

# Alergija antibakteriniams vaistams

Doc. dr. Palmira Leišytė  
KMU Vidaus ligų klinika

**Reikšminiai žodžiai:** antibiotikas, alergija, diagnostika.

**Santrauka.** Straipsnyje aptarti alergijos betalaktaminiam antibiotikams diagnostikos bendrieji principai. Atkreiptas dėmesys į alerginių reakcijų antibiotikams klasifikaciją (greitąsias ir negreitąsias reakcijas), padedančią pasirinkti diagnostinius tyrimus, įvertinti kryžmiškumo dažnumą. Greitosios ir negreitosios alerginės reakcijos antibiotikams skiriasi imuniniais mechanizmais, klinikiniais požymiais, diagnostika, prognoze.

Šiuo metu apie 10–20 proc. hospitalizuotų pacientų ir daugiau kaip 7 proc. visos populiacijos patiria nepageidaujamą vaistų poveikį. Tai mįslingiausia ir pavojingiausia problema klinikinėje alergologijoje. Daug klausimų ir tik keletas atsakymų, teigia prof. W. Pichler (Šveicarija) – pripažintas autoritetas tarp alergijos vaistams tyrėjų.

Diagnostikos sudėtingumą sąlygoja padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams vystymosi skirtingi mechanizmai. Vaistai gali sukelti visų imuninių tipų reakcijas, aprašytas Gell ir Coombs. Būdingos ir neimuninės padidėjusio jautrumo (pseudoalerginės) reakcijos. Konkrečiai žinoma tik keletas vaisto alergeno determinantų ir tiksliau nustatyta tik keletas išsivystymo mechanizmų. Taigi klinikinėje praktikoje pasirenkami diagnostikos metodai ne visada būna pakankamai jautrūs ir specifiški. Renkama informacija apie individualią riziką būti alergiškam vaistams atsižvelgiant į farmakologinius (pvz., CYP450 metabolizmo kelią) ir imuninius veiksnius. Nors identifikuota keletas rizikos veiksnių, jų klinikinė reikšmė nėra iki galo suprasta.

Tikimasi, kad tobulėjanti imunogenetika, farmakogenetika padės nustatyti į vaistų sukeliamas specifines reakcijas linkusias populiacijas. Alergijos vaistams srityje aktyviai dirba ekspertų grupės, vykdomi projektai WONDA (angl. *World Network for Drug Allergy*), EUROSCAR, GERAP, ENDA (angl. *European Network for Drug Allergy*).

## Nepageidaujamų reakcijų į vaistus klasifikacija

1. Su vaistais susijusios reakcijos:
  - padidėjusio jautrumo reakcijos;
  - perdozavimas;
  - nepageidaujamas šalutinis poveikis vartojant terapines vaisto dozes;
  - nepageidaujamas poveikis dėl vaistų sąveikos.
2. Su vaistais nesusijusios reakcijos (psichogeninės, atsitiktinio sutapimo reakcijos).

Įtarus nepageidaujamą reakciją į vaistą, būtina surinkti išsamią anamnezę, kad būtų atsakyta į pagrindinius klausimus:

  - Ar reakcijos kaltininkas yra vaistas, o gal tai infekcinė ar autoimuninė liga?
  - Ar tai alerginė reakcija ar kitas nepageidaujamas vaisto poveikis?
  - Kuris vaistas ar jo sudedamoji dalis yra medikamentinės alergijos priežastis?
  - Kokių grupių vaistai gali sukelti kryžmines alergines reakcijas konkrečiam ligoniui?
  - Kokius vaistus saugu skirti, kad jie būtų veiksmingi konkrečios patologijos atveju?

Daugiausia pasiekta tyrinėjant alergiją beta laktaminiam antibiotikams. Žinoma, kad alergiją antibakteriniams vaistams skatina kartu esanti virusinė infekcija: ŽIV, Citomegalo viruso, Herpeso viruso, Epstein-Baro viruso.

Klinikiniu požiūriu tikslinga alergines reakcijas beta laktamams skirti į greitąsias ir negreitąsias.

Renkant anamnezę, būtina išsiaiškinti:

- intervalą tarp pirmos vaisto dozės ir paskutinės vartotos vaisto dozės;
- intervalą tarp paskutinės vartotos vaisto dozės ir klinikinių simptomų atsiradimo;
- simptomų pobūdį.

Greitosios reakcijos pasireiškia per pirmąją valandą po vaisto suvartojimo, jos linkusios praeiti, kai vaisto ilgai nebevartojama (nors galima ir resensibilizacija). Greitosioms reakcijoms būdingi požymiai: 1) dilgėlinė ir/ar angioedema, 2) anafilaksija (delnų, padų niežėjimas, generalizuota eritema, rinitas, bronchų spazmas, anafilaksinis šokas). Greitosios reakcijos – tai su IgE susijusios reakcijos.

Negreitosios (vėlyvosios, uždelstos, lėtosios) reakcijos pasireiškia praėjus daugiau kaip vienai valandai po vaisto suvartojimo (1–48 val.). Negreitosioms reakcijoms būdinga ilgalaikė įsijautrinimo būklė. Tai reakcijos susijusios su T limfocitais. Šios reakcijos pasireiškia:

- makulopapuline (morbiliformine) egzantema;
- vėlyva dilgėlinė/angioedema;
- eksfoliaciniu dermatitu;
- ūmine generalizuota egzantemine pustulioze (AGEP);
- sunkiomis pūslinėmis egzantemomis (SJS, TEN);
- *erythema multiforme*;
- *erythema fixatum*;
- kontaktiniu dermatitu;
- DRESS sindromu.

### GREITŪJŲ ALERGINIŲ REAKCIJŲ Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS KLINIKINĖ DIAGNOSTIKA

Greitųjų alerginių reakcijų diagnostikai taikomi odos dūrio mėginiai, įodiniai mėginiai, provokaciniai mėginiai. Galima diagnostika *in vitro*: specifinių IgE nustatymas (RIA, FEIA), bazofilų aktyvumo žymenų tyrimai.

Dūrio ir įodiniams mėginiams gali būti naudojami komerciniai preparatai: *penicilloylpolylysine* (PPL), mažųjų determinančių mišinys (MDM) bei vaistai: benzilpenicilinas (BP), aminopenicilinai (amoksicilinas (AX), ampicilinas (AM)), kiti penicilinai, cefalosporinai. Odos mėginiams atlikti naudojamos vaistų koncentracijos pateiktos lentelėje.

**Lentelė.** REKOMENDUOJAMOS HAPTENŲ KONCENTRACIJOS ODOS MĖGINIAMS ATLIKTI

Preparatas	Pradinė koncentracija	Didžiausia koncentracija
PPL	1:10	neskiestas
MDM	1:100	neskiestas
BP	100 TV/ml	10000 TV/ml
AM, AX	1–2 mg/ml	20–25 mg/ml
Kiti penicilinai	1 mg/ml	20 mg/ml
Cefalosporinai	2 mg/ml	-

Atliekant mėginius, būtina neigiama kontrolė – fiziologinis tirpalas bei šviežiai paruoštas praskiestas vaistas. Odos mėginių specifiskumas – 97–99 proc., jautrumas atliekant mėginius su keturiais haptenais – 70 proc. Jei odos mėginiai teigiami, pacientas laikomas alergišku. Tačiau vien odos mėginiais atmesti alergijos negalima. Kuo daugiau laiko praeina nuo buvusios reakcijos iki odos mėginių atlikimo, tuo didesnė tikimybė, kad odos mėginiai bus neigiami. Todėl alergiškiems pacientams išsiaiškinti atliekami testai *in vitro*, specializuotuose centruose atliekami provokaciniai mėginiai. Jei nežinoma, kuris beta laktaminis vaistas sukėlė alerginę reakciją, amoksicilinas yra dažniausiai pasirinkamas vaistas provokaciniam mėginiui atlikti.

Pasiūlytas toks greitosios alerginės reakcijos beta laktaminiam vaistams diagnostikos algoritmas: jei mėginys su BP pagrindinėmis determinantėmis (PPL, MDM) teigiamas, laikoma, kad yra neselektyvus jautrumas beta laktaminiam vaistams, o jei mėginys neigiamas, – reikia ieškoti selektyvios alergijos.

### KRYŽMINIS REAKTYVUMAS ESANT GREITOSIOMS ALERGINĖMS REAKCIJOMS Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS

Pastebima, kad tarp penicilinų ir I klasės cefalosporinų kryžmiškumas yra dažnas, o tarp penicilinų ir II bei III klasės cefalosporinų retas. Cefalosporinų pavyzdys rodo, kad kryžmiškumas nėra dvipusis reiškinys. Cefalosporinui jautresius pacientus galima skirti į šias grupes:

- jautresius ir cefalosporino, ir penicilino determinantei;
- jautresius tik cefalosporino determinantei, todėl toleruojančius benzilpeniciliną;
- jautresius tik vienam konkrečiam cefalosporinui.

Galima selektyvi alergija ir amoksicilinui (esant specifiskam jautrumui beta laktamo šoninei grandinei). Šių pacientų alergijos raida skiriasi: grupėje pacientų, jautrių bendrai penicilino determinantei, po penkerių metų nejautrūs tapo tik 40 proc., o pacientų, kurie buvo jautrūs tik amoksicilinui, po penkerių metų net 100 proc. buvo gauti neigiami odos mėginiai. Iš šio tyrimo liko neaišku, ar neigiami odos mėginiai prilygsta alergijos nebuvimui.

Kryžminis reaktyvumas tarp penicilinų ir karbapenemų (imipenemo, meropenemo) – retas reiškinys. Nėra akivaizdžių duomenų apie kryžminį reaktyvumą su monobaktaminiais preparatais.

Pacientai gali būti:

- jautrūs visiems beta laktaminiam antibiotikams;
- jautrūs pogrupiui vaistų su panašia šonine grandine;
- jautrūs tik vienam antibiotikui.

Taigi, jei yra alergija vienam beta laktaminiam antibiotikui, dar nereiškia, kad negalima skirti kitų beta laktaminų vaistų. Svarbu išsiaiškinti, ar tai tik selektyvus jautrumas ar gali būti kryžminė alerginė reakcija.

## NEGREITŪJŲ ALERGINIŲ REAKCIJŲ Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS KLINIKINĖ DIAGNOSTIKA

Esminis vaidmuo tenka anamnezei. Atliekami ir odos mėginiai (įodiniai, lopo). Lopo mėginiai naudingi kartu atliekant vėlyvojo vertinimo (po 24, 48, 72 val.) įodinius mėginius. Įodiniai mėginiai jautresni už lopo mėginius, tačiau mažiau specifiški. Lopo mėginiai atliekami su BP, AM, AX, cefalosporiniais. Odos mėginių jautrumas yra gana mažas, todėl reikšmingesni provokaciniai mėginiai. Jie atliekami su įtariamu vaistu arba alternatyviu antibiotiku įsitikinti jo saugumu.

Specializuotuose centruose galima diagnostika *in vitro* (atliekamas LTT – limfocitų transformacijos testas/limfocitų proliferacinio atsako į vaistą tyrimas).

## KRYŽMINIS REAKTYVUMAS ESANT NEGREITOSIOMS ALERGINĖMS REAKCIJOMS Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS

Apie 70 proc. pacientų, jautrių aminopenicilinams, nereaguoja į benzilpeniciliną (atliekant odos mėginius).

Esant negreitosioms, T limfocitų sąlygotoms alerginėms reakcijoms, kryžmiškumas tarp cefalosporinų ir penicilinų taip pat pasitaiko labai retai.

## ALERGINĖS REAKCIJOS Į NE BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS

Alerginės reakcijos į ne beta laktaminius antibiotikus ištyrinėtos palyginti mažai. Nustatyta, kad chinolonai sukelia greitąsias IgE sąlygotas alergines reakcijas, pasireiškiančias anafilaksija. Tačiau odos mėginiai nėra tokie patikimi, kaip esant alergijai beta laktaminams antibiotikams. Daug vilčių teikiama diagnostikai *in vitro*. Tarp chinolonų gana dažnos kryžminės reakcijos, todėl, diagnozavus alergiją chinolonų grupės antibiotikui, rekomenduojama vengti visų chinolonų.

Taigi, įtarus alergiją antibakteriniams vaistams, galimos dvi alternatyvos: siekti tikslios diagnostikos ir tinkamo vaisto parinkimo arba gydyti kitokios cheminės struktūros antibiotiku. Pirmuoju atveju gydytojas sugaišta daug laiko, antruoju – skiriamas brangesnis, o kartais ir ne toks veiksmingas ar toksiškesnis vaistas.

### ALLERGY TO ANTIBACTERIAL DRUGS

PALMIRA LEIŠYTĖ  
CLINIC OF INTERNAL DISEASES  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** antibiotic, allergy, diagnosis.

**Summary.** The practical classification of allergic reactions to betalactams are presented. According to this classification (immediate reactions and nonimmediate reactions) different methods of allergy diagnosis are recommended. Immediate and nonimmediate reactions differ in immune mechanisms, clinical manifestations, cross-reactivity, prognosis.

### LITERATŪRA

1. Blanca M, Romano A, Torres MJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64 (2): 183-193.
2. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 275-281.
3. Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. *Allergy* 2006; 61(8): 947-951.
4. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58(10): 961-972.
5. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59(2): 219-224.
6. Romano A, Blanca M, Torres MJ et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59(11): 1153-1160.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58(9): 854-863.