

Dažniausios vaistų sukeltos alerginės reakcijos

Brigita Budrytė, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alergija vaistams, rizikos veiksniai, klinikinė išraiška.

Santrauka. Alergija vaistams, kitaip padidėjusio jautrumo reakcijos, sudaro maždaug 15 proc. visų šalutinių vaistų reakcijų. Dažniausiai jas sukelia antibiotikai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), anestezijai vartojami vaistai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI), beta adrenoblokatoriai, dekstranai, želatinos tirpalai, insulinas, heparinas, antiretrovirusiniai preparatai, jodo kontrastiniai preparatai. Alergiją vaistams gali skatinti tam tikri rizikos veiksniai: genetiniai, paciento amžius, lytis, organizmo imuniteto būklė, vaisto dozė, vartojimo būdas. Alergija vaistams pasireiškia įvairiai, gali būti pažeistos įvairios organizmo sistemos: oda, plaučiai, kepenys, inkstai, širdis ir kt. Dažniausiai alergija vaistams pasireiškia odos pažeidimu, kurio sunkiausia išraiška Stevens-Johnson, Lyell sindromai. Alergija vaistams gali pasireikšti ir sisteminėmis organizmo reakcijomis: anafilaksiniu šoku, padidėjusio jautrumo sindromu (DRESS sindromas, angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), į seruminę ligą panašiomis reakcijomis (SSLR, angl. *Serum sickness-like reactions*).

Maždaug 6,5 proc. hospitalizavimo atvejų priežastis – vaistų sukeltos šalutinės reakcijos. Iki 15 proc. stacionaro pacientų dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistus pagilėja gydymo ligoninėje trukmė [1]. Alergija vaistams, arba padidėjusio jautrumo reakcijos, sudaro maždaug 15 proc. visų šalutinių vaistų sukeltų reakcijų [2]. Šios reakcijos yra imuninės kilmės ir gali būti sąlygotos prieš vaistą, kaip antigeną, pasigaminusių antikūnų (tikroji alergija vaistams), taip pat sukeltos vaisto tiesiogiai veikiant imunines ląsteles bei išlaisvinant uždegimo mediatorius (vadinamoji pseudoalergija vaistams, kai specifinio imuninio atsako į vaistą, kaip antigeną, nebūna, t. y. antikūnai nesigamina, imuninės ląstelės neaktyvinamos). Pseudoalergija gali pasireikšti jau po pirmo kontakto su vaistu, tuo tarpu tikroji alergija vaistams kliniškai pasireiškia tik pakartotinai patekus vaistui. Alerginės reakcijos skiriamos į ūmiąsias, dažniausiai sąlygojamas organizme pasigaminusių antikūnų, kliniškai pasireiškiančias per pirmą valandą po paskutinio reakciją sukėlusio vaisto pavartojimo, bei uždelsto tipo alergines reakcijas, sąlygojamas T limfocitų ir pasireiškiančias po 1–48 val. suvartojus vaistą [3, 4, 5].

DAŽNIAUSIAI ALERGINES REAKCIJAS SUKELIANTYS VAISTAI

Nagrinėjant alergijos vaistams paplitimą, klinikiniuose tyrimuose analizuojama pačių pacientų nurodyta (angl. *self-reported*) ir imuniniais tyrimai patvirtinta alergija vaistams. Abiem atvejais reakcijas dažniausiai sukelia tos pačios grupės vaistai: antibiotikai (pagal Gomes [2]) – pačių pacientų nurodytos alergijos vaistams dažnumas bendroje populiacijoje yra apie 7,8 proc., o ją dažniausiai sukelia antibiotikai, ypač penicilinai ir kiti beta laktaminiai antibiotikai, – 4,5 proc.: penicilinas G ar V – 76,2 proc., amoksicilinas – 14,3 proc.); nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pagal Gomes [2] – 1,9 proc.: acetilsalicilo rūgštis – 18,2 proc., ibuprofenas – 18,2 proc.), anestezijai vartojami vaistai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, beta adrenoblokatoriai, infuzijoms vartojami dekstranai, želatinos tirpalai, insulinas, heparinas, antiretrovirusiniai preparatai (apskritai alerginės reakcijos tarp užsikrėtusiųjų ŽIV yra daug dažnesnės nei bendroje populiacijoje), jodo kontrastiniai preparatai [1, 2, 6].

Beta laktaminiai antibiotikai gali sukelti tiek ūmiąsias, tiek uždelsto tipo alergines reakcijas. Beta laktaminams antibiotikams kraujyje jungiantis su baltymais, dalyvauja karbonilo grupė ir susidaro antigeninių sąvybių turintys junginiai, sąlygojantys antikūnų gamybą. Kliniškai ūmios beta laktaminių antibiotikų sukeltos reakcijos pasireiškia dilgėline ir anafilaksija. Maždaug 12 proc. pacientų, kuriems pasireiškė ūmioji alerginė reakcija į beta laktaminius penicilinų grupės antibiotikus, galima kryžminė alerginė reakcija į cefalosporinus. Dėl panašios penicilinų grupės antibiotikų ir pirmosios bei antrosios kartos cefalosporinų cheminės struktūros (bendro keturnario beta laktaminio žiedo, galbūt R grupės šoninės grandinės) kryžminės alerginės reakcijos tarp šių vaistų dažnesnės. Trečios kartos cefalosporinų cheminė struktūra skiriasi labiau, todėl ir kryžminės reakcijos su penicilinais jiems nebūdingos (kryžminių reakcijų rizika mažėja nuo 5–16,5 proc. tarp penicilinų ir pirmosios kartos cefalosporinų iki 4 proc. tarp penicilinų ir antrosios kartos bei 1–3 proc. – trečiosios kartos cefalosporinų). Uždelsto tipo alerginėms reakcijoms būdinga CD4+ ir CD8+ tipo T limfocitų aktyvacija, citotoksinių žymenų (perforino, granzimo B), citokinų, chemokinų (TNF- α ir IFN- γ) gamyba. Kliniškai šio tipo reakcijos pasireiškia į virusinę (citomegalo, Epštein-Bar, HHV6) infekciją panašiais simptomais (neretai esant virusinei infekcijai). Kryžminės uždelsto tipo alerginės reakcijos tarp beta laktaminių penicilinų grupės antibiotikų ir cefalosporinų retos. Maždaug 6–8 proc. pacientų gali pasireikšti kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir karbapenemų. Naujai beta laktaminių antibiotikų grupei monobaktamams priklausančiam aztreonamui (Lietuvoje neregistruotas) alerginės reakcijos nebūdingos, tačiau tarp pastarojo ir ceftazidimo kryžminė alerginė reakcija galima [7].

Alergines reakcijas sulfonamidams sąlygoja jų metabolizmo ir oksidacijos metu susidarantys reaktyvūs hidroksilaminai bei nitrozometabolitai.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo didina leukotrienų B4 ir C4 kiekį, iš pastarojo pasigamina ypač reaktyvūs leukotrienai D4, ir sąlygoja pseudoalerginių reakcijų išsivystymą.

Anestetikai gali sukelti alerginių kontaktinį dermatitą, ypač retai anafilaksiją, dažniau jie sukelia alergines reakcijas ne dėl savo cheminės struktūros, bet dėl konservantų, naudojamų jų pakankamai kokybei didelio kiekio induose išlaikyti [7].

Alergijai vaistams išsivystyti turi įtakos tam tikri rizikos veiksniai: genetiniai veiksniai, paciento amžius, lytis, organizmo imuniteto būklė, vaisto skyrimo dozė, būdas. Labai svarbus rizikos veiksnys – alerginė anamnezė, ar norimas skirti vaistas ar jo komponentas buvo sukėlęs alerginę reakciją praeityje. Citochromą P450, gliukuroniltransferazę, glutationo S transferazę koduojančių genų polimorfizmas susijęs su kai kurių padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymu. Atopija nedidina alerginių reakcijų rizikos vartojant vaistus, tačiau, jai esant, galima sunkesnė alerginės reakcijos

Lentelė. ALERGIJOS VAISTAMS KLINIKA IR JĄ SUKELTI GALINTYS VAISTAI

Sisteminės reakcijos	
Anafilaksija	Antibiotikai, miorelaksantai, bendrieji anestetikai, radiokontrastiniai preparatai, rekombinaciniai baltymai (omalizumabas), B grupės vitaminai
Seruminė liga	Antibiotikai, alopurinolis, tiazidiniai vaistai, fenitoinas, vakcinos
Padidėjusio jautrumo vaistams sindromas (DRESS)	Vaistai nuo traukulių (ypač karbamazepinas, fenitoinas), alopurinolis, sulfonamidai, dapsonas, minociklinas, aukso druskos
Toksinė epidermio nekrozė (TEN)	Antimikrobiniai vaistai (sulfonamidai, nevirapinas), vaistai nuo traukulių, NVNU, alopurinolis, gliukokortikoidai
Stevens-Johnson sindromas	Antimikrobiniai vaistai (sulfonamidai, nevirapinas), alopurinolis, vaistai nuo traukulių, NVNU (ypač piroksikamas), gliukokortikoidai, karbamazepinas
Organų specifinės reakcijos	
Odos Dilgėlinė / angioedema	Antibiotikai, rekombinaciniai baltymai, AKFI, vaistai nuo traukulių, NVNU, miorelaksantai, statinai, narkotiniai analgetikai
Makulopapulinis išbėrimas	Ampicilinas, kiti antibiotikai
Fiksuotoji eritema	Antimikrobiniai preparatai (sulfonamidai, tetraciklinai), NVNU, raminamieji (barbitūratai, benzodiazepinai), vaistai nuo traukulių, amidiniai vietinio poveikio anestetikai
Daugiaformė eritema (<i>Erythema multiforme</i>)	Karbamazepinas, fenitoinas, abakaviras
Plaučių Aстма	Aspirinas ir kiti NVNU, beta adrenoblokatoriai, AKFI, opiatai
Kosulys	AKFI
Intersticinis pneumonitas	Penicilaminas, metotreksatas, ciklofosfamidai, NVNU, beta adrenoblokatoriai, AKFI
Kepenų Cholestatinis hepatitas	Fenotiazinai, karbamazepinas, vaistai nuo tuberkuliozės
Inkstų Intersticinis nefritas	Meticilinas, NVNU, sulfonamidai, protonų siurblio inhibitoriai
Kraujo Hemolizinė anemija	Penicilinas, cefalosporinai, metildopa
Trombocitopenija	Heparinas, sulfonamidai, cefalosporinai, tiazidiniai vaistai
Neutropenija	Penicilinas, cefalosporinai, vaistai nuo traukulių
Širdies Vožtuvų pažeidimas	Dopamino agonistai
Raumenų-skeleto / nervų <i>Myastenia gravis</i>	Penicilaminas
Aseptinis meningitas	NVNU, antimikrobiniai vaistai, vakcinos

į vaistą raiška. Įvairių autorių nuomonė dėl amžiaus įtakos skiriasi: vieni mano, kad alerginės reakcijos dažniau pasireiškia vaikams ir pagyvenusiems asmenims, kiti – kad jaunuoliams ir suaugusiesiems. Alerginės reakcijos dažnesnės moterims, dažniau jų pasitaiko ir esant infekcijai. Vaisto vartojimas kartotinėmis mažesnėmis dozėmis jautrina labiau nei didelė vienkartinė (būtent kartotinis antibiotikų vartojimas susijęs su didesne alergijos antibiotikams rizika sergant cistine fibroze). Organizmą labiau alergizuoja ir didesnės nei

1 kDa masės baltyminės sudėties vaistai, vietinio poveikio labiau nei sisteminio poveikio [1].

ALERGIJOS VAISTAMS KLINIKINĖ RAIŠKA

Alergija vaistams kliniškai gali pasireikšti įvairiai: gali būti pažeistos įvairios organizmo sistemos (lentelė), bet dažniausias yra odos pažeidimas [1]. Galimas odos paraudimas, niežulys, asimetriniai patinimai (Kvinkės edema), įvairūs išbėrimai. Iš būdingų alergijos vaistams sukeltų odos reakcijų yra makulopapulinis išbėrimas. Tai dažniausia lėtinė alergijos vaistams odos reakcija, kurią sukelia odos T limfocitai (CD4+ T limfocitai, ypač T pagalbininkai (angl. *helper*), gaminantys interferoną (IFN- γ)). Kita būdinga odos pažeidimo reakcija yra fiksuotoji eritema, kai toje pačioje vietoje po vaisto pavartojimo atsiranda alerginių odos pažeidimų. Fiksuotajai eritemai būdingi tamsiai raudonos spalvos virš odos nepakilę išbėrimo elementai lygiais kraštais, išsilaikantys apie 2 savaites. Galima alerginė vaisto sukelta odos reakcija ir mazginė eritema, kuriai būdingi rausvai melsvi iki 3 cm skersmens mazgai tiesiamųjų raumenų paviršiuose, ypač dilbių, blauzdų srityje. Mazgai būna skausmingi, iškilę virš odos paviršiaus, po 7–10 dienų išnyksta savaime, tačiau išbėrimo vieta lieka melsva, kartais pleiskanoja, išbėrimas gali kartotis [8].

Eksudacinė daugiaformė eritema – dar vienas alergijos vaistams sukeltas pažeidimas, pasireiškiantis apskritos formos simetriniais išbėrimais, daugiausia galūnių. Skiriamos lengva ir sunki daugiaformės eksudacinės eritemos formos. Lengva forma pasireiškia apskritos formos, iškilusiomis virš odos papulėmis galūnėse. Sunkios formos atveju, be lengvai formai būdingo odos pažeidimo, pažeidžiamos ir organizmo gleivinės – pakenkiama apie 10 proc. viso odos paviršiaus. Esant daugiaformei eksudacinei eritemai odoje randama ląstelių infiltratų, vyrauja T limfocitai. Išbėrimai sukelia deginimo pojūtį, niežulio paprastai nebūna. Maždaug 50 proc. visų ligonių liga prasideda panašiu į virusinį negalavimu, paprastai 1–14 dienų prieš išberiant. Vargina karščiavimas, raumenų ir kaulų, galvos, gerklės skausmas, kosulys, pykinimas, vėmimas, viduriavimas. Odą išberia raudonomis dėmėmis ar papulėmis, atsiranda petechijų ar pūslelių, apribotų raudonos odos kraštelių. Išbėrimai gali susilieti, labiausiai pažeidžiami delnai ir padai, plaštakų ir pėdų nugarinis paviršius, veidas. Išbėrimams išnykus, jų vietoje pakinta odos pigmentacija. Maždaug 10 proc. visų ligos atvejų pažeidžiamos ir akys, pasireiškia pūlinis konjunktyvitas, padidėja ašarojimas. Gleivinės pažeidimas pasitaiko maždaug 25 proc. atvejų, dažniausiai pažeidžiama burnos ertmė. Sunki daugiaformės eksudacinės eritemos forma kitaip dar vadinama Stevens-Johnson sindromu. Šį sindromą dažniausiai sukelia aromatiniai vaistai nuo traukulių, sulfonamidai, alopurinolis, piroksikamas. Manoma, kad sindromą sąlygoja keratinocitų apoptozė, sukeliami per keratinocitų Fas receptorių ir jo FasL ligandą ar dalyvaujant granzimui B. Vienas pirmųjų sindromo simptomų yra

karščiavimas, būdingas galvos skausmas, bendras negalavimas. Pažeidžiamos gleivinės, dažniausia burnos, lūpų, akių junginės, rečiau genitalijų. Jei pažeista daugiau nei 30 proc. organizmo paviršiaus ploto, sindromas vadinamas Lyell sindromu. Šio sindromo patogenezėje svarbi ir T limfocitų aktyvacija (susidariusių pūslių skysčiuje nustatyta CD8+, CD56+ limfocitų, gebančių sunaikinti keratinocitus), kartais sindromą sukelia aktyvinti makrofagai ir neutrofilai. Odos ir gleivinių pažeidimo atveju pažeidžiamas ne tik epitelis, bet ir gilesni odos sluoksniai. Epidermis lupasi nuo menkiausio prisilietimo (teigiamas Nikulskio simptomas). Susidariusios erozijos paprastai pasidengia pilkšvos spalvos eksudatu (pseudomembranomomis). Akims pakenkiama maždaug 85 proc. atvejų, dažnai susidaro sąaugos tarp voko ir junginės, keratitas ir ragenos erozija pasitaiko rečiau. Gydant sindromus svarbu nutraukti juos sukėlusį vaistų vartojimą, tinkamai prižiūrėti pažeistą odą, reikiamai maitintis ir gerti skysčių.

Dėl gliukokortikoidų skyrimo sindromams gydyti nesutariama: jie naudingi, jei pradedami vartoti kuo anksčiau ir santykinai didelėmis dozėmis, bet nesutrumpina sveikimo laiko, didina antrinės infekcijos ir kraujavimo iš virškinamojo kanalo riziką. Nesutariama ir dėl intraveninio imunoglobulino skyrimo; naudingesnės didelės jo dozės, mirtingumą mažina 3–4 g/kg intraveninio imunoglobulino dozės [9, 10].

Alergija vaistams gali pasireikšti ir sisteminėmis organizmo reakcijomis, pavojingiausia jų – anafilaksinis šokas. Pumphrey [11] mirčių nuo anafilaksijos tyrimo duomenimis (1992–2001), didžiausią mirčių dalį (88 iš 202) sudarė vaistų sąlygota anafilaksija. Peng ir kolegų [12] atlikto tyrimo duomenimis, Didžiojoje Britanijoje vaistai buvo antra dažniausia anafilaksiją sukėlusio priežastis po vabzdžių įgėlimo ir sudarė 8,4 atvejų 100 tūkst. gyventojų per metus (Šveicarijoje Helbling ir bendradarbių [13] atlikto tyrimo duomenimis, vaistai taip pat buvo antra dažniausia anafilaksiją sukėlusio priežastis ir sudarė 7,9–9,6 atvejų 100 tūkst. gyventojų per metus).

Vaistų sukeltam anafilaksiniam šokui būdingi tie patys simptomai, kaip ir kitų alergenų sukulto anafilaksinio šoko atvejais: bronchospazmas, arterinio kraujospūdžio mažėjimas, tachikardija. Svarbiausia nutraukti anafilaksinį šoką sukėlusio vaisto vartojimą ir taikyti simptomines bei antialergines anafilaksinio šoko gydymo priemones (epinefriną, oksigenoterapiją, antihistamininius preparatus, gliukokortikoidus, skysčių infuzijas).

Kita pavojinga organizmo reakcija į vaistus – padidėjusio jautrumo sindromas (DRESS sindromas, angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Šį sindromą dažniausiai sukelia aromatiniai vaistai nuo traukulių (fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas), sulfonamidai, dapsonas, minociklinas bei alopurinolis. Įvairių autorių duomenimis, sindromas gali pasireikšti nuo 1 iš 10 tūkst. iki 1 iš 1000 vaistai nuo traukulių ar sulfonamidų vartojimo atvejų. Sindromo patogenezėje svarbi padidėjusi eotaksino ir interleukino-5 gamyba, nulemianti eozinofilų aktyvaciją. Sindromui būdinga

simptomų triada: karščiavimas, odos išbėrimai ir vidinių organų pažeidimas. Simptomai prasideda praėjus 2–6 savaitėms nuo vaistų vartojimo pradžios. Vargina silpnumas, karščiuojama iki 38–40 °C, dažnai pasitaiko gerklės uždegimas, padidėja kaklo limfmazgiai. Ligos pradžioje daugeliui pacientų kraujyje būna atipinė limfocitozė, po kurios atsiranda ryški eozinofilija. Maždaug 85 proc. pacientų pasireiškia generalizuota egzantema. Kai kuriems pacientams gali būti ir konjunktyvitas bei angioedema. Vaistų nuo traukulių sukkelto sindromo metu galima ir veido edema. Maždaug 50 proc. pacientų padaugėja kepenų funkcijos žymenų (transaminazės, šarminė fosfatazė, bilirubino kiekis kraujyje, pailgėja protrombino laikas), kai kuriems pacientams galima gelta. Kiti organai pažeidžiami rečiau: jei pažeidžiami inkstai, galimas intersticinis nefritas, vaskulitas; jei plaučiai – intersticinis pneumonitas, respiracinio distreso sindromas; centrinė nervų sistema – aseptinis meningitas; žarnynas – kolitas, pasireiškiantis kraujingu viduriavimu bei pilvo skausmu; jei nukenčia skydliaukė vystosi hipotirozė. Padidėjusio jautrumo vaistams sindromo metu galima *Herpes* virusų reaktivacija (Epštein-Barr, HHV-6, HHV-7, citomegaloviruso), sąlygojanti sunkią sindromo eigą ir rimtų komplikacijų (encefalito, žaibiško 1 tipo cukrinio diabeto) išsivystymą. Gydant padidėjusio jautrumo

vaistams sindromą svarbu skirti sisteminio poveikio gliukokortikoidų, dėl intraveninio imunoglobulino skyrimo nuomonės prieštaringos [9, 11, 12, 13, 14].

Kita galima sisteminė alerginė organizmo reakcija į vaistus – į seruminę ligą panašios reakcijos (SSLR, angl. *Serum sickness-like reactions*). Į seruminę ligą panašias reakcijas sukelia beta laktaminiai antibiotikai (ypač cefakloras), sulfonamidai, bupropionas, rituksimabas, antitimocitinis globulinas. Šiam klinikiniam sindromui būdinga bendras negalavimas, karščiavimas, limfadenopatija, artralgija, odos išbėrimas, virškinamojo trakto sutrikimas, kraujyje būna eozinofilija, jis pasireiškia 7–14 dieną nuo vaisto pavartojimo. Gydoma antihistamininiais preparatais ir vietinio poveikio gliukokortikoidais, sunkesniais atvejais prireikia ir geriamųjų gliukokortikoidų. Dėl galimų kryžminių reakcijų asmenims, kurie yra alergiški cefaklorui, reikėtų vengti visų beta laktaminių antibiotikų, o jei jie būtini, rinktis ne beta laktaminius antibiotikus: aminoglikozidus, makrolidus, vankomiciną [4, 9].

Taigi padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus – svarbi medikamentinio gydymo problema. Jei yra alergijos rizikos veiksnių, reikėtų prisiminti galimą alerginių reakcijų klinikinę raišką, o jai pasireiškus, laiku diagnozuoti ir skirti tinkamą gydymą.

MOST FREQUENTLY DRUG-INDUCED ALLERGIES

BRIGITA BUDRYTĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: drug allergy, risk factors, clinical manifestation.

Summary. Allergic drug reactions (drug hypersensitivity reactions) account for approximately 15% of all adverse drug reactions. Most often these reactions are caused by antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anesthetics, inhibitors of angiotensin-converting enzyme, beta-adrenoblockers, dextrans, gelatin solutions, insulin, heparin, antiretroviral drugs, and iodinated contrast agents. An important role in drug hypersensitivity have risk factors such as genetic background, patient age, sex, immunologic status, the dosage of a drug and the mode of administration. Drug allergy may affect various body systems: skin, lungs, liver, kidney, heart, etc. In most cases the skin is affected and the most dangerous reactions are Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome. Drug allergy can also manifest as general body reactions: anaphylactic shock, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, serum sickness-like reactions.

LITERATŪRA

- Mirakian R, Ewan P W, Durham S R, Youlten L J F, Dugué P, Friedmann P S, English J S, Huber P A J, Nasser S M. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and experimental allergy* 2009; (39) 43-61.
- Gomes E R, Demoly P. Epidemiology of Hypersensitivity Drug Reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-316.
- Kvedarienė V, Nargėla R. Padidėjęs jautrumas vaistams. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija* 2007; 2(2):30-35.
- Greenberger P A. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006 Feb; Volume 117, Issue 2 Suppl 2.
- Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1 – drug allergy/hypersensitivity. *Allergy* 2008; (63) 616-619.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.
- Solensky R. Drug Hypersensitivity. *Medical Clinics of North America* 2006 Jan; Volume 90, Issue 1.
- Fernandez T D, Mayorga C, Torres M J, Cornejo-García J A, López S, Chaves P, Rondon C, Blanca M. Cytokine and chemokine expression in the skin from patients with maculopapular exanthema to drugs. *Allergy* 2008, 63(6):712-719.
- Knowles S R. Recognition and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions. *Dermatologic Clinics* 2007; Volume 25, Issue 2.
- Ragaisiene S, Bajoruniene I, Rimdeika R, Sakalauskas R, Sitkauskienė B. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with immunoglobulin. *J Allergy, Asthma, Immunol* 2009; Volume 7, Number 1.
- Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:285-290.
- Peng M M, Jick H. A population-based study of incidence, cause and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164:317-319.
- Helbling A, Hurni T, Mueller U R, Pichler W J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940000 inhabitants of the Swiss canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:285-290.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55(1):1-8.