduojama rečiau atlikti įodinius mėginius. Odos mėginiai vaikams yra jautresni tiriant dėl greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, todėl, patyrusiems greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, odos mėginiai turėtų būti atliekami, bet tiriant dėl lėto tipo reakcijų, jų jautrumas yra mažesnis. Neigiami odos mėginiai neatmeta alergijos vaistams galimybės, todėl ištyrimą reikia tęsti atliekant provokacinius mėginius. Provokacinis mėginys su vaistu yra „aukso standartas“ identifikuojant vaistą, sukėlusį padidėjusio jautrumo reakciją, jo tikslas – patvirtinti arba paneigti

įsijautrinimą vaistui arba padėti parinkti saugų alternatyvų vaistą, jei įsijautrinimas tam tikram vaistui yra patvirtinamas. Provokacinių mėginių su vaistais indikacijos ir kontraindikacijos vaikams tokios pačios kaip ir suaugusiesiems. Provokaciniai mėginiai su vaistais vaikams, patyrusiems vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, yra svarbiausi, kadangi dažnai įsijautrinimas vaistui kitu būdu negali būti atmestas. Tiriant vaikus po nesunkių lėto tipo vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų siūloma praleisti odos mėginius iš karto atlikti provokacinį mėginį prižiūrint kvalifikuotam gydytojui alergologui ligoninėje. Iš laboratorinių tyrimų dažniausiai atliekami ir labiausiai prieinami yra specifiniai IgE, daugiausia betalaktaminiams antibiotikams. Anafilaksijos atveju rekomenduojama tirti triptazę kraujyje. Kitų galimų tyrimų (BAT, LTT, ELISPOT) diagnostinė vertė vaikams nėra iki galo įvertinta.

Kai įvyko vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, svarbu nutraukti įtariamą ją sukėlusį vaistą ir vengti jo ateityje. Kai įmanoma, vaistas keičiamas nepanašios cheminės struktūros alternatyviu vaistu, atsižvelgiant į tai, kad nebūtų kryžminių reakcijų tarp vaistų. Kitas pasirinkimas – desensibilizacija, kuri atliekama specifinėse situacijose. Desensibilizacija yra laikina būklė, kai pacientas, alergiškas tam tikram vaistui, toleruoja jį be nepageidaujamų reakcijų.

Siekiant sumažinti vaistų alergijos hiperdiagnostikos ir nepakankamos diagnostikos dažnį vaikams, svarbu siūsti pacientą alergologiniam ištyrimui, jo metu diagnozė patikslinama ir alergija vaistui patvirtinama arba paneigiama.

TYRIMO METODAI

Disertacijoje pateikiamas prospektyvus stebėjimo tyrimas, atliktas 2015–2020 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinikoje. Atliekant tyrimą pirmiausia buvo atlikta ambulatorinės sveikatos priežiūros specialistų (šeimos gydytojų ir pediatrų), teikiančių pirminės sveikatos priežiūros paslaugas vaikams, apklausa įvairiuose Lietuvos miestuose. Vaikai, kuriems įtarta medikamentinė alergija, buvo tiriami Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centre nuo 2015 m. gruodžio 8 d. iki 2020 m. kovo 1 d. Tyrimas buvo nekomercinis, tiriamieji ir tyrėjai, dalyvaujantys tyrime, neturėjo finansinės naudos.

Etikos aspektai

Biomedicininis tyrimas „Medikamentinė alergija vaikų amžiuje“ atliktas gavus Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto 2015 m. gruodžio 8 d. leidimą Nr. 158200-15-823-334 (1 priedas).

Prieš vaikus įtraukiant į tyrimą tėvams / globėjams buvo išsamiai paaiškintas tyrimo tikslas ir eiga. Sutikusių dalyvauti tėvų / globėjų buvo prašoma pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą. Atskirai rašytinė informacija apie atliekamą biomedicininį tyrimą buvo suteikiama 8–11 metų vaikams, o 12–18 metų vaikų taip pat buvo prašoma pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą. Jei buvo atsisakyta dalyvauti tyrime, vaikai į tyrimą nebuvo įtraukiami.

Anoniminei anketinei apklausai Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas nebuvo reikalingas. Į anketos klausimus ambulatorinės sveikatos priežiūros gydytojai atsakė savanoriškai.

18. Žinios apie vaikų medikamentinę alergiją pirminės sveikatos priežiūros grandyje

Tyrimo imtis ir tiriamųjų atranka

Klausimyną apie medikamentinę alergiją iš viso užpildė 195 pirminės sveikatos priežiūros gydytojai. Klausimynai buvo išdalinti arba nuorodos į internete esančią apklausą išsiųstos didesniai skaičiui gydytojų, tačiau ne visi sutiko atsakyti į klausimus arba negražino išdalintų anketų. Sunku įvertinti, kiek tiksliai gydytojų (šeimos gydytojų ir pediatrų) teikia pirminės sveikatos priežiūros paslaugas vaikams. Lietuvos statistikos departamento duomenimis, 2014–2018 metais Lietuvoje buvo apie 2 000 šeimos gydytojų, tačiau ne visi savo praktikoje teikia paslaugas vaikams. Be to, pirminės sveikatos priežiūros įstaigose dirba ir gydytojai pediatrai, kurių oficialaus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje dirbančiųjų skaičiaus rasti nepavyko.

Į tyrimą įtraukti šeimos gydytojai ir pediatrai, kurie dirba pirminės sveikatos priežiūros įstaigose ir teikia paslaugas vaikams. Tie gydytojai, kurių apylinkėse yra tik suaugę (nuo 18 metų) pacientai, į tyrimą neįtraukti.

Duomenų rinkimas

Anketa apie vaikų medikamentinę alergiją buvo dalijama arba siunčiamos nuorodos į apklausą internetinėje platformoje www.apklausa.lt įvairiose Lietuvos vietose pirminės sveikatos priežiūros įstaigose dirbantiems

gydytojams (šeimos gydytojams ir pediatrams), kurie savo apylinkėse turi vaikų. Gydytojai buvo apklausiami nuo 2015 m. gruodžio mėn. iki 2016 m. gruodžio mėn.

Duomenys buvo renkami iš gydytojų savarankiškai užpildytų anketų, kurios buvo pateikiamos popierine arba elektronine forma. Anketa buvo pildoma tik vienu iš šių būdų. Prieš prašant pildyti anketą respondentams buvo paaiškintas tyrimo tikslas. Anketa buvo pildoma savanoriškai ir anonimiškai, todėl duomenys nebuvo išskaidomi pagal respondentų darbo vietą, instituciją, specialybę ir kitus asmeninius parametrus.

Tiriamosios grupės charakteristika

Į anketos klausimus atsakė 195 pirminės sveikatos priežiūros gydytojai, dirbantys įvairiose Lietuvos vietose: Vilniuje, Kaune, Klaipėdoje, Šiauliuose, Panevėžyje, Kuršėnuose, Kretingoje, Prienuose, Vilkaviškyje, Marijampolėje, Elektrėnuose, Joniškyje.

Respondentai vidutiniškai savo apylinkėse turėjo 488 ± 337 (2 – 1000) vaikus. Iš viso respondentų apylinkėse buvo 95 116 vaikų.

Tyrimo metodai

Informacija apie pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinias apie vaistų alergiją vaikams rinkta gydytojams pildant specialiai tyrimui parengtą klausimyną lietuvių kalba popierine arba elektronine forma. Elektroninė anketos forma sudaryta internetinėje platformoje *apklausa.lt*. Anketa (2 priedas) buvo sudaryta iš 10 klausimų, kuriais siekta surinkti epidemiologinius duomenis (2 klausimai), įvertinti klinikinę praktiką (6 klausimai) ir bendras žinias apie alergiją vaistams (2 klausimai).

Statistinės analizės metodai

Anketinės apklausos tikslai – įvertinti pirminės sveikatos priežiūros įstaigose dirbančių gydytojų klinikinę praktiką, kai vaikui įtariama alergija vaistui, ir identifikuoti žinių apie vaikų alergijos vaistams trūkumus. Apklausos metu gauti duomenys suvesti į *Microsoft Excel 2015* programą, išvalyti ir sutvarkyti duomenys importuoti į SPSS (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*) Statistics 20 programą, kuria atlikta duomenų analizė. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinioms apie vaikų alergiją vaistams ir klinikinei praktikai aprašyti buvo naudojama aprašomoji statistika: aritmetinis

vidurkis (M), standartinis nuokrypis (SD), minimali (min) ir maksimali (max) rezultatų reikšmės, kategoriniams duomenims įvertinti skaičiuoti dažniai ir procentiniai dydžiai.

19. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai

Tyrimo imtis

Leidimas biomedicininiam tyrimui gautas 10-čiai metų (nuo 2015 m. gruodžio 8 d. iki 2025 m. gruodžio 1 d.). Per visą tyrimo laikotarpį į tyrimą planuota įtraukti 200 tiriamųjų. Per penkerius metus į biomedicininį tyrimą iš viso įtrauktas 91 vaikas. Vertinant, kad disertacijos metu nagrinėti tik per pusę biomedicininiam tyrimui skirto laiko įtraukti vaikai, planas įvykdytas 91 proc. pagal planuotų ištirti vaikų skaičių. Į tyrimą įtrauktų vaikų skaičiui turėjo reikšmės ir dėl COVID-19 pandemijos paskelbtas karantinas, kurio metu planinės procedūros nebuvo atliekamos.

Šis tyrimas neatspindi bendros populiacijos, nes buvo tirti tik tie vaikai, dėl kurių buvo kreiptasi į VUL SK Pediatrijos centrą. Lietuvos statistikos departamento duomenimis, 2019 m. pradžioje Lietuvoje buvo 499 593 vaikai (0–17 m. amžiaus). Remiantis Lietuvos tėvų apklausos duomenimis [213], kad 7,4 proc. vaikų nurodomas galimas įsijautrinimas vaistams, tokių vaikų, kuriems galėtų būti nurodomas įsijautrinimas vaistams, galimai yra 36 970. Tačiau ne visi vaikai, kuriems tėvų nurodomas galimas įsijautrinimas vaistui, iš tiesų patyrė vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, ne visi patyrę vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas siunčiami alergologiniam ištyrimui, o jei ir siunčiami, ne visi kreipiasi į gydytoją alergologą arba kreipiasi į kitą gydymo įstaigą, o ne į VUL SK Pediatrijos centrą. Be to, ne visi sutinka atlikti alergologinį ištyrimą, o jei ir sutinka išsitiirti dėl galimos alergijos vaistams, ne visi sutiko dalyvauti biomedicininiame tyrime. Be to, atlikti alergologinį ištyrimą reikia laiko sąnaudų, todėl per tam tikrą laiką dėl vaistų alergijos gali būti ištirtas ribotas vaikų skaičius.

Tiriamųjų atranka

Tiriamieji atrinkti iš atsiųstų alergologo konsultacijai į VUL SK Pediatrijos centrą pacientų ir sutinkančių dalyvauti šiame tyrime, kuriems, įvertinus anamnezę ir klinikinius simptomus ir įtariant padidėjusio jautrumo reakciją vaistams, pagal indikacijas atliekami diagnostiniai tyrimai pagal Vaikų ligininės patvirtintą medikamentinės alergijos diagnostikos protokolą (patvirtinta Vaikų ligininės, VšĮ VUL SK direktoriaus 2014 m. spalio 1 d.

įsakymu Nr. V-228, atnaujintu 2019 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-119): odos mėginiai (odos dūrio, odos lopo, įodiniai), provokaciniai mėginiai su vaistais, laboratoriniai tyrimai (bendras IgE, specifiniai IgE ir kt.). Tiriamieji į tyrimą įtraukti remiantis apibrėžtais įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijais.

Tiriamųjų įtraukimo kriterijai:

0–18 metų pacientai, kuriems įtariama padidėjusio jautrumo reakcija vaistams, ir po alergologo konsultacijos Pediatrijos centre atliekamas alergologinis ištyrimas dėl padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams.

Tiriamųjų atmetimo kriterijai:

1. Pažeidžiami asmenys (psichikos negalią turintys ligoniai, nėščiosios).
2. Vienas iš tėvų nepasiekiamas informuoto asmens sutikimui gauti.
3. Atsisakymas dalyvauti tyrime.

Duomenų rinkimas

Tyrimo metu buvo nagrinėjami tiriamųjų medicininiai dokumentai, gydytojas pildė ENDA klausimyną (3 priedas), kuriame prašoma nurodyti tiriamojo amžių, lytį, reakcijos metu buvusius vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos klinikinį simptomus, ligos ir gyvenimo anamnezės duomenis, laboratorinių kraujo tyrimų duomenis, alergologinio ištyrimo dėl vaistų alergijos rezultatus. Kiekvienam tiriamajam įtraukimo į tyrimą metu buvo suteiktas dalyvavimo tyrime kodas, kuris naudotas toliau kaupiant duomenis ir duomenų analizei.

Medikamentinės alergijos diagnostikos efektyvumui įvertinti ir sužinoti požiūrį į alergologinį ištyrimą dėl alergijos vaistams, tyrimo pabaigoje buvo atlikta tiriamųjų anketinė apklausa (4 priedas) apie po ištyrimo vartotus vaistus, su tuo susijusius simptomus ir alergologinio ištyrimo vertinimą.

Tyrimo metodai

Informacija apie vaikų medikamentinę alergiją buvo renkama iš tiriamųjų medicininių dokumentų (ambulatorinių kortelių, gydymo stacionare ir dienos stacionare ligos istorijų). Tyrėjas užpildydavo ENDA klausimyną (3 priedas), dokumentuodavo alergologinio ištyrimo dėl vaistų alergijos rezultatus.

Vaikai dėl anamnezėje buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo tiriami praėjus ne mažiau kaip vienam mėnesiui po buvusios reakcijos. Pacientas tyrimo metu turėjo būti stabilios būklės, t. y. mažiausiai 3 dienas nekarščiuojantis ir neturintis kitų galimų infekcijos simptomų, o kitų alerginių

ligų (alerginis rinitas, bronchinė astma, atopinis dermatitas) turėjo būti remisija. Antihistamininiai vaistai ir geriamieji gliukokortikoidai (jei dozė didesnė nei 5 mg per parą) turėjo būti nutraukti 1–2 sav. prieš tyrimą, atsižvelgiant į vaisto farmakokinetines savybes. Prieš atliekant alergologinį ištyrimą pacientui ir (ar) jo tėvams (globėjams) išaiškinama provokacinio mėginio esmė, tikslingumas, metodika, mėginio metu galimos organizmo reakcijos, paimamas tėvų (globėjų) raštiškas sutikimas iširti dėl alergijos vaistui. Prieš atliekant mėginius dėl alergijos vaistams taip pat buvo apskaičiuojamos ir formoje „Gydymas, išsivysčius alerginei reakcijai“ įrašomos medikamentų, kurie būtų skiriami atsiradus alerginių simptomų, dozės. Visi reikalingi medikamentai pasirošiami iš anksto, laikomi vienoje vietoje. Jei anamnezėje buvo sunki anafilaksinė reakcija, prieš pradėdant provokacinį mėginį buvo kateterizuojama periferinė vena.

Ištyrimas dėl alergijos vaistams buvo atliekamas laikantis EAACI, ENDA [1, 6, 129, 175] gairių ir Vaikų ligoninės patvirtinto medikamentinės alergijos diagnostikos protokolo (patvirtinta Vaikų ligoninės, VšĮ VUL SK direktoriaus 2014 m. spalio 1 d. įsakymu Nr. V-228, atnaujintu 2019 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-119). Odos provokacinių mėginių metu pacientui buvo atliekami odos dūrio mėginiai, įodinės ir poodinės injekcijos su tiriamuoju vaistu pagal numatytą protokolą. Alergologinis ištyrimas buvo pradėdamas nuo odos dūrio mėginio. Jei jis buvo neigiamas, tęsiama atliekant įodinį mėginį. Jei neigiamas ir įodinis mėginys protokole numatyta mėginį tęsti atliekant poodines injekcijas. Mėginiai buvo vertinami praėjus 15 min. po atlikimo. Įodiniai ir poodiniai mėginiai buvo atliekami su injekcinėmis vaisto formomis.

Jei odos provokacinis mėginys vaistams buvo neigiamas kai kuriems vaistams, pavyzdžiui, betalaktaminiams antibiotikams, toliau buvo atliekamas oralinis ar intraveninis provokacinis mėginys. Jei anamnezėje buvo pasireiškusios lėto tipo nesunkios egzantemos ar uždelsta dilgėlinė, iš karto buvo atliekamas POM. Kiekvienu konkrečiu atveju apie ištyrimo eigą sprendė gydantis gydytojas alergologas. Jei buvo abejojama dėl buvusios reakcijos sunkumo ar anamnezėje buvo sunkios egzantemos (išplitusios visame kūne ir ilgai trukusios, komplikuota egzantema) ar greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos, visada pirmiausia būdavo atliekami odos provokaciniai mėginiai.

POM metu buvo pradėdama nuo 1/10 dozės ir tęsiama, kol pasiekiami visi terapiniai vaisto dozės (pradėdama mažiausia terapine doze ir didėjančiomis dozėmis iki visos terapinės dozės duodama pacientui išgerti). Terapinė vaisto dozė buvo apskaičiuojama pagal tiriamo vaiko kūno svorį ir amžių. Kiekviena kita dozė buvo skiriama kas 30–60 min., jei nebuvo alerginės reakcijos. Jei buvo indikacijų, POM tęstas iki 7 dienų (dažniausiai 2–3 dienas).

Po alergologinio ištyrimo praėjus 1–5 mėnesiams, atlikta anketinė tiriamųjų tėvų apklausa (4 priedas) telefonu arba gyvai. Anketa sudaryta remiantis Portugalijoje, Prancūzijoje ir Lietuvoje atliktame klinikiniame tyrime [214] naudota anketa, ji papildyta originaliais klausimais. Anketa sudarė dvi dalys: pirmoje dalyje buvo prašoma nurodyti paciento lytį, amžių, duomenis apie reakciją vaistui ir provokacinio mėginio rezultatus (jį pildė gydytojas), o antroje dalyje klausta, ar vartotas tirtas vaistas ir apie provokacinio mėginio vertinimą (pildė paciento tėvai / globėjai). Šioje anketoje du klausimai apie ištyrimo dėl medikamentinės alergijos pranašumus ir trūkumus buvo atviri, kur respondentai savais žodžiais galėjo nurodyti, kas, jų nuomone, yra ištyrimo pranašumai ir trūkumai. Kiti klausimai buvo uždari. Pasitenkinimas alergologiniu ištyrimu vertintas pagal Likerto skalę nuo 1 (labai nepatenkintas) iki 5 (labai patenkintas) balų.

Statistinės analizės metodai

Tyrimo metu gauti duomenys suvesti į *Microsoft Excel* programą, išvalyti ir sutvarkyti duomenys importuoti į SPSS (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*) Statistics 20 programą, kuria atlikta duomenų analizė. Tyrimo rezultatams sisteminti buvo naudojama aprašomoji statistika: aritmetinis vidurkis (M), standartinis nuokrypis (SD), minimali (min) ir maksimali (max) rezultatų reikšmės, medianos, kvartilai, kategoriniams duomenims įvertinti skaičiuoti dažniai ir procentiniai dydžiai.

Chi kvadrato (χ^2) ir tikslusis kriterijus taikytas nustatant statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių. Intervaliniams kintamiesiems Mann-Whitney kriterijus taikytas nustatant skirtumus tarp dviejų grupių, o Kruskal-Wallis kriterijus – tarp daugiau nei dviejų grupių. Statistiškai patikimi rezultatai, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

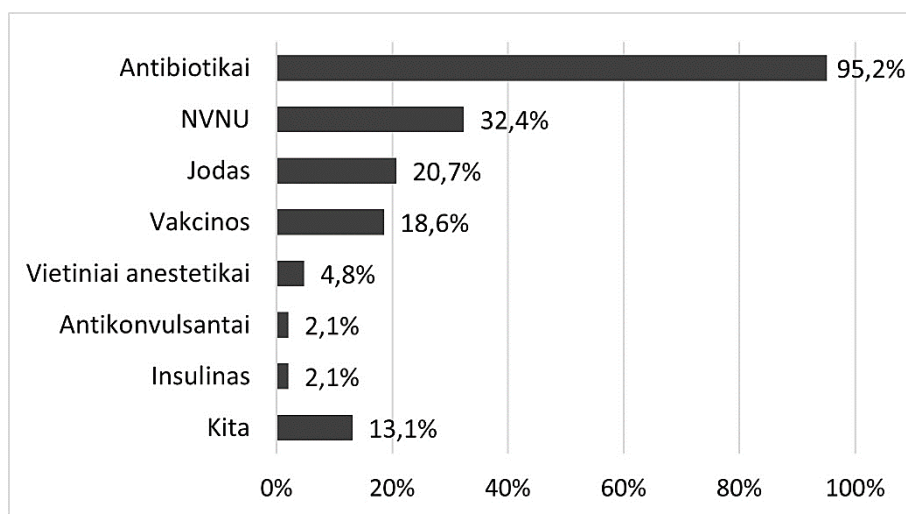
20. Žinios apie vaikų medikamentinę alergiją pirminės sveikatos priežiūros grandyje

Įtariamos vaikų vaistų alergijos dažnis pirminės sveikatos priežiūros gydytojų apklausos duomenimis

Dauguma pirminės sveikatos priežiūros gydytojų (145 (74,4 proc.)) nurodė, kad jų apylinkėje yra vaikų, kuriems įtariama alergija vaistams. Buvo klausta, kiek tokių vaikų yra apylinkėje, ir, susumavus paaiškėjo, kad respondentų

apylinkėse iš viso yra 1 574 vaikai, kuriems įtariama alergija vaistams, o vieno gydytojo apylinkėje vidutiniškai tokių vaikų yra 16,6 proc.

Anketoje klausta, kokiems vaistams buvo įtarta alergija. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojai dažniausiai nurodė, kad vaikams įtaria alergiją antibiotikams (138 (95,2 proc.) iš 145). Iš antibiotikų dažniausiai nurodyti betalaktaminiai antibiotikai. Penicilinas ir amoksisilinas kaip įtariamai vaistai, galimai sukėlę alergines reakcijas, paminėti 91 kartą. Iš kitų antibiotikų cefalosporinai paminėti 9 kartus, klaritromicinas – 6 kartus, eritromicinas – 2 kartus, po vieną kartą – makrolidai ir doksiciklinas. Antri pagal gydytojų nurodomas įtariamoms vaistų alergijos priežastis buvo NVNU (nurodė 47 (32,4 proc.) iš 145 gydytojų). Iš NVNU dažniausiai anketoje kaip įtariamai vaistas nurodytas ibuprofenas (17 kartų), paracetamolis paminėtas vieną kartą. Kiti vaistai kaip įtariamoms vaistų alergijos priežastis nurodyti rečiau (3 pav.). Anketos klausime apie įtariamus vaistus buvo galima įrašyti savo variantą, todėl skiltyje „kita“ buvo nurodyti įvairūs vaistai ir medicinos priemonės: 3 kartus nurodyta atsikosėjimą lengvinančių vaistų sudedamoji dalis – ambroksolio chloridas, taip pat įvardyti pleistrai, sterilūs tvarsčiai, augalinės kilmės preparatai, B grupės vitaminai, skonio stiprikliai, įeinantys į sirupus vaikams, inhaliuojamas salbutamolis.



3 paveikslas. Pirminės sveikatos priežiūros specialistų nurodyti įtariamai vaistai, sukėlę padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams

Įtariamoms vaikų vaistų alergijoms kliniškas pasireiškimas pagal pirminės sveikatos priežiūros gydytojus

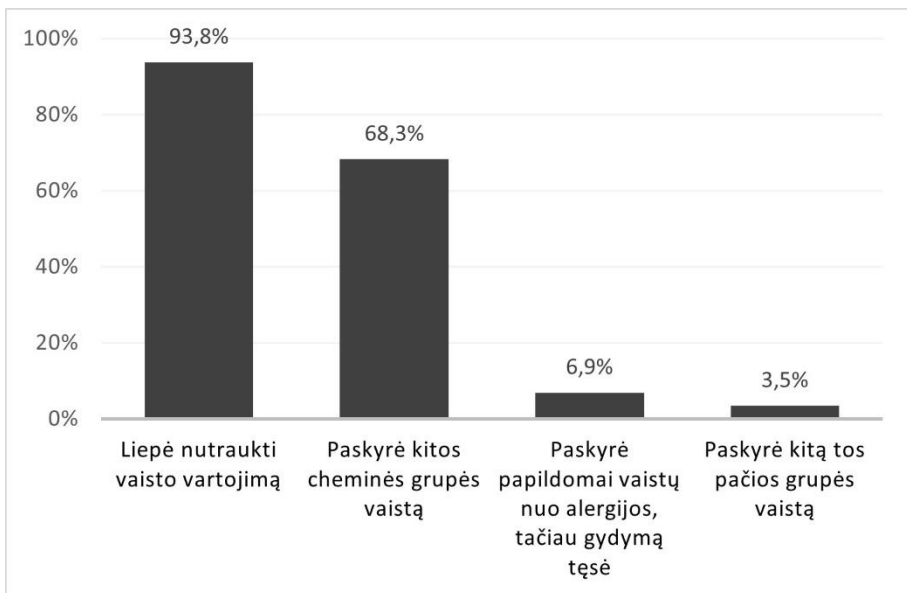
Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų buvo klausiama, kaip vaikams pasireiškė jų įtariama alergija vaistui. Dažniausiai buvo nurodomi odos simptomai – odos bėrimą paminėjo visi gydytojai, 119 (82,1 proc.) gydytojų pažymėjo odos niežėjimą, o 66 (45,5 proc.) įrašė angioedemą. Kvėpavimo takų ir akių simptomai buvo pažymimi ne taip dažnai kaip odos simptomai, o kardiovaskuliniai ir virškinimo sistemos simptomai paminėti dar rečiau. Gydytojų nurodytas kliniškas įtariamoms vaikų alergijoms vaistams pasireiškimas apibendrintas 4-oje lentelėje.

4 lentelė. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų nurodytas kliniškas įtariamoms vaikų alergijoms vaistams pasireiškimas

Simptomai	Pirminės sveikatos priežiūros specialistų, nurodžiusių įtariamą vaikų alergiją vaistams savo apylinkėje, dalis (n = 145)
Odos bėrimas	100,0 %
Odos niežėjimas	82,1 %
Angioedema	45,5 %
Akių paraudimas, niežėjimas, ašarojimas	22,8 %
Čiaudulys, rinorėja, nosies užburkimas	16,5 %
Dusulys	14,5 %
Viduriavimas	11,0 %
Pykinimas	6,9 %
Vėmimas	6,2 %
Švokštimas	4,8 %
Galvos skausmas	3,5 %
Tachikardija	2,8 %
Hipotenzija	2,1 %
Karščiavimas	2,1 %
Sąmonės praradimas	0,0 %
Kiti	1,4 %

Pirminės sveikatos priežiūros specialistų taktika, kai vaikui įtariama alergija vaistui

Apklausiant pirminės sveikatos priežiūros gydytojus norėta išsiaiškinti, kokios taktikos gydytojai imasi, kai jų pacientui vaikui įtariama alergija vaistui. Dauguma gydytojų (136 (93,8 proc.) iš 145) nurodė, kad nutraukia įtariamo vaisto vartojimą, 99 (68,3 proc.) gydytojai skiria alternatyvų, kitos cheminės grupės vaistą, 10 (6,9 proc.) respondentų nurodė, kad jie tęsia gydymą tuo pačiu vaistu, pridėję antihistamininių vaistų, o 5 (3,5 proc.) skiria tos pačios cheminės grupės vaistą (4 pav.).



4 paveikslas. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų taktika, kai vaikui įtariama alergija vaistui

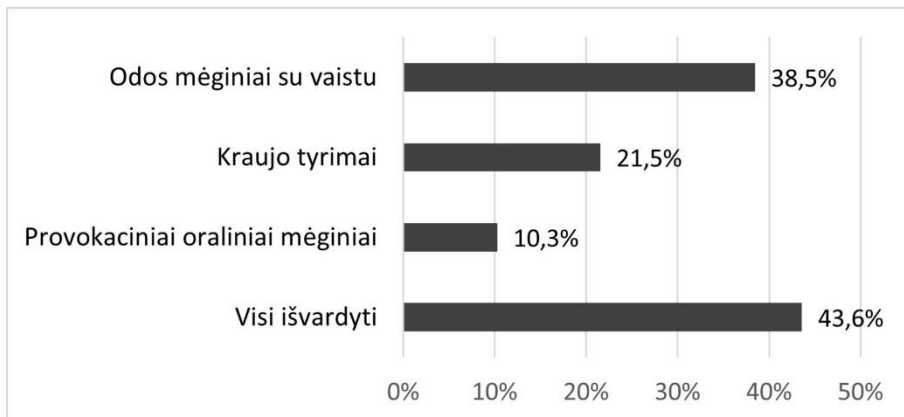
Paklausti, ar vaikas, kuriam įtariama alergija vaistams, buvo nusiųstas pas gydytoją alergologą ištirti dėl alergijos vaistams, mažiau ne pusė (60 (41,4 proc.) iš 145) respondentų nurodė, kad siuntė tolesniam alergologiniam ištyrimui.

Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinios apie vaistų alergijos diagnostiką

Dauguma (135 (69,2 proc.) iš 195) pirminės sveikatos priežiūros įstaigose dirbančių gydytojų žinojo apie galimybę Lietuvoje ištirti vaikus dėl galimos

vaistų alergijos ir tik 7 (3,6 proc.) respondentai nurodė, kad dėl alergijos vaistams vaikai netiriami.

Į klausimą, kokie tyrimai atliekami tiriant dėl alergijos vaistams, 43,6 proc. (85 iš 195) pirminės sveikatos priežiūros gydytojų atsakė, kad ištyrimo metu atliekami odos mėginiai, kraujo tyrimai ir provokaciniai mėginiai. Kiti respondentai nurodė ne visus, o tik vieną arba du iš šių tyrimo būdų (5 pav.).



5 paveikslas. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinios apie tyrimus, naudojamus ištyrimo dėl vaistų alergijos metu

21. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai

Tiriamosios grupės charakteristika

Iš viso į tyrimą buvo įtrauktas 91 vaikas. Tiriamieji pagal lytį pasiskirstė beveik vienodai – 45 berniukai ir 46 mergaitės. Vidutinis vaikų amžius ištyrimo metu buvo $8,0 \pm 5,0$ m. Dauguma vaikų (89 proc.) gretutinių ligų neturėjo, o dažniausia gretutinė liga buvo bronchinė astma (6,6 proc. tiriamųjų). Dauguma tirtų vaikų (70,3 proc.) alerginėmis ligomis nesirgo, o tiems, kurie sirgo, dažniausiai buvo alerginis rinitas (15,4 proc. tiriamųjų). Gretutinių ir gretutinių alerginių ligų buvimas vertintas pagal ENDA klausimyną. Alerginės ligos šeimoje buvo nurodytos 27,5 proc. tiriamųjų, iš jų dažniausiai – alerginis rinitas ir medikamentinė alergija (po 8,8 proc.). Tiriamieji detaliau apibūdinti 5-oje lentelėje.

5 lentelė. Tiriamųjų, kuriems buvo atliktas ištyrimas dėl vaistų alergijos, charakteristikos

Charakteristika	Dažnis
Lytis: Berniukai Mergaitės	45 (49,5 proc.) 46 (50,5 proc.)
Tiriamųjų amžius alergologinio ištyrimo metu	Nuo 3 mėn. iki 17 m. Vidurkis: 8,0 ± 5,0 m. Mediana: 7 m.
Gretutinės ligos: Nėra Bronchinė astma Lėtinis sinusitas Autoimuninės ligos Pigmentinė dilgėlinė Lėtinė dilgėlinė	81 (89,0 proc.) 6 (6,6 proc.) 1 (1,1 proc.) 1 (1,1 proc.) 1 (1,1 proc.) 1 (1,1 proc.)
Alerginės ligos: Nėra Alerginis rinitas Atopinis dermatitas Maisto alergija Alerginis kontaktinis dermatitas	64 (70,3 proc.) 14 (15,4 proc.) 9 (9,9 proc.) 6 (6,6 proc.) 2 (2,2 proc.)
Alerginės ligos šeimoje: Nėra Alerginis rinitas Medikamentinė alergija Alerginis kontaktinis dermatitas Bronchinė astma Maisto alergija Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams Lėtinė dilgėlinė Atopinis dermatitas	66 (72,5 proc.) 8 (8,8 proc.) 8 (8,8 proc.) 4 (4,4 proc.) 4 (4,4 proc.) 3 (3,3 proc.) 2 (2,2 proc.) 2 (2,2 proc.) 1 (1,1 proc.)
Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų skaičius: 1 2 3 4	64 (70,3 proc.) 17 (18,7 proc.) 9 (9,9 proc.) 1 (1,1 proc.)

Atliekant skaičiavimus, tiriamieji buvo suskirstyti į grupes pagal amžių, kai buvo atliktas alergologinis ištyrimas (0–6 m. ir 7–17 m.), įtariamą vaistą (antibiotikai, NVNU, VA) (6 lentelė).

6 lentelė. Tiriamųjų, kuriems buvo atliktas ištyrimas dėl alergijos vaistams, suskirstymas į grupes

Rodiklis	Grupės	Dažnis (proc.)
Amžius	0–6 m.	42 (46,2)
	7–17 m.	49 (53,9)
Įtariamasis vaistas	Antibiotikai	62 (68,1)
	NVNU	12 (13,2)
	VA	14 (15,4)

Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų charakteristika

Iš viso vaikams buvo nurodytos 129 vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos. Dauguma vaikų (64 (70,3 proc.)) buvo patyrę vieną vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją, rečiau – dvi ar tris, o vienas vaikas patyrė keturias vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. Alergija vaistams buvo patvirtinta 12 vaikų, kurie iš viso patyrė 27 vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas.

Intervalo tarp vaisto vartojimo ir padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų atsiradimo mediana – 5 val. Pusė (53,5 proc.) nurodytų anamnezėje patirtų padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lėto tipo.

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos detaliau apibūdinamos 7-oje lentelėje.

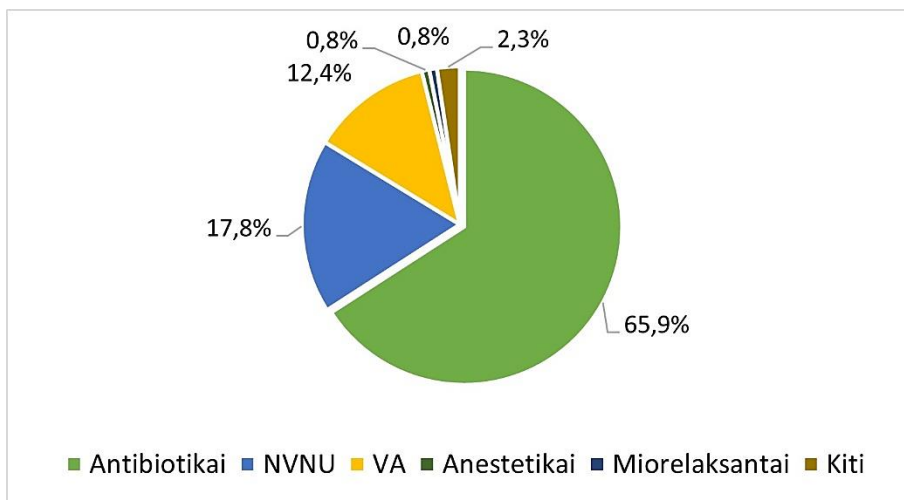
7 lentelė. Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų charakteristika

Charakteristika	Dažnis
Laikas po paskutinės vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos iki alergologinio ištyrimo	1 mėn. – 10 m. Vidutiniškai 16,8 ± 25,0 mėn. Mediana 5 mėn.
Laiko intervalas tarp vaisto vartojimo ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo	0 min. – 20 d. Vidutiniškai 43,2 ± 61,7 val. Mediana 5 val.

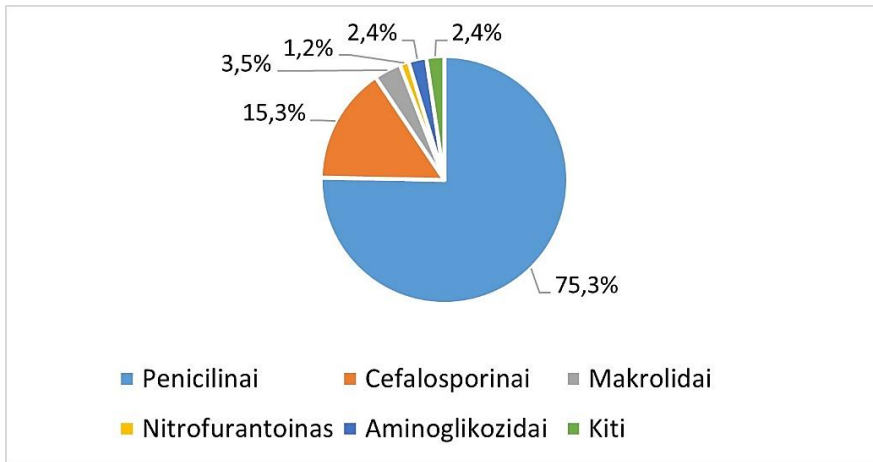
Lentelės tęsinys.

Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos (pasireiškusios iki 2 val. nuo vaisto vartojimo)	48 (37,2 proc.)
Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos (pasireiškusios daugiau nei po 2 val. nuo vaisto vartojimo)	69 (53,5 proc.)
Nepakanka duomenų iš anamnezės įvertinti padidėjusio jautrumo reakcijos tipą	12 (9,3 proc.)
Patvirtinta alergija vaistams:	
Taip	27 (20,9 proc.)
Ne	102 (79,1 proc.)

Daugiausia nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų buvo sukelta antibiotikų (85 (65,9 proc.) reakcijos), NVNU (23 (17,8 proc.) reakcijos) ir VA (16 (12,4 proc.) reakcijų) (6 pav.). Kai padidėjusio jautrumo reakciją sukėlė antibiotikai, dažniausia priežastis buvo nurodomi penicilinai (64 reakcijos (49,6 proc. visų vaistų sukeltų reakcijų)) (7 pav.).

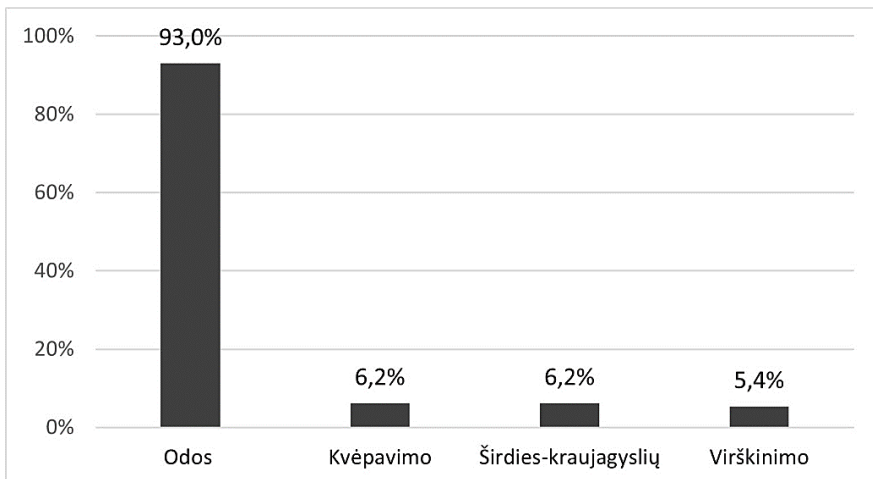


6 paveikslas. Vaistai, sukėlę nurodytas padidėjusio jautrumo reakcijas tirtiems vaikams

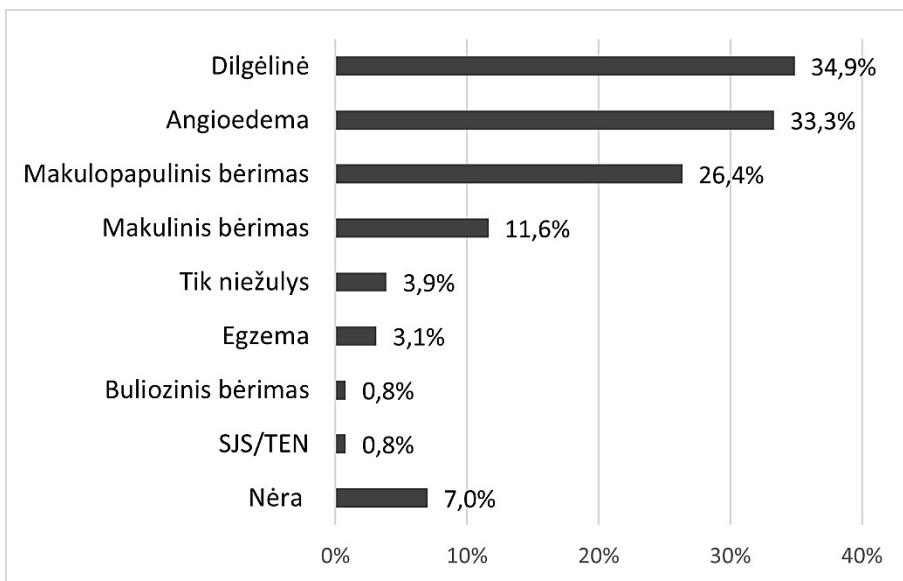


7 paveikslas. Antibiotikai, sukėlę nurodytas padidėjusio jautrumo reakcijas tirtiems vaikams

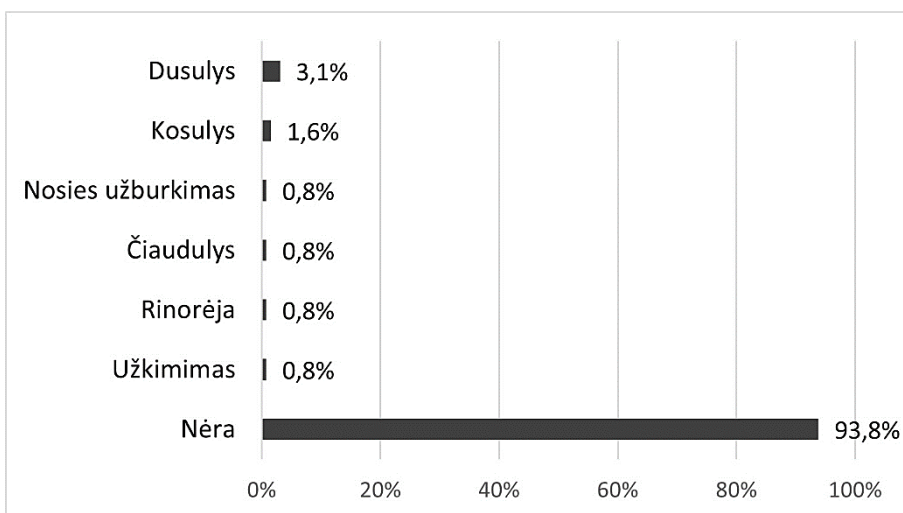
Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų simptomų pasireiškimas organų sistemose pateikiamas 8 paveiksle. Nurodytos vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos dažniausiai pasireiškė odos simptomais (120 (93,0 proc.) reakcijų). Dažniausiai iš jų buvo nurodyta: dilgėlinis bėrimas (34,9 proc. reakcijų), angioedema (33,3 proc. reakcijų) ir makulopapulinis bėrimas (26,4 proc. reakcijų) (9 pav.). Kvėpavimo (10 pav.) ir širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai (11 pav.) buvo nurodyti po 6,2 proc. reakcijų metu, o virškinimo sistemos simptomai (12 pav.) – 5,4 proc. padidėjusio jautrumo reakcijų metu.



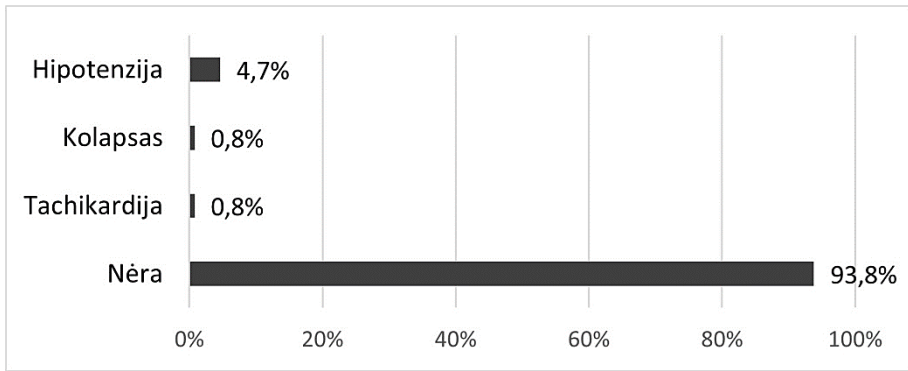
8 paveikslas. Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai tirtiems vaikams



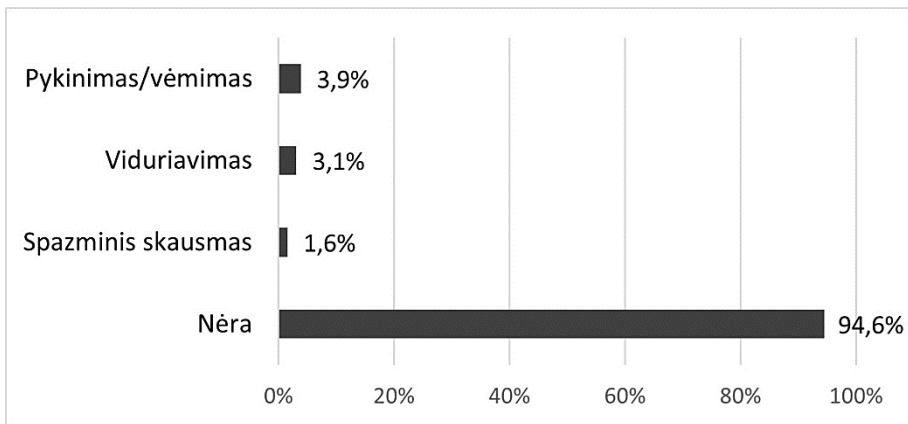
9 paveikslas. Odos simptomai, pasireiškę nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų metu



10 paveikslas. Kvėpavimo sistemos simptomai, pasireiškę nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų metu



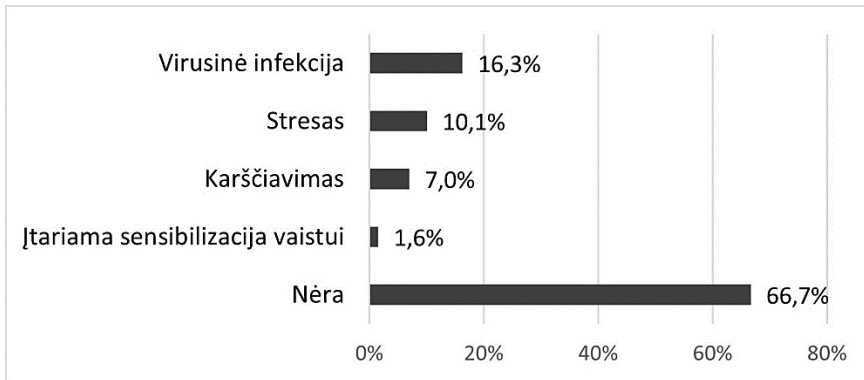
11 paveikslas. Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai, pasireiškę nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų metu



12 paveikslas. Virškinimo sistemos simptomai, pasireiškę nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų metu

Vertinant psichologinės būsenos sukeltus simptomus nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų metu, alpimai pasireiškė trijų (2,3 proc.) reakcijų metu, o po vieną (0,8 proc.) kartą buvo nurodyta baimė / panika ir parestezija / hiperventiliacija. Visos šios būklės pasireiškė VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu.

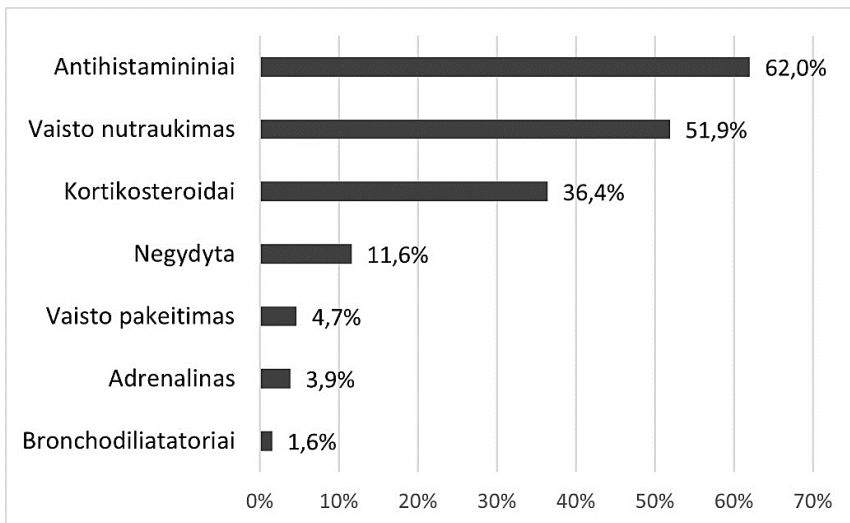
Padidėjusio jautrumo reakcijų metu 43 (33,3 proc.) atvejais buvo nurodyti lydimieji veiksniai (13 pav.).



13 paveikslas. Tirtiems vaikams nurodytų padidėjusio jautrumo reakcijų metu buvę lydimieji veiksniai

Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas

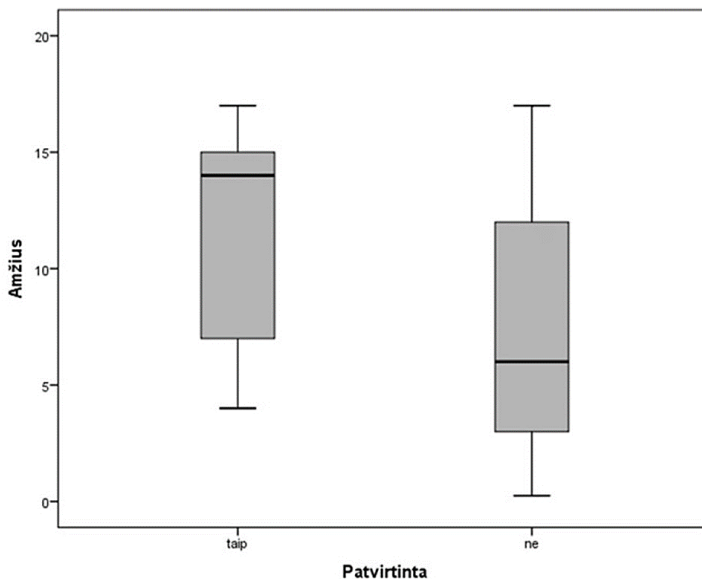
Renkant anamnezę tiriamųjų tėvų / globėjų buvo klausiama, kaip buvo gydoma vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija. Dažniausiai (80 (62,0 proc.) reakcijų) gydyti buvo skiriami antihistamininiai vaistai ir nutraukiamas įtariamo vaisto vartojimas (67 (51,9 proc.) reakcijų metu). Trečdaliui reakcijų gydyti buvo skiriami kortikosteroidai. Kitų vaistų (bronchodiliatorių, adrenalino) vartojimas vaistų sukeltoms reakcijoms gydyti buvo gerokai retesnis (14 pav.). Dalis reakcijų (15 (11,6 proc.) reakcijų) buvo negydytos.



14 paveikslas. Tirtiems vaikams nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas

Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai, kai alergija vaistams buvo patvirtinta alergologinio ištyrimo metu

Tiriamiems vaikams nurodytos vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nagrinėjamos pagal įvairius požymius. Norėta išsiaiškinti, kuo išsiskiria vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, kai alergija vaistams patvirtinama alergologinio ištyrimo metu. Kai dėl vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų buvo tiriami vyresni vaikai, alergija vaistams buvo patvirtinama statistiškai reikšmingai dažniau ($p < 0,001$) (15 pav.). Vaikų, kuriems alergija vaistams patvirtinta, amžiaus vidurkis ištyrimo metu yra 11,1 m., mediana 14 m., o tiems, kuriems nepatvirtinta, amžiaus vidurkis ištyrimo metu – 7,2 m., mediana 6 m. Nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vaistų alergijos patvirtinimo dažnio skirstant pagal laiką po alergologinio ištyrimo. Po ištyrimo praėjus iki 2 metų alergija patvirtinta tik 6,7 proc. reakcijų metu, o praėjus tiek 2–3 metams, tiek daugiau kaip 3 metams alergija vaistams patvirtinta apie ketvirtadalį reakcijų. Reakcijos tipas (greito ar lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija) neturėjo įtakos vaistų alergijai patvirtinti.



15 paveikslas. Tirtų vaikų palyginimas pagal amžių, kai alergija vaistams buvo patvirtinta

Kai vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu pasireiškėdavo virškinimo sistemos simptomai, vaistų alergija alergologinio ištyrimo metu buvo patvirtinta statistiškai reikšmingai dažniau ($p = 0,035$). Nustatyta

priklausomybė yra silpna ($\Phi = 0,21$). Odos, kvėpavimo sistemos ir širdies ir kraujagyslių sistemos simptomų pasireiškimas reikšmingos įtakos vaistų alergijai patvirtinti neturėjo. Atskirai nagrinėjant odos simptomus nustatyta, kad tiems vaikams, kuriems alergija vaistams ištyrimo metu buvo nepatvirtinta, vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškė makuliniu odos bėrimu ($p = 0,034$). Tačiau ši priklausomybė yra silpna ($\Phi = 0,19$). O kai vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškėdavo angioedema, alergija vaistams buvo patvirtinama dažniau ($p = 0,022$). Tačiau ši nustatyta priklausomybė taip pat yra silpna ($\Phi = 0,20$). Makulopapulinio bėrimo ir dilgėlinės pasireiškimas įtakos vaistų alergijai patvirtinti neturėjo.

Lydimieji veiksniai ir iš jų atskirai nagrinėta virusinė infekcija vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos metu įtakos vaistų alergijai patvirtinti neturėjo. Tiriamųjų gretutinės ligos, alerginės ligos, alerginės ligos šeimoje ir atskirai nagrinėta medikamentinė alergija šeimoje įtakos vaistų alergijai patvirtinti taip pat neturėjo.

Buvo bandoma sudaryti modelį, kuris leistų nustatyti vaikų vaistų alergijos rizikos veiksnius. Tačiau tokiam modeliui sudaryti mūsų tyrime buvo per mažai patvirtintų vaistų alergijos atvejų.

Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų nagrinėtų požymių įtaka vaistų alergijai patvirtinti apibendrinama 8-oje lentelėje.

8 lentelė. Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų nagrinėtų požymių įtaka vaistų alergijai patvirtinti

Rodiklis		Alergologinio ištyrimo metu patvirtinta alergija vaistams Absolūtus skaičius (proc.)		Statistinis reikšmingumas
		Taip	Ne	
Reakcijos tipas	Greito tipo (iki 2 val.)	12 (25,0)	36 (75,0)	$p = 0,439$
	Lėto tipo (daugiau kaip 2 val.)	14 (20,3)	55 (79,7)	
	Trūksta duomenų	1 (8,3)	11 (91,7)	
Odos simptomai	Yra	27 (22,5)	93 (77,5)	$p = 0,110$

Lentelės tęsinys.

	Nėra	0 (0,0)	9 (100,0)	
Makulopapulinis bėrimas	Yra	7 (20,6)	27 (79,4)	p = 0,954
	Nėra	20 (21,1)	75 (78,9)	
Makulinis bėrimas	Yra	0 (0,0)	15 (100,0)	p = 0,034*
	Nėra	27 (23,7)	87 (76,3)	
Dilgėlinis bėrimas	Yra	9 (20,0)	36 (80,0)	p = 0,849
	Nėra	18 (21,4)	66 (78,6)	
Angioedema	Yra	14 (32,6)	29 (67,4)	p = 0,022*
	Nėra	13 (15,1)	73 (84,9)	
Kvėpavimo sistemos simptomai	Yra	1 (12,5)	7 (87,5)	p = 0,545
	Nėra	26 (21,5)	95 (78,5)	
Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai	Yra	4 (50,0)	4 (50,0)	p = 0,059
	Nėra	23 (19,0)	98 (81,0)	
Virškinimo sistemos simptomai	Yra	4 (57,1)	3 (42,9)	p = 0,035*
	Nėra	23 (18,9)	99 (81,1)	
Lydimieji veiksniai	Yra	6 (14,0)	37 (86,0)	p = 0,168
	Nėra	21 (25,4)	65 (75,6)	
Virusinė infekcija	Yra	4 (19,0)	17 (81,0)	p = 0,817
	Nėra	23 (21,3)	85 (78,7)	
Gretutinės ligos	Yra	2 (16,7)	10 (83,3)	p = 0,703
	Nėra	25 (21,4)	92 (78,6)	
Gretutinės alerginės ligos	Yra	4 (12,5)	28 (87,5)	p = 0,176
	Nėra	23 (23,7)	74 (76,3)	
Alerginis rinitas	Yra	3 (17,7)	14 (82,3)	p = 0,721
	Nėra	24 (21,4)	88 (78,6)	
Atopinis dermatitas	Yra	0 (0,0)	11 (100,0)	p = 0,074
	Nėra	27 (22,9)	91 (77,1)	
Alerginės ligos šeimoje	Yra	7 (21,2)	26 (78,8)	p = 0,963
	Nėra	20 (20,8)	76 (79,2)	
Medikamentinė alergija šeimoje	Yra	0 (0,0)	11 (100,0)	p = 0,074
	Nėra	27 (22,9)	91 (77,1)	

* $p \leq 0,05$ – statistiškai reikšminga.

Tirliams vaikams nurodytų betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai

Tirliams vaikams iš viso buvo nurodytos 77 betalaktaminių antibiotikų (penicilinų ir cefalosporinų) sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos. Jas patyrė 58 tiriamieji: 30 (51,7 proc.) mergaičių ir 28 (48,3 proc.) berniukai. Tiriamųjų, patyrusių betalaktaminių antibiotikų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, vidutinis amžius $7,0 \pm 5,0$ m. (3 mėn. – 17 m.). Gretutinių ligų turėjo 4 vaikai: 3 (5,2 proc.) sirgo astma, 1 (1,7 proc.) turėjo autoimuninę ligą. Alerginėmis ligomis sirgo 19 (32,8 proc.) vaikų, dažniausias buvo alerginis rinitas (9 (15,5 proc.) vaikams) ir atopinis dermatitas (8 (13,8 proc.) vaikams). Alerginės ligos šeimoje buvo nurodytos 16 (27,6 proc.) tirtų vaikų: medikamentinė alergija šeimoje nurodyta 6 (10,3 proc.) vaikams, alerginis rinitas šeimoje – 4 (6,9 proc.) vaikams, kontaktinis dermatitas – 3 (5,2 proc.). Kitos alerginės ligos (atopinis dermatitas, maisto alergija, alergija plėviasparnių vabzdžių įgėlimams, astma, lėtinė dilgėlinė) šeimoje nurodytos rečiau.

Dauguma (42 (72,4 proc.)) vaikų patyrė po vieną betalaktaminių antibiotikų sukeltą reakciją, po dvi reakcijas patyrė 11 (19,0 proc.) vaikų, tris – 4 (6,9 proc.) vaikai, o vienas (1,8 proc.) tiriamasis patyrė 4 betalaktaminių antibiotikų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. Penicilinai sukėlė 64 (83,1 proc.), o cefalosporinai – 13 (16,9 proc.) reakcijų. Dažniausiai padidėjusio jautrumo reakcijas iš penicilinų sukėlė amoksicilinas (44 reakcijas), amoksicilinas su klavulano rūgštimi (12 reakcijų), penicilinas (8 reakcijas). Iš cefalosporinų – cefuroksimas (7 reakcijas), cefadroksilis (3 reakcijas), cefazolinas (2 reakcijas). Greito tipo reakcijų buvo 18, lėto tipo – 50, o 9 reakcijų tipo iš anamnezės nebuvo galima nustatyti.

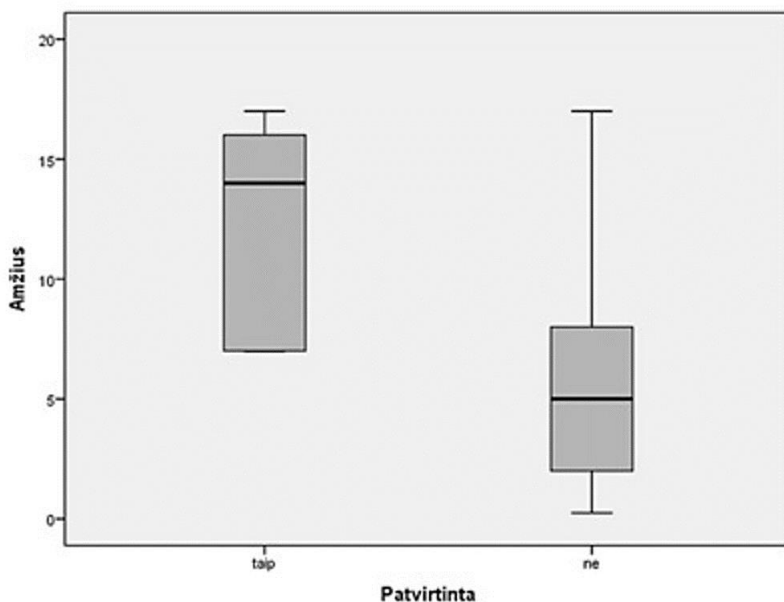
Visos betalaktaminių antibiotikų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė odos simptomais. Iš jų dažniausiai buvo nurodoma dilgėlinė (34 (44,2 proc.) reakcijų metu), makulopapulinis bėrimas (28 (36,4 proc.) reakcijų metu), angioedema (15 (19,5 proc.) reakcijų metu) ir makulinis bėrimas (10 (13,0 proc.) reakcijų metu). Virškinimo sistemos simptomai pasireiškė 6 betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu. Pykinimas / vėmimas ir viduriavimas buvo nurodyti 4 (5,2 proc.), o spazminis pilvo skausmas – 2 (2,6 proc.) reakcijų metu. Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai (hipotenzija, tachikardija) buvo nurodyti 3 (3,9 proc.), o kvėpavimo sistemos simptomai (kosulys) – 2 (2,6 proc.) padidėjusio jautrumo reakcijų metu.

Virusinė infekcija padidėjusio jautrumo reakcijos metu buvo nurodyta 16 (20,8 proc.) reakcijų metu, 8 (10,4 proc.) reakcijų metu buvo karščiavimas kaip lydymasis veiksnys.

Pasireiškus betalaktaminio antibiotiko sukeltai padidėjusio jautrumo reakcijai, 54 (70,1 proc.) atvejais vaistas buvo nutrauktas ir skiriami antihistamininiai (48 (62,3 proc.) atvejais), kortikosteroidai (28 (36,4 proc.) atvejais). Vaistas buvo pakeistas 6 (7,8 proc.) reakcijų metu. Adrenalinus padidėjusio jautrumo reakcijai gydyti buvo skirtas 4 (5,2 proc.) atvejais. Tiek pat (4 (5,2 proc.)) reakcijų buvo negydyta.

Alergija betalaktaminiam antibiotikams patvirtinta 5 vaikams (8,6 proc.), kurie iš viso patyrė 11 (14,3 proc.) betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų. Du vaikai patyrė po vieną, likę – po dvi, tris ir keturias padidėjusio jautrumo reakcijas.

Atskirai pagal įvairius požymius buvo nagrinėtos nurodytos betalaktaminių antibiotikų (penicilinų ir cefalosporinų) sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos tiriamiems vaikams. Norėta išsiaiškinti, kuo išsiskiria tos padidėjusio jautrumo reakcijos, kai alergija betalaktaminiam antibiotikams buvo patvirtinta alergologinio ištyrimo metu. Kai dėl betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų buvo tiriami vyresni vaikai, alergija vaistams buvo patvirtinama statistiškai reikšmingai dažniau ($p < 0,001$) (16 pav.). Nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,46$). Laikas, praėjęs po buvusios reakcijos, ir intervalas tarp betalaktaminio antibiotiko vartojimo ir reakcijos pasireiškimo įtakos vaistų alergijai patvirtinti neturėjo.



16 paveikslas. Tirtų vaikų amžiaus skirtumas, kai alergija betalaktaminiam antibiotikams buvo patvirtinta

Kai betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu pasireiškėdavo širdies ir kraujagyslių sistemos ir virškinimo sistemos simptomai, vaistų alergija alergologinio ištyrimo metu buvo patvirtinta statistiškai reikšmingai dažniau. Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomų atveju $p = 0,002$, nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,49$). Virškinimo sistemos simptomų atveju $p = 0,003$, nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,44$). Odos ir kvėpavimo sistemos simptomų pasireiškimas reikšmingos įtakos vaistų alergijai patvirtinti neturėjo. Atskirai nagrinėjant odos simptomų (makulopapulinio, makulinio, dilgėlinio bėrimo, angioedemos) pasireiškimą, įtakos betalaktaminių antibiotikų alergijai patvirtinti nenustatyta.

Lydimieji veiksniai ir iš jų atskirai nagrinėta virusinė infekcija betalaktaminių antibiotikų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos metu neturėjo įtakos vaistų alergijai patvirtinti. Tiriamųjų gretutinės ligos, alerginės ligos, alerginės ligos šeimoje ir atskirai nagrinėta medikamentinė alergija šeimoje įtakos betalaktaminių antibiotikų alergijai patvirtinti taip pat neturėjo.

Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų nagrinėtų požymių įtaka vaistų alergijai patvirtinti apibendrinama 9-oje lentelėje.

9 lentelė. Nurodytų betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų nagrinėtų požymių įtaka vaistų alergijai patvirtinti

Rodiklis		Alergologinio ištyrimo metu patvirtinta alergija vaistams Absolūtus skaičius (proc.)		Statistinis reikšmingumas
		Taip	Ne	
Reakcijos tipas	Greito tipo (iki 2 val.)	3 (16,7)	15 (83,3)	p = 0,717
	Lėto tipo (daugiau kaip 2 val.)	7 (14,0)	43 (86,0)	
	Trūksta duomenų	1 (11,1)	8 (88,9)	
Odos simptomai	Yra	11 (14,3)	66 (85,7)	-
	Nėra	0 (-)	0 (-)	
Makulopapulinis bėrimas	Yra	4 (14,3)	24 (85,7)	p = 1
	Nėra	7 (14,3)	42 (85,7)	
Makulinis bėrimas	Yra	0 (0,0)	10 (100,0)	p = 0,166
	Nėra	11 (16,4)	56 (83,6)	
Dilgėlinis bėrimas	Yra	7 (20,6)	27 (79,4)	p = 0,160
	Nėra	4 (9,3)	39 (90,7)	
Angioedema	Yra	2 (13,3)	13 (86,7)	p = 0,906
	Nėra	9 (14,5)	53 (85,5)	
Kvėpavimo sistemos simptomai	Yra	0 (0)	2 (100,0)	p = 1
	Nėra	11 (14,7)	64 (85,3)	
Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai	Yra	3 (100,0)	0 (0,0)	p = 0,002*
	Nėra	8 (10,8)	66 (89,2)	
	Yra	4 (66,7)	2 (33,3)	p = 0,003*

Lentelės tęsinys.

Virškinimo sistemos simptomai	Nėra	7 (9,9)	64 (90,1)	
Lydimieji veiksniai	Yra	4 (16,7)	20 (83,3)	p = 0,732
	Nėra	7 (13,2)	46 (86,8)	
Virusinė infekcija	Yra	2 (12,5)	14 (87,5)	p = 0,819
	Nėra	9 (14,8)	52 (85,2)	
Gretutinės ligos	Yra	2 (40,0)	3 (60,0)	p = 0,146
	Nėra	9 (12,5)	63 (87,5)	
Gretutinės alerginės ligos	Yra	1 (4,8)	20 (95,2)	p = 0,271
	Nėra	10 (17,9)	46 (82,1)	
Alerginis rinitas	Yra	1 (10,0)	9 (90,0)	p = 0,678
	Nėra	10 (14,9)	57 (85,1)	
Atopinis dermatitas	Yra	0 (0,0)	9 (100,0)	p = 0,343
	Nėra	11 (16,2)	57 (83,8)	
Alerginės ligos šeimoje	Yra	3 (15,0)	17 (85,0)	p = 1
	Nėra	8 (14,0)	49 (86,0)	
Medikamentinė alergija šeimoje	Yra	0 (0,0)	7 (100,0)	p = 0,257
	Nėra	11 (15,7)	59 (84,3)	

*p ≤ 0,05 – statistiškai reikšminga.

Tirtiems vaikams nurodytų NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai

Iš viso tiriamiesiems vaikams buvo nurodytos 23 NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos. Jas patyrė 12 tiriamųjų: 7 (58,3 proc.) mergaitės ir 5 (41,7 proc.) berniukai. Tiriamųjų, patyrusių NVNU sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, vidutinis amžius buvo $10,8 \pm 4,4$ m. (4–16 m.). Gretutinių ligų turėjo 3 (25,0 proc.) vaikai: po vieną kartą nurodytas lėtinis sinusitas, pigmentinė dilgėlinė ir lėtinė dilgėlinė. Alerginėmis ligomis sirgo 4 (33,3 proc.) vaikai: alerginis rinitas nurodytas 3 vaikams, o vienam – maisto alergija. Alerginės ligos šeimoje buvo nurodytos 4 (33,3 proc.) vaikams: astma buvo nurodyta 3 vaikų šeimoje, o vienam vaikui buvo nurodyta, kad šeimoje yra sergančių alerginiu rinitu ir maisto alergija.

Po vieną NVNU sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją patyrė 5 vaikai, po dvi reakcijas patyrė 4 vaikai, po tris – 3 vaikai. Ibuprofeno sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nurodomos dažniausiai – 14 (60,9 proc.) reakcijų. Paracetamolis padidėjusio jautrumo reakcijas sukėlė 4 (17,4 proc.),

citramonas (acetilsalicilo rūgštis su paracetamoliu ir kofeinu) – 2 (8,7 proc.), analginas, acetilsalicilo rūgštis ir nimezulidas – po 1 (4,3 proc.) kartą. Greito tipo reakcijų buvo 13, o lėto tipo – 10.

Visos NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė odos simptomais, iš kurių dažniausia buvo angioedema (17 (73,9 proc.) reakcijų metu). Viena NVNU sukelta padidėjusio jautrumo reakcija pasireiškė kartu su balso užkimimu, o viena – su hipotenzija. Virškinimo sistemos simptomų NVNU sukeltų reakcijų metu nepasireiškė. Lydimieji veiksniai buvo nurodyti 5 reakcijų metu, iš kurių 3 reakcijos pasireiškė virusinės infekcijos metu, po vieną kartą buvo nurodytas karščiavimas ir stresas. Dažniausiai NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo gydomos antihistamininiais vaistais (19 (82,6 proc.) reakcijų) ir kortikosteroidais (10 (43,5 proc.) reakcijų).

Alergija NVNU patvirtinta 7 (58,3 proc.) vaikams, kurie iš viso patyrė 16 (69,6 proc.) NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų. Vienas vaikas patyrė vieną, 4 vaikai – po 2 reakcijas, o 2 vaikai – po 3 NVNU sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas.

Tiriamiems vaikams nurodytos NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nagrinėjamos pagal įvairius požymius, siekiant išsiaiškinti, kuo išsiskiria tos NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, kai alergija vaistams patvirtinama alergologinio ištyrimo metu. Tirtų vaikų amžius, laikas, praėjęs po buvusios reakcijos, ir intervalas tarp vaisto vartojimo ir reakcijos pasireiškimo įtakos NVNU alergijai patvirtinti neturėjo.

Odos, kvėpavimo sistemos, virškinimo sistemos ir širdies ir kraujagyslių sistemos simptomų pasireiškimas neturėjo reikšmingos įtakos vaistų alergijai patvirtinti. Atskirai nagrinėjant odos simptomų (makulopapulinio makulinio, dilgėlinio bėrimo, angioedemos) pasireiškimą, įtakos NVNU alergijai patvirtinti nenustatyta.

Lydimieji veiksniai ir iš jų atskirai nagrinėta virusinė infekcija NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu įtakos vaistų alergijai patvirtinti neturėjo. Tie tiriami vaikai, kuriems alergija NVNU patvirtinta, buvo labiau linkę neturėti gretutinių ligų ($p = 0,020$). Nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,59$). Tiriamųjų alerginės ligos, alerginės ligos šeimoje ir atskirai nagrinėta medikamentinė alergija šeimoje neturėjo įtakos NVNU alergijai patvirtinti.

NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų nagrinėtų požymių įtaka vaistų alergijai patvirtinti apibendrinama 10-oje lentelėje.

10 lentelė. Nurodytų NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų nagrinėtų požymių įtaka vaistų alergijai patvirtinti

Rodiklis		Alergologinio ištyrimo metu patvirtinta alergija vaistams		Statistinis reikšmingumas
		Absoliutus skaičius (proc.)		
		Taip	Ne	
Reakcijos tipas	Greito tipo (iki 2 val.)	9 (69,2)	4 (30,7)	p = 1
	Lėto tipo (daugiau kaip 2 val.)	7 (70,0)	3 (30,0)	
Odos simptomai	Yra	16 (69,6)	7 (30,4)	-
	Nėra	0 (-)	0 (-)	
Makulopapulinis bėrimas	Yra	3 (100,0)	0 (0,0)	p = 0,526
	Nėra	13 (65,0)	7 (35)	
Makulinis bėrimas	Yra	0 (-)	0 (-)	-
	Nėra	16 (69,6)	7 (30,4)	
Dilgėlinis bėrimas	Yra	2 (40,0)	3 (60,0)	p = 0,142
	Nėra	14 (77,8)	4 (22,2)	
Angioedema	Yra	12 (70,6)	5 (29,4)	p = 1
	Nėra	4 (66,7)	2 (33,3)	
Kvėpavimo sistemos simptomai	Yra	1 (100,0)	0 (0,0)	p = 1
	Nėra	15 (68,2)	7 (31,8)	
Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai	Yra	1 (100,0)	0 (0,0)	p = 1
	Nėra	15 (68,2)	7 (31,8)	
Virškinimo sistemos simptomai	Yra	0 (-)	0 (-)	-
	Nėra	16 (69,6)	7 (30,4)	
Lydymieji veiksniai	Yra	2 (40,0)	3 (60,0)	p = 0,142
	Nėra	14 (77,8)	4 (22,2)	
Virusinė infekcija	Yra	2 (66,7)	1 (33,3)	p = 1,170
	Nėra	14 (70,0)	6 (30,0)	

Lentelės tęsinys.

Gretutinės ligos	Yra	0 (0,0)	3 (100,0)	p = 0,020*
	Nėra	16 (80,0)	4 (20,0)	
Gretutinės alerginės ligos	Yra	3 (75,0)	1 (25,0)	p = 1
	Nėra	13 (68,4)	6 (31,6)	
Alerginis rinitas	Yra	2 (66,7)	1 (33,3)	p = 1,170
	Nėra	14 (70,0)	6 (30,0)	
Atopinis dermatitas	Yra	0 (-)	0 (-)	-
	Nėra	16 (69,6)	7 (30,4)	
Alerginės ligos šeimoje	Yra	4 (100,0)	0 (0,0)	p = 0,273
	Nėra	12 (63,2)	7 (36,8)	
Medikamentinė alergija šeimoje	Yra	0 (-)	0 (-)	-
	Nėra	16 (69,6)	7 (30,4)	

* $p \leq 0,05$ – statistiškai reikšminga.

Tirtiems vaikams nurodytų VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai

Iš viso tiriamiems vaikams buvo nurodyta 16 VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų. Jas patyrė 14 tiriamųjų: 5 (35,7 proc.) mergaitės ir 9 (64,3 proc.) berniukai. Tiriamųjų, patyrusių VA sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, vidutinis amžius $9,8 \pm 4,1$ m. (4– 15 m.). Astma kaip gretutinė liga buvo nurodyta dviem vaikams. Šie vaikai turėjo ir alerginių ligų: vienas iš tiriamųjų sirgo ne tik astma, bet ir alerginiu rinitu, ir atopiniu dermatitu, kitas – astma ir kontaktiniu dermatitu. Dar vienam tirtam vaikui buvo nurodyta alergija maistui. Alerginės ligos šeimoje buvo nurodytos 5 tiriamiesiems: 2 šeimose buvo nurodyta medikamentinė alergija, kitiems – alerginis rinitas, maisto alergija, kontaktinis dermatitas, astma.

Vienam tiriamajam buvo nurodytos 3 VA sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, kitiems vaikams – po vieną. Greito tipo reakcijų buvo 13, viena reakcija buvo nurodyta kaip lėto tipo, 2 reakcijoms trūko duomenų iš anamnezės, kad būtų galima įvertinti reakcijos tipą.

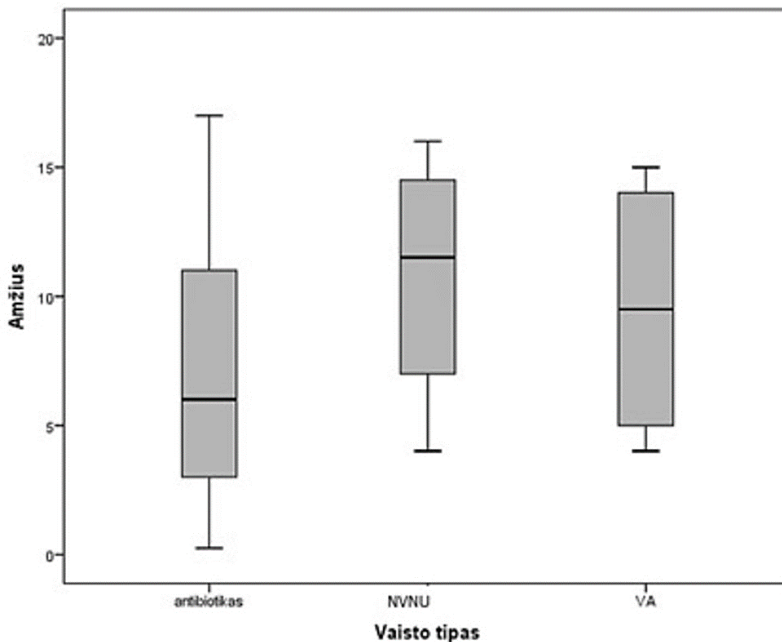
Beveik pusė VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų (7 (43,8 proc.) reakcijų metu) pasireiškė odos simptomais, iš kurių dažniausia buvo angioedema (6 (37,5 proc.) reakcijų metu), 3 kartus buvo nurodytas makulinis bėrimas, o vieną kartą – makulopapulinis. Kvėpavimo sistemos simptomai pasireiškė 5 (31,3 proc.) reakcijų metu: 4 kartus (25,0 proc.) nurodytas dusulys, po vieną kartą rinorėja, čiaudulys, nosies užburkimas. Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai pasireiškė 4 (25,0 proc.) reakcijų metu:

hipotenzija buvo nurodyta dviejų (12,5 proc.) reakcijų metu, po vieną kartą pasireiškė tachikardija ir kolapsas. VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu, skirtingai nei sukeltų kitų vaistų, pasireiškė alpimai (nurodyti 3 (18,8 proc.) kartus), baimė / panika ir parestezija / hiperventiliacija (nurodyta po vieną (6,3 proc.) kartą). Iš virškinimo sistemos simptomų VA sukeltų reakcijų metu vieną (6,3 proc.) kartą nurodytas pykinimas / vėmimas. Stresas kaip lydymasis veiksnys buvo nurodytas 12 (70,6 proc.) reakcijų metu. Dažniausiai VA sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo negydytos (10 (62,5 proc.) reakcijų) arba skirtas gydymas antihistaminiais (4 (25,0 proc.) reakcijų metu) ir kortikosteroidais (4 (25,0 proc.) reakcijų metu), 2 (12,5 proc.) reakcijų metu reikėjo gydymo bronchodilatoriais, o vienos (6,3 proc.) reakcijos metu skirtas gydymas adrenalinu.

Alergijos VA po alergologinio ištyrimo nebuvo patvirtinta nė vienam tirtam vaikui.

Antibiotikų, NVNU ir VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų palyginimas

Tyrimo buvo nagrinėta, ar nurodytos vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos skyrėsi pagal įvairius požymius priklausomai nuo to, koks vaistas sukėlė reakciją (antibiotikas, NVNU, VA). Tiriamieji, kuriems buvo nurodytos antibiotikų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, buvo jaunesni (mediana 6 m.). Vyresni buvo tie vaikai, kuriems buvo nurodytos NVNU (mediana 11,5 m.) ir VA (mediana 9,5 m.) sukeltos reakcijos (17 pav.). Nustatytas skirtumas yra statistiškai reikšmingas ($p = 0,022$).



17 paveikslas. Vaikų, patyrusių antibiotikų, nesteroidinių vaistų nuo skausmo ir uždegimo bei vietinių anestetikų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, palyginimas pagal amžių

Antibiotikų sukeltos reakcijos dažniau buvo lėto tipo, o NVNU ir VA – greito tipo ($p < 0,001$). Nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,48$).

Odos simptomai statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė antibiotikų ir NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu ($p = 0,0$). Nustatyta priklausomybė yra stipri ($\Phi = 0,73$). Nagrinėjant odos simptomus atskirai, makulopapulinis ($p = 0,013$, priklausomybė silpna ($\Phi = 0,26$)) ir dilgėlinis bėrimas ($p = 0,001$, priklausomybė silpna ($\Phi = 0,33$)) statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu, o NVNU sukeltų reakcijų metu dažniau pasireiškė angioedema ($p = 0,0$). Nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,43$). VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu dažniau pasireiškė kvėpavimo sistemos ($p = 0,001$, priklausomybė vidutinė ($\Phi = 0,39$)) bei širdies ir kraujagyslių sistemos ($p = 0,025$, priklausomybė silpna ($\Phi = 0,29$)) simptomai. Tarp vaistų reikšmingo virškinimo sistemos simptomų pasireiškimo skirtumo nenustatyta.

Lydimieji veiksniai dažniau buvo VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu ($p = 0,001$). Nustatyta priklausomybė yra silpna ($\Phi = 0,33$). Skirtingų vaistų sukeltos reakcijos reikšmingai nesiskyrė pagal virusinės infekcijos raišką.

Tiriamieji, patyrę antibiotikų, NVNU ir VA sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, tarpusavyje nesiskyrė pagal gretutines ligas, gretutinės alergines ligas ir alergines ligas šeimoje.

Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų skirtumai pagal vaisto tipą apibendrinti 11-oje lentelėje.

11 lentelė. Nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų skirtumai pagal jas sukėlusio vaisto tipą

Rodiklis		Padidėjusio jautrumo reakciją sukėles vaistas Absoliutus skaičius (proc.)			Statistinis reikšmingumas
		Antibiotikai	NVNU	VA	
Reakcijos tipas	Greito tipo (iki 2 val.)	19 (42,2)	13 (28,9)	13 (28,9)	p < 0,001*
	Lėto tipo (daugiau kaip 2 val.)	56 (83,6)	10 (14,9)	1 (1,5)	
Odos simptomai	Yra	85 (73,9)	23 (20,0)	7 (6,1)	p < 0,001*
	Nėra	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (100)	
Makulopapulinis bėrimas	Yra	30 (88,2)	3 (8,8)	1 (2,9)	p = 0,013*
	Nėra	55 (61,1)	20 (22,2)	15 (16,7)	
Makulinis bėrimas	Yra	12 (80,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	p = 0,125
	Nėra	73 (67,0)	23 (21,1)	13 (11,9)	
Dilgėlinis bėrimas	Yra	37 (88,1)	5 (11,9)	0 (0,0)	p = 0,001*
	Nėra	48 (58,5)	18 (22,0)	16 (19,5)	
Angioedema	Yra	18 (43,9)	17 (41,5)	6 (14,6)	p = 0,0*
	Nėra	67 (80,7)	6 (7,2)	10 (12,0)	

Lentelės tęsinys.

Kvėpavimo sistemos simptomai	Yra	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	p = 0,001*
	Nėra	83 (71,6)	22 (17,0)	11 (9,5)	
Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai	Yra	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50,0)	p = 0,025*
	Nėra	82 (70,7)	22 (19,0)	12 (10,3)	
Virškinimo sistemos simptomai	Yra	6 (85,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	p = 0,426
	Nėra	79 (67,5)	23 (19,7)	15 (12,8)	
Lydimieji veiksniai	Yra	26 (60,5)	5 (11,6)	12 (27,9)	p = 0,001*
	Nėra	59 (72,8)	18 (22,2)	4 (4,9)	
Virusinė infekcija	Yra	18 (85,7)	3 (14,3)	0 (0,0)	p = 0,100
	Nėra	67 (65,0)	20 (19,4)	16 (15,5)	
Gretutinės ligos	Yra	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	p = 0,163
	Nėra	57 (73,1)	9 (11,5)	12 (15,4)	
Gretutinės alerginės ligos	Yra	20 (76,9)	3 (11,5)	3 (11,5)	p = 0,764
	Nėra	42 (67,7)	9 (14,5)	11 (17,7)	
Alerginis rinitas	Yra	10 (76,9)	2 (15,4)	1 (7,7)	p = 0,680
	Nėra	52 (69,3)	10 (13,3)	13 (17,3)	
Atopinis dermatitas	Yra	8 (88,9)	0 (0,0)	1 (11,1)	p = 0,369
	Nėra	54 (68,4)	12 (15,2)	13 (16,5)	
Maisto alergija	Yra	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	p = 0,971
	Nėra	58 (70,7)	11 (13,4)	13 (15,9)	

Lentelės tęsinys.

Alerginės ligos šeimoje	Yra	17 (70,8)	2 (8,3)	5 (20,8)	p = 0,607
	Nėra	45 (70,3)	10 (15,6)	9 (14,1)	
Alerginis rinitas šeimoje	Yra	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	p = 0,992
	Nėra	57 (70,4)	11 (13,6)	13 (16,0)	
Medikamentinė alergija šeimoje	Yra	6 (75,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	p = 0,437
	Nėra	56 (70,0)	12 (15,0)	12 (15,0)	

*p ≤ 0,05 – statistiškai reikšminga.

Tirtų vaikų ypatumai, kai alergija vaistams buvo patvirtinta alergologinio ištyrimo metu

Atliekant tyrimą nagrinėta, ar tie vaikai, kuriems alergija vaistams buvo patvirtinta, pagal įvairius požymius skyrėsi nuo tų vaikų, kuriems vaistų alergija nebuvo patvirtinta. Alergija vaistams iš viso buvo patvirtinta 12 (13,2 proc.) vaikų: 5 berniukams ir 7 mergaitėms. Pasiskirstymas pagal lytį reikšmingai nesiskyrė tarp tų vaikų, kuriems alergija buvo patvirtinta, ir tų, kuriems nepatvirtinta. Vidutinis vaikų, kuriems alergija vaistams buvo patvirtinta, amžius buvo $12,0 \pm 4,6$ m., o tų, kuriems alergija vaistams nepatvirtinta, – $7,4 \pm 4,8$ m. Alergija vaistams statistiškai reikšmingai dažniau ($p = 0,028$) buvo patvirtinta vyresnių vaikų amžiaus grupėje (7–17 m.). Nustatyta priklausomybė yra silpna ($\Phi = 0,23$).

Alergija antibiotikams buvo patvirtinta 5 vaikams: 3 vaikams – penicilino grupės antibiotikams ir 2 vaikams – cefalosporinams. Alergija NVNU patvirtinta 7 vaikams: 4 vaikams – ibuprofeniui, 2 – paracetamoliui, vienam – aspirinui, analginui, citramonui, ibuprofeniui. Lyginant tiriamuosius, alergija vaistams buvo dažniau patvirtinama patyrusiems NVNU sukeltas reakcijas ($p = 0,0$). Nustatyta priklausomybė yra vidutinė ($\Phi = 0,52$).

Vaikai, kuriems vaistų alergija patvirtinta, nesiskyrė nuo tų vaikų, kuriems alergija nepatvirtinta pagal turimas gretutines ligas, alergines ligas, alergines ligas šeimoje. Tirtų vaikų skirtumai apibendrinti 12-oje lentelėje.

12 lentelė. Tirtų vaikų, kuriems alergija vaistams buvo patvirtinta, ir tų, kuriems nepatvirtinta, skirtumai

Rodiklis		Alergologinio ištyrimo metu patvirtinta alergija vaistams Absoliutus skaičius (proc.)		Statistinis reikšmingumas
		Taip	Ne	
Lytis	Berniukai	5 (11,1)	40 (88,9)	p = 0,563
	Mergaitės	7 (15,2)	39 (84,8)	
Amžius	0–6 m.	2 (4,8)	40 (95,2)	p = 0,028*
	7–17 m.	10 (20,4)	39 (79,6)	
Vaisto tipas	Antibiotikai	5 (8,1)	57 (91,9)	p = 0,0*
	NVNU	7 (58,3)	5 (41,7)	
	VA	0 (0,0)	14 (100,0)	
Gretutinės ligos	Yra	1 (10,0)	9 (90,0)	p = 0,752
	Nėra	11 (13,6)	70 (86,4)	
Gretutinės alerginės ligos	Yra	3 (11,1)	24 (88,9)	p = 0,704
	Nėra	9 (14,1)	55 (85,9)	
Alerginis rinitas	Yra	2 (14,3)	12 (85,7)	p = 0,895
	Nėra	10 (13,0)	67 (87,0)	
Atopinis dermatitas	Yra	0 (0,0)	9 (100,0)	p = 0,218
	Nėra	12 (14,6)	70 (85,4)	
Maisto alergija	Yra	1 (16,7)	5 (83,3)	p = 0,794
	Nėra	11 (12,9)	74 (87,1)	
Alerginės ligos šeimoje	Yra	3 (12,0)	22 (88,0)	p = 0,837
	Nėra	9 (13,6)	57 (86,4)	
Alerginis rinitas šeimoje	Yra	2 (25,0)	6 (75,0)	p = 0,301
	Nėra	10 (12,1)	73 (87,9)	
Medikamentinė alergija šeimoje	Yra	0 (0,0)	8 (100,0)	p = 0,248
	Nėra	12 (14,5)	71 (85,5)	

*p ≤ 0,05 – statistiškai reikšminga.

Vaikų tyrimo dėl medikamentinės alergijos rezultatai

Dėl vaistų alergijos buvo iširtas 91 vaikas. Alergija vaistams buvo patvirtinta 12 (13,2 proc.) vaikų (13 lentelė). Odos mėginiais alergija vaistams buvo patvirtinta 3 (25,0 proc.) vaikams. Lėto tipo įsijautrinimas penicilino grupės antibiotikams po teigiamo įodinio mėginio su amoksicilinu patvirtintas vienam tiriamajam. Greito tipo įsijautrinimas cefalosporinams po teigiamų įodinių mėginių buvo patvirtintas 2 vaikams. Provokaciniais peroraliniais mėginiais alergija vaistams patvirtinta 8 (66,7 proc.) vaikams. Įsijautrinimas NVNU patvirtintas 4 vaikams po teigiamų provokacinių mėginių su ibuprofenu, o įsijautrinimas paracetamoliui po provokacinių mėginių su šiuo vaistu – 2 vaikams. Įsijautrinimas penicilino grupės antibiotikams patvirtintas 2 vaikams po teigiamų provokacinių mėginių su amoksicilinu. Vienam tiriamajam įsijautrinimas NVNU patvirtintas įvertinus anamnezę, kadangi pacientas patyrė ne vieną reakciją į skirtingus NVNU preparatus (aspiriną, metamizolį), ir provokaciniai mėginiai atlikti su alternatyviais NVNU.

13 lentelė. Tiriamųjų, kuriems patvirtinta alergija vaistams, charakteristika

Nr.	Lytis	Amžius (m.)	Įtartas vaistas	Buvusi reakcija (-os)	Alergologinio ištyrimo rezultatai
1	B	8	Nimezulidas Ibuprofenas	Angioedema	POM su ibuprofenu – angioedema po 1,5 val. POM su meloksikamu – neigiamas
2	M	7	Amoksicilinas	Vėlyva dilgėlinė	POM su amoksicilinu – dilgėlinė 3-ią parą po paskutinės vaisto dozės
3	M	17	Cefuroksimas	Anafilaksija	Teigiami įodiniai mėginiai su cefuroksimu ir cefotaksimu po 15 min.

Lentelės tęsinys.

					POM su amoksicilinu, cefadroksiliu, ceftriaksonu – neigiami
4	B	17	Amoksicilinas	Makulopapulinis bėrimas	Teigiamas įodinis mėginys su amoksicilinu po 20 val. POM su cefuroksimu – neigiamas
5	M	14	Ibuprofenas	Angioedema	POM su ibuprofenu – angioedema po 4 val.
6	M	14	Amoksicilinas	Makulopapulinis bėrimas, angioedema, pykinimas	POM su amoksicilinu – makulopapulinis bėrimas, plaštakų ir pėdų patinimas, silpnumas, pykinimas po 5 val.
7	B	16	Citramonas Aspirinas Metamizolis	Angioedema	POM su paracetamoliu, meloksikamu – neigiami
8	M	4	Paracetamolis	Makulopapulinis bėrimas	POM su paracetamoliu – makulopapulinis bėrimas po 4 val.
9	M	11	Paracetamolis	Dilgėlinė	POM su paracetamoliu – dilgėlinė, angioedema niežėjimas po

Lentelės tęsinys.

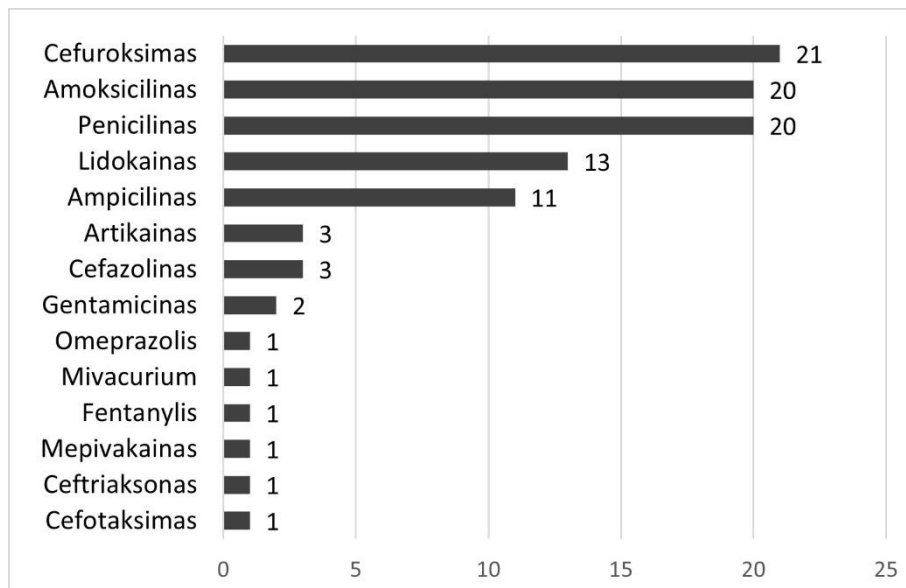
					trečios dozės praėjus 10 min.
10	M	15	Ibuprofenas	Dilgėlinė, angioedema	POM su ibuprofenu – akių niežėjimas, paraudimas, akių vokų angioedema po 1,5 val. POM su meloksikamu – neigiamas.
11	B	6	Ibuprofenas	Angioedema	POM su ibuprofenu – lūpų ir lytinių organų angioedema po 1,5 val. POM su meloksikamu – neigiamas
12	B	15	Cefazolinas	Dilgėlinė	Teigiamas įodinis mėginys su cefazolinu po 15 min.

B – berniukas, M – mergaitė.

Alergologinio ištyrimo dėl medikamentinės alergijos ypatumai

ODM buvo atlikti 28 (30,8 proc.) vaikams. Iš viso buvo atlikti 99 ODM su vaistais ir visi jie neigiami. Daugiausia ODM buvo atlikta su penicilino grupės antibiotikais ir cefalosporiniais. 18-ame paveiksle pavaizduota, su kokiais vaistais buvo atlikti ODM. Įodiniai mėginiai buvo atlikti 27 (29,7 proc.) vaikams. Iš viso buvo atlikti 98 įodiniai mėginiai su vaistais. Vaistai buvo tie patys kaip ir ODM (22 pav.), išskyrus omeprazolį, su kuriuo buvo atliktas tik ODM. Iš atliktų įodinių mėginių teigiami buvo 4 (4,1 proc.): po vieną su amoksicilinu, cefuroksimu, cefazolinu, cefotaksimu. Teigiamo įodinio mėginio su amoksicilinu atveju buvo lėto tipo reakcija (tapo teigiamas po

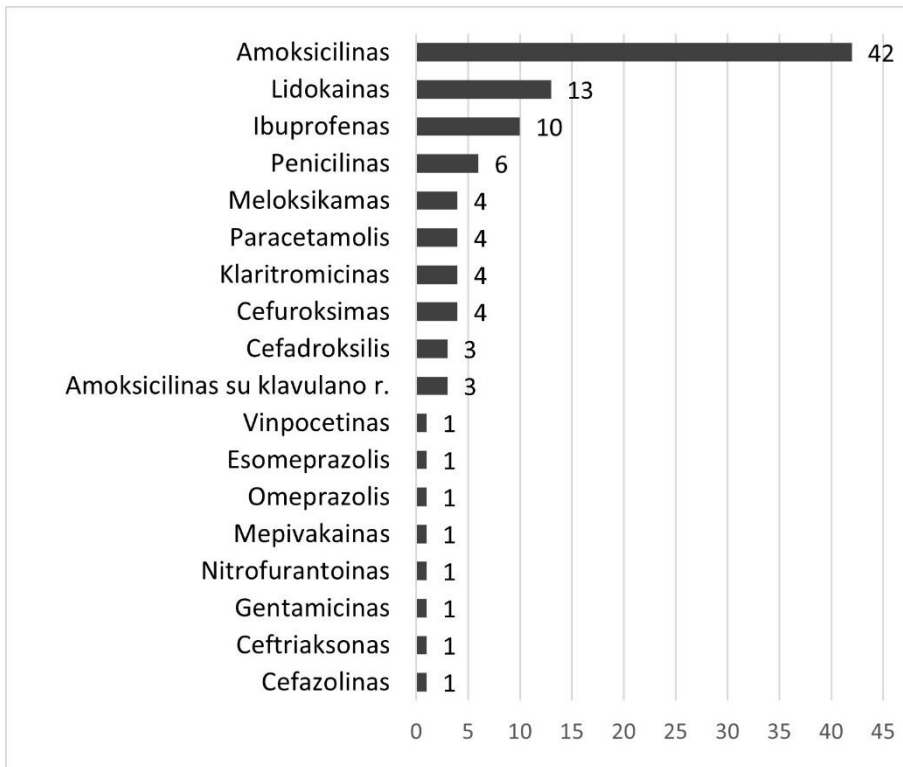
20 val. nuo įodinio mėginio atlikimo), su kitais vaistais – greito tipo reakcijos (teigiami vertinant po 15 min. nuo įodinio mėginio atlikimo).



18 paveikslas. Vaistai, su kuriais tiriamiesiems buvo atlikti odos dūrio mėginiai.

Provokaciniai mėginiai su vaistais buvo atlikti 87 (95,6 proc.) vaikams. Iš viso buvo atliktas 101 provokacinis mėginys. Daugiausia provokacinių mėginių buvo atlikta su amoksicilinu. Iš viso buvo atlikti 29 tiesioginiai (be odos mėginių) POM su amoksicilinu. Tiesioginiai POM buvo teigiami tik 2 vaikams, kuriems pasireiškė lėto tipo reakcijos, praėjusios paskyrus gydymą. Su kokiais vaistais buvo atlikti provokaciniai mėginiai, pavaizduota 19-ame paveiksle. Iš visų atliktų provokacinių mėginių teigiamų buvo 8 (7,9 proc.): 4 su ibuprofenu, 2 su amoksicilinu, 2 su paracetamoliu. Greito tipo reakcijos buvo po 3 mėginių su ibuprofenu (visiems 3 vaikams po ~1,5 val. išsivystė angioedema, niežulys) ir po 1 mėginio su paracetamoliu (praėjus ~10 min. po trečios vaisto dozės išsivystė dilgėlinė, niežulys, angioedema). Lėto tipo reakcijos buvo po 2 mėginių su amoksicilinu. Pirmu atveju po 1 pailginto mėginio su amoksicilinu (tęstas 3 paras) po paskutinės vaisto dozės praėjus 48 val. išsivystė vėlyva dilgėlinė, o antru atveju po paskutinės vaisto dozės praėjus 5 val. atsirado makulopapulinis bėrimas, pėdų ir plaštakų patinimas, vėmimas, silpnumas. Lėto tipo reakcijų buvo ir po mėginių su NVNU: po 1 mėginio su ibuprofenu (po 4 val. nuo paskutinės vaisto dozės išsivystė akių vokų ir lūpų angioedema) ir po 1 mėginio su paracetamoliu (po 4 val. nuo paskutinės vaisto dozės atsirado makulopapulinis

bėrimas). Po provokacinių mėginių pasireiškusių reakcijos daugeliu atvejų nebuvo sunkios ir paskyrus gydymą sukelti alerginės reakcijos simptomai praeidavo. Tik vienu atveju buvo reikalinga hospitalizacija po POM dienos stacionare, kai pacientui atsirado bėrimas, vėmimas, silpnumas.



19 paveikslas. Vaistai, su kuriais tiriamiesiems buvo atlikti provokaciniai mėginiai

Odos lopo mėginiai su vaistais buvo atlikti 6 (6,6 proc.) vaikams. Su amoksicilinu ir penicilinu – 4 vaikams, su cefuroksimu – 2 vaikams, su cefotaksimu ir nitrofurantoinu – po 1 vaiką. Visi odos lopo mėginiai buvo neigiami.

Vaikams, kurie buvo tiriami dėl betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų, buvo atliekami specifiniai IgE penicilioyl G, penicilioyl V, ampicilinui, amoksicilinui. Visiems tiriamiesiems jie buvo neigiami (0 klasės).

Patvirtintos alergijos vaistams klinikiniai atvejai

1 atvejis

Šiuo atveju pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos į kelis NVNU ir, atlikus POM, patvirtintas įsijautrinimas NVNU.

10 metų berniukas atvyko alergologiniam ištyrimui dėl galimo įsijautrinimo NVNU. Jam 8 metų amžiaus dėl peršalimo, slogos buvo pirmą kartą paskirtas nimezulidas. Vaistą išgėrus, po 12 val. patino viršutinės lūpos kairysis kampas, atsirado delnų ir tarpupirščių niežėjimas. Kreiptasi į priėmimo skyrių, kur buvo paskirta deksametazono ir raumenis ir minėti nusiskundimai praėjo. Praėjus 2 mėn. po buvusios reakcijos berniukui skaudėjo gerklę, todėl sučiulpė Curamed (karvių priešpienio su vitaminu C) pastilę, po kurios per 12 val. vėl patino viršutinės lūpos kairysis kampas, atsirado delnų ir tarpupirščių niežulys. Po mėnesio dėl pilvo skausmo pacientas pirmą kartą išgėrė ibuprofeno tabletes (iki tol buvo vartojęs ibuprofeno sirupą ir jokių nepageidaujamų reakcijų nebuvo). Praėjus kelioms valandoms patino abiejų akių vokai, kreiptasi į priėmimo skyrių, suleidus deksametazono, patinimas praėjo. Dilgėlinės ir angioedemos, nevarojant vaistų, nebūdavo. Alergijos maisto ir įkvepiamiesiems alergenams nėra.

Pacientui atliktas POM su ibuprofeno sirupu, pasiekta suminė ibuprofeno dozė 506 mg. Praėjus 1,5 val. po paskutinės vaisto dozės atsirado viršutinės lūpos kairiojo kampo eritema, po 10–15 min. – lūpų angioedema, delnų niežėjimas. Kitų simptomų nebuvo. Skirtas gydymas antihistaminiais vaistais ir deksametazonu. Simptomų sumažėjo, ir būklė po poros valandų pagerėjo. Bėrimai, angioedema nesikartojo.

Tiriamajam buvo diagnozuotas įsijautrinimas NVNU, rekomenduota jų nevertoti. Siekiant parinkti saugų alternatyvų NVNU, po 1 mėn. atliktas POM su meloksikamu, berniukas jį toleravo gerai, greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo. Jei reiktų NVNU, rekomenduota rinktis paracetamolį arba meloksikamą.

2 atvejis

Šiuo atveju patvirtintas įsijautrinimas betalaktaminiais antibiotikams atlikus pailgintą POM, po kurio pasireiškė vėlyva dilgėlinė.

7 metų mergaitė atvyko alergologiniam ištyrimui dėl pasikartojančių bėrimų po amoksicilino vartojimo. Mergaitę pirmą kartą niežtinčiomis makulėmis, pūkslėmis išbėrė 3 metų amžiaus trečią dieną baigus vartoti amoksiciliną. Būdama 4 metų kelis kartus vartojo amoksiciliną ir nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Trečią kartą 4 metų amžiaus vartojant amoksiciliną išbėrė analogišku

bėrimu 7-ą vartojimo dieną. Šešerių metų amžiaus vėl vartotas amoksicilinas ir tokiu pačiu bėrimu mergaitė išbėrta 7-ą vartojimo dieną. Septynerių metų vartojo amoksiciliną su klavulano rūgštimi, praėjus parai po 7 dienų gydymo kurso išbėrė dilgėliniu bėrimu, kreiptasi į lignonę, kur atlikus tyrimus nustatytas padidėjęs bendras IgE iki 1238,40 IU/ml, leukocitozė, neutrofilija, CRB – norma. Mergaitė konsultuota alergologo, diagnozuota – lėtinė recidyvuojanti dilgėlinė, rekomenduota ištirti dėl alergijos amoksicilinui.

Po 3 mėn. nuo paskutinės reakcijos mergaitė atvyko ištyrimui dėl medikamentinės alergijos. Paimti specifiniai IgE penicilioil G, penicilioil V, ampicilinui ir amoksicilinui – visiems 0 klasės. Kadangi pacientei pasireiškė vėlyva dilgėlinė, kuri nebuvo sunki, nuspręsta praleisti odos mėginus ir iš karto atlikti provokacinį mėginį su amoksicilinu. Pasiiekta suminė amoksicilino dozė – 1400 mg, ją toleravo gerai, greito tipo alerginių reakcijų nebuvo. Kadangi odos bėrimas atsiradavo po 7–10 dienų nuo vaisto vartojimo pradžios, nutarta provokacinį mėginį tęsti 3 paras, kai vartojama 1400 mg/d. po du kartus (ryte ir vakare). Pacientei viso mėginio metu nepageidaujamų reakcijų nebuvo, tačiau trečią parą nuo amoksicilino vartojimo pabaigos atsirado dilgėlinis bėrimas visame kūne. Provokacinis mėginys vertintas kaip teigiamas, nes, anamnezės duomenimis, buvusių padidėjusio jautrumo reakcijų metu būdavo vėlyva dilgėlinė, kitų priešasčių išsivystyti dilgėlinei nebuvo.

Alternatyviam antibiotikui parinkti atliktas provokacinis mėginys su cefuroksimu. Jis taip pat tęstas 3 paras. Greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo.

Tiriamajai rekomenduota nevartoti betalaktaminių antibiotikų, o cefuroksimą ir kitų grupių antibiotikus vartoti galima.

3 atvejis

Šiuo atveju patvirtintas įsijautrinimas cefalosporinams dėl R2 šoninės grandinės. Kadangi toks atvejis retas, jį aprašėme literatūroje [215].

17 metų mergina atvyko išsitiirti dėl du kartus pasikartojusių anafilaksinių reakcijų vartojant cefuroksimą. Pirmą kartą ji patyrė anafilaksinę reakciją, kai 2013 m. ambulatoriškai dėl bronchito ir karščiavimo vartojo paskirtą cefuroksimą. Išgėrusi pirmąją cefuroksimo dozę, po 30 min. mergina ėmė viduriuoti, prasidėjo pykinimas, vėmimas, kūne atsirado eriteminis bėrimas, šaltkrėtis. Pacientė buvo hospitalizuota į antrinės sveikatos priežiūros įstaigą, kur buvo nustatytas sumažėjęs arterinis kraujospūdis. Gydant leista adrenalino į raumenį, pacientė stebėta reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje. Prieš šią reakciją pacientė vieną kartą buvo vartojusi cefuroksimą *per os* –

nepageidaujamos reakcijos nebuvo. Kartu su pirmąją cefuroksimo doze pacientė vartojo ir cetiriziną su psudofedrinu, tačiau šiuos vaistus prieš ir po padidėjusio jautrumo reakcijos vartojo be nepageidaujamų reakcijų.

Antrąją anafilaksinę reakciją mergina patyrė 2016 m. rugsėjo mėn., kai dėl ūminio bronchito ambulatoriškai gydyta cefuroksimu. Po pirmos vaisto dozės praėjus 20 min. ją ėmė pykinti, „mušė karštis“, pasidarė silpna, skaudėjo pilvą, viduriavo, atsirado eriteminių bėrimų visame kūne. Mergaitė kreipėsi į antrinės sveikatos priežiūros įstaigą, kur suleistos dvi adrenalino injekcijos į raumenį, ir būklė pagerėjo. Nuo to laiko cefalosporinų grupės antibiotikų nevartojo.

Iš anamnezės alergiją maistui, kitiems vaistams neigia. Fizinio ištyrimo duomenys buvo be pakitimų, o atlikus bendrą kraujo tyrimą nustatyta lengva hipochrominė normocitinė anemija (hemoglobinas 110 g/l). Dėl pasikartojusių anafilaksinių reakcijų mastocitozei atmesti tirtas triptazės kiekis kraujyje – 3,09 μg/l (norma). Taip pat tirti specifiniai IgE penicilioil G, penicilioil V, ampicilinui, amoksicilinui – neigiami. Specifiniai IgE cefalosporinams neatlikti, kadangi Lietuvoje šie tyrimai nebuvo atliekami.

Pacientei atlikti ODM ir įodiniai mėginiai su betalaktaminiais antibiotikais ir cefalosporiniais. Odos mėginiai atlikti su benzilpenicilinu, ampicilinu, amoksicilinu su klavulano rūgštimi, cefuroksimu, cefotaksimu, cefazolinu, ceftriaksonu. ODM buvo neigiami su visais tirtais vaistais, o įodiniai mėginiai vertinant po 15 min. buvo teigiami su cefuroksimu ir cefotaksimu. Įodiniai mėginiai liko neigiami su benzilpenicilinu, ampicilinu, amoksicilinu, cefazolinu, ceftriaksonu. Vertinti po 24 ir 48 val. įodiniai mėginiai – neigiami, lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo.

Ieškant kuo daugiau saugių alternatyvių vaistų, atlikti provokaciniai mėginiai su kitais antibiotikais. POM su amoksicilino suspensija atliktas atmesti galimą įsijautrinimą penicilinams. Pasiiekta suminė amoksicilino dozė – 1500 mg, greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo. POM su cefadroksiliu atliktas atmesti galimą įsijautrinimą aminocefalosporinams. Pasiiekta suminė cefadroksilio dozė – 1000 mg, greito ir lėto tipo alerginių reakcijų neatsirado.

Pacientei diagnozuota alergija (greito tipo, priklausoma nuo IgE) cefuroksimui ir cefotaksimui. Šie vaistai turi panašias R1 šonines grandines, todėl tarp jų galimos kryžminės reakcijos. Be to, cefotaksimas turi identišką R1 šonines grandines su ceftriaksonu ir cefepimu [97]. Visi šie vaistai savo R1 šoninėse grandinėse turi metoksiimino grupę ir pagal A. Romano klasifikaciją [107] priklauso A grupei. Mūsų tiriamajai įodiniai mėginiai buvo teigiami cefuroksimui ir cefotaksimui, bet ne ceftriaksonui. Odos mėginiai su cefepimu nebuvo atlikti. Cefuroksimo ir cefotaksimo R2 šoninės grupės yra identiškąs, o ceftriaksono R2 šoninė grupė skiriasi. Siekiant įvertinti

įsijautrinimą cefalosporinams per R2 šoninę grandinę, atliktas provokacinis mėginys su ceftriaksonu į raumenis (suminė dozė 1000 mg), jis buvo neigiamas. Tiriamajai patvirtintas įsijautrinimas cefuroksimui ir cefotaksimui dėl identiškos R2 šoninės grandinės. Rekomenduota nevertoti šių antibiotikų. Penicilinus vartoti galima. Jei gydymui būtų reikalingi netirti cefalosporinai, juos būtų galima vartoti tik po alergologinio ištyrimo.

4 atvejis

Šiuo atveju įsijautrinimas penicilinams patvirtintas atlikus įdinius mėginius.

17 metų vaikui dėl tonzilito buvo skirtas gydymas amoksicilinu, jį vartojo 6 dienas. Amoksiciliną vartojo pirmą kartą gyvenime. Gydymas buvo efektyvus, būklė pagerėjo, tačiau trečią dieną po amoksicilino vartojimo pabaigos atsirado pavienių makulopapulinio bėrimo elementų veide ir už ausų. Bėrimai intensyvėjo, plito, todėl kitą dieną kreipėsi į priėmimo skyrių, kur skirta deksametazono į raumenis. Išleistas į namus, kur toliau gydėsi tavegiliu. Būklė negerėjo, bėrimas plito, ir kitą dieną hospitalizuotas į Vaikų infekcinių ligų skyrių. Apžiūrint hospitalizacijos metu visame kūne buvo matomas makulopapulinis bėrimas, visiškai susiliejęs veide, krūtinės ir liemens srityje, galūnių distaliniuose paviršiuose labai intensyvus, bet nesusiliejęs. Bėrimas niežėjo. Ryklė, žiočių lankai ir tonzilės buvo paraudusios. Plaučiuose – vezikulinis alsavimas, be karkalų. Širdies veikla ritmiška, tonai aiškūs. Pilvas – minkštas, neskausmingas. Atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas be didesnių pakitimų, leukogramoje – eozinofilų 6 proc. (norma 0–5), ENG 13 mm/h (norma < 10,0), CRB 42,75 mg/l (norma < 5), anti CMV IgM ir anti EBV IgM – neigiami, virškinimo sistemos ultragarsinis tyrimas – be sonoskopinių pakitimų. Konsultuotas alergologo, rekomenduotas gydymas antihistaminiais vaistais, emolientais ir alergologinis ištyrimas dėl alergijos betalaktaminiais antibiotikams pasveikus, po 4–6 savaitių.

Pacientas po mėnesio atvyko alergologiniam ištyrimui. Jautėsi gerai, odoje bėrimo nebebuvo. Ryklė, žiočių lankai ir tonzilės buvo neparaudusios. Paimti specifiniai IgE penicilioil G, penicilioil V, ampicilinui ir amoksicilinui – visiems 0 klasės. Kadangi odos bėrimas buvo išplitęs, reikėjo gydymo stacionare, todėl visų pirma atlikti odos mėginiai su penicilinu, amoksicilinu, cefuroksimu. ODM ir įdiniai mėginiai po 15 min. buvo neigiami. Vertinant po 20 val., pasireiškė lėto tipo alerginė reakcija amoksicilino įdinio mėginio vietoje.

Saugiam alternatyviam vaistui parinkti ir įvertinti įsijautrinimą cefalosporinams atliktas POM su cefuroksimu. Greito ir lėto tipo alerginių reakcijų mėginio metu ir po jo nebuvo.

Tiriamajam diagnozuota alergija betalaktaminiams antibiotikams, rekomenduota nevertoti penicilino grupės antibiotikų ir dėl galimų kryžminių reakcijų su amoksicilinu neskirti cefadroksilio, cefprozilio, cefatrizino. Cefuroksimą ir kitų grupių antibiotikus vartoti galima.

5 atvejis

Šiuo atveju patvirtintas įsijautrinimas ibuprofenui, atlikus POM.

14 m. mergina dėl pasikartojančio galvos skausmo vartodavo NVNU. Išgėrus ibuprofeno 2 kartus po 3 val. atsirado lūpų angioedema. Taip pat teigė, kad yra buvęs angioedemos epizodas ir dilgėlinės tipo bėrimas dilbyje be aiškaus provokuojančio veiksnio, kai vaistų nebuvo vartota. Angioedemai gydyti vartojo antihistamininius vaistus. Kai vartojo paracetamolio turinčius preparatus, jokios nepageidaujamos reakcijos nepasireiškė. Prieš kelis mėnesius buvo konsultuota alergologo ambulatoriškai, atlikti ODM su maisto ir įkvepiamais alergenais, jie buvo neigiami.

Pacientei atliktas POM su ibuprofeno sirupu, pasiekta suminė ibuprofeno dozė 500 mg per 4 dozes (50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg) kas 30 min. Greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo, mėginys vertintas kaip neigiamas. Siekiant galutinai atmesti įsijautrinimą ibuprofenui, kitą dieną atliktas POM su ibuprofenu. Duota išgerti ibuprofeno 400 mg tabletė. Po ~4 val. pradėjo ryškėti lūpų ir dešiniojo voko angioedema. Skirtas gydymas antihistaminiais vaistais, deksametazonu. Simptomai praėjo per kelias valandas.

Tiriamajai diagnozuotas įsijautrinimas ibuprofenui. Rekomenduota nevertoti ibuprofeno ir kitų NVNU. Skausmui malšinti ir karščiavimui mažinti rinktis paracetamolį. Rekomenduota po mėnesio atvykti POM su alternatyviu NVNU.

6 atvejis

Šiuo atveju patvirtinta alergija amoksicilinui po teigiamo POM.

14 m. merginai pirmą kartą amoksicilino sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos simptomai pastebėti 1–2 metų amžiaus, kai po amoksicilino vartojimo atsirado bėrimo elementų, viduriavo, vėmė. Nutraukus vartoti amoksiciliną, mergaitės būklė pagerėjo. Daugiau detalių jos tėvai neprisiminė. Antrą kartą išbėrė 13 metų, kai dėl kvėpavimo takų infekcijos vartojo amoksiciliną. Po pirmos amoksicilino dozės praėjus ~12 val. išbėrė pėdas, plaštakas, jos patino. Amoksicilino vartojimą nutraukė. Po paros bėrimas

išplito į blauzdas, šlaunis, nugarą, pilvą, buvo makulinio pobūdžio, niežėjo. Vartojo antihistamininius vaistus, būklė kiek pagerėjo, tačiau po poros dienų bėrimas vėl paūmėjo. Kreiptasi į polikliniką, paskirtas gydymas antihistamininiais, vietiniais ir sisteminiais kortikosteroidais. Nesant pakankamo efekto, kreipėsi į Vaikų ligoninę, kur hospitalizuota, skirtas gydymas deksametazonu į raumenis ir antihistamininiais vaistais, odos būklė pagerėjo, bėrimai ir angioedema praėjo. Rekomenduotas ištirti dėl įsijautrinimo amoksicilinui. Gydymo stacionare metu paimti specifiniai IgE penicilioyl V, penicilioyl G, ampicilinui, amoksicilinui – neigiami (0 klasės).

Įvertinus, kad padidėjusio jautrumo reakcija buvo lėto tipo, objektyviai apžiūrint nebuvo labai išplitusi, sisteminių simptomų nebuvo, specifiniai IgE penicilinams buvo neigiami, nuspręsta iš karto atlikti POM su amoksicilinu dienos stacionare. Atliktas POM su amoksicilino sirupu, pasiekta suminė amoksicilino dozė 1500 mg. Stebėta 2 val., greito tipo alerginių reakcijų nepasireiškė. Po ~4–5 val. atsirado bėrimas plaštakose ir pėdose, jos patino, jautė deginimo jausmą galūnėse, silpnumą, du kartus išvėmė. Dėl atsiradusių simptomų kreiptasi į Vaikų ligoninės Priėmimo skyrių, kur dėl tachikardijos (115 k/min.) ir hipotenzijos (AKS 75/58 mm Hg) mergaitė hospitalizuota į Vaikų reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių. Skirtas gydymas metilprednizolonu ir tavegiliu, lašinės skysčių infuzijos. Kitą dieną toliau gydyti perkelta į Vaikų pulmonologijos ir alergologijos skyrių. Perkėlus dar buvo plaštakų ir pėdų patinimas, bėrimas išplito į kojas, rankas, pilvą, tačiau po gydymo prednizolonu 50 mg/d. 3 dienas ir antihistamininiais vaistais praėjo. Diagnozuota alergija amoksicilinui ir betalaktaminams antibiotikams. Rekomenduota nevertoti šių vaistų ir atvykti POM su cefuroksimu.

Po kelių mėnesių atliktas POM su cefuroksimu, pasiekta suminė cefuroksimo dozė 1000 mg. Greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo.

Tiriamajai diagnozuota alergija betalaktaminams antibiotikams, rekomenduota nevertoti penicilino grupės antibiotikų ir dėl galimų kryžminių reakcijų su amoksicilinu neskirti cefadroksilio, cefprozilio, cefatrizino. Cefuroksimą ir kitų grupių antibiotikus vartoti galima.

7 atvejis

Šiuo atveju įsijautrinimas NVNU patvirtintas įvertinus anamnezę, o POM atlikti siekiant parinkti saugų alternatyvų NVNU.

16 metų vaikui po NVNU vartojimo atsiranda akių niežėjimas, veido ir vokų angioedema, dusulys. Pirmą kartą šie simptomai pasireiškė 12 metų, kai, išgėrus citramono (acetilsalicilo rūgštis, paracetamolis, kofeinas) tablete dėl galvos skausmo, po 15–30 min. ėmė niežėti veidą, atsirado vokų angioedema,

ėmė dusti. Kreipėsi į gydymo įstaigą, kur suteikta pirmoji pagalba. Angioedema praėjo po ~1 paros. Antrą kartą simptomai pasikartojo, kai 14 metų išgėrė aspirino tabletę dėl kaklo skausmo, po 15–30 min. atsirado akių vokų angioedema. Paskutinę reakciją patyrė 1 mėn. iki alergologinio ištyrimo, kai buvo gydomas dėl pilvo skausmo stacionare. Tada buvo leistas analginas (metamizolis) ir po 15 min. išsivystė veido angioedema, niežėjo visą kūną. Simptomai praėjo suleidus klemastino. Vaikinas serga žvyneline ir alerginiu rinitu, nustatytas įsijautrinimas medžių žiedadulkėms, pelynui, katės plaukams.

Įvertinus anamnezę, kad kelis kartus pasikartojo kelių skirtingų NVNU preparatų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, iš kurių vienas yra aspirinas, todėl labiausiai tikėtina, kad pacientui pasireiškė kryžminės reakcijos tarp NVNU. Nuspręsta atlikti POM su alternatyviais NVNU, siekiant parinkti saugius vartoti vaistus. Atlikti POM su paracetamoliu ir meloksikamu, toleravo gerai, greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo.

Tiriamajam diagnozuotas įsijautrinimas NVNU, rekomenduota jų nevertoti. Jei reikėtų šių vaistų, rinktis paracetamolį arba meloksikamą.

8 atvejis

Šiuo atveju, atlikus POM, patvirtintas įsijautrinimas paracetamoliui. Alergija paracetamoliui yra reta [216]. Šis vaistas dažnai pasirenkamas kaip alternatyvus, kai įtariamas įsijautrinimas NVNU.

4 metų mergaitei kartojo bėrimai, kai karščiavimui mažinti naudotos paracetamolio žvakutės. Iš viso bėrimai pasikartojo tris kartus. Pirmą kartą pastebėti 4 mėn. amžiaus, vėliau kelis kartus – 3 metų. Visada beria tas pačias vietas: krūtinę, išorinius šlaunų paviršius, dorsales pėdų puses, rankas. Atsiradus bėrimų vartojami antihistamininiai vaistai ir bėrimas praeina per 2 dienas. Geriamo paracetamolio mergaitei niekada neduota vartoti, visada buvo skiriamos tik paracetamolio žvakutės. Bėrimų nebūna, kai temperatūrai mažinti vartojamas ibuprofenas.

Mergaitei atliktas POM su paracetamolio sirupu. Pasiiekta suminė paracetamolio dozė – 300 mg. Greito tipo alerginių reakcijų nebuvo. Po 4 val. nuo paskutinės dozės smulkiu, rausvu, vietomis susiliejančiu niežtinčiu makulopapuliniu bėrimu išbėrė krūtinę, rankas ties riešais, delnus, pėdas (plantarinius ir dorsalinius paviršius), šlaunų vidines puses, pažastis. Iškilus abejonei, kad tokį bėrimą galėjo nulemti sirupo sudėtyje esančios pridėtinės medžiagos, nuspręsta atlikti POM su paracetamolio tabletėmis. Po mėnesio atliktas POM su paracetamolio tabletėmis, pasiiekta suminė paracetamolio dozė – 300 mg. Praėjus 4,5 val. nuo paskutinės dozės atsirado smulkus,

susiliejančias niežtinčias makulopapulinis bėrimas pilvo, nugaros, pėdų (plantarinuose ir dorsalinuose paviršiuose) odoje.

Tiriamajai diagnozuota lėto tipo alergija paracetamoliui, rekomenduota jo nevertoti. Kadangi toleruoja ibuprofeną, jį rinktis, kai reikalingas gydymas NVNU.

9 atvejis

Šiuo atveju diagnozuota alergija paracetamoliui po POM.

11 metų mergaitė dėl slogos, kosulio buvo duota išgerti paracetamolio. Po 30 min. išsivystė veido angioedema, paraudo viso kūno oda, atsirado viso kūno intensyvus niežulys, prikimo balsas. Duota išgerti antihistamininių vaistų, iškviesta greitoji medicinos pagalba, mergaitė, suleidus deksametazono, nuvežta į Priėmimo skyrių, kur paskirta išgerti klemastino. Praėjo per kelias valandas. Iki tol nė vienas iš vaistų nebuvo sukėlęs nepageidaujamų reakcijų.

Pacientei atliktas POM su paracetamoliu, po trečios vaisto dozės praėjus 10 min. atsirado pavienės pūkšlės, odos niežulys, vėliau viso kūno eritema, akių vokų angioedema. Terapinės dozės pasiekta nebuvo, pasiekta suminė vaisto dozė 300 mg (30 mg – 90 mg – 130 mg). Pasireiškė greito tipo reakcija, todėl konstatuota, kad POM su paracetamoliu teigiamas.

Tiriamajai diagnozuota greito tipo alergija paracetamoliui, rekomenduota jo nevertoti.

10 atvejis

Šiuo atveju patvirtintas įsijautrinimas ibuprofeniui atlikus POM.

15 metų mergina pastebėjo, kad išgėrus 200 mg ibuprofeno dėl galvos skausmo per 1 val. atsiranda akių vokų, veido ir plaštakų angioedema, galvos svaigimas. Angioedema pasikartojo keletą kartų, nevertojant ibuprofeno angioedemos nebūna. Anksčiau yra vartojusi ibuprofeną, jokių nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Paskutinį kartą ibuprofeną vartojo 4 savaitės iki alergologinio ištyrimo. Tuo metu išgėrė 200 mg ibuprofeno dėl galvos skausmo ir per 1 val. išsivystė veido, akių vokų, plaštakų angioedema, atsirado smulkus niežtinčias bėrimas krūtinės srityje, svaigo galva. Kreipėsi į šeimos gydytoją, paskirtas gydymas. Angioedema praėjo maždaug per parą.

Pacientei atliktas POM su ibuprofeniui, pasiekta suminė 555 mg vaisto dozė. Po 1,5 val. nuo paskutinės ibuprofeno dozės pajuto akių niežėjimą, tempimo jausmą, paraudo akių vokai, išsivystė akių vokų angioedema. Skirtas gydymas antihistamininiais vaistais, deksametazonu ir simptomai praėjo per 2 valandas. Mėginys vertintas kaip teigiamas. Tiriamajai diagnozuotas

įsijautrinimas ibuprofenui, rekomenduota jo ir kitų NVNU nevertoti bei atvykti alternatyviam NVNU parinkti.

Po mėnesio pacientei atliktas POM su meloksikamu, pasiekta suminė 15 mg meloksikamo dozė. Greito ir lėto tipo alerginių reakcijų nebuvo. Tiriamajai diagnozuotas įsijautrinimas NVNU, rekomenduota jų nevertoti. Jei reikėtų šių vaistų, rinktis paracetamolį arba meloksikamą.

11 atvejis

Šiuo atveju diagnozuotas įsijautrinimas NVNU atlikus POM.

Šešerių metų berniukas nuo 5,5 metų iš viso buvo patyręs tris ibuprofeno sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. Iki 5,5 metų ibuprofenu gydytas ne vieną kartą, jokių nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Ibuprofeno sirupas sukėlė dvi reakcijas, o vartojant tabletes – vieną reakciją. Visais atvejais vaisto išgėrus po 1,5 val. atsirasdavo viršutinės lūpos, abiejų vokų angioedemos, labiau dešinėje veido pusėje. Po pirmo epizodo vaikas gydytas Priėmimo skyriaus stebėjimo palatoje deksametazonu ir klemastinu, po valandos būklė pagerėjo. Kitais atvejais mama duodavo išgerti deksametazono ir klemastino. Po tokio gydymo angioedema mažėja ir per parą praeina. Berniukui galima vartoti paracetamolį, jokių nepageidaujamų reakcijų nebūna.

Jam atliktas POM su ibuprofenu, pasiekta suminė 555 mg vaisto dozė. Išgėręs paskutinę ibuprofeno dozę berniukas pradėjo jausti viršutinės lūpos niežulį, tempimą. Po 1,5 val. nuo paskutinės vaisto dozės pradėjo nežymiai tinti lūpa, skirtas gydymas deksametazonu. Dinamikoje lūpos angioedema didėjo, išsivystė varpos angioedema. Papildomai skirta deksametazono ir klemastino. Provokacinis mėginys vertintas kaip teigiamas. Tiriamajam diagnozuotas įsijautrinimas NVNU, rekomenduota jų nevertoti. Jei reikėtų šių vaistų, rinktis paracetamolį. Rekomenduota atvykti POM su alternatyviu NVNU.

12 atvejis

Šiuo atveju diagnozuotas įsijautrinimas cefazolinui atlikus įdinius mėginius.

15 metų vaikinys atvyko alergologiniam ištyrimui dėl galimo įsijautrinimo propofoliui ir cefazolinui. Prieš 5 mėn. vaikinui bendroje neįtartyje buvo pašalinta ponaginė osteoma. Operacijos metu išsivystė viso kūno eritema, bėrimas dėmėmis. Paskirtas gydymas klemastinu ir deksametazonu. Operacijos metu buvo vartoti šie medikamentai: cefazolinas, lidokainas, bupivakainas, fentanilis, propofolis, paracetamolis, deksametazonas. Epikrizėje, operacijos protokole apie bėrimus ar kitus buvusius simptomus

nepaminėta. Kai vaikas po operacijos perkeltas į palatą, bėrimų odoje nebebuvo. Vaikas serga nuolatiniu alerginiu rinitu, pasireiškia burnos alergijos sindromas suvalgius riešutų, morkų, obuolių. ODM patvirtintas įsijautrinimas namų dulkių erkėms, katei, beržui, lazdynui, morkai, sojai, 12 žolių mišiniui, pelynui.

Pacientui atlikti ODM su cefazolinu ir propofoliu, kurie buvo neigiami. Tirta atliekant įodinius mėginius su šiais medikamentais. Po 15 min. įodinis mėginys su cefazolinu tapo teigiamas, o su propofoliu buvo neigiamas.

Tiriamajam diagnozuota alergija cefazolinui, rekomenduota jo nevartoti, o dėl galimų kryžminių reakcijų vengti ir cefotaksimo, ceftazidimo, ceftriaksono, cefuroksimo.

22. Vaistų alergijos tyrimo vertinimas iširtųjų požiūriu

Tiriamųjų charakteristika

Praėjus daugiau nei metams po alergologinio ištyrimo pacientų tėvai apklausti telefonu arba gyvai. Iš viso į klausimus sutiko atsakyti 61 tiriamojo tėvai, vieno tiriamojo tėvai atsisakė dalyvauti apklausoje, o su trijų tiriamųjų tėvais turimais kontaktais susisiekti nepavyko.

Po alergologinio ištyrimo buvo praėję nuo 12 mėn. iki 5 metų (vidutiniškai $32,5 \pm 10,4$ mėn.), o po paskutinės vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos – nuo 16 mėn. iki 15 metų (mediana 39 mėn.). Apklausti 28 mergaičių ir 33 berniukų tėvai. Dauguma tirtų vaikų (43) buvo patyrę vieną vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją, 9 vaikai – 2, 6 vaikai – 3, o vienas – 4 vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. 43 vaikai buvo patyrę antibiotikų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas (daugiausia amoksicilino – 27 vaikams), 10 vaikų – vietinių anestetikų sukeltas, o 8 vaikai – NVNU (daugiausia ibuprofeno – 6 vaikai) sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. Dažniausiai vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė kaip MPE (30 vaikų) ar dilgėlinė (12 vaikų), rečiau – kitomis išraiškomis. Visiems tiriamiesiems buvo atlikti provokaciniai mėginiai su įtariamais vaistais ir, jei alergija vaistui patvirtinta, su alternatyviais vaistais. Alergija vaistams buvo patvirtinta 9 (14,8 proc.) vaikams, dažniausiai – ibuprofeniui (4 vaikai (44,4 proc. patvirtintų)) ir amoksicilinui (3 vaikai (33,3 proc.)). Rečiau – cefuroksimui ir paracetamoliumi (po 1 vaiką (11,1 proc.)). Tiriamieji detalčiau apibūdinti 14-oje lentelėje.

14 lentelė. Tiriamųjų apklausos apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams charakteristika

Charakteristika	Dažnis
Laikas po alergologinio ištyrimo	12 mėn. – 5 m. Vidutiniškai $32,5 \pm 10,4$ mėn. Mediana 32 mėn.
Laikas po paskutinės vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos	16 mėn. – 15 m. Vidutiniškai $47 \pm 29,7$ mėn. Mediana 39 mėn.
Lytis: Berniukai Mergaitės	28 (45,9 proc.) 33 (54,1 proc.)
Tiriamųjų amžius alergologinio ištyrimo metu	Vidurkis: $8,0 \pm 5,3$ m. Mediana: 7 m.
Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų skaičius: 1 2 3 4 Nėra duomenų	43 (70,5 proc.) 9 (14,8 proc.) 6 (9,8 proc.) 1 (1,6 proc.) 2 (3,3 proc.)
Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos tipas: Anafilaksinis šokas Anafilaksija Dilgėlinė Angioedema Makulopapulinė egzantema (MPE) Kita	4 (6,6 proc.) 2 (3,3 proc.) 12 (19,7 proc.) 8 (13,1 proc.) 30 (49,2 proc.) 5 (8,2 proc.)
Įtariamas vaistas Amoksicilinas Vietiniai anestetikai Ibuprofenas Penicilinas Amoksicilinas su klavulano r. Kiti NVNU Cefuroksimas Klaritromicinas	27 (44,3 proc.) 10 (16,4 proc.) 6 (9,8 proc.) 5 (8,2 proc.) 4 (6,6 proc.) 4 (6,6 proc.) 3 (4,9 proc.) 3 (4,9 proc.)

Lentelės tęsinys.

Gentamicinas	1 (1,6 proc.)
Sultamicilinas	1 (1,6 proc.)
Cefadroksilis	1 (1,6 proc.)
Cefazolinas	1 (1,6 proc.)
Bendrosios anestezijos vaistai	1 (1,6 proc.)
Patvirtinta alergija vaistams:	
Taip	9 (14,8 proc.)
Ne	52 (85,2 proc.)

Atliekant skaičiavimus, tiriamieji buvo suskirstyti į grupes pagal amžių, kai buvo atliktas alergologinis ištyrimas (0–6 m. ir 7–17 m.), buvusių vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų skaičių (1 reakcija ir 2–4 reakcijos), įtariamą vaistą (antibiotikai, NVNU, VA), laiką po paskutinės vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos (iki 3 m. ir daugiau kaip 3 m.) ir laiką po alergologinio ištyrimo dėl medikamentinės alergijos (iki 2 m., 2–3 m. ir daugiau kaip 3 m.) (15 lentelė).

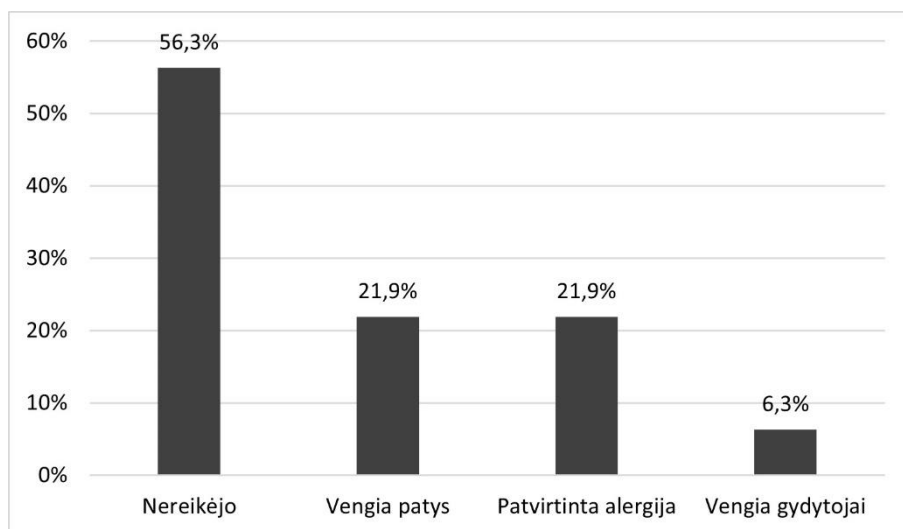
15 lentelė. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, suskirstymas į grupes

Rodiklis	Grupės	Dažnis (proc.)
Amžius	0–6 m.	30 (49,2)
	7–17 m.	31 (50,8)
Buvusių padidėjusio jautrumo reakcijų skaičius	1	43 (70,5)
	2–4	16 (26,2)
Įtariamasis vaistas	Antibiotikai	43 (70,5)
	NVNU	8 (13,1)
	VA	10 (16,4)
Laikas po paskutinės padidėjusio jautrumo reakcijos	Iki 3 m.	25 (41,0)
	Daugiau kaip 3 m.	28 (45,9)
Laikas po alergologinio ištyrimo	Iki 2 m.	13 (21,3)
	2–3 m.	23 (37,7)
	Daugiau kaip 3 m.	25 (41,0)

Tirtų vaistų vartojimas po alergologinio ištyrimo

Atliktos apklausos metu buvo klausiama, ar vaikas po alergologinio ištyrimo vartojo vaistus, jei alergija jiems nebuvo patvirtinta. Vaistų vartojimo dažnis pasiskirstė beveik per pusę: 29 (47,5 proc.) vaikai vartojo vaistus, kuriems alergija nepatvirtinta, o 32 (52,5 proc.) vaikai nevartojo. Iš vartojusiųjų keturiems (13,8 proc. vartojusiųjų vaistus) vaikams pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Vieno vaiko tėvai nurodė, kad po ilgesnio amoksicilino vartojimo buvo bėrimų, kitą tiriamą vaiką taip pat buvo išbėrę po amoksicilino vartojimo, todėl šio vaisto vengia. Trečiajam tiriamajam, kuris nurodė vartojęs vaistus, po visų antibiotikų grupių vartojimo pasireiškė dilgėlinė. O ketvirtajam tiriamajam, kuriam pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, alergologinio ištyrimo metu buvo patvirtintas įsijautrinimas NVNU ir parinktas alternatyvus saugus NVNU (meloksikamas), kurį vartojant nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Tačiau, kartą patekus į priėmimo skyrių, gydytojai neatsižvelgė į paciento nurodomą alergiją NVNU ir galimus skirti alternatyvius NVNU, ir sulėjo analginą (metamizolį), todėl pacientui išsivystė angioedema.

Nagrinėjant, kodėl pacientai nevartojo vaistų po alergologinio ištyrimo, daugumai (18 (56,3 proc. nuo nevartojusių) vaikų) tirtų vaistų per pastaruosius metus nereikėjo. Dalis tiriamųjų vaistų vis tiek vengė patys (7 (21,9 proc.) vaikai) arba vengė jų gydytojai (2 (6,3 proc.) vaikai) (20 pav.).



20 paveikslas. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, nurodytos priežastys, kodėl po alergologinio ištyrimo nebuvo vartoti tirti vaistai

Nagrinėjant, ar skiriasi tirtų vaistų vartojimas po alergologinio ištyrimo priklausomai nuo to, kokiems vaistams (antibiotikams, NVNU ar VA) buvo tirtas įsijautrinimas, tiriamojo lyties, amžiaus, buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos tipo, padidėjusio jautrumo reakcijų skaičiaus, alergologinio ištyrimo naudingumo vertinimo ir vertinimo balais, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (16 lentelė).

16 lentelė. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, tirtų vaistų vartojimas po alergologinio ištyrimo dėl medikamentinės alergijos

Rodiklis		Vaistų vartojimas po ištyrimo dėl medikamentinės alergijos Absolūtus skaičius (proc.)		Statistinis reikšmingumas
		Taip	Ne	
Įtariamasis vaistas	Antibiotikai	19 (44,2)	24 (55,8)	p = 0,658
	NVNU	4 (50,0)	4 (50,0)	
	VA	6 (60,0)	4 (40,0)	
Reakcijos tipas	Anafilaksija	3 (50,0)	3 (50,0)	p = 0,354
	Dilgėlinė	5 (41,7)	7 (58,3)	
	Angioedema	2(25,0)	6 (75,0)	
	MPE	16 (53,3)	14 (46,7)	
	Kita	3 (60,0)	2 (40,0)	
Reakcijų skaičius	1	20 (46,5)	23 (53,5)	p = 0,811
	2–4	8 (50,0)	8 (50,0)	
Laikas po paskutinės reakcijos	Iki 3 m.	14 (56,0)	11 (44,0)	p = 0,662
	Daugiau nei 3 m.	14 (50,0)	14 (50,0)	
Laikas po ištyrimo	Iki 2 m.	5 (38,5)	8 (61,5)	p = 0,267
	2–3 m.	9 (39,1)	14 (60,9)	
	Daugiau nei 3 m.	15 (60,0)	10 (40,0)	
Vertinimas balais	4	5 (55,6)	4 (44,4)	p = 0,602
	5	24 (46,2)	28 (53,8)	
Naudos vertinimas	Naudingas	24 (45,3)	29 (54,7)	p = 0,515
	Nenaudingas	2 (50,0)	2 (50,0)	

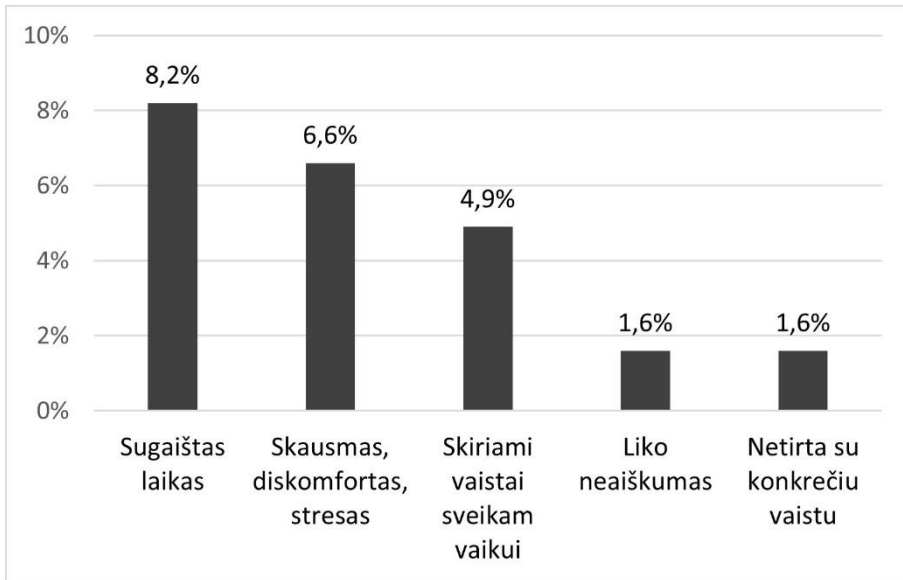
Lentelės tęsinys.

	Abejotina nauda	3 (75,0)	1 (25,0)	
Lytis	Berniukai	16 (57,1)	12 (42,9)	p = 0,167
	Mergaitės	13 (39,4)	20 (60,6)	
Amžius	0–6 m.	16 (53,3)	14 (46,7)	p = 0,373
	7–17 m.	13 (41,9)	18 (58,1)	

*p ≤ 0,05 – statistiškai reikšminga.

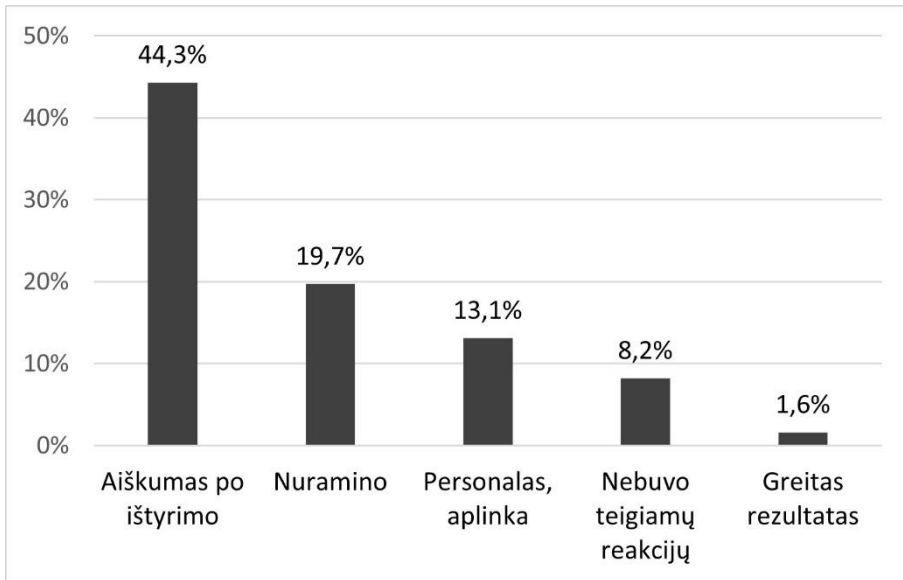
Alergijos vaistams tyrimo pranašumai ir trūkumai tiriamųjų požiūriu

Tiriamųjų tėvų / globėjų klausiant apie ištyrimo dėl medikamentinės alergijos trūkumus, 47 (77,1 proc.) trūkumų neįvardijo arba pažymėjo, kad trūkumų nėra. Šis klausimas buvo atviras, todėl, sugrupavus respondentų atsakymus, likusieji įvardijo kaip trūkumą sugaištą laiką (5 (8,2 proc.) vaikams), skausmą, diskomfortą, stresą tyrimo metu (4 (6,6 proc.) vaikams), kad vaistai skiriami sveikam vaikui (3 (4,9 proc.) vaikams) (21 pav.). Po vieną kartą kaip trūkumas buvo paminėta, kad vis tiek liko neaiškumas, ar tikrai nėra alergijos, ir kad nebuvo tirta su tokiu pačiu vaistu, kuris sukėlė padidėjusio jautrumo reakciją. Pateikiami respondentų citatų pavyzdžiai, kuriuose nurodomi ištyrimo dėl medikamentinės alergijos trūkumai: „statomas kateteris, skausmas, laukimas, nerimas“, „sugaištas laikas“, „skausmas vaikui“, „stacionarizavimas, antibiotikai skiriami sveikam vaikui“, „nenorėtumėm kartoti, nes vaistai duodami sveikam vaikui“, „ilgas laukimas testo metu“, „liko neaiškumas, baimė, ar tikrai vaikas nėra alergiškas vaistui, nes po ištyrimo vaistai nebuvo vartoti“.



21 paveikslas. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, nurodyti ištyrimo dėl medikamentinės alergijos trūkumai

Apklausoje buvo prašoma nurodyti ištyrimo dėl medikamentinės alergijos pranašumus. Iš visų apklaustųjų 8 (13,1 proc.) pranašumų nenurodė arba pažymėjo, kad „viskas buvo gerai“. Sugrupavus respondentų atsakymus, dauguma (27 (44,3 proc.)) pažymėjo, kad jiems tapo aiškiau po ištyrimo arba kad ištyrimas nuramino (12 (19,7 proc.)). Dalis kaip pranašumą išskyrė dirbusį medicinos personalą, aplinką tyrimo metu (8 (13,1 proc.)), kitiems ištyrimo pranašumas – ištyrimo metu nebuvo alerginių reakcijų (5 (8,2 proc.) vaikams) ir gautas greitas rezultatas (1 (1,6 proc.) vaikui) (22 pav.). Pateikiami respondentų citatų pavyzdžiai, kuriuose nurodomi ištyrimo dėl medikamentinės alergijos pranašumai: „esamos situacijos išsiaiškinimas“, „jaučiuosi ramiau, saugiau, kad nebuvo alerginės reakcijos“, „padeda išsiaiškinti, ar yra alergija ir gauti reikalingą gydymą“, „išsiaiškinama, kurie antibiotikai tinka“, „aiški situacija, ištyrimas, išsami informacija, personalo bendravimas“, „stebėjimas, aiškiai išaiškinta, aplinka tyrimo metu, rezultatas nuramino“, „aiškus rezultatas, rastas pakaitalas, personalas“, „psichologiškai ramiau po ištyrimo“.



22 paveikslas. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, nurodyti ištyrimo dėl medikamentinės alergijos pranašumai

Tiriamųjų nuomonė apie ištyrimą dėl alergijos vaistams

Dauguma (53 (86,9 proc.)) apklaustų respondentų pažymėjo, kad ištyrimas dėl medikamentinės alergijos buvo naudingas. Po keturis (6,6 proc.) respondentus nurodė, kad ištyrimas buvo nenaudingas arba nauda abejotina. Nagrinėjant, ar skiriasi ištyrimo dėl medikamentinės alergijos naudingumo įvertinimas tų respondentų, kuriems buvo nustatyta alergija vaistams, ir tų, kuriems alergijos nenustatyta, statistiškai reikšmingai nesiskiria. Taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė ištyrimo naudingumo įvertinimas pagal tai, ar vaikai vartojo vaistus po ištyrimo ar ne, kokiems vaistams (antibiotikams, NVNU ar VA) buvo tirtas įsijautrinimas, nuo laiko, praėjusio po tyrimo, ir paskutinės padidėjusio jautrumo reakcijos, tiriamojo lyties, buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos tipo, padidėjusio jautrumo reakcijų skaičiaus. Vertinant pagal amžių, kai alergologinis ištyrimas dėl medikamentinės alergijos buvo atliekamas vyresniems vaikams (7–17 metų), ištyrimas statistiškai reikšmingai dažniau vertintas kaip naudingas (17 lentelė). Šioje amžiaus grupėje statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta alergija vaistams (vienam (3,3 proc.) iš tirtųjų 0–6 m. amžiaus grupėje ir aštuoniems (25,8 proc.) iš tirtųjų 7–17 m. amžiaus grupėje, $p = 0,013$).

17 lentelė. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, ištyrimo dėl medikamentinės alergijos naudingumo įvertinimas

Rodiklis		Ar ištyrimas dėl medikamentinės alergijos buvo naudingas? Absoliutus skaičius (proc.)			Statistinis reikšmingumas
		Taip	Ne	Abejotina nauda	
Ar nustatyta alergija vaistui?	Taip	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	p = 0,451
	Ne	44 (84,6)	4 (7,7)	4 (7,7)	
Ar vartoti vaistai po ištyrimo?	Taip	24 (82,8)	2 (6,9)	3 (10,3)	p = 0,515
	Ne	29 (90,6)	2 (6,3)	1 (3,1)	
Įtariamas vaistas	Antibiotikai	37 (86,1)	3 (7,0)	3 (7,0)	p = 0,8
	NVNU	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	VA	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	
Laikas po paskutinės padidėjusio jautrumo reakcijos	Iki 3 metų	21 (84,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	p = 0,774
	Daugiau nei 3 metai	25 (89,3)	2 (7,1)	1 (3,6)	
Laikas po ištyrimo	Iki 2 metų	12 (92,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	p = 0,805
	2–3 metai	19 (82,6)	2 (8,7)	2 (8,7)	
	Daugiau nei 3 metai	22 (88,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	
Reakcijos tipas	Anafilaksija	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	p = 0,74
	Dilgėlinė	12 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Angioedema	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	

Lentelės tęsinys.

	MPE	25 (83,3)	3 (10,0)	2 (6,7)	
	Kita	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Reakcijų skaičius	1	38 (88,4)	2 (4,7)	3 (7,0)	p = 0,556
	2–4	13 (81,3)	2 (12,5)	1 (6,3)	
Lytis	Berniukai	25 (89,3)	1 (3,6)	2 (7,1)	p = 0,682
	Mergaitės	28 (84,8)	3 (9,1)	2 (6,1)	
Amžius	0–6 m.	22 (73,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	p = 0,009*
	7–17 m.	31 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

* $p \leq 0,05$ – statistiškai reikšminga.

Visi (61 (100 proc.)) respondentai nurodė, kad ištyrimas dėl medikamentinės alergijos jiems buvo svarbus. Paprašyti įvertinti alergologinį ištyrimą dėl medikamentinės alergijos balais nuo 1 iki 5, kai 1 – labai nepatenkintas, o 5 – labai patenkintas, 52 (85,3 proc.) respondantai skyrė 5 balus, o 9 (14,8 proc.) – 4 (visai patenkintas) balus. Ištyrimo dėl medikamentinės alergijos įvertinimo vidurkis – 4,85 balo. Nagrinėjant ištyrimo dėl medikamentinės alergijos vertinimą tų respondentų, kuriems buvo nustatyta alergija vaistams. ir tų, kuriems jos nenustatyta, rezultatas statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Taip pat statistiškai nesiskyrė ištyrimo vertinimas balais pagal tai, ar vaikai vartojo vaistus po ištyrimo ar ne, kokiems vaistams (antibiotikams, NVNU ar VA) buvo tirtas įsijautrinimas, nuo laiko, praėjusio nuo tyrimo, ir paskutinės padidėjusio jautrumo reakcijos, tiriamojo lyties, amžiaus, buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos tipo, padidėjusio jautrumo reakcijų skaičiaus (18 lentelė).

18 lentelė. Tiriamųjų, dalyvavusių apklausoje apie požiūrį į ištyrimą dėl alergijos vaistams, ištyrimo dėl medikamentinės alergijos vertinimas balais

Rodiklis		Ištyrimo dėl medikamentinės alergijos vertinimas balais		Statistinis reikšmingumas
		Absoliutus skaičius (proc.)		
		4	5	
Ar nustatyta alergija vaistui?	Taip	0 (0,0)	9 (100,0)	p = 0,176
	Ne	9 (17,3)	43 (82,7)	
Ar vartoti vaistai po ištyrimo?	Taip	5 (17,2)	24 (82,8)	p = 0,602
	Ne	4 (12,5)	28 (87,5)	
Įtariamas vaistas	Antibiotikai	7 (16,3)	36 (83,7)	p = 0,864
	NVNU	1 (12,5)	7 (87,5)	
	VA	1 (10,0)	9 (90,0)	
Laikas po paskutinės padidėjusio jautrumo reakcijos	Iki 3 metų	4 (16,0)	21 (84,0)	p = 0,862
	Daugiau nei 3 metai	4 (14,3)	24 (85,7)	
Laikas po ištyrimo	Iki 2 metų	3 (23,1)	10 (76,9)	p = 0,631
	2–3 metai	3 (13,0)	20 (87,0)	
	Daugiau nei 3 metai	3 (12,0)	22 (88,0)	
Reakcijos tipas	Anafilaksija	0 (0,0)	6 (100,0)	p = 0,605
	Dilgėlinė	1 (8,3)	11 (91,7)	
	Angioedema	2 (25,0)	6 (75,0)	
	MPE	6 (20,0)	24 (80,0)	
	Kita	0 (0,0)	5 (100,0)	
Reakcijų skaičius	1	8 (18,6)	35 (81,4)	p = 0,241
	2–4	1 (6,3)	15 (93,8)	
Lytis	Berniukai	5 (17,9)	23 (82,1)	p = 0,529
	Mergaitės	4 (12,1)	29 (87,9)	
Amžius	0–6 m.	6 (20,0)	24 (80,0)	p = 0,256
	7–17 m.	3 (9,7)	28 (90,3)	

*p ≤ 0,05 – statistiškai reikšminga.

Visi apklaustieji (61 (100 proc.)) nurodė, kad rekomenduotų alergologinį ištyrimą dėl medikamentinės alergijos kitam tokią pačią patologiją turinčiam žmogui.

REZULTATŲ APTARIMAS

23. Žinios apie vaikų medikamentinę alergiją pirminės sveikatos priežiūros grandyje

Atliktoje anketinėje apklausoje buvo tirta pirminės sveikatos priežiūros gydytojų taktika, įtarus vaikui alergiją vaistui, ir žinios apie vaistų alergiją. Kitur pasaulyje atliktuose tyrimuose buvo nagrinėtos gydytojų žinios apie alergiją penicilinui [217–219], antibiotikams [220, 221] ar vaistų alergiją [222, 223]. Šių tyrimų [219–223] populiacijos labai heterogeniškos, tarp tiriamųjų buvo gydytojai, gydytojai rezidentai, medicinos studentai, slaugytojai, farmacininkai. Mūsų žiniomis, šis tyrimas yra pirmasis, kurio metu buvo nagrinėtos pirminės sveikatos priežiūros specialistų žinios apie vaistų alergiją vaikams ir gydymo taktiką.

Įtariamos vaikų vaistų alergijos dažnis pirminės sveikatos priežiūros gydytojų apklausos duomenimis

Mūsų duomenimis, dauguma apklaustų pirminės sveikatos priežiūros gydytojų nurodė, kad savo apylinkėje turi vaikų, kuriems įtaria alergija vaistams. Tyrimuose, kuriuose nagrinėtas tėvų nurodytas padidėjęs jautrumas vaistams, tokių vaikų dažnis apie 10 proc. [77, 224–227]. O nurodytas nepageidaujamo vaisto poveikio per gyvenimą dažnis vaikams yra 7,5 proc. [225]. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų apklausoje įtariamos vaikų vaistų alergijos dažnis buvo didesnis (vidutiniškai 16,6 proc. vaikų gydytojo apylinkėje). Tikėtina, kad skirtumas gali būti dėl to, kad gydytojai dažniau nei tėvai / globėjai pastebi ar susieja gydymo metu atsiradusius simptomus su vaistų alergija. Palyginti su klinikiniais tyrimais, kuriuose buvo nagrinėta gydytojų nurodoma alergija vaistams, gydytojai alergiją penicilinui nurodė 5–20 proc. savo pacientų [220], alergija betalaktaminiais antibiotikams buvo nurodyta 2 proc. pirminės sveikatos priežiūros centro pacientų [75], alergija bet kokiam vaistui – 31,8 proc. pacientų [222]. Rumunijoje 27 proc. apklaustų pirminės sveikatos priežiūros gydytojų nurodė, kad su įtariama vaistų alergija susiduria bent kartą per savaitę, o 30 proc. – bent kartą per mėnesį [228]. Išanalizavus ligoninėje gydomų pacientų elektroninius medicininius įrašus,

buvusi vaistų sukelta nepageidaujama reakcija nurodyta 2,6 proc. vaikų [229]. Tačiau medicininė dokumentacija apie alergiją vaistams ne visada būna teisinga. Vienoje iš Kanados vaikų ligoninių atliktame tyrime 31 proc. iš medicininėje dokumentacijoje rastų pažymėtų alergijų vaistams buvo nurodytos neteisingai [230].

Pirminės sveikatos priežiūros gydytojai kaip dažniausiai įtariamus vaistus, sukėlusius padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams, nurodė betalaktaminius antibiotikus, o antroje vietoje – NVNU. Šie duomenys panašūs į kitų klinikinių tyrimų rezultatus, nes betalaktaminius antibiotikus ir NVNU kaip dažniausiai įtariamus vaistus nurodo tiek vaikų tėvai / globėjai, tiek gydytojai [6, 77, 231]. Jie nurodyti kaip dažniausi įtariamai vaistai klinikiniuose tyrimuose, atliktuose Portugalijoje [224], Vokietijoje [225], Turkijoje [227] ir Singapūre [229, 232]. Tokius rezultatus galbūt lėmė tai, kad betalaktaminiai antibiotikai dažniausiai sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas, kuriose dalyvauja imunologiniai mechanizmai. Be to, jie dažnai yra pirmiausia pasirenkami antibiotikai gydyti daugumą vaikų infekcinių ligų. Tai galioja ir NVNU (ibuprofeniui ir paracetamoliumi), kurie yra pirmiausia pasirenkami vaistai vaikų karščiavimui, skausmui ir uždegimui gydyti.

Kitus vaistus respondentai minėjo rečiau. Vakcinas kaip galimą padidėjusio jautrumo reakcijos priežastį nurodė 18,6 proc. pirminės sveikatos priežiūros gydytojų. Tėvų apklausos duomenimis, 3,3 proc. padidėjusio jautrumo reakcijų galima priežastis buvo nurodytos vakcinos [225]. Tėvams ir sveikatos priežiūros specialistams dažnai kyla įtarimų dėl galimos alergijos vakcinai. Nurodomų vakcinų sukeltų nepageidaujamų reakcijų dažnis yra nuo 3 iki 83 atvejų iš 100 000 vakcinų dozių, tačiau tikros padidėjusio jautrumo reakcijos į vakcinas yra ypač retos ir būna 1–3 atvejais iš milijono vakcinos dozių [233].

Penktadalis pirminės sveikatos priežiūros gydytojų nurodė jodą kaip galimą padidėjusio jautrumo reakcijos priežastį. Literatūros duomenimis, greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos į intravenines nejonines jodo kontrastines medžiagas vaikams yra retesnės nei suaugusiems [6]. Vietiniai jodo tirpalai gali sukelti kontaktinį dermatitą, bet jis nėra rizikos veiksnys padidėjusio jautrumo reakcijoms į jodo kontrastines medžiagas išsivystyti [234]. Mūsų atlikto tyrimo anketoje nebuvo detalizuota, kokie jodo preparatai sukėlė padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams, tačiau reikalingas sveikatos priežiūros specialistų mokymas ir švietimas, kad kontaktinės reakcijos į vietinius jodo preparatus nėra susijusios su padidėjusia rizika įsijautrinti jodo kontrastinėms medžiagoms [235].

Įtariamoms vaikų vaistų alergijoms klinikinė raiška pagal pirminės sveikatos priežiūros gydytojus

Mūsų duomenimis, odos simptomai buvo dažniausias įtariamoms alergijoms klinikinis pasireiškimas. Visi respondentai, nurodę, kad savo apylinkėse turi vaikų, kuriems įtaria alergiją vaistams, kaip įtariamoms vaistų alergijoms simptomus pažymėjo odos bėrimus, o dauguma – odos niežėjimą. Panašių rezultatų gauta apklausus bendrosios praktikos gydytojus Rumunijoje [228]. Apklausiant tėvus, odos simptomai taip pat dažniausiai nurodomi kaip galimos alergijos vaistams simptomai [224, 227, 232]. Infekcijų, ypač virusinių, sukelti bėrimai vaikams yra dažni ir gali imituoti vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakcijas. Dažniausi odos bėrimai, kai vaikams įtariama vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, yra makulopapulinis bėrimas ir vėlyva dilgėlinė [6]. Dauguma odos bėrimų, išsivysčiusių gydant betalaktaminiais antibiotikais, yra sukelti virusinių infekcijų, o padidėjusio jautrumo reakcijos vaistams patvirtinamos tik mažiau nei 10 proc. atvejų [6]. Dilgėlinė ir angioedema yra dažniausiai tėvų nurodomi NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai, tačiau tikras įsijautrinimas NVNU patvirtinamas tik nedaugeliui vaikų [236, 237]. Odos bėrimus gali sukelti ir gretutinės patologijos, pavyzdžiui, infekcijos, karščiavimas ar kiti kartu vartojami vaistai [236, 237]. Klinikinėje praktikoje dauguma vaikų, kuriems atsirado odos bėrimų, įvardijami kaip alergiški vaistui ir neatliekama jokie alergologinio ištyrimo. Tokia diagnozė gali likti iki suaugusiojo amžiaus, todėl, diagnozuojant alergiją vaistams, nereikėtų remtis tik anamneze ir klinikiniais simptomais [184].

Respiraciniai, kardiovaskuliniai ir virškinimo trakto simptomai gali būti būdingi vaistų sukeltai anafilaksijai, tačiau, jei simptomai pasireiškia tik vienoje sistemoje (pavyzdžiui, viduriavimas, vėmimas, galvos skausmas), tai gali būti nepageidaujamas vaisto poveikis nedalyvaujant alerginiams mechanizms arba dėl kitų priežasčių. Apklausti pirminės sveikatos priežiūros gydytojai respiracinius simptomus nurodė rečiau nei odos simptomus, o kardiovaskuliniai ir virškinimo trakto simptomai nurodyti dar rečiau. Tokių rezultatų priežastis gali būti ta, kad pacientai, kuriems yra anafilaksija, dažniau gydomi skubios pagalbos skyriuose, ligoninėse, o ne ambulatorinėje sveikatos priežiūros grandyje, arba apklausti pirminės sveikatos priežiūros gydytojai šiuos simptomus nurodė, nors jie pasireiškė kaip nepageidaujamas vaisto poveikis.

Pirminės sveikatos priežiūros specialistų taktika, kai vaikui įtariama alergiją vaistui

Kai įtariama vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, svarbu nutraukti įtariamo vaisto vartojimą [1]. Kinijoje atliktame tyrime 61,8 proc. respondentų sutiko su šiuo teiginiu [223]. Mūsų atliktoje apklausoje daugiau nei 90 proc. respondentų nutraukė įtariamo vaisto vartojimą ir dauguma paskyrė alternatyvų vaistą.

Pažymėtina, kad 59 proc. apklaustų pirminės sveikatos priežiūros gydytojų nurodė, kad jie gydytojo alergologo konsultacijai ir alergologiniam ištyrimui dėl vaistų alergijos nesiunčia vaikų, kuriems įtariama vaistų alergija. Panašių rezultatų buvo gauta ir kituose tyrimuose. Pavyzdžiui, dviejose ligoninėse atliktose apklausose daugiau nei 85 proc. respondentų nurodė, kad niekada nesikreipia ar kreipiasi tik vieną kartą per metus į gydytoją alergologą, kai pacientui įtaria alergiją vaistui [219]. Apklausti bendrosios praktikos gydytojai nurodė, kad mažiau nei 10 proc. pacientų, kuriems įtariama alergija vaistams, gauna alergologo konsultaciją ir yra alergologiškai tiriami dėl alergijos vaistams [228]. Apklausti *Emerging Infections Network* nariai manė, kad naudinga siųsti pacientus iširti dėl alergijos antibiotikams patvirtinti arba paneigti įsijautrinimą antibiotikui [220]. Didžiojoje Britanijoje atliktame tyrime [238] pirminės sveikatos priežiūros įstaigose dirbantys gydytojai apklausti apie alergologinį ištyrimą ir taktiką esant alergijai penicilinams. Jie nurodė, kad mato alergologinio ištyrimo vertę, tačiau turi labai mažai patirties siųsti pacientą alergologiniam ištyrimui ir dažnai nėra tikri apie siuntimo kriterijus ir kokie tyrimai pacientui atliekami, tiriant dėl alergijos penicilinams, tačiau mano, kad alergologinis ištyrimas galėtų būti naudingas pacientui. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojai taip pat nurodė nežinantys, kas yra atsakingas už tai, kad pacientui būtų aiškūs jo alergologinio ištyrimo rezultatai, bei nėra linkę keisti medicininės dokumentacijos remdamiesi vien savo klinikinėmis žiniomis. Tyrimų, kuriuose buvo nagrinėta tėvų nurodoma vaistų alergija, duomenimis, vaikai, kuriems buvo įtariama vaistų alergija, nebuvo siunčiami alergologo konsultacijai [227], arba pacientai buvo informuojami apie tolesnės diagnostikos reikalingumą, bet tik keli vaikai buvo siųsti alergologiniam ištyrimui [225, 232]. Mūsų apklausoje gydytojų taip pat buvo klausiama apie įtariamos alergijos vaistams patvirtinimą ir 45 proc. respondentų, kurie siuntė savo pacientus alergologiniam ištyrimui, nurodė, kad vaistų alergija buvo patvirtinta, tačiau sunku įvertinti, koku būdu ji patvirtinta.

Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinios apie vaistų alergijos diagnostiką

Dauguma apklaustų pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinojo apie galimybę Lietuvoje ištirti vaikus dėl alergijos vaistams ir sutiko, kad odos mėginiai, provokaciniai mėginiai ir kraujo tyrimai naudojami vaistų alergijos diagnostikoje. Dalis respondentų pažymėjo ne visus, o vieną arba kelis iš šių tyrimų būdų. Odos mėginiai su vaistu yra naudojami patvirtinti arba atmesti įsijautrinimą vaistui, tačiau jų diagnostinė vertė nėra iki galo įvertinta visiems vaistams [1], be to, sudėtinga įvertinti odos mėginių vertę vaikams [6]. Provokacinis mėginys su vaistu yra „aukso standartas“ diagnozuojant vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas [1]. Trubiano ir kt. atliktame tyrime [220] 43 proc. gydytojų turėjo prieinamus odos dūrio ir įodinius mėginius su vaistais, tačiau tik 27 proc. iš jų odos mėginius atliko kartu su provokaciniais mėginiais.

Žinių apie vaistų alergiją trūkumų yra ne tik Lietuvoje. Literatūros duomenimis, dauguma pirminės sveikatos priežiūros specialistų nurodo, kad jiems trūksta žinių apie daugumą alergijos išraiškų, o 61,5 proc. – kad jų žinių apie vaistų alergiją nepakanka [239]. Kiti tyrimai taip pat nurodo poreikį šviesti gydytojus apie vaistų alergiją [219–223, 238]. EAACI darbo grupės pranešime [8] aprašytas pirminės sveikatos priežiūros specialisto vaidmuo vaistų alergijos diagnostikoje ir pabrėžtas švietimo poreikis.

24. Vaikų medikamentinės alergijos ypatumai

Tirtiems vaikams nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų charakteristika

Alergologiniam ištyrimui tiriamieji atvyko vidutiniškai praėjus apie 1,5 metų po buvusios vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos. Arikoglu ir kt. atliktame panašiam tyrime [240] vidutinis laikas tarp vaiko patirtos vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos ir alergologinio ištyrimo buvo 5 mėn. Rekomenduojama, kad alergologinis ištyrimas būtų atliekamas po 1–6 mėn. nuo buvusios reakcijos [6]. Ištyrimui vaikai galėjo atvykti vėliau, nes ne visada iš karto buvo siunčiami alergologo konsultacijai, be to, anksčiau nebuvo galimybių atlikti vaikų ištyrimą dėl medikamentinės alergijos. Mūsų tirtiems vaikams remiantis anamneze dažniausiai buvo viena vaistų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija, nors buvo ir tokių vaikų, kuriems yra buvę nuo 2 iki 4 vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų. Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų buvo nurodyta daugiau nei greito. Tai skiriasi nuo panašaus

tyrimo [240], kai buvo ištirti 97 vaikai, kuriems buvo nurodyta 180 vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų. Vaikams šiek tiek dažniau buvo nurodomos greito tipo reakcijos (53,9 proc. nurodytų reakcijų). Greito tipo reakcijos dažniau buvo nurodomos ir suaugusiems [241]. Tam tikrais atvejais mūsų tyrime, renkant anamnezę, buvo sunku išsiaiškinti, kokio tipo buvo vaistų sukelta reakcija anamnezėje, nes nebuvo tiksliai prisimenama laiko, kada išsivystė reakcija, po kelintos dozės atsirado simptomų.

Antibiotikai ir NVNU buvo dažniausiai nurodomi vaistai, mūsų tiriamiesiems sukėlę padidėjusio jautrumo reakcijas. Iš betalaktaminių antibiotikų dažniausiai buvo minimas amoksicilinas, o iš NVNU – ibuprofenas. Literatūroje betalaktaminius antibiotikus ir NVNU taip pat dažniausiai nurodo kaip įtariamus vaistus vaikų tėvai / globėjai [224, 225, 227, 232, 242] ir gydytojai [6, 77, 231]. Šie vaistai dažniausiai nurodomi ir suaugusiems [241, 243]. Trečia vaistų, dėl kurių buvo dažnai kreiptasi, grupė – VA. Tai – dažnai vartojami vaistai odontologijoje, chirurgijoje, atliekant intervencines procedūras. Be to, vartojant šiuos vaistus, vaikus ir jų tėvus / globėjus bei gydytojus dažnai išgąsdina buvusios reakcijos. Todėl, kai šie vaistai buvo reikalingi tolesniam gydymui, gydytojai odontologai ar šeimos gydytojai rekomenduodavo ištirti vaikus dėl alergijos VA.

Mūsų tirtiems vaikams odos simptomai buvo dažniausiai nurodomi kaip vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų raiška. Iš odos simptomų dažniausiai buvo įvardijama dilgėlinė, angioedema ir makulopapulinis bėrimas. Odos simptomai mūsų tyrime galėjo būti nurodomi taip dažnai, nes odos bėrimai tėvams ir gydytojams pirmiausia sukelia vaistų alergijos įtarimą. Kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių bei virškinimo organų sistemų simptomai buvo nurodomi rečiau, jie būdingesni kliniškai sunkesnėms, anafilaksinėms, reakcijoms. Odos simptomai buvo dažniausi ir kituose klinikiniuose tyrimuose [54, 227, 232, 240, 244, 245], nagrinėjusiuose vaikams nurodomas vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, o kitų organų sistemų simptomai buvo nurodomi rečiau.

Nagrinėjant klinikinius nurodomų padidėjusio jautrumo reakcijų simptomus, išsiskyrė VA sukeltos reakcijos. Jų metu pasireiškė simptomai, kurie buvo nurodyti tik VA sukeltoms reakcijoms – alpimai, baimė / panika, parestezija / hiperventiliacija. Šių simptomų atsiranda dėl injekcijų ir medicininių procedūrų baimės. Medicininių procedūrų, ypač injekcijų, baimė yra plačiai paplitusi. Norvegijoje atliktame tyrime nustatyta, kad 2 proc. aukštųjų mokyklų studentų yra nualpę per odontologo injekciją, 7 proc. – per medicininę injekciją [246], o 13,9 proc. 10–16 metų vaikų nurodė labai didelę injekcijų burnoje baimę [247]. Nualpimas lėmė būtino gydymo vengimą ateityje 5–7 proc. studentų [246], o vaikų didelė injekcijų burnoje baimė

susijusi su būtino dantų gydymo vengimu – 10,6 proc. apklaustų vaikų vengtu dantų gydymo [247].

Mūsų atliktame tyrime lydimieji veiksniai buvo nurodyti trečdaliui vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų. Dažniausiai iš lydimųjų veiksnių buvo nurodoma virusinė infekcija, o stresas buvo dažniausias lydimasis veiksnys VA sukeltų reakcijų metu. Tikėtina, kad virusinės infekcijos dažnis galėjo būti didesnis, nes, praėjus tam tikram laikui po reakcijos, galėjo būti neprisimenama kitų simptomų, be to, antibiotikai galėjo būti paskirti dėl virusinės, o ne bakterinės infekcijos sukeltų simptomų. Literatūros duomenimis, virusinės infekcijos gali būti vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų rizikos veiksnys, kofaktorius ir yra svarbios diferencinėje diagnostikoje [6]. Virusinės infekcijos – dažniausia vaikų makulopapulinio ir dilgėlinio bėrimo priežastis [184]. Egzantemos dažnis virusinės infekcijos metu priklauso nuo konkretaus viruso. Viename tyrime vaikai, kuriems buvo įtartas antibiotikų sukeltas bėrimas, ūminiu bėrimo periodu buvo testuojami atliekant PGR ir serologiškai dėl virusų, labiausiai susijusių su bėrimais. Daugumai vaikų, kuriems vėliau POM su penicilinais buvo neigiamas, ūmiu bėrimo periodu nustatyta virusinė infekcija, dažniausiai – enterovirusinė [184].

Tirtiems vaikams nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas

Beveik dviem trečdaliams mūsų tirtų vaikų vaistų sukeltoms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti buvo skiriami antihistamininiai vaistai, pusei – nutrauktas įtariamo vaisto vartojimas, o trečdaliui – skirti vietiniai ar sisteminiai kortikosteroidai. Adrenalinai ir brochodilatatoriai buvo retai vartojami vaistų sukeltoms reakcijoms gydyti. Šiais vaistais gydomos sisteminės, anafilaksinės reakcijos, jos tiriamiems vaikams buvo rečiau nei vien odos simptomai. Palyginti su kitų autorių duomenimis, antihistamininiai vaistai ir kortikosteroidai reakcijoms gydyti buvo skiriami dažniau. Iš Portugalijoje apklaustų tėvų, kurie nurodė jų vaikams vaistų sukeltas reakcijas, 83 proc. kreipėsi dėl reakcijos gydymo, tačiau tik 47 proc. reakcijų reikėjo gydymo antihistamininiais vaistais ir (ar) kortikosteroidais [224]. Vokietijoje apklausti tėvai nurodė, kad dėl reakcijos į vaistus 64 proc. vaikų gydymas antibiotikais buvo nutrauktas, 14 proc. vaikų skirti antialerginiai vaistai [225]. Singapūre apklausti tėvai teigė, kad po įtariamo vaisto vartojimo nutraukimo dėl sukeltos reakcijos 60,9 proc. vaikų gydymas buvo sėkmingai pakeistas alternatyviu vaistu [232].

Tiriams vaikams nurodytų vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai, kai alergija vaistams buvo patvirtinta alergologinio ištyrimo metu

Buvo nagrinėti vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos išskirtiniai požymiai, kai alergija vaistams patvirtinama. Vaistų alergija buvo dažniau patvirtinama mūsų tiriams vyresniems vaikams, kai reakcijų metu pasireikšdavo virškinimo sistemos simptomai ir angioedema. Kai vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos metu buvo makulinis bėrimas, alergija vaistams dažniau būdavo nepatvirtinama. Jaunesniems vaikams dažnesnės virusinės infekcijos, pasireiškiančios bėrimu, kurį dažnai galima supainioti su vaistu sukeltu bėrimu. Tokiu atveju gali būti dažnesnis makulinis bėrimas. Tailande atliktame tyrime alergija vaistams dažniau buvo patvirtinta tiems vaikams, kurie sirgo ŽIV infekcija [248]. Virškinimo sistemos simptomai ir angioedema būdingi anafilaksinei reakcijai, o angioedema dažnai būna NVNU sukeltų reakcijų metu, joms mūsų tyrime įsijautrinimas buvo patvirtintas dažniau. Tugcu ir kt. duomenimis, vaistų alergijos rizika vaikams buvo didesnė, kai vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos metu pasireikšdavo anafilaksija, prakaitavimas ir dusulys [249]. Mūsų tyrimo duomenimis, medikamentinė alergija šeimoje neturėjo įtakos vaistų alergijai patvirtinti. Tačiau Arikoglu ir kt. atliktame tyrime vaistų alergija vaikams buvo dažniau patvirtinama, kai buvo nurodoma medikamentinė alergija šeimoje, ir tų vaikų, kurių vaistų sukeltos reakcijos buvo stebėtos gydytojo ar aprašytos medicininėje dokumentacijoje [240]. Alergija vaistams mūsų tyrime buvo dažniau patvirtinama vyresniems vaikams. Tai skiriasi nuo Italijoje atlikto tyrimo [250], nagrinėjusio vaikams ir suaugusiems nurodytas vaistų sukeltas reakcijas, kai daugiau tikėtinų alerginių reakcijų buvo vaikams iki 15 metų.

Tiriams vaikams nurodytų betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai

Mūsų tiriams vaikams iš betalaktaminių antibiotikų dažniausiai buvo nurodomos amoksicilino ir amoksicilino su klavulano rūgštimi sukeltos reakcijos. Dažnesnės buvo lėto tipo reakcijos. Literatūros duomenimis, iš betalaktaminių antibiotikų padidėjusio jautrumo reakcijas vaikams dažniausiai sukelia penicilinai, iš jų – amoksicilinas vienas ar kartu su klavulano rūgštimi (64,9 proc.), antroje vietoje – trečios kartos cefalosporinai (21,5 proc.) [11]. Didelėje vaikų populiacijoje 89,65 proc. padidėjusio jautrumo reakcijų buvo sukeltos amoksicilino arba amoksicilino su klavulano

rūgštimi, 8,43 proc. – cefalosporinų, 1,92 proc. – benzilpenicilino [10]. Tiriant vaikus, kuriems pasireiškė MPE, amoksicilinas ar amoksicilinas su klavulano rūgštimi sukėlė 87,5 proc. reakcijų, o cefalosporinai – likusias (12,5 proc.) [184]. Kaip ir suaugusiesiems, vaikams ir viena klavulano rūgštis gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas [10, 11].

Alergija betalaktaminiais antibiotikams patvirtinta 8,6 proc. mūsų tirtų vaikų, kuriems buvo nurodytos šių vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos. Portugalijoje atliktame tyrime iš 60 vaikų, kuriems buvo nurodytos padidėjusio jautrumo reakcijos vaistams, alergija vaistams buvo patvirtinta tik 3 vaikams [224]. Iš 1 431 vaiko, tirtų dėl buvusių padidėjusio jautrumo reakcijų betalaktaminiais antibiotikams, įsijautrinimas betalaktaminiais antibiotikams buvo patvirtintas 227 (15,9 proc.) vaikams, dažniau tiems, kuriems buvo nurodytos greito, o ne lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos ($p < 0,001$) [11]. Kito tyrimo metu iš 783 vaikų 7,92 proc. buvo patvirtintas įsijautrinimas betalaktaminiais antibiotikams, didesnei daliai vaikų buvo nurodomos lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos [10]. Vaikams, sergantiems cistine fibroze, alergija betalaktaminiais antibiotikams patvirtinta dažniau (47,3 proc. vaikų, kuriems buvo nurodytos padidėjusio jautrumo reakcijos), manoma, kad tam turėjo reikšmės ir griežta pacientų atranka tyrimui [251].

Duomenys apie betalaktaminių antibiotikų rizikos veiksnius yra labai priešaringi. Mūsų tyrime alergija betalaktaminiais antibiotikams dažniau buvo patvirtinta vyresniems vaikams. Vaikų amžius nebuvo betalaktaminių antibiotikų alergijos rizikos veiksnys tyrime [11], kuriame dėl betalaktaminių antibiotikų alergijos įtarimo tirti 1 865 vaikai. Lytis ir vaikų atopija, kaip ir mūsų tyrimo duomenimis, taip pat nebuvo betalaktamų alergijos rizikos veiksniai. Tačiau tyrime [252], kur dėl amoksicilino alergijos tirti 133 vaikai, prieita prie išvados, kad astma, medikamentinė alergija šeimoje ir vyresnis vaiko amžius lemia didesnę alergijos vaistui tikimybę.

Betalaktaminių antibiotikų alergija mūsų tyrime buvo dažniau patvirtinama, kai pasireiškėdavo širdies ir kraujagyslių ir virškinimo sistemos simptomai. Širdies ir kraujagyslių bei virškinimo sistemos simptomai būdingi anafilaksinėms reakcijoms. Tai, kad pacientams, patyrusiems betalaktaminių antibiotikų sukeltą anafilaksiją, dažniau patvirtinama alergija vaistui, nurodo ir kiti tyrimai [11]. Kai retrospektyvinės analizės metu [253] buvo vertinti 1 092 pacientų (15–95 metų) duomenys, po multifaktorinės regresinės analizės paaiškėjo, kad anafilaksija anamnezėje ir paciento gebėjimas nurodyti įtariamą vaistą, sukėlusį reakciją (išskyrus ampiciliną ir meropenemą), yra nepriklausomi I tipo alergijos betalaktaminiais antibiotikams prognostiniai veiksniai. Jei po reakcijos praėjo mažiau nei vieni

metai, didesnė tikimybė, kad pacientui, patyrusiam anafilaksinę reakciją, yra I tipo alergija betalaktaminiams antibiotikams.

Tirtiems vaikams nurodytų NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai

Visiems mūsų tirtiems vaikams NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė odos simptomais, o dažniausiai buvo nurodoma angioedema. Literatūros duomenimis, NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos dažniausiai pasireiškia odos ir kvėpavimo takų sistemos simptomais. Dažniausiai NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos vaikams pasireiškia odos simptomais, tokiais kaip dilgėlinė ir angioedema, o suaugusiems – dilgėline ir angioedema, kai kryžmiškai reaguojama į ne vieną NVNU, ir rečiau kvėpavimo takų simptomais. Žinoma, kad suaugusiems NVNU gali paūminti lėtinės dilgėlinės simptomus, tačiau vaikams tokių duomenų trūksta [6]. Vienas mūsų tirtas vaikas sirgo lėtine dilgėline, tačiau jam įsijautrinimas NVNU nepatvirtintas.

Mūsų tyrime įsijautrinimas NVNU patvirtintas 58,3 proc. vaikų, patyrusių NVNU sukeltas reakcijas. Palyginti su kitų tyrimų duomenimis, mūsų tirtiems vaikams įsijautrinimas patvirtintas dažniau. Pavyzdžiui, įsijautrinimas aspirinui astma sergantiems vaikams patvirtintas rečiau nei suaugusiems (atitinkamai 5 proc. (0–14 proc.) vaikų ir 21 proc. (14–29 proc.) suaugusiųjų) [254]. Tiriant vaikus, kuriems buvo nurodytos padidėjusio jautrumo reakcijos vienam NVNU, iš 36 vaikų įsijautrinimas patvirtintas 5 (14 proc.), o nurodžiusiems reakcijas keliems NVNU – 8 iš 18 (44 proc.) vaikų [237]. Turkijoje atliktame klinikiniam tyrime iš 56 vaikų, kuriems buvo NVNU sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, įsijautrinimas patvirtintas 21 vaikui (37,5 proc.) [255]. Portugalijoje atliktame tyrime dažniausiai nurodytas įtariamas vaistas buvo ibuprofenas, o simptomai, dėl kurių įtartas įsijautrinimas, – dilgėlinė ir angioedema. Tačiau po vaistų provokacinio mėginio įsijautrinimas NVNU patvirtintas tik 7,6 proc. vaikų, dažniau – kai pasireiškė su NVNU susijusi anafilaksija [236]. Iš 164 vaikų, tirtų dėl įsijautrinimo NVNU, jis buvo diagnozuotas 49,4 proc. tirtų vaikų [256]. Multicentriniam tyrime, kuriame dalyvavo 6 centrai iš įvairių Europos šalių, įsijautrinimas NVNU patvirtintas 19,6 proc. tirtų vaikų [257]. Nors astma sergantiems vaikams įsijautrinimas NVNU yra dažnesnis [258], nė vienas mūsų dėl NVNU sukeltų reakcijų tirtas vaikas astma nesirgo. Mūsų tyrime dažniausiai buvo nurodomos reakcijos, sukeltos ibuprofeno, kuriam įsijautrinimas dažniausiai ir patvirtintas. Tai sutampa su kitų tyrimų duomenimis, kad dažniausiai įtariami vaistai, kuriems patvirtinamas

įsijautrinimas mažiems vaikams, yra ibuprofenas, paracetamolis, rečiau – metamizolis, o paaugliams dažniau – diklofenakas, naproksenas, aspirinas ir ketoprofenas [128].

Nagrinėdami NVNU sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas reikšmingu skirtumu tarp tų reakcijų, kai alergija NVNU buvo patvirtinta, ir tarp tų, kai alergija NVNU nepatvirtinta, nenustatėme. Tiriamieji, kuriems alergija NVNU patvirtinta, buvo labiau linkę neturėti gretutinių ligų. Mūsų duomenys skiriasi nuo kitų autorių tyrimų, tam gali turėti reikšmės nedidelis tiriamųjų skaičius. Literatūros duomenimis, manoma, kad atopija yra rizikos veiksnys įsijautrinimui NVNU tiek vaikams, tiek suaugusiems, o lėtinė dilgėlinė, įsijautrinimas inhaliaciniais alergenais ir alerginis rinokonjunktyvitas yra nepriklausomi rizikos veiksniai vaikų įsijautrinimui NVNU [128]. Didesnę tikimybę, kad bus patvirtintas įsijautrinimas NVNU, nulemia padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimas iki 1 valandos nuo vaisto vartojimo, taip pat kai nurodomos reakcijos ne vienam vaistui iš NVNU [259] ir kai būna NVNU sukelta anafilaksija [236]. Ištyrus 164 vaikus nustatyta, kad anafilaksija, greito tipo reakcijos, atopija, vyresnis vaiko amžius ir lėtinė / pasikartojanti dilgėlinė buvo įsijautrinimo ir kryžminių reakcijų tarp NVNU rizikos veiksniai [256]. Tyrime [260], kuriame tirti daugiausia suaugusieji dėl įsijautrinimo NVNU, įsijautrinimo NVNU rizikos veiksniai buvo amžius iki 40 metų, vyriškoji lytis, atsiradusi greito tipo reakcija ir laikotarpis po reakcijos iki alergologinio ištyrimo, mažesnis nei 12 mėnesių.

Tirtiems vaikams nurodytų VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai

Nagrinėjant VA sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, iš jų vaikams dažniausiai buvo nurodyta angioedema. Angioedema galėjo išsivystyti ne tik dėl VA poveikio, bet ir dėl atliktų odontologinių procedūrų. Kvėpavimo sistemos simptomai buvo nurodyti trečdalyje, o širdies ir kraujagyslių – ketvirtadalyje reakcijų. Šie simptomai galėjo išsivystyti dėl toksinio VA poveikio ar kaip autonominės reakcijos, kadangi stresas buvo dažnas lydymasis veiksnys VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu. Kliniškai toksinės reakcijos pasireiškia sujaudinimu, tremoru, traukuliais, bradikardija, hipotenzija, net kardiovaskuliniu kolapsu, kvėpavimo slopinimu, koma, mirtimi [137, 144]. Adrenalinai, kuris dažnai būna derinyje su VA, taip pat gali sukelti tachikardiją, hipertenziją, traukulius, sąmonės praradimą [140]. Dažnai pranešama apie po VA injekcijos išsivysčiusią hiperventiliaciją, silpnumą, pykinimą, vėmimą, prakaitavimą, galvos svaigimą, alpimą, nedidelę tachikardiją ar bradikardiją. Šios autonominės reakcijos, kurios

dažnai gali imituoti alergines reakcijas, atsiranda dėl odontologinių ar kitų procedūrų baimės, nerimo [146].

Nė vienam iš mūsų tirtų vaikų alergija VA nepatvirtinta. Alerginės reakcijos VA yra ypač retos [142, 169] ir sudaro apie 1 proc. visų VA sukeltų nepageidaujamų reakcijų [137], o viename prospektyviniame tyrime, į kurį buvo įtraukta 5 018 odontologų pacientų, nenustatyta nė vienos alerginės reakcijos [146]. Danijos anestezijos alergijos centre, kuriame tiriama dėl perioperacinių alerginių reakcijų, 2004–2013 m. nenustatyta nė vieno alergijos VA atvejo [261]. 2010–2014 m. alergijos klinikoje, kurioje dėl greito tipo reakcijų į VA (išskyrus perioperacinės alergijos atvejus) buvo tirti vaikai ir suaugusieji, atlikus provokacinius mėginius taip pat nenustatyta nė vieno alergijos VA atvejo [262]. Vokietijoje atliktame retrospektyviniame tyrime nagrinėti 402 pacientai, tirti dėl alergijos VA po panašios į anafilaksiją reakcijos, alergija VA patvirtinta tik 2 atvejais [263]. Tačiau, tiriant bendrosios praktikos odontologus, kurie patyrė padidėjusio jautrumo reakcijas taikydami vietinę anesteziją, iš 100 tiriamųjų alergija VA nustatyta 17 odontologų (13 patvirtintas greito tipo įsijautrinimas, 4 – lėto tipo alergija) [264].

Antibiotikų, NVNU ir VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų palyginimas

Jaunesni vaikai nurodytas antibiotikų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas patyrė dažniau nei NVNU ir VA sukeltas reakcijas, jos dažniau buvo lėto tipo ir pasireiškė dilgėliniu ir makulopapuliniu bėrimu. Tai galima paaiškinti tuo, kad mažiems vaikams (ypač iki 6 metų amžiaus) dažnos virusinės infekcijos, dėl kurių gali pasireikšti makulopapulinis ar dilgėlinis bėrimas. O virusinių infekcijų sukeltą bėrimą labai sunku atskirti nuo vaistų sukeltos egzantemos ar dilgėlinės [184].

Vyresni vaikai nurodytas NVNU sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas patyrė dažniau nei antibiotikų ir VA sukeltas reakcijas, jos dažniau buvo greito tipo ir pasireiškė angioedema. Vaikams ypač būdinga, kad padidėjęs jautrumas NVNU pasireiškia kaip izoliuota veido angioedema, lokalizuota ties lūpomis ar akių vokais [128]. NVNU sukelta veido angioedema atopiškiems vaikams ir paaugliams dažnėja su amžiumi: kūdikiams ir mažiems vaikams nurodoma iki 5 proc., o paaugliams ir jauniems suaugusiems – iki 20 proc. [131]. Iki šiol nėra aišku, kas nulemia tokią klinikinę raišką jauniems atopiškiems pacientams.

Nurodytos VA sukeltos reakcijos dažniau nei antibiotikų ir NVNU sukeltos reakcijos pasireiškė kvėpavimo ir širdies ir kraujagyslių sistemos simptomais.

VA sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų metu dažniau buvo lydimųjų veiksnių, iš kurių dažniausiai buvo nurodytas stresas odontologinių procedūrų metu. Kadangi nė vienam tirtam vaikui alergija VA po atliktų mėginių nebuvo patvirtinta, tikėtina, kad vaikai patyrė toksines ir (ar) autonomines VA sukeltas reakcijas, kurioms būdingi kvėpavimo ir širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai.

Pagal kitus tirtus požymius skirtumų tarp vaistų sukeltų reakcijų nenustatyta. Literatūroje tyrimų, lyginančių antibiotikų, NVNU ir VA sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, nepavyko rasti.

Tirtų vaikų ypatumai, kai alergija vaistams buvo patvirtinta alergologinio ištyrimo metu

Vaistų alergija dažniau buvo patvirtinama vyresniems vaikams ir tiems, kurie nurodė buvus NVNU sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. Lyginant vaikus, kuriems vaistų alergija patvirtinta, ir tuos, kuriems ji nepatvirtinta, reikšmingų skirtumų pagal lytį, gretutines ir alergines ligas, alergines ligas šeimoje nenustatyta.

Dėl vaikų amžiaus kaip rizikos veiksnio vaistų sukeltoms reakcijoms išsivystyti duomenys yra kontroversiški. Nepageidaujamas vaistų poveikis ir hospitalizacijų dėl nepageidaujamo vaistų poveikio dažnis didėja su amžiumi [265], nors yra duomenų, kad mažesni vaikai turi didesnę riziką vaistų sukeltoms nepageidaujamoms reakcijoms išsivystyti [6, 225]. Yra ir tokių tyrimų [232], kuriuose nuo vaiko amžiaus vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis nepriklauso. Suaugusiesiems moteriškoji lytis nurodoma kaip rizikos veiksnys padidėjusio jautrumo reakcijoms į vaistus išsivystyti [265, 266], tačiau vaikams tokių tendencijų nenustatyta [6, 54, 225].

Mūsų tyrime vaikai, kuriems alergija vaistui patvirtinta, nesiskyrė pagal nurodomos medikamentinės alergijos šeimoje ir alerginių ligų dažnį. Tokie rezultatai gauti ir kituose tyrimuose [11, 77, 248, 267]. Nors yra ir tokių tyrimų [232, 240, 243], kurių duomenimis, vaistų alergija patvirtinama dažniau, kai pacientas serga kitomis alerginėmis ligomis ar šeimoje yra medikamentinės alergijos atvejų. Paminėtina, kad vaikams, sergantiems kitomis alerginėmis ligomis ir (ar) turintiems medikamentinės alergijos atvejų šeimoje, po vaisto vartojimo pasireiškę klinikiniai simptomai gali dažniau sukelti vaistų alergijos įtarimą tėvams ir sveikatos priežiūros specialistams.

Vaikų medikamentinės alergijos tyrimo rezultatai

Alergija vaistams mūsų tyrime patvirtinta 13,2 proc. vaikų. Lyginant su literatūros duomenimis, yra tyrimų, kur vaikų alergijos vaistams dažnis yra ir didesnis, ir mažesnis nei mūsų gauti duomenys. Turkijoje atliktame tyrime, kuriame per 5 metus ištirti 96 vaikai, patyrę 140 vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų, alergija vaistams patvirtinta 17,7 proc. vaikų [249]. Kitame Turkijoje atliktame tyrime iš 97 vaikų, patyrusių 180 vaistų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, alergija vaistams patvirtinta 27,2 proc. vaikų [240]. Pietų Korėjoje 56 vaikams atlikti provokaciniai mėginiai su vaistais buvo teigiami 18 (32,1 proc.) vaikų [267]. Tailande atliktame tyrime iš 211 vaikų iki 16 metų alergija vaistams patvirtinta 14,4 proc. vaikų [248]. Portugalijoje atliktame tyrime iš 34 vaikų, kuriems buvo atliktas alergologinis ištyrimas dėl vaistų alergijos, alergija patvirtinta vos 3 (9 proc.) vaikams [224]. Ištyrus 101 vaiką dėl greito tipo vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų, alergija patvirtinta tik 7 (6,9 proc.) vaikams [77]. Vokietijoje dėl vaistų alergijos ištyrus 43 vaikus ir paauglius, alergija patvirtinta tik 3 (7,0 proc.) vaikams [268].

Alergologinio ištyrimo dėl medikamentinės alergijos ypatumai

Vaikų tyrimo dėl vaistų alergijos metu buvo atliekami odos mėginiai (ODM ir įodiniai) ir provokaciniai mėginiai su vaistu. Odos mėginiai su vaistais buvo atlikti trečdaliui tirtų vaikų. Kadangi įodiniai mėginiai yra skausmingi, juos vaikams, ypač mažesniems, atlikti sudėtinga, jie pasižymi menku jautrumu, todėl buvo stengtasi įodinių mėginių atlikti kuo mažiau. Odos mėginiai visada buvo atliekami tiriant dėl įsijautrinimo VA, o odos mėginiai su betalaktaminiais antibiotikais atlikti tik tada, kai buvo tiriama dėl greito tipo reakcijų, kai iš anamnezės buvo sunku įvertinti reakcijos tipą (greito ar lėto) ir kai lėto tipo reakcijos metu bėrimas buvo labai išplitęs. Vaikus tiriant dėl nesunkių betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų, provokacinis mėginys su įtariamu vaistu buvo atliekamas pirmiausia, odos mėginiai praleidžiami. Tiesioginius POM vaikai toleravo gerai, jie buvo saugūs. Teigiamos reakcijos buvo tik 2 vaikams, jems pasireiškė lėto tipo reakcijos, praėjusios paskyrus gydymą. Mūsų tyrime odos mėginiai dažniausiai buvo atlikti su betalaktaminiais antibiotikais. Alergija vaistams odos mėginiais patvirtinta tik 3 vaikams po teigiamų įodinių mėginių su amoksicilinu ir cefalosporiniais. Caubet ir kt. tyrime [184] iš 88 vaikų, kuriems buvo atlikti odos mėginiai, tik 4 vaikams nustatytas įsijautrinimas betalaktaminiais antibiotikais.

Odos lopo mėginiai tiriamiesiems buvo atliekami retai, nes juos atlikti trunka laiko, po jų dažnai vis tiek reikėtų atlikti kitus odos mėginius ir provokacinių mėginių su vaistu. Odos lopo mėginiai buvo pasirenkami atlikti, kai vaikai buvo patyrę sunkias lėto tipo reakcijas (SJS/TEN, pūslinį bėrimą) ir kai tiriamajam bėrimas buvo labai išplitęs bei įtariama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija. Nė vieno iš tiriamųjų odos lopo mėginiai su vaistais nebuvo teigiami. Japonijoje atliktame tyrime [269] iš per 20 metų OLM su vaistais ištirtų 444 pacientų tik 100 (22,4 proc.) pacientų OLM buvo teigiami įtariamam vaistui. Kai anamnezėje buvo MPE, OLM buvo teigiami 23,6 proc. pacientų, fiksuoto medikamentinio bėrimo atveju – 20 proc. pacientų, o dažniausiai OLM buvo teigiami jodo kontrastinėms medžiagoms (41,1 proc.) ir priešepilepsiniams vaistams.

Mūsų tyrime visi atlikti specifiniai IgE betalaktaminiam antibiotikams buvo neigiami. Klinikiniame tyrime [10], kuriame tirta beveik 800 vaikų, 22 proc. vaikų greito tipo reakcijos buvo patvirtintos *in vitro* mėginiais, o kitiems 22 proc. – odos mėginiais. Tikėtina, kad odos mėginiais alergija būtų patvirtinta didesniai kiekiui vaikų, jei odos mėginiai būtų atlikti ir tiems, kuriems buvo padaryti *in vitro* testai [10].

Provokaciniai mėginiai su vaistais buvo atlikti beveik visiems tirtiems vaikams, ir dauguma vaistų alergijos atvejų mūsų tyrime buvo patvirtinta atlikus POM su įtariamu vaistu. Daugiausia POM buvo atlikta su amoksicilinu, jis buvo dažniausiai įtariamas vaistas, sukėlęs padidėjusio jautrumo reakciją. Tačiau trys ketvirtadaliai POM patvirtintų vaistų alergijos atvejų buvo dėl įsijautrinimo NVNU. POM yra „auksinis standartas“, padedantis galutinai patvirtinti arba atmesti alergiją vaistui [1]. POM mūsų tirti vaikai toleravo gerai, daugumai vaikų teigiamo mėginio metu atsiradusios reakcijos buvo nesunkios ir visiems greitai praėjo paskyrus gydymą.

Bendrų standartizuotų vaistų alergijos ištyrimo protokolų nėra. Mes rėmėmės EAACI ENDA rekomendacijomis ir literatūros duomenimis apie vaikų ištyrimą dėl medikamentinės alergijos ir pritaikėme ištyrimo dėl medikamentinės alergijos protokolą vaikams. Literatūroje yra keletas tyrimų, nagrinėjančių ištyrimo dėl alergijos vaistams skirtumus tarp skirtingų tyrimų centrų. EAACI buvo apklausti gydytojai, atliekantys alergologinį ištyrimą dėl betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ir prieita prie išvados, kad yra skirtumų ne tik tarp šalių, bet ir tarp toje pačioje šalyje esančių tyrimo centrų. Dauguma tyrimų centrų rėmėsi EAACI ENDA rekomendacijomis, tačiau buvo nukrypimų nuo šių rekomendacijų dėl alerginių mėginių, ypač provokacinių mėginių su vaistu, atlikimo [231]. Jungtinėje Karalystėje atliktoje apklausoje taip pat nustatyta, kad yra skirtumų tarp centrų atliekant ištyrimą dėl betalaktaminių antibiotikų alergijos. Skyrėsi

specifinių IgE, odos mėginių, provokacinių mėginių atlikimo dažnis, vaistai, su kuriais tiriama, vaistų dozės ir protokolai. Tie respondentai, kurie tirdavo daugiau nei 20 pacientų per metus, buvo labiau linkę laikytis EAACI ENDA rekomendacijų [270]. Siekiant išsiaiškinti vaikų ištyrimo dėl betalaktaminių antibiotikų alergijos ypatumus, buvo atlikta apklausa, kurioje dalyvavo 81 gydytojas iš 16 šalių. Diagnostinių testų pasirinkimas, teigiamų mėginių (specifinių IgE, ODM, įodinių mėginių) ribinės reikšmės ir odos mėginių pūkšlių matavimo technika skyrėsi tarp respondentų. Nors dauguma apklaustųjų sutiko, kad provokacinis mėginys su vaistu yra „auksinis standartas“, tačiau nebuvo sutarimo, kada ir kaip šis mėginys turėtų būti atliekamas [271]. Nagrinėjant ištyrimą dėl NVNU sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų, buvo tirti duomenys iš 6 centrų, kuriuose buvo tiriami vaikai. Pagrindiniai alergologinio ištyrimo skirtumai tarp centrų buvo provokacinio mėginio su NVNU trukmė ir odos mėginių naudojimas diagnostikoje. Acetilsalicilo rūgšties naudojimas atskirti pacientus, kurie reaguoja tik į vieną NVNU ar į keletą dėl kryžminių reakcijų, nebuvo paplitęs ir daugiau naudojamas tik Ispanijoje [257].

25. Ištyrimo dėl alergijos vaistams vertinimas iširtųjų požiūriu

Tirtų vaistų vartojimas po alergologinio ištyrimo

Tam tikrais atvejais, kai alergija vaistui nepatvirtinama, vis tiek bijoma vartoti vaistą dėl galimų reakcijų. Mūsų tyrimo duomenimis, kai alergologinio ištyrimo metu alergija vaistui nebuvo patvirtinta, dauguma vaikų (56,3 proc.) tirtų vaistų nevartojo, nes jų nereikėjo. Iširtųjų apklausa buvo atlikta praėjus 1–5 m. nuo alergologinio ištyrimo, todėl tai gali būti per trumpas laikotarpis, per kurį gali prireikti tirtų vaistų. Tačiau beveik 22 proc. vaikų vaistai, kuriems įsijautrinimas nebuvo patvirtintas, nebuvo skiriami, nes jų vengė tėvai. Dviem vaikams (6 proc.) vaistus po neigiamo alergologinio ištyrimo vengė skirti gydytojai. Vienam pacientui gydytojas po neigiamo alergologinio ištyrimo su vietiniu anestetiku vis tiek atsisakė atlikti odontologines procedūras su šios grupės vaistais, o kitam buvo baimintis skirti penicilino grupės antibiotikus ir parinkti alternatyvūs antibiotikai. Literatūros duomenimis, 18 proc. tėvų atsisakė duoti penicilino savo vaikams, nes bijojo reakcijos į peniciliną, nors atliktas alergologinis ištyrimas alergijos nepatvirtino [272]. Izraelyje buvo atlikta pacientų, iširtų su betalaktaminiais antibiotikais, apklausa [273], kurios metu suaugusieji ir vaikų tėvai buvo klausiami apie penicilino vartojimą per 56 mėn. po neigiamo alergologinio ištyrimo. Per šį laikotarpį 70 proc. apklaustųjų penicilino grupės antibiotikus vartojo bent vieną kartą

(statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vaikų ir suaugusiųjų nenustatyta), likusieji 30 proc. nevartojo. Nors mūsų duomenimis, vartojusių vaistus buvo mažiau, priežastys ir dažniai, kodėl nevartota, panašūs. Tyrime apklaustieji dažniausiai nurodė, kad penicilinų nevartojo todėl, kad nereikėjo (63 proc. nevartojusiųjų), o 37 proc. atsisakė vartoti penicilinus. Atsisakiusių pagrindinės priežastys buvo nuomonė, kad penicilinus vartoti nesaugu (17 proc.), dalis (10 proc.) nelabai suprato alergologinio ištyrimo rezultatų, o 4 proc. pacientų penicilinus išrašyti atsisakė gydytojas.

Mūsų duomenimis, vaistų vartojimas po neigiamo alergologinio ištyrimo statistiškai reikšmingai nepriklausė nuo įtariamo vaisto, buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos ir jų skaičiaus, laiko po paskutinės padidėjusio jautrumo reakcijos ir ištyrimo, tiriamojo amžiaus, lyties, alergologinio ištyrimo vertinimo, tačiau Izraelyje atliktame tyrime [273] rasta, kad tie pacientai, kuriems alergologinis ištyrimas buvo atliktas per vienus metus nuo buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos, penicilinus vartojo statistiškai reikšmingai dažniau nei tie, kuriems alergologinis ištyrimas buvo atliktas po 3 metų ir vėliau.

Vaistai, kuriems alergija nepatvirtinta, yra gerai toleruojami ir dauguma vaikų, kurie vartojo tirtus vaistus po alergologinio ištyrimo, padidėjusio jautrumo reakcijų nepatyrė. Keturiems vaikams (14 proc.) tėvai nurodė, kad pasireiškė galimai vaistų sukeltos reakcijos. Vienam pacientui vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijų nebuvo, nes gydytojai, neatsižvelgę į paciento nurodomą alergiją NVNU ir galimus skirti alternatyvius vaistus, suleido vaistą, kuriam pacientas yra įsijautrinęs. Kitiems trims pacientams reakcijos atsirado po antibiotikų vartojimo, jos buvo nesunkios ir pasireiškė bėrimais. Sunku pasakyti, ar odos bėrimai pasireiškė dėl virusinių ar kitų infekcijų gydymo metu, ar padidėjusio jautrumo reakcija išsivystė *de novo*, ar dėl pakartotinio penicilinų grupės antibiotikų vartojimo. Lyginant su literatūros duomenimis, mūsų tyrime reakcijos į vaistus pasireiškė dažniau, o kituose tyrimuose nurodomas vaistų sukeltų reakcijų dažnis po pakartotinio penicilinų vartojimo, kai alergologinis ištyrimas buvo neigiamas, – 4,6 proc. [273] ir 4 proc. [274].

Literatūroje duomenų apie kitų vaistų (NVNU, VA, nebetalaktaminių antibiotikų) vartojimą po neigiamo alergologinio ištyrimo rasti nepavyko.

Ištyrimo dėl alergijos vaistams pranašumai ir trūkumai tiriamųjų požiūriu

Ištirtų vaikų tėvų prašėme įvardyti ištyrimo dėl alergijos vaistams pranašumus ir trūkumus. Dauguma apklaustųjų trūkumų nenurodė, gali būti

dėl to, kad alergologinis ištyrimas dėl alergijos vaistams nepatogumų nesukėlė. Reikšmės galėjo turėti ir tai, kad apklausa buvo atliekama telefonu arba gyvai. Jei būtų apklausama raštu, galbūt dalis nenurodžiusiųjų trūkumų juos įvardytų, nes turėtų daugiau laiko pagalvoti, taip pat nebūtų tiesioginio kontakto su apklausiančiuoju, kuris, tikėtina, kai kuriuos galėjo varžyti. Iš trūkumų dažniausiai buvo minimas sugaištas laikas tyrimo metu. Alergologinis ištyrimas užtrunka, nes, atliekant odos ir provokacinius mėginius, reikia laukti, kol bus atlikti visų koncentracijų odos mėginiai, o POM metu – tarp skirtingų vaisto dozių reikia laukti mažiausiai 30 minučių. Mėginių rezultatas vertinamas ne iš karto, o po 2 val. ir po 24–48 valandų. Mėginių atlikti reikia vykti į gydymo įstaigą, joje praleidžiama nuo kelių valandų iki kelių parų.

Dažnai kaip trūkumas buvo nurodomas stresas, diskomfortas, skausmas tyrimo metu. Odos dūrio ir įodiniai mėginiai yra skausmingi ir vaikų, ypač mažų, prastai toleruojami. Skausmą sukelia ir įleidžiamas į veną kateteris, kraujo ėmimas iš venos, jei reikalingi laboratoriniai tyrimai. Dar vienas paminėtas alergologinio ištyrimo trūkumas buvo tas, kad vaistai skirti sveikam vaikui. Tėvams ypač kėlė nerimą, kad sveikas vaikas turi vartoti antibiotikus. Alerginių mėginių metu tiriamasis turi būti sveikas, nes sergant infekcinėmis ligomis ar esant kitų ligų paūmėjimui gali būti sunku interpretuoti mėginių rezultatus, galimi klaidingai teigiami provokaciniai mėginiai.

Vienam apklaustajam po alergologinio ištyrimo liko neaišku, ar tikrai nėra alergijos vaistui, nes po mėginio jo nereikėjo vartoti, o kitas kaip trūkumą įvardijo, kad alergologinis ištyrimas buvo atliktas ne su tuo vaistu, kuris sukėlė padidėjusią jautrumo reakciją. Kartais alerginiai mėginiai atliekami ne su tuo vaistu, kuris sukėlė reakciją, o su į jį panašiu, kaip kad ir buvo atlikta. Tiriant dėl įsijautrinimo vietiniams anestetikams, provokaciniai odos mėginiai atlikti su lidokainu, o ne su konkrečiu vietiniu anestetiku, kuris buvo naudotas odontologinių procedūrų metu. Taip daroma dėl to, kad ne visada konkrečiai žinoma, koks vaistas buvo suleistas odontologo, ne visada to vaisto turima alerginiams mėginiams atlikti, o lidokainas priklauso amidiniams vietiniams anestetikams, kurie dabar dažniausiai naudojami klinikinėje praktikoje. Lidokainas naudojamas atliekant alergologinį ištyrimą dėl amidinių vietinių anestetikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų.

Palyginti su literatūros duomenimis, Gomes ER ir kt. atliktoje pacientų po provokacinių mėginių su vaistais apklausoje [214] trūkumų nenurodė 62 proc. apklaustųjų, tačiau taip pat, kaip mūsų tyrime, dažniausi trūkumai nurodyti sugaištas laikas ir stresas tyrimo metu. Nors šis tyrimas buvo atliktas ir

Lietuvoje, tačiau čia apklausti tik suaugusieji, Portugalijoje – tik vaikų tėvai, o Prancūzijoje – ir vaikų tėvai, ir suaugusieji.

Ištirtų vaikų tėvai mato alergologinio ištyrimo dėl vaistų alergijos pranašumus. Beveik pusei tėvų po alergologinio ištyrimo dėl vaistų alergijos situacija tapo aiškesnė, yra alergija vaistui ar jos nėra. Penktadalis apklaustųjų nurodė, kad po alergologinio ištyrimo jaučiasi ramiau, saugiau, ypač tie, kuriems nebuvo teigiamų reakcijų provokacinio mėginio metu. Tokie pranašumai nurodyti ir Gomes ER ir kt. atliktame tyrime [214]. Įtariama alergija vaistams blogina pacientų gyvenimo kokybę [275, 276], ypač tų pacientų, kuriems dėl vaisto vartojimo pasireiškė anafilaksija ar kita greito tipo reakcija, jei buvo reakcija daugiau nei į vieną vaistą ar sergantiems raumenų ir sąnarių ligomis [275]. Po alergologinio ištyrimo gyvenimo kokybė statistiškai reikšmingai pagerėjo tiek tų pacientų, kuriems alergija vaistui buvo patvirtinta, tiek ir tų, kuriems alergologinis ištyrimas buvo neigiamas [275]. Panašūs duomenys, kai gyvenimo kokybė pagerėja neatsižvelgiant į mėginio rezultatus, gaunami ir apie pacientus po provokacinių mėginių su maistu [277].

Įdomu, kad aštuntadalis apklaustųjų kaip alergologinio ištyrimo pranašumą nurodė medicinos personalą ir jo bendravimą, sveikatos priežiūros įstaigos aplinką tyrimo metu. Tikėtina, kad medicinos personalas ir gydymo įstaigos aplinka teigiamai veikė pacientą ir jo tėvus ar globėjus, todėl tyrimas kėlė mažiau streso. Nedaugelis kaip pranašumą nurodė greitą rezultatą ar kad mėginio metu nebuvo teigiamų reakcijų. Nors kai kurie apklaustieji laiką, sugaištą tyrimo metu, pažymėjo kaip trūkumą, kitų pacientų teigimu, tyrimas ir rezultatai pasirodė greitai.

Ištirtųjų nuomonė apie tyrimą dėl vaistų alergijos

Dauguma tirtų vaikų tėvų mano, kad ištirti dėl vaistų alergijos yra naudinga. Dažniau mano, kad alergologinis ištyrimas yra naudingas, tie tėvai, kurių vaikams nustatyta alergija vaistams, nors statistiškai reikšmingo skirtumo nėra. Statistiškai reikšmingai dažniau alergologinį ištyrimą kaip naudingą nurodė vyresnių vaikų (7–17 m.) tėvai. Šios amžiaus grupės tirtiems vaikams vaistų alergija buvo patvirtinta statistiškai reikšmingai dažniau. Mūsų duomenimis, alergologinį ištyrimą kaip naudingą vertina 87 proc. tiriamųjų. Tai šiek tiek mažiau nei Gomes ER ir kt. atliktame tyrime, kur beveik visi tiriamieji (95 proc.) manė, kad ištyrimas dėl alergijos vaistams buvo naudingas, dažniau tie, kuriems provokaciniai mėginiai su vaistais buvo teigiami, nors statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Toks skirtumas

nuo mūsų tyrimo gali būti dėl to, kad vaikams, ypač mažesniems, vaistų alergija buvo rečiau patvirtinta.

Tirtų vaikų tėvai buvo patenkinti alergologiniu ištyrimu, dauguma nurodė esantys „labai patenkinti“, kiti – „visai patenkinti“. Pasitenkinimas ištyrimu nepriklausė nuo alergologinio ištyrimo rezultatų, tirtų vaistų, vaikų amžiaus tyrimo metu ir kitų veiksnių. Kituose tyrimuose pacientai taip pat buvo patenkinti alergologiniu ištyrimu: Gomes ER ir kt. tyrime [214] dauguma pacientų buvo labai patenkinti ištyrimu dėl alergijos vaistams nepriklausomai nuo rezultato, o tiems, kuriems alergija vaistui patvirtinta, dažniau nurodė esantys labiau patenkinti. Nagrinėjant tėvų pasitenkinimą provokaciniais mėginiais su maistu, 89 proc. tėvų buvo labai patenkinti arba patenkinti po POM su žemės riešutais [278]. Nors atlikti odos lopo mėginius su kontaktiniais alergenais taip pat trunka laiko, jie sukelia nepatogumų pacientams, tačiau daugiau nei trys ketvirtadaliai yra patenkinti šiais mėginiais [279] ir mano, kad jie yra naudingi [280].

Visi apklausti tėvai nurodė, kad jiems ištyrimas dėl alergijos vaistams buvo svarbus ir jie rekomenduotų jį kitiems asmenims, kuriems įtariama panaši patologija. Atlikta apklausa parodė, kad nors alergologinis ištyrimas dėl vaistų alergijos sukelia nepatogumų, stresą, kartais – skausmą, trunka laiko, tačiau turi savo pranašumą. Pacientų tėvai vertina jį kaip svarbų ir apskritai yra patenkinti jo atlikimu bei rekomenduotų kitiems. Literatūroje tyrimų, nagrinėjančių pacientų nuomonę apie ištyrimą dėl alergijos vaistams, nėra daug. Pacientų požiūrio pokytį į alergologinį ištyrimą prieš jį ir po jo gerai atspindi Didžiojoje Britanijoje atliktame tyrime [238] apklausti pacientai, kuriems nurodyta alergija penicilinams, ir pirminės sveikatos priežiūros gydytojai. Pacientai iki alergologinio ištyrimo dažniausiai nematė ištyrimo dėl alergijos penicilinams naudos, išskyrus tuos, kurie buvo patyrę neigiamas alergijos penicilinams pasekmes (pvz., negalėjo būti atliekama planinė operacija, turėjo ribotą antibiotikų pasirinkimą infekcijai gydyti, paskirti antibiotikai nebuvo veiksmingi), ir tokie pacientai buvo labiau motyvuoti alergologiniam ištyrimui. Pacientai dažnai manė, kad alergologinis ištyrimas su antibiotikais gali būti rizikingas. Tie, kurie patyrė sunkesnes reakcijas arba turėjo gretutinių ligų, labiau nerimavo dėl ištyrimo rizikos, o odos mėginiai gąsdino mažiau nei provokacinis oralinis mėginys. Tie pacientai, kuriems jau buvo atliktas alergologinis ištyrimas dėl alergijos penicilinui, nurodė, kad ištyrimo metu labai svarbus saugumo pojūtis, kad būtų „tinkamai prižiūrimi“, bet procedūra ne per daug medikalizuota (pvz., nereikėtų gulėti lovoje). Pacientams taip pat buvo labai svarbu prieš alergologinį ištyrimą gauti informaciją apie mėginius, pateiktą suprantama kalba. Po atlikto alergologinio ištyrimo pacientai nurodė jo naudą, tačiau buvo ir tokių, kurių teigimu, jų

gydytojai abejoja neigiamu ištyrimo rezultatu ir toliau išrašo alternatyvius antibiotikus, arba patys pacientai baiminasi toliau vartoti penicilinus.

IŠVADOS

1. Pirminės sveikatos priežiūros specialistai vaistų alergija dažniausiai įtaria antibiotikams ar kai pasireiškia odos simptomai. Nors dauguma gydytojų žino, kad vaikus galima ištirti dėl alergijos vaistams, alergologiniam ištyrimui siunčia tik kiek daugiau nei pusė gydytojų.
2. Alergija vaistams buvo patvirtinta 13,2 proc. tirtų vaikų, dažniausiai – nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (58,34 proc. iš patyrusių šių vaistų sukeltas reakcijas).
3. Anamnezės ir pasireiškusių klinikinių simptomų nepakanka vaistų alergijai diagnozuoti.
4. Alergija vaistams dažniau buvo patvirtinta, kai pasireiškė virškinimo sistemos simptomai, makulinis odos bėrimas, angioedema, ir mokyklinio amžiaus vaikams.
5. Provokaciniai oraliniai mėginiai, atlikti be odos mėginių, buvo saugūs tiriant vaikus dėl nesunkių lėto tipo betalaktaminių antibiotikų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų.
6. Po alergologinio ištyrimo, kai alergija vaistams nepatvirtinta, beveik trečdaliui vaikų vaistai vis tiek neskiriami, nes jų vengia tėvai arba gydytojai. Dauguma vaikų, kurie vartojo tirtus vaistus, nepatyrė padidėjusio jautrumo reakcijų.
7. Tirtų vaikų (ypač vyresnių) tėvai ištyrimą vertina gerai ir mano, kad alergologinis ištyrimas dėl vaistų alergijos yra naudingas.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Vaikas, patyręs vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakciją, turėtų būti siunčiamas alergologiniam ištyrimui.
2. Odos ir provokaciniai mėginiai su vaistais vaikams turi būti atliekami laikantis EAACI ENDA rekomendacijų ir pritaikyti pagal vaiko amžių, svorį ir įtariamą vaistą ir jo sukeltą reakciją.
3. Duomenys apie patvirtintą alergiją vaistams, vaistus, galinčius sukelti reakcijas, ir alternatyvius galimus skirti medikamentus turėtų būti įrašyti į Lietuvos e. sveikatos informacinę sistemą.
4. Parengti mokomąją knygą apie vaikų medikamentinės alergijos diagnostiką.
5. Remiantis tyrimo duomenimis inicijuoti vaistų alergijos registro Lietuvoje sukūrimą.
6. Su atlikto tyrimo gairėmis ir alergologinio ištyrimo svarba supažindinti Lietuvos gydytojus.

DARBO TĘSTINUMAS

Kadangi leidimas biomedicininiam tyrimui gautas 10-čiai metų (nuo 2015 m. gruodžio 8 d. iki 2025 m. gruodžio 1 d.), vaikų ištyrimas dėl alergijos vaistams ir tiriamųjų įtraukimas bus tęsiamas. Surinkus daugiau duomenų, bus galima geriau įvertinti vaikų medikamentinės alergijos dažnį ir jos ypatumus.

Literatūros duomenimis, įsijautrinimas penicilinams per tam tikrą laiką gali praeiti, todėl ateityje būtų tikslinga patikrinti, ar vaikams, kuriems šio tyrimo metu buvo patvirtintas įsijautrinimas penicilinams, įsijautrinimas išliko.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
2. Muraro A, Lemanske RFJ, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon H-U, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72:1006–21.
3. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:177–91.
4. Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1225-1225.e6.
5. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy, asthma, Clin Immunol*. 2018;14 Suppl 2:60.
6. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71:149–61.
7. Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, Escribano L, Butterfield JH, Schwartz LB, et al. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:880–93.
8. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. 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;8. doi:10.1186/s13601-018-0202-2.
9. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet J-C, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:14–27.
10. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:80–7.
11. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: Results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:411–8.
12. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy, asthma, Clin Immunol*. 2013;9:12.
13. Waldman R, Whitaker-Worth D, Grant-Kels JM. Cutaneous adverse

- drug reactions: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2017;35:566–82.
14. Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med.* 2012;366:2492–501.
 15. Dilek N, Ozkol HU, Akbas A, Kilinc F, Dilek AR, Saral Y, et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postep dermatologii i Alergol.* 2014;31:368–71.
 16. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73:1393–414.
 17. Tan S-C, Tan JW-L. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:313–8.
 18. Ozkaya E, Babuna G. A challenging case: Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthem, fixed drug eruption, or both? *Pediatr Dermatol.* 2011;28:711–4.
 19. Dogru M, Ozmen S, Ginis T, Duman H, Bostanci I. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (baboon syndrome) induced by amoxicillin-clavulanate. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:770–1.
 20. Karagol C, Ceran A, Gungor A, Akman AO, Misirlioglu ED. Baboon Syndrome Associated with Ampicillin Sulbactam. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:2106–7.
 21. Binitha MP, Sasidharanpillai S, John R, Sherjeena PVB. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to ranitidine. *Indian J Pharmacol.* 2014;46:551–2.
 22. Ozdemir H, Celik NG, Tapisiz A, Akay BN, Ciftci E, Ince E, et al. Baboon syndrome induced by oral antitussive-decongestant agent in a child. *Turk J Pediatr.* 2010;52:659–61.
 23. Akay BN, Sanli H. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthem due to oral risperidone. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:214–6.
 24. Garcia-Menaya JM, Cordobes-Duran C, Bobadilla P, Lamilla A, Moreno I. Baboon syndrome: 2 simultaneous cases in the same family. *Contact Dermatitis.* 2008;58:108–9.
 25. Audicana M, Bernedo N, Gonzalez I, Munoz D, Fernandez E, Gastaminza G. An unusual case of baboon syndrome due to mercury present in a homeopathic medicine. *Contact Dermatitis.* 2001;45:185.
 26. Moreno-Ramirez D, Garcia-Bravo B, Pichardo AR, Rubio FP, Martinez FC. Baboon syndrome in childhood: easy to avoid, easy to diagnose, but the problem continues. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:250–3.
 27. Neri I, Dondi A, Ricci L, Patrizi A. Baboon-like syndrome in children. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:e73-5.
 28. Kim BJ, Kim HS, Lee JY, Kim HO, Park YM, La HO. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema caused by celecoxib. *International journal of dermatology.* 2014;53:e1-3.
 29. Liccioli G, Marrani E, Giani T, Simonini G, Barni S, Mori F. The First

- Pediatric Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Caused by Hydroxychloroquine. *Pharmacology*. 2019;104:57–9.
30. Zaouak A, Ben Salem F, Charfi O, Hammami H, Fenniche S. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine in a child confirmed by patch testing. *International journal of dermatology*. 2019;58:e42–3.
 31. Bayata S, Ermertcan AT, Ates M, Temiz P. Acute generalized exanthematous pustulosis in a child probably induced by terbinafine. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2015;81:95.
 32. Boccaletti V, Cortelazzi C, Fantini C, Tognetti E, Fabrizi G, Pagliarello C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following paracetamol ingestion in a child. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26:391–2.
 33. Badawi AH, Tefft K, Fraga GR, Liu DY. Cetirizine-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a serious reaction to a commonly used drug. *Dermatol Online J*. 2014;20:22613.
 34. Heinzerling LM, Pichler W, Anliker MD. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by methylphenidate: a new adverse effect. *Archives of dermatology*. 2011;147:872–3.
 35. Miteva L, Kadurina M, Schwartz RA. Childhood acute generalized exanthematous pustulosis induced by oral ketoconazole. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18:267–70.
 36. Poliak N, Elias M, Cianferoni A, Treat J. Acute generalized exanthematous pustulosis: the first pediatric case caused by a contrast agent. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105:242–3.
 37. Riten K, Shahina Q, Jeannette J, Palma-Diaz MF. A severe case of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in a child after the administration of amoxicillin-clavulanic acid: brief report. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:623–5.
 38. Belhadjali H, Ghannouchi N, Njim L, Mohamed M, Moussa A, Bayou F, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by buprenorphine in an atopic girl. *Contact Dermatitis*. 2008;58:247–8.
 39. Juan W-H, Yang L-C, Hong H-S. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical lindane. *Dermatology*. 2004;209:239–40.
 40. Posso-De Los Rios CJ, Pope E. New insights into pustular dermatoses in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:767–73.
 41. Rodriguez G, Trent JT, Mirzabeigi M, Zaulyanov L, Bruce J, Vincek V. Toxic epidermal necrolysis in a mother and fetus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55 5 Suppl:S96-8.
 42. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol*. 2019;181:37–54.

43. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8:32.
44. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026–45.
45. Simons FER, Arduso LRF, Bil MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127.
46. Simons FER, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1125–31.
47. Xing Y, Zhang H, Sun S, Ma X, Pleasants RA, Tang H, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr*. 2018;177:145–54.
48. Goh SH, Soh JY, Loh W, Lee KP, Tan SC, Heng WJK, et al. Cause and Clinical Presentation of Anaphylaxis in Singapore: From Infancy to Old Age. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:91–8.
49. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2017;119:356-361.e2.
50. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434–42.
51. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1318-1328.e7.
52. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics*. 2000;106:762–6.
53. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sanchez-Borges M, Ensina LFC, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:780–8.
54. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2017;119:362-373.e2.
55. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1128-1137.e1.
56. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1767–76.
57. Vezir E, Erkokoglu M, Kaya A, Toyran M, Ozcan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care

- center. *Allergy asthma Proc.* 2013;34:239–46.
58. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso L, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:331–5.
 59. Manuyakorn W, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Jotikasthira W. Pediatric anaphylaxis: triggers, clinical features, and treatment in a tertiary-care hospital. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2015;33:281–8.
 60. Liew WK, Chiang WC, Goh AE, Lim HH, Chay OM, Chang S, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:29–34.
 61. Gaspar A, Santos N, Piedade S, Santa-Marta C, Pires G, Sampaio G, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47:197–205.
 62. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:31–6.
 63. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr allergy Immunol.* 2019;30:269–76.
 64. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2014;27:121–6.
 65. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:629–41.
 66. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, Morris J, Joseph L, La Vieille S, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada: *Immun Inflamm Dis.* 2018;6:3–12.
 67. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2015;35:303–19.
 68. Simons FER, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7.
 69. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:442–77.
 70. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report 2017. Stockholm; 2018.
 71. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: From clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*

- Pract. 2014;2:3–12. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.006.
72. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:72-81.e1.
 73. Ariza A, Mayorga C, Fernández TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: Relevance of hapten-protein conjugates. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2015;25:12–25.
 74. Kvedariene V, Sitkauskiene B, Tamasauskiene L, Rudzeviciene O, Kasiulevicius V, Nekrosyte G, et al. Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47:32–7.
 75. Salden OAE, Rockmann H, Verheij TJM, Broekhuizen BDL. Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: Prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract*. 2015;32:257–62.
 76. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner T V., Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: A retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2016;12:59.
 77. Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:160–7.
 78. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017;37:643–62.
 79. Norton AE, Broyles AD. Management of Children with Hypersensitivity to Antibiotics and Monoclonal Antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:713–25.
 80. Romano A, Warrington R. Antibiotic Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014;34:489–506.
 81. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics*. 2018;141:e20172497. doi:10.1542/peds.2017-2497.
 82. Abrams E, Netchiporouk E, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Antibiotic Allergy in Children: More than Just a Label. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:103–12.
 83. Barbero N, Fernandez-Santamaria R, Mayorga C, Martin-Serrano A, Salas M, Bogas G, et al. Identification of an antigenic determinant of clavulanic acid responsible for IgE-mediated reactions. *Allergy*. 2019;74:1490–501.
 84. van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MWM, Oosterheert JJ, de Groot MCH, Rockmann H. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:926–31. doi:10.1016/j.jaip.2016.03.009.
 85. Su T, Broekhuizen BDL, Verheij TJM, Rockmann H. The impact of penicillin allergy labels on antibiotic and health care use in primary

- care: a retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:18.
86. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393:183–98.
 87. Trubiano JA, Slavin MA, Thursky KA, Grayson ML, Phillips EJ. Beta-Lactam and Sulfonamide Allergy Testing Should Be a Standard of Care in Immunocompromised Hosts. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2151–3.
 88. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, Trevenen M, Braconnier L, Schilling A, et al. Antibiotic Allergy Labels in Children Are Associated with Adverse Clinical Outcomes. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:975–82.
 89. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:357–62.
 90. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:501–6.
 91. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. B-Lactam Allergy: Clinical Implications and Costs. *Clin Mol Allergy*. 2013;11:2. doi:10.1186/1476-7961-11-2.
 92. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med*. 2000;9:722–6.
 93. Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, Williams AMC, Yoon SJ, Yuen M, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1649-1654.e4.
 94. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with beta-lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2016;117:67–71.
 95. Katzung BG. *Bendroji ir klinikinè farmakologija*. 2007.
 96. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:84–97.
 97. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:131–42.
 98. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:745-52.e5.
 99. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000;136:849–54.
 100. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2014;112:404–12.
 101. Hameed TK, Robinson JL. Review of the use of cephalosporins in children with anaphylactic reactions from penicillins. *Can J Infect Dis*. 2002;13:253–8.

102. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129:1166–9.
103. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics*. 2008;122:521–7.
104. Mori F, Liccioli G, Piccorossi A, Sarti L, Barni S, Giovannini M, et al. The Diagnosis of Ceftriaxone Hypersensitivity in a Paediatric Population. *International archives of allergy and immunology*. 2019;178:272–6.
105. Eser Simsek I, Tuba Cogurlu M, Aydogan M. Suspected Reaction with Cephalosporin May Be a Predictive Factor for beta-Lactam Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:248–54.
106. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:323–30.
107. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:685-691.e3.
108. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57 3 Suppl:13S-18S.
109. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr allergy Immunol*. 2005;16:341–7.
110. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: A literature review. *J Emerg Med*. 2012;42:612–20. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.035.
111. Buonomo A, Nucera E, Pecora V, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:331–7.
112. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:404–10.
113. Beltran RJ, Kako H, Chovanec T, Ramesh A, Bissonnette B, Tobias JD. Penicillin allergy and surgical prophylaxis: Cephalosporin cross-reactivity risk in a pediatric tertiary care center. *J Pediatr Surg*. 2015;50:856–9.
114. Ahmed KA, Fox SJ, Frigas E, Park MA. Clinical outcome in the use of cephalosporins in pediatric patients with a history of penicillin allergy.

- Int Arch Allergy Immunol. 2012;158:405–10.
115. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2105–14.
 116. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle J-M, Bedard F, Biron E, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2722-2738.e5.
 117. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valluzzi RL, Romano A. Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009;124:167–9.
 118. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorovic B, Romano A. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy.* 2008;63:237–40.
 119. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2010;105:259–73.
 120. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother.* 2009;43:304–15.
 121. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Vezir E, Toyran M, Kocabas CN. Proven Non-beta-Lactam Antibiotic Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169:45–50.
 122. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: An extensive review. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2014;25:534–43.
 123. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, Corzo JL, Torres MJ. Allergic reactions to antibiotics in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2014;14:278–85.
 124. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Fernandez D, Dominguez-Sampedro P, Garcia-Patos V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1153–9.
 125. Araujo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2840–62.
 126. Barni S, Butti D, Mori F, Pucci N, Rossi ME, Cianferoni A, et al. Azithromycin is more allergenic than clarithromycin in children with suspected hypersensitivity reaction to macrolides. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:128–32.
 127. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics.* 2009;123:e297-304.

128. Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr allergy Immunol.* 2019;30:25–35.
129. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:469–80.
130. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Plaza-Seron MC, Dona I, Torres-Jaen MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:259–69.
131. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:277–9.
132. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA(2) LEN) survey. *Allergy.* 2016;71:1603–11.
133. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219–32.
134. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:743–8.
135. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy asthma Proc.* 2015;36:386–93.
136. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different Phenotypes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity during Childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:211–21.
137. Thyssen JP, Menne T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics--update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008;59:69–78.
138. Boren E, Teuber SS, Naguwa SM, Gershwin ME. A critical review of local anesthetic sensitivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32:119–28.
139. Ing Lorenzini K, Gay-Crosier Chabry F, Piguët C, Desmeules J. Meta-xylene: identification of a new antigenic entity in hypersensitivity reactions to local anesthetics. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:162–4.
140. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.*

- 2014;34:525–46.
141. Peroni D, Pasini M, Iurato C, Cappelli S, Giuca G, Giuca MR. Allergic manifestations to local anaesthetic agents for dental anaesthesia in children: a review and proposal of a new algorithm. *Eur J Paediatr Dent.* 2019;20:48–52.
 142. Ring J, Franz R, Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:190–200.
 143. Liu W, Yang X, Li C, Mo A. Adverse drug reactions to local anesthetics: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115:319–27.
 144. Gouda M, Dabarakis N, Kafas P. Is allergy to local anesthetics in dentistry is possible? *Res J Biol Sci.* 2009;4:899–904.
 145. Lukawska J, Caballero M, Tsabouri S, Dugue P. Hypersensitivity to local anaesthetics – 6 facts and 7 myths. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2009;22:117–20.
 146. Baluga JC. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? *Rev Alerg Mex.* 2003;50:176–81.
 147. Nettis E, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:402–5.
 148. Bhole M V, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth.* 2012;108:903–11.
 149. Tomoyasu Y, Mukae K, Suda M, Hayashi T, Ishii M, Sakaguchi M, et al. Allergic reactions to local anesthetics in dental patients: analysis of intracutaneous and challenge tests. *Open Dent J.* 2011;5:146–9.
 150. Chiu C-Y, Lin T-Y, Hsia S-H, Lai S-H, Wong K-S. Systemic anaphylaxis following local lidocaine administration during a dental procedure. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:178–80.
 151. Al-Dosary K, Al-Qahtani A, Alangari A. Anaphylaxis to lidocaine with tolerance to articaine in a 12 year old girl. *Saudi Pharm J.* 2014;22:280–2.
 152. Soong W-J, Lee Y-S, Soong Y-H, Tsao P-C, Yang C-F, Jeng M-J, et al. Life-threatening anaphylactic reaction after the administration of airway topical lidocaine. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:505–8.
 153. Noormalin A, Shahnaz M, Rosmilah M, Mujahid SH, Gendeh BS. IgE-mediated hypersensitivity reaction to lignocaine - a case report. *Trop Biomed.* 2005;22:179–83.
 154. Ertoy Karagol I, Yilmaz O, Bakirtas A. Challenge-proven immediate type multiple local anesthetic hypersensitivity in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48:27–30.
 155. Allen G, Chan D, Gue S. Investigation and diagnosis of an immediate allergy to amide local anaesthetic in a paediatric dental patient. *Australian dental journal.* 2017;62:241–5.
 156. Cook KA, Kelso JM. Surgery-Related Contact Dermatitis: A Review

- of Potential Irritants and Allergens. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1234–40.
157. To D, Kossintseva I, de Gannes G. Lidocaine contact allergy is becoming more prevalent. *Dermatologic Surg.* 2014;40:1367–72.
 158. Trautmann A, Stoevesandt J. Differential diagnosis of late-type reactions to injected local anaesthetics: Inflammation at the injection site is the only indicator of allergic hypersensitivity. *Contact Dermatitis.* 2019;80:118–24.
 159. Corbo MD, Weber E, DeKoven J. Lidocaine Allergy: Do Positive Patch Results Restrict Future Use? *Dermat contact, atopic, Occup drug.* 2016;27:68–71.
 160. Vega F, Argiz L, Bazire R, Las Heras P, Blanco C. Delayed urticaria due to bupivacaine: A new presentation of local anesthetic allergy. *Allergy international.* 2016;65:498–500.
 161. Rosa Duque JS, Chong PC, Lau Y-L, Ho MH. Cross-reactivity pattern of a rare presentation of generalized delayed-type hypersensitivity to local anaesthetics. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2018.
 162. Caron AB. Allergy to multiple local anesthetics. *Allergy asthma Proc.* 2007;28:600–1.
 163. Morais-Almeida M, Gaspar A, Marinho S, Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *Allergy.* 2003;58:827–8.
 164. Gonzalez-Delgado P, Anton R, Soriano V, Zapater P, Niveiro E. Cross-reactivity among amide-type local anesthetics in a case of allergy to mepivacaine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:311–3.
 165. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes P-M, Nicolas J-F, Benoit Y, Didier A, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:595–601.
 166. Dominguez-Ortega J, Phillips-Angles E, Gonzalez-Munoz M, Heredia R, Fiandor A, Quirce S. Allergy to several local anesthetics from the amide group. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:771–2.
 167. Campbell JR, Maestrello CL, Campbell RL. Allergic response to metabisulfite in lidocaine anesthetic solution. *Anesth Prog.* 2001;48:21–6.
 168. Shojaei AR, Haas DA. Local anesthetic cartridges and latex allergy: a literature review. *J Can Dent Assoc.* 2002;68:622–6.
 169. Malinovsky J-M, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *Press medicale.* 2016;45:753–7.
 170. Chen JR, Khan DA. Evaluation of Penicillin Allergy in the Hospitalized Patient: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:40.
 171. Foong RXM, Logan K, Perkin MR, du Toit G. Lack of uniformity in the investigation and management of suspected β -lactam allergy in

- children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:527–32.
172. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125 Suppl 2:S126–37.
173. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999;54:999–1003.
174. Hierro Santurino B, Mateos Conde J, Cabero Morán MT, Mirón Canelo JA, Armentia Medina A. A Predictive Model for the Diagnosis of Allergic Drug Reactions According to the Medical History. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:292–300.e3.
175. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Biló MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702–12.
176. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57:45–51.
177. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang Y-S, Chung W-H, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:66–73.
178. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001;45:321–8.
179. Diaferio L, Chiriac AM, Leoni MC, Castagnoli R, Caimmi S, Miniello VL, et al. Skin tests are important in children with beta-lactam hypersensitivity, but may be reduced in number. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:462–8.
180. Barbaud A. Skin Testing and Patch Testing in Non-IgE-Mediated Drug Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2014;14:1–8.
181. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J.* 2016;9:33.
182. Fox SJ, Park MA. Penicillin skin testing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:439–44.
183. Abrams EM, Ben-Shoshan M. Should testing be initiated prior to amoxicillin challenge in children? *Clin Exp Allergy.* 2019;49:1060–6.
184. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:218–22.
185. Ibanez MD, Rodriguez Del Rio P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Munoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy,*

- asthma Immunol. 2018;121:235-244.e3.
186. Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:337–41.
 187. Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martinez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009;64:229–33.
 188. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71:1103–34.
 189. Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, et al. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1288-1294.e1.
 190. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:56–65.
 191. Haw WY, Polak ME, McGuire C, Erlewyn-Lajeunesse M, Ardern-Jones MR. In vitro rapid diagnostic tests for severe drug hypersensitivity reactions in children. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2016;117:61–6.
 192. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854–63.
 193. Ratzon R, Reshef A, Efrati O, Deutch M, Forschmidt R, Cukierman-Yaffe T, et al. Impact of an extended challenge on the effectiveness of beta-lactam hypersensitivity investigation. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2016;116:329–33.
 194. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin Allergy in Children: Five-Day Drug Provocation Test in the Diagnosis of Nonimmediate Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:375-380.e1.
 195. Ratzon R, Reshef A, Efrati O, Deutch M, Forschmidt R, Cukierman-Yaffe T, et al. Impact of an extended challenge on the effectiveness of β -lactam hypersensitivity investigation. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016;116:329–33.
 196. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, Hjortlund J, Poulsen LK, Kvisselgaard AD, et al. The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy — Results From a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1394–401.
 197. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children.

- Pediatr Allergy Immunol. 2014;25:685–90.
198. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:50–4.
 199. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:724–7.
 200. Li J, Shahabi-Sirjani A, Figtree M, Hoyle P, Fernando SL. Safety of direct drug provocation testing in adults with penicillin allergy and association with health and economic benefits. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2019;123:468–75.
 201. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2163–70.
 202. Trautmann A, Pfützner W, Ring J, Merk HF, Wedi B, Mockenhaupt M, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int.* 2015;24:94–105.
 203. Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M, Mockenhaupt M. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:473–87.
 204. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, Stoevesandt J. “Treating Through” Decision and Follow-up in Antibiotic Therapy-Associated Exanthemas. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1650–6.
 205. Yang DC, Feldman DN, Kim LK, Minutello RM, Bergman G, Wong SC, et al. A strategy of “treating through” a prasugrel-induced rash. *International journal of cardiology.* 2013;168:4381–2.
 206. Aloyan T, Hakobyan A, Movsisyan M. “Treating through” - Clopidogrel hypersensitivity treatment Case report. In: *The 8th Drug Hypersensitivity Meeting Abstracts.* 2018.
 207. Vishnevsky A, Savage MP, Fischman DL. Treatment of Clopidogrel Hypersensitivity: The Jefferson Approach. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17:123–6.
 208. Putterman C, Rahav G, Shalit M, Rubinow A. “Treating through” hypersensitivity to co-trimoxazole in AIDS patients. *Lancet.* 1990;336:52.
 209. Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F, Liotti L, Crisafulli G, Cardinale F, et al. Drug desensitization in allergic children. *Acta bio-medica.* 2019;90:20–9.
 210. Collado-Chagoya R, Hernandez-Romero J, Eliosa-Alvarado GA, Cruz-Pantoja RA, Campos-Gutierrez RI, Velasco-Medina AA, et al. Tolerance Induction to Antituberculosis Drugs in a Patient With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap. *Allergy Rhinol (Providence).* 2018;9:2152656718783618.

211. Witcher RH, Ramirez MM. Successful Phenobarbital Desensitization After DRESS Reaction in the Management of Refractory Status Epilepticus. *J Pharm Pract.* 2019;32:228–30.
212. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy.* 2016;71:1533–9.
213. Kvedarienė V, Rudzevičienė O, Būtienė I, Šitkauskienė B, Buterlevičiūtė N, Norkūniene J, et al. Padidėjusio vaikų jautrumo vaistams paplitimas Lietuvoje. Vaikų pulmonologija ir Alergol. 2012;15:14–21.
214. Gomes ER, Kvedariene V, Demoly P, Bousquet P-J. Patients' satisfaction with diagnostic drug provocation tests and perception of its usefulness. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:333–8.
215. Stirbienė N, Rudzevičienė O. Repeated anaphylaxis to cefuroxime in teenager and cross-reactivity to cephalosporins due to R2 side chain. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2020;125:101–2.
216. Thompson G, Bundell C, Lucas M. Paracetamol allergy in clinical practice. *Aust J Gen Pract.* 2019;48:216–9.
217. Puchner TC, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2002;88:24–9. doi:[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63589-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63589-2).
218. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2000;84:329–33. doi:[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62782-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62782-2).
219. Staicu ML, Soni D, Conn KM, Ramsey A. A survey of inpatient practitioner knowledge of penicillin allergy at 2 community teaching hospitals. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;119:42–7. doi:[10.1016/j.anaai.2017.04.023](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.04.023).
220. Trubiano JA, Beekmann SE, Worth LJ, Polgreen PM, Thursky KA, Slavin MA, et al. Improving antimicrobial stewardship by antibiotic allergy delabeling: Evaluation of knowledge, attitude, and practices throughout the emerging infections network. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:1–4.
221. Trubiano JA, Worth LJ, Urbancic K, Brown TM, Paterson DL, Lucas M, et al. Return to sender: the need to re-address patient antibiotic allergy labels in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2016;46:1311–7. doi:[10.1111/imj.13221](https://doi.org/10.1111/imj.13221).
222. Sturm JM, Temprano J. A survey of physician practice and knowledge of drug allergy at a university medical center. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:461–4. doi:[10.1016/j.jaip.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.004).
223. Wang Y, Zhu R, Huang N, Li W, Yang L, Zhang S, et al. Knowledge, attitudes, and practices survey of drug allergy among healthcare practitioners in central China: a multicenter study. *Asia Pac Allergy.* 2016;6:105. doi:[10.5415/apallergy.2016.6.2.105](https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.2.105).

224. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: From self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:191–8. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02870.x.
225. Lange L, Koningsbruggen S V., Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:634–8.
226. Martins P, Belo J, Marques J, Papoila AL, Caires I, Araujo-Martins J, et al. Reported drug allergy among children attending day care centers. *Acta Med Port*. 2014;27:444–9.
227. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:82–5.
228. Leru PM. Drug allergies in primary care practice in Romania: A questionnaire - based survey. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10:2–4.
229. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2004;45:574–7.
230. Bouwmeester MC, Laberge N, Bussieres JF, Lebel D, Bailey B, Harel F. Program to remove incorrect allergy documentation in pediatrics medical records. *Am J Heal Pharm*. 2001;58:1722–7.
231. Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher A, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with beta-lactam allergy. *Allergy*. 2019;74:1052–62.
232. Tan VAK, Gerez IFA, Van Bever HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2009;50:1158–61.
233. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:394–403.
234. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada M, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26:144–55. doi:10.18176/jiaci.0058.
235. Westermann-Clark E, Pepper AN, Talreja N, Lockey RF. Debunking myths about “allergy” to radiocontrast media in an academic institution. *Postgrad Med*. 2015;127:295–300.
236. Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45:40–7. doi:10.1016/j.aller.2016.04.004.
237. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy*. 2013;68:1555–61.
238. Wanat M, Anthierens S, Butler CC, Savic L, Savic S, Pavitt SH, et al.

- Patient and Primary Care Physician Perceptions of Penicillin Allergy Testing and Subsequent Use of Penicillin-Containing Antibiotics: A Qualitative Study. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1888-1893.e1.
239. Ryan D, Angier E, Gomez M, Church D, Batsiou M, Nekam K, et al. Results of an allergy educational needs questionnaire for primary care. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72:1123–8.
 240. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm.* 2015;37:583–91.
 241. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1597–601.
 242. Sommerfield DL, Sommerfield A, Schilling A, Slevin L, Lucas M, von Ungern-Sternberg BS. Allergy alerts — The incidence of parentally reported allergies in children presenting for general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2019;29:153–60.
 243. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39:27–31.
 244. Makris MP, Sergentanis TN, Aggelides X, Tzanninis S, Polyzou E, Rigopoulos D, et al. Cross sectional questionnaire-based internet study: Self-perception and clinical course of drug allergy in Greece. *Allergol Int.* 2017;66:59–63. doi:10.1016/j.alit.2016.04.016.
 245. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr.* 2017;17:251–5. doi:10.1016/j.acap.2016.11.004.
 246. Vika M, Raadal M, Skaret E, Kvale G. Dental and medical injections: prevalence of self-reported problems among 18-yr-old subjects in Norway. *Eur J Oral Sci.* 2006;114:122–7.
 247. Berge KG, Agdal ML, Vika M, Skeie MS. High fear of intra-oral injections: prevalence and relationship to dental fear and dental avoidance among 10- to 16-yr-old children. *Eur J Oral Sci.* 2016;124:572–9.
 248. Indradat S, Veskitkul J, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Provocation proven drug allergy in Thai children with adverse drug reactions. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2016;34:59–64.
 249. Tugcu GD, Cavkaytar O, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O, Tuncer A, et al. Actual drug allergy during childhood: Five years' experience at a tertiary referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:571–8. doi:10.1016/j.aller.2015.01.005.
 250. Salvo F, Polimeni G, Cutroneo PM, Leone R, Confortic A, Moretti U, et al. Allergic reactions to oral drugs: A case/non-case study from an Italian spontaneous reporting database (GIF). *Pharmacol Res.*

- 2008;58:202–7.
251. Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, De Blic J, Ponvert C. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: A study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:88–93.
 252. Faitelson Y, Boaz M, Dalal I. Asthma, Family History of Drug Allergy, and Age Predict Amoxicillin Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1363–7. doi:10.1016/j.jaip.2017.11.015.
 253. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR, et al. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2173–2181.e1.
 254. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 2004;328:434.
 255. Eser Simsek I, Cogurlu MT, Aydogan M. Two approaches for diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;123:389–93.
 256. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 2008;18:561–5.
 257. Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Gaeta F, Sarti L, et al. A Multicenter Retrospective Study on Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Children: A Report from the European Network on Drug Allergy (ENDA) Group. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1022–1031.e1.
 258. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Buyuktiryaki B, Onay ZR, Ginis T, et al. The Frequency of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity in Children with Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176:26–32.
 259. Topal E, Celiksoy MH, Catal F, Gamze Sayan Y, Sancak R. The value of the clinical history for the diagnosis of immediate nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:57–63.
 260. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:96–103.
 261. Kvisselgaard AD, Kroigaard M, Mosbech HF, Garvey LH. No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61:149–55.
 262. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of Immediate-Type Allergy to Local Anesthetics Is Overestimated—Results from 5 Years of Provocation Testing in a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1217–23.
 263. Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty Years' Experience

- with Anaphylaxis-Like Reactions to Local Anesthetics: Genuine Allergy is Rare. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:2051-2058.e1.
264. Janas-Naze A, Osica P. The incidence of lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32:333–9.
265. Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:684–700.
266. Eaddy Norton A, Broyles AD. Drug allergy in children and adults: Is it the double X chromosome? *Ann allergy, asthma Immunol.* 2019;122:148–55.
267. Choi J, Lee JY, Kim KH, Choi J, Ahn K, Kim J. Evaluation of drug provocation tests in Korean children: A single center experience. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2016;34:130–6.
268. Seitz CS, Bröcker E-B, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr allergy Immunol.* 2011;22:405–10.
269. Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T. Utility of patch testing for patients with drug eruption. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:279–83.
270. Richter AG, Nasser SM, Krishna MT. A UK national survey of investigations for beta-lactam hypersensitivity - heterogeneity in practice and a need for national guidelines - on behalf of British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp allergy.* 2013;43:941–9.
271. Foong R-XM, Logan K, Perkin MR, du Toit G. Lack of uniformity in the investigation and management of suspected β -lactam allergy in children. *Pediatr allergy Immunol.* 2016;27:527–32.
272. Picard M, Paradis L, Nguyen M, Begin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy asthma Proc.* 2012;33:160–4.
273. Lachover-Roth I, Sharon S, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Long-Term Follow-Up After Penicillin Allergy Delabeling in Ambulatory Patients. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:231-235.e1.
274. Phillips EJ, Knowles SR, O'Brien L, Weber EA. The utility of penicillin skin testing in a tertiary care clinic. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:S143. doi:10.1016/S0091-6749(02)81554-8.
275. Gastaminza G, Ruiz-Canela M, Andres-Lopez B, Barasona Villarejo MJ, Cabanas R, Garcia-Nunez I, et al. Quality of Life in Patients with Allergic Reactions to Medications: Influence of a Drug Allergy Evaluation. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2714–21.
276. Baiardini I, Gaeta F, Molinengo G, Braido F, Canonica GW, Romano A. Quality-of-life issues in survivors to anaphylactic reactions to drugs. *Allergy.* 2015;70:877–9.
277. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo J Int.* 2014;23:252–60.

278. Nguyen M, Wainstein BK, Hu W, Ziegler JB. Parental satisfaction with oral peanut food challenges; perception of outcomes and impact on management of peanut allergy. *Pediatr allergy Immunol.* 2010;21:1119–26.
279. Scalf LA, Genebriera J, Davis MDP, Farmer SA, Yiannias JA. Patients' perceptions of the usefulness and outcome of patch testing. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:928–32.
280. Woo PN, Hay IC, Ormerod AD. An audit of the value of patch testing and its effect on quality of life. *Contact Dermatitis.* 2003;48:244–7.

PRIEDAI

1 PRIEDAS. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Vietoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@cr.vu.lt

Daugumos kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2015-12-08 Nr.158200-15-823-334

Tyrimo pavadinimas:

MEDIKAMENTINĖ ALERGIJA VAIKŲ AMŽIUJE

Protokolo Nr.:	1
Versija:	2
Data:	2015-11-24
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Tėvams/Globėjams
Versija:	2
Data:	2015-11-24
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Informacija 8-12 m. amžiaus vaikams
Versija:	1
Data:	2015-11-24
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Informacija 13-18 m. amžiaus vaikams
Versija:	1
Data:	2015-11-24
Priedas:	Medikamentinė alergija
Versija:	1
Data:	2015-11-24
Pagrindiniai tyrėjai:	Neringa Buterlevičiūtė
Istaigos pavadinimas:	Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas
Adresas:	Santariškių g. 7, LT-08406 Vilnius
Padalinio pavadinimas:	Vaikų pulmonologijos ir alergologijos centras
Adresas:	Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius
Leidimas galioja iki:	2025-12-01

2 PRIEDAS. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojų žinių apie vaistų alergiją vertinimo anketa

VAIKŲ ALERGIJA MEDIKAMENTAMS

Gerbiamas gydytojau,

Kviečiame dalyvauti apklausoje, kurios tikslas yra sužinoti pirmo lygio gydytojų požiūrį į vaikų alergiją vaistams. Maloniai prašome atsakyti į anketoje pateiktus klausimus.

Miestas, kuriame dirbate.....

1. Kiek maždaug vaikų turite savo apylinkėje? (*įrašykite*).....)
2. Ar tarp Jūsų pacientų yra vaikų, kuriems įtariate alergiją vaistams (*pažymėkite*):
 - Taip (Jei TAIP, maždaug keliems vaikams (*įrašykite*).....)
 - Ne (*pereikite prie 9 klausimo*)
3. Jei TAIP, kokiems vaistams įtarėte alergiją (*pažymėkite*):
 - Antibiotikai
(Kokie (*įrašykite*):.....)
 - Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)
(Kokie (*įrašykite*):.....)
 - Vietiniai anestetikai
(Kokie (*įrašykite*):.....)
 - Antikonvulsantai
(Kokie (*įrašykite*):.....)
 - Insulinas
 - Jodas
 - Vakcinas
(Kokios (*įrašykite*):.....)
 - Kiti (*Įrašykite*:.....)
4. Kaip pasireiškė Jūsų įtarta alergija vaistams? (*pažymėkite*):
 - Odos bėrimas
 - Odos niežulys
 - Patinimai
 - Akių paraudimas, niežulys, ašarojimas
 - Čiaudulys, sloga, nosies užburkimas
 - Dusulys
 - Švokštimas, cypimas krūtinėje
 - Kosulys
 - Sąmonės netekimas
 - Padažnėjęs širdies plakimas (tachikardija)

- Vėmimas
 - Pykinimas
 - Vėmimas
 - Viduriavimas
 - Kraujospūdžio kritimas
 - Galvos skausmas
 - Karščiavimas
 - Kita (*Irašykite:.....*)
5. Ar įtarta alergija vaistui pasireiškė ligoninėje (*pažymėkite*):
- Taip
 - Ne
 - Nežinau
6. Jei įtarėtė vaikui alergiją medikamentams, kokios taktikos ėmėtės (*pažymėkite*):
- Paskyrėte kitą tos pačios grupės vaistą
 - Paskyrėte kitos cheminės grupės vaistą
 - Paskyrėte papildomai vaistų nuo alergijos, tačiau gydymą vaistu tęsėte
 - Liepėte nutraukti vaisto vartojimą
 - Nekreipėte dėmesio
 - Kita (*Irašykite:.....*)
7. Ar įtarę alergiją vaistams, siuntėte vaiką ištyrimui pas gydytoją alergologą (*pažymėkite*):
- TAIP
 - NE (Jei NE, nurodykite priežastį (*įrašykite*).....) (*pereikite prie 9 klausimo*)
8. Ar po alergologinio ištyrimo alergija vaistui buvo patvirtinta?
- TAIP
 - NE
9. Kaip manote, kaip yra diagnozuojama alergija vaistams (*pažymėkite*):
- Provokaciniai odos mėginiai su vaistu
 - Provokacinis peroralinis mėginys
 - Kraujo tyrimai
 - Visi išvardyti
10. Ar žinote, kokios yra vaistų alergijos vaikams ištyrimo galimybės Lietuvoje (*pažymėkite*):
- Alergiją vaistams galima ištirti tretinio lygio ligoninėje
 - Alergija vaistams vaikų amžiuje netiriama
 - Nežinau

4 PRIEDAS. Tirtų vaikų tėvų apklausos anketa

Provokacinių mėginių vertinimas

Pildoma gydytojo

Paciento lytis Mot. / Vyr.

Amžius

Reakcijos tipas: anafilaksinis šokas / anafilaksija / dilgėlinė / angioedema/
bronchospazmas / sloga / makulopapulinis bėrimas /
kita.....

Buvusių alerginių reakcijų skaičius

Laikas po paskutinės reakcijos

Vaistas kaltininkas.....

Atliktos provokacijos su.....

Neigiama / Teigiama

Reakcijos tipas

Pildo ligonis / tėvai

Ar vartojote tirtus vaistus po provokacinio mėginio? Taip / Ne

Jei taip, ar buvo nepageidaujamų reakcijų? Taip / Ne

Jei buvo, kokios?.....

Parašykite provokacinio testo trūkumus

.....

Parašykite provokacinio testo teigiamas savybes

.....

Ar Jūs manote, kad šis testas buvo naudingas medikamentinės alergijos diagnostikai

Taip / Ne / Abejotinas

Ar Jums buvo svarbus šios procedūros atlikimas?

Taip / Ne

Testo vertinimo skalė

1

2

3

4

5

Labai nepatenkintas; Nepatenkintas; Patenkintas; Visai patenkintas; Labai patenkintas

Ar šį tyrimą rekomenduotumėte kitam tokią pačią patologiją turinčiam žmogui?

Taip / Ne

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Publikacijos recenzuojamuose mokslo žurnaluose:

1. Stirbienė N., Rudzevičienė O., Kapitančukė M., Nazarenkaitė N., Valiulis A. Knowledge gaps of drug allergy in children: a survey of primary care doctors. *Adv Dermatol Allergol* 2021; 38(1): 63–68.
2. Stirbienė N., Rudzevičienė O. Repeated anaphylaxis to cefuroxime in teenager and cross-reactivity to cephalosporins due to R2 side chain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(1): 101–102.
3. Stirbienė N., Polianskytė I., Rudzevičienė O. Padidėjusio jautrumo reakcijos į cefalosporinus. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2017; 20(1): 85–94.

Publikacijos kituose žurnaluose:

1. Buterlevičiūtė N. Alergija vakcinoms. *Alergija. Astma. Imunologija* 2016; 1(7): 31–36.
2. Stirbienė N. Vaikų alergijos vaistams ypatumai. *Alergija. Astma. Imunologija* 2017; 1(8): 8–13.
3. Stirbienė N. Šeimos gydytojų vaidmuo diagnozuojant alergiją vaistams. *Alergija. Astma. Imunologija* 2019; 1(10): 38–43.
4. Stirbienė N. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų ypatumai vaikams. *Alergija. Astma. Imunologija* 2020; 1(20): 36–42.

Žodiniai pranešimai disertacijos tema:

1. Stirbienė N., Rudzevičienė O. Skin symptoms in reported drug hypersensitivity reactions in children. EAACI Skin Allergy Meeting 2017. Šveicarija, 2017.

Stendiniai pranešimai disertacijos tema:

1. Buterlevičiūtė N., Rudzevičienė O. Drug hypersensitivity reactions in children and results of diagnostic evaluation. Drug Hypersensitivity Meeting 2016. Malaga, Ispanija. 2016.
2. Stirbienė N., Rudzevičienė O. Lithuanian primary care doctors' knowledge of drug allergy in children. Alergologijos mokykla „Drug Allergy in Children“. Belgradas, Serbija. 2016.
3. Stirbienė N., Rudzevičienė O. „Hypersensitivity to antibiotics in children in Vilnius University Hospital“. EAACI Congress 2017, Helsinkis, Suomija. 2017.

4. Stirbienė N., Kapitančukė M., Nazarenkaitė N., Rudzevičienė O., Valiulis A. Lithuanian primary care doctors' knowledge of drug allergy in children. 4th Baltic Paediatric Congress, Vilnius, Lietuva. 2019.

PADĖKA

Noriu padėkoti visiems, kurie padėjo man rengiant disertaciją:

Prof. dr. Odilijai Rudzevičienei, kuri vadovavo šiam darbui, padėjo ir palaikė visuose disertacinio darbo etapuose.

Prof. dr. Reginai Ėmužytei, doc. dr. Sigitai Petraitienei, doc. dr. Anželikai Chomičienei ir visiems Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinikos darbuotojams, kurie skyrė savo laiko, skaitė rankraštį ir pateikė vertingų pastabų.

Visiems savo Mokytojams, kurie skatino domėtis alergologija ir klinicine imunologija, dalijosi patirtimi ir padėjo tobulėti.

Visiems pirminės sveikatos priežiūros gydytojams, sutikusiems dalyvauti tyrime, ir visiems gydytojams, kurie siuntė savo pacientus ištyrimui dėl alergijos vaistams, – be jūsų nebūtų pavykę atlikti šio darbo.

Vaikams ir jų tėvams, kurie sutiko dalyvauti tyrime, – be jų šių rezultatų nebūtų.

Biostatistikei Romai Puronaitei už bendradarbiavimą, atliekant didžiosios dalies duomenų analizę.

Savo šeimai už kantrybę, įkvėpimą ir palaikymą visu disertacijos rengimo laikotarpiu.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 15 egz.