

Vaikų alergijos profilaktikos ir efektyvaus gydymo užtikrinimo
Metodinės rekomendacijos

VAIKŲ ALERGIJA VAISTAMS
(Diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos gydytojams)

Valdonė Misevičienė, Odilija Rudzevičienė, Laimutė Vaidelienė, Jolanta Kudzytė

Kaunas, 2021

Turinys

1. Autoriai.....	3
2. Santrumpos ir reikšminiai žodžiai.....	4
3. Glausta informacija.....	5
4. Ligos kodai pagal TLK-10-AM.....	6
5. Diagnostikos ir gydymo algoritmai, anketos, protokolai.....	7
5.1. Paciento, kuriam įtariama alerginė reakcija į vaistą, kelias.....	7
5.2. PJRIV diagnostikos algoritmas.....	8
5.3. Vaikų medikamentinės alergijos skubaus vertinimo anketa.....	9
5.4. Vaikų medikamentinės alergijos specializuotos diagnostiko anketa.....	10
5.5. Odos dūrio mėginio atlikimo ir vertinimo protokolas.....	11
5.6. Įodinio mėginio atlikimo ir vertinimo protokolas.....	16
5.7. Odos lopo mėginių atlikimo ir vertinimo protokolas.....	22
5.8. Provokacinio mėginio atlikimo ir vertinimo protokolas.....	26
5.9. Anafilaksijos gydymo protokolas.....	33
5.10. Desensibilizacijos protokolai.....	34
6. Įvadas.....	47
7. Ligos apibrėžimas.....	47
8. Paplitimas.....	47
9. Etiologija.....	48
10. Patogenezė.....	49
11. Rizikos veiksniai.....	49
12. Klasifikacija.....	50
13. Klinikiniai simptomai.....	52
14. Diagnostika.....	53
14.1. Anamnezės duomenys.....	54
14.2. Klinikinė diagnostika.....	54
14.3. Diagnostiniai tyrimai.....	55
14.4. Diferencinė diagnostika.....	56
15. Gydymas ir profilaktika.....	56
16. Informacija pacientams.....	57
17. Priedai.....	59
18. Metodikos įdiegimo aprašas.....	65
19. Metodikos auditavimo aprašas.....	65
20. Literatūros sąrašas.....	66

1. Autoriai:

Valdonė Misevičienė, med. dr., doc.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoja vaikų alergologė ir pulmonologė,

Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centro vadovė (Eivenių 2, Kaunas)

Odilija Rudzevičienė med. dr., prof.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro vaikų ligų gydytoja ir gydytoja vaikų alergologė

Pediatrijos centro vadovė (Santariškių 4, Vilnius)

Laimutė Vaidelienė med. dr., prof.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoja vaikų alergologė ir pulmonologė,

Vaikų ligų klinikos I-ojo vaikų ligų skyriaus vadovė (Eivenių 2, Kaunas)

Jolanta Kudzytė med. dr., doc.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoja vaikų alergologė ir pulmonologė,

Vaikų ligų klinikos Vaikų alergologijos sektoriaus vadovė

Autorės apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą ir parengė šias naujas rekomendacijas vadovaujantis įvairių naujausių klinikinių studijų sisteminėmis apžvalgomis, meta-analizėmis, atsižvelgdamos į Lietuvos, tarptautinius ir specialistų ekspertų sutarimus pristatomu klausimu.

Literatūros šaltiniai buvo vertinami žemiau pateiktu būdu:

Įrodymų lygiai:

A lygis – duomenys pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar meta-analizėmis

B lygis – duomenys pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikiu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu

C lygis – ekspertų sutarimas ir/ar nedideli tyrimai.

Rekomendacijų klasės:

I klasė – įrodymais pagrįsta ir / ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad procedūra / gydymas yra naudingas ir veiksmingas.

II klasė – įrodymai ir / ar nuomonės apie procedūros / gydymo naudą /veiksmingumą prieštaringi.

IIa klasė – yra daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra naudingas/ veiksmingas;

IIb klasė – yra daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra nenaudingas/ neveiksmingas.

III klasė – įrodymais pagrįsta ir / ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad gydymas nenaudingas/ neveiksmingas ir tam tikrais atvejais gali būti žalingas.

1.1. Metodiniam dokumentui pritarusių institucijų sąrašas:

1. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Vaikų ligų klinika
2. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika
3. Lietuvos Vaikų alergologų draugija

Metodinio dokumento patvirtinimo data:

Metodinio dokumento elektroninė nuoroda:

2. Santrumpos ir reikšminiai žodžiai

CMV – citomegalo virusas

DIHS sindromas (*angl. Drug – Induced Hypersensitivity Syndrome*) – padidėjusio jautrumo vaistams sindromas

DRESS sindromas (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) – vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais

DTaP vakcina – kokliušo-difterijos-stabligės vakcina

HHV-6 (*angl. Human Herpes Virus*) – 6-tasis žmogaus herpes virusas

HLA (*angl. Human Leucocyte Antigen*) – žmogaus leukocitų antigenai

HV – hiperjautrumas vaistams

IgE – imunoglobulinas E

IgG – imunoglobulinas G

IgM – imunoglobulinas M

MMR – tymų-kiaulytės-raudonukės vakcina

MPE – makulopapulinė egzantema

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

ODM – odos dūrio mėginys

PJR – padidėjusio jautrumo reakcija

PJRIV – padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą

PJV – padidėjęs jautrumas vaistams

sIgE – specifinis imunoglobulinas E

SJS – Stevenso-Džonsono sindromas

TD – terapinė (vaisto) doze

TEN – toksinė epidermio nekrolizė

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

Reikšminiai žodžiai: vaikai, alergija, padidėjęs jautrumas vaistams, desensibilizacija.

3. Glausta informacija

Alergija vaistams – dažnai klinikinėje praktikoje naudojamas terminas, kuriuo apibūdinama bet kokia į alergiją panaši reakcija, atsiradusi netikėtai, pavartojus tam tikrą vaistą įprastomis dozėmis gydymo tikslu. Įvykus tokiai reakcijai, vaikams dažnai net neatlikus jokių tyrimų, nustatoma alergijos vaistams diagnozė, jiems uždraudžiama vartoti efektyvų vaistą, skiriamas alternatyvus, kartais mažiau veiksmingas ar daugiau nepageidaujamų reiškinių turintis gydymas. Deja, tik kliniškai nustatyta alergijos vaistams diagnozė nėra tiksli. Kol nėra žinomas reakcijos mechanizmas, alergiją vaistams teisingiau vadinti padidėjusiu jautrumu vaistams (PJV) arba kitaip - hiperjautrumu vaistams (HV).

Klinikiniai simptomai visais padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistą (PJRĮV) atvejais yra panašūs: gali ištikti anafilaksija, atsirasti įvairaus tipo bėrimų, angioedema, karščiavimas, virškinamojo trakto, kvėpavimo takų bei kitų sunkių, pavojingų gyvybei patologinių simptomų. Juos dažnai sunku atskirti nuo gydomo vaiko pagrindinės ligos simptomų, todėl diagnozė ne visada savalaikė ir/ar teisinga.

Įvairių autorių duomenimis vaikams, kaip ir suaugusiems, kliniškai nustatomų arba paciento deklaruojamų PJRĮV dažnis yra kur kas didesnis nei patvirtinama po nuoseklių tyrimų, todėl labai svarbu įtarus PJRĮV, diagnozę patikslinti.

Vaikams PJRĮV įtaria bet kuris gydytojas, kurio akivaizdoje įvyko reakcija, teikiant paslaugas vaikams arba jam apie tai praneša pacientas, tėvai (globėjai). Diagnozę pagrindžia ir rekomendacijas teikia vaikų gydytojas alergologas, išsiaiškinęs anamnezę bei atlikęs tyrimus, parinktus kiekvienam pacientui individualiai: odos dūrio, odos lopo (aplikacinius), įodinius mėginius (ODM; OLM; ĮOM), sIgE, provokacinius mėginius ir kitus. Įrodžius PJRĮV, galima patarti vengti išaiškinto vaisto, parinkti alternatyvų gydymą, o jei reikia ir įmanoma, pravesti desensibilizaciją.

Atskirai parengtų vaikų alergijos vaistams metodinių rekomendacijų Lietuvoje nėra buvę, todėl tikimės, šios rekomendacijos padės visų sričių gydytojams, teikiantiems paslaugas vaikams, geriau suprasti vaikų PJRĮV ypatumus ir užtikrins optimaliausias sveikatos paslaugas, atitinkančias kiekvieno paciento individualius poreikius visose gydymo grandyse.

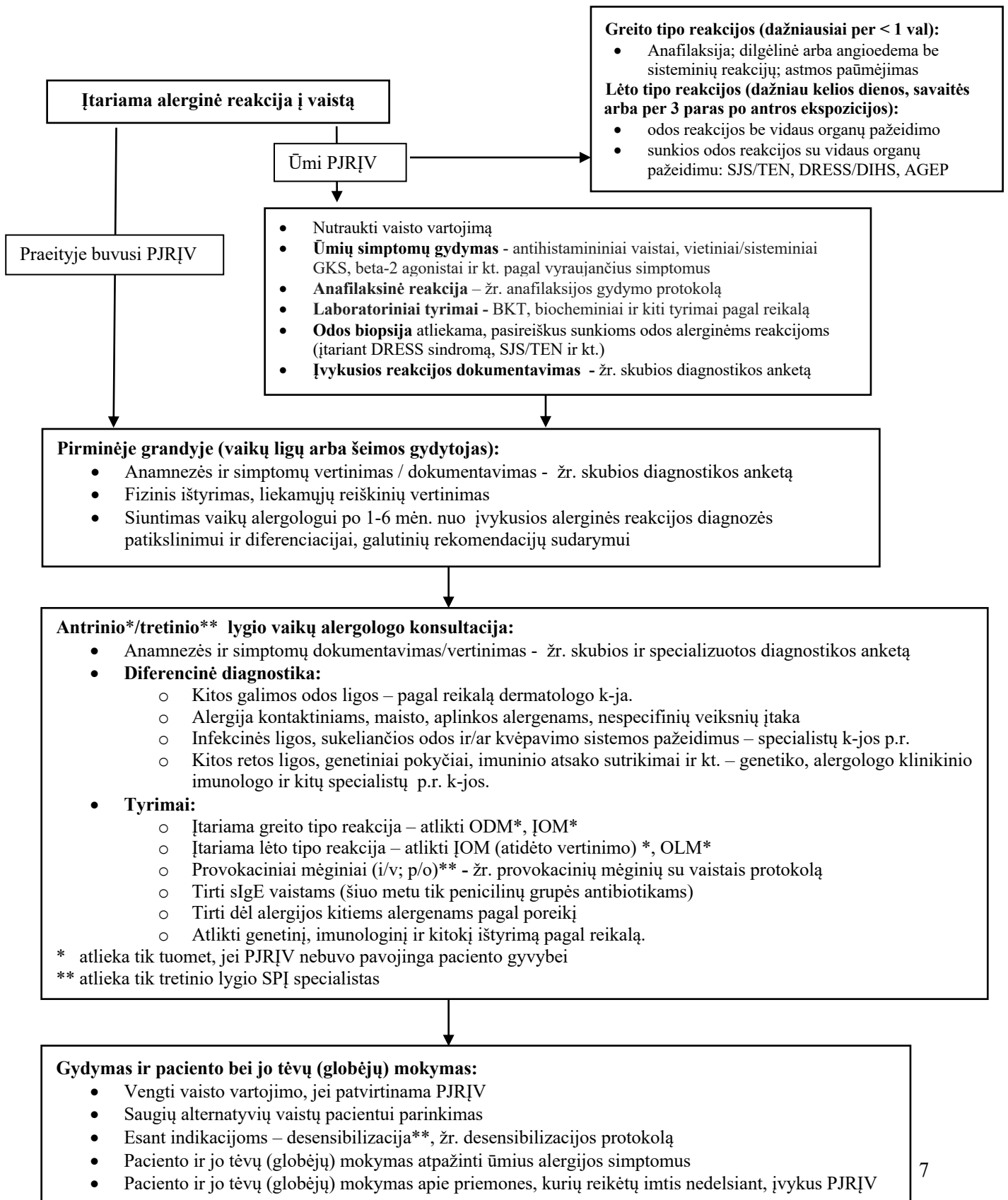
Metodikų taikymo sritis – vaikų alergijos vaistams įtarimas, diagnozavimas, gydymas, ilgalaikė stebėseną ir profilaktika. Dokumento taikymo apimtys ir specialistų atsakomybės pateikiamos toliau algoritmuose ir tekste.

4. Ligos kodai pagal TLK-10-AM

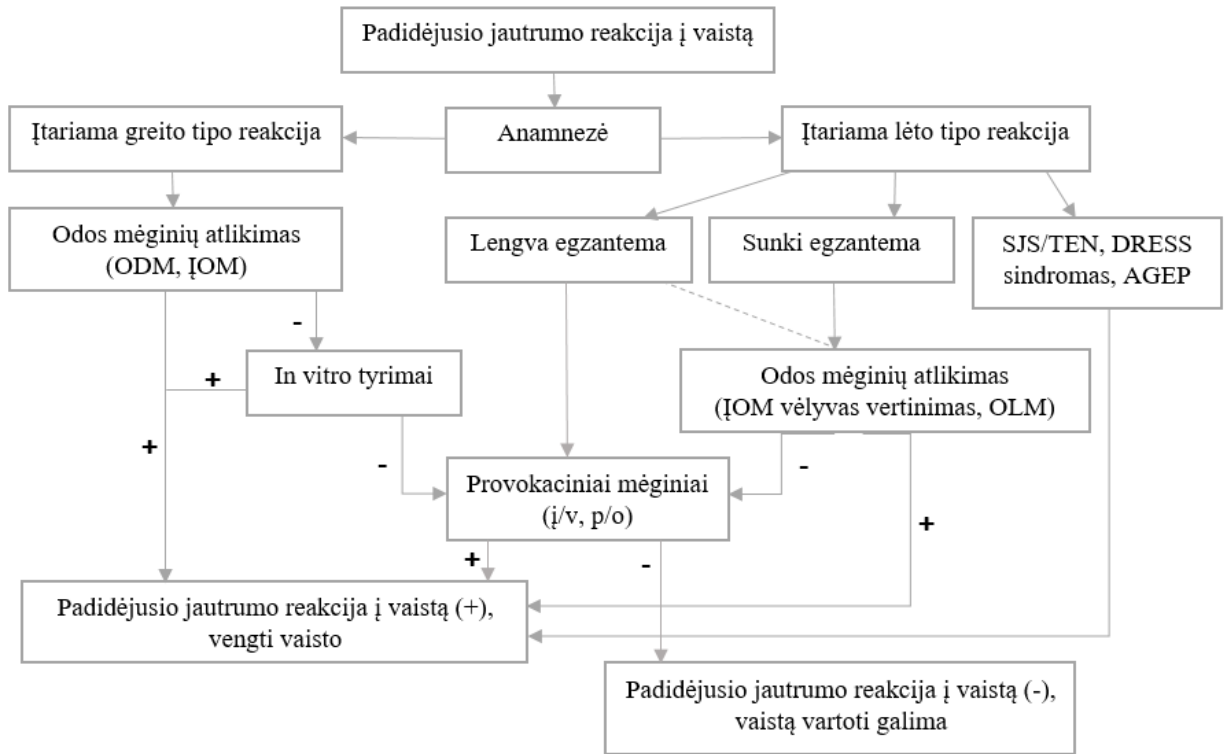
- L23.3 Ant odos patekusių vaistų sukeltas alerginis kontaktinis dermatitas
- L25.1 Ant odos patekusių vaistų sukeltas nepatikslingas kontaktinis dermatitis
- L27.0 Vaistų ir medikamentų sukeltas išplitęs odos bėrimas
- L27.1 Vaistų ir medikamentų sukeltas lokalus odos bėrimas
- L27.9 Nepatikslingų į vidų patekusių medžiagų sukeltas dermatitas
- L30.9 Dermatitas, nepatikslingas
- L50 Alerginė dilgėlinė
- L51.0 Nepūslinė daugiaformė raudonė (eritema)
- L51.1 Pūslinė daugiaformė raudonė (eritema)
- L51.2 Toksinė epidermio nekrolizė [Lajelio (Lyell)]
- L51.9 Daugiaformė raudonė (eritema), nepatikslinga
- L56.0 Fototoksinė reakcija į vaistus
- L56.1 Fotoalerginė reakcija į vaistus
- J45.0 Dominuojanti alerginė astma
- T78.2 Anafilaksinis šokas, nepatikslingas
- T78.3 Angioneurozinė edema
- T78.4 Nepatikslinga alergija
- T88.7 Nepatikslingas vaisto ar medikamento nepageidaujamas poveikis
- Z88.0 Buvusi asmeniui alergija penicilinui
- Z88.1 Buvusi asmeniui alergija kitam antibiotikui
- Z88.2 Buvusi asmeniui alergija sulfanilamidams
- Z88.3 Buvusi asmeniui alergija kitiems priešinfekciniams preparatams
- Z88.4 Buvusi asmeniui alergija anestetiniams preparatams
- Z88.5 Buvusi asmeniui alergija narkotiniams preparatams
- Z88.6 Buvusi asmeniui alergija analgetiniams preparatams
- Z88.7 Buvusi asmeniui alergija serumams ir vakcinoms
- Z88.8 Buvusi asmeniui alergija kitiems narkotikams, vaistams ir biologinėms medžiagoms
- Z88.9 Buvusi asmeniui alergija nepatikslingiems narkotikams, vaistams ir biologinėms medžiagoms

5. Diagnostikos ir gydymo algoritmai, anketos, protokolai

Algoritmas Nr. 1. Paciento, kuriam įtariama alerginė reakcija į vaistą, kelias



Algoritmas Nr. 2. Padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą diagnostikos algoritmas
(pagal E.R. Gomes ir kt., 2016)



Anketa Nr. 1. Vaikų medikamentinės alergijos skubaus vertinimo anketa

VAIKŲ MEDIKAMENTINĖS ALERGIJOS SKUBAUS VERTINIMO ANKETA

Adaptuota pagal EAACI/ENDA; Kvedariene V. Medikamentinės alergijos diagnostikos principai, 2002

Data _____

Paciento vardas, pavardė, gimimo data _____

Sveikatos priežiūros įstaiga _____

Paciento ūgis _____ Svoris _____

VAISTŲ SUKELTA REAKCIJA

Reakcijos data _____

	Simptomai	Trukmė
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

Iš karto po reakcijos atlikti tyrimai: BKT, eoz.sk. _____ CRB/ENG _____

Triptazė _____ Kepenų fermentai: AST _____, ALT _____, ŠF _____, GGT _____

Inkstų rodikliai _____ Citokinai, mediatoriai _____

Komplemento tyrimas _____ Odos biopsija _____

Anksčiau buvę panašūs simptomai: Taip Ne Nežinoma

Vaistai, žoliniai preparatai, maisto papildai, maistas, vartoti iki pasireiškiant reakcijai: _____

ĮTARIAMI VAISTAI

Vaisto pavadinimas, vartojimo būdas ir indikacija	Dozė, kartai/p, vartojimo laikas	Laikas tarp dozės ir reakcijos	Ankstenis gydymas vaistu	Ar vaisto vartojimas nutrauktas?
1.mg..... k/p	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinoma	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne
2.mg..... k/p	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinoma	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne
3.mg..... k/p	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinoma	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne
4.mg..... k/p	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinoma	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne

Vaistas pakeistas kitu vaistu: Taip, _____ Ne Nežinoma

ALERGINĖS REAKCIJOS GYDYMAS:

Antihistaminiai: vietiniai, sisteminiai

Gliukokortikosteroidai: vietiniai, sisteminiai

Bronchodilatatoriai: vietiniai, sisteminiai

Anafilaksinio šoko gydymas: epinefrinas (adrenalinas), plazmos pakaitalai

Gretutinės ligos: _____

Alerginės ligos: _____

Šeimos anamnezė (alerginės ligos, medikamentinė alergija): _____

Klausimyną užpildęs gydytojas: _____

Spondas, parašas

Anketa Nr.2. Vaikų medikamentinės alergijos specializuotos diagnostikos anketa

VAIKŲ MEDIKAMENTINĖS ALERGIJOS SPECIALIZUOTOS DIAGNOSTIKOS ANKETA

Adaptuota pagal EAACI/ENDA; Kvedariene V. Medikamentinės alergijos diagnostikos principai, 2002

Paciento vardas, pavardė, gimimo data _____

Sveikatos priežiūros įstaiga _____

Paciento ūgis _____ Svoris _____

VAISTŲ SUKELTA REAKCIJA

	Simptomai	Reakcijos data
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

Skubi diagnostika: BKT, eoz.sk. _____ CRB/ENG _____

Triptazė _____ Kepenų fermentai: AST _____, ALT _____, ŠF _____, GGT _____

Inkstų rodikliai _____ Citokinai, mediatoriai _____

Komplemento tyrimas _____ Odos biopsija _____

ALERGOLOGINĖ DIAGNOSTIKA

Kraujo tyrimai: Specifiniai IgE _____

Bendras IgE _____ BAT _____

Tiesiog. Kumbso mėginys _____ Netiesiog. Kumbso mėginys _____

Kita _____

Odos mėginiai

Odos dūrio

Įodinis

Lopo

Teigiama

Ūminė Vėlyvoji

Ūminė Vėlyvoji

Ūminė Vėlyvoji

Neigiama

Abejotina

Provokacinis mėginys

β-laktamų grupės antibiotikai:

Ne β-laktamų grupės antibiotikai:

Analgetikai: _____

Kita: _____

VAISTO IR REAKCIJOS RYŠIO TIKIMYBĖ:

Aiški Galima Tikėtina Abejotina Negalima

IŠVADA:

Komentari: _____

Gydytojas: _____

Spaudas, paratas

Protokolas Nr. 1.

VAIKŲ IR PAAUGLIŲ, KURIEMS ĮTARIAMA BUVUSI ALERGINĖ REAKCIJA Į VAISTĄ, ODOS DŪRIO MĖGINIO ATLIKIMO IR VERTINIMO PROTOKOLAS

I SKYRIUS

PROTOKOLO PASKIRTIS IR TAIKYMO SRITIS

Protokolas skirtas reglamentuoti odos dūrio mėginių su vaistu atlikimo bei vertinimo metodiką, skirtą vaikų ir paauglių alerginių reakcijų į vaistą diagnostikai. Protokolą rekomenduojama taikyti antrinio arba tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose, kuriose tiriami vaikai dėl buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą.

II SKYRIUS

SĄVOKOS IR SUTRUMPINIMAI

AKS – arterinis kraujo spaudimas

DIHS sindromas (*angl. Drug – Induced Hypersensitivity Syndrome*) – padidėjusio jautrumo vaistams sindromas

DRESS – (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) – vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais

IgE – imunoglobulinas E

ODM – odos dūrio mėginiai

SJS – Stevenso - Džosono sindromas

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TEN – toksinė epidermio nekrolizė

III SKYRIUS

ATSAKOMYBĖ

1. Gydytojas vaikų alergologas atsakingas už indikacijų odos dūrių mėginiams atlikti nustatymą, teisingą tyrimo vertinimą ir dokumentavimą.
2. Slaugytoja atsakinga už tyrimui reikalingų priemonių parinkimą, skubios pagalbos priemonių buvimą patalpoje, kurioje atliekamas tyrimas, procedūros atlikimą pacientui.
3. Gydytojas ir/ar slaugytoja atlieka paciento stebėjimą po tyrimo.

IV SKYRIUS

DIAGNOSTIKOS PROCESO APRAŠYMAS

Odos dūrio mėginiai (ODM) atliekami norint nustatyti nuo IgE priklausomą, greito tipo alerginę reakciją į vaistą. Šiuo metu penicilinas ir amoksicilinas yra vieninteliai patvirtinti vaistai odos mėginių su vaistais atlikimui vaikams, tačiau parinkus tinkamą vaisto koncentraciją, mėginiai gali būti atliekami ir su kitais medikamentais, jei yra būtinybė.

1. Bendrosios nuostatos

- 1.1. ODM su vaistais atliekami antrinio arba tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose, kuriose yra galimybė teikti neatidėliotiną pagalbą.
- 1.2. ODM su vaistais vertina gydytojas vaikų alergologas.
- 1.3. Atliekant tyrimą netoliese turi būti visos priemonės, reikalingos suteikti skubią pagalbą, įvykus alerginei reakcijai į vaistą (adrenalinas, deguonis ir kt.).

- 1.4. Jeigu yra vidutinė ar didelė sunkios alerginės reakcijos rizika, turi būti galimybė skubiai transportuoti pacientą į vaikų intensyviosios terapijos skyrių. Tokiu atveju, rekomenduojama ODM su vaistais atlikti tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose.
- 1.5. Vaistas, su kuriuo bus atliekamas ODM parenkamas pagal anamnezės duomenis.
- 1.6. Nėra apatinės amžiaus ribos atliekant ODM, todėl jį galima atlikti įvairaus amžiaus vaikams, taip pat ir kūdikiams.

2. Indikacija

- 2.1. Įtariama su IgE susijusi (greito tipo) padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą

3. Kontraindikacijos

3.1. Absoliučios:

- 3.1.1. anksčiau dėl vaisto vartojimo nustatytas SJS, TEN ar DRESS/DIHS sindromas
- 3.1.2. ūminė infekcija
- 3.1.3. alerginės ligos paūmėjimas (išskyrus atopinio dermatito paūmėjimą)
- 3.1.4. išberta mėginio atlikimo vieta

3.2. Santykinės:

- 3.2.1. buvusi anafilaksinė reakcija
- 3.2.2. lėtinės dekompensuotos ligos
- 3.2.3. išreikštas dermografizmas
- 3.2.4. menstruacijos
- 3.2.5. nėštumas
- 3.2.6. antihistamininių ir kitų preparatų (antidepresantų, vietinių GKS, kalcineurino inhibitorių) vartojimas.

4. Pasiruošimas tyrimui

- 4.1. Pacientui ODM su vaistu gali būti atliekami praėjus ne mažiau kaip 1 mėnesiui po buvusios alerginės reakcijos.
- 4.2. Prieš tyrimą rekomenduojama nutraukti medikamentų, kurie gali paveikti tyrimo rezultatus, vartojimą (*1 Lentelė*).
- 4.3. Paruošiama vaisto, su kuriuo bus atliekamas ODM, reikiama koncentracija (*2 Lentelė*).
- 4.4. Prieš tyrimą pacientui matuojamas AKS, ŠSD, o jeigu yra buvusi reakcija, pasireiškusi dusuliu, švokštimu, kvėpavimo takų obstrukcija, atliekama spirometrija.

1 lentelė. Galima medikamentų įtaka odos dūrio mėginio reakcijai

Medikamentai	ODM reakcijos slopinimas: 0 – nėra įrodymų; (+): galimas poveikis; +: silpnas poveikis; ++: vidutinis poveikis; +++ : stiprus poveikis	Nevartotini iki tyrimo
Antihistamininiai vaistai		
I-os kartos H ₁ -blokatoriai	+++	2 d.
II-os kartos H ₁ -blokatoriai	+++	7 d.
Ketotifenas	+++	5 d.

H ₂ -blokatoriai	0 - +	0
Gliukokortikosteroidai		
Vietiniai (tyrimo vietoje)	+	1 sav. ¹
Nosies, įkvepiami	0	0
Sisteminiai/trumpas kursas (<10d.) <50 mg/d Prednizolono ekvivalento >50 mg/d Prednizolono ekvivalento	0/(+) 0/(+) (+)	3 d. 1 sav.
Sisteminiai/ilgas kursas (>10d.) <10 mg/d Prednizolono ekvivalento >10 mg/d Prednizolono ekvivalento	0 0	0 3 sav.
Vietiniai kalcineurino inhibitoriai	+	1 sav
Kiti sisteminiai vaistai		
Omalizumabas	++	4 sav.
Leukotrienų receptorių antagonistai	0	0
Ciklosporinas A	0	0
Antidepresantai	++	3-7 d.

¹ Priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės (1- 3sav).

2 lentelė. Vaistų koncentracijos, naudojamos atliekant ODM

Vaistas	Odos dūrio mėginys
Ampicilinas	20 mg/ml
Amoksisicilinas	20 mg/ml
Benzilpenicilinas	10 000 VV
Cefalosporinas	2 mg/ml
Klaritromicinas	50 mg/ml
Gentamicinas	40 mg/ml
Vankomicinas	50 mg/ml
Paracetamolis	10 mg/ml
Lidokainas	10 mg/ml
Chloheksidinas	2%
Atrakuriumas	1 mg/ml
Rokuroniumas	10 mg/ml
Fentanilis	0,05 mg/ml
Morfinas	1 mg/ml
Deksametazonas	4 mg/ml
Metilprednizolonas	40 g/ml

5. Tyrimo atlikimo technika

- 5.1. Dažniausiai ODM atliekamas dilbio vidinio paviršiaus arba nugaros odoje. Nugaroje galima atlikti kūdikiams ir mažiems vaikams, jei dilbių oda išberta.
- 5.2. Skaičiais ar simboliiais ant odos pažymimos reagentų lašinimo vietos.
- 5.3. Pirmiausia (2-3 cm nuo alkūnduobės linkio) lašinama kontrolinio skysčio (0,9% fiziologinio tirpalo - neigiama kontrolė) ir histamino 10 mg/ml tirpalas (teigiama kontrolė), toliau lašinamas vaistas, su kuriuo atliekamas ODM.
- 5.4. Per užlašintus lašus atskiromis steriliomis specialiomis adatomis, kurių smaigalio ilgis 1 mm, statmenai odos paviršiui duriama 1 sekundę pažeidžiant tik epidermį.
- 5.5. Lašai nusausinami (atsargiai paspaudžiant, netrinant) sugeriamuoju popieriumi.

6. Tyrimo vertinimas

- 6.1. Reakcija vertinama po 15-20 minučių. Susidariusi pūkšlė (ne aplinkinė eritema) apibrėžiama, prilipinama permatoma plėvelė ir pūkšlės kontūrai plėvelės pagalba pernešami ant medicininio odos dūrio mėginio vertinimo blanko.
- 6.2. Liniuote išmatuojamas didžiausias pūkšlės skersmuo (milimetrais), eritema nematuojama.
- 6.3. Pirmiausiai vertinama teigiama ir neigiama kontrolė. Neigiama kontrolė atmeta dermografizmo buvimą. Histamino kontrolė turi būti teigiama (3 mm ar didesnė), tai leidžia įvertinti testo atlikimo kokybę ir atmesti klaidingai neigiamas reakcijas dėl medikamentų vartojimo. Jei histamino pūkšlė mažesnė negu 3 mm arba kontrolinio tirpalo pūkšlė didesnė negu 2 mm, ODM nevertinamas.
- 6.4. Toliau vertinamas mėginio pūkšlės didžiausias diametras. Kadangi odos reakcija į histaminą labai individuali ir nepriklauso nuo odos jautrumo alergenams, neberekomenduojama lyginti alergeno pūkšlės dydžio su histamino pūkšle, taip pat neberekomenduojama atsižvelgti į neigiamą kontrolę.
- 6.5. Mėginio rezultatas yra teigiamas, jei susidariusios pūkšlės skersmuo yra 3 mm ar daugiau.

7. Tyrimo dokumentavimas

- 7.1. ODM metu pildomas ODM protokolai.
- 7.2. Tyrimo rezultatas dokumentuojamas paciento ligos istorijoje.
- 7.3. Esant teigiamam rezultatui, pacientui patvirtinama alergija vaistui, su kuriuo buvo atliktas ODM.

Protokolo Nr. 1 - Priedas 1.

ODOS DŪRIO MĒGINIO PROTOKOLAS

Tyrimo atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos nr. _____

Vaistas, su kuriuo atliekamas ODM _____

Būklės vertinimas prieš odos dūrio mėginį

ŠSD	k/min	AKS	mmHg
Spirometrija (jei reikia):			

Odos dūrio mėginys	Medžiaga	Rezultatas
Teigiama kontrolė	Histaminas 10 mg/ml	
Neigiama kontrolė	NaCl 0,9%	
Vaistas		

Išvada: _____

Tyrimą atlikęs gydytojas _____ Slaugytoja _____

Sprendas, parastas

Vardas, pavardė, parastas

Protokolas Nr. 2.

VAIKŲ IR PAAUGLIŲ, KURIEMS ĮTARIAMA BUVUSI ALERGINĖ REAKCIJA Į VAISTĄ, ĮODINIO MĖGINIO ATLIKIMO IR VERTINIMO PROTOKOLAS

I SKYRIUS

PROTOKOLO PASKIRTIS IR TAIKYMO SRITIS

Protokolas skirtas reglamentuoti įodinio mėginio (ĮOM) su vaistu atlikimo bei vertinimo metodiką, skirtą vaikų ir paauglių alerginių reakcijų į vaistą diagnostikai. Protokolas rekomenduojamas taikyti antrinio arba tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose, kuriose tiriami vaikai dėl buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą.

II SKYRIUS

SĄVOKOS IR SUTRUMPINIMAI

AKS – arterinis kraujo spaudimas

DIHS sindromas (*angl. Drug – Induced Hypersensitivity Syndrome*) – padidėjusio jautrumo vaistams sindromas

DRESS – (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) – vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais

IgE – imunoglobulinas E

ĮOM – įodiniai mėginiai

SJS – Stevenso - Džosono sindromas

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TD – terapinė (vaisto) dozė

TEN – toksinė epidermio nekrolizė

III SKYRIUS

ATSAKOMYBĖ

1. Gydytojas vaikų alergologas atsakingas už indikacijų ĮOM su vaistu atlikti nustatymą, teisingą tyrimo vertinimą ir dokumentavimą.
2. Slaugytoja atsakinga už tyrimui reikalingų priemonių parinkimą, skubios pagalbos priemonių buvimą patalpoje, kurioje atliekamas tyrimas, procedūros atlikimą pacientui.
3. Gydytojas ir/ar slaugytoja atlieka paciento stebėjimą po tyrimo.

IV SKYRIUS

DIAGNOSTIKOS PROCESO APRAŠYMAS

ĮOM atliekami norint nustatyti nuo IgE priklausomą, greito tipo alerginę reakciją į vaistą arba nuo T-limfocitų priklausomą, lėto tipo alerginę reakciją, kai mėginys vertinamas po 48-72 val.

1. Bendrosios nuostatos

- 1.1. ĮOM su vaistais atliekami antrinio arba tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose, kuriose yra galimybė teikti neatidėliotiną pagalbą.
- 1.2. ĮOM su vaistais vertina gydytojas vaikų alergologas.
- 1.3. Atliekant tyrimą netoliese turi būti visos priemonės, reikalingos suteikti skubią pagalbą, įvykus alerginei reakcijai į vaistą (adrenalinas, deguonis ir kt.).
- 1.4. Jeigu yra vidutinė ar didelė sunkios alerginės reakcijos rizika, turi būti galimybė skubiai transportuoti pacientą į vaikų intensyviosios terapijos skyrių. Tokiu atveju, rekomenduojama

ĮOM su vaistais atlikti tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose.

1.5. Vaistas, su kuriuo bus atliekamas ĮOM parenkamas pagal anamnezės duomenis.

2. Indikacija

2.1. Įtariama su IgE susijusi (greito tipo) padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą, tačiau ODM neigiamas.

2.2. Įtariama su T- limfocitais susijusi (lėto tipo) padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą.

3. Kontraindikacijos

3.1. Absoliučios:

3.1.1. anksčiau dėl vaisto vartojimo nustatyta SJS, TEN ar DRESS/DIHS sindromas

3.1.2. ūminė infekcija

3.1.3. alerginės ligos paūmėjimas (išskyrus atopinio dermatito paūmėjimą)

3.1.4. išberta mėginio atlikimo vieta

3.2. Santykinės:

3.3. buvusi anafilaksinė reakcija

3.4. lėtinės dekompenсуotos ligos

3.5. išreikštas dermografizmas

3.6. menstruacijos

3.7. nėštumas

3.8. antihistamininių ir kitų preparatų (antidepresantų, vietinių GKS, kalcineurino inhibitorių) vartojimas.

4. Pasiruošimas tyrimui

4.1. Pacientui ĮOM su vaistu gali būti atliekami praėjus ne mažiau kaip 1 mėnesiui po buvusios alerginės reakcijos.

4.2. Atliekant ĮOM, būtina turėti paruoštas priemones anafilaksiniam šokui, Kvinkės edemai, dilgėlinei, bronchų spazmui gydyti.

4.3. Rekomenduojama prieš tyrimą nutraukti medikamentų, kurie gali paveikti tyrimo rezultatus, vartojimą (1 lentelė).

4.4. Paruošiama vaisto, su kuriuo bus atliekamas ĮOM, reikiama koncentracija (2 lentelė).

4.5. Prieš tyrimą pacientui matuojamas AKS, ŠSD, o jeigu yra buvusi reakcija, pasireiškusi dusuliu, švokštimu, kvėpavimo takų obstrukcija, atliekama spirometrija.

1 lentelė. Galima medikamentų įtaka įodinio mėginio reakcijai pagal Heinzerling ir kt., 2013

Medikamentai	ĮOM reakcijos slopinimas: 0 – nėra įrodymų; (+): galimas poveikis; +: silpnas poveikis; ++: vidutinis poveikis; +++ : stiprus poveikis	Nevartotini iki tyrimo
Antihistamininiai vaistai		
I-os kartos H ₁ -blokatoriai	+++	2 d.
II-os kartos H ₁ -blokatoriai	+++	7 d.
Ketotifenas	+++	5 d.
H ₂ -blokatoriai	0 - +	0

Gliukokortikosteroidai		
Vietiniai (tyrimo vietoje)	+	1 sav. ¹
Nosies, įkvepiami	0	0
Sisteminiai/trumpas kursas (<10d.)	0/(+)	
<50 mg/d Prednizolono ekvivalento	0/(+)	3 d.
>50 mg/d Prednizolono ekvivalento	(+)	1 sav.
Sisteminiai/ilgas kursas (>10d.)		
<10 mg/d Prednizolono ekvivalento	0	0
>10 mg/d Prednizolono ekvivalento	0	3 sav.
Vietiniai kalcineurino inhibitoriai	+	1 sav
Kiti sisteminiai vaistai		
Omalizumabas	++	4 sav.
Leukotrienų receptorių antagonistai	0	0
Ciklosporinas A	0	0
Antidepresantai	++	3-7 d.

¹ Priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės (1- 3sav).

2 lentelė. Vaistų koncentracijos, naudojamos ĮOM metu pagal F. Saretta ir kt., 2019.

Vaistas	Įodinis mėginys
Ampicilinas	20 mg/ml
Amoksicilinas	20 mg/ml
Benzilpenicilinas	10 000 VV
Cefalosporinas	2 mg/ml
Klaritromicinas	0.05-0.5 mg/ml
Gentamicinas	4 mg/ml
Vankomicinas	5 mg/ml
Paracetamolis	1 mg/ml
Lidokainas	1000 µ/ml
Chloheksidinas	0.0002%
Atrakuriumas	10 µ/ml
Rokuroniumas	100 µ/ml
Fentanilis	5 µ/ml
Morfinas	10 µ/ml
Deksametazonas	1-4 mg/ml
Metilprednizolonas	0,4-4 mg/ml

5. Tyrimo atlikimo technika:

5.1. Įodinio mėginio metu vaiko dilbio vidiniame paviršiuje atliekama tinkamos koncentracijos vaisto (2 lentelė) 0.02-0.04 ml injekcija į odą, kad susidarytų 4-6 mm pūslelė.

5.2. Jeigu pacientui yra buvusi sunki padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą, ĮOM atlikimas pradedamas injekcinį tirpalą praskiedus iki 1/100 terapinės vaisto dozės (TD). Tokiu atveju mėginio metu injekcinio tirpalo koncentracija didinama palaipsniui, kas 15-20 min leidžiant 10 kartų didesnę tirpalo koncentraciją kol pasiekama tinkama vaisto koncentracija tirpale (2 lentelė).

6. Tyrimo vertinimas

6.1. ĮOM vertinimas, kai įtariama greito tipo padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą:

6.1.1. Reakcijos vertinamas atliekamas po 20 min.

6.1.2. Rezultatas yra teigiamas, jeigu injekcijos vietoje pūslelė padidėja 3 mm ir daugiau.

6.1.3. Mėginys gali būti laikomas teigiamu jeigu pūslelės padidėjimas po 20 min nėra žymus, tačiau injekcijos vietoje jaučiamas stiprus niežulys ar deginimo jausmas.

6.1.4. Jeigu atsiranda vietinė reakcija į vaistą dūrio srityje arba išsivysto sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą, atliekant mėginį su mažesne vaisto koncentracija negu nurodyta 2 lentelėje, mėginys vertinamas teigiamu.

6.2. ĮOM vertinimas, kai įtariama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą:

6.2.1. Reakcija vertinama po 20 min, 24 val., 48 val. ir 72 val.

6.2.2. Rezultatas yra teigiamas, jeigu injekcijos vietoje stebimas odos pokytis.

7. Tyrimo dokumentavimas

7.1. Atliekant mėginį, pildomas ĮOM protokolas.

7.2. Tyrimo rezultatas dokumentuojamas paciento ligos istorijoje.

7.3. Esant teigiamam rezultatui, pacientui patvirtinama alergija vaistui, su kuriuo buvo atliktas ĮOM.

Protokolo Nr. 2, priedas 1.

ĮODINIO MĖGINIO PROTOKOLAS
Greito tipo alerginės reakcijos nustatymas

Tyrimo atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos nr. _____

Vaistas, su kuriuo atliekamas ĮOM _____

Būklės vertinimas prieš įodinį mėginį

ŠSD	k/min	AKS	mmHg
Spirometrija (jei reikia):			

Vaistas	Koncentracija	Rezultatas

Komentaras: _____

Išvada: _____

Tyrimą atlikęs gydytojas _____ Slaugytoja _____

Spaudas, parašas

Vardas, pavardė, parašas

Protokolo Nr. 2, priedas 2.

ĮODINIO MĖGINIO PROTOKOLAS
Lėto tipo alerginės reakcijos nustatymas

Tyrimo atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos nr. _____

Vaistas, su kuriuo atliekamas ĮOM _____

Būklės vertinimas prieš įodinį mėginį

ŠSD	k/min	AKS	mmHg
Spirometrija (jei reikia):			

Vaistas	Vertinimas	
	Laikas	Rezultatas
	Po 20 min	
	Po 48 val.	
	Po 72 val.	
	Po 96 val.	

Komentaras: _____

Išvada: _____

Tyrimą atlikęs gydytojas _____ Spaudas, parašas Slaugytoja _____ Vardas, pavardė, parašas

Protokolas Nr. 3.

VAIKŲ IR PAAUGLIŲ, KURIEMS ĮTARIAMA BUVUSI ALERGINĖ REAKCIJA Į VAISTĄ, ODOS LOPO MĖGINIŲ ATLIKIMO IR VERTINIMO PROTOKOLAS I SKYRIUS

PROTOKOLO PASKIRTIS IR TAIKYMO SRITIS

Protokolas skirtas reglamentuoti odos lopo mėginių atlikimo bei vertinimo metodiką, skirtą vaikų ir paauglių alerginių reakcijų į vaistą diagnostikai. Protokolas rekomenduojamas taikyti antrinio arba tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose įstaigose, kuriose tiriami vaikai dėl buvusios padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą.

II SKYRIUS

SAVOKOS IR SUTRUMPINIMAI

DIHS sindromas (*angl. Drug – Induced Hypersensitivity Syndrome*) – padidėjusio jautrumo vaistams sindromas

DRESS – (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) – vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais

GKS – gliukokortikosteroidai

ICDRG – (*angl. International Contact Dermatitis Research Group*) Tarptautinė kontaktinio dermatito tyrimo grupė

OLM – odos lopo mėginiai

SJS – Stevenso - Džosono sindromas

TEN – toksinė epidermio nekrolizė

III SKYRIUS

ATSAKOMYBĖ

1. Gydytojas vaikų alergologas atsakingas už indikacijų odos lopo mėginiams atlikti nustatymą, teisingą tyrimo vertinimą ir dokumentavimą.
2. Slaugytoja atsakinga už tyrimui reikalingų priemonių parinkimą, skubios pagalbos priemonių buvimą patalpoje, kurioje atliekamas tyrimas, procedūros atlikimą pacientui.
3. Gydytojas ir/ar slaugytoja atlieka paciento stebėjimą po tyrimo.

IV SKYRIUS

DIAGNOSTIKOS PROCESO APRAŠYMAS

Alerginiai odos lopo mėginiai (OLM) – tyrimas, padedantis nustatyti lėto tipo alergines reakcijas į vaistą, tačiau šių mėginių jautrumas ir specifiškumas nėra pakankamai įvertintas nei suaugusiems, nei vaikams. Šiuo metu penicilinių grupės antibiotikai (ampicilinas, amoksicilinas, benzilpenicilinas) ir cefalosporinai yra vieninteliai vaistai patvirtinti OLM atlikimui vaikams. OLM turi atlikti ir vertinti patyręs specialistas. Neigiami OLM su vaistu nepaneigia padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą.

1. Bendrosios nuostatos:

- 1.1. OLM su vaistais atliekami antrinio arba tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiančios ligoninės stacionare.
- 1.2. OLM su vaistais vertina gydytojas vaikų alergologas.
- 1.3. Vaistas, su kuriuo bus atliekamas OLM parenkamas pagal anamnezės duomenis.

- 1.4. Nėra apatinės amžiaus ribos atliekant OLM, todėl jį galima atlikti įvairaus amžiaus vaikams, taip pat ir kūdikiams.
- 1.5. OLM yra daug laiko užimantis procesas, kuriam reikės keleto apsilankymų per savaitę.

2. Indikacija

- 2.1. Įtariama su T- limfocitais susijusi (lėto tipo) padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą.

3. Kontraindikacijos

- 3.1. Anksčiau dėl vaisto vartojimo nustatyta SJS, TEN ar DRESS/DIHS sindromas
- 3.2. Ūminė infekcija
- 3.3. Alerginės ligos paūmėjimas
- 3.4. Išberta mėginio atlikimo vieta
- 3.5. Sunkus dermografizmas;
- 3.6. Negalėjimas nutraukti vaistų vartojimo, kurie turi įtakos tyrimo vertinimui

4. Pasiruošimas tyrimui

- 4.1. Pacientas ir jo tėvai (globėjai) informuojami, kad OLM yra daug laiko užimantis procesas, kuriam reikės bent trijų apsilankymų per nurodytą savaitę.
- 4.2. Pacientui rekomenduojama tyrimo metu vengti dušo, maudymosi, intensyvios mankštos ar fizinio krūvio, ekstremalaus karščio ir drėgmės. Nesilaikant rekomendacijų, priklijuota ant odos lipni mėginio juosta gali nukristi.
- 4.3. Prieš tyrimą pacientai turėtų vengti saulės spindulių, o taip pat dirbtinių ultravioletinių spindulių šaltinių. Apšvitinimas ultravioletiniais spinduliais gali sumažinti antigenų pristatančių ląstelių skaičių odoje ir alerginių reakcijų intensyvumą.
- 4.4. Labai įdegusiems pacientams odos lopo mėginiai turėtų būti atidedami mažiausiai dviem savaitėms.
- 4.5. Pacientas ir jo tėvai (globėjai) perspėjami, kad teigiamos reakcijos gali sukelti niežulį ir diskomfortą.
- 4.6. Pleistrai su alergenais dažniausiai klijuojami ant nugaros. Jei nugara yra per daug plaukuota, patariama plaukus nuskusti likus vienai ar dviem dienoms iki mėginio.
- 4.7. Dvi savaites iki tyrimo draudžiama vartoti vietinius gliukokortikosteroidus (GKS).
- 4.8. Tris savaites iki tyrimo draudžiama vartoti sisteminius GKS ir imunosupresinius vaistus.
- 4.9. Kadangi teigiamų OLM reakcijų patofiziologiniuose mechanizmuose histaminas nedalyvauja, nerekomenduojama nutraukti gydymo antihistamininiais medikamentais prieš atliekant tyrimą, jeigu šie medikamentai anksčiau buvo paskirti pacientui.
- 4.10. Prieš tyrimą paruošiama vaisto, su kuriuo bus atliekamas OLM, 5-10% koncentracija. Vaisto skiedimui naudojamas fiziologinis 0,9% NaCl tirpalas arba vazelinai (petrolatas).

5. Tyrimo atlikimo technika

- 5.1. OLM atlikimo vieta dažniausiai yra viršutinė nugaros dalis. Alternatyva gali būti išorinė žasto sritis. Klijuojant pleistrus ant kitų kūno vietų gaunama daugiau klaidingai neigiamų rezultatų.
- 5.2. Jei oda riebi, ją galima švelniai pavalyti etanoliu ar kitu švelniu tirpikliu.
- 5.3. Pleistrų klijavimo vieta pažymima specialiu žymekliu, kad būtų galim nustatyti konkrečių mėginių vietas.
- 5.4. Mėginiai dedami ant dermatito nepažeistos odos, kad sumažėtų nespecifinio uždegiminio atsako ir klaidingai teigiamų reakcijų rizika.
- 5.5. Į specialias kameras švirkštu išspaudžiamas mažas kiekis (50 mcg) vazelinu (petrolatu) praskiestas alergenas. Medžiagos kiekis turi užpildyti kameros diską, bet neišstrykšti už kraštų klijuojant mėginius ant odos.

- 5.6. Vandens pagrindu pagaminti alergenai mikropipete lašinami ant filtrinio popieriaus, kuris sugeria apie 15 ml skysčio ir yra dedamas į kamerą.
- 5.7. Lipni juosta su alergenais pripildytomis aliuminio kameromis klijuojama ant paciento nugaros viršutinės dalies.

6. Tyrimo vertinimas

- 6.1. Vertinimas atliekamas po 20 min, 48 val., 72 val., 96 val. ir vėliau, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tęsti tyrimą yra tikslinga (iki 1 sav.).
- 6.2. Mėginio rezultatas yra teigiamas, jeigu kontakto su vaistu vietoje stebima įvykusi vietinė reakcija. Reakcijos stiprumas vertinamas pagal tarptautinius Kontaktinio Dermatito tyrimo grupės kriterijus (1 lentelė).
- 6.3. Pacientas ar jo globėjai turi būti informuoti pranešti apie vėlyvasias reakcijas, atsiradusias po 2-3 sav.
- 6.4. Net ir esant lėto tipo alerginei reakcijai į vaistą, OLM gali būti neigiamas dėl blogos vaisto prasiskverbimo per odą ar kitų veiksnių, skatinančių reakcijos išsivystymą (pvz. infekcijos), trūkumo ištyrimo metu.

1 lentelė. Tarptautinė OLM vertinimo sistema pagal Tarptautinės kontaktinio dermatito tyrimo grupės ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*) rekomendacijas

Vertinimas	Pasireiškimai	Interpretacija	Pastabos
-	Nėra reakcijos mėginio vietoje	Neigiama reakcija	
? ar +/-	Švelnus paraudimas	Abejotina reakcija	Atsargiai vertinti, atsižvelgiant į anamnezės duomenis
+	Paraudimas, švelni infiltracija	Silpna reakcija	Paraudimas turi būti su infiltracija (jaučiama palpuojant) ir apimti >50% lopo mėginio paviršiaus ploto.
++	Paraudimas, infiltracija, pūslelės/	Stipri reakcija	Pūslelės turi apimti ne mažiau 50% lopo mėginio paviršiaus ploto.
+++	Bulos, žaizdos	Labai (kraštutiniai) stipri reakcija	Turi būti stebimos susiliejančios pūslelės
IR		Iritacinė (odos sudirginimo) reakcija	Reakcija gali būti įvairaus sunkumo: Lengva – „laikrodžio stiklelio vaizdas“ - paraudę mėginio kraštai Vidutinė – folikulai (pustulės– atopiškiems), Labai stipri – žaizdos.

7. Tyrimo dokumentavimas

- 7.1. Tyrimo metu pildomas OLM protokolas.
- 7.2. Tyrimo rezultatas dokumentuojamas paciento ligos istorijoje.
- 7.3. Esant teigiamam rezultatui, pacientui patvirtinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą, su kuriuo buvo atliktas OLM.

Protokolo Nr. 3, priedas 1.

ODOS LOPO MĖGINIO PROTOKOLAS

Tyrimo atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos nr. _____

Alergenas	Vertinimas	
	Laikas	Rezultatas
Medikamentas _____ <small>įrašyti</small>	Po 20 min	
	Po 24 val.	
	Po 48 val.	
	Po 72 val.	
Aliuminio dubenėlis/ kamera į kurią dedamas vaistas	Po 20 min	
	Po 24 val.	
	Po 48 val.	
	Po 72 val.	

Komentaras: _____

Išvada: _____

Tyrimą atlikęs gydytojas _____ Slaugytoja _____

Spaudas, parašas

Vardas, pavardė, parašas

Protokolas Nr. 4.

VAIKŲ IR PAAUGLIŲ, KURIEMS ĮTARIAMA BUVUSI ALERGINĖ REAKCIJA Į VAISTĄ, PROVOKACINIO MĖGINIO ATLIKIMO IR VERTINIMO PROTOKOLAS

I SKYRIUS

PROTOKOLO PASKIRTIS IR TAIKYMO SRITIS

Protokolas skirtas reglamentuoti provokacinių mėginių su vaistu atlikimo bei vertinimo metodiką, skirtą vaikų ir paauglių padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistą (PJRĮV) diagnostikai. Protokolą rekomenduojama taikyti tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose gydymo įstaigose, kuriose tiriami vaikai dėl buvusios PJRĮV.

II SKYRIUS

SĄVOKOS IR SUTRUMPINIMAI

AKS – arterinis kraujo spaudimas

DIHS– (*angl. Drug – Induced Hypersensitivity Syndrome*) padidėjusi jautrumo vaistams sindromas

DRESS – (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais

KD – kvėpavimo dažnis

PJRĮV – padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą

SIAIP – (*it. Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica*) Italijos vaikų alergologijos ir imunologijos draugija

SJS – Stevenso-Džonsono sindromas

SpO₂ – kraujo įsotinimas deguonimi

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TD – terapinė vaisto dozė, apskaičiuota pagal vaiko svorį

TEN - toksinė epidermio nekrolizė

III SKYRIUS

ATSAKOMYBĖ

1. Gydytojas vaikų alergologas atsakingas už indikacijų nustatymą provokacinio mėginio su vaistu atlikimui, teisingą tyrimo vertinimą ir dokumentavimą.
2. Slaugytoja atsakinga už tyrimui reikalingų priemonių parinkimą, skubios pagalbos priemonių buvimą patalpoje, kurioje atliekamas tyrimas, asistavimą tyrimą atliekančiam gydytojui procedūros metu.
3. Pirmąsias 2 valandas paciento stebėjimą po tyrimo atlieka provokaciją atlikęs gydytojas ir/ar jam asistuojanti slaugytoja, vėliau paciento būklę stebi gydantis gydytojas ir/ar palatos slaugytoja. Paciento būklės stebėjimo trukmė priklauso nuo buvusios alerginės reakcijos tipo.

IV SKYRIUS

DIAGNOSTIKOS PROCESO APRAŠYMAS

Provokacinis mėginys yra labai svarbus tyrimas, laikomas auksiniu standartu alergijos vaistams diagnostikoje. Jis atliekamas su vaistu, galimai sukėlusiu reakciją, o rezultatas patvirtina arba paneigia padidėjusio jautrumo reakciją į vaistą.

1. Bendrosios nuostatos

- 1.1. Provokaciniai mėginiai atliekami tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiančios ligoninės stacionare.
- 1.2. Atliekant tyrimą netoliese turi būti visos priemonės, reikalingos suteikti skubią pagalbą, įvykus alerginei reakcijai į vaistą (adrenaliną, deguonis ir kt.).
- 1.3. Jeigu yra vidutinė ar didelė sunkios alerginės reakcijos rizika, turi būti galimybė skubiai transportuoti pacientą į vaikų intensyviosios terapijos skyrių.
- 1.4. Provokaciniai mėginiai vaikams atliekami su antibiotikais ir analgetikais pagal SIAIP rekomendacijas.
- 1.5. Provokaciniai mėginiai vaikams atliekami su per burną vartojamais, intraveniniais, inhaliaciniais vaistais, priklausomai nuo vaisto formos ir tarptautinių rekomendacijų.
- 1.6. Vaisto dozės, su kuriomis bus atliekamas provokacinis mėginys, parenka gydytojas vaikų alergologas pagal parengtą protokolą.
- 1.7. Mėginys yra teigiamas, jeigu įvyksta alerginė reakcija į vaistą (atsiranda bėrimai, vystosi angioedema, kvėpavimo funkcijos sutrikimas, anafilaksija). Įvykus reakcijai, mėginys nutraukiamas, nedelsiant skiriamas gydymas bei įvykusi reakcija dokumentuojama.

2. Indikacijos

- 2.1. Įtariama PJRIV, tačiau atlikti odos mėginiai yra neigiami
- 2.2. Įtariama PJRIV, tačiau nėra galimybės atlikti odos mėginių.
- 2.3. Norint atmesti kryžmines reakcijas kitiems vaistams, kai jau yra nustatyta alerginė reakcija į vaistą.

3. Kontraindikacijos

- 3.1. Teigiamas odos dūrio mėginys tiriamam vaistui.
- 3.2. Buvęs DRESS/DIHS sindromas, SJS/TEN, seruminė liga.
- 3.3. Nėštumas.
- 3.4. Pacientas ateityje nebevertos vaisto, galimai sukėlusio alerginę reakciją į vaistą.
- 3.5. Aktyvi gretutinė liga (pvz. nekontroliuojama astma, urtikarija, infekcija, sunkus alerginis rinitas)
- 3.6. Būklės, kurios gali daryti įtaką alerginės reakcijos gydymui (pvz. kardiovaskulinė liga ir β -blokatorių vartojimas).
- 3.7. Jei pacientui yra buvusi anafilaksija, dėl tyrimo atlikimo sprendžiama individualiai, įvertinus rizikos ir naudos santykį.

4. Pasiruošimas tyrimui

- 4.1. Provokaciniai mėginiai gali būti atliekami praėjus ne mažiau kaip 1 mėnesiui po buvusios alerginės reakcijos.
- 4.2. Pacientui ir/ar tėvams (globėjams) paaiškinama provokacinio mėginio esmė, tyrimo atlikimo tikslingumas, galimos mėginio metu organizmo reakcijos į vaistą. Tyrimas atliekamas gavus nors vieno iš tėvų (globėjų) raštišką sutikimą.
- 4.3. Reikėtų nutraukti medikamentus, kurie gali paveikti tyrimo rezultatą (antihistaminiai vaistai, gliukokortikosteroidai, trumpo veikimo β_2 -agonistai, ipratropiumo bromidas).
- 4.4. Vaistai, skirti ilgalaikiai astmos kontrolei, neturėtų būti nutraukiami prieš tyrimą.
- 4.5. Rekomenduojama prieš tyrimą 2-4 val. nevalgyti.
- 4.6. Rekomenduojama prieš tyrimą įvesti intraveninį kateterį, ypač jeigu yra vidutinė-didelė sunkios reakcijos rizika.

- 4.7. Astma sergantiems pacientams būtina prieš tyrimą atlikti plaučių funkcijos tyrimus.
- 4.8. Prieš tyrimą pamatuojami gyvybiniai rodikliai (AKS, ŠSD, SpO₂, KD).
- 4.9. Jeigu praeityje buvusi alerginė reakcija pasireiškė dusuliu, švokštimu ar kvėpavimo takų obstrukcija, prieš tyrimą atliekama spirometrija.
- 4.10. Gydytojas prieš provokaciją apskaičiuoja tyrimui reikalingas vaisto dozės, taip pat apskaičiuojamos vaistų dozės, reikalingos skubiai pagalbai suteikti, jei išsivystytų alerginė reakcija tyrimo metu.

5. Tyrimo atlikimo technika

- 5.1. Provokacinis mėginys atliekamas skyriaus procedūriniame kabinete arba paciento palatoje.
- 5.2. Provokacinio mėginio metu paruošiama individuali pacientui terapinė vaisto dozė (TD) pagal paciento svorį.
- 5.3. Mėginio pabaigoje negali būti viršyta maksimali kumuliacinė vaisto dozė.
- 5.4. Intervalo trukmę tarp vaisto dozių nustato gydytojas vaikų alergologas pagal anksčiau buvusios alerginės reakcijos tipą. Vaistas gali būti skiriamas kas 20 minučių ar net kas 1 savaitę, priklausomai nuo anksčiau buvusių klinikinių simptomų, jų atsiradimo laiko, nuo vaisto vartojimo pradžios ir įtariamų alerginės reakcijos į vaistą tipo.
- 5.5. Provokacinio mėginio su β -laktamų grupės antibiotikais metodika pateikiama 1 lentelėje.
- 5.6. Provokacinio mėginio su ne β -laktamų grupės antibiotikais metodika pateikiama 2 lentelėje.
- 5.7. Provokacinio mėginio su analgetikais metodika pateikiama 3 lentelėje.
- 5.8. Esant indikacijų, gali būti atliekamas mėginys su placebo.

1 lentelė. Provokacinio mėginio su β -laktamų grupės antibiotikais metodika vaikams pagal C.Caffarelli ir kt., 2018

PJRIV tipas	Provokacinio mėginio metodika
Greito tipo PJRIV, odos mėginiai neigiami	<ul style="list-style-type: none"> • Skiriama 1/10 TD, po to 2/10 ir 7/10 kas 30 min. • Buvus sunkiai reakcijai, pradedama nuo 1/100 ar net 1/1000 TD. • Pacientas stebimas bent 2 val. po paskutinės vaisto dozės.
Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą	<ul style="list-style-type: none"> • Dozė didinama palaipsniui kaip ir greito tipo reakcijos metu arba mėginys gali būti atliekamas su TD iš karto. • Pacientui duodama TD 1 k/d. 5-7 dienas.
Anafilaksija, odos mėginiai teigiami	Provokacinis mėginys neatliekamas, tikslinga desensibilizacija.

2 lentelė. Provokacinio mėginio su ne β -laktamų grupės antibiotikais metodika vaikams C.Caffarelli ir kt., 2018

PJRIV tipas	Provokacinio mėginio metodika
-------------	-------------------------------

Lengva urtikarija ar lengva kita odos reakcija	Mėginys atliekamas su TD iš karto.
Lengva-vidutinė dilgėlinė ar kitos odos reakcijos, kai odos mėginiai neigiami.	<ul style="list-style-type: none"> • Skiriama 1/10 TD, po to 2/10 ir 7/10. • Buvus sunkiai reakcijai pradama nuo 1/100 ar net 1/1000 TD. • Pacientas stebimas bent 1 val. po paskutinės vaisto dozės.
Anafilaksija, odos mėginiai teigiami	Provokacinis mėginys neatliekamas, tikslinga desensibilizacija.

3 lentelė. Provokacinio mėginio su anagetikais metodika vaikams C.Caffarelli ir kt., 2018

PJRIV tipas	Provokacinio mėginio metodika
Lengva greito tipo padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą	<ul style="list-style-type: none"> • Skiriama 1/10 TD, po to 2/10 ir 7/10 TD. • Dažniausiai pasirenkamas 30 min intervalas tarp dozių. • Pacientas stebimas bent 3 val. po paskutinės vaisto dozės.
Angioedema	<ul style="list-style-type: none"> • Skiriama 1/10 TD, po to 2/10 ir 7/10 TD. • Dažniausiai pasirenkamas 30 min intervalas tarp dozių. • Pacientas stebimas bent 6 val. po paskutinės vaisto dozės.
Dusulys, švokštimas	<ul style="list-style-type: none"> • Skiriama 1/10 TD, po to 2/10 ir 7/10 TD. • Dažniausiai pasirenkamas 30 min intervalas tarp dozių. • Prieš tyrimą, jo metu ir po tyrimo spirometrija atliekama kas 30 min.
Anafilaksija	<ul style="list-style-type: none"> • Dėl tyrimo atlikimo sprendžiama individualiai. • Pradedama nuo 1/100 ar net 1/1000 TD, priklausomai nuo reakcijos sunkumo.

6. Tyrimo vertinimas

6.1. Provokacinis mėginys laikomas teigiamu, jeigu mėginio metu atsiranda bet kuri vietinė ar sisteminė alerginė reakcija.

6.2. Galimos alerginės reakcijos:

6.2.1. Bėrimai odoje (eritema, makulopapulinis bėrimas, egzema, urtikarija)

6.2.2. Sunkios odos reakcijos (ūmiai generalizuotai egzanteminei pustuliozei, DRESS sindromui, SJS/TEN būdingi bėrimai)

6.2.3. Angioedema

6.2.4. Respiraciniai simptomai (nosies užgulimas, rinorėja, čiaudulys, nosies niežėjimas, dusulys, švokštimas, stridoras, balso užkimimas, tachipnėja)

6.2.5. Virškinimo sistemos simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas)

- 6.2.6. Kitas sistemas pažeidžianti alerginė reakcija: vaskulitas, seruminė liga, vaistų sukelta vilkligė
- 6.2.7. Anafilaksija
- 6.3. Išsivysčius alerginės reakcijos požymiams, provokacinis mėginys baigiamas. Pacientui nedelsiant skiriamas priešalerginis gydymas pagal atsiradusių simptomų tipą ir jų sunkumą.
- 6.4. Įvykus sistemeinei reakcijai ir paskyrus priešalerginį gydymą, paciento būklė monitoruojama, vertinant ŠSD, AKS, SpO₂, KD iki būklės pagerėjimo, alerginės reakcijos požymių išnykimo.
- 6.5. Įvykus anafilaksiniam šokui, pacientui skiriamas pradinis anafilaksijos gydymas pagal anafilaksijos gydymo protokolą. Pacientas skubiai transportuojamas į vaikų intensyviosios terapijos skyrių.
- 6.6. Jeigu reakcija išsivysto per 2 val. po paskutinės skirtos vaisto dozės – reakcija vertinama kaip greito tipo alerginė reakcija.
- 6.7. Jeigu reakcija išsivysto po daugiau negu 2 val. po paskutinės skirtos vaisto dozės – reakcija vertinama kaip lėto tipo alerginė reakcija.
- 6.8. Jeigu provokacinio mėginio metu išsivystę simptomai abejotini (pacientas išsako subjektyvius skundus – skundžiasi pilvo skausmu, stebimas nerimas, sujaudinimas ir kt.), galima tęsti mėginį arba atlikti atskirą provokacinį mėginį su placebo.
- 6.9. Jeigu provokacinio mėginio metu alerginė reakcija neišsivysto, mėginys laikomas neigiamu, paneigiama PJRIV.
- 7. Tyrimo dokumentavimas**
- 7.1. Pacientas tyrimui stacionarizuojamas į tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiančios ligoninės stacionarą, kuriame pildoma paciento ligos istorija.
- 7.2. Paciento bent vienas iš tėvų (globėjų) pasirašo sutikimo formą provokacinio mėginio atlikimui.
- 7.3. Provokacinio mėginio metu pildomas provokacinio mėginio protokolai.
- 7.4. Provokacinio mėginio metu išsivysčiusi alerginė reakcija dokumentuojama provokacinio mėginio protokole, ligos istorijoje bei stacionarinio ištyrimo išraše.

SUTIKIMAS ATLIKTI PROVOKACINIŲ MĖGINIŲ VAISTAMS

PACIENTO VARDAS, PAVARDĖ, IDENTIFIKACINIS NUMERIS

Provokacinis mėginys vaistams yra vienas iš pagrindinių tyrimų, padedančių nustatyti įvykusios alerginės reakcijos priežastį. Tyrimo metu patvirtinama arba paneigiama padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą. Tyrimo tikslas – nustatyti, ar jūsų vaikas gali ateityje naudoti vaistą, kuris galimai praeityje sukėlė padidėjusio jautrumo reakciją. Tyrimo metu jūsų vaikui skiriamas vaistas, pradėdamas nuo ypatingai mažos vaisto dozės. Vaisto dozė didinama iki gydymui reikalingos – maksimalios vaisto dozės. Tyrimo metu gali būti išprovokuotos alerginės reakcijos, todėl visą tyrimo laiką ir po jo stebima vaiko būklė, vertinami gyvybiniai rodikliai, o atsiradus net menkiausiems alerginės reakcijos požymiams, tyrimas nutraukiamas bei skiriamas gydymas reakcijai nuslopinti. Paciento stebėjimo taktika ir trukmė parenkama individualiai pagal anksčiau buvusios reakcijos tipą.

Tyrimo metu gali atsirasti šie alerginių reakcijų simptomai:

- Bėrimai odoje (odos paraudimas, egzema, dilgėlinė, niežtintys bėrimai)
- Kvėpavimo simptomai (nosies užgulimas, sloga, čiaudulys, nosies niežėjimas, dusulys, švokštimas, balso užkimimas, gerklų tinimas, padažnėjęs kvėpavimas)
- Akių perštėjimas, patinimas, paraudimas, niežulys, ašarojimas
- Virškinimo sistemos simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas)
- Anafilaksinis šokas (sąmonės praradimas, kraujospūdžio mažėjimas), kuris gali baigtis kvėpavimo ir širdies sustojimu
- Itin retais atvejais gali išsivystyti sunkios odą pažeidžiančios reakcijos

Jeigu tyrimo metu pasireikš alergijos simptomai, bus patvirtinama padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą. Ateityje šio vaisto nebus galima skirti. Išsivysčius alerginei reakcijai, jūsų vaikui nedelsiant bus skiriamas gydymas bei teikiama būtinoji medicinos pagalba.

Jeigu tyrimo metu jokių simptomų nepasireikš, bus paneigiama padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą. Tokiu atveju bus žinoma, kad ateityje vaistą naudoti yra saugu.

Pasirašydama(s) šią sutikimo formą, jūs esate supažindintas su galima tyrimo rizika, suprantate tyrimo naudą bei sutinkate, kad jūsų vaikui būtų atliekamas provokacinis mėginys vaistams.

Atsakingo asmens (vieno iš tėvų ar globėjų) vardas pavardė, atstovavimo pagrindas

Atsakingo asmens (vieno iš tėvų ar globėjų) parašas, pasirašymo data, laikas

Supažindinusio gydytojo vardas, pavardė, parašas

Protokolo Nr. 4, priedas 2.

PROVOKACINIO MĖGINIO PROTOKOLAS

Tyrimo atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos nr. _____

Paciento svoris _____

Vaisto pavadinimas _____ Terapinė vaisto dozė _____

- Pacientui alerginė reakcija buvo prieš > 1 mėn. laiko
- Pacientui įvestas intraveninis kateteris
- Yra buvusi anafilaksinė reakcija

Alerginės reakcijos gydymui reikalingos vaistų dozės pagal paciento svorį	
Vaistas	Dozė
Adrenalinas	
Gliukokortikosteroidas:	
Antihistaminiai vaistai:	

Būklės vertinimas prieš provokacinį mėginį

ŠSD	k/min	AKS	mmHg	SpO ₂	k/min	KD	k/min
Spirometrija (jei reikia):							

Provokacinys mėginys

Laikas	Skiriama TD dalis	Skiriama vaisto dozė	ŠSD (k/min)	AKS (mmHg)	SpO ₂ (%)	KD (k/min)	Reakcijos

Išvada: _____

Tyrimą atlikęs gydytojas _____ Slaugytoja _____

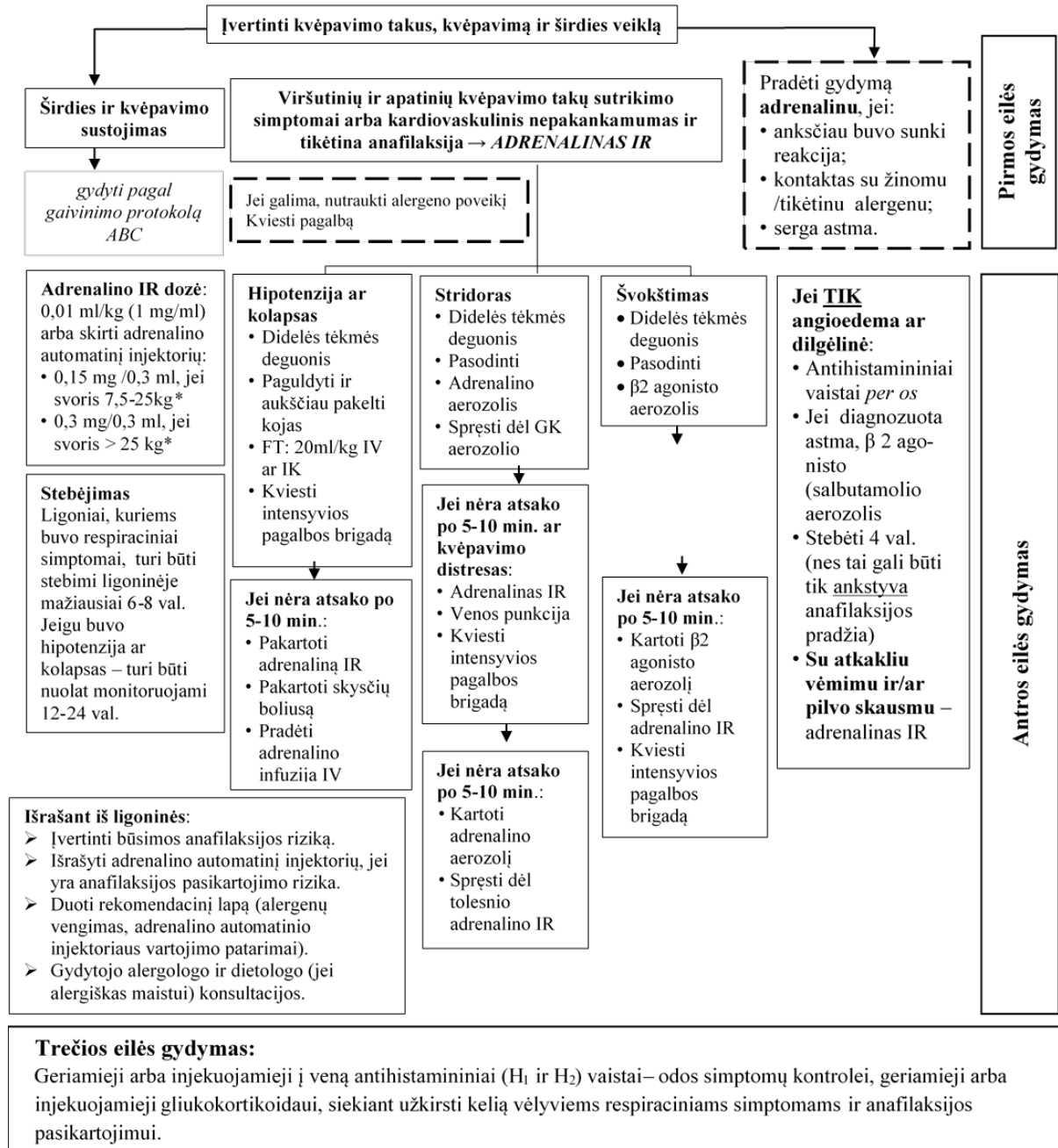
Spaudas, parašas

Vardas, pavardė, parašas

Protokolas Nr. 5.

Anafilaksijos gydymo protokolas

(adaptuota pagal 2014 m. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology)



*Epipen vaisto apraše rekomenduojama skirti 0,15 mg/0,3 ml – jei svoris 15-30 kg 0,3 mg/0,3 ml jei svoris >30 kg

Protokolas Nr. 6.

VAIKŲ IR PAAUGLIŲ, KURIEMS NUSTATYTA ALERGINĖ REAKCIJA Į VAISTĄ, DESENSIBILIZACIJOS ATLIKIMO PROTOKOLAS

I SKYRIUS

PROTOKOLO PASKIRTIS IR TAIKYMO SRITIS

Protokolas skirtas reglamentuoti vaikų desensibilizaciją, kai pacientui patvirtinta alerginė reakcija į vaistą. Protokolą rekomenduojama taikyti tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiančios ligoninės stacionare, kai vaikui nustatoma būtinybė taikyti gydymą alergiją sukėlusiu vaistu.

II SKYRIUS

SĄVOKOS IR SUTRUMPINIMAI

- AKS – arterinis kraujo spaudimas
- KD – kvėpavimo dažnis
- MMR – tymų-kiaulytės-raudonukės vakcina
- NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
- SpO₂ – kraujo įsotinimas deguonimi
- ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
- TD – terapinė vaisto dozė, apskaičiuota pagal vaiko svorį.

III SKYRIUS

ATSAKOMYBĖ

1. Indikacijos taikyti gydymą vaistu, atliekant desensibilizaciją, nustatomos konsiliumo metu, dalyvaujant gydančiam gydytojui, gydytojui vaikų alergologui bei kitiems gydytojams pagal klinikinę situaciją.
2. Gydytojas vaikų alergologas atsakingas už desensibilizacijos atlikimą, vaisto dozių skaičiavimą, procedūros dokumentavimą.
3. Slaugytoja atsakinga už desensibilizacijos procedūrai reikalingų priemonių parinkimą, skubios pagalbos priemonių buvimą patalpoje, kurioje atliekama procedūra, vaistų pacientui suleidimą į veną arba sugirdymą per burną.
4. Paciento stebėjimą atlieka gydytojas ir/ar jam asistuojanti slaugytoja, gebantys diagnozuoti ir gydyti alergines reakcijas vaikams.

IV SKYRIUS

DESENSIBILIZACIJOS PROCESO APRAŠYMAS

Desensibilizacija – tai procedūra, kurios metu per 4-12 val. sukeliama laikina tolerancija vaistui, trunkanti 3-4 vaisto gyvavimo pusperiodžius. Dauguma desensibilizacijos protokolų yra sukurti suaugusiems ir pritaikyti vaikams. Dažniausiai vaikams atliekama desensibilizacija penicilinų grupės antibiotikams, chemoterapijos vaistams, vakcinoms ir biologinės terapijos vaistams. Šiuo metu vaikams nėra patvirtintos schemos desensibilizacijai NVNU ir aspirinui atlikti.

1. Bendrosios nuostatos

- 1.1. Desensibilizacija atliekama tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiančios ligoninės stacionare.
- 1.2. Atliekant procedūrą netoliese turi būti visos priemonės, reikalingos suteikti skubią pagalbą, įvykus alerginei reakcijai į vaistą (adrenalinai, deguonis ir kt.).

- 1.3. Jeigu yra vidutinė ar didelė sunkios alerginės reakcijos rizika, turi būti galimybė skubiai transportuoti pacientą į vaikų intensyviosios terapijos skyrių.
- 1.4. Vaisto dozes, su kuriomis atliekama desensibilizacija, parenka gydytojas vaikų alergologas pagal parengtą protokolą.
- 1.5. Desensibilizacija gali būti atliekama skiriant vaistą į veną arba per burną.

2. Indikacijos

- 2.1. Vaikui yra nustatyta su IgE susijusi arba pseudoalerginė padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą ir:
 - 2.1.1. vaikas serga sunkiomis ir lėtinėmis infekcinėmis ligomis (ŽIV, tuberkuliozė, cistinė fibrozė);
 - 2.1.2. vaikas serga hematologine ar onkologine liga bei yra buvusi padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą;
 - 2.1.3. vaikas serga lėtine uždegimine liga, kurios gydymui reikalingi NVNU ar biologine terapija;
 - 2.1.4. Vaikas yra alergiškas vakcinoms.

3. Kontraindikacijos

- 3.1. Nustatyta lėtojo tipo (II, III ar IV tipo pagal Coombs ir Gell) alerginė reakcija į vaistą.

4. Pasiruošimas desensibilizacijai

- 4.1. Procedūros nauda ir rizika aptariama su paciento tėvais /globėjais. Desensibilizacija atliekama gavus vieno iš tėvų (globėjų) raštišką sutikimą.
- 4.2. Prieš atliekant desensibilizaciją gali būti taikoma premedikacija antihistamininiais vaistais (H₁ ir H₂), gliukokortikosteroidais, montelukastu. Dėl premedikacijos poreikio gydytojas vaikų alergologas sprendžia individualiai.
- 4.3. Prieš tyrimą pamatuojami gyvybiniai rodikliai (AKS, ŠSD, SpO₂, KD).
- 4.4. Dėl spirometrijos poreikio gydytojas vaikų alergologas sprendžia individualiai.
- 4.5. Gydytojas, atliksiantis desensibilizaciją, apskaičiuoja reikalingas desensibilizacijai vaisto dozes, taip pat vaistų dozes, reikalingas skubiai pagalbai suteikti, išsivysčius alerginei reakcijai.

5. Desensibilizacijos atlikimo technika

- 5.1. Desensibilizacija atliekama paciento palatoje arba procedūriniame kabinete.
- 5.2. Desensibilizacijos pabaigoje negali būti viršyta maksimali kumuliacinė vaisto dozė.
- 5.3. Vaistas skiriamas pagal jo vartojimo formą – per burną arba į veną.
- 5.4. Desensibilizacija atliekama, pradedant nuo 1/100 – 1/1000 TD, dozė didinama kas 15-20 min pagal schemą, pateiktą protokole, priklausomai nuo vaistų grupės. Desensibilizacijos schemų pavyzdžiai pateikti 1,2 lentelėse.
- 5.5. Jeigu pacientui yra buvusi anafilaksinė reakcija į vaistą, pradedama nuo 1/10 000 TD.
- 5.6. Šiuo metu literatūroje yra aprašyta desensibilizacija biologinei terapijai naudojant tik rituksimabą ir infliksimabą. Naudojamos įvairios šių medikamentų skyrimo schemas, TD dalijant į 12-16 žingsnių, dozė didinant kas 15-20 minučių (3 lentelė).
- 5.7. Desensibilizacija su vakcinomis galima tik esant alergijai tymų-kiaulytės-raudonukės (MMR) vakcinai ir vakcinai nuo stabligės.

- 5.8. Desensibilizacija MMR vakcina atliekama suleidus 0,05 ml vakcinės tirpalo, praskiedus iki 1:100, po to 0,05 ml vakcinės tirpalo paskiedus iki 1:10, po to 0,05 ml neskiestos vakcinės. Vėliau vakcinės kiekis palaipsniui didinamas kol pasiekama 0,5 ml dozė.
- 5.9. Desensibilizaciją stabiligės vakcina atliekama, vakcinės dozę padalijant į 9 dalis didėjančia dozuote, ir skiriama palaipsniui.
- 5.10. Visos procedūros metu monitoruojama paciento būklė, gyvybiniai rodikliai, vertinama, ar neatsiranda alerginės reakcijos požymių.
- 5.11. Desensibilizacija laikoma įvykusia, jeigu didinant dozę iki kumuliacinės – terapinės vaisto dozės, neįvyksta alerginė reakcija ir pacientui pavyksta sėkmingai skirti gydymą vaistu.
- 5.12. Jeigu išsivysto padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą procedūra gali būti stabdoma ir tęsiama pašalinus reakcijos simptomus arba gali būti ilginami vaisto skyrimo intervalai. Tokiu atveju gydytojas vaikų alergologas sprendžia individualiai.
- 5.13. Procedūros metu išsivysčius gyvybei pavojingai reakcijai, desensibilizacija nutraukiama. Pacientas skubiai transportuojamas į vaikų intensyviosios terapijos skyrių.

6. Desensibilizacijos dokumentavimas

- 6.1. Desensibilizacija atliekama tik stacionare, jos metu pildoma paciento ligos istorija, atžymint svarbiausius procedūros duomenis.
- 6.2. Paciento vienas iš tėvų (globėjų) pasirašo sutikimo formą desensibilizacijai atlikti.
- 6.3. Desensibilizacijos metu pildomas desensibilizacijos protokolas.

1 lentelė. Desensibilizacijos penicilinui schemos pavyzdys pagal L. Diafero ir kt., 2019

Žingsnis	Peroraliai				Parenteraliai			
	Penicilino konc. (mg/ml)	Kiekis (ml)	Dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)	Penicilino konc. (mg/ml)	Greitis (ml/h)	Dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)
1	0,5	0,1	0,05	0,05	0,01	6	0,015	0,015
2	0,5	0,2	0,1	0,15	0,01	12	0,03	0,045
3	0,5	0,4	0,2	0,35	0,01	24	0,06	0,105
4	0,5	0,8	0,4	0,75	0,01	50	0,125	0,23
5	0,5	1,6	0,8	1,55	0,1	10	0,25	0,48
6	0,5	3,2	1,6	3,15	0,1	20	0,5	1,0
7	0,5	6,4	3,2	6,35	0,1	40	1,0	2,0
8	5,0	1,2	6,0	12,35	0,1	80	2,0	4,0
9	5,0	2,4	12,0	24,35	0,1	160	4,0	8,0
10	5,0	5,0	25,0	49,35	10,0	3	7,5	15,0
11	50,0	1,0	50,0	100,0	10,0	6	15,0	30,0
12	50,0	2,0	100,0	200,0	10,0	12	30,0	60,0
13	50,0	4,0	200,0	400,0	10,0	25	62,5	123,0
14	50,0	8,0	400,0	800,0	10,0	50	125,0	250,0
15					10,0	100	250,0	500,0
16					10,0	200	500,0	1000,0

2 lentelė. Desensibilizacijos karboplatinai pavyzdys pagal Rodríguez Del Río P ir kt., 2018

Laikas (min)	TD dalis	Greitis (ml/val)
15	1:100	2
15	1:100	5
15	1:100	10
15	1:100	20
15	1:10	5
15	1:10	10
15	1:10	20
15	1:10	40
15	1	10
15	1	20
15	1	40
15	1	80
Tešama iki pilnos vaisto dozės sulašėjimo		80

3.lentelė. Desensibilizacijos rituksimabui schemos pavyzdys, TD 206 mg. Pagal F.Mori ir kt., 2020

	Tūris (ml)	Vaisto kiekis (mg)		Vaisto koncentracija tirpale (mg/ml)		
Tirpalas 1	250	2,06		0,008		
Tirpalas 2	250	20,6		0,082		
Tirpalas 3	250	205,189		0,821		
Žingsnis	Tirpalas	Greitis (ml/val)	Greitis (mg/kg/val)	Laikas (min)	Dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)
1	1	1	0,0006	15	0,0021	0,0021
2	1	2,5	0,002	15	0,0052	0,0073
3	1	5	0,003	15	0,0103	0,0176
4	1	10	0,006	15	0,0206	0,0382
5	2	2,5	0,02	15	0,0515	0,0897
6	2	5	0,03	15	0,103	0,1927
7	2	10	0,07	15	0,206	0,3987
8	2	20	0,1	15	0,412	0,8107
9	3	5	0,3	15	1,0259	1,8366
10	3	10	0,7	15	2,0519	3,8885
11	3	20	1,3	15	4,1038	7,9923
12	3	30	2	482,5	198,0078	206,0001

SUTIKIMAS ATLIKI DESENSIBILIZACIJĄ VAISTAMS

PACIENTO VARDAS, PAVARDĖ, IDENTIFIKACINIS NUMERIS

Desensibilizacija - tai procedūra, kurios metu per 4-12 val. sukeliama laikina tolerancija vaistui. Tai yra vienintelis būdas, leidžiantis taikyti gydymą medikamentais, kuriems nustatyta, kad jūsų vaikas yra alergiškas. Desensibilizacijos tikslas – palaipsniui nujautrinti organizmą, kad skiriant gydymą vaistu, nekiltų alerginė reakcija. Desensibilizacija atliekama tik tuo atveju, kai gydymas vaistu, kuriam jūsų vaikas alergiškas, yra gyvybiškai būtinas. Procedūros metu jūsų vaikui skiriamas vaistas, pradedant nuo ypatingai mažos vaisto dozės, palaipsniui ją didinant ir stebint vaiko būklę, vertinant, ar nesivysto alerginės reakcijos požymiai. Vaisto dozė didinama iki gydymui reikalingos – maksimalios vaisto dozės. Procedūros metu gali būti išprovokuotos alerginės reakcijos, todėl visą procedūros laiką ir po jos stebima vaiko būklė, vertinami gyvybiniai rodikliai, o atsiradus net menkiausiems alerginės reakcijos požymiams, procedūra nutraukiama bei skiriamas gydymas reakcijai nuslopinti.

Procedūros metu gali atsirasti šie alerginių reakcijų simptomai:

- Bėrimai odoje (odos paraudimas, egzema, dilgėlinė, niežtintys bėrimai)
- Respiraciniai simptomai (nosies užgulimas, sloga, čiaudulys, nosies niežėjimas, dusulys, švokštimas, balso užkimimas, gerklų tinimas, padažnėjęs kvėpavimas)
- Akių peršėjimas, patinimas, paraudimas, niežulys, ašarojimas
- Virškinimo sistemos simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas)
- Anafilaksinis šokas (sąmonės praradimas, kraujospūdžio mažėjimas), kuris gali baigtis kvėpavimo ir širdies sustojimu.

Išsivysčius alerginei reakcijai, jūsų vaikui nedelsiant bus skiriamas gydymas bei teikiama būtinoji medicinos pagalba.

Pasirašydama(s) šią sutikimo formą, jūs esate supažindinta(s) su galima procedūros rizika, suprantate procedūros naudą bei sutinkate, kad jūsų vaikui būtų atliekama desensibilizacija vaistui.

Atsakingo asmens (vieno iš tėvų ar globėjų) vardas pavardė, atstovavimo pagrindas

Atsakingo asmens (vieno iš tėvų ar globėjų) parašas, pasirašymo data, laikas

Supažindinusio gydytojo vardas, pavardė, parašas

Protokolo Nr. 6., priedas 1. 1.

DESENSIBILIZACIJOS ANTIBIOTIKAMS PROTOKOLAS

Procedūros atlikimo data _____

Paciento vārds, pavardē _____

Gimimo data _____

Ligos istorijas Nr. _____

Pagrindinē liga _____

Paciento svoris _____

Vaisto pavadinimas _____ Terapinė vaisto dozē _____

Alerģinēs reakcijas gydymui reikalingos vaistų dozēs pagal paciento svorį	
Vaistas	Dozē
Adrenalinas	
Gliukokortikosteroidas:	
Antihistaminiai vaistai:	

Būklēs vertinimas prieš desensibilizacijā

ŠSD	k/min	AKS	mmHg	SpO₂	k/min	KD	k/min
Spirometrija (jei reikia):							

- Paciento tėvai (globėjai) sutinka atlikti desensibilizacijā
- Pacientui yra buvusi anafilaksinē reakcija į vaistā
- Pacientui įvestas intraveninis kateteris
- Skirta premedikacija: _____

(įrašyti)

Desensibilizacija antibiotikui

Dozė didinama kas 15-20 min.

Laikas	Vaisto konc. (mg/ml)	Kiekis arba greitis (ml arba ml/val)	Dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)	ŠSD (k/min)	AKS (mmHg)	SpO ₂ (%)	KD (k/min)	Reakcijos

Komentarai: _____

Desensibilizaciją atlikęs gydytojas _____
Spaudas, parašas

Desensibilizaciją atlikusi slaugytoja _____
Vardas, pavardė, parašas

Protokolo Nr. 6., priedas 1. 2.

DESENSIBILIZACIJOS CHEMOTERAPIJAI PROTOKOLAS

Procedūros atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos Nr. _____

Pagrindinė liga _____

Paciento svoris ir kūno paviršiaus plotas _____

Vaisto pavadinimas _____ Terapinė vaisto dozė _____

Alerginės reakcijos gydymui reikalingos vaistų dozės pagal paciento svorį	
Vaistas	Dozė
Adrenalinas	
Gliukokortikosteroidas:	
Antihistaminiai vaistai:	

- Paciento tėvai (globėjai) sutinka atlikti desensibilizaciją
- Pacientui yra buvusi anafilaksinė reakcija į vaistą
- Pacientui įvestas intraveninis kateteris
- Skirta premedikacija: _____

(įrašyti)

Būklės vertinimas prieš desensibilizaciją

ŠSD	k/min	AKS	mmHg	SpO ₂	k/min	KD	k/min
Spirometrija (jei reikia):							

Desensibilizacija chemoterapijai

Dozė didinama kas 15 min., didinant vaisto lašinimo greitį

Laikas	Vaisto konc. (mg/ml)	Greitis (ml/val)	Dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)	ŠSD (k/min)	AKS (mmHg)	SpO ₂ (%)	KD (k/min)	Reakcijos

Komentarai: _____

Desensibilizaciją atlikęs gydytojas _____
Spaudas, parašas

Desensibilizaciją atlikusi slaugytoja _____
Vardas, pavardė, parašas

Protokolo Nr. 6., priedas 1. 3.

DESENSIBILIZACIJOS BIOLOGINEI TERAPIJAI PROTOKOLAS

Procedūros atlikimo data _____

Paciento vardas, pavardė _____

Gimimo data _____

Ligos istorijos Nr. _____

Pagrindinė liga _____

Paciento svoris _____

Vaisto pavadinimas _____ Terapinė vaisto dozė _____

Alerginės reakcijos gydymui reikalingos vaistų dozės pagal paciento svorį	
Vaistas	Dozė
Adrenalinas	
Gliukokortikosteroidas:	
Antihistaminiai vaistai:	

- Paciento tėvai (globėjai) sutinka atlikti desensibilizaciją
- Pacientui yra buvusi anafilaksinė reakcija į vaistą
- Pacientui įvestas intraveninis kateteris
- Skirta premedikacija: _____

(įrašyti)

Būklės vertinimas prieš desensibilizaciją

ŠSD	k/min	AKS	mmHg	SpO ₂	k/min	KD	k/min
Spirometrija (jei reikia):							

Protokolas Nr. 6., priedas 1.4.

Desensibilizacija biologinei terapijai

Tirpalai:

	Tūris (ml)	Vaisto kiekis (mg)	Vaisto koncentracija tirpale (mg/ml)
Tirpalas 1			
Tirpalas 2			
Tirpalas 3			

Dozė didinama kas 15 min., didinant vaisto lašavimo greitį

Laikas	Tirpalas	Greitis (ml/val)	Dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)	ŠSD (k/min)	AKS (mmHg)	SpO ₂ (%)	KD (k/min)	Reakcijos

Komentarai: _____

Desensibilizaciją atlikęs gydytojas _____
Spaudas, parašas

Desensibilizaciją atlikusi slaugytoja _____
Vardas, pavardė, parašas

Protokolas Nr.6., priedas 1.5.

DESENSIBILIZACIJOS VAKCINAI PROTOKOLAS

Procedūros atlikimo data _____

Paciento vārds, pavardē _____

Gimimo data _____

Ligos istorijas Nr. _____

Desensibilizācija bus atliekama:

- MMR vakcīna Stabīgēs vakcīna

Alerģinēs reakcijas gydymui reikalingos vaistū dozēs pagal paciento svorj	
Vaistas	Dozē
Adrenalinas	
Gliukokortikosteroidas:	
Antihistaminiai vaistai:	

- Paciento tėvai (globėjai) sutinka atlikti desensibilizacijā
 Pacientui yra buvusi anafilaksinē reakcija j vaistā
 Pacientui įvestas intraveninis kateteris
 Skirta premedikacija: _____

(įrašyti)

Būklēs vertinimas prieš desensibilizacijā

ŠSD	k/min	AKS	mmHg	SpO₂	k/min	KD	k/min
Spirometrija (jei reikia):							

Desensibilizacija vakcinai

Dozė didinama kas 15-20 min.

Laikas	Vakcinos tirpalo kiekis (ml)	Skiedimas (1:100, 1:10, neskiesta)	Kumuliacinė dozė (ml)	ŠSD (k/min)	AKS (mmHg)	SpO ₂ (%)	KD (k/min)	Reakcijos

Komentarai: _____

Desensibilizaciją atlikęs gydytojas _____
Spaudas, parašas

Desensibilizaciją atlikusi slaugytoja _____
Vardas, pavardė, parašas

6. Įvadas

Ne visada klinikinėje praktikoje naudojami vaistai turi tik teigiamų efektų. Kartais įvyksta nepageidaujamų reakcijų, iš kurių vienos dažniausių yra PJRIV. Iš jų tik dalis bus alerginių reakcijų, kitas sukels vaisto netolerancija, pseudoalerginės ar idiosinkrazinės reakcijos, kurias vien tik iš klinikinių simptomų atskirti būtų sudėtinga. Nepatikslinus diagnozės, neįmanoma teikti pagrįstų rekomendacijų vaistų nutraukimui, alternatyvių medžiagų siūlymui ar numatyti kitus gydymo ir profilaktikos būdus.

Šių metodinių rekomendacijų tikslas - supažindinti vaikų alergologus bei kitus gydytojus, teikiančius sveikatos priežiūros paslaugas vaikams, su alergijos vaistams diagnostikos ir gydymo ypatumais bei pagerinti vaikų, kuriems įvyko PJRIV, specializuotą ištyrimą ir optimalios jiems pagalbos suteikimą.

Metodikose pateikta daug svarbiausių ir naujai adaptuotų diagnostikos bei gydymo algoritmų, anketų, atsižvelgiant į naujausius tyrimų duomenis bei įrodymais grįstas rekomendacijas.

7. Ligos apibrėžimas

Padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą – tai nenuspėjama, žalinga, nesusijusi su vaisto farmakologiniu veikimu nepageidaujama B tipo organizmo reakcija į vaistą, kai vartojant įprastą efektyvią vaisto dozę, atsiranda simptomų, kliniškai panašių į alergiją. Reakcija įvyksta dėl imuninio ar kitokio vaisto poveikio ir gali pasireikšti anafilaksija, bėrimais, virškinamojo trakto, kvėpavimo takų ar kitų organų patologiniais simptomais.

8. Paplitimas

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą, tarp jų ir padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) dažnis vaikams yra mažesnis negu suaugusiems. Įvairių autorių duomenimis 4-10% visų nepageidaujamų reakcijų į vaistą vaikams sudaro PJR, tačiau atlikus nuoseklų pacientų ištyrimą šių reakcijų dažnis skaičiuojamas tik iki 1,1%.

Vaikams PJR dažniausiai pasireiškia beta laktaminiams antibiotikams (1,7-12% atvejų) : penicilinui, amoksicilinui, amoksicilino ir klavulaninės rūgšties junginiui. Padidėjusio jautrumo reakcijos cefalosporinų grupės antibiotikams yra retesnės ir dažnai siejamos su kryžmine reakcija. Vis dėlto, vartojant III kartos cefalosporinų grupės antibiotikus, kryžminės PJR nustatomos retai. PJR makrolidams vaikams nustatomos iki 3% atvejų, dažniausiai – klaritromicinui.

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos bendroje populiacijoje nustatomos 0,6-5,7% atvejų, tačiau tikslus dažnis vaikams yra nežinomas.

Pastebima, kad tai antra pagal dažnį vaistų grupė, sukelianti PJR vaikams. NVNU vaikams dažniausiai sukelia medikamentinę anafilaksiją (40% atvejų), kartais išprovokuoja astmos paūmėjimą, bronchų spazmą. Dažniausiai stebėta anafilaksinė reakcija į ibuprofeną (46,6%), rečiau paracetamolį (26,7%) ir ketoprofeną (20%). Beta laktaminių antibiotikų sukelta anafilaksinė reakcija sudaro apie 13% visų medikamentinės anafilaksijos atvejų vaikams.

Anafilaksija taip pat yra dažniausia padidėjusio jautrumo reakcija, atsirandanti vaikams anestezijos metu. Mokslinių tyrimų metu nustatyta, kad tokios reakcijos dažniau įvyksta vaikams su įvairiomis įgimtomis malformacijomis, patyrusiems ne vieną anesteziją. Dažniausios priežastys – miorelaksantai ir lateksas, kurie anafilaksiją sukelia 1 iš 2100 – 7741 vaikams taikytų anestezijų. PJR vakcinoms vaikams nustatomos retai, 1 iš 50 000 – 1 000 000 paskiepytų vaikų. Dažniausiai greitą PJR sukelia kokliušo-difterijos stabligės (DTaP) vakcina (1 iš 50 000 iš paskiepytų DTaP vakcina). Bendrai stebimas vakcinų sukeltos anafilaksijos dažnis – 1,45 iš 100 000 paskiepytų vaikų.

Biologinės terapijos vaistai dar rečiau sukelia PJR vaikams, tačiau didelių imčių tyrimų nėra. Įvykusios PJR dažnai siejamos su vaisto sudedamosiomis dalimis – manitolium, polisorbata ir lateksu. Daugiausiai reakcijų nustatyta vartojant adalimumabą (15% vaikų, sirgusių juveniliniu idiopatinu artritu), infilksimabą (10% vaikų), pavienės padidėjusio jautrumo reakcijos stebėtos vartojant rituksimabą, mepolizumabą, omalizumabą.

9. Etiologija

PJRĮV gali sukelti bet kurio vaisto veiklioji medžiaga ir/ar jo sudedamosios dalys (konservantai, antioksidantai, stabilizuojančios savybes turinčios medžiagos), taip pat vaisto metabolitai.

Kai kurie vaistai, pvz., hormonai, fermentai, serumai, baltymų pakaitalai yra didelio molekulinio svorio ir alergines reakcijas sukelia tiesiogiai – kaip tikrieji alergenai. Daugelis vaistų (antibakteriniai vaistai, miorelaksantai, prieštraukuliniai vaistai; kt.) yra mažo molekulinio svorio haptentai, t. y. potencialūs alergenai. Tikraisiais alergenais haptentai virsta organizme, susijungę kovalentinėmis jungtimis su didesnio molekulinio svorio serumo arba ląstelių baltymais. Šie junginiai gali sukelti imuninį atsaką.

Kartais alerginė reakcija gali kilti dėl vaisto ir infekcijos sukėlėjo sąveikos. Vakcinose esantys mikrobu antigenai retai kada sukelia PJR, dažniau už tai atsakingos vakcinų sudedamosios dalys (stabilizatoriai, adjuvantai, konservantai).

Pavojingiausias mirtinas reakcijas dėl anafilaksijos dažniausiai sukelia miorelaksantai bendrosios anestezijos metu arba penicilinas, taip pat rentgenokontrastinės medžiagos.

10. Patogenezė

Įvairūs vaistai gali sukelti alergines ir nealergines PJRĮV. Alerginės PJRĮV visada turi imuninį pagrindą ir gali reikštos visais Coombs ir Gell aprašytais reakcijų mechanizmais (Priedas Nr. 1). Su IgE susijusios reakcijos dar kitaip vadinamos I arba greito tipo reakcijomis. Vėlyvas arba lėto tipo alergines reakcijas lemia:

- 1) citotoksinės/citolizinės reakcijos, kai vyksta sąveika tarp imunoglobulino M (IgM), imunoglobulino G (IgG) bei komplemento ir alergeno, susijusio su ląstelės membrana (pvz. imuninė hemolizinė anemija, trombocitopenija);
- 2) imuninių kompleksų reakcijos (pvz. seruminė liga, vaistų sukelta vilkligė);
- 3) su T-ląstelėmis susijusios reakcijos (DRESS, SJS/TEN)

Labiausiai paplitusios yra IgE ir T limfocitų sukeltos reakcijos.

Nealerginės PJRĮV yra heterogeninės, jose nedalyvauja imuniniai mechanizmai, todėl dažnai jos vadinamos pseudoalerginėmis reakcijomis. Nealerginių PJR metu vaistai veikia kaip neimunologiniai stimulai ir tiesiogiai arba per MRGPRX2 receptorių stimuliuoja efektorines ląsteles bei sukelia mediatorių išsiskyrimą, taip pat gali skatinti arachidono rūgšties metabolizmą ir leukotrienų sintezę (NVNU), aktyvuoti komplemento sistemą, sukelti bradikinino akumuliaciją. Kartais galimas tiesioginis kai kurių vaistų poveikis bronchų lygiųjų raumenų spazmui (pvz, beta blokatoriai). Visais atvejais mediatorių sukelti klinikiniai simptomai yra panašūs į anafilaksiją ar kitas greito tipo reakcijas, kurias sunku diferencijuoti.

11. Rizikos veiksniai

- Genetinis polinkis: žmogaus leukocitų antigenų (HLA) genotipai yra intensyviai tiriama, ieškant asociacijų su kai kuriomis lėto tipo PJRĮV. Duomenys tarp įvairių tautų ir rasių populiacijų yra skirtingi. Pagrindinės nustatytos sąsajos:
 - HLA-B*5701 ir HLA-A*3101 siejami su hiperergijos vaistams sindromu (DIHS/DRESS sindromu) ir makulopapuliniu bėrimu įvykus PJRĮV. Taip pat aptiktas stiprus ryšys tarp HLA-B*5701 ir abakaviro sukeltų sunkaus laipsnio PJR vaikams bei suaugusiems.
 - HLA-B*1502 alelio turėtojams dažniau pasireiškia Stevens-Džonsono sindromas (SJS) ir toksinė epidemio nekrolizė (TEN), ypač vartojant karbamazepiną.

- HLA-B*5801 alelis siejamas su PJR, vartojant alopurinolį.
- Amžius: padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau nustatomos iki 1 metų amžiaus kūdikiams ir >11 metų amžiaus vaikams.
- Atopija: įsijautrinimas kai kuriems kitiems alergenams gali nulemti sunkesnes PJRĮV vaikams, jiems taip pat dažniau nustatomos padidėjusio jautrumo reakcijos į NVNU.
- Per didelis vaistų kiekis vienu metu/vaistų sąveika: pavyzdžiui vartojami antibiotikai, gali nulemti didesnę riziką PJR į miorelaksantus, ypač atakuriumą.
- Ilgas ir dažnas vaistų vartojimas bei jų vartojimo būdas, dažnai operuojami vaikai.
- Organizmo imuninės sistemos būklė.
- Infekcijos: šeštasis žmogaus herpes virusas (HHV-6) didina riziką DRESS sindromo išsivystymui, citomegalo viruso (CMV) ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukeltos infekcijos – PJRĮV atsiradimui, EBV sukelta infekcine mononukleoze didina bėrimų riziką, infekcijos gydymui paskyrus aminopenicilinus, *M. pneumonia* infekcija gali sukelti daugiaformę eritemą, atipinės eigos SJS sindromą.

12. Klasifikacija

Visos padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą, priskiriamos B tipo vaistų sukeltoms nepageidaujamoms reakcijoms, kurios pagal PSO skirstomos į šešias žemiau nurodytas grupes:

- A (*angl. Augmented*) tipo reakcijos – nuspėjamos, priklauso nuo dozės ir išsivysto dėl perdozavimo ar farmakologinio vaisto veikimo.
- B (*angl. Bizarre*) tipo reakcijos – 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 – nesėkmingas gydymas.

Šiuo metu vieningos PJRĮV klasifikacijos nėra ir nei viena jų nėra ideali.

Dažniausiai padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą klasifikuojamos (Priedas Nr. 2):

- Pagal laiką nuo paskutinės vaisto dozės ir reakcijos atsiradimo:
 - Greito tipo reakcijos – dažniausiai atsiranda per 1 val. po vaisto vartojimo;
 - Lėto tipo reakcijos – pasireiškia vėliau negu po 1 val. nuo pirmos vaisto dozės.

- Pagal imuninį mechanizmą :
 - I tipo reakcijos – greito tipo reakcijos (<1 val.), susijusios su IgE, bazofilų bei putliųjų ląstelių aktyvacija;
 - II tipo – lėto tipo reakcijos (1-14 d.), sukeltos IgG ir susijusios su citotoksinėmis reakcijomis;
 - III tipo – lėto tipo reakcijos (2-14 d.), sukeltos IgG, jų metu susidaro imuniniai kompleksai ir aktyvinama komplemento sistema;
 - IV tipo – lėto tipo reakcijos (2 - >20d.) susijusios su T ląstelėmis.
- Pagal vaisto, sukėlusio padidėjusio jautrumo reakciją, tipą:
 - NVNU sukeltos reakcijos – kvėpavimo sistemą ir/ar odą pažeidžiančios, dažniausiai, ne alerginės PJRIV;
 - Vaistų nuo epilepsijos sukeltos reakcijos – SJS/TEN, DIHS/DRESS sindromas. Dažniausiai šios reakcijos įvardijamos kaip p-i reakcijos ir yra susijusios su tam tikru HLA aleliu organizme;
 - Biologinių vaistų sukeltos reakcijos – ūmios reakcijos, atsirandančios intraveninės infuzijos metu, skiriant biologinę terapiją.
- Pagal reakcijos veikimo būdą į imunines/uždegimines ląsteles:
 - Alerginės reakcijos – apimančios tiek greitąsias (su IgE ir putliųjų ląstelių bei bazofilų aktyvacija susijusias), tiek lėtąsias (su T-ląstelėmis susijusias) reakcijas. Pats vaistas ar jo metabolitas negali sukelti alerginės reakcijos, ją sukelia hapteno (nevisaverčio antigeno) ir baltymo kompleksas.
 - p-i reakcijos – reakcijos, kurių metu vaistas prisijungia prie imuninių receptorių (tokių kaip HLA ar T-ląstelių receptorių), neveikia kaip antigenas ar antigeną pakeičiantis peptidas, tačiau sukelia kitokią negu tikėtasi (angl. *off-target*) reakciją. Vaistas sukelia lėto tipo reakcijas, kurios pasireiškia kai vaisto paveiktos T-ląstelės patenka į audinius. Tokios reakcijos vyksta SJS, TEN, DRESS sindromo metu.
 - Pseudoalerginės reakcijos – reakcijos, kurių metu nedalyvaujant imuniniams mechanizms, sukliamas kvėpavimo sistemos ir/ar odos pažeidimas, kartais net ir anafilaksija. Tokias reakcijas dažniausiai sukelia aspirinas ir NVNU.

13. Klinikiniai simptomai:

Ūminės PJRĮV dažniausiai atsiranda mažiau nei per 1 val. nuo vaisto vartojimo, kartais būna žaibinės eigos, gali atsirasti net ir pirmą kartą pavartojus vaistą. Joms būdinga:

- 1) Anafilaksija, sunkus kelių sistemų pažeidimas: eritema, dilgėlinė ar angioedema, ir hipotenzija ir/ar bronchų spazmas, kiti vidaus organų pažeidimo simptomai;
- 2) Dilgėlinė arba angioedema be sisteminių reakcijų;
- 3) Astmos paūmėjimas (pvz. po NVNU vartojimo)

Vėlyvos, lėto tipo PJRĮV atsiranda po kelių dienų ar net savaitių po pirmos vaisto dozės arba per 3 paras po antros vaisto ekspozicijos. Joms būdingi:

- 1) Odos bėrimai be vidaus organų pažeidimo (dažniausiai po 6-10 dienų):
 - makulopapulinė egzantema: įvairaus intensyvumo, išplitęs abipus, dažniausiai niežtintis makulopapulinis bėrimas, kuriam plintant, gali atsirasti karščiavimas, pūslės, gleivinių pažaida, limfadenopatija, veido eritema ir edema.
 - vėlyva dilgėlinė
 - lokalizuota eritema ar kitas fiksuotas odos uždegimas/bėrimas
 - kai kada multiforminė eritema, ypač kartu su infekcija, foto reakcijos, vaskulitai.
- 2) Sunkios odos reakcijos su vidaus organų pažeidimu:
 - SJS/TEN dažniausiai pasireiškia po 7-14 dienų ir dėl daugelio klinikinių panašumų laikomi skirtingomis tos pačios ligos atmainomis. Abiems sindromams būdinga:
 - labai sunkūs, skausmingi pūsliniai odos ir gleivinių pažeidimai, atsirandantys rausvų arba purpurinių dėmių vietoje ir kuriems būdinga odos paviršinio sluoksnio (epidermio) bei gleivinės epitelio nekrolizė.
 - prodrominis karščiavimo periodas, skausmingas odos paraudimas, kelias vietas apimanti gleivinių pažaida (burnos, akių genitalijų), įvairios komplikacijos, didelis mirštamumas.
 - SJS sindromui būdinga lengvesnė ligonio būklė, kai bėrimai pažeidžiama 10 - 30 proc. kūno paviršiaus, o gleivinės - daugiau kaip 90 proc. ligonių, ir dažniausiai dviejose ir daugiau skirtingų vietų (akių, burnos ir genitalijų).
 - TEN – sunkiausia ligos forma, kuriai būdinga labai sunki ligonio būklė ir daugiau kaip 30 proc. kūno paviršiaus apimantis odos pažeidimas. Gleivinės pažeidžiamos beveik 100 proc. ligonių.
 - DRESS/DIHS dažniausiai pasireiškia po 14 dienų (2-6 savaitės). Būdinga:

- plačiai išplitęs rausvas makulopapulinis bėrimas, karščiavimas, limfadenopatija, kepenų funkcijos sutrikimai (80 proc.) ir eozinofilija kraujyje;
 - bėrimas apima >50 proc. kūno paviršiaus ploto;
 - gali būti eritroderma, veido, galūnių edema ir kitų vidaus organų pažeidimai;
 - retai gleivinių pažeidimai, erozijų nebūna.
- AGEP - išplitęs pustulinis bėrimas paraudusios odos fone dažniausiai pasireiškiantis praėjus 3-5 d. po pirmos vaisto dozės ir daugiau nei po valandos nuo paskutinės vaisto dozės. AGEP būdinga:
 - karščiavimas, edema, paraudęs kiek patinęs veidas, bėrimai pažastyse, kakle, plintantys galūnių, liemens link, tačiau bendra būklė – ne būtinai sunki;
 - penktadaliui pacientų pažeidžiama burnos gleivinė;
 - kraujyje – neutrofilija, eozinofilija, leukocitozė, hipokalcemija.

Pastaba. Šis sąrašas aprašo bendrus ir svarbius vaistų nepageidaujamus poveikius, bet galimos ir kitos alerginės reakcijos.

14. Diagnostika

PJRĮV pirmiausiai įtaria tėvai ir/ar bet kuris sveikatos priežiūros specialistas, kurio akivaizdoje, teikiant paslaugas vaikui, išsivystė PJRĮV arba šeimos gydytojas, jei apie tokią reakciją pranešė paciento tėvai (globėjai). Diagnozę vaikams pagrindžia ir rekomendacijas teikia gydytojas vaikų alergologas, išsiaiškinęs anamnezę bei atlikęs tyrimus, parinktus kiekvienam pacientui individualiai: odos dūrio, odos lopo (aplikacinius), įodinius mėginius (ODM, OLM, ĮOM), sIgE, provokacinius mėginius ir kitus. Vaiko alergologinis ištyrimas turėtų būti atliekamas praėjus 1, bet ne daugiau nei 6 mėnesiams po įvykusios PJRĮV. Rekomendacijos PJRĮV diagnostikai pateiktos algoritmuose Nr. 1 ir Nr. 2, protokoluose Nr. 1 - 4.

14.1. Anamnezės duomenys

Įtariant PJRĮV reikia surinkti kryptingą anamnezę, atsižvelgiant į vaiko amžių ir buvusius simptomus. Paciento tėvai atsakydami į klausimus dažnai pateikia šališką informaciją, todėl būtina atkreipti dėmesį į medicininius įrašus bei, jeigu yra galimybė, nuotraukas, kuriose užfiksuoti bėrimai ar kiti buvę PJRĮV požymiai. Apklausiant pacientą/paciento tėvus (globėjus) svarbu išsiaiškinti:

- tikslų vaisto, kuris galimai sukėlė PJR, pavadinimą;

- kelintą kartą buvo vartojamas vaistas;
- kelintą kartą pasireiškė PJRĮV;
- koku tikslu buvo skirtas vaistas;
- kokie buvo papildomi vaistai, maisto papildai bei mitybos ypatumus;
- PJRĮV simptomus ir požymius, jų pobūdį;
- laiką, kada prasidėjo PJRĮV nuo vaisto vartojimo pradžios
- simptomų trukmę;
- ar, prasidėjus simptomams, vaisto vartojimas buvo iš karto sustabdytas;
- koks gydymas buvo skirtas dėl atsiradusios reakcijos į vaistą;
- ar buvo atlikti diagnostiniai tyrimai po PJRĮV;
- vaistų, kurie galėtų sukelti kryžmines reakcijas, vartojimo anamnezę;
- ar panašūs simptomai yra buvę vaikui, kai jis vaistų nevartojo.

14.2. Klinikinė diagnostika

Tenka pripažinti, kad iki šiol PJRĮV vaikams yra nepakankamai tiriamos ir alergijos vaistams diagnozė nustatoma tik kliniškai. Dėl to tokiems vaikams nepagrįstai uždraudžiama vartoti jiems veiksmingus vaistus, skiriamas alternatyvus kartais mažiau veiksmingas ir/ar labiau toksiškas vaistas, atsiranda nesėkmingo gydymo rizika.

Tiksli anamnezė ir kruopštus klinikinių simptomų įvertinimas gali padėti įtarti PJRĮV arba alternatyvias diagnozes bei numatyti indikacijas ir kontraindikacijas tam tikriems specializuotiems tyrimams, tačiau negali tapti galutine išvada.

Norėdami supaprastinti ir standartizuoti vaikų alergijos vaistams diagnostiką, adaptavome EAACI/ENDA medikamentinės alergijos diagnostikos klausimyną ir sukūrėme atskiras dvi skubaus ir specializuoto vertinimo anketas (Anketos Nr. 1 ir Nr. 2).

Dažniausios vaistų, sukeliančių PJR, ir simptomų sąsajos bei grėsmingi klinikiniai ir biologiniai simptomai, rodantys sunkias odos ir (arba) sisteminės reakcijas, nurodyti prieduose Nr. 3 ir Nr. 4.

14.3. Diagnostiniai tyrimai

Padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistą diagnostikos santrauka, ir rekomendacijų įrodymų pagrįstumo sąvadas nurodytas prieduose Nr. 5 ir Nr. 6.

Diagnostikos metodai parenkami pagal įtariamą patofiziologinį mechanizmą:

- Nuo IgE priklausomą (greito tipo) PJRĮV padeda diagnozuoti:
 - ✓ Odos dūrio mėginiai (ODM) (žr. Protokolą Nr.1)
 - ✓ Įodinai mėginiai (IOM) (žr. Protokolą Nr. 2)
 - ✓ sIgE tyrimai (dažniausiai atliekami beta laktaminiams antibiotikams; tyrimą rekomenduojama atlikti per 3 metus nuo PJRĮV, nes antikūnų dinamikoje mažėja, jie gali išnykti; neigiamas rezultatas nepatvirtinta, kad alergijos vaistui nėra).
- Nuo T-limfocitų priklausomą (lėto tipo) PJRĮV padeda diagnozuoti:
 - ✓ ĮOM (vertinami po 48-72 val) (žr. Protokolą Nr. 2)
 - ✓ Aplikaciniai (lopo) mėginiai (OLM) (žr. Protokolą Nr. 3)
- Kiti papildomi tyrimai pagal reikalą:
 - ✓ Triptazės koncentracija kraujyje
 - ✓ Bazofilų aktyvacijos tyrimas
 - ✓ Odos biopsija
 - ✓ Provokaciniai mėginiai (žr. Protokolą Nr. 4)

Informacija apie papildomus tyrimus:

- Triptazė yra serino proteazė, kuri išsiskiria iš bazofilų ir putliųjų ląstelių į kraują, įvykus alerginei ar pseudoalerginei reakcijai į vaistą. Šis tyrimas atliekamas praėjus 30-120 min po anafilaksinės reakcijos į vaistą, tačiau ne vėliau kaip po 4 val. Bazinė triptazės koncentracija kraujyje nustatoma praėjus >24 val. po anafilaksinės reakcijos. Normali triptazės koncentracija kraujo serume yra <11,4 ng/ml. Tyrimui imami veninis arba kapiliarinis kraujas ir plazmos mėginiai (su EDTA). Mėginiai gali būti saugomi 2-8°C temperatūroje ne ilgiau kaip savaitę.
- Bazofilų aktyvacijos tyrimas (BAT) naudojamas greito tipo alerginėms reakcijoms patvirtinti, jo metu nustatomi alergeno aktyvuoti ir ant bazofilų esantys CD63 bei CD203c žymenys. Tyrimas gali būti naudojamas greito tipo alerginėms reakcijoms nustatyti. Jautrumas ir specifiškumas vaikams nėra žinomas, tačiau suaugusiems tyrimo jautrumas beta laktaminiams antibiotikams yra 22-55%, specifiškumas - 79-100%, jautrumas miorelaksantams – 36,1-91,7%, specifiškumas - 93-100%. Iki 10% pacientų tyrimas gali būti neigiamas net ir po buvusios PJRĮV. BAT atliekamas laboratorijoje, iš karto paėmus kraujo mėginį, tačiau jam reikalinga specializuota įranga, todėl klinikinėje praktikoje tyrimas atliekamas retai.

- Odos biopsija gali būti atliekama, pasireiškus sunkioms PJRĮV odoje (p-i reakcijoms). Pažeistos odos vietos histologinis ištyrimas yra svarbus tyrimas diferencijuojant sunkias PJRĮV, tokias kaip SJS/TEN, DRESS sindromas ir AGEP (B; II).
 - AGEP metu odoje formuojasi pustulės poraginiame ir/ar intraepiderminiame sluoksnyje, stebima papiliarinė edema ir perivaskulinė infiltracija su neutrofilais.
 - DRESS sindromo histologinis vaizdas gali būti skirtingas net tame pačiame bioplate. Dažniausiai stebima paviršinė atipinė limfocitinė infiltracija ir perivaskulinė infiltracija su eozinofilais.
 - SJS/TEN metu stebima epidermio nekrozė su subepiderminėmis pūslėmis, bazinės membranos atsiskyrimas ir plati keratinocitų apoptozė. Kartu gali būti perivaskulinė limfocitinė infiltracija su eozinofilais. Pūslės sekreto Tzanck tepinėlis padeda diferencijuoti toksinę epidemio nekrolizę nuo stafilokokinio nuplikytos odos sindromo.

14.4. Diferencinė diagnostika

PJRĮV dažniausiai tenka diferencijuoti su kitais odos pažeidimais, infekcinio tipo bėrimais ar kita alergija, nesusijusia su vaisto vartojimu. Diferencinę diagnostiką atlieka vaikų alergologas, pasitelkiant, jei reikia, kitų specialistų konsultacijas.

15. Gydyimas ir profilaktika

Kai yra ūminė PJRĮV, rekomenduojama:

- nutraukti vaistą, galimai sukėlusį PJR;
- taikyti anafilaksijos gydymo protokolą, jei reikia (žr. Protokolą Nr. 5)
- skirti sisteminių antihistaminų vaistų, sistemiškai ir vietiškai veikiančių kortikosteroidų bei kitą gydymą pagal poreikį, atsižvelgiant į reakcijos intensyvumą, vaiko amžių ir svorį.

Jei patvirtinamas hiperjautrumas vaistams, rekomenduojama:

- vengti vaisto vartojimo, jei įmanoma;
- parinkti saugų alternatyvų gydymą;
- pravesti desensibilizaciją, kai vaistas yra gyvybiškai būtinas, nėra saugios alternatyvos ar alternatyvus vaistas yra mažai efektyvus (žr. Protokolą Nr.6);
- mokyti pacientą ir/ar jo tėvus (globėjus) atpažinti ūmius alergijos simptomus;

- suteikti pacientui ir/ar jo tėvams informacijos apie priemones ir jų naudojimą, kai reikia nedelsiant imtis veiksmų, įvykus PJRĮV.

16. Informacija pacientams

Alergija vaistams – dažnai praktikoje naudojamas terminas, kuriuo apibūdinama bet kokia į alergiją panaši reakcija, atsiradusi netikėtai, pavartojus tam tikrą vaistą įprastomis dozėmis gydymo tikslu.

Toks terminas nėra tikslus. Nežiūrint to, kad atsiradę simptomai yra panašūs, pasireiškusios reakcijos gali būti alerginės ir nealerginės kilmės. Visuotinai sutarta, kad kol nėra žinomas reakcijos mechanizmas, tokį reiškinį vadiname padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą. Be specialių tyrimų atskirti šias reakcijas neįmanoma. Be to, reakcijų priežastis gali būti lydinčios ligos ar kiti rizikos veiksniai, visiškai nesusiję su PJRĮV, todėl įvykus nepageidaujamai reakcijai, visada būtina ją patikslinti.

Deja, ne visos vaistinės medžiagos turi tik teigiamą poveikį. Dalis jų sukelia įvairias nepageidaujamas reakcijas, tarp jų ir PJRĮV. Tai reiškia, kad retais atvejais dalis pacientų dėl vienu ar kitu priežasčių gali pademonstruoti neprognozuojamą reakciją į teisingai gydymo tikslu pavartotą vaistą net ir vartojant jį pirmą kartą. Taip atsitinka tuomet, jei vaikas turi genetinį polinkį tam tikrų sunkių reakcijų išsivystymui, jei vartojama dažnai arba ilgai ir įvairių vaistų, jei vaikas yra alergiškas, yra infekcija ir kita.

Klinikiniai simptomai visais PJRĮV atvejais yra panašūs: gali ištikti anafilaksija, atsirasti įvairaus tipo bėrimų, angioedema, karščiavimas, virškinamojo trakto, kvėpavimo takų bei kitų sunkių, pavojingų gyvybei patologinių simptomų. Juos dažnai sunku atskirti nuo gydomo vaiko pagrindinės ligos simptomų, todėl diagnozė ne visada savalaikė ir/ar teisinga.

PJRĮV gali atsirasti greitai, dažniausiai per valandą nuo vaisto pavartojimo pradžios arba vėliau, dažniausiai, praėjus keletui dienų ar net savaitių nuo pirmojo vaisto paskyrimo arba per tris dienas po pakartotino jo vartojimo. Visos PJRĮV gali būti įvairaus sunkumo laipsnio ir išimtiniais atvejais gali baigtis mirtimi arba sukelti ilgai trunkančių sveikatos sutrikdymų.

Patyrus PJRĮV labai svarbu, kad vaikų alergologas patikslintų diagnozę ir nuspręstų, gali jūsų vaikas vartoti tam tikrą vaistą, ar ne. Tik apklausa ar klinikinių simptomų vertinimas negali būti alergijos vaistams diagnozės pagrindu. Deja, vaikai ne retai dėl patirtų PJRĮV netiriami, jiems be pagrindo uždraudžiama vartoti vaistus, kurie galėjo sukelti nepageidaujama reakciją, skiriamas alternatyvus, dažnai brangesnis, mažiau efektyvus ir mažiau saugus gydymas.

Gydytojas alergologas, atidžiai įvertinęs buvusius simptomus ir anksčiau skirtą gydymą, taip pat sužinojęs vaiko gyvenimo ir ligos istoriją, numatys tik jūsų vaikui reikalingus tyrimus ir atlikęs juos, patvirtins diagnozę. Labai svarbu, esant galimybei, fotografuoti pasireiškusias reakcijas, tiksliai prisiminti, kada atsirado simptomai nuo vaisto vartojimo pradžios, kokie vaistai ir dėl ko buvo paskirti, kokie dar galėjo būti papildomi veiksniai, nulėmę PJRIV atsiradimą.

Gydytojas alergologas gali atlikti odos dūrio, įodinius bei aplikacinius (lopo) mėginius, taip pat iširti specifinių imunoglobulinų E kiekį kraujo serume, atlikti provokacinius mėginius su įtariamu “kaltu“ vaistu ar numatyti kitus tyrimus pagal reikalą.

Jei atlikus tyrimus, bus patvirtintas padidėjęs jautrumas vaistui, bus rekomenduota atsisakyti jį vartoti ateityje, taip pat bus rekomenduotas alternatyvus vaistas arba bus pasiūlyta pravesti desensibilizaciją (tolerancijos vaistui įvedimas), jei vaistas yra gyvybiškai būtinas, nėra saugios alternatyvos ar alternatyvus vaistas mažai efektyvus. Retais atvejais, kai nėra kito pasirinkimo, o vaistas reikalingas, jis yra skiriamas priešalerginio gydymo fone.

Gydytojas su jumis taip pat aptars, kaip atpažinti alergines reakcijas ir kaip elgtis joms ištikus.

Jei alergija tam tikram vaistui nebus nustatyta, gydytojas aptars, kada ir kokiomis aplinkybėmis galėsite pradėti vėl vartoti vaistą.

Apie jums žinomą nustatytą alergiją vaistams, visada praneškite gydytojui ar vaistininkui.

17. Priedai

Priedas Nr. 1. Alerginių PJRIV klasifikacija pagal Coombs ir Gell.

Reakcijos tipas	Ląstelių tipas ir imuninio atsako tipas	Patofiziologija	Klinikiniai požymiai	Pasireiškimo laikas
I	B limfocitai: IgE	Mastocitų ir bazofilų degranuliacija	Anafilaksija, anafilaksinis šokas, dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas	Per 1–6 val. paskutinį kartą pavartojus vaistą
II	B limfocitai: IgG ir komplementas	IgG ir komplemento sukeltos citotoksinės reakcijos	Citopenija	5–15 dienos nuo vaisto vartojimo pradžios
III	B limfocitai: IgM arba IgG ir komplementas arba FcR	Imuninių kompleksų depozicija	Seruminė liga, dilgėlinė, vaskulitas	7–8 dienos seruminei ligai arba dilgėlinei, 7–21 dienos vaskulitui išsivystyti nuo vaisto vartojimo pradžios
IVa	T limfocitai: Th1 (IFN- γ)	Monocitų aktyvinimas	Egzema	1–21 dienos nuo vaisto vartojimo pradžios
IVb	T limfocitai: Th2 (IL-4 ir IL-5)	Eozinofilinis uždegimas	MPE, DRESS	1–2 dienos MPE, 2–6 savaitės DRESS išsivystyti nuo vaisto vartojimo pradžios
IVc	T limfocitai: citotoksinės T ląstelės (perforinas, granzimas B, FasL)	Keratinocitų žuvimas, kurį sukelia CD4 arba CD8	MPE, SJS/TEN, pūslinė egzantema	1–2 dienos fiksuotam lokaliai odos pažeidimui, 4–28 dienos SJS/TEN išsivystyti nuo vaisto vartojimo pradžios
IVd	T limfocitai: T ląstelės (IL-8/CXCL8)	Neutrofilinis uždegimas	Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė	1–2 dienos (gali būti ir ilgiau) nuo vaisto vartojimo pradžios

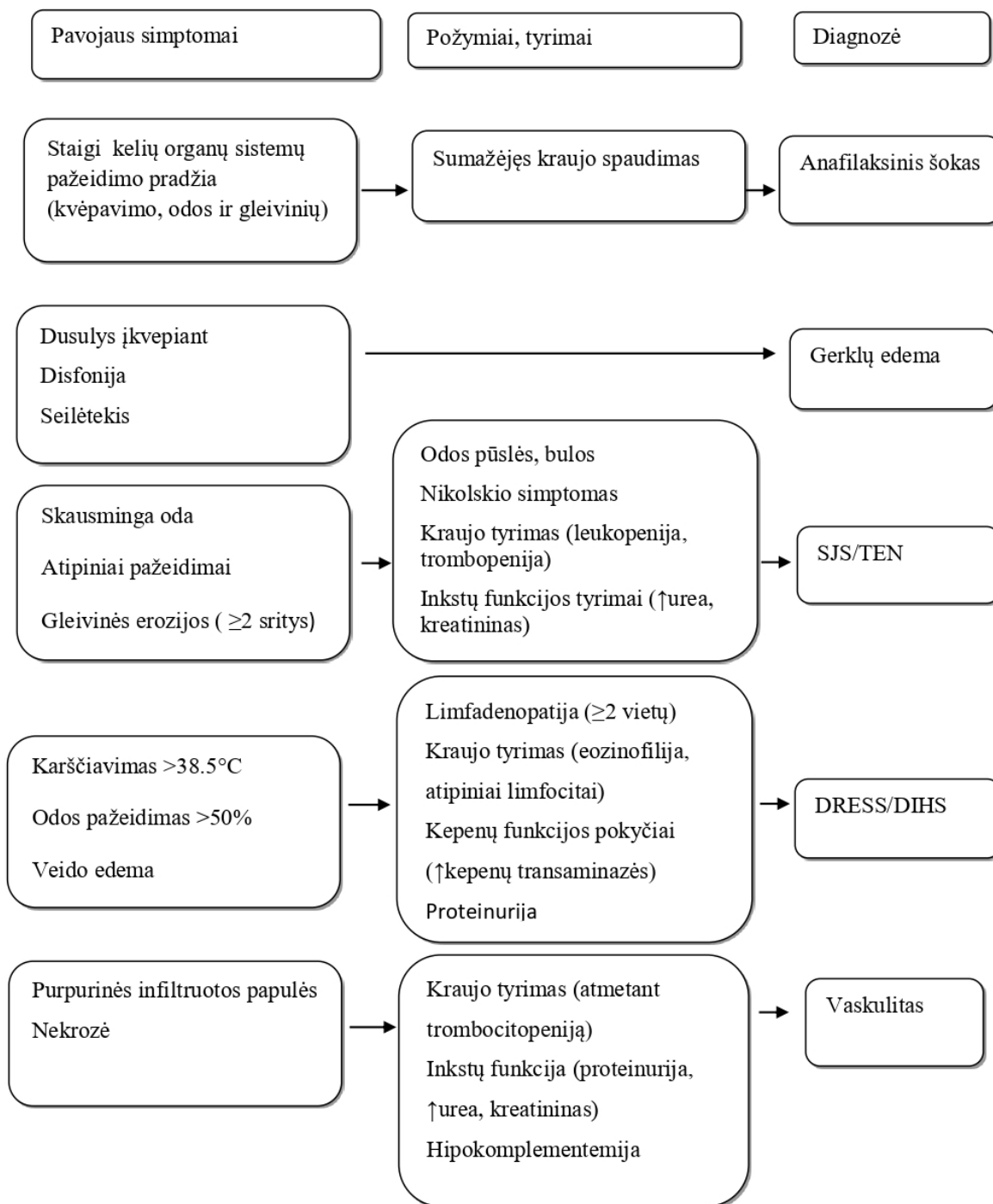
Priedas Nr. 2. Padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistą klasifikacija (Pagal W. J. Pichler ir kt., 2016)

PJRĮV ypatumai	Klinikiniai simptomai
Pagal laiką nuo vaisto vartojimo iki simptomų atsiradimo:	
<ul style="list-style-type: none"> • <1 val. ir <6 val. • > 6 val., dažnai įvyksta po kelių dienų 	<p>Dilgėlinė, angioedema, anafilaksija (IgE reakcijos <1 val), ir pseudoalerginės reakcijos)</p> <p>Įvairūs simptomai (priklauso nuo T ląstelių ir IgG)</p>
Pagal imuninį mechanizmą (pagal Coombs ir Gell):	
<ul style="list-style-type: none"> • I tipo: IgE • II tipo: IgG citotoksinės • III tipo: IgG imuninių kompleksų • IV tipo: T -ląstelių 	<p>Greito tipo reakcijos (<1 val): dilgėlinė, anafilaksija</p> <p>Lėto tipo reakcijos (1-14 d.): kraujo ląstelių reakcijos</p> <p>Lėto tipo reakcijos (2-14 d.): vaskulitas, seruminė liga</p> <p>Lėto tipo reakcijos (2 - >20 d.): įvairios egzantemos, vaskulitai</p>
Pagal vaisto, sukėlusio padidėjusio jautrumo reakciją, tipą:	
<ul style="list-style-type: none"> • NVNU • Vaistų nuo epilepsijos sukeltos reakcijos • Biologinių vaistų sukeltos reakcijos 	<p>kvėpavimo sistemą ir/ar odą pažeidžiančios, dažniausiai, pseudoalerginės reakcijos</p> <p>SJS/TEN, DIHS/DRESS sindromas</p> <p>Reakcijos, atsirandančios intraveninės infuzijos metu (IgE, IgG, su komplementu susijusio reakcijos)</p>
Pagal reakcijos veikimo būdą į imunines/uždegimines ląsteles:	
<ul style="list-style-type: none"> • Alerginės reakcijos • P-i reakcijos • Pseudoalerginės reakcijos 	<p>Su IgE susijusi reakcija į peniciliną, kontaktinis dermatitas, kombinuota su IgE ir T-ląstelėmis susijusi reakcija</p> <p>T-ląstelių reakcijos</p> <p>Dilgėlinė, anafilaksija, bronchospazmas, reakcijos nesusijusios su IgE ir T-ląstelėmis.</p>

Priedas Nr. 3. Dažniausių PJRĮV ir simptomų sąsajos vaikams (pagal E.R. Gomes ir kt., 2016)

Simptomai	Vaistai
<ul style="list-style-type: none"> • Makulopapulinis ir lėto tipo dilgėlinis bėrimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikai (dažniausiai β-laktaminių grupės), • NVNU • Nervų sistemą veikiančys vaistai
<ul style="list-style-type: none"> • Dilgėlinė, niežulys, eritema 	<ul style="list-style-type: none"> • β-laktaminių grupės antibiotikai • Sulfonamidai • NVNU • Miorelaksantai
<ul style="list-style-type: none"> • Angioedema 	<ul style="list-style-type: none"> • NVNU
<ul style="list-style-type: none"> • DRESS sindromas 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaistai nuo epilepsijos • Antibiotikai, aspirinas, alopurinolis – labai retai
<ul style="list-style-type: none"> • SJS / TEN 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaistai nuo epilepsijos • Sulfonamidai • NVNU, paracetamolis
<ul style="list-style-type: none"> • Ūmi generalizuota egzanteminė pustuliozė 	<ul style="list-style-type: none"> • β-laktaminių grupės antibiotikai
<ul style="list-style-type: none"> • Respiraciniai simptomai (dusulys, obstrukcija, bronchospazmas) – anfilaksinės reakcijos dalis. 	<ul style="list-style-type: none"> • NVNU
<ul style="list-style-type: none"> • Vaistų sukeltas pneumonitas (labai retai) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bet kokie vaistai, išskyrus chemoterapijoje naudojamus vaistus
<ul style="list-style-type: none"> • Analfiksija 	<ul style="list-style-type: none"> • NVNU • β-laktaminių grupės antibiotikai

Priedas Nr. 4. Grėsmingi klinikiniai ir biologiniai simptomai, rodantys sunkias odos ir (arba) sisteminės reakcijas (pagal ICON on drug allergy, Demoly P. et al., Allergy, 2014)



Priedas Nr. 5. Padidėjusio jautrumo reakcijų diagnostikos santrauka

	Alerginės, imunitinės IgE ir T ląstelių reakcijos	p-i reakcijos	Pseudoalerginės reakcijos
Klinika	<ul style="list-style-type: none"> Galimos įvairios reakcijos. IgE – anafilaksija, dilgėlinė, angioedema T-ląstelių – egzantema, hepatitas, nefritas 	Tik su T-ląstelėmis susijusios reakcijos – egzantemos, hepatitas, sunkios reakcijos (SJS/TEN, DRESS sindromas)	Respiracinės, odos ir anafilaksinės reakcijos (ūmi dilgėlinė, bronchospazmas, astma)
Laikas	<ul style="list-style-type: none"> Greitos (<5 min, IgE) Lėtos (dienos, savaitės, T-ląstelių) 	Pasireiškia po kelių dienų ar net savaitių	Pasireiškia per kelias minutes, valandas
Ankstesnis vaisto vartojimas	Būtinai	Nebūtinai	Nebūtinai
Gretutiniai veiksniai	Nėra	Galimi, dažnai stebima reakcijos stimuliacija (pvz. infekcija)	<ul style="list-style-type: none"> Eozinofilinis uždegimas NVNU pseudoalerginėms reakcijoms (astma, lėtinis sinusitas) Ankstesnė putliųjų ląstelių aktyvacija anafilaksijos atveju
Genetiniai veiksniai	Nėra	Dažnai (HLA)	Nežinoma
Laboratoriniai ir histologiniai tyrimai	<ul style="list-style-type: none"> Padidėjusi triptazė, eozinofilija, limfocitozė kraujyje Padidėję kepenų fermentų rodikliai kraujyje Histologiškai – ląstelių infiltracija T-ląstelėmis, leukocitoklastinis vaskulitas. 	<ul style="list-style-type: none"> Tyrimų rezultatai gali būti įvairūs Stebimos aktyvuotos T-ląstelės kraujyje ir audiniuose. 	<ul style="list-style-type: none"> Uždegimo požymiai: dažniausiai eozinofilija kraujyje. Gali būti padidėjusi triptazės koncentracija kraujyje.
Dažniausiai reakciją sukiantys vaistai	<ul style="list-style-type: none"> Penicilinai Cefalosporinai 	<ul style="list-style-type: none"> Abakaviras Alopurinolis Karbamazepinas 	<ul style="list-style-type: none"> NVNU Aspirinas Radiokontrastinės medžiagos
Odos mėginiai	Dažniausiai teigiami: <ul style="list-style-type: none"> IgE reakcijos: ODM, įodiniai; T-ląstelių reakcijos: įodiniai, odos lopo 	Dažniausiai teigiami: įodiniai, odos lopo	Neigiami
Kryžminės reakcijos	Dažnos - priklauso nuo vaisto molekulės panašumo su kitais vaistais	Dažnos – priklauso nuo afiniteto HLA	Galimos NVNU, priklauso nuo poveikio ciklooksigenazei
Desensibilizacija	Galima (IgE reakcijoms)	Nežinoma, dažniausiai kontraindikuotina	Galima

Priedas Nr. 6. Rekomendacijų įrodymų pagrįstumo sąvadas

Vaistų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų diagnostika vaikams	Įrodymų lygis; rekomendacijų klasė
Vaiko alergologinis ištyrimas turėtų būti pradedamas praėjus 1-6 mėnesiams po įvykusios padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistą.	C, I
Provokacinis mėginys su vaistu turėtų būti atliekamas, pradedant nuo 1:10 vartotos vaisto dozės.	II
Jeigu buvo įvykusi sunki padidėjusio jautrumo reakcija į vaistą, provokacinis mėginys atliekamas, pradedant nuo 1:1000 TD.	II
Provokacinio mėginio metu intervalai tarp vaisto skyrimo, dozę didinant, pasirenkami individualiai pagal anamnezėje buvusią padidėjusio jautrumo reakciją į vaistą (nuo 20 min iki 1 sav.).	II
Pacientams, kuriems nustatyti teigiami odos mėginiai su benzilpenicilinu, rekomenduojama nevertoti penicilino.	B
Pacientams, įtariant alerginę reakciją penicilinui ir esant neigiamiems odos mėginiams su benzilpenicilinu, rekomenduojama atlikti provokacinius mėginius.	B
Pacientams, kuriems nustatyta alerginė reakcija penicilinui (atlikus odos mėginius arba provokacinius mėginius) ir nėra alternatyvos gyvenimo eigoje gydyti kitais antibiotikais, tikslinga svarstyti desensibilizacijos galimybę.	B
Įtariant su IgE susijusią padidėjusio jautrumo reakciją penicilinui, rekomenduojama atlikti ODM. Jei ODM neigiamas, rekomenduojama atlikti įodinį mėginį.	B
Įtariant su T- limfocitais susijusią padidėjusio jautrumo reakciją β-laktamų grupės antibiotikams, rekomenduojama atlikti įodinius mėginius arba aplikacinius (lopo) mėginius.	C
Vaikus, kuriems buvo stebėta lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija į peniciliną (urtikarija, makulopapulinis bėrimas), rekomenduojama tirti stacionare, skiriant terapinę vaisto dozę 5 dienas. Įvykus reakcijai, rekomenduojama vengti penicilino vartojimo.	C
Vaikus, kuriems buvo stebėta greito tipo padidėjusio jautrumo reakcija penicilinui, rekomenduojama tirti ir atlikti ODM ir įodinius mėginius. Esant neigiamiems odos mėginiams, rekomenduojama atlikti provokacinį mėginį su vaistu stacionare.	C
Vaikams, kuriems buvo diagnozuotas Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidemio nekrolizė ar DRESS sindromas, vartojant peniciliną, neturėtų būti atliekami odos ar provokaciniai mėginiai. Šiems pacientams rekomenduojama vengti β-laktamų grupės antibiotikų.	C
Odos mėginiai visuomet bus neigiami, esant su IgG, IgM ar imuniniais kompleksais susijusioms padidėjusio jautrumo reakcijoms į vaistą.	B
Jeigu pacientui tikslingas gydymas penicilinu, tačiau anamnezėje yra buvusi alerginė reakcija cefalosporinų grupės antibiotikams, būtina atmesti alergijos penicilinui diagnozę: rekomenduojama atlikti odos mėginius su penicilinu, esant neigiamiems – atlikti provokacinį mėginį.	B
Jeigu pacientui tikslingas gydymas cefalosporinų grupės antibiotikais, tačiau anamnezėje yra buvusi alerginė reakcija, tikslinga odos mėginius su penicilinu ir cefalosporinų grupės antibiotiku, tam, kad įvertinti, ar alerginė	B

reakcija yra reakcija β -laktamų grupės antibiotikams, ar šoninei grandinei, esančiai tik cefalosporinų grupės antibiotikų molekulėje.	
Triptazės koncentracija kraujyje gali būti tiriama pacientams per 30-120 min po analifaksinės reakcijos. Tyrimo rezultatas turi būti vertinamas lyginant su triptazės koncentracija kraujyje po >24 val.	B, II
Kliniškai reikšmingas triptazės koncentracijos pokytis kraujyje yra, kai triptazės koncentracija padidėja $\geq 20\%$ po anafilaksinės reakcijos. ¹³	B, II
Triptazės koncentracija kraujyje ūmios fazės metu patvirtina su putliosiomis ląstelėmis susijusią padidėjusio jautrumo reakciją (jautrumas 30-94,1%, specifiškumas 92,3-94,5%).	B, II
Rekomenduojama atlikti specifinio IgE tyrimą, įtariant padidėjusį jautrumą β -laktamų grupės antibiotikams, miorelaksantams ar chloheksidinui po odos mėginių atlikimo, siekiant išvengti provokacinio mėginio.	B, II
Pacientams po gyvybei grėsmingų padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistą, specifinių IgE tyrimas vaistui, esant galimybei, atliekamas prieš odos mėginius.	B, II
Pažeistos odos vietos histologinis ištyrimas yra svarbus tyrimas diferencijuojant sunkias PJRIV, tokias kaip SJS/TEN, DRESS sindromas ir AGEP.	B; II

18. Metodikos įdiegimo aprašas

Diegiant metodikas asmens sveikatos priežiūros įstaiga turi turėti šiuos žmogiškuosius ir materialinius išteklius:

Pirminio lygio ASPĮ:

- Vaikų ligų gydytojas ar šeimos gydytojas, medicinos slaugytojas.

Antrinio lygio ASPĮ:

- Gydytojas specialistas (vaikų alergologas)
- Procedūrinis kabinetas, kur atliekami odos mėginiai, kraujo tyrimai.

Tretinio lygio ASPĮ:

- Gydytojas specialistas (vaikų alergologas)
- Kiti gydytojai konsultantai
- Procedūrinis kabinetas, kur atliekami odos mėginiai, provokaciniai mėginiai, desensibilizacija.
- Laboratorija, kur atliekami kraujo tyrimai, mikrobiologiniai, virusologiniai, histopatologiniai tyrimai).
- Instrumentiniai, funkciniai, vaizdiniai tyrimai (diferencinei diagnostikai)
- Teikiamos vaikų alergologijos dienos stacionaro paslaugos, stacionarinės vaikų alergologijos paslaugos, yra Vaikų intensyviosios terapijos skyrius.

19. Metodikos auditavimo aprašas

Metodikos kokybiško vykdymo kontrolę atlieka ASPĮ vidaus tarnyba. Atsakingas – ASPĮ audito skyrius. Į auditą įtraukiami specialistai (gydytojas vaikų alergologas). Audito komisijos narių funkciją ir darbo apimtis nustato audito vadovas. Audito metu vertinama, ar pacientas buvo ištirtas, laikantis nustatytų reikalavimų, ar skirtas gydymas atitiko ligos sunkumą ir eigą. Gydymo veiksmingumą siūloma vertinti pagal vaizdinio atitiktens skalę.

20. Literatūros sąrašas

1. Thong B, Vervloet D. Drug allergies. 2007, atnaujinta 2021. Prieiga per internetą: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/drug-allergies>
2. Park JS, Suh DI. Drug allergy in children: what should we know? CEP. 2020; 63 (6): 203–210.
3. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S ir kiti. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy; 2016; (71): 149–161.
4. Farnam K, Chang Ch, Teuber M ir kiti. Nonallergic Drug Hypersensitivity Reactions. Int Arch Allergy Immunol 2012; (159):327–345.
5. Piccorossi A, Liccioli G, Barni S ir kiti. Epidemiology and drug allergy results in children investigated in allergy unit of a tertiary-care paediatric hospital setting. Italian Journal of Pediatrics. 2020; 46:5
6. Calamelli E, Caffarelli C, Franceschini F ir kiti. A practical management of children with antibiotic allergy. Acta Biomed 2019; 90 (3): 11-19
7. Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D ir kiti. SIAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. Italian Journal of Pediatrics. 2018; 44:147
8. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181:481–487
9. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR ir kiti. Diagnosis and management of drug induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol. 2019; 30:269–276
10. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Int Arch Allergy Immunol. 2016;1 71:166–179
11. Zhang B, Li Q, Shi Ch ir kiti. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. Pharmacology. 2018; 101:104–110
12. Gomes ER, Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. Curr Treat Options Allergy. 2017; 4:239–257
13. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P ir kiti. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2016; 71: 1103–1134.
14. Mori F, Seretta F, Bianchi A ir kiti. Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies in Children. Medicina. 2020, 56: 232
15. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT ir kiti. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical & Experimental Allergy. 2015; 45:300–327
16. Rukasin RF, Norton AR, Broyles AD. Pediatric Drug Hypersensitivity. Current Allergy and Asthma Reports. 2019; 19:11.
17. Saretta F, Mori F, Caridinale F ir kiti. Pediatric drug hypersensitivity: which diagnostic tests? Acta Biomed 2019; 90 (3): 94-107
18. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W ir kiti. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. The World Allergy Organization journal. 2016; 9 (1):33.

19. Diaferio L, Giovannini M, Clark E ir kiti. Protocols for drug allergy desensitization in children, Expert Review of Clinical Immunology. 2019: 91-100
20. Makowska J, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2015; 15(8):47
21. Demoly P, Kropf R, Bircher A ir kiti. Drug hypersensitivity: questionnaire. Allergy. 1999; 54: 999-1003.
22. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet. 2000; 356(9237): 1255-1259
23. NICE clinical guideline. Drug allergy diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. 2014. Prieiga per internetą:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg183>
24. NICE Pathway. Drug allergy. 2020. Prieiga per internetą:
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/drug-allergy>
25. Rudzevičienė O, Kvedarienė V, Buterlevičiūtė N. Alergijos vaistams diagnostika ir gydymas. SAM protokolas. 2015.