

# Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove iz perspektive medicinske sestre

---

**Križić Erceg, Marijana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:516491>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Marijana Križić Erceg**

**Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove iz  
perspektive medicinske sestre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Marijana Križić Erceg**

**Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove iz  
perspektive medicinske sestre**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku farmakologiju, pod vodstvom prof.dr.sc. Robert Likić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## **SAŽETAK**

### **Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove iz perspektive medicinske sestre, Marijana Križić Erceg**

Reakcije preosjetljivosti na lijekove česti su klinički problem. Svaki primijenjeni lijek uz svoj povoljan učinak može razviti i nepoželjno djelovanje.

Činjenica je da stalno raste broj novih lijekova, da se životni vijek produžuje i da se liječenje često provodi po striktno određenim smjernicama, što rezultira uzimanjem većeg broja lijekova, a samim tim i povećanim rizikom nastanka alergija, nuspojava i interakcija na lijekove.

Na pojavu reakcije preosjetljivosti utječe način primjene lijeka, trajanje liječenja, doza lijeka te učestalost primjene lijeka.

Faktori za nastanak alergijske reakcije mogu biti od strane lijeka (kemijska struktura lijeka, najčešće antibiotici i NSAR) i bolesnika (dob, spol, genetika, prethodne alergije na lijekove).

Klinički se manifestira u obliku kožnih promjena, otok sluznica mekih česti (jezik, usta), bronhospazam, sve do anafilaksije po život opasne alergijske reakcije.

Precizna identifikacija odgovornog lijeka je važna da se izbjegne njegova buduća primjena ili omogućí primjena nepravilno „okrivljenog“ lijeka koji može biti uskraćen bolesniku.

U našem Zavodu se izvode kožni testovi prick i I. D. (beta laktamski antibiotici, kontrastna sredstva, lokalni i opći anestetici, cjepiva, biološki lijekovi...), peroralna ekspozicija (antibiotici, analgetici, antihipertenzivi, statini, IPP, antiepileptici...) u povećavajućoj koncentraciji do pune jedinične doze.

Ekspozicija predstavlja zlatni standard u ispitivanju preosjetljivosti na lijekove.

Samo dobro educirana, uvježbana i iskusna medicinska sestra može adekvatno provesti kožno i provokacijsko testiranje prema kojima se može objektivno donijeti zaključak o preosjetljivosti.

Timski rad medicinskih sestara i liječnika može donijeti korist svakom bolesniku.

**Ključne riječi:** lijek, preosjetljivost, medicinska sestra.

## **SUMMARY**

### **Drug hypersensitivity researching from the perspective of a nurse, Marijana Križić Erceg**

Drug hypersensitivity reactions are a common clinical problem. Each administered drug, in addition to its beneficial effect, can also develop side effects.

The fact is that the number of new drugs is constantly growing, that life expectancy is extended and that treatment is often carried out according to strictly defined guidelines, which results in taking more drugs, thereby increasing the risk of allergies, side effects and drug interactions.

The occurrence of a hypersensitivity reaction is influenced by the method of drug administration, the duration of treatment, the dose of the drug and the frequency of drug administration.

Factors for the occurrence of an allergic reaction can be by the drug (chemical structure of the drug, most often antibiotics and NSAIDs) and patients (age, gender, genetics, previous drug allergies).

Clinically it manifests itself in the form of skin changes, swelling of the mucous membranes soft tissue (tongue, mouth), bronchospasm, all the way to anaphylaxis, a life-threatening allergic reaction.

Precise identification of the responsible drug is important to avoid its future use or to allow the use of an incorrectly “guilty” drug that may be denied to the patient.

Our Department performs skin tests prick and I.D. (beta lactam antibiotics, contrast agents, local and general anesthetics, vaccines, biological drugs etc.), oral exposure (antibiotics, analgesics, antihypertensives, statins, IPP, antiepileptics etc.) in increasing concentrations to full unit doses.

Exposure is the gold standard in drug hypersensitivity testing.

Only a well-educated, trained and experienced nurse can adequately conduct skin and provocative testing according to which an objective conclusion about hypersensitivity can be made.

Nurses and doctors team work can bring benefit to each patient.

Key words: drug, hypersensitivity, nurse.

## SAŽETAK

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | UVOD   | 1  |
| 2     | PRIMJENA LIJEKOVA I ALERGIJE NA LIJEKOVE   | 2  |
| 2.1.1 | Lijekovi, potrošnja i propisivanje   | 2  |
| 2.1.2 | Preosjetljivost na lijekove, alergija na lijekove  | 2  |
| 2.1.3 | Lijekovi kao uzročnici alergijskih reakcija  | 8  |
| 2.1.4 | Kliničke manifestacije alergije na lijekove  | 13 |
| 2.1.5 | Liječenje alergijske reakcije  | 13 |
| 3     | POSTUPAK ISPITIVANJA ALERGIJE NA LIJEKOVE  | 16 |
| 3.1.1 | Pristup bolesniku s alergijom na lijek u anamnestičkim podacima  | 16 |
| 3.1.2 | Ispitivanje preosjetljivosti   | 16 |
| 3.1.3 | Kožni testovi  | 19 |
| 3.1.4 | Provokacijski testovi (ekspozicija lijeku)   | 20 |
| 3.1.5 | Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove /Ispitivanje na lijekove u Zavodu za kliničku farmakologiju KBC Zagreb i uloga sestre | 21 |
| 4     | ZAKLJUČAK  | 24 |
|       | ZAHVALA  | 25 |
|       | LITERATURA   | 26 |
|       | Popis Tablica  | 28 |
|       | Popis Slika  | 28 |
|       | ŽIVOTOPIS  | 29 |

## 1 UVOD

Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove predstavlja značajnu djelatnost kliničke farmakologije, specijalnosti koja se i inače bavi lijekovima, njihovim kliničkim razvojem i kliničkim pokusima, nuspojavama, interakcijama, mehanizmima djelovanja, učincima i propisivanjem. Temelj kliničke farmakologije čini racionalna primjena lijekova, a važan dio racionalnog propisivanja je i pravovremeno prepoznavanje nuspojava lijekova. Nuspojave lijekova su, naime, moguće kod primjene svih lijekova i treba istaći da nema lijeka koji ne može dovesti do nuspojava. Alergije na lijekove prema svom specifičnom mehanizmu nastanka samo su „podtip“ nuspojava lijekova i za svakodnevnu praksu je dokazivanje ili isključivanje alergije iznimno važno za bolesnika.

Medicinska sestra u kliničkoj farmakologiji koja se posebno bavi područjem ispitivanja alergija na lijekove, u potpunosti mora biti i jest educirana za cijeli proces ispitivanja i dokazivanja odnosno isključivanja alergije na lijekove. Njena važna uloga očituje se od samog početka cijelog procesa jer je osoba prvog kontakta s bolesnikom. U daljnjem tijeku medicinska sestra je osoba koja organizira i provodi *in vivo* ispitivanje preosjetljivosti na lijekove.

Zavod za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti godinama se bavi ispitivanjem preosjetljivosti na lijekove, prvotno samo u bolničkom okruženju, a unazad 6 godina u širokom obimu u Dnevnoj bolnici.

U ovom radu prikazati ćemo neke od aspekata alergija na lijekove (definicije, podjele, kliničke slike, liječenje), a posebno opisati ispitivanje preosjetljivosti koje se svakodnevno izvodi i značajno doprinosi utvrđivanju ili isključivanju dijagnoze alergije na lijek koja inače višestruko opterećuje bolesnike.

Posebno ćemo se osvrnuti na praktičnu izvedbu ispitivanja u Dnevnoj bolnici Zavoda za kliničku farmakologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb i važnu ulogu koju pritom ima medicinska sestra.



## **2 PRIMJENA LIJEKOVA I ALERGIJE NA LIJEKOVE**

### **2.1.1 Lijekovi, potrošnja i propisivanje**

Lijekovi imaju važnu ulogu u zaštiti, održavanju i liječenju zdravlja ljudi i društva u cijelini pa je njihovo osiguranje kao i osiguranje njihove kvalitete i dostupnosti temelj svakog civiliziranog društva (1). Stoga svi zdravstveni sustavi nastoje osigurati lijekove svojim bolesnicima kao i osigurati optimalno liječenje za brojne kronične bolesti.

Nije iznenađujuće i poznato je, da raste potrošnja lijekova u cijelom svijetu pa tako i u našoj zemlji. S jedne strane (stalni) porast broja novih lijekova te dulji životni vijek stanovništva, kao nažalost, i striktno provođenje liječenja po brojnim smjernicama koje uključuju istodobnu primjenu velikog broja lijekova, dovode do porasta potrošnje. Jasno je da osim povišenih troškova za lijekove i liječenje općenito, obilna potrošnja osobito individualno, nosi i povišeni rizik za brojne nuspojave i interakcije lijekova koje se i inače uobičajno vežu uz primjenu lijekova. Propisivanje lijekova stoga, osobito u starijoj populaciji bi trebalo biti još pažljivije i racionalnije. Uz temeljne karakteristike koje se moraju poštivati pri propisivanju lijekova u svakog pojedinog bolesnika (dob bolesnika, njegove popratne bolesti, funkcija jetre i bubrega) važno je znati postoji li u anamnestičkim podacima bolesnika i podatak o alergijama na lijekove što je u današnjoj medicini jedan od značajnih problema kod primjene lijekova.

Alergija na lijek je neželjena reakcija na lijek koja podrazumijeva uključivanje imunskog sustava i radi se o imunskoj reakciji organizma na lijek. Ipak treba naglasiti da reakcije preosjetljivosti uključuju i pseudoalergijske reakcije. Iznimno je važno istaknuti da svaki lijek može izazvati nuspojavu, ali samo 5 % - 10 % reakcija na lijek, spada u alergije na lijek.

Ipak, na pojavu reakcija preosjetljivosti utječe način primjene lijeka, trajanje liječenja, primijenjena doza te učestalost primjene.

### **2.1.2 Preosjetljivost na lijekove, alergija na lijekove**

Preosjetljivost na lijekove je opći termin koji uključuje alergijske i pseudoalergijske reakcije, a sve spadaju u nuspojave lijekova.

Nuspojave se općenito dijele na tip A reakcije (farmakološki uvjetovane) i tip B (reakcije preosjetljivosti). Tip A reakcije su obično povezane s dozom lijeka (ovisne o dozi), dok su tip B neovisne o dozi. Preosjetljivost na lijekove (engl. drug hypersensitivity) se definiraju kao imunosne reakcije na lijek u senzibiliziranog bolesnika, dok se alergijom na lijekove (engl. drug allergy) smatra samo reakcija posredovana IgE protutijelima. Osnovna podjela na imunosne i neimunosne reakcije na lijek prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Imunosne i neimunosne reakcije na lijek (nuspojave)

| Tip   | Primjer  |
|---|--|
| Imunosne  |  |
| Tip I (IgE posredovane)                             | Anafilaksija kod beta laktamskih antibiotika   |
| Tip II (citotoksične reakcije)                      | Hemolitička anemija kod primjene pencilina   |
| Tip III (reakcija imunih kompleksa)                 | Serumska bolest kod primjene antitimocitnog globulina  |
| Tip IV (odgođena, posredovana staničnim imunitetom) | Kontaktni dermatitis kod topikalne primjene  |
| Specifična aktivacija T stanica                     | Morbiliformni osip kod primjene sulfonamide  |
| Ostalo  | Lijekom izazvan lupusni sindrom  |
| Neimunosne  |  |
| Predvidljive  |  |
| Farmakološki učinak lijeka                          | Suhoća usne šupljine kod primjene antihistaminika  |
| Toksični učinak                                     | Hepatotoksičnost metotreksata  |
| Interakcija lijekova                                | Eritromicin i teofilin povisuju rizik za epileptički napadaj   |
| Nepredvidljive                                      |  |
| Pseudoalergijske                                    | Anafilaktoidna reakcija kod primjene jodnog kontrasta  |
| Idiosinkrazija                                      | Hemolitička anemija kod primjene primakina u bolesnika s deficijencijom glukoza- 6- fosfodiesteraze (G6PD) |

Izvor: Keresman A, Levačić G, Mrkonjić A. Alergije na lijekove u pedijatrijskoj populaciji-uloga medicinske sestre. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola, XXXVI.seminar, Zbornik radova za medicinske sestre, Split 2019. str 94

Poznata je, možda i najpoznatija, klasifikacija alergijskih reakcija prema autorima Coombs i Gell (Tablica 2) koji su alergijske reakcije podijelili u četiri tipa (2). Razlikuju se mehanizmom, ali i brzinom razvoja i karakteristikama kliničke slike (3). Tip I je

reakcija posredovana imunoglobulinom E, odnosno posredovana IgE-protutijelima koja aktiviraju bazofile i mastocite. Radi se o alergiji u užem smislu (kako je već navedeno, radi se o pravoj alergiji na lijek, imunosnoj reakciji). Klinički simptomi uključuju urtikariju, angioedem i anafilaksiju, a javljaju se gotov odmah nakon ekspozicije lijeku. Tip II reakcije uključuje protutijela klase G (uglavnom) i protutijela imunoglobulina M te staničnu destrukciju, a radi se o odgođenoj reakciji. Tip III uključuje i opet stvaranje protutijela klase G, a nastali imuni kompleksi (IgG+antigen / lijek) se odlažu na bazalne membrane (bubrezi, pluća). Daljnji tijek uključuje aktivaciju komplementa, infiltraciju leukocitima i oštećenje tkiva. Klinička slika čini, primjerice, serumsku bolest koja opet može imati simptome urtikarije, eritema, upale zglobova, glomerulonefritis, vrućicu. Posljednji tip, reakcija tipa IV, je stanična reakcija (uključene T stanice) i često se naziva kasna preosjetljivost. Reakcija obično nastupa nakon nekoliko dana od dodira s antigenom i može se manifestirati kao kontaktni dermatitis.

Tablica 2. *Gell-Coombsova klasifikacija*

| Imunosna reakcija         | Mehanizam   | Klinička manifestacija  | Vrijeme nastanka reakcije                                 |
|---------------------------|---|---|---|
| Tip I (IgE posredovana)   | Vežanje kompleksa lijek-IgE na mastocit dovodi do otpuštanja histamina i upalnih medijatora | Urtikarija, angioedem, bronhospazam, povraćanje, proljev, anafilaksija  | Od nekoliko minuta do nekoliko sati od ekspozicije lijeku |
| Tip II (citotoksične)     | Specifična IgG i IgM protutijela prema haptenu (lijeku)                                     | Hemolitička anemija, neutropenija, trombocitopenija   | Varijabilno   |
| Tip III (imuni kompleksi) | Odlaganje kompleksa lijek-protutijelo u tkivima s aktivacijom komplemenata                  | Serumska bolest, povišenje tjelesne temperature, artralgijske osipi, limfadenopatije, urtikarija, glomerulonefritis, vaskulitis | 1-3 tjedna nakon ekspozicije lijeku                       |
| Tip IV (odgođena)         | Aktivacija T stanica s otpuštanjem citokina i upalnih medijatora                            | Alergijski kontaktni dermatitis, makulopapulozni osipi  | 2-7 dana nakon lokalne ekspozicije lijeku                 |

Izvor: Gell, P.G.H. and Coombs, R.R.A. (1963) The classification of allergic reactions underlying disease. U: Clinical Aspects of Immunology (Coombs, R.R.A. i Gell, P.G.H., ur) Blackwell Science. Str 378

Svjetska alergološka organizacija (4) dijeli imunosne reakcije u dva tipa: trenutne reakcije koje se javljaju unutar 1 sat od prve primjene lijeka i odgođene reakcije koje se javljaju nakon 1 sat, ali uglavnom nakon više od 6 sati, a povremeno i nekoliko tjedana i mjeseci nakon početka primjene nekog lijeka.

Alergija na lijekove je dakle nuspojava uzrokovana imunosnom reakcijom, nepredvidljiva je, a može se javiti nakon prethodnog, jednokratnog ili višekratnog izlaganja odgovornom lijeku (putem kože, peroralno ili parenteralno). Alergija na lijekove se može javiti na bilo koji lijek. Odgovorne su za 1 % - 2 % prijema u bolnicu, a javljaju se u 3 % - 5% hospitaliziranih bolesnika. Brojni bolesnici „nose“, nažalost, veći dio života opterećujuću (krivu) dijagnozu alergije još iz djetinjstva što najčešće dovodi do primjene alternativnih lijekova koji mogu biti toksičniji, manje učinkoviti ili skuplji. Sve to može dovesti do povišenja morbiditeta, mortaliteta i povišenih troškova u zdravstvu općenito (5).

Rizični faktori za nastanak alergije na lijek mogu se podijeliti na one koji se pripisiju lijeku i one koji se odnose na domaćina/bolesnika.

U rizične faktore koji se pripisiju lijeku su kemijska struktura lijeka jer neki lijekovi djeluju na imunogeničnost zbog svoje sposobnosti da djeluju kao hapteni, prohapteni ili zbog mogućnosti da se kovalentno vežu uz imuni receptor pa stoga neke skupine lijekova imaju višu učestalost alergija od drugih (npr. neki antibiotici) (6). Ostali faktori na strani lijeka su primijenjena doza lijeka, trajanje i učestalost primjene lijeka, put primjene i križna senzibilizacija. Na strani bolesnika su rizični faktori : dob (češće alergije u mladih odraslih iako se u literaturi navode i stariji bolesnici, moguće zbog povećane istodobne primjene lijekova, no ta povezanost nije jasno potvrđena) (7) i spol (ženski, također zbog dominacije nuspojava u ženskog spola), genetički faktor, popratne bolesti kao infekcija Epstein Barr virusom (EBV), astma i infekcija virusom imunodeficijencije (HIV), prethodne alergije na neki od lijekova kao i sindrom multiple alergije na lijekove. O genetičkom faktoru se danas puno piše i istražuje jer se uz određeni genotip mogu razviti teške kožne nuspojave tipa Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) što se može izbjeći ukoliko se prije primjene odredi genotip bolesnika. Primjeri povezanosti određenih genotipova i reakcija na lijek u Tablici 3.

Tablica 3. Povezanost genotipa i teških kožnih nuspojava lijekova

| Genotip    | Lijek        | Etnicitet                               |
|------------|--------------|---|
| HLA B*1502 | Karbamazepin | Kinezi, Tajlandani, Indijci             |
| HLA B*1502 | Fenitoin     | Kinezi, Tajlandani                      |
| HLA B*5801 | Alopurinol   | Kinezi, Tajlandani, Japanci, Europljani |
| HLA B*5701 | Abakavir     | Bijelci                                 |

Izvor: Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern*

*Med.* 2003;139:683–93. Str 139

HLA (od engl Human leukocyte antigen) sustav ili kompleks je skupina povezanih proteina koje kodira MHC gen (od engl major histocompatibility complex). Važni su za regulaciju imunskog sustava.

### 2.1.3 Lijekovi kao uzročnici alergijskih reakcija

Najčešći lijekovi koji uzrokuju alergije su antibiotici (penicilini i cefalosporini, sulfonamidi), acetilsalicilna kiselina (kao i ostali nesteroidni antireumatici), antituberkulotici, antimalarici, sedativi, hipnotici, antiepileptici, anestetici, jodni kontrasti, cijepliva i protuserumi, teški metali, alopurinol i drugi. Od antibiotika, alergijske reakcije se najčešće pripisuju prvenstveno penicilinima, no i one su vrlo rijetke, a posebice anafilaktički šok kojeg se u svakodnevnoj praksi najviše bojimo.

#### Beta laktamski antibiotici

Od beta laktamskih antibiotika najčešća alergija je, kako je već navedeno, na penicilin, odnosno penicilinske pripravke (aminopeniciline, amoksicilin, amoksicilin+klavulanska kiselina).

Penicilin je i lijek za koji se najčešće navodi alergijska reakcija općenito. U literaturi se navodi da je u do 10 % - 15 % svih hospitaliziranih bolesnika prijavljena neka "vrsta" alergije na penicilin (8). Nakon vrlo pažljive evaluacije, u velike većine tih bolesnika se ne potvrdi alergija i u njih se ponovno može primjenjivati penicilin (ili neki od penicilinskih pripravaka). Također, penicilin je i najčešće navedeni antibiotik uz koji se

veže anafilaksija. Anafilaksija je najteža manifestacija trenutne alergijske reakcije na lijek, koja se može izrazito brzo razviti i dovesti do smrtnog ishoda. Ipak, učestalost penicilinom uzrokovane anafilaksije je 1 epizoda na 10.000 primjena (9). U kasnijim studijama pokazala se i značajno manja učestalost (1:200 000 primjena). Parenteralna primjena donosi viši rizik za anafilaksiju i većina smrtnih ishoda od anafilaksije na penicilin dogodila se kod intravenske, odnosno intramuskularne primjene. Važno je spomenuti da se senzibilizacija na penicilin snažno razvija kod lokalne primjene antibiotika pa se njihova lokalna/topikalna primjena stoga već dugo ne preporučuje (masti, kapi..) i ne primjenjuje.

Aminopenicilini (amoksicilin, ampicilin) se najčešće ambulantno primjenjuju peroralno, no kako se neracionalno, primjenjuju često u virusnim infekcijama, moguće se radi prije o lijekom izazvanom osipu i interakciji s virusom nego o pravoj imunskoj reakciji.

Važno je istaći križnu preosjetljivost između penicilina i cefalosporina (zbog beta laktamskog prstena) koja se danas procjenjuje na manje od 5 %, a nešto je viša kod primjene cefalosporina I. generacije (cefazolin, cefaleksin). Iako je križna preosjetljivost vrlo niska, potrebno je vrlo pažljivo primjenjivati cefalosporine ukoliko je bila jasna ozbiljna alergijska reakcija na penicilin (anafilaksija).

#### *Cefalosporini*

Cefalosporini su danas vrlo često primjenjivani antibiotici i njihova primjena raste s vremenom osobito ambulantno (10). Kliničke manifestacije alergijske reakcije su kao i kod penicilina vrlo slične i uključuju urtikariju, rinitis, angioedem, osipe, ali i one najteže - anafilaksiju. Bolesnici mogu biti alergični na cijelu molekulu cefalosporina, samo na postranični lanac ili na beta laktamski prsten (identičan svim beta laktamskim antibioticima) ili na metabolite. Prema literaturi, najčešće se radi o alergiji na postranični (R) lanac koji je različit u različitim cefalosporina pa reakcija na jedan cefalosporin ne znači automatski i reakciju na drugi cefalosporin (jer imaju drukčiji postranični lanac). Zbog toga je u procesu ispitivanja preosjetljivosti, nužno kod alergije na jedan cefalosporin pokazati može li bolesnik uzimati drugi.

Važno je istaći križnu preosjetljivost i s penicilinima koja je vrlo niska. Naime velika većina bolesnika koja je imala trenutnu reakciju na cefalosporine, alergična je samo na



cefalosporine (već istaknuto da se radi obično o alergiji na taj specifični cefalosporin) i nisu alergični na peniciline. Ukupno, samo manje od 2% bolesnika koji su alergični na cefalosporine može križno reagirati s penicilinima.

#### *Ostali beta laktamski antibiotici*

U ovu skupinu spadaju antibiotici koji se uglavnom primjenju u hospitalnim uvjetima i radi se o karbapenemima (ertapenem, imipenem, meropenem) i piperacilinu s tazobaktamom. Alergije na karbapeneme su rijetke alergije jer se lijekovi pažljivo propisuju (kao rezervni antibiotici) i učestalost je značajno manja nego kod alergije na penicilin i cefalosporine. Križna preosjetljivost s penicilinom je opisana, no vrlo je rijetka i kako se radi o lijekovima s kojima se obično liječe ozbiljne infekcije, unatoč podacima o alergiji na penicilin, se primjenjuju. Jasno, uz oprez i ne ukoliko je opisana anafilaksija kod primjene penicilina.

#### Ostali antibiotici

*Makrolidi* uključuju eritromicin, klaritromicin i azitromicin (danas jedan od najčešće propisivanih ambulantnih lijekova). Prave alergijske reakcije na makrolide su rijetke, značajno rjeđe nego na beta laktamske antibiotike (11). Ne može se točno definirati ima li između makrolida križne preosjetljivosti, čini se da je moguća pa u slučaju alergije na jedan makrolid treba ispitati podnošljivost nekog od drugih makrolida.

#### *Kinoloni*

Kinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin, levofloksacin) su skupina antibiotika koja se danas također mnogo propisuje u ambulantnom svijetu kao prva linija liječenja mnogih infekcija pa tako raste i broj alergijskih reakcija na tu skupinu (12). Valja spomenuti da postoje podaci o ozbiljnim nuspojavama zbog kojih se i službeno ograničava njihova široka primjena (13). Reakcija na kinolone može biti trenutna i odgođena. Nije jednostavno utvrditi preciznu dijagnozu jer anamnestički podaci nisu uvijek točni, kožni testovi mogu dati lažno pozitivne rezultate, a nema komercijalnih *in vitro* testova. Također postoji mogućnost križne preosjetljivosti između kinolona pa treba ispitati podnošljivost drugog ukoliko se javi reakcija na jedan od njih.

#### *Sulfonamidi*

Iako su bili jedni od prvih antibiotika uvedenih u kliničku praksu, sulfonamidi i dalje imaju važnu ulogu u liječenju infekcija. Prema literaturi, u općoj populaciji alergija na sulfonamide se javlja u otprilike 3 % -8 %. Najčešće se opisuje osip, a javlja se u čak 30 % bolesnika s HIV infekcijom (14). Svi sulfonamidski antibiotici dijele križnu preosjetljivost, ali je nema između sulfonamidskih antibiotika i drugih ne-antimikrobnih sulfonamida (tiazidskih diuretika, furosemida, hipoglikemika derivata sulfonilurejei drugih) (15). Uz sulfonamidske antibiotike se također vežu i teške kožne nuspojave (SJS/TEN).

I na kraju, s obzirom na čestu dijagnozu alergijske reakcije na antibiotike treba još jednom istaći kako su brojni bolesnici nepotrebno „označeni“ kao alergični na beta laktamske antibiotike (16). Obično reakcija zbog koje se postavila kriva dijagnoza nije niti bila alergijska reakcija (prije nepodnošenje ili virusni osip ili interakcija lijeka i infekcije). Čak i kod prave imunosne alergije na beta laktamske antibiotike u prošlosti, ona se ne mora ponoviti kod ponovne ekspozicije (rechallenge). Naime IgE posredovana reakcija na beta laktamske antibiotike može oslabiti i otprilike 80 % bolesnika koji su imali pozitivni kožni test na penicilin i 60 % koji su imali pozitivni kožni test na cefalosporine, nisu bili dalje senzibilizirani u razdoblju od 10 - 15 godina nakon testiranja (17).

### Ostali lijekovi

#### *Nesteroidni antireumatici (NSAR)*

Nesteroidni antireumatici i acetilsalicilna kiselina (ASK) spadaju u skupinu lijekova na koje se najčešće javljaju reakcije na lijekove. One mogu biti u obliku kožnih osipa, praćenih svrbežom ali i ozbiljnih bronhospazama (osobito u bolesnika s atopijom ili astmom) te anafilaksijom. Radi se o skupini koja je važna za analgeziju i antipirezu i u svakodnevnom životu se često primjenjuju. Posebno ističemo kako postoji križna preosjetljivost između svih nesteroidnih antireumatika, ali ne između njih i nove skupine COX-2 inhibitora (meloksikam, etorikoksib, celekoksib). Teorijski to znači da kod alergije na neki od NSAR može se bez povišenog rizika primijeniti neki od COX-2 inhibitora, čak i bez posebnog dokazivanja, odnosno ispitivanja podnošljivosti.

Također nema križne preosjetljivosti između paracetamola i tramadola i NSAR pa se kod alergije na NSAR bez ispitivanja mogu propisati i primijeniti za analgeziju i antipirezu paracetamol, a kao analgetik tramadol. Jasno, kao i kod drugih lijekova, postoje alergije i na paracetamol i na tramadol. No kako tramadol ima značajne nuspojave kod prvih primjena (hipotenzija, mučnina, povraćanje, sedacija, vrtoglavica) teško ih je ponekad odvojiti od alergijske reakcije.

#### *Kontrastna sredstva*

Alergijska reakcija na kontrastna sredstva (jodna) i ona za magnetsku rezonanciju treba vrlo pažljivo detektirati jer mogu završiti fatalno. Danas se od jodnih kontrastnih sredstava uglavnom primjenju neionski jodni kontrasti koji imaju značajno niži profil hipersenzitivnosti. Dijagnoza „alergija na jod“ se uobičajno koristi kod reakcije na kontrastna sredstva, a zbunjuje često i medicinske djelatnike kada se javi reakcija na plodove mora koji u sebi sadrže jod zbog straha od daljnje primjene jodnih kontrasta. Međutim treba istaći da nema križne preosjetljivosti između jodnih kontrasta i jodnih antiseptika (primjer Betadine) i morskih plodova.

#### *Lokalni anestetici*

U svakodnevnoj praksi nailazimo na velik broj bolesnika u kojih postoji podatak o alergiji na lokalni anestetik. Međutim, prava reakcija preosjetljivosti na lokalne anestetike je vrlo rijetka, a obično se radi o odgođenom kontaktnom dermatitisu dok se anafilaksija javlja rijetko, ako uopće. Većina nuspojava su vazovagalne, psihogene, toksične i predvidive reakcije na adrenalin koji se često koristi u kombinaciji s lokalnim anestetikom.

#### *Opći anestetici i mišićni relaksansi*

Također vrlo često se javljaju bolesnici koji su „imali reakciju kod opće anestezije“. To svakako otežava daljnje njihovo eventualno kirurško liječenje. Najveći dio reakcija tijekom anestezije su imunosne, IgE posredovane reakcije, ali ukupno gledano reakcije preosjetljivosti predstavljaju 9 % - 19 % komplikacija tijekom opće anestezije.

Bolesnici s povišenim rizikom za alergiju na neki od lijekova iz anesteziološkog postupka su oni koji su alergični na neki od lijekova koji će biti vjerojatno korišteni tijekom anestezije, bolesnici koji su već imali reakciju preosjetljivosti tijekom prethodnih

anestezija, bolesnici sa simptomima preosjetljivosti kod ekspozicije lateksu te bolesnici koji su imali kliničke manifestacije alergije na avokado, kivi, bananu, lješnjake ... zbog visoke prevalencije križne preosjetljivosti.

Bolesnici s atopijom (alergijska astma, alergijski rinitis i sl.) te bolesnici s alergijom na druge lijekove ili produkte koji se neće koristiti tijekom anestezije ne smatraju se rizičnim za razvoj alergijske reakcije tijekom anestezije.

#### **2.1.4 Kliničke manifestacije alergije na lijekove**

Klinički simptomi alergijskih reakcija ne ovise o tipu kemijske molekule (dakle o samom lijeku) koja ih je izazvala, nego o tipu reakcije kojom će organizam odgovoriti. Prave imunološke reakcije na lijek (alergije) mogu uključiti bilo koji organski sustav pa tako dovesti do brojnih kliničkih manifestacija, ali se javljaju u vrlo malog broja bolesnika. Većina reakcija događa se unutar jednog sata obično sa svrbežom kože, naglom pojavom i razvojem crvenila kože uz razvoj otekline rahlog potkožnog tkiva (angioedem). Moguće dolazi do razvoja suženja dišnih puteva (bronhospazam) uz edem sluznice cijelog ždrijela (larinksa, epiglotisa i okolnog tkiva) što već ugrožava bolesnika. Ukoliko progredira, može doći i do kardiovaskularnog kolapsa praćenog hipotenzijom, tahikardijom, a potom i razvoja aritmije srca te zbog smanjenog protoka krvi u mozgu može se javiti vrtoglavica, gubitak svijesti, koma čak i smrt. Anafilaksija kao najteža i najozbiljnija reakcija na primjenu lijeka može i unatoč svim adekvatno provedenim mjerama liječenja završiti fatalno.

Ipak treba naglasiti da se reakcije na lijek najčešće javljaju s promjenama na koži, a uključuju morbiliformne osipe. Tipično, eritematozni makulopapulozni osip javlja se nakon 1-3 tjedna od ekspozicije lijeku, izvorno po trupu s eventualnim širenjem na okrajine. Ekcematozni osipi su karakteristični za kontaktni dermatitis nakon topikalne primjene (što je obično klasificirano kao tip IV reakcija).

#### **2.1.5 Liječenje alergijske reakcije**

Liječenje alergijske reakcije jasno ne ovisi o lijeku koji je primijenjen nego o ozbiljnosti /težini same reakcije. Lijek za koji posumnjamo da je odgovoran se prestane

primjenjivati. No kako se vrlo često odmah daje alternativni lijek (npr. kod liječenja infekcije jer se liječenje mora nastaviti), protrahirana reakcija (ili naknadna pojava) se obično krivo tumači kao alergija i na drugi propisani lijek! Sve to u kasnijem tumačenju uzročno posljedičnih veza može biti vrlo zahtjevno.

Blaže reakcije u smislu lokaliziranih eritema, oteklina, svrbeža ili urtikarija mogu se liječiti samo primjenom antihistaminika koji se mogu davati peroralno kroz obično 8-10 dana i u povišenim dozama kod produljenih ili težih oblika (2-3x na dan). U svakodnevnoj praksi upravo povišena doza antihistaminika najviše zbunjuje bolesnika jer je uobičajena doza samo jednom na dan. Svaka ozbiljnija reakcija u smislu bronhospazma, generaliziranih urtikarija s izrazitim svrbežom te anafilaksija, zahtijeva promptno parenteralno liječenje. Primjenjuju se adrenalin (intramuskularno ili intravenski a ponekad i inhalacijski), visoke doze kortikosteroida, antihistaminici intravenski (intramuskularna apsorpcija je nepredvidljiva), po potrebi aminofilin, kisik, nadoknada tekućine i korekcija eventualnog elektrolitskog disbalansa. Pritom valja znati da alergijska reakcija može imati unatoč dobrom i intenzivnom liječenju i protahirani tijekom pa svaka ozbiljnija reakcija zahtijeva hospitalizaciju i dulje praćenje i dulje liječenje. Povremeno se primjenjuje i topikalna primjena kortikosteroidnih pripravaka (slabijih i jačih), a nikako se ne preporučuje topikalna primjena antihistaminskih krema (same mogu dovesti do alergijskih reakcija!).

S obzirom da je liječenje anafilaksije zahtjevno a treba ga započeti odmah kod prvih sumnjivih znakova, posebno ćemo ga istaknuti (Tablica 4).

**Tablica 4. Postupci u liječenju anafilaktičke reakcije**

| Postupak                           | Napomena   |
|------------------------------------|--|
| <b>Pozvati pomoć!!!!</b>           |  |
| <b>Poleći bolesnika</b>            | Korisno za hipovolemiju, ali moguće poteškoće s disanjem   |
| <b>Prekinuti primjenu alergena</b> |  |
| <b>Dati kisik</b>                  | Na nosni kateter ili na masku, maksimalno 15 L/min   |
| <b>Adrenalin</b>                   | Im. primjena svima sa znacima šoka, oteklina sluznice dišnih puteva. Odraslima dati im. dozu od 0.5 ml adreanlina u razrijeđenju 1:1000. Ako nema učinka, ponoviti dozu za 5 minuta. Može biti potrebno i više doza.<br>Može se dati i intravenski, tada u razrijeđenju 1:10 000. Bolesnika treba monitorirati. Daje se iv. kod znakova teškog refraktornoga šoka. |
| <b>i H2 blokatori</b>              | Dati H1 antihistaminik (npr. kloropiramin) polagano iv. Razmotriti i davanje H2- blokatora (npr. ranitidin 50 mg) iv.  |
| <b>Kortikosteroidi</b>             | Daju se kortikosteroidi kod teških napadaja kako bi spriječili kasnu reakciju (npr. metil-prednizolon 125 mg iv). (važno u astmatičara). Kortikosteroidi imaju ulogu i u prevenciji, odnosno skraćivanju protrahirane reakcije.  |
| <b>Bronhodilatatori</b>            | Salbutamol i ipratropijs u spreju može pomoći kod refraktornog bronhospazma. Ukoliko salbutamol ili ipratropij nisu dostupni, kod bronhospazma se može primijeniti i aminofilin iv.  |

Izvor: Izradila autorica

### **3 POSTUPAK ISPITIVANJA ALERGIJE NA LIJEKOVE**

#### **3.1.1 Pristup bolesniku s alergijom na lijek u anamnestičkim podacima**

Kad dođe do razvoja urtikarijalnog osipa unutar 2 sata od primjene samo jednog lijeka, vjerojatno ćemo vrlo lako zaključiti da je primijenjeni lijek neposredno odgovoran za reakciju. No, ukoliko je bolesnik uzeo istodobno samo jedan lijek više, ne možemo sa sigurnošću odgovoriti koji je lijek uzročnik reakcije. Ponekad je u bolesnika koji istodobno uzimaju veliki broj lijekova iznimno teško zaključivati o uzročniku alergijske reakcije. Ako ipak posumnjamo da se radi o alergiji na lijekove, treba jasno postaviti pitanje znamo li koji je lijek odgovoran i eventualno utvrditi o kojem je mehanizmu nastanka reakcije riječ. Zbog svega navedenoga anamnestički podaci su neprocjenjivi u detektiranju alergije na lijek i samog lijeka “uzročnika” alergije. Iznimno su važni detalji o samoj reakciji, vrijeme koje je prošlo od ekspozicije lijeku, oblik, simptomi, lijekovi koje je bolesnik istodobno uzimao, lijekovi koje je bez poteškoća uzimao nakon reakcije. Naime, ukoliko je bolesnik bez poteškoća uzimao jedan od lijekova (ili više njih) nakon reakcije onda oni vrlo vjerojatno nisu bili odgovorni za samu reakciju. Pomoć može biti i biopsija kože kao i uključivanje specijalista različitih specijalnosti (obično dermatologa), a neke odgovore nam daju i laboratorijski podaci. Iako se svi slažu da su anamnestički podaci najvažniji u razmatranju alergija na lijekove, nema posebnih validiranih “alata” za uzimanje podataka o alergiji (18).

I u ovom području uzimanja podataka, medicinska sestra ima važnu ulogu jer predstavlja prvi kontakt s bolesnikom i prva saznaje podatke o samoj reakciji, istodobnim popratnim bolestima i lijekovima koje bolesnik trenutno uzima.

#### **3.1.2 Ispitivanje preosjetljivosti**

Precizna identifikacija odgovornog lijeka je važna kako bi se u bolesnika izbjegla njegova buduća primjena ili, što je jednako važno, omogućila primjena lijeka koji je nepravедno “okrivljen” za uzročnika alergije, a koji je bez jasnog razloga bolesniku

uskraćen. Već je naznačeno da je detaljna i precizna klinička anamneza kao i fizikalni pregled prvo i temeljno u postupku dokazivanju alergije na lijekove.

Dijagnostički postupak kod sumnje na alergiju na lijek se može u grubo podijeliti u *in vitro* testove i testove *in vivo*.

Tako, *in vitro*, koristimo različite laboratorijske testove iz krvi (određivanje specifičnih IgE protutijela na lijekove, testovi bazofila, test proliferacije limfocita), a najvažniji su testovi *in vivo* koji uključuju kožno testiranje na samom bolesniku kao i ekspoziciju lijeku (engl. drug provocation test ili DPT). Ekspozicija lijeku predstavlja “zlatni standard” u ispitivanju preosjetljivosti na lijekove (19)

Kožni testovi su vrlo dostupni za potvrdu ili isključivanje senzibilizacije na određeni alergen, pa tako i na lijek, ali uz napomenu da njihova dijagnostička vrijednost nije za sve lijekove ista niti dostatno validirana (20).

Temelj ispitivanja (*in vivo* i *in vitro*) je da se ono ne preporučuje najmanje 4 -6 tjedana od reakcije, ali isto tako najbolje ih je raditi do najviše 6 mjeseci nakon suspektne reakcije na lijek. Razlog tomu je sprječavanje ili svođenje mogućnosti za lažno negativne rezultate na najmanju mjeru (21).

Također posebno treba istaknuti da neki lijekovi mogu utjecati na reaktivnost kože pa ih je potrebno prestati uzimati prije kožnog testiranja npr. antihistaminici (najmanje 3-5 dana prije ispitivanja), beta-adrenergici (3 dana prije ispitivanja). U Tablici 5. donosimo neke od lijekova koje treba obustaviti prije ispitivanja. Svi podaci su još uvijek podložni raspravama osobito ukoliko se ispituje lijek uz trajnu kortikosteroidnu terapiju te je za očekivati da će i ispitivani lijek biti kasnije primijenjen uz kortikosteroide! Stoga ponekad nastavljamo s trajnom terapijom, ali u zaključku ispitivanja se mora istaknuti u kakvim je uvjetima ispitivanje provedeno i zašto.



Tablica 5. Lijekovi koji mogu mijenjati reaktivnost kod kožnih testiranja

| Lijekovi                         | Put primjene        | Interval ne uzimanja lijeka                                     |
|----------------------------------|---------------------|---|
| Antihistaminici                  | Oralni, intravenski | 5 dana  |
| Antidepresivi (imipramin)        | Oralni, intravenski | 5 dana  |
| Glukokortikoidi                  | Topikalno           | Vjerojatno bez učinka, osim ako nije na samom mjestu testiranja |
| Dugodjelujući                    | Oralni, intravenski | 3 tjedna  |
| Kratkodjelujući ali visoke doze  | Oralni, intravenski | 1 tjedan  |
| Kratkodjelujući niske doze       | Oralni, intravenski | 3 dana  |
| Beta blokatori (beta adrenrgici) | Oralni              | 1 dan   |
|                                  | Topikalno (kapi)    | Vjerojatno bez učinka   |
| ACE inhibitori                   | Oralni              | <b>4 dan</b>  |

Izvor: Richter D, Ivković-Jureković I, Gagro A, Voskresensky-Baričić T, Radonić M, Kelečić J, Čičak B. Medikamentozni osipi u djece. Paediatr Croat 2016; 60 (3): 29.

Str.10

Nekoliko je važnih momenata koje treba naglasiti prije ispitivanja. Ono se može provesti samo uz puno, jasno i precizno informiranje ispitanika koje potvrđuje svojim potpisom informiranog pristanka jer svako testiranje kod alergije na lijekove nosi određeni rizik i može biti opasno u bolesnika koji su imali, prema podacima iz anamneze ili, još bolje, medicinske dokumentacije tešku sistemsku reakciju na lijek. Ispitivanje može, zbog svega navedenoga, biti izrazito zahtjevano, ponekad i nemoguće, odnosno kontraindicirano ( u slučaju podataka o teškim kožnim reakcijama tipa SJS/TEN kada se lijek ne smije primijeniti niti kožnim ispitivanjem).

#### 4.1.1 Kožni testovi

Izbor kožnog testa koji ćemo koristiti u utvrđivanju alergije na lijek ovisi o vrsti alergijske reakcije na lijek. Kožni test ubodom (engl. skin prick test ili SPT) i intradermalni test (IDT) koriste se za dokazivanje alergijske reakcije posredovane IgE protutijelima (22).

Prick test (Slika 1) preporučuje se kao prvi zbog svoje jednostavnosti, brzine i visoke specifičnosti. Izvodi se na volarnoj strani podlaktice, ubadanjem lancetom u kožu kroz kapljicu otopine alergena, što kod preosjetljive osobe izaziva alergijsku reakciju. Ako je osoba alergična, na mjestu uboda tim alergenom za 15-20 minuta pojavit će se oteklina (urtika) i crvenilo kao pokazatelji kemijskih tvari koje se oslobađaju tijekom alergijske reakcije. Važan dio svakog kožnog testa je testiranje pozitivnom kontrolnom otopinom, histaminom, kojim se utvrđuje normoreaktivnost kože (pozitivna kontrola). Pozitivna reakcija na mjestu uboda histaminom je očekivana reakcija i ne predstavlja alergiju na histamin već normalnu reakciju kože. Negativna kontrola za koju nam služi fiziološka otopina, se također obavezno primjenjuje kako bi se provjerila nespecifična histaminoliberacija nastala npr. zbog fizikalne traume kože ili dermatografizma. Ispravna tehnika uboda ne dovodi do krvarenja na mjestu uboda. Kod ocijene reakcije pozitivnom se smatra ako je srednji promjer urtike jednak ili veći od 3 mm. Mjeri se najveći promjer urtike te promjer pod kutom od 90 stupnjeva te izračunava srednja vrijednost. Test se očitava nakon 15-20 minuta.



*Slika 1. Prick test.*

Prema: <https://www.allergygirlleats.com/skin-prick-test/>

Nakon procjene i negativnih prick testova čine se intradermalno testiranje (Slika 2) koje se izvodi injiciranjem alergena u volumenu od 0,05 ml intradermalno, ponovno na volarnoj strani podlaktice. Pritom treba nastati papula od oko 3 mm. Rana reakcija očitava se nakon 20 minuta, a smatra se pozitivnom ako se promjer inicijalne papule/urtike poveća za  $\geq 3$  mm. Za IDT se koristi intravenski pripravak lijeka kad god je on dostupan. IDT je osjetljiviji od kožnog ubodnog testa a kako bi se smanjio rizik od ozbiljne sustavne alergijske reakcije (koja je moguća kod kožnih testova!), izvode se s povećavajućim koncentracijama (1:1000; 1:100, 1:10).

Među kožne testove spadaju i testovi naljepcima (engl. patch test) koji se primjenjuju kod ocijene odgođene preosjetljivosti (kontaktni dermatitis, egzantem, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, eozinofilija sa sistemski simptomima, fiksna erupcija na lijek). Rezultati se uobičajeno očitavaju nakon 48-72 sata.



*Slika 2. Intradermalni test*

Prema: <https://ivamilosevic5.wordpress.com/2017/08/28/imunoalergijska-ispitivanja/>

#### **4.1.2 Provokacijski testovi (ekspozicija lijeku)**

Ekspozicija lijeku je zlatni standard u ispitivanju preosjetljivosti na lijekove. Primjenjuje se kada se ne može na temelju anamnestičkih podataka, kožnih testova i *in vitro* ispitivanja zaključiti koji je lijek odgovoran za neku reakciju ili se želi potvrditi koji lijek ispitanik/bolesnik može koristiti. Osnovno pravilo jest da je važnije utvrditi koji lijek bolesnik može uzimati (dakle utvrditi alternativni lijek) nego jasno potvrditi koji je

odgovoran (23). Naime provokacijski test nosi veliki rizik za izazivanje sustavne alergijske reakcije i to treba uvijek imati na umu.

Stoga provokacijski testovi služe za:

- isključivanje preosjetljivosti kada su anamnestički podaci nejasni
- potvrđivanje dijagnoze kada su anamnestički podaci uvjerljivi ali su negativni, neuvjerljivi ili nedostupni drugi rezultati dijagnostičkih testova
- isključivanje križne preosjetljivosti ili reaktivnosti.

Obično se provokacijski testovi izvode metodom jednostruko slijepog pokusa što znači da bolesnik/ispitanik ni u jednom trenutku ne zna koji lijek dobiva, a to zna samo medicinsko osoblje uključeno u ispitivanju. Provokacijski testovi, odnosno primjena lijeka može biti peroralnim putem ili parenteralnim putem. Uvijek se primjenjuje i placebo tj inaktivna tvar (jedan od dana npr. kod višednevnog ispitivanja).

Bolesnik o cijelom postupku mora biti jasno informiran, posebice o riziku koji donosi takav način ispitivanja i cijelo vrijeme ispitivanja je praćen od strane medicinskog osoblja educiranog za brzo djelovanje u slučaju reakcije.

#### **4.1.3 Ispitivanje preosjetljivosti na lijekove /Ispitivanje na lijekove u Zavodu za kliničku farmakologiju KBC Zagreb i uloga sestre**

Već je naznačeno u uvodu kako je već na samom početku postupka ispitivanja važna dobro educirana medicinska sestra koja prva stupa u kontakt s bolesnikom na tetsiranju. Svojim profesioinalnim i etičkim pristupom, u bolesnika „razbije“ strah od očekivanog ispitivanja i neočekivanih reakcija. Medicinska sestra nužno objasni bolesniku postupak ispitivanja, što će se izvoditi i kako. Nakon plana ispitivanja kojeg određuje liječnik (detaljno po danima se određuje koji lijek i u kojoj dozi), sestra objasni bolesniku hoće li se tijekom ispitivanja izvoditi kožni testovi ili provokacijski testovi ili kombinacija (što ovisi o lijeku koji se ispituje).

Nadalje sestra prema planu ispitivanja organizira nabavu lijeka i komercijalnih alergena te njegovu pripremu u ljekarni (peroralni lijekovi se pripremaju prema koncentraciji), a samostalno priprema intravenske pripravke za koje nema komercijalnih pripravaka

kojima će se izvoditi kožno testiranje. Nadalje sestra priprema ispitanika za ispitivanje, za fizikalni pregled kojeg izvodi liječnik te započne ispitivanje. U razdoblju ispitivanja sestra primjenjuje testni lijek i mjeri rezultate prema zadanim vremenskim okvirima, a u razdoblju praćenja bolesnika, sestra je u cijelosti posvećena ispitaniku te ga redovito obilazi i kontrolira.

U Dnevnoj bolnici Zavoda za kliničku farmakologiju poštuje se upravo taj pristup.

Nakon ambulantnog pregleda svakog bolesnika, liječnik naručuje bolesnika/ispitanika u Dnevnu bolnicu. Važno je naglasiti da se ne ispituju lijekovi koji su kombinirani od više aktivnih sastojaka i ne indicira se ispitivanje na simptomatske lijekove (npr. antitusike, bronhiolitike i ekspektoranse) i bezreceptne lijekove (biljni pripravci, dodaci prehrani) koji nisu nužni za zdravlje bolesnika i ukoliko se na neki od takvih lijekova javila alergijska reakcija, postupak je da se dalje ne smiju primjenjivati.

Napominje se da se u Dnevnu bolnicu ipak naručuju bolesnici za koje se ne očekuje ozbiljnija sustavna reakcija odnosno bolesnici za koje su predviđeni isključivo kožni testovi. U Dnevnoj bolnici izvodi se ispitivanje u jednostruko slijepim uvjetima te se ispitivani lijek nalazi upisan u dokumentaciji ispitivanja, a u konačnom liječničkom nalazu se objasni koji je lijek bio ispitivan i zašto.

Od testova se izvode kožni testovi (na beta laktamske antibiotike, jodne kontraste, kontraste za magnetsku rezonanciju, lokalne anestetike, opće anestetike i mišićne relaksanse, citostatike i biološke lijekove), nadalje peroralna ekspozicija brojnim skupinama lijekova (analgeticima, antiepilepticima, antihipertenzivima, peroralnim hipoglikemicima, kortikosteroidima, diureticima, ipp, vitaminima...) i ona se izvodi u povećavajućim koncentracijama do pune jedinične doze. Parenteralno se eksponira lokalnom anestetiku.

Na samom početku sestra dočekuje bolesnika i uzima osnovne podatke, provjerava identitet bolesnika/ispitanika, preuzima medicinsku dokumentaciju. Nakon smještaja u bolničku postelju, sestra izmjeri krvni tlak, učini EKG i malu spirometriju (FEV1) te otvori venski put. U nastavku se ispitivanje izvodi prema planu ispitivanja za svaki

pojedini lijek odnosno skupinu lijekova posebno. I kožne testove i ekspoziciju izvodi sestra.

Kod lokalnih anestetika se rade kožni testovi, prik (nerazrijeđeno) i intradermalni (u dvije koncentracije) nakon čega slijedi ekspozicija čistom nerazrijeđenom lokalnom anestetiku u povećavajućim volumenima (0,1 mL; 0,5 mL i 1 mL). Očitanje, koje izvodi dobro educirana sestra, je nakon svakog ispitivanja, a zbog moguće odgođene preosjetljivosti završno je mišljenje nakon 7 dana.

Jodni kontrasti se ispituju samo kožnim testovima, bez ekspozicije. Također se ocjenjuje i odgođena preosjetljivost (nakon 24, 48 i 72 sata te nakon 7 dana).

Beta laktamski antibiotici se ispituju s kožnim testovima, nakon kojih, ukoliko su negativni, se nastavlja ekspozicija povećavajućim koncentracijama.

Za peroralne lijekove predviđena je samo ekspozicija, svakih pola sata u povećavajućim koncentracijama. Medicinska sestra daje bolesniku lijek uvijek u istim uvjetima, (bijela neprozirna kapsula različitog sadržaja).

Na kraju ispitivanja (na kraju razdoblja praćenja koje je uobičajeno 1 sat nakon posljednje ekspozicije), ponovno medicinska sestra izmjeri vitalne funkcije bolesnika čime formalno ispitivanje završi.

Medicinska sestra, nakon liječničkog tumačenja, objasni bolesniku daljnji tijek i dolazak u Dnevnu bolnicu.

Važno je istaknuti da je dobro educirana medicinska sestra (kao i cijeli medicinski tim) sposobna vrlo rano primjetiti sve reakcije koje bi mogle biti nuspojava lijeka (npr. pojačani farmakološki učinak lijeka) ili alergija na lijekove i započne mjere liječenja, odnosno pomoći ukoliko treba. Educirana je i za najhitnije liječenje i najozbiljnijih reakcija te za reanimaciju. Također daje daljnja uputstva i savjete bolesnicima/ispitanicima o preventivi i liječenju budućih ponovljenih reakcija na lijek.

Najvažnije je za istaći da samo dobro educirana i vješta medicinska sestra može raditi posebno kožne testove jer o njihovom doborom izvođenju ovisi i očitavanje rezultata ispitivanja. Neadekvatno provedeno kožno testiranje neće dati jasan odgovor, te može pogrešno usmjeriti daljnje ispitivanje, ostaviti bolesnika bez točne dijagnoze te u svakom slučaju povećati troškove liječenja.

## 5 ZAKLJUČAK

Ispitivanje preosjetljivosti ili alergije na lijekove predstavlja izrazito važnu djelatnost u perspektivi sve većeg broja istodobno propisanih lijekova u pojedinaca što povećava rizik za potencijalnu alergiju. Naime dobro je poznato da veći broj konkomitantnih lijekova značajno povećava rizik za interakcije i nuspojave lijekova, a alergija predstavlja jedan podtip nuspojava lijekova.

Važno je istaći da se na sve lijekove može razviti alergija i to treba uvijek pamtit. Pritom alergijske manifestacije mogu biti različite simptomatologije. Također treba znati da se često puta radi o subjektivnom nepodnošenju lijeka, o nuspojavi koja nužno ne dovodi do prekida primjene, a ne o pravoj alergiji.

Kako bismo dokazali da se radi o alergiji nužni su nam *in vitro* i *in vivo* testovi koji svi zajedno omogućuju postavljanje dijagnoze, odnosno pridonose svojim rezultatima u slaganju dijagnoze. U *in vivo* testovima, sestra uključena u ispitivanje preosjetljivosti na lijekove, ima nezamjenjivu ulogu. Adekvatno provođenje kožnih i prookacijskih testova prema kojima se može objektivno donijeti zaključak o preosjetljivosti, jedno je od najvažnijih područja djelovanja. Također, pravovremeno prepoznavanje simptoma reakcije na lijekove tijekom testiranja kao i edukacija bolesnika o daljnjem ponašanju u skladu s utvrđenom alergijom, predstavljaju važne odlike kvalitetne medicinske sestre u ispitivanju preosjetljivosti na lijekove.

Ipak, za samog bolesnika važan je pristup i prvi susret s medicinskom sestrom s kojom stječe povjerenje u cjelokupni postupak kao i povjerenje u cijeli tim uključen u ispitivanje.

U našim uvjetima, samo zajednički rad, medicinskih setara i liječnika može doprinejati dobro „odrađenom“ poslu te donijeti korist svakom bolesniku.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Robertu Likiću na stručnim savjetim i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Posebna zahvala mojoj obitelji: suprug Željko, djeci Fran i Lucija te roditeljima na motivaciji, potpori i razumijevanju tijekom studija.



## LITERATURA

1. [https://www.who.int/medicines/areas/policy/world\\_medicines\\_situation/wms\\_intro/en/](https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/wms_intro/en/)
2. Gell, P.G.H. and Coombs, R.R.A. (1963) The classification of allergic reactions underlying disease. U: Clinical Aspects of Immunology (Coombs, R.R.A. i Gell, P.G.H., ur) Blackwell Science.
3. Keresman A, Levačić G, Mrkonjić A. Alergije na lijekove u pedijatrijskoj populaciji - uloga medicinske sestre. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola, XXXVI.seminar, Zbornik radova za medicinske sestre, Split 2019.
4. <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease>
5. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011; 71:684-700.
6. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med. 2003;139:683–93.
7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2001;1:305–10.
8. Park M, Markus p, Matesić D, Li Jt. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(5):681.
9. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever- International Rheumatic Fever Study Group. Lancet 1991; 337 (8753):1308-10.
10. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, ESAC Project Group . European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) : outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2006;58(2):401.
11. Holmes NE, Hodgkinson M, Dendle C, Korman TM. Report of oral clarithromycin desensitization. Br J Clin Pharmacol 2008; 66(2):323-324.
12. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on Quinolone Allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17(8):56. doi:10.1007/s11882-017-0725-y

13. <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/PRAC>
14. Brackett C.C., Singh H., Block J.H. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacotherapy*. 2004;24:856–870.
15. Wulf N.R., Matuszewski K.A. Sulfonamide cross-reactivity: Is there evidence to support broad cross-allergenicity. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013;70:1483–1494.
16. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin allergy is not necessarily forever. *JAMA* 2017; 318: 82–83
17. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–93.
18. Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy* 2009; 64: 194–203.
19. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(Suppl. 72):73–60.
20. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
21. Richter D, Ivković-Jureković I, Gagro A, Voskresensky-Baričić T, Radonić M, Kelečić J, Čičak B. Medikamentozni osipi u djece. *Paediatr Croat* 2016; 60 (3): 29.
22. Brockow K. Dilemmas of allergy diagnosis in perioperative anaphylaxis. *Allergy*. 2014;69:1265–1266. doi: 10.1111/all.12485.
23. Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2011;66:1410–1414. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02671.x.
24. <https://www.allergygirlleats.com/skin-prick-test/> (pristupano 06.07.2020)
25. <https://ivamilosevic5.wordpress.com/2017/08/28/imunoalergijska-ispitivanja/> (pristupano 06.07.2020)

### **Popis Tablica**

|   |    |
|---|----|
| Tablica 1. Imunosne i neimunosne reakcije na lijek (nuspojave)            | 4  |
| Tablica 2. Gell-Coombsova klasifikacija                                   | 6  |
| Tablica 3. Povezanost genotipa i teških kožnih nuspojava lijekova         | 8  |
| Tablica 4. Postupci u liječenju anafilaktičke reakcije                    | 15 |
| Tablica 5. Lijekovi koji mogu mijenjati reaktivnost kod kožnih testiranja | 18 |

### **Popis Slika**

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Slika 1. Prick test. ....         | 19 |
| Slika 2. Intradermalni test ..... | 20 |

## 6 ŽIVOTOPIS

Ime: MARIJANA

Prezime: KRIŽIĆ ERCEG

Datum rođenja: 12.04.1977.

Državljanstvo: Hrvatsko

Spol: Žensko

Adresa: Ive Robića 3, Zagreb

Telefon: 091/5122736

E-mail: mkrizic77@gmail.com

Stečeno zvanje: Prvostupnica sestrinstva; Zdravstveno Veleučilište Zagreb

Radno mjesto: KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku farmakologiju

Naobrazba:

1991.- 1995. – Škola za medicinske sestre Mlinarska

2002.- 2007. – Dodiplomski studij sestrinstva na Zdravstvenom veleučilištu Zagreb

2018. – Sveučilišni diplomski studij sestrinstva, Medicinski fakultet Zagreb

Stručna i nastavna djelatnost:

Od 1995. radim u KBC Zagreb, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za kliničku farmakologiju

Od 2007. - 2011. Glavna sestra odjela Zavoda za kliničku farmakologiju

Od 2014. Voditelj smjene /Dnevna bolnice kliničke farmakologije

Od 2015. Studijska sestra i/ili koordinator u kliničko farmakološkim ispitivanjima lijekova.

2011. izabrana za vanjskog suradnika u nastavi Medicinskog fakulteta u Zagrebu, na Sveučilišnom diplomskom studiju sestrinstva iz područja Istraživanja