

PADIDĖJĘS JAUTRUMAS VAISTAMS

VIOLETA KVEDARIENĖ, DOC. DR. REMIGIJUS NARGĖLA

VUL SANTARIŠKIŲ KLINIKŲ PULMONOLOGIJOS IR ALERGOLOGIJOS CENTRAS

Reikšminiai žodžiai: padidėjęs jautrumas vaistams, epidemiologija, aktualumas, diagnostika, kaina.

Santrauka. Padidėjęs jautrumas vaistams – neabejotinai svarbus vaistų sukeliamų šalutinių reakcijų veiksnys. Pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (PSO) vaistų sukeltos šalutinės reakcijos yra kenksmingos, nelauktos ar nepageidaujamos, pasireiškiančios vaistų vartojant gydymosiomis dozėmis ligos profilaktikai, diagnostikai ar gydymui. Farmakologinė klasifikacija skirsto šias reakcijas į penkias grupes. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos turi imuninį pagrindą ir priskiriamos B tipui.

Nepageidaujamų reakcijų, taip pat ir dėl vaistų sukulto padidėjusio jautrumo, pastaraisiais dešimtmečiais daugėja. Anafilaksinis šokas – viena sunkiausių, greitų nuo IgE priklausančių reakcijų. Mirtingumas nuo vaistų sukulto anafilaksinio šoko yra 2,5 proc. Lėtos padidėjusio jautrumo vaistams sukeltos reakcijos taip pat gali būti mirtinos: toksinė epidermio nekrolizė – 30 proc., padidėjusio jautrumo sindromas (ryški eozinofilija su dauginiu organų funkcijos pažeidimu, DRESS) – 10 proc., Stevens-Johnson sindromas – 5 proc.

Padidėjęs jautrumas vaistams atlikus diagnostinius provokacinius mėginius patvirtinamas tik 17,6 proc. žmonių: 30 proc. anksčiau patyrusių beta laktamų sukeltų reakcijų, 14 proc. – aspirinui, 9 proc. – paracetamolui, 7 proc. – makrolidams, 2 proc. – chinolonams.

Medikamentinei alergijai diagnozuoti ENDA tyrimų grupė (angl. *European Network of Drug Allergy*) sudarė visoms Europos šalims vienodą klausimyną, kuriuo derėtų vadovautis renkant anamnezę. Pagal spėjimą patofiziologinį mechanizmą numatomos diagnostinio tyrimo formos. Diagnostiniai mėginiai pradedami nuo mažiausiai rizikingo. Dažniausiai daromi provokaciniai odos mėginiai ir provokaciniai mėginiai *per os* su tiriamaisiais vaistais. Laboratorinė diagnostika taikoma retai, kadangi iki šiol nėra labai tiksliai padidėjusį jautrumą vaistams patvirtinančių testų.

Patvirtinus padidėjusio jautrumo vaistui diagnozę, galima rekomenduoti tinkamų grupių vaistus, kuriais be pavojaus gyvybei gali būti gydomas tiriamas ligonis. Tai naudinga ir ekonominiu požiūriu, mat gydoma veiksmingais ir pigesniais vaistais.

ĮVADAS

Pasaulyje kasdien sukuriama naujų vaistų, todėl įvairios ligos gydomos vis veiksmingiau, pagerinama ligonio gyvenimo kokybė, ilginama žmogaus gyvenimo trukmė. Laiku ir efektyviai gydyti ligas naudinga tiek ekonominiu, tiek socialiniu požiūriu.

Vaistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos, padidėjęs jautrumas vaistams (hipersensibilizacija) yra bendra ir sunkiai sprendžiama problema. Padidėjusio jautrumo vaistams formos labai įvairialypės, sunkiai skirstomos į grupes tiek pagal kliniką, tiek pagal patogenezę.

Jautrus vaistams ligonis gali būti išbertas raudonomis dėmėmis, papulėmis ar pūslelėmis, jį gali ištikti anafilaksija, ši patologija gali būti viena iš citopenijos, ilgalaikio karščiavimo, intersticinės pneumonijos, hepatito, nefrito ar autoimuninės ligos priežasčių.

Padidėjęs jautrumas vaistams daugiaveidis, sunkiai nustatomas. Jį galima palyginti su sifiliu, aktuali ir sunkiai diagnozuojamu prieš daugelį metų. Palyginimas pateikiamas ne tam, kad geriau suprastume patofiziologinį alergijos mechanizmą, o tam, kad pamatytume, jog daugelis ligų taip pat gali mėgdžioti medikamentinę alergiją, padidėjusį jautrumą vaistams.

Padidėjusio jautrumo vaistams diagnostiką sunkina šie veiksniai:

- Klinikinių formų įvairovė;
- Nepakankamas daugelio vaistų sukulto hipersensibilizacijos patofiziologinio mechanizmo ištyrimas;
- Sunkiai pritaikoma priimtoji keturių tipų Gell ir Coombs klasifikacija, modifikuota Pichler (1 lentelė), kuria remiantis nelengva paaiškinti kai kurias hipersensibilizacijos formas (pvz., toksinę epider-

1 lentelė. ALERGINIŲ REAKCIJŲ KLASIFIKACIJA PAGAL COOMBS IR GELL, MODIFIKUOTA PICHLER [1]

Reakcijos tipas	Ląstelių tipas	Imuninio atsako tipas	Patologiniai ypatumai	Klinikiniai požymiai
I tipas	B limfocitai	IgE	Putliųjų ląstelių degranuliacija	Dilgėlinė, angioedema, anafilaksinės reakcijos
II tipas	B limfocitai	IgG ir FcR	Nuo FcR priklausoma ląstelių destrukcija	Kraujo ląstelių diskrazija
III tipas	B limfocitai	IgG ir komplekto ar FcR	Imunokompleksinė depozicija	Vaskulitas
IV a tipas	T limfocitai	Th-1 (IFN γ ir IL-4)	Monocitų aktyvinimas	Egzema
IV b tipas	T limfocitai	Th-2 (IL-5 ir IL-4)	Eozinofilų uždegimas	Makulopapulinė egzantema, buliozinė egzantema
IV c tipas	T limfocitai	CTL (perforinas ir granzimas B)	CD4 ir CD8 nulemtas ląstelių (t. y. keratinocitų) naikinimas	Makulopapulinė egzantema, buliozinė egzantema, pustulinė egzantema
IV d tipas	T limfocitai	T ląstelės (IL-8)	Neutrofilų pasipildymas ir aktyvinimas	Pustulinė egzantema

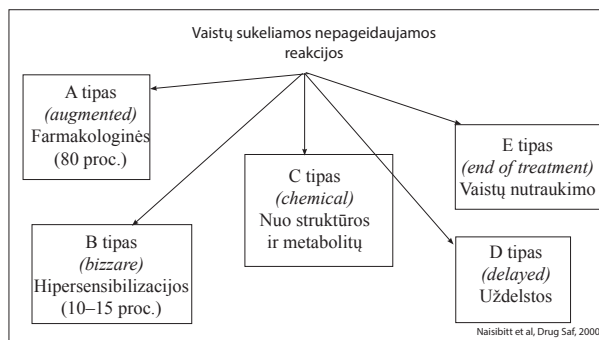
mio nekrolizę ar padidėjusį jautrumą vaistams ir kartu įvairių organų sistemų pažeidimą bei eozinofiliją (DRESS sindromas);

- Diagnostikos ribotumas stokojant standartizuotų *in vivo* ir *in vitro* mėginių medikamentų sukeltai hipersensibilizacijai nustatyti.

Pagal PSO vaistų sukeltos šalutinės reakcijos yra kenksmingos, nelauktos ar nepageidaujamos, pasireiškiančios vaistą vartojant gydymosiomis dozėmis ligos profilaktikai, diagnostikai ar gydymui [2].

Farmakologinė klasifikacija [3] skirsto reakcijas į penkis tipus (1 pav.):

- A tipo reakcijos (angl. *augmented* – papildomos) yra dažniausios: iki 80 proc. visų nepageidaujamų reakcijų [4]. Jos atsiranda dėl pirminio ir antrinio vaistų farmakologinio veikimo ir labai priklauso nuo vaisto dozės: sumažinus dozę nepageidaujamas vaisto poveikis išnyksta. Šiuo atveju labai svarbu



1 pav. ALERGINIŲ REAKCIJŲ KLASIFIKACIJA PAGAL COOMBS IR GELL, MODIFIKUOTA PICHLER [1]

2 lentelė. VAISTŲ SUKELTŲ REAKCIJŲ SUNKUMO KLASIFIKACIJA PAGAL RING IR MESSMER [8]

Laipsnis	Oda	Pilvas	Kvėpavimo sistema	Širdies ir kraujagyslių sistema
I	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema			
II	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	Pykinimas Virškinamojo trakto spazmai	Rinorėja Užkimimas Dusulys	Tachikardija
III	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	Vėmimas Nevalingas tuštinimasis Viduriavimas	Balso klosčių edema Bronchospazmas Cianozė	Hipotenzija Širdies aritmija Šokas
IV	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	Vėmimas Nevalingas tuštinimasis Viduriavimas	Kvėpavimo sustojimas	Širdies ir kraujotakos veiklos sustojimas

genetiniai veiksniai, nulemiantys jautrumą vaisto poveikiui [3].

- B tipo reakcijos (angl. *bizarre* – keistos) atsiranda dėl idiosinkrazinio ir imuninio vaisto poveikio, kuris nėra nuspėjamas [3–5]. Šio tipo reakcijos paprastai būna sunkesnės ir priklauso nuo individualių paciento savybių [6, 7]. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos sudaro apie 5–10 proc. B tipo reakcijų [4].
- C tipo reakcijos (cheminės) gali būti nuspėjamos pagal vaisto ar jo metabolitų struktūrą. Pavyzdžiui, paracetamolis metabolizuojamas kepenyse į toksinį metabolitą, kuris veikia kepenis [5].
- D tipo reakcijos (uždelstos) yra sukeltos vėlyvojo vaistų poveikio (teratogenio ir karcinogeninio).
- E tipo reakcijos (angl. *end of dose* – vaistų nutraukimas) pasireiškia nutraukus vaistų vartojimą, pavyzdžiui, benzodiazepinai gali sukelti nemigą, sujaudinimą [5].



2 pav. VAISTŲ SUKELIAMOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS: DILGĖLINĖ, PASIREIŠKUSI AMOKSICILINU GYDANT BAKTERINĘ INFЕКЦИЈА

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos turi imuninį pagrindą ir priskiriamos B tipui (1 pav.).

Ūminės alerginės reakcijos sunkumas vertinamas pagal Ring ir Messmer klasifikaciją apsižvelgiant į organų sistemų pažeidimo simptomus (2 lentelė).

Pirmo laipsnio reakcijos paprastai būna nepavojingos, tinkamai gydomos dažniausiai praeina pirmą parą. Pasireiškus antro–ketvirto laipsnio reakcijoms, daugeliu atvejų būtina ilgalaikė intensyvi priežiūra ir gydymas.

EPIDEMIOLOGINIAI DUOMENYS

Padidėjęs jautrumas vaistams neabejotinai svarbi visų nepageidaujamų reakcijų, kurias sukelia vaistai, dalis.

Bates ir bendradarbiai (Bostonas, JAV) 6 mėn. stebėjo nepageidaujamą vaistų poveikį, pasireiškusi 4 031 stacionarizuotam asmeniui [9]. 247 (6,1 proc.) ligoniams nustatytos vaistų sukeltos reakcijos, 41,7 proc. iš jų sunkaus laipsnio, 1,2 proc. mirtinos. Dauguma šių reakcijų buvo priskirtos nenumatomoms (61,7 proc.), didžioji jų dalis – alerginės kilmės. Po dešimties metų to paties tyrėjo vadovaujami keturi Bostono šeimos gydytojai per vieną mėnesį apklausė 1 202 pacientus, 661 iš jų sutiko atsakyti į gydytojų anketas. Nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo smarkiai padidėjęs. 162 (24,5 proc.) ligoniams pasireiškė 181 nepageidaujama vaistų sukelta reakcija. Dažniausiai buvo minimi serotonino apykaitos inhibitoriai – 10 proc. atvejų, beta adrenoreceptorių blokatoriai – 9 proc., angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) – 8 proc. ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) – 8 proc. [10].

Dermatologinių tyrimų duomenimis, odos alerginės reakcijos, sukeltos padidėjusio jautrumo vaistams, pasitaikė 2,7 proc. iš 48 005 dermatologų stacionarizuotų ligonių (Hunziker ir kt., Šveicarija) [11]. Prancūzų dermatologai Fiszenson-Albala ir jo bendradarbiai atliko 6 mėnesių perspektyvų tyrimą ir dokumentavo odos reakcijas, atsiradusias stacionare: 3,6 iš 1000 ligoninėse gydomų pacientų atsirado odos išbėrimų. Terapiniuose skyriuose odos pažeidimų būna daugiau nei chirurginiuose: 0,5 proc., palyginti su 0,01 proc. ($p < 0,001$). Dažniausiai simptomų išryškėdavo ligoniams, užsikrėtusiems ŽIV (19 proc.), sergantiems jungiamojo audinio ligomis (10 proc.) ir hepatitu (12 proc.) 31 proc. ligonių jau anksčiau buvo patyrę alerginių reakcijų, kurias sukėlė vaistai. Dermatologų vertinimu, 34 proc. reakcijų buvo sunkios, 18 proc. iš jų toliau gydytos specializuotame stacionare. 14 proc. reakcijų pailgino gydymo stacionare trukmę, 2 proc. – buvo pavojingos ligonių gyvybei [12].

E. Gomes ir jo kolegų tyrimo duomenimis, Portugalijos šeimos gydytojai teigia, kad 7,8 proc. apklaustųjų yra alergiški vaistams: 4,5 proc. žmonių jautrūs beta laktamų grupės vaistams, 1,9 proc. jautrūs aspirinui ir kitiems NVNU. Iš alergiškų beta laktamams 76,2 proc. jautrūs penicilinui G ir V, amoksicilino junginiui su klavulano rūgštimi – 14,3 proc. Iš NVNU

dažniausiai minimi aspirinas ir ibuprofenas – po 18,2 proc. Moterys daug jautresnės vaistams nei vyrai (10,2 proc., palyginti su 5,3 proc.). Išanalizavus kliniškines reakcijas, pasireiškusias gydant vaistais, nustatyta, kad dažniausi buvo odos simptomai (63,5 proc.), o po jų – širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai (35,9 proc.) 78,5 proc. reakcijų išryškėjo pirmą gydymo dieną [13].

Retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo privačios Šiaurės Virginijos (JAV) ambulatorinės klinikos, rodo, kad odos reakcijos atsirado 7,3 proc. iš 6 tūkst. vaikų, gydytų antibiotikais. 12,3 proc. gydant cefakloru, 2,6 proc. – kitais cefalosporinais, 8,5 proc. – sulfamida, 7,4 proc. – beta laktaminiais vaistais [14].

Classen ir bendradarbių tyrimo (Juta, JAV) duomenimis, iš 36 653 ligoninėse gydytų žmonių nepageidaujamų vaistų sukeltų reakcijų pasireiškė 731 (1,8 proc.), bet tik 12,3 proc. jų buvo patvirtintos gydytojo: 13,8 proc. buvo sunkios, 32,7 proc. – alerginės kilmės [15]. Tikroji medikamentų sukelta hipersensibilizacija pasitaiko gana retai – 1/3 iš visų vaistų sukeltų šalutinių reakcijų: 10–20 proc. stacionarizuotų ligonių [9, 15].

Prancūzijos vaistų saugumą tiriantis centras (angl. *Centers of Pharmacovigilance*) pateikia duomenis, kad šalutines reakcijas sukelia mažiau kaip 1 iš 20 tūkst. gydytojų skiriamų vartoti vaistų, iš jų sunkaus laipsnio – mažiau nei 1 iš 6 tūkst. [16].

P. Demoly ir bendradarbiai (Montpellier universitetas, Prancūzija) ištyrė 1 128 ligonius, kuriems gydytojai įtarė vaistų sukeltas alergines reakcijas. Tik 898 ligonių reakcijos klinika buvo būdinga vaistų sukeltai hipersensibilizacijai. Atlikus provokacinius mėginius, tikrai jautrūs vaistams pasirodė esą tik 17,6 proc. Hipersensibilizacija vaistams patvirtinta 30,3 proc. ligonių, jau patyrusių beta laktamų grupės antibiotikų sukeltų reakcijų, 7,4 proc. – makrolidams, 2,4 proc. – chinolonams, 14,5 proc. – aspirinui, 11,7 proc. – kitiems NVNU ir 8,9 proc. – paracetamolui [17]. Ištyrus 325 vaikus, kuriems pasireiškė reakcijų gydant beta laktamų grupės antibiotikais, padidėjęs jautrumas šiems vaistams patvirtintas 12 proc. Jei anksčiau būta anafilaksijos reakcijų, tikimybė, kad yra alergija vaistams – 42,9 proc. Iš patyrusiųjų kitokias kliniškines reakcijas teigiami provokaciniai mėginiai nustatyti tik 8,3 proc. Dažniau padidėjęs jautrumas vaistams patvirtintas įvykus greito tipo (iki 1 val. po vaisto naudojimo) reakcijoms nei lėto tipo: 25 proc., palyginti su 10 proc. 11 proc. 7 metų vaikų buvo alergiški daugiau nei vienam beta - laktamų grupės antibiotikui. Amžius, lytis, atopija, vaistų sukeltos reakcijos anamnezėje, šio tyrimo duomenimis, nėra rizikos veiksniai [18].

Mirštamumas

Lazarou su kolegomis [19] retrospektyviai išanalizavo 33 tyrimų, atliktų JAV 1966–1996 m., duomenis. 15,1 proc. stacionarizuotų ligonių pasireiškė vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų, iš jų 6,7 proc. sunkaus laipsnio, 0,32 proc. jų buvo mirtinos. 1994 m. tai buvo ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis šioje šalyje. Prancūzijos vaistų saugumą tiriantis

centras 1998 m. užregistravo 226 mirties atvejus dėl nepageidaujamo vaisto poveikio, tik penkis iš jų lėmė alergija vaistams.

Anafilaksinis šokas yra viena sunkiausių, greitai progresuojančių ir dažnai mirtimi pasibaigiančių nuo IgE priklausomų (I tipo) reakcijų. Hunziker ir bendradarbių tyrime [20], vykdytame 20 metų (1974–1994), nustatytos 485 vaistų sukeltos anafilaksijos reakcijos bei 345 atvejai, kai anafilaksiją galėjo sukelti vaistai. Anafilaksinis šokas mirties kaltininkas buvo 21 iš 830 ligonių, t. y. 2,5 proc. Medikamentinės alergijos atvejais mirtimi gali baigtis ne tik anafilaksinis šokas, bet ir toksinė epidermio nekrolizė (mirtingumas – 30 proc.), Stevens-Johnson sindromas (5 proc.), DRESS sindromas (10 proc.), ūminė generalizuota pūlinėlinė eritema.

Pavojingiausias, mirtinos reakcijos dėl anafilaksijos, pasireiškiančios bendrosios anestezijos metu, įvyksta leidžiant raumenų relaksantus, peniciliną ar naudojant tyrimams radioaktyvias kontrastines medžiagas.

Vienerių metų laikotarpiu Mertes su bendradarbiais tyrė anafilaksiją, atsiradusią bendrosios anestezijos metu, Prancūzijos gydymo įstaigose. Jų duomenimis, iš 712 operuotų asmenų, patyrusių anafilaksiją, 271-am (55 proc.) reakciją sukėlė raumenų relaksantai, 112 (22,3 proc.) – lateksas, tretį buvo antibiotikai, sukėlę reakcijas 74 (14,7 proc.) ligoniams [21].

Perspektyviuoju Katayama ir bendradarbių Japonijoje atliktu tyrimu išnagrinėtos 337 647 procedūros, kurioms naudotos jodo kontrastinės medžiagos, ir per jas pasireiškusių reakcijos. 12,66 proc. atvejų nepageidaujamos reakcijos pasireiškė nuo joninių jodo kontrasto junginių ir 3,13 proc. – nuo nejoninių, iš jų sunkios buvo atitinkamai 0,22 proc. ir 0,04 proc., konstatuotos 2 (0,0006 proc.) mirtys [22].

Italų nepageidaujamų vaistų reakcijų registro duomenų bazėje P. Cutroneo su kolegomis tyrė jodo kontrastinių medžiagų sukeltas reakcijas. 1996–2006 m. jos minėtos 100 kartų, sudarė 2,9 proc. visų vaistų sukeltų reakcijų. 83 reakcijos priskirtos padidėjusio jautrumo reakcijoms, 17 – toksinėms. Sunkios hipersensibilizacijos reakcijų pasireiškė 59 (71,1 proc.) ligoniams: III laipsnio pagal Ring ir Messmer – 21 ligoniui; IV laipsnio – 4 ligoniams. Viena iš reakcijų (1,0 proc.), sukelta magnetiniam rezonanso tyrimui naudotos gadoterino rūgšties, baigėsi mirtimi. Diagnostinės medžiagos, dažniausiai sukėlusios reakcijas, buvo iopromidas (52,5 proc.), iopamidolis (13,9 proc.) ir iomeprolis (11,9 proc.). Gyvybiškai pavojingos reakcijos įvyko 13 ligonių [23].

SOCIOEKONOMINĖ VERTĖ

Socioekonominė medikamentinės alergijos vertė nėra tiksliai nustatyta. Tai ne tik tiesioginė jos gydymo kaina, bet ir netiesioginė vertė (gydytojo apsiribojimas brangesnių vaistų, kurie sukelia mažiau alerginių reakcijų, skyrimu, kartais apsiribojama mažai efektyviu fizioterapiniu ar homeopatinu gydymu; nuolatinis nerimas, lydintis tiek gydytoją, tiek ligonį, sukeltas

alerginės reakcijos laukimo ir kt.). Prancūzijoje nuo vaistų sukeltų reakcijų ligoninėje kasmet gydoma apie 10 tūkst. ligonių, jų gydymo kaina priklauso nuo reakcijos tipo, stacionarizavimo trukmės ir kilusių komplikacijų gydymo [16].

Sade ir bendradarbiai ištyrė, kiek kainuoja gydyti vienodomis ligomis sergančius antibiotikams jautrius ir nejautrius ligonius – alergiškų ligonių gydymo ligoninėje kaina buvo 63 proc. didesnė. Beta laktamų grupės antibiotikai jiems buvo keičiami alternatyviais daug brangesniais vaistais. Tęsiamo ambulatorinio gydymo kaštai taip pat buvo net 38 proc. didesni įtarus jautrumą antibiotikams [24].

Borch su bendradarbiais tyrė 3 642 Danijos ligoninėse gydomų pacientų jautrumą antibiotikams, alergiškų ir nealergiškų ligonių gydymo kainą. Jautrūs penicilinų grupės antibiotikams buvo 96 (5 proc.) ligoniai. Vidutinė alergiškų penicilinams žmonių gydymo antibiotikais kaina išaugo nuo 119 iki 278 eurų [25].

MacLaughlin ir bendradarbiai tyrė beta laktaminams vaistams jautrių ligonių, apsilankiusių Teksaso universiteto Šeimos klinikoje, gydymo kainą. Į tyrimą buvo įtraukti 660 ligonių, 99 (15 proc.) turėjo dokumentus apie buvusią reakciją, sukeltą beta laktaminių antibiotikų, bet iš jų tik 33 proc. galėjo ją apibūdinti. Jautrūs beta laktamams ligoniai buvo gydomi daug brangesniais vaistais: dažniausiai cefalosporiniais, makrolidais ar kitų grupių antibakteriniais vaistais (chinolonais, tetraciklinu, nitrofurantoinu). Vienos dozės antibiotikų kaina alergiškam žmogui išaugo nuo 16,28 iki 26,81 dolerių.

DIAGNOSTIKA

Medikamentinės alergijos diagnostikos tikslai

Diagnozuoti padidėjusį jautrumą vaistams sudėtinga. Diagnostiniai provokaciniai mėginiai, nors ir potencialiai pavojingi, yra būtini.

Išsami anamnezė yra pagrindas, kad galėtume atsakyti pagrindinius klausimus:

- ar reakcijos kaltininkas yra vaistas;
- kuris vaistas ar jo sudėtinė dalis yra medikamentinės alergijos priežastis;
- kokios vaistų grupės gali sukelti kryžmines alergines reakcijas konkrečiam ligoniui;
- kurie vaistai būtų saugūs ir veiksmingi konkrečios patologijos atveju.

ENDA tyrimų grupė (angl. *European Network of Drug Allergy*, hipersensibilizaciją vaistams tiriančioji grupė), stengdamasi palengvinti bei suvienodinti medikamentinės alergijos diagnostiką Europoje, sudarė klausimyną, padedantį surinkti tinkamą anamnezę [27–29], galima naudotis lietuviškąja vertimo versija [30, 31]. Įvertinama bendroji ligonio būklė, paaiškinama mėginio sukeliama alerginių reakcijų rizika ir duodamas pasirašyti sutikimas atlikti mėginį.

Vaistų sukeltos alergijos diagnozavimą galima skirstyti į du etapus: diagnostiką ūminiu ir remisijos laikotarpiais. Ūminės reakcijos atveju svarbiausia nustatyti, ar pasireiškiantys klinikiniai simptomai susiję su

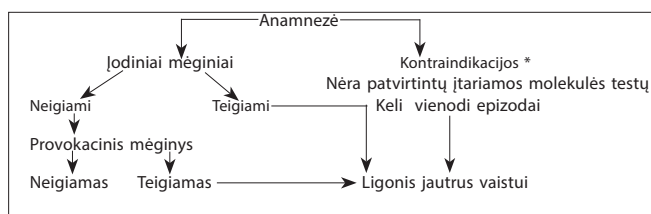
galimu jautrumu vaistui ar ne. Šią diferencinę diagnostiką turėtų atlikti šeimos gydytojas ar bet kuris tuo metu ligonį gydantis gydytojas. Renkama nuosekli anamnezė, atsižvelgiama, ar vaistas buvo vartotas anksčiau ir kaip jis toleruotas. Reikėtų išsiaiškinti, kurie maisto produktai, maisto papildai ir vaistai buvo vartoti reakcijos dieną, net tos dienos išvakarėse. Itin svarbu labai tiksliai nustatyti klinikinių simptomų seką.

Kriterijai, padedantys įtarti alerginę reakciją [32]: Reakcija nepanaši į vaistui būdingą farmakologinę reakciją.

- Laiko tarpas nuo vaisto vartojimo pradžios iki simptomų atsiradimo.
- Reakciją gali sukelti mažos vaisto dozės, nėra tiesioginio ryšio tarp dozės ir poveikio (šis kriterijus nėra absoliutus).
- Nevartojant alerginę reakciją sukėlusio vaisto, simptomai per kelias dienas praeina (kartais jie gali simptomų pasikartoti).
- Vėl pradėtas vartoti toks pat ar panašios cheminės struktūros (kryžminės reakcijos) vaistas gali išprovokuoti tokią pačią ar sunkesnę reakciją.

Atsižvelgiama į kraujo tyrimų rodmenų pokyčius: dažnai padidėja eozinofilų ir IgE kiekis, kartu reikėtų atkreipti dėmesį į galimas inkstų bei kepenų komplikacijas. Vėliau, kai nurimsta ūminė reakcija, daugumai ligonių būtinas nuoseklus diagnostinis tyrimas – gydytojas alergologas turėtų nustatyti, ar vaistas ir kuris iš vartotų yra alerginės reakcijos kaltininkas.

Tiriant ligonį, kuriam įtariama alergija vaistams, būtina įvertinti alerginės reakcijos kliniką ir reakcijos patofiziologinį mechanizmą. Pagal spėjimą patofiziologinį mechanizmą numatomos diagnostinio tyrimo formos. Jei pacientas anksčiau yra patyręs I tipo reakciją pagal Gell ir Coombs klasifikaciją, modifikuotą Pichler 2003-aisias (anafilaksinis šokas, angioedema, dilgėlinė, bronchospazmas), atliekami įdieniai alerginiai mėginiai, nustatomas vaistui specifinis IgE, taikomi provokaciniai mėginiai *per os*. Jei būta II tipo alerginės reakcijos (citopenija, glomerulonefritas), provokacinių mėginių keliamas pavojus pranoksta naudą, todėl apsiribojama vaistui specifinių IgG ir IgM tyrimu. Kadangi šie tyrimai nėra standartizuoti, dažniausiai atliekami mokslo



3 pav. MEDIKAMENTINĖS ALERGIJOS DIAGNOSTIKOS SCHEMA [23]

*Mėginiai neatliekami, jei pacientas anksčiau yra patyręs sisteminės alerginės reakcijos (toksikodermiją su daugelio organų sistemų pažeidimu), hematologines alergines reakcijas ir alergines reakcijas, sukėlusias pūslineles odos ir/ar gleivinių pažeidimus. Santykinės kontraindikacijos: paūmėjusi bronchų astma arba kitos lėtinės ligos, kai FEV1 < 70 proc., kai taikomas gydymas beta blokatoriais ar antihistamininiais vaistais, ir kai mėginio keliamas pavojus didesnis už būtinumą.

tikslais. III, IV tipo alerginėms reakcijoms (alerginio kontaktinio dermatito, toksikodermijos, egzemos) patikslinti atliekami lopo mėginiai. Jei jie neigiami, reakcija nebuvo pavojinga gyvybei, atliekami provokaciniai mėginiai *per os*.

Padidėjusio jautrumo vaistams diagnostiniai mėginiai

Mėginiai turi būti atliekami specializuotose klinikose, akylai prižiūrint gydytojui alergologui, įvertinus atliekamo mėginio riziką ir naudą [33–35].

Jautrumas vaistams gali būti nustatomas:

- įdiniu provokaciniu mėginiu;
- *per os* provokaciniu mėginiu;
- nosies provokaciniu mėginiu;
- inhaliuojamuoju provokaciniu mėginiu;
- laboratoriniais tyrimais.

Diagnostiniai mėginiai pradedami nuo mažiausiai rizikingo. I tipo reakcijai nustatyti pirmiausia pasirenkami dūrio ir įdieniai mėginiai [34]. Ligonis tiriamas praėjus ne mažiau kaip mėnesiui po alerginės reakcijos, stabilios būklės bei nutraukus gydymą antihistamininiais vaistais pagal visus alerginių tyrimų reikalavimus. Dažniausiai tiriami vaistai: beta laktamų grupės antibiotikai, vietiniai anestetikai, insulinas. Pradedama nuo dūrio mėginio, kartu atliekant teigiamos kontrolės mėginį histaminu arba kodeino fosfatu ir neigiamą įdinių mėginį skiedikliu (dažniausiai fiziologiniu tirpalu). Po 15 minučių, esant neigiamam dūrio mėginiui, tyrimas tęsiamas – atliekami įdieniai mėginiai. Rezultatas teigiamas, kai susidariusi pūslelė padidėja daugiau nei 3 mm nuo pradinio skersmens. Jei įdininis mėginys neigiamas, kai būta greito tipo reakcijos anamnezėje, galima tyrimą tęsti geriamuoju provokaciniu mėginiu. Jei reakcija buvo lėto tipo, reikėtų mėginį peržiūrėti po 24–96 val., taip pat atlikti lopo mėginius su vaistais [35].

Provokaciniai mėginiai *per os* yra pirmaeiliai diagnozuojant tiek dilgėlinę, tiek aspirino sukelta bronchospazmą [36]. Terapinė paros dozė dalijama į 5–10 dalių. Kiekviena nauja dozė skiriama kas 30 minučių tuo atveju, jei alerginė reakcija išgėrus mažesnę dozę neįvyksta. Mėginys pradedamas nuo 1/10 ar 1/100 (jei būta greitai progresuojančios angioedemos ar dilgėlinės, anafilaksijos) terapinės dozės ir nuosekliai stebint širdies, kvėpavimo sistemos, odos ir gleivinių būklę, dozė didinama iki didžiausios leistinos [31]. Įdieniai ir *per os* provokaciniai mėginiai, nors ir potencialiai pavojingi ligoniui, atliekami prižiūrint gydytojo specialisto, iki šiol tebėra vienintelis ir plačiai taikomas standartinis diagnostinis tyrimas.

1977 m. Bianco pasiūlė tirti aspirino sukeltą bronchospazmą atliekant inhaliuojamąjį provokacinį mėginį. Pirmą (placebo) dieną inhaliuojama natrio chlorido 0,9 proc. tirpalo. Antrą dieną mėginys taip pat pradedamas nuo natrio chlorido 0,9 proc. inhaliacijos. Jei FEV1 sumažėja ne daugiau kaip 10 proc., tiriama toliau: kas 30 min. geometrine progresija iki 182 mg didinama acetilsalicilo rūgšties lizino (L-ASA) dozė. FEV1 matuojamas praėjus 10, 20, 30 min. po kiekvienos dozės inhaliavimo. Jeigu po L-ASA inhaliacijos

FEV₁ sumažėja 20 proc. ir daugiau, mėginio rezultatas teigiamas – ligonis yra jautrus aspirinui [37].

Nosies provokacinis mėginys atliekamas nuo aštuntojo dešimtmečio. Pirmą (kontrolės) dieną skiriama fiziologinio tirpalo. Kitą dieną po nosies apatinėmis kriauklėmis iš abiejų pusių instiliuojama L-ASA tirpalo. Abi dienas atliekama rinometrija prieš mėginį ir po jo. Reakcija teigiama, kai kvėpavimo srovė sumažėja daugiau nei 40 proc. atliekant du matavimus vieną po kito ir (arba) atsiranda klinikinių požymių. Tokio mėginio jautrumas – 80 proc., specifiskumas – 92,5 proc. [38].

Laboratorinė diagnostika taikoma retai, kadangi iki šiol nėra labai tiksliai kliniką atspindinčių testų [39, 40]. Specifiniai IgE geriausiai parodo greito tipo alergines reakcijas, tačiau toli gražu nėra absoliutus jautrumo vaistams rodiklis [41]. Specifinio IgE tyrimas informatyviausias iki 3 mėnesių po reakcijos, vėliau jis mažėja, ypač jei sensibilizacija buvo nedidelio laipsnio [42]. Histamino ir triptazės išsiskyrimo (liberacijos) testai gerai siejasi su odos diagnostiniais mėginiais ir specifinių IgE tyrimu. Tyrimas taikytinas iškart įvykus alerginei reakcijai, nes šie produktai skyla po 2–3 val. Jie plačiai naudojami klinikinėje praktikoje anafilaksinio šoko diferencinei diagnostikai. Kadangi periferiniame kraujyje bazofilų cirkuliuoja mažai, ribotas laikas nuo reakcijos iki testo atlikimo, degranuliacijos testai nėra labai informatyvūs. Pastarąjį dešimtmetį diskutuojama apie bazofilų membraną aktyvumo žymenų tyrimą (pvz.: CD63, CD203) taikant tėkmės citometrijos metodą. Testo jautrumas – 33–100 proc., specifiskumas – 62–100 proc.

[43–45]. Šis testas naudingiausias diagnozuojant greito tipo reakcijas, sukeltas beta laktamų grupės antibiotikų ir raumenų relaksantų. Tiriant jautrumą beta laktams šio testo jautrumas siekia 50 proc., o jį derinant su specifinių IgE tyrimu CAP sistema galima nustatyti diagnozę 65,5 proc. ligonių [46]. Raumenų relaksantai yra dažniausi bendrosios anestezijos metu įvykusių anafilaksijos reakcijų kaltininkai. Bazofilų membranų aktyvumo CD63 žymens tyrimu (*Basotest*) padidėjęs jautrumas šiems vaistams diagnozuojamas 85,3 proc. ligonių, tiriant iki 3 metų po įvykusios reakcijos [47]. Limfocitų T tyrimas (prolifracija, aktyvacija, klonai) atliekamas kol kas tik mokslo tikslais [48, 49]. Tiriant CAST metodu bendrasis cisteinleukotrienų (Cys-LT) ir histamino atsipalaidavimo (HL) kiekio nustatymo mėginio jautrumas ir specifiskumas aspirinui siekia atitinkamai 37 ir 61 proc., acetaminofenui – 33 ir 71 proc. [50]. Sunkių sisteminių alerginių reakcijų atvejais, pavyzdžiui, DRESS, tiriama eozinofilija, inkstų bei kepenų fermentinė veikla [51, 52].

Taikant laboratorinę diagnostiką, jos rezultatus derinant su klinikiniais požymiais, *in vivo* testais galima tiksliai nustatyti hipersensibilizacijos vaistams diagnozę. Taip paaiškėja tikroji patirtos reakcijos priežastis. Patvirtinus padidėjusio jautrumo vaistui diagnozę, galima tiksliai rekomenduoti tinkamas, nepavojingas vartoti vaistų grupes. Ligonis gali būti ramus, gydydamasis jam skirtais vaistais, o gydytojas – tikras, kad taip gydydamas pasieks tikslą, kad jo gydomas ligonis neatsidurs ligoninėje dėl gerklų edemos, dilgėlinės ar anafilaksinio šoko. Tai naudinga ir ekonominiu požiūriu – ligonis vartoja pigesnius, bet tinkamus, veiksmingus ir nepavojingus vaistus.

DRUG EVENTS AND DRUG INDUCED HYPERSENSITIVITY

VIOLETA KVEDARIENĖ, REMIGIJUS NARGĖLA
CENTRE OF PULMONOLOGY AND ALLERGOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Key words: drug hypersensitivity, adverse drug reactions, epidemiology, diagnosis, skin tests, oral provocation tests, nasal provocation tests, cost.

Summary. Drug hypersensitivity reactions are one type of adverse drug reaction (ADR). ADR are common, but only 6% to 10% are immunologically mediated. Contrariwise most adverse drug reactions, drug hypersensitivity reactions are unpredictable. Whereas some drug-induced allergic reactions may be classified into one of the four Gell and Coombs hypersensitivity categories, modified by Pichler. Drug hypersensitivity reactions are responsible for only 17,6% of all ADR and manifest themselves in many diseases, some of which are severe and life threatening. A drug provocation test (DPT) is the controlled administration of a drug in order to diagnose drug hypersensitivity reactions. DPTs are performed under medical surveillance, whether this drug is an alternative compound, or structurally/pharmacologically related, or the suspected drug itself. The cost of treatment of allergic patients always higher than not allergic. True diagnosis could economize dispenses in hospital and out patient centres.

LITERATŪRA

- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
- Edwards IR, Arson JK. Advers drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
- Friedmann PS, Leew MS, Friedmannw AC, Barnetsonw RC. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 861-72.
- Thien F. Drug hypersensitivity. *MJA* 2006; 185:333-338.
- Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002; 57: 884-893.
- Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 637-44.
- Sachs B, Merk H. Demonstration and characterization of drug-specific lymphocyte reactivity in drug allergies. *ACI International* 2001; 13/3: 91-98.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-46.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274:29-34.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348(16):1556-64.
- Hunziker Th, Kunzi U-P, Braunchweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): Adverse skin reactions, a 20-year study. *Allergy* 1997; 52:388-393.
- Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1018-22.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 52).