

ALERGIJE NA LIJEKOVE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI - ULOGA MEDICINSKE SESTRE

ANICA KERESMAN, GORANA LEVAČIĆ, ANAMARIJA MRKONJIĆ*

Neželjene reakcije na lijekove su čest klinički problem. Klinička slika može biti izrazito teška u vidu ozbiljnih multiorganskih reakcija - anafilaksija ili može biti zahvaćen samo jedan organ kao npr. koža. Kožnih manifestacija ima mnogo: angioedem te makulozne, papulozne, vezikulozne, bulozne, vaskulitične i hemoragijske lezije kože. U radu ćemo razmotriti kliničku sliku i imunosne mehanizme, dijagnostičke postupke i algoritam obrade alergijskih reakcija na lijekove te liječenje, kao i ulogu medicinske sestre u prepoznavanju neželjenih alergijskih reakcija i pojavnosti, te sestrinske intervencije s ciljem odgovarajućeg i učinkovitog djelovanja.

Deskriptori: ALERGIJA NA LIJEK, ANAFILAKSIJA, SESTRINSKE INTERVENCIJE

UVOD

Alergija je reakcija preosjetljivosti pokrenuta specifičnim imunosnim mehanizmom protiv određenog alergena. Prvenstveno se dijeli na alergiju kod koje se mogu dokazati IgE protutijela (IgE alergija) i onu kod koje se IgE protutijela ne mogu dokazati (ne-IgE alergija). Pojam alergije u sebi uključuje oštećenje tkiva izazvano alergijskom reakcijom. Preosjetljivost ili hipersenzitivnost jest objektivno ponovljiv skup simptoma i kliničkih promjena koje su pokrenute izlaganjem određenom podražaju, u dozi koju zdrave osobe inače podnose bez osobitosti. Preosjetljivost može biti imunosno posredovana - alergijska, ili neimunosno uvjetovana - nealergijska. Coombs i Gell su 1972. podijelili alergijske reakcije u četiri tipa koji

se ne razlikuju samo mehanizmom, već se mogu razlikovati u brzini razvoja i karakteristikama kliničke slike.

Tip I je reakcija preosjetljivosti posredovana imunoglobulinom E, odnosno posredovana IgE-protutijelima, tj. alergija u užem smislu. Klinički simptomi su najčešće urtikarija, angioedem i anafilaksija.

Tip II reakcije uključuje protutijela klase G i M, i aktivaciju komplementa. Klinički primjer aktivacije komplementa lijekom je sistemski lupoidni eritem nakon uzimanja prokainamida (antiaritmika), lupoidni hepatitis kao posljedica uzimanja laksativa ili hemolitička anemija kao posljedica uzimanja metildope.

Tip III također uključuje stvaranje protutijela klase M i G. Stvoreni imuni kompleksi se odlažu na bazalne membrane (bubrezi, pluća), nakon čega slijedi aktivacija komplementa, infiltracija leukocita i oštećenje tkiva. Klinička slika se naziva

*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
E-mail: akeresma@gmail.com

serumska bolest sa simptomima urtikarije, eritema, upale zglobova, limfadenopatije, glomerulonefritisa, perifernih edema i vrućice. Traje obično 1-2 tjedna. Serumsku bolest mogu izazvati monoklonalna protutijela i hiperimuni serum protiv zmijskog otrova. Teži oblik je vaskulitis (Stevens-Johnson sindrom) koji uključuje nefritis, miokarditis i poremećaje središnjeg živčanog sustava. Među lijekovima se najčešće navode sulfonamidi, penicilini, tiouracil, fenitoin i jedni kontrasti.

Tip IV je uzrokovana staničnom reakcijom, a naziva se još i kasna preosjetljivost. Reakcija obično nastane 2-3 dana nakon kontakta s alergenom pa se može zamijeniti s idiosinkratskom reakcijom. Karakterizirana je lokalnom upalom i nakupljanjem makrofaga. Klinički se manifestira kao kontaktni dermatitis. Osnova je za dijagnostičke kožne testove (na primjer tuberkulinski test).

Alergijske reakcije u užem smislu (IgE-posredovane) mogu biti atopijske i ne-atopijske. Atopijske su praćene kroničnim upalnim odgovorom i sklonošću trajnoj proizvodnji specifičnih IgE, a neatopijske su posljedica trenutne interakcije antigena sa sesilnim IgE na mastocitu, ali nema kontinuirane proizvodnje specifičnog IgE niti kronične upale. Npr. IgE-posredovane alergijske reakcije na ubode opnokrila ili na lijekove ne rezultiraju atopijskim bolestima, a pogađaju kako neatopičare tako i atopičare.

Alergija na lijek jest imunosno posredovana reakcija preosjetljivosti na lijek, odnosno IgE-posredovana alergija na lijek (alergijska reakcija na lijek neposrednog tipa). Na preosjetljivosti otpada oko 15% svih nuspojava lijekova. Oko 50-60% svih alergijskih reakcija na lijekove otpada na antibiotike, ponajprije betalaktamske antibiotike. Daljnjih 20% odnosi se na acetylsalicilnu kiselinu i ostale nesteroidne protuupalne lijekove, zatim oko 10-15%

na anestetike (opće i lokalne), dok ostatak čine reakcije na ostale lijekove (prvenstveno sulfonamide, antiepileptike, hormonske i enzimske lijekove, derivate krvi, itd.). Alergijska reakcija je posljedica ponovnog unosa istog lijeka i nije ovisna o dozi uzetog lijeka! Pseudoalergijska reakcija ovisi o dozi uzetog lijeka, u principu ne nastaje nakon jedne doze.

KLINIČKA SLIKA

Klinički simptomi alergijskih reakcija ne ovise o tipu kemijske molekule koja ih je izazvala, nego o tipu reakcije kojom će organizam odgovoriti. Sljedeći simptomi su karakteristični: kožno crvenilo ili osip, svrbež kože i sluznica, problemi s disanjem (bronhokonstrikcija), začepljen nos, edemi na različitim dijelovima tijela (usne, jezik, lice), anafilaksija, po život opasna reakcija preosjetljivosti.

ANAFILAKSIJA

Anafilaksija je akutna, za život opasna sistemska reakcija. Može uzrokovati razne kožne promjene s obzirom na jačinu reakcije. Klinička slika započinje odmah nakon unošenja alergena parenteralno (preko kože, mišića ili vena) ili peroralno. Većina reakcija događa se unutar jednog sata i može započeti uvodnim simptomima u vidu svrbeža kože, trnjenja sluznice usne šupljine, angioedema (otoka rahlog potkožnog tkiva). Dolazi do stezanja bronha, edema larinksa, epiglotisa i okolnog tkiva. Dalje se može razviti kardiovaskularni kolaps koji je praćen hipotenzijom, tahikardijom, koja u pravilu dovodi do teške aritmije, a zbog smanjenog protoka krvi u mozgu može se javiti vrtoglavica, gubitak svijesti, koma, čak i smrt. Simptomi anafilaksije - svrbež kože, crvenilo, angioedem, dispneja, kašalj, rinoreja, otežano gutanje, mučnina, tahikardija, hipotenzija, vrtoglavica, slabost, poremećaj svijesti, midrijaza, anksioznost, strah, nemir, koma.

Sestrinske intervencije:

- Pažljivo uzeti anamnezu i status (prisutnost alergija, senzibiliranost).
- Promatrati opće stanje bolesnika.
- Mjeriti vitalne funkcije (krvni tlak, puls, disanje).
- Uočiti moguće simptome i znakove anafilaktičkog šoka.

Pojava simptoma i znakova anafilaksije zahtijeva hitne intervencije:

- Odmah prekinuti djelovanje alergena (prekinuti davanje lijeka te ga aspirirati što je više moguće, izvesti bolesnika iz prostora u kome se nalazi alergen).
- Pozvati liječnika i ostale članove tima.
- Bolesnika staviti u Trendelenburgov položaj s podignutim nogama.
- Postaviti venski put.
- Osloboditi dišne putove (odstraniti protezu).
- Primijeniti terapiju (Adrenalin, Synopen, Solu-Medrol...).
- Primijeniti kisik i infuziju (nadoknada tekućina), prema odredbi liječnika.
- Kontrolirati vitalne funkcije i disanje.
- Ukoliko je potrebno, prema odredbi liječnika, provesti reanimacijski postupak prema protokolu.
- U fazi oporavka biti stalno uz bolesnika.
- Evidentirati anafilaksiju u bolesnikov dokumentaciju.

PATOMECHANIZAM ALERGIJSKE REAKCIJE

Za orijentaciju o vrsti i patomehanizmu reakcije najvažnije ju je klasificirati prema vremenskom odmaku od uzimanja prve i zadnje doze lijeka, morfološkim svojstvima osipa i pridruženim simptomima. Alergijska reakcija može biti:

- neposredna, u roku od 0-4 h, najčešće u roku od nekoliko minuta do 1 sata od zadnje uzete doze lijeka; najčešće se manifestira izdvojenim kliničkim znakovima urtikarije, angioedema, rinokonjunktivitisa, bronhospazma, probavnih smetnji, a katkad i združenim simptomima anafilaksije. Patogenetski, ona je najčešće neposredna alergijska reakcija provedena IgE-om;
- ubrzana, oko 1-6 h od zadnje doze lijeka; najčešće se prikaže urtikarijom, a patomehanizam nije razjašnjen. Ubrzane se reakcije često vide uz penicilin i druge betalaktame, no IgE mehanizam se teško može dokazati; važno je u slučaju penicilina i beta-laktama pokušati razlikovati je li riječ o izoliranoj urtikariji ili o anafilaksiji (više organskih sustava odjednom) u prvom slučaju čest antigenski pokretač je major determinanta (PPL), a u drugom minor determinanta (MDM);
- odgođena, više od 4-6 h od zadnje doze i neodređeno duže vrijeme (obično 1-21 dan) od prve uzete doze lijeka; najčešće se prikazuje makulo-papuloznim osipom ili odgođenom urtikarijom koja morfološki može nalikovati akutnoj urtikariji, ili imati izgled urticarie multiforme.

DIJAGNOZA

Dijagnoza se temelji na anamnezi i što točnijem vremenskom povezivanju reakcije s suspektim lijekom. Klinička slika i kratka latencija (par sekundi do 2 sata)

Tablica 1.

Patomehanizam i klinička slika osipnih reakcija na lijekove (I). Radi potpunosti uključene su reakcije koje nisu osipne ili se javljaju samo uz topičku primjenu lijeka (II. i IV. a prema Coombsu i Gellu)

Patomehanizam					
Tip alergijske reakcije	put	efektorski mehanizam	Klinička slika	Vremenski odmak od prve i/ili zadnje doze	Najčešći uzroci
I	IgE	mastocit, bazofil i, degranulacija	anafilaksija, angioedem, urtikarija, pruritus, bronhospazam, šok	unutar 1 h, a najkasnije 6 od zadnje doze lijeka	bilo koji lijek; najčešće beta-laktami i blokatori neuromuskularnih veza
II	IgG, komplement	aktivacija komplemenata	"innocent bystander" hemolitička anemija - nema osipa	5-15 dana od početka primjene lijeka	beta-laktami: ceftriakson, cefotetan, piperacilin
III	IgM, IgG, komplement	imuni kompleksi	serumska bolest (osip + otok zglobova) urtikarija, urticaria multiforme vaskulitis	7-8 dana od prve doze, 7-8 dana od prve doze, 1-3 tjedna od početka liječenja	beta-laktami, sulfonamidi, makrolidi, kinoloni
IV a	Th1-limfocit, makrofag	aktivacija makrofaga	kontaktni dermatitis, angioedem	1-21 dan od početka davanja lijeka	Topički lijekovi i drugi alergeni (npr. metalni ortodontski aparatići)
IV b	Th2-limfociti i eozinofili, p-i interakcija, reaktivacija herpesvirusa	eozinofilna upala	makulopapulozni osip, urtikarija, urticaria multiforme, makulopapulozni osip s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS)	1-10 dana od početka davanja lijeka, 1-10 dana od početka davanja lijeka, 2-6 tjedana od početka davanja lijeka	beta-laktami, makrolidi, sulfonamidi, beta-laktami, makrolidi, sulfonamidi, kinoloni, makrolidi, sulfonamidi, alopurinol, aminoglikozidi, aromatski antiepileptici, lamotrigin
IV c	Citotoksični T-limfociti	perforin, granzim	makulopapulozni osip, fiksni medikamentozni osip, SJS, TEN	1-2 dana od početka davanja lijeka, 2 tjedna od početka davanja lijeka, 1 h - 2 dana nakon ponovnog izlaganja, 4-28 dana od početka davanja lijeka	beta-laktami, makrolidi, sulfonamidi, alopurinol, kinoloni, NSAID, benzodiazepini, anitepileptici, antibiotici, sulfonamidi, makrolidi, vankomicin
IV d	T-limfociti	kemokini, neutrofilna upala	AGEP	1-2 dana od početka davanja lijeka	beta-laktami, makrolidi, sulfonamidi

Kratice: SJS - Stevens Johnsonov sindrom; TEN - toksična epidermalna nekroliza; AGEP - akutna generalizirana egzantematozna pustuloza; DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; p-i interakcija - farmakološko-imunosna interakcija lijeka s imunosnim receptorom; NSAID - nesteroidni.

upućuju na alergijsku reakciju tipa I. U tom slučaju valja učiniti alergološku dijagnostičku obradu (kožne testove, specifični IgE, CAST-ELISA) i po potrebi provokacijski pokus. Obrada alergije na beta-laktame, bez obzira o kojem se lijeku radi, sastoji se u prick i intradermalnom testiranju dotičnim lijekom, uz dodatno testiranje na haptenske molekule, ampicilin i amoksicilin zbog mogućnosti ukrižene reaktivnosti. Kožni test dopunjuje se in vitro pretragama. Do 20% kožnih testova ostane lažno negativnim. Konačni dokaz je provokacijski pokus. On se, međutim, ne izvodi u slučaju najtežih reakcija, poput anafilaktičkog šoka ili febrilnih mukokutanih sindroma.

PROVOKACIJSKI POKUS

Glavna dijagnostička mjera dokazivanja ili isključivanja alergije na lijek ostaje provokacijski pokus. Ipak, ako je rizik sistemske reakcije visok, a postoji alternativni lijek, provokacijski pokus se izbjegava. Također je kontraindiciran u bolesnika koji su imali teške imuno-citotoksične reakcije opasne za život, anafilaksiju, sindrom vaskulitisa, ekfolijativni dermatitis, AGEF, SJS/TEN ili DRESS. Ovaj pokus je visokoosjetljiv, ali ga treba uvijek raditi u bolničkim uvjetima i pod strogim medicinskim nadzorom. Izvodi se najmanje mjesec dana nakon suspektne alergijske reakcije, služeći se, kad god je to moguće, istim tvorničkim lijekom. Preporučuje se konačna primjena lijeka na isti način kao i kod inicijalne reakcije, po mogućnosti oralnim putem.

LIJEČENJE

Liječenje se sastoji u prekidanju uzimanja i zamjeni uzročnog lijeka drugim. Akutna terapija (antihistaminici, kortikosteroidi, adrenalin), ako je potrebna, određuje se prema težini kliničke slike. Desenzitizacija je kod reakcija tipa I moguća, ali se radije odabire alternativni

lijek. Febrilne mukokutane reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (Lyell) znaju promptno odgovoriti na visoke doze polivalentnog humanog intravenskog imunoglobulina.

ZAKLJUČAK

Imunološke reakcije na lijekove su neočekivane, a čine jednu trećinu svih nepovoljnih reakcija na lijekove. Predstavljaju značajan javno zdravstveni problem zbog ekstremno heterogene kliničke slike od blagog crvenila kože do reakcija opasnih po život. Nema generalne mjere za prevenciju alergijskih reakcija na lijekove. Naravno, opća preporuka o smanjenju nepotrebne potrošnje lijekova utjecati će i na smanjeni broj alergijskih reakcija. Ipak, alergijsku reakciju nije moguće predvidjeti, mada se često spominju epidemiološki podaci o obiteljskim nasljednim sklonostima, ali i o tipovima molekula koje se češće javljaju kao sumnjive u dijagnostici alergija. Važno je imati na umu da su opasne reakcije naglog početka (anafilaksija) i da brzo i učinkovito liječenje (primjena adrenalina) spašava život. Također je važno znati da većina alergijskih reakcija prolazi bez klinički manifestnih posljedica pa ne treba poticati strah prema uzimanju lijekova - farmakofobiju, ako su ovi potrebni u liječenju.

Studije pokazuju da je pogrešno i pretjerano dijagnosticiranje alergija na lijekove značajno upravo kod djece. Stoga je važno pravilno evaluiranje anamnestičkih podataka, ali i primjena specifičnih kožnih i krvnih testova. Ne treba smetnuti s uma da hrana porijeklom od životinja (mlijeko i meso) može biti kontaminirana antibioticima, što može biti anamnestički prvi kontakt s alergenom.

Potrebno je educirati zdravstvene djelatnike i pacijente o ključnim obilježjima alergijskih reakcija, kako bi ih pravodobno prepoznali i pravilno reagirali. Zna-

čajna je uloga medicinske sestre u prepoznavanju i pravovremenoj procjeni težine alergijske reakcije, prvenstveno anafilaksije te sudjelovanje u procesu liječenja i skrbi. Intervencije medicinske sestre uključuju prepoznavanje i zbrinjavanje bolesnika u hitnom stanju-anafilaksiji. Promptne reakcije sprečavaju nastanak komplikacija i moguće letalne ishode. Stoga mora izvrsno poznavati terapijske postupke, načine djelovanja kao i nuspojave terapije. Medicinska sestra također sudjeluje u provođenju dijagnostičkih postupaka i priprema bolesnike za iste.

LITERATURA

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA i sur. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
2. Caubet JC, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 559-67.
3. Barbaud A. Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 517-35.
4. Volkman Kristen K, Chiu Asriani M. Allergy. U: Marcandante JK, Kliegman MR. *Nelson essentials of pediatrics*. Eight edition. Philadelphia: Elsevier. 2019; 311-41.
5. Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
6. Borić N. Alergije i kako se s njima učinkovito nositi. Zagreb: Naklada Selman; 2012.
7. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat*. 2012; 56 (1): 71-6.
8. Dodig S. Laboratorijska dijagnostika alergija. *Paediatr Croat*. 2012; 56 (1): 90-6.
9. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*, sedmo izdanje. Zagreb: školska knjiga. 2003; 10: 431-68.
10. [www.paedcro.com/Paediatr Croat](http://www.paedcro.com/Paediatr_Croat). 2016; 60 (3): 3-14.
11. http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje2_farmakoterapija.html