

Uloga medicinske sestre u postupku desenzibilizacije na lijekove

Levačić, Gorana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:917670>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

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



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

Gorana Levačić

**Uloga medicinske sestre u postupku
desenzibilizacije na lijekove**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

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

Gorana Levačić

**Uloga medicinske sestre u postupku
desenzibilizacije na lijekove**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za internu medicinu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AERD (*engl. Aspirin exacerbated respiratory disease*) – respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima

AGEP – akutna generalizirana egzantematska pustuloza

ASK – acetilsalicilna kiselina

DIHS (*engl. drug-induced hypersensitivity syndrome*) – sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom

DIL (*engl. drug-induced lupus-like syndrome*) – sindrom lupusa izazvan lijekovima

DRESS (*engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) – reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

NSAID (*engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs*) – nesteroidni protuupalni lijekovi

SDRIFE (*engl. symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) – simetrični intertriginozni i fleksuralni egzantem povezan s lijekom (poznatije kao Babunski sindrom)

SJS – Steven-Johnson sindrom

TEN – toksična epidermalna nekroliza

Sadržaj

1. UVOD	1
2. PREOSJETLJIVOST NA LIJEKOVE	4
2.1. NEPOSREDNE (RANE) REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI.....	4
2.2. ODGOĐENE (KASNE) REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI	7
3. TIPOVI REAKCIJA PREOSJETLJIVOSTI	11
4. UKRIŽENA PREOSJETLJIVOST LIJEKOVA	13
5. STRATEGIJE PRIMJENE LIJEKOVA U PACIJENATA S ANAMNEZOM PREOSJETLJIVOSTI.....	14
6. DESENZIBILIZACIJA	16
6.1. LIJEKOVI KOJI MOGU UTJECATI NA POSTUPAK DESENZIBILIZACIJE ILI TRETIRANJE REAKCIJA	19
6.2. INDIKACIJE ZA DESENZIBILIZACIJU NA LIJEKOVE	20
6.3. KONTRAINDIKACIJE ZA DESENZIBILIZACIJU NA LIJEKOVE	20
6.4. KOMPLIKACIJE DESENZIBILIZACIJE	23
6.5. PROTOKOLI DESENZIBILIZACIJE.....	23
7. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U POSTUPKU DESENZIBILIZACIJE	34
8. DISKUSIJA	38
9. ZAKLJUČAK	39
10. REFERENCE.....	40

Uloga medicinske sestre u postupku desenzibilizacije na lijekove
Gorana Levačić

SAŽETAK

Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti pretjerani su odgovor imunološkog sustava čovjeka na određeni alergen pri čemu dolazi do oštećenja normalnih tkiva. Alergijske reakcije mogu se javiti unošenjem u organizam raznih alergena kao npr. hrane, inhalacijom alergena (pelud), nakon uboda insekata, nakon kontakta sa određenim materijalima (lateks), fizičkog napora i na kraju nakon primjene nekih lijekova. U ovom radu naglasak je na alergijske reakcije izazvane lijekovima. Razjašnjena je podjela alergijskih reakcija na neposredne i odgođene reakcije uz prikaz specifičnih simptoma za navedene. Također, prikazana je klasifikacija reakcija preosjetljivosti prema Gell i Coombs-u razvijena prije 50-ak godina, a koja se i danas koristi.

Kroz povijest je razvijeno nekoliko imunoterapijskih protokola koji na različite načine mijenjaju imunosni odgovor uz adekvatnu učinkovitost. Jedan od tih pristupa je desenzibilizacija kojim se osobi s alergijom na lijek stvara privremena tolerancija lijeka, a time se omogućava sigurna primjena lijeka poštujući određene protokole primjene. Do danas su razvijeni i uspješno primijenjeni protokoli desenzibilizacije za brojne antibiotike, antivirusne lijekove, biološke lijekove, nesteroidne protuupalne lijekove i citostatike.

Postupak desenzibilizacije jednako uspješno se provodi kod odraslih pacijenata i djece. Cilj rada je ukazati na prednosti postupka desenzibilizacije i zadaće medicinske sestre koja ima vodeću ulogu u postupku desenzibilizacije. Zadaće medicinske sestre u desenzibilizaciji odraslih dobro su opisane u literaturi, no manjka podataka o desenzibilizaciji djece.

Ključne riječi: alergijske reakcije, reakcije preosjetljivosti, desenzibilizacija, zadaće medicinske sestre u desenzibilizaciji

Role of nurse in the process of drug desensitization

Gorana Levačić

ABSTRACT

Allergic reactions or hypersensitivity reactions are an excessive response of the human immune system to a particular allergen, which might result in damage to normal tissues. Allergic reactions can occur by ingestion of various allergens such as food, inhalation of allergens (pollen), after insect bites, after contact with certain materials (latex), physical exertion and lastly, after the application of certain drugs. In this paper, the emphasis is on drug-induced allergic reactions. The division of allergic reactions into immediate and delayed reactions has been clarified with the presentation of specific symptoms for the listed reactions. Also, the classification of hypersensitivity reactions according to Gell and Coombs, developed nearly 50 years ago, and still used today, is being presented.

Throughout history, several immunotherapeutic protocols have been developed that alter the immune response in various ways with certain efficiency. One of these approaches is desensitization, which creates a temporary tolerance of the drug to a person with a drug allergy, thus enabling the safe use of the drug while respecting certain drug application protocols. To date, desensitization protocols have been developed and successfully applied for a number of antibiotics, antiviral, biological, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and chemotherapeutic agents.

The desensitization procedure is performed equally successfully in adult patients as it is with children. The aim of this paper is to point out the advantages of the desensitization procedures and assignments of the nurse, which has a leading role in the desensitization process. Mentioned assignments of nurses in desensitizing adults are well described in the literature, but there is a lack of data on desensitizing procedures for children.

Keywords: allergic reactions, hypersensitivity reactions, desensitization, tasks of the nurse in desensitization

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Robertu Likiću na stručnim savjetima i vođenju za izradu ovog rada.

Ovim putem zahvaljujem i prim.dr. Jadranki Kelečić, dr.med. na svakodnevnom stručnom usmjeravanju.

Hvala najbližima koji su mi pružali potporu tijekom studiranja - mami Katarini, te sestrama Marceli, Mireli i Petri.

1. UVOD

Alergijske reakcije i reakcije preosjetljivosti pretjerani su odgovor imunološkog sustava čovjeka na određeni alergen pri čemu dolazi do oštećenja normalnih tkiva. Postoji određena sličnost u reakcijama preosjetljivosti i mehanizmu obrane imunološkog sustava, a misli se na posrednike koji sudjeluju u alergijskoj reakciji (protutijela, limfociti te ostale obrambene stanice imunološkog sustava). Prema revidiranoj klasifikaciji hipersenzitivnost (preosjetljivost) je najširi pojam koji se odnosi na objektivno reproducibilne simptome ili znakove izazvane izloženošću osobe definiranoj dozi koju normalne osobe toleriraju. Alergija je stoga hipersenzitivna reakcija izazvana imunološkim mehanizmima koja može biti posredovana protutijelima ili stanicama.

Dva su tipa neposrednih alergijskih reakcija: one kod kojih se mogu dokazati IgE protutijela - IgE posredovane i one kod kojih se IgE protutijela ne mogu dokazati tzv. ne-IgE alergijske reakcije (Turčić 2006).

Alergijske reakcije u užem smislu mogu biti atopijske i neatopijske. IgE posredovane reakcije mogu biti atopijske i neatopijske između kojih je glavna razlika stvaranje IgE protutijela. Trajna proizvodnja IgE protutijela specifična je kod atopijskih reakcija kod kojih je prisutan kronični upalni odgovor. Neatopijske reakcije posljedica su trenutne interakcije antigena sa receptorima IgE na mastocitu, ali nema kronične upale niti kontinuirane proizvodnje specifičnog IgE.

Također, alergijske reakcije razlikuju se i u brzini razvoja (vremenskom razdoblju od uzimanja lijeka do pojave reakcije) i karakteristikama kliničke slike što su sedamdesetih godina opisali i klasificirali Coombs i Gell.

Reakcije na lijekove mogu se grupirati u dvije skupine- imunološki posredovane ili ne-imunološki posredovane (tablica 1). Prema Volkman & Chiu (Volkman & Chiu 2019) oko 75-80% neželjenih reakcija su predvidive, ne-imunološki posredovane, a 5-10 % svih reakcija na lijekove su posredovane imunološkim mehanizmima.

Tablica 1 Podjela neželjenih reakcija na lijekove (Prema: Volkman & Chiu 2019)

TIP REAKCIJE	PRIMJER
IMUNOLOŠKI POSREDOVANE	
reakcije tipa 1 (ige posredovane)	anafilaksa beta -laktamskim antibioticima
reakcije tipa 2 (posredovane citotoksinima)	hemolitička anemija uzrokovana cefalosporinima
reakcije tipa 3 (posredovane imunokompleksom)	serumska bolest uzrokovana antitimocitnim globulinom
reakcije tipa 4 (odgođene, posredovane stanicama)	kontaktni dermatitis uzrokovan lokalnim antihistaminicima
specifična aktivacija T- stanica	makulopapularni ili morbiliformni osip uzrokovan sulfonamidima
apoptoza inducirana blokiranjem Fas/Fas ligand interakcije	Steven- Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza
ostale	DIL (engl. drug-induced lupus-like syndrome), antikonvulzivni sindrom preosjetljivosti
NEIMUNOLOŠKI POSREDOVANE	
PREDVIDIVE	
farmakološki neželjeni učinak	suhoća usta uzrokovana antihistaminima, tremor uzrokovan albuterolom
sekundarni farmakološki neželjeni učinak	kandidijaza zbog uzimanja antibiotika, kolitis uzrokovan infekcijom clostridium difficile radi uzimanja klindamicina i drugih antibiotika
trovanje lijekovima	hepatotoksičnost od uzimanja metotreksata
interekcije lijekova	povećane razine karbamazepima (tegretol) uz klaritromicin
predoziranje lijekovima	nekroza jetre od acetaminofena (paracetamol)
NEPREDVIDIVE	
pseudoalergijske reakcije	anafilaktičke reakcije nakon izlaganja radiokontrastu
idiosinkratične reakcije (neočekivana i neuobičajena reakcija na lijek primijenjen u terapijskoj dozi)	hemolitička anemija u pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze nakon terapije primakvinom
intolerancija	zujanje u ušima nakon jedne male doze aspirina

Dijagnoza alergijske reakcije se postavlja na osnovu kliničke slike koja uključuje detaljnu morfološku dijagnozu kožnih simptoma i znakova, isključivanje opasnih znakova i osnovnim laboratorijskim pretragama. Brojni lijekovi mogu se testirati in vivo – prick testom, intradermalnim i epikutanim testovima. Kod testiranja in vitro zbog niske osjetljivosti tih testova, jedino su pozitivni nalazi relevantni, a negativni ne mogu isključiti preosjetljivost.

Provokacijski testovi, koji se smatraju zlatnim standardom, često nisu prihvaćeni od strane pacijenata i nose opasnost od ozbiljnih reakcija. U posljednjih nekoliko godina kvantifikacija degranuliranih bazofila pomoću protočne citometrije (test degranulacije bazofila) pokazao se korisnim za procjenu alergijske reakcije posredovane s IgE, odnosno uzrokovane drugim mehanizmima u osoba alergičnih na lijekove (Kos 2014).

Problem današnjice predstavlja neopravdana upotreba ponajviše antibiotika, zatim analgetika i drugih lijekova koji mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije, a osim toga stvara se i rezistencija. Nije poznata točna učestalost alergija na lijekove, no smatra se da na preosjetljivost otpada 15% svih nuspojava lijekova. Oko 50-60% svih alergijskih reakcija otpada na antibiotike, ponajviše betalaktamske. Na acetilsalicilnu kiselinu i ostale nesteroidne protuupalne lijekove otpada 20% alergijskih reakcija, zatim 10-15% uzrokuju anestetici, a ostatak čine ostali lijekovi (sulfanomidi, hormonski lijekovi, antiepileptici, krvni derivati) (Keresman i sur. 2019).

U slučaju preosjetljivosti na lijek prekida se uzimanje uzročnog lijeka koji se ako je moguće zamjeni drugim alternativnim lijekom. Ako je uzimanje uzročnog lijeka neophodno te ako tip alergijske reakcije nije kontraindikacija provodi se desenzibilizacija na lijek. Desenzibilizacijom se kod alergične osobe privremeno postigne tolerancija na određeni lijek u slučajevima kada je uzimanje određenog lijeka neophodno za liječenje pacijenata i kada ne postoji alternativna terapijska zamjena.

Uloga medicinske sestre u prepoznavanju alergijskih reakcija, te pravilno i pravodobno reagiranje, postupanje i zbrinjavanje pacijenata, a ponajviše u anafilaktičkim reakcijama od ključne su važnosti za pacijenta. Medicinske sestre sudjeluju u pripremi pacijenta za provođenje dijagnostičkih postupaka i provode neke od njih zbog čega moraju biti upoznate sa cijelim

procesom rada. Također, u zemljama u kojima se pristupa desenzibilizaciji medicinske sestre su posebno educirane za provođenje i sudjelovanje u postupku desenzibilizacije.

2. PREOSJETLJIVOST NA LIJEKOVE

Preosjetljivost na lijekove je imunološki posredovana neželjena reakcija na lijek. Simptomi se kreću od blagih do ozbiljnih—osip po koži, anafilaksija i serumska bolest. U terapijske mjere spadaju ukidanje okrivljenog lijeka, davanje antihistaminika (za ublažavanje simptoma) i ponekad desenzibilizacija.

Svjetska zdravstvena organizacija predložila je podjelu reakcija preosjetljivosti na lijekove na dva tipa: neposredne (rane/ akutne) reakcije i odgođene reakcije. Neposredne (rane) reakcije preosjetljivosti javljaju se odmah nakon primjene lijeka i unutar 6 sati nakon izlaganja određenom lijeku. Odgođene (kasne) reakcije preosjetljivosti javljaju se nakon 6 i više sati od izlaganja lijeku.

2.1. NEPOSREDNE (RANE) REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI

Neposredne reakcije preosjetljivost javljaju se naglo, kroz nekoliko minuta do sati od intravenske ili injekcijske primjene lijeka, a nakon primjene lijeka na usta reakcije se javljaju unutar nekoliko sati. Najteža i najopasnija neposredna reakcija na lijek je anafilaksija. Anafilaksija je teška alergijska reakcija opasna po život, a nastupa unutar nekoliko sekundi ili minuta od izlaganja tvari na koju je organizam alergičan. Anafilaksiju osim lijekova mogu izazvati i drugi alergeni kao npr. hrana, ubodi insekata, lateks, čak i fizički napor. Liječenje anafilaksije iznimno je važno započeti odmah. Na slici 1 prikazani su dijagnostički kriteriji anafilaktičke reakcije.

1. Akutni nastup simptoma(unutar nekoliko minuta ili nekoliko sati), koji uključuju **kožu, sluznice ili oboje** (generalizirana urtikarija, svrbež ili eritem, otok usnica, jezika, uvule) **te bronhoopstrukciju i/ili hipotenziju**

ILI

2. **Dva ili više** od navedenih simptoma koji nastupaju naglo nakon izlaganja vjerojatnom alergenu:
 - a. urtikarija s ili bez angioedema,
 - b. bronhoopstrukcija, kašalj, stridor, hipoksemija
 - c. hipotenzija, kolaps
 - d. perzistentni gastrointestinalni simptomi (kolike, povraćanje)

ILI

3. **Hipotenzija** nakon izlaganja **poznatom alergenu** na koji je pacijent senzibiliziran (nakon nekoliko minuta do nekoliko sati).

Slika 1 Dijagnostički kriterij anafilaksije (Prema: Ivković-Jureković i Topalušić 2015)

*Hipotenzija kod djece- vrijednost sistoličkog tlak niža od vrijednosti navedenih parametara za dob djeteta:

< 70 mmHg – za djecu starosti 1 mjesec od 1 godine

< 70 mmHg + (2 x dob djeteta) – za djecu od 1 godine do 10 godina

< 90 mmHg – za djecu od 11 do 17 godina

*Hipotenzija kod odraslih- sistolički tlak niži od 90 mmHg ili za 30% niži tlak od uobičajenog za osobu

Tipični simptomi i znakovi neposredne alergijske reakcije su: crvenilo, urtikarija, angioedem, stridor, promjena boje glasa, osjećaj stezanja u grlu, povraćanje, mučnina, dijareja, sipnja, suhi kašalj, kratkoća daha, stezanje u prsima, hipotenzija, kolaps, bolovi u abdomenu, bolovi u leđima. Neposredne reakcije na lijekove uglavnom se prezentiraju sa nekoliko simptoma i znakova prikazanih u tablici 2 podijeljenih prema zahvaćenim organima i organskim sustavima.

Tablica 2 Simptomi i znakovi neposredne alergijske reakcije na lijek. (Prema: Castells)

KOŽA	OČI, UŠI, NOS
urtikarija* angioedem* svrbež* toplina egzantem	periorbitalni edem* rinorea* svrbež nosa* edem nosa* svrbež očiju suzenje očiju edem oka kihanje
USTA	GRLO
svrbež ili trnci usana, svrbež jezika, sluznice usta* angioedem usana, angioedem jezika i/ ili resice* metalni okus u ustima	svrbež* osjećaj naticanja ili stezanja u grlu* promjena glasa* otežano gutanje* stridor* promuklost pojačana salivacija
PLUĆA	KARDIOVASKULARNI SUSTAV
kratkoća daha* stezanje u prsima* ponavljajući kašalj* sipnja* pad saturacije cijanoza	slabost/ vrtoglavica/ omaglica/zbunjenost* tahikardija/ bradikardija* hipotenzija* sinkopa/ gubitak svijesti palpitacije smetnje vida- tunelski vid smetnje sluha urinarna ili fekalna inkontinencija srčani zastoј

GASTROINTESTINALNI SUSTAV	GINEKOLOŠKI SUSTAV
mučnina povraćanje bolovi i grčevi u trbuhu dijareja	svrbež spolovila grčevi maternice ili krvarenje
NEUROLOŠKI SUSTAV	
anksioznost osjećaj nadolazeće propasti/ strah od smrti promjene u mentalnom statusu/ konfuzija cerebralni napadaji	

Neposredne reakcije preosjetljivosti uglavnom se prezentiraju kombinacijom simptoma i znakova navedenih u tablici. Oni označeni zvjezdicom () pojavljuju se češće, a pojavu jednog ili više njih treba razmotriti kao reakciju na lijek.

2.2. ODGOĐENE (KASNE) REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI

Odgođene reakcije preosjetljivosti javljaju se 6 i više sati nakon izlaganja određenom alergenu. Većina kasnih reakcija preosjetljivosti javlja se čak danima ili tjednima nakon izlaganja alergenu, a može zahvatiti više organa. Mehanizam nastanka uključuje reakcije posredovane T-stanicama ili razvoj toksičnih metabolita u genetski predisponirane osobe.

Odgođene reakcije se najčešće manifestiraju na koži. Izbijanje promjena na koži obično se javlja 5-14 dana od početka primjene lijeka, no kod prethodno senzibiliziranih pacijenata javlja se u prvih par dana. Kod pacijenata koji su liječeni antibioticima, promjene se mogu javiti 2 tjedna nakon prestanka uzimanja terapije. Medikamentozni osip (egzantem) najčešće se prezentiraju ograničenim crvenilom, eritematoznim makulama i papulama, rijetko kada sa pustulama i bulama. Ponekad se javlja poseban oblik u vidu samo jedne promjene različite veličine, crveno-ljubičaste boje, oštro ograničene, blago uzdignute eritematozne promjene koja se pojavljuje uvijek na istom mjestu nakon uzimanja određenoga lijeka (najčešće sulfonamida, barbiturata i tetraciklina).

Također, mogući su i fototoksični egzantemi nastali kombiniranim djelovanjem lijeka i sunca. Kao reakcije na serume i cjepiva najčešće nastaju edematozni, bolni infiltrati na mjestu primjene, zatim morbiliformni i drugi osipi, te bulozne i hemoragične promjene, kao i slika serumske bolesti. Medikamentni egzantem se ponekad javlja i na oralnoj sluznici kao angioedem, aftozni stomatitis, pigmentacije, suhoća usta, lingua villosa nigra, bulozne erupcije, gingivalna hiperplazija, ulceracije i erozije.

Moguć je izražen svrbež kože i kožnih promjena, povišena tjelesna temperatura, glavobolja, vrtoglavica, mučnina i opća slabost, poremećaji u krvnoj slici (leukopenija, trombocitopenija, eozinofilija), limfadenopatija, hemolitička anemija, poremećaji funkcije jetre (hepatitis), poremećaji funkcije bubrega (intersticijski nefritis, nefrotski sindrom), poremećaji kardiovaskularnog sustava (miokarditis, vaskulitis) i pluća (Loffler sindrom). Katkad se opaža otok zglobova, a moguća je i pojava aseptičnog meningitisa.

Kao poseban oblik odgođenih reakcija preosjetljivosti ističu se teške kožne promjene koje osim kože, zahvaćaju više organa. U ove sindrome spadaju: reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS, engl. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms), sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom (DIHS, od engl. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana egzantematska pustuloza (AGEP) i Steven-Johnson sindrom (SJS).

Tablica 3 Mehanizmi nastanka reakcija preosjetljivosti i simptomi i znakovi (Prema: Castells 2021)

VRIJEME	SIMPTOMI I ZNAKOVI	MEHANIZAM NASTANKA
<p>Neposredne reakcije (javljaju se unutar 1-6 sati od uzimanja lijeka)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ urtikarija ○ angioedem ○ rinitis ○ konjuktivitis ○ bronhospazam ○ gastrointestinalne smetnje (povraćanje, mučnina, dijareja, abdominalni bolovi) ○ anafilaksija 	<p><i>Alergijske</i> (posredovane IgE protutijelima)</p> <p><i>Ne-alergijske</i> (npr.):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ direktna stimulacija mastocita i/ili bazofila (opijati) ➤ aktivacija komplemenata ➤ promjene u metaboličkim putevima
<p>Odgodene reakcije (javljaju se nakon 6 i više sati od uzimanja lijeka)</p>	<p>Zahvaćena koža i/ili organi</p> <p>Zahvaćena koža:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ odgođena urtikarija ○ makulopapulozne promjene ○ vaskulitis ○ SJS/TEN ○ DIHS/DRESS ○ AGEP ○ SDRIFE <p>Zahvaćeni organi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ hepatitis ○ zatajenje bubrega ○ pneumonitis ○ anemija ○ neutropenija ○ trombocitopenija 	<p><i>Alergijske:</i> imunološki posredovane antitijelima ili T stanicama +/- neutrofili, eozinifili i monociti</p>

*SDRIFE (simetrični intertriginozni i fleksualni egzantemi povezani s lijekovima)

Iako je primjena lijekova ili pak više vrsta lijekova istovremeno, te neracionalno propisivanje antibiotika sve češća, reakcije preosjetljivosti na lijekove rijetko se javljaju, posebice reakcije tipa 1. Anafilaktičke reakcije javljaju se najčešće nakon primjene antibiotika zbog čega se ponekad njihova primjena neopravdano izbjegava (npr. parenteralna primjena penicilina).

Turkalj (Turkalj 2012) u svom preglednom radu navodi podatke o pojavnosti alergijskih reakcija prema čemu je incidencija težih alergijskih reakcija na lijekove u hospitaliziranih bolesnika u SAD-u je 6,7%, a od toga je 0,32% imala po život opasne reakcije. U desetogodišnjem praćenju u Velikoj Britaniji ustanovljeno je da godišnje umire prosječno 20 osoba od fatalne anafilaksije uzrokovane lijekovima.

Najučestalije su alergijske reakcije na amoksisicilin (5,1%), trimetoprim-sulfametoksazol (3,4%), ampicilin (3,3%), derivate krvi (2,2%), i cefalosporine (2,1%). Od pseudoalergijskih reakcija najučestalije su reakcije na acetil-salicilnu kiselinu (ASK) i nesteroidne antireumatike (NSAID). Većina djece koja su preosjetljiva na NSAID reagiraju na više lijekova iz skupine NSAID. Incidencija preosjetljivosti na acetil-salicilnu kiselinu i nesteroidne antireumatike u bolesnika koji boluju od bronhalne astme varira od 5 do 20%, ovisno o populaciji koja se procjenjuje. Nerijetko se različite reakcije, najčešće osipi neopravdano povezuju s alergijom na lijek te se isti bolesniku neopravdano uskraćuje. Bolesnike sa sumnjom na alergiju na lijek potrebno je testirati, te dijagnozu potvrditi ili isključiti (Turkalj 2012).

Važno je razlikovati alergijske reakcije na lijek od nuspojava lijekova ističe Edwards (Edwards i sur. 2000). Nuspojavu lijeka definiramo kao znatno štetnu ili neugodnu reakciju, koja je posljedica intervencije povezane s uporabom lijeka, koja predviđa opasnost od buduće primjene i zahtijeva prevenciju ili specifično liječenje, ili promjenu režima doziranja ili prekid liječenja proizvoda. Takve se reakcije trenutno prijavljuju korištenjem WHO -ove terminologije za neželjene reakcije, koja će na kraju postati podskup Međunarodne klasifikacije bolesti. Nuspojave lijekova ili sumnja na nuspojavu lijekova u Hrvatskoj se obavezno prijavljuju putem obrasca na stranicama HALMED-a (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Nuspojave lijekova razvrstane su u šest vrsta: povezane s dozom (povećane), bez doze (bizarne), s dozom i s vremenom (kronične), s vremenom (odgođene), prekid (kraj uporabe) i neuspjeh terapije (neuspjeh). Vrijeme, obrazac bolesti, rezultati istraživanja i ponovni izazov mogu pomoći pripisati

uzročnost sumnji na nuspojavu lijeka. Liječenje uključuje ukidanje lijeka ako je moguće i specifično liječenje njegovih učinaka.

3. TIPOVI REAKCIJA PREOSJETLJIVOSTI

Britanski imunolozi Robert Coombs i Philip Gell 1963. godine objavili su shemu za klasifikaciju različitih vrsta reakcija preosjetljivosti. Unatoč sve boljem poznavanju imunoloških procesa posljednjih 50 godina, klasifikaciju dvoje spomenutih znanstvenika koristimo i danas.

Coombs-ova i Gell-ova klasifikacija dijeli alergijske reakcije na četiri patofiziološka tipa: neposredne (tip I), citotoksične reakcije posredovane antitijelima (tip II), reakcije imunološkog kompleksa (tip III) i odgođenu preosjetljivost (tip IV). Razdoblje latencije za svaki tip reakcije ovisi o patofiziološkim mehanizmima. Kod alergijske reakcije tipa 1 simptomi alergije javljaju se već nakon nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Ovaj tip reakcije poznat je i kao anafilaksija. Simptomi reakcija tipa 2 javljaju se nakon nekoliko minuta do sati, u alergijskoj reakciji tip 3 javljaju se nakon nekoliko sati, a kod tipa 4 reakcije preosjetljivosti javljaju se za od nekoliko sati do dana. Reakcije tipa 1, 2 i 3 nazivamo „humoralne“ reakcije jer su posredovane topljivim faktorima (antitijelima), dok su u reakcije tipa 4 uključene stanice (T stanice). Kod stanično posredovanih reakcija (tip 4) u novije vrijeme predložene su podklasifikacije (IVa, IVb, IVc, i IVd) ovisno o ulozi i aktivaciji drugih stanica (Bircher ; Descotes 2001).

Tablica 4 Gell i Combsova klasifikacija alergijskih reakcija (Prema: Bricher)

TIP REAKCIJE/ SINONIM	LATENCIJA	MEHANIZAM	KLINIČKA SLIKA
REAKCIJA TIPA 1 Neposredna ili anafilaktička reakcija	sekunde - minute	IgE posredovane aktivacija mastocita i bazofila → otpuštanje imunoloških medijatora (histamin, prostaglandini, leukotrijenti)	<ul style="list-style-type: none"> ○ anafilaksija ○ angioedem ○ bronhospazam ○ urtikarija ○ konjuktivitis ○ povraćanje ○ dijareja ○ rinitis ○ kolike
REAKCIJE TIPA 2 Citotoksične reakcije	nekoliko minuta do sati	protutijelo se veže za antigen na ciljnoj stanici, koja je zapravo stanica domaćin koju imunološki sustav smatra stranim, što dovodi do stanične destrukcije putem komplementa	<p>Sekundarni simptomi koji zavise o zahvaćenoj vrsti stanica</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ purpura u trombocitopenija ○ teška bakterijska infekcija u granulocitopenija, ○ hemolitička anemija
REAKCIJE TIPA 3 Reakcije imunološkog kompleksa	3-12 sati	taloženje kompleksa antigen-antitijelo u žilama ili tkivno → aktivacija komplemenata +/- regrutiranje neutrofila interakcijom imunoloških kompleksa s Fc IgG receptorima	<ul style="list-style-type: none"> ○ serumska bolest, ○ kožni vaskulitis, ○ alergijski alveolitis pluća (pluća farmera), ○ Arthusova reakcija
REAKCIJE TIPA 4 stanične ili odgođene reakcije	>12 h- nekoliko dana	T efektorske stanice aktiviraju stanice koje predstavljaju antigen. Kada se antigen ponovno predstavi u budućnosti, memorijske T stanice aktivirat će makrofage i izazvati upalni odgovor.	<ul style="list-style-type: none"> ○ alergijski kontaktni ekcem ○ fotokontaktna alergija ○ egzantem ○ DRESS/DiHS, ○ TEN/SJS

Budući da se samo ograničen broj alergija na lijekove uklapa u ovu klasifikaciju koja ne uključuje naše trenutno razumijevanje imunološkog odgovora, što ističu Descotes i Choquet-Kastylevsky (Descotes i Choquet-Kastylevsky 2001), njezina se uporaba ne preporučuje, osobito u kontekstu pretkliničke procjene sigurnosti novih terapijskih sredstava. Zapravo se mogu identificirati tri različite situacije, naime pseudoalergijske reakcije, prvenstveno reakcije posredovane protutijelima i reakcije posredovane stanicama, koje bi mogle poslužiti kao temelj za moderne i primjerenije klasifikacije.

Pseudoalergijske reakcije su neželjene reakcije na lijek koje se manifestiraju simptomima i znacima vrlo sličnima imunološkim, alergijskim reakcijama, iako isti nisu uključeni. Kod ovih reakcija imunološki sustav nije aktiviran posrednicima nastalim iz intereakcije antigen-protutijelo. Klinički ih je teško razlučiti od alergijskih, jer se prezentiraju vrlo sličnim ili jednakim kliničkim slikama kao prave alergijske reakcije (Turkalj 2012).

4. UKRIŽENA PREOSJETLJIVOST LIJEKOVA

Pojam ukrižena preosjetljivosti jest reakcija preosjetljivosti na lijek kod koje osoba alergična na lijek iz jedne skupine slično reagira na drugi, kemijskom strukturom srodan lijek. Uvidom u dostupnu literaturu, kao najčešći primjer ukrižene preosjetljivosti navodi se preosjetljivost na peniciline. Dakle, osoba koja je alergična na penicilin, može razviti alergijsku reakciju na lijekove iz iste skupine, npr. na amoksicilin.

Zanimljiv je primjer ukrižene preosjetljivosti betalaktamskih antibiotika penicilina i cefalosporina koja se, prema nekim istraživanjima, javljaju u manje od 5% slučajeva. Kod pacijenata alergičnih na penicilin, propisivanje cefalosporina treba razmotriti. Suprotno takvim slučajevima samo 2% pacijenata alergičnih na cefalosporine pokazuju znakove ukrižene preosjetljivosti na peniciline.

Karbapenemi i piperilin/tazobaktam rijetko izazivaju ukriženu preosjetljivost s penicilinima, no unatoč tome i dalje se primjenjuju. Kod pojave reakcija preosjetljivosti na ciprofloksacin i ostale lijekove iz skupine kinolona, važno je ispitati njihovu podnošljivost jer mogu

izazvati ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Antibiotici iz skupine makrolida (azitromicin, klaritromicin) rjeđe izazivaju reakcije, a podatci o ukriženoj preosjetljivosti su manjkavi, stoga je podatak o preosjetljivosti na makrolide potrebno dodatno ispitati. Uputno je spomenuti da lijekovi iz skupine sulfonamida dijele ukriženu preosjetljivost.

5. STRATEGIJE PRIMJENE LIJEKOVA U PACIJENATA S ANAMNEZOM PREOSJETLJIVOSTI

Često se pacijentima neutemeljeno pripiše alergija na neki lijek, a najčešće je to slučaj s penicilinom. Od 10% pacijenata koji navode alergiju na peniciline, samo 1% jest uistinu preosjetljivo na penicilin. Sličan primjer imamo i u pacijenata koji razviju papularni osip, bez drugih kliničkih simptoma alergije, tijekom primjene amoksicilina zbog virusne infekcije. Osip se tada može pripisati kao reakcija preosjetljivosti na vankomicin, ne uzimajući u obzir vjerojatnost da je osip odgovor organizma na virusnu infekciju. Procjena alergije na lijek radi se kada je pacijent dobro i ako mu liječenje sumnjivim lijekom nije akutno potrebno.

Isto tako, valja spomenuti da više od 90% pacijenata s blagim reakcijama preosjetljivosti na penicilin, mogu tolerirati penicilin iz više razloga. Prvo, najčešće prijavljivane reakcije preosjetljivosti na penicilin su reakcije tipa 4 (osip) koje se kod ponovnog izlaganja penicilinu mogu, a i ne moraju javiti. Drugi slučaj su IgE posredovane reakcije preosjetljivosti na penicilin koje s vremenom jenjavaju- čak 80% pacijenata nakon 5 ili više godina tolerira penicilin. Zadnja skupina su pacijenti koji nikad nisu bili alergični na penicilin, ali su popratni simptomi infekcija pripisani alergiji na penicilin (Shenoy i sur. 2019, Devchand i sur. 2019).

Rezultati kožnih testova na penicilin korisni su za reakcije posredovane IgE zbog svoje negativne prediktivne vrijednosti, a ne predviđa reakcije posredovane ne-IgE. Samo 1% do 3% pacijenata s negativnim kožnim testovima imaju blagu reakciju pri ponovnom izlaganju penicilinu. Kožno ispitivanje penicilina treba izvesti korištenjem glavne determinante, peniciloil polizina i manjih determinanti, koje uključuju penicilin G, peniciloat i penilolat (Volkman i Chiu 2018). Kožno testiranje najbrža je i optimalna metoda utvrđivanja alergije na penicilin.

Provokacijski pokus penicilinom primjenjuje se ako je kožni test negativan, ako postoji mala sumnja na alergiju na penicilin i kada su anamnestički podatci o alergiji neuvjerljivi.

Pri uzimanju anamneze, ako sumnjamo na alergiju na lijek, važno je pacijentu postaviti ciljana pitanja:

- Jeste li ikada primali β -laktamski antibiotik (navesti primjere)? Ako jeste, koji i što se tada dogodilo?
- Kad se pojavila reakcija na lijek, računajući od vremena davanja lijeka? Koliko je vremena prošlo od opisane reakcije do danas?
- Jeste li imali simptome otežanog disanja, otok grla i jezika ili generalizirani osip?
- U slučaju pojave osipa, kakav je bio? Opišite ga! Na kojim dijelovima tijela se javio i kako je izgledao (crvenilo, bljedilo, pjege, plakovi, mjehurići...)
- Jeste li i koje ste lijekove koristili u vrijeme pojave alergijske reakcije, osim lijekova na koji se sumnja? (ispitati mogućnost alergije na druge lijekove) (Stanić 2016)

Također pregledom povijesti bolesti pacijenta, trebaju se potražiti podatci koji odgovaraju na sljedeća pitanja:

- kako se zvao sumnjivi lijek i prije koliko se reakcija javila
- kada je pacijent prvi puta izložen tom lijeku
- zašto je pacijentu propisan taj lijek
- koji su se simptomi i znakovi javili i u kojem roku od primjene lijeka
- pri istodobnoj primjeni drugih lijekova, u koje vrijeme se javio svaki pojedini simptom ili znak reakcije od primjene svakog lijeka
- je li pacijent od prve reakcije primio neki od lijekova ili srodnih kombiniranih lijekova i jesu li reakcije bile povezane s najnovijom izloženošću
- je li pacijent doživio slične simptome ili znakove kada lijek na koji sumnjamo nije bio primjenjivan
- koliko je dugo bilo potrebno, nakon prestanka uzimanja lijeka, da se reakcija povuče
- je li za povlačenje reakcije odgovoran neki drugi čimbenik osim prestanka uzimanja lijeka

Podatak o alergiji na penicilin često mijenja odluku o liječenju što može rezultirati neadekvatnim liječenjem. Ako je alergija na penicilin dokazana, terapijske opcije su odabir antibiotika različitog kemijskog sastava i mehanizma djelovanja ili desenzibilizacija. Na primjeru dokazane alergije na penicilin u terapiji svakako treba izbjegavati peniciline, a to su: amoksicilin, ampilicilin, flukloksacilin, benzilpenicilin, piperilicilin/tazobaktam.

Sa primjenom cefalosporina treba biti oprezan u slučajevima blažih reakcija preosjetljivosti (osip), a preporuka je izbjegavati njihovu primjenu ako su izazvali ozbiljne reakcije preosjetljivosti. U skupinu cefalosporina spadaju ceftazidim, ceftriaxon, cefuroksim, cefaklor, cefalexin i još neki.

Lijekovi koji se sigurno mogu primjeniti u pacijenata alergičnih na penicilin su: ciprofloksacin, klaritromicin, klindamicin, kolistin, kotirmazol, doksaciklin, eritromicin, gentamicin, linezolid, metronidazol, rifampicin, tetraciklin, tobramicin, trimetropin, vankomicin.

6. DESENZIBILIZACIJA

Desenzibilizacija ili hiposenzibilizacija je postupak kojim se nastoji ublažiti ili spriječiti klinička slika alergijske reakcije. Provodi se davanjem malenih doza alergena do postizanja pune doze, koje ne izazivaju znakove preosjetljivosti. Takvim se postupkom može izazvati stvaranje protutijela razreda IgG, koja se s protutijelima IgE natječu za alergen, a mogu se stimulirati i supresijski T-limfociti koji će spriječiti stvaranje specifičnih protutijela IgE. (Hrvatska enciklopedija 2021.)

Postupkom desenzibilizacije nastoji se omogućiti pacijentu s reakcijom preosjetljivosti na lijek, da nesmetano primi lijek postizanjem privremene tolerancije. Važno je znati da nakon prestanka uzimanja lijeka ili ukoliko je liječenje prekinuto na duže vrijeme, preosjetljivost na lijek se vraća. Dakle, desenzibilizacija nije trajni način postizanja imunološke tolerancije na lijek.

Prvi prijavljeni slučaj desenzibilizacije opisan je 1942. godine kod engleskog vojnika kojem je hitno trebao penicilin u vrijeme kada nisu postojale alternative; daljnji napredak postignut je 80-ih godina kada su stvoreni prvi oralni i intravenozni protokoli za penicilin. Sigurnost i djelotvornost desenzibilizacije penicilina opširno je opisana bez izvješća o smrti ili anafilaksiji u tolikoj mjeri da se čak koristila u populacijama visokog rizika, poput trudnica koje su imale ubodnu alergiju na

penicilin i zahtijevale su liječenje sifilisa. Prvi intravenozni protokol prijavljen je godine 1987. s desenzibilizacijom na penicilin. Protokol je koristio 10-struko povećanje koncentracije otopine u intervalima od 20 minuta i bio je prototip za modernu desenzibilizaciju (De las Vecillas Sánchez i sur. 2017).

Tablica 5 Prvi protokol desenzibilizacije na Penicilin (Prema De las Vecillas 2017)

IME LIJEKA: Penicilin							
OTOPINA		VOLUMEN PO OTOPINI (ml)	KONCENTRACIJA (mg/ml)		UKUPNA DOZA PRIMJENJENA OTOPINOM (jedinice)		
1		30	1000		30,00		
2		30	10,000		300,000		
3		30	80,000		2,400,000		
UKUPNA DOZA: 1,296,700							
Korak	Otopina	Vrijeme (min)	Kumulativno vrijeme (min)	Volumen primijenjen po koraku (ml)	Doza primijenjena po koraku (mg)	Kumulativna doza (jedinice)	Povećanje puta po koraku
1	1	15	15	0.1	100	100	0
2	1	15	30	0.2	200	300	2
3	1	15	45	0.4	400	700	2
4	1	15	60	0.8	800	1500	2
5	1	15	75	1.6	1600	3100	2
6	1	15	90	3.2	3200	6300	2
7	1	15	105	6.4	6400	12,700	2
8	2	15	120	1.2	12,000	24,700	1,875
9	2	15	135	2.4	24,000	48,700	2
10	2	15	150	4.8	48,000	96,700	2
11	3	15	165	1	80,000	176,700	1.67
12	3	15	180	2	160,000	336,700	2
13	3	15	195	4	320,000	656,700	2
14	3	15	210	8	640,000	1296,700	2
Ukupno vrijeme: 3,5 h							

Potreba za desenzibilizacijom, te njena implementacija u budućnost vidljiva je u situacijama kroničnih bolesnika, npr. pacijenata sa cističnom fibrozom koji zbog česte primjene antibiotika razvijaju rezistenciju na pojedine antibiotike. Razvoj rezistencije na antibiotike smanjuje izbor terapijskih mogućnosti, pa je nekad potrebno liječenje nastaviti lijekom na koji pacijent ima alergiju. Desenzibilizacija se provodi i u pacijenata koji boluju od dijabetesa, te su preosjetljivi na punu dozu inzulina. Castells (Castelles 2006) u svom radu ističe potrebu za desenzibilizacijom pacijenata na kemoterapiji. Svi lijekovi za kemoterapiju mogu izazvati reakcije preosjetljivosti, koje su ograničile uporabu kritičnih lijekova u vrlo bolesnih pacijenata zbog straha od izazivanja teških alergijskih reakcija i moguće smrti. Izbor alternativnog režima kemoterapije često je ograničen osjetljivošću tumora i, zbog sve većeg broja preživjelih od raka, izloženošću višestrukim lijekovima istih ili sličnih kemoterapijskih sredstava.

Povećana izloženost dovodi do preosjetljivosti i reakcija preosjetljivosti u sve većoj populaciji pacijenata. Potreba da se ponudi prva linija terapije nakon recidiva raka potaknula je klinički razvoj brzih desenzibilizacija, koje omogućuju liječenje pacijenata lijekovima na koje su prezentirane reakcije preosjetljivosti.

Isto tako terapija prve linije nekada je ključna za očuvanje kvalitete života i produljenje životnog vijeka kronično oboljelih pacijenata (npr. pacijenata sa cističnom fibrozom). Iz nekoliko navedenih primjera očito je da iako je desenzibilizacija rizičan postupak, ona je nekada jedino terapijsko rješenje.

Desenzibilizacije se obično započinje primjenom otopine lijeka u koncentraciji 1:1000 do 1:100, što odgovara inicijalnoj dozi od 1: 10 000 ukupne doze tijekom 15 minuta. U izuzetno osjetljivih pacijenata mogu se primijeniti i manje koncentrirane otopine koje nisu izazvale reakcije na kožnom testu.

Tablica 6 Otopine za standardizirani protokol desenzibilizacije (na primjeru ciljane doze lijeka od 1000 mg)

OTOPINA	VOLUMEN ml	KONCENTRACIJA	DOZA (mg) U OTOPINI
1	250 ml	0.04 mg/ml	10 mg
2	250 ml	0.4 mg/ml	100 mg
3	250 ml	4 mg/ml	1000 mg

Kod intravenozne desenzibilizacije preporuča se udvostručivanje doze na svakom koraku, a veća povećanja doze valja izbjegavati. Ako se desenzibilizacija provodi uzimanjem lijeka na usta, interval između uzimanja mora biti duži zbog apsorpcije lijeka. Preporuča se 20 – 30 minuta između koraka. Duži intervali (npr. 90 minuta) koriste se u specifičnim okolnostima, npr. kod oralne desenzibilizacije na aspirin u pacijenata sa pseudoalergijskom respiratornom reakcijom AERD (engl. Aspirin exacerbated respiratory disease) koja nije posredovana IgE protutijelima.

6.1. LIJEKOVI KOJI MOGU UTJECATI NA POSTUPAK DESENZIBILIZACIJE ILI TRETIRANJE REAKCIJA

Prije postupka važno je provjeriti s pacijentom da u posljednjih 24 sata nije uzimao lijekove iz skupine beta-blokatora jer ti lijekovi blokiraju učinak adrenalina i noradrenalina na beta adrenergičke receptore u tijelu (prvenstveno u srcu, perifernim krvnim žilama, bronhima, gušterači i jetri). Treba misliti na činjenicu da je ponekad ukidanje beta-blokatora preveliki rizik, stoga je prije desenzibilizacije potrebno konzultirati kardiologa.

ACE inhibitori se isto ne preporučaju tijekom desenzibilizacije jer mogu pogoršati hipotenziju tijekom anafilaksije zbog neočekivane/povećane proizvodnje bradikinina (Coop i sur. 2017).

Pacijenti sa plućnim bolestima (KOPB, astma) prije desenzibilizacije trebaju napraviti pulmološku kontrolu kako bi se minimalizirao rizik respiratornih simptoma. Kod nekih se pacijenata prije desenzibilizacije provede terapija glukokortikoidima kako bi se smanjila upala dišnih puteva i reaktivnost.

Premedikacija ovisi o tipu reakcije preosjetljivosti. Za reakcije za koje znamo ili sumnjamo da su posredovane IgE protutijelima (većina reakcija na penicilin i cefalosporine) obično nisu prethodno tretirane glukokortikoidima i antihistaminima. Antihistamini mogu zamaskirati rane znakove i simptome neželjenih reakcija koje je važno prepoznati, a nijedan od ovih oblika lijekova ne prevenira anafilaksiju.

Premedikacija se daje kod pacijenata sa suspektim ne-IgE posredovanim reakcijama preosjetljivosti (reakcije na biološke agente ili citostatike) za koje se vjeruje da proizlaze iz različitih mehanizama, od kojih se mnogi mogu spriječiti ili umanjiti davanjem premedikacije. Uglavnom se primjenjuju H1 i H2 antihistamini, ponekad montelukast, aspirin ili glukokortikoidi.

6.2. INDIKACIJE ZA DESENZIBILIZACIJU NA LIJEKOVE

Desenzibilizacija je visokorizična procedura, pa stoga treba biti oprezan u odabiru pacijenata kod kojih će se provesti. Indicirana je u pacijenata kod kojih je dokazana alergijska reakcija na lijek (pozitivan kožni test ili in vitro testiranje na određeni IgE lijeka), koji su imali povišenu razinu triptaze u početku reakcije, kod pacijenata kod kojih postoji sumnja da bi mogli imati neposrednu alergijsku reakciju s obzirom na anamnezu, te kod onih za čije liječenje ne postoji prihvatljivo alternativno rješenje. Kod pacijenata kod kojih nije moguće procijeniti dali se sa sigurnošću radilo o alergijskoj reakciji, te kod onih kod kojih nije moguće napraviti kožni test, može se pristupiti desenzibilizaciji.

Desenzibilizacija se može provesti kod pacijenata bilo koje dobi, a prema nekim autorima sigurno je provedena u trudnica kod kojih nije bilo alternativnog lijeka (Fica i sur. 2020; Furness i sur. 2020).

6.3. KONTRAINDIKACIJE ZA DESENZIBILIZACIJU NA LIJEKOVE

Desenzibilizacija se ne preporuča u pacijenata čija anamneza upućuje na neposredne, IgE posredovane alergije u prošlosti jer i mala doza lijeka može izazvati vrlo opasne reakcije.

Desenzibilizacija se nikada ne provodi kod pacijenata čije su reakcije prezentirane teškim kožnim reakcijama preosjetljivosti (deskvamacijom). U navedene reakcije ubrajamo: Steven-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), eritema multiforme, difuzni eritem sa deskvamacijom, akutna generalizirana egzantematska pustuloza i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili jednostavnije sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom (DIHS), serumska bolest, nefritis, hepatitis i ostale ne IgE posredovane reakcije (Castells MC. 2020; Spinčić 2016; Turkalj 2012).

Steven-Johnsonov sindrom vrlo je težak oblik eritema multiforme. Kod ovog sindroma na sluznici usta, ždrijela, anusa, oko spolnih organa i očiju razvijaju se mjehuri koji pucaju. Na ostalim dijelovima kože može se razviti crvenilo. Oštećenje sluznice usta može biti toliko izraženo i jako

da otežava hranjenje, a zatvaranje usta može biti bolno. Oči postaju vrlo bolne, natečene, sa prisutnim gnojnim sadržajem zbog kojeg mogu biti čvrsto zatvorene. Rožnice mogu biti ožiljkasto promijenjene. Može biti zahvaćen i otvor za mokrenje što mokrenje čini teškim i bolnim.

Eritema multiforme je upalna reakcija, obilježena promjenama na koži u obliku “mete” ili “irisa”. Može biti zahvaćena sluznica usne šupljine. Godinama se smatralo kako eritema multiforme predstavlja blagu krajnost niza reakcija preosjetljivosti na lijekove koji obuhvaća Stevens–Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Nedavni dokazi upućuju kako je eritema multiforme drugačiji od tih drugih poremećaja.

Eritema multiforme očituje se naglim izbijanjem asimptomatskih eritematoznih makula, papula, urtika, vezikula i/ili bula na distalnim dijelovima ekstremiteta (uključujući dlanove i tabane) i licu. Klasična promjena je prstenasta, s ljubičastim središtem i ružičastim rubom koji su razdvojeni blijedim prstenom (promjena poput mete ili irisa). Raspodjela je simetrična i centripetalna; širenje na trup je često. Promjene u ustima uključuju one na usnicama te vezikule i erozije na nepcu i gingivama.



Slika 2 Eritema multiforme (Izvor: Prose NS, Krista L 2017)

Kod pacijenata sa teškim reakcijama preosjetljivosti čak i najmanja doza lijeka na koji je osoba alergična može imati ireverzibilne i fatalne posljedice.

Tabelarni prikaz kriterija za desenzibilizaciju, indikacija i kontraindikacija prikazao je Scherer i suradnici (Scherer 2013). Prikazane su apsolutne i relativne kontraindikacije.

Tablica 7 Indikacije i kontraindikacije za desenzibilizaciju (Scherer 2013)

KRITERIJ ZA DESENZIBILIZACIJU	
<ul style="list-style-type: none"> • liječenje je neophodno • ne postoji alternativna zamjena za lijek, učinkovitiji je od alternativnih ili ima jedinstven mehanizam djelovanja • nedostupnost lijeka koji nema unakrsnu reakciju • prethodna reakcija je dobro dokumentirana (nije ozbiljna) • potencijalne koristi lijeka nadmašuju moguće rizike 	
KONTRAINDIKACIJE	
<p>Apsolutne</p> <ul style="list-style-type: none"> • teške ili po život opasne bolesti uzrokovane lijekovima (steven-johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom, kožni ili sustavni vaskulitis, teške ulceracije sluznice) • autoimuni poremećaji uzrokovani lijekovima • teški opći simptomi uzrokovani lijekovima (artritis, generalizirana limfadenopatija) • bolesti zahvaćenih organa uzrokovanih lijekovima (hepatitis, nefritis, pneumonitis, citopenija ili teška eozinofilija) 	<p>Relativne</p> <ul style="list-style-type: none"> • akutna generalizirana egzantematozna pustuloza • autoimuni poremećaji • već postojeće teško oštećenje bubrega ili jetre • teška srčana bolest/hemodinamski nestabilan bolesnik • istodobno liječenje s potencijalno ometajućim lijekovima

6.4. KOMPLIKACIJE DESENZIBILIZACIJE

Moguće komplikacije desenzibilizacije su anafilaksija, probojne alergijske reakcije i rijetke imunološke posljedice. Probojne alergijske reakcije prijavljene su u 20% slučajeva tijekom desenzibilizacije na antibiotike i citostatike. Većinom se radilo o blagim reakcijama. U desenzibilizaciji na biološke lijekove (npr. infliximab, retuximab, trastuzumab) približno je isti postotak zabilježenih blagih reakcija za većinu kojih se smatra da su uzrokovane ne-IgE mehanizmima.

U probojne reakcije ubrajamo: crvenilo, osip, urtikarija, bolovi u prsima, tahikardija, bradikardija, hipertenzija, hipotenzija, dispneja, niže vrijednosti zasićenosti krvi kisikom, bolovi u abdomenu, stezanje u grlu.

Pacijenti koji su imali visoke terapijske doze lijeka (oni kod kojih je potrebna desenzibilizacija na visoke doze lijeka) i produljenju terapiju manifestirali su komplikacije rijetkih imunoloških bolesti - trombocitopenija, hemolitička anemija, nefritis i serumska bolest.

6.5. PROTOKOLI DESENZIBILIZACIJE

Desenzibilizacija se može provoditi primjenom lijeka na usta, intravenski, intraperitonealno i subkutano. Najčešće se koristi intravenska primjena lijeka jer pruža mogućnost titriranja doze lijeka (kontrolu isporučene doze), te brzo zaustavljanje davanja infuzije.

Odabir puta desenzibilizacije na lijek ne mora biti isti kao i put primjene lijeka u budućnosti. Intravenozna desenzibilizacija može se primijeniti iako će se lijek kasnije uzimati na usta. Pacijent je desenzibiliziran na određenu dozu lijeka i tu dozu može primiti intravenski, putem infuzije ili popiti lijek na usta.

U literaturi su opisani protokoli desenzibilizacije za mnoge lijekove, uključujući cefalosporine, kemoterapijska sredstva, penicilin, alopurinol, kotrimoksazol. Svjetska organizacija za alergije sastavila je popis lijekova kod kojih su dostupni protokoli za desenzibilizaciju.

Tablica 8 Lijekovi za koje su dostupni protokoli desenzibilizacije (IZVOR:WHO 2021)

<u>Antimikotici</u>	<u>Antiviroci</u>	<u>Ostali</u>
Ampicilin	Aciklovir	Antitimocitni globulin
Aztreonam	Amprenavir	Alopurinol
Cefotaksim	Darunavir	5-aminosalicilna kiselina
Ceftazidim	Efevirenz	Buprenofrin
Ceftriaxon	Enfuvartid	Kalcitonin
Ciprofloksacin	Nelfinavir	Kalcitrol
Klaritromicin	Nevirapin	Clopidrogel
Klindamicin	Tipranavar	Kolhicin
Kotrimoksazol	Zidovudin	Desferioksamin
Daptomicin		Enoksaparin
Enviomicin		Eritropoetin
Etanbutol		Pripravci željeza
Imipenem/cilastatin	<u>Kemoterapijska sredstva</u>	Fluorescein
Isonazid	Asparaginaza	Fluoksatin
Linezolid	Karboplatin	Fursemid
Meropenem	Cisplatin	Heparin
Metronidazol	Citarabin	Imigluceraza
Penicilin	Docetaksel	Interferon
Kinidin	Imatinib mesilat	Metilfenidat
Rifampicin	Lenalidomid	Neuromuskularni blokatori
Streptomycin	Mekloreタミン	receptora
Sulfadiamin	6-merkaptopurin	Opoidi
Sulfadiazin	Oxaliplatin	Radiokontrastna sredstva
Tobramicin	Paclitaxel	Ubikvitin
Vankomicin	Sunitinib	Varfarin
	Thalidomid	
	<u>Nesteroidni protuupalni</u>	
	<u>lijekovi</u>	
	Aspirin	
	flurbiprofen	

<p><u>Imunosupresivi</u></p> <p>Azatioprin Ciklosporin Dapson Hidroksiklorokoin Mesalazin Micofenolat mofetil</p>	<p><u>Antifungici</u></p> <p>Flukonazol Itrakonazol</p>	<p><u>Antiepileptici</u></p> <p>Karbamazepim Oksakarbazepin Phenobarbital Fenitoin</p>
<p>d-penicillamin Sulfasalazin</p>	<p><u>Biološki lijekovi</u></p> <p>Adalimumab Cetuksimab Glatiramer acetat Infliximab</p>	<p><u>Hormonalna terapija</u></p> <p>Anastrazol Kortikotropin Folikulostimulirajući hormon Hormon rasta Inzulin</p>

Postoji nekoliko protokola za oralnu desenzibilizaciju na penicilin ili druge beta-laktamske antibiotike. Najčešće korišten protokol što se tiče penicilina opisao je Sullivan i suradnici (Sullivan 1982). Pokazalo se da je oralna desenzibilizacija za penicilin sigurnija. Tablica 8 prikazuje protokol desenzibilizacije na Penicilin koji se može koristiti i za desenzibilizaciju djece. Nakon provedene desenzibilizacije lijekovi se mogu primijeniti na usta ili venozno.

Tablica 9 Protokol oralne desenzibilizacije na Penicilin (Prema: Caimmi i sur. 2019)

KORAK	PENICILIN mg ili ml	JEDINICA ml	DOZA mg	KUMULATIVNA DOZA
1	0.5	0.1	0.05	0.05
2	0.5	0.2	0.1	0.15
3	0.5	0.4	0.2	0.35
4	0.5	0.8	0.4	0.75
5	0.5	1.6	0.8	1.55
6	0.5	3.2	1.6	3.15
7	0.5	6.4	3.2	6.35
8	5.0	1.2	6.0	12.35
9	5.0	2.4	12.0	24.35
10	5.0	5.0	25.0	49.35
11	50.0	1.0	50.0	100.0
12	50.0	2.0	100.0	200.0
13	50.0	4.0	200.0	400.0
14	50.0	8.0	400.0	800.0

*razmak između doza je 15-20 minuta.

Standardizirani protokol intravenozne desenzibilizacije dostupni su i uspješno primijenjeni u neposrednim reakcijama preosjetljivosti na: penicilin i druge beta-laktamske lijekove (meropenem, ertapenem, imipenem), cefalosporine, vankomicin, trimetoprim, antibiotike iz skupine fluorokinolona (ciprofloksacin, norfloksacin i ofloksacin, gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin i trovafloksacin), trimetoprim (ili trimetoprim–sulfametoksazol poznatiji kao Sulotrim), sredstva za kemoterapiju: derivati platine, taksani, biološki agensi (rituximab, trastuzumab), željezo, metilprednizolon, metotreksat, ciklofosamid.

Opće prihvaćen protokol koji uključuje 12 koraka uspješno je primijenjen u bolesnika s neposrednim reakcijama preosjetljivosti na različite lijekove. Primjer protokola u 12 koraka prikazan je u tablici 9, a uspješno je proveden kod pacijenta sa cističnom fibrozom preosjetljivog na ceftazidim čija je puna doza 1 gram.

Tablica 10 Protokol intravenozne desenzibilizacije na ceftazidim za punu dozu od 1 gram (Preuzeto: Castells 2021)

PUNA DOZA : 1 000 mg			DOZA mg u ml		DOZA mg
					PRIMIJEJENA
					U SVAKOJ OTOPINI
Otopina 1	250 ml	0.040	10.000		
Otopina 2	250 ml	0.400	100.000		
Otopina 3	250 ml	3.969	992.130		
KORAK	OTOPINA	PROTOK INFUZIJE (ml/h)	VRIJEME (min)	PRIMIJEJENA DOZA (mg)	KUMULATIVNA DOZA (mg)
1	1	2	15	0.0200	0.0200
2	1	5	15	0.0500	0.0700
3	1	10	15	0.1000	0.1700
4	1	20	15	0.2000	0.3700
5	2	5	15	0.5000	0.8700
6	2	10	15	1.0000	1.8700
7	2	20	15	2.0000	3.8700
8	2	40	15	4.0000	7.8700
9	3	10	15	9.9213	17.7913
10	3	20	15	19.8426	37.6339
11	3	40	15	39.6852	77.3191
12	3	75	186	922.6809	1000.0000
UKUPNO TRAJANJE POSTUPKA = 351 min					

Ipak, za pacijente koji su imali reakcije trećeg tipa preporuča se postupna desenzibilizacija koja uključuje 16 koraka. Tablica 10 prikazuje desenzibilizaciju na cefepime koristeći protokol od 16 koraka, također uspješno primijenjenu kod pacijenta sa cističnom fibrozom.

Tablica 11 Desenzibilizacija na cefepime-ukupna doza 2 gr (Prema: Legere 2009)

OTOPINA		UKUPNI VOLUMEN		KONCENTRACIJA		DOZA
Otopina 1		20 ml		0.1 mg/ml		2 mg
Otopina 2		20 ml		1 mg/ml		20 mg
Otopina 3		20 ml		10 mg/ml		200 mg
Otopina 4		20 ml		96.053 mg/ml		2000 mg
KORAK	OTOPINA	PROTOK (ml/h)	VRIJEME (min)	VOLUMEN INFUNDIRAN PO KORAKU (ml)	DOZA PRIMJENJENA U OVOM KORAKU (mg)	KUMULATIVNA DOZA (mg)
1	1	0.5	15	0.12	0.013	0.013
2	1	1	15	0.25	0.025	0.038
3	1	2	15	0.50	0.050	0.088
4	1	4	15	1.00	0.100	0.188
5	2	1	15	0.25	0.250	0.438
6	2	2	15	0.50	0.500	0.938
7	2	4	15	1.00	1.000	1.938
8	2	8	15	2.00	2.000	3.938
9	3	2	15	0.50	5.000	8.938
10	3	4	15	1.00	10.000	18.938
11	3	8	15	2.00	20.000	38.938
12	3	16	15	4.00	40.000	78.938
13	4	4	15	1.00	96.053	174.991
14	4	10	15	2.50	240.133	415.123
15	4	20	15	5.00	480.266	895.389
16	4	40	17.25	11.50	1104.611	2000.000
UKUPNO VRIJEME: 242.25 minuta (4 sata i 2 minute)						

Važnost antimikrobne desenzibilizacije opisuju brojni autori (Herr 2020, Chastain 2019, Shadur 2016). Chastain (Chastain i sur. 2019) ističe da desenzibilizacija na antimikotike predstavlja posljednju opciju za pacijente bez alternativnih terapija, gdje dobiti ovog intenzivnog procesa moraju nadmašiti moguću štetu od izloženosti lijeku s ciljem uspostave privremene tolerancije na lijek. Univerzalni antimikrobni protokol za desenzibilizaciju ne postoji, no Herr (Herr 2020) u svom radu opisuje uspješno provedenu desenzibilizaciju na Ambisome (amfotericin B) kod pedijatrijskog pacijenta.

Zbog povećanja stope rezistencije na antimikrobne lijekove, uz racionalnije propisivanje antimikrobnih lijekova, desenzibilizacija na lijekove imat će sve važniju ulogu u liječenju bolesnika.

Tablica 12 Desenzibilizacija na Ambisome (Prema: Herr 2020)

Ambisome - puna doza 100 mg						
OTOPINA		RAZRJEĐENJE		KONCENTRACIJA (mg/ml)		AMBISOME mg u 50 ml OTOPINE
Otopina 1		1 / 1000 ukupne doze		0.002		0.1
Otopina 2		1 / 100 ukupne doze		0.02		1
Otopina 3		1 / 10 ukupne doze		0.2		10
Otopina 4		Konačna puna doza		2		100
KORAK	OTOPINA	PROTOK (ml/h)	VRIJEME (min)	VOLUMEN INFUNDIRAN PO KORAKU (ml)	DOZA PRIMIJEJENA U OVOM KORAKU (mg)	KUMULATIVNA DOZA (mg)
1	1	2	20	0.7	0.0013	0.0013
2	1	5	20	1.7	0.0033	0.0047
3	1	10	20	3.3	0.0067	0.0113
4	2	2	20	0.7	0.0133	0.0133
5	2	5	20	1.7	0.0333	0.0467
6	2	10	20	3.3	0.0667	0.1133
7	3	2	20	0.7	0.1333	0.1333
8	3	5	20	1.7	0.3333	0.4667
9	3	10	20	3.3	0.6667	1.1333
10	4	2	20	0.7	1.3333	1.33
11	4	5	20	1.7	3.3333	4.67
12	4	10	20	3.3	6.6667	11.33
13	4	20	20	6.7	13.3333	24.67
14	4	25	20	37.5	75	99.5
UKUPNO VRIJEME : 350 minuta						
UKUPNI VOLUMEN: 67 ml						

Još jedan često korišten antimikrobni lijek je Linezolid (oksazolidinon) koji djeluje protiv gram-pozitivnih organizama. Nuspojave koje se najčešće povezuju s linezolidom uključuju trombocitopeniju, anemiju i neutropeniju. Osim toga, optička i periferna neuropatija i laktacidoza također se mogu pojaviti kao posljedica inhibicije sinteze mitohondrijskih proteina. Prijavljene su neposredne reakcije (osip, ispiranje kože i angioedem) kao i odgođene reakcije (intersticijski nefritis i DRESS). Iako neuobičajeni, objavljeni su slučajevi desenzibilizacije na linezolid, a Cawel (Cawel 2006) opisuje slučaj u kojem je zbog nedostatka intravenskog pristupa i ograničene dostupnosti oralne suspenzije od proizvođača, proveden protokol desenzibilizacije u kojem se intravenozna formulacija linezolida daje oralno. Pacijent je uspješno desenzibiliziran primjenom postupka od 14 doza. Ovo je vrlo vjerojatno prvi slučaj opisan u literaturi koji opisuje uspješnu desenzibilizaciju oralnom primjenom intravenskog linezolida u pacijenta koji je bio alergičan na oksazolidinon.

Tablica 13 Protokol desenzibilizacije za oralnu primjenu intravenoznog Linezolida (Prema: Cawel 2006)

Linezolid 600 mg			
KORAK (BROJ DOZE)	DOZA (mg)	UKUPNI VOLUMEN (ml)	VRIJEME - interval (min)
1	0.0366	2	
2	0.0732	2	20
3	0.146	2	20
4	0.146	2	360
5	0.293	2	20
6	0.586	2	20
7	1.17	3	20
8	2.34	5	20
9	4.69	10	20
10	9.38	15	20
11	18.8	25	20
12	37.5	50	20
13	200	-	20
14	400	-	720

* Doze 1-12 su pripravljene za prethodno miješanu intravenoznu otopinu linezolida 600 mg/300 ml. Za svaku dozu, sterilna voda za injekcije dodana je u količini da se postigne ukupni volumen od barem 2 ml.

* Protokol je bio prekinut u 4 koraku na 6 sati zbog pojave eritema na rukama i prsnom košu pacijentice (primjenjen je antihistaminik difenhidramin 50 mg), a protokol je nastavljen ponavljanjem 3 doze.

* U koraku 13 primijenjena je 1/3 tablete od 600 mg, a u koraku 14 2/3 tablete

* Protokol je uspješno završen sa punom terapijskom dozom linezolida 600 mg (jedna tableta) svakih 12 sati.

Pacijenti s reakcijama trećeg stupnja, pacijenti s kardiološkim bolestima, s restriktivnim ili opstruktivnim bolestima pluća i pacijenti koji u terapiji imaju beta blokatore moraju biti hospitalizirani, te kontinuirano praćeni tijekom desenzibilizacije (najbolje u jedinicama intenzivnog liječenja).

Važno je utvrditi, kod pojedinih pacijenata, koliki je rizik za ponovljene teže alergijske reakcije. Korisni sustav u ocjenjivanju anafilaksije opisao je Brown (Brown 2004) koji je anafilaktičke reakcije svrstao u tri skupine definirane vrstom i stupnjem zahvaćenosti organa:

- Reakcije prvog stupnja – samo kožne promjene
- Reakcije drugog stupnja – zahvaćena dva organska sustava (npr. koža i respiratorni sustav)
- Reakcije trećeg stupnja - promjene vitalnih znakova sa zahvaćenim jednim ili više organskih sustava.

Tablica 14 Sustav ocjenjivanja za generalizirane reakcije preosjetljivosti (Prema: Brown 2004)

RAZRED/ STUPANJ	ZAHVAĆENOST	KLINIČKI SIMPTOMI
1-BLAGE REAKCIJE	zahvaćena koža i potkožno tkivo	generalizirani edem, urtikarija, periorbitalni edem, angioedem
2-UMJERENE REAKCIJE	zahvaćen respiratorni, kardiovaskularni i/ili gastrointestinalni sustav	dispneja, stridor, sipnja, mučnina, povraćanje, vrtoglavica, pritisak u prsima, pojačano znojenje, bolovi u truhu
3-TEŠKE REAKCIJE	hipoksija, hipotenzija i neurološki sustav	cijanoza, zasićenost krvi kisikom <90%, hipotenzija, zbunjenost, kolaps, gubitak svijesti, inkontinencija

7. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U POSTUPKU DESENZIBILIZACIJE

Desenzibilizaciju provode specijalisti iz područja alergologije, farmakologije ili imunologije koji su posebno obučeni o protokolima desenzibilizacije i za prepoznavanje i tretiranje neželjenih reakcija, te zabrinjavanje anafilaksije.

Preporuke brojnih autora su da se desenzibilizacija provodi u jedinicama intenzivnog liječenja ili posebno opremljenim jedinicama pripadajućih odjela u kojima se može adekvatno zbrinuti životno ugroženog pacijenata. Dakle, takvi prostori moraju biti opremljeni sa kisikom, kontinuiranim monitoringom, kolicima za reanimaciju, lijekovima za reanimaciju, priborom i aparaturom za aspiraciju i inhalaciju pacijenta. Dostupne moraju biti i infuzijske otopine, infuzomati i ostali pribor za primjenu infuzije, te lijekovi za premedikaciju i lijekovi za tretiranje alergijskih reakcija. Navedena oprema mora biti nadohvat ruke, a lijekovi unaprijed pripremljeni za upotrebu. Ako je potrebno medicinska sestra će pripremiti i primijeniti lijekove za premedikaciju prema uputi liječnika (ponekad je to i dan prije desenzibilizacije).

Pacijentu treba detaljno objasniti postupak, te ga upozoriti na moguće komplikacije tijekom postupka. Treba ga uputiti da su neželjene reakcije moguće, no one se javljaju kod malog broja bolesnika. Prije postupka važno je da pacijent razumije cijeli proces, da vjeruje osoblju koje provodi postupak, te da odmah upozori ako osjeti neke smetnje i simptome tijekom postupka. Važno je da pacijent bude koliko je moguće opušten kako se određeni simptomi anksioznosti ili straha ne bi zamijenili za neželjene reakcije (tahikardija, kašalj, hiperventilacija zbog straha, kratkoća daha). Pacijent prije postupka mora potpisati informirani pristanak.

U timu koji provodi postupak desenzibilizacije sudjeluju i posebno educirane medicinske sestre. Tijekom postupka liječnici bi trebali biti uz pacijenta, barem na početku postupka, no ako to nije moguće moraju biti u blizini kako bi se moglo što prije reagirati u slučaju neželjenih reakcija. U postupku desenzibilizacije dovoljna je jedna medicinska sestra, ako je ona posebno educirana za ovaj postupak te je upoznata sa cjelokupnim protokolom i može prepoznati neželjene reakcije. Ipak preporuke su da u postupku sudjeluju dvije medicinske sestre. Medicinskim sestrama koje su prošle edukaciju, kvalificirane su za davanje bilo kojeg lijeka koji se primjenjuje u tretiranju alergijskih

reakcija, uključujući i intramuskularnu primjenu adrenalina. Na ovaj način pacijenta se zbrinjava čim se primijete simptomi alergijske reakcije, do dolaska liječnika specijaliste. Desenzibilizaciju ne bi trebali provoditi liječnici i sestre koji nemaju iskustva na ovome području, a isto tako ne provodi se u neopremljenim sobama.

Prema težini alergijske reakcije na lijek i riziku za ponovne neželjene reakcije, liječnik odabire koji protokol će se koristiti za desenzibilizaciju. Isto tako i medicinska sestra mora prepoznati dali je neki protokol prerizičan za određenog pacijenta. Posebno treba obratiti pažnju na pacijente čije su alergijske reakcije zahtijevale upotrebu epinefrina.

Ključan dio postupka desenzibilizacije jest dokumentiranje postupka, osobito ako postoje nuspojave. Mnogi pacijenti postupak desenzibilizacije prolaze više puta, a detaljna dokumentacija pomaže u vođenju budućih desenzibilizacija. Na temelju zabilježenih podataka o prethodnim postupcima, moguće su izmjene protokola u one višeg ili manjeg rizika. Unatoč besprijekornoj desenzibilizaciji, važno je osigurati da je lijek i dalje naveden kao alergija, a može se dodati napomena da je pacijent tolerirao desenzibilizaciju.

Prije nego počne desenzibilizacija, medicinska sestra mora izmjeriti i zabilježiti vitalne funkcije pacijenta što će ponoviti i na početku svakog sljedećeg koraka, a po potrebi i češće. Medicinska sestra će zabilježiti i subjektivne podatke (svrbež, mučnina, pritisak u prsim) te pratiti njihovo perzistiranje, regresiju ili progresiju, te o njima obavijestiti liječnika.

O svakom simptomu alergijske reakcije medicinska sestra treba odmah obavijestiti liječnika i prekinuti infuziju.

Sestrinske intervencije pri desenzibilizaciji na lijekove:

- utvrditi detalje postupka
- utvrditi detalje lijeka za desenzibilizaciju
 - put primjene
 - koncentracija lijeka i otopina
 - doza lijeka i brzina infuzije
 - konačna ciljana doza
- izmjeriti vitalne funkcije
- procijeniti stanje pacijenta prije povećanja doze ili koncentracija
- procjena štetnih simptoma ili znakova
- zabilježiti vrijeme početka desenzibilizacije
- zabilježiti vrijeme završetka desenzibilizacije
- zabilježiti primijenjene lijekove, uključujući premedikaciju i ostale
- kontinuirano praćenje pacijenta tijekom postupka
- praćenje pacijenta barem 2 sata nakon završetka desenzibilizacije zbog moguće pojave odgođenih reakcija
- pacijenta i osoblje koje sudjeluje u liječenju i primjeni terapije uputiti da propuštanje više doza lijeka nakon desenzibilizacije, može rezultirati pojavom alergijskim reakcija i zahtjeva ponavljanje cijelog postupka desenzibilizacije (tolerancija na lijek je privremena)
- osigurati da je lijek u medicinskoj dokumentaciji naznačen kao alergija s pojedinostima o prethodnoj reakciji na lijek i podatkom o uspješnosti ili neuspješnoj provedbi desenzibilizacije (uz sve detalje o pojavnosti simptoma i vremenu u kojem su se javili)

Uspjeh desenzibilizacije uvelike ovisi o znanju i iskustvu liječnika i sestara koji provode desenzibilizaciju, a isto tako i o prepoznavanju probojnih reakcija tijekom postupka.

Tipično je da se simptomi probojnih reakcija javljaju između 8 i 12 koraka (prelaskom na punu dozu lijeka). Gotovo sve simptome moguće je učinkovito kontrolirati. Uspješnim tretiranjem simptoma može se nesmetano nastaviti daljnji protokol desenzibilizacije.

Ukoliko se tijekom primjene lijeka simptomi pojave, infuzija bi trebala biti privremeno zaustavljena do povlačenja simptoma. Ponekad je dovoljno samo zaustaviti infuziju te će se simptomi samostalno povući, ali ako je manifestacija simptoma značajnija, simptomi se ne povlače samostalno ili se pogoršavaju potrebno ih je suzbiti. Liječenje simptoma podrazumijeva primjenu antihistaminika u svrhu djelovanja na urtikariju i osip, inhalacijske bronhodilatatore za smanjenje sipnje i bolova u prsima, te epinefrin u slučaju edema laringsa, hipotenzije i ugrožavajućih sistemskih reakcija. Kao što je ranije navedeno primjena glukokortikoida u akutnim slučajevima nije od koristi.

Rješavanjem simptoma, proces desenzibilizacije može se nastaviti ponavljanjem koraka u kojem su se pojavile reakcije. Raniji koraci se ne ponavljaju, pogotovo kada je precizno određena ukupna doza za desenzibilizaciju. Ako pacijent ponovo odreagira istim ili jačim simptomima na istom koraku, desenzibilizacija se ne nastavlja.

Zdravstvena njega pacijenata koji se podvrgavaju postupcima desenzibilizacije lijekova dobro je opisana u literaturi. Kad se govori o ulozi sestre u desenzibilizaciji djece dostupno je vrlo malo podataka. Broj medicinskih sestara educiranih i kvalificiranih za rad s pacijentima kod kojih je potrebna desenzibilizacija nije velik. Sposobnost kliničkog rasuđivanja i detaljno poznavanje postupnika, te objektivno prepoznavanje i razlikovanje očekivanih i akutnih simptoma iznimno su važni za uspješnu desenzibilizaciju.

8. DISKUSIJA

U današnje vrijeme na raspolaganju imamo dostupan velik broj različitih lijekova, a ponajviše antibiotika. Među svim dostupnim antibioticima, penicilini spadaju među najčešće propisivane. Široka i često nekritična primjena antibiotika dovode do rezistencije na bakterije što bi u budućnosti mogao biti vodeći problem pri odabiru terapije. Ovaj problem u najvećoj mjeri je zabrinjavajući u liječenju pacijenata s kroničnim (npr. cistična fibroza) i malignim bolestima kod kojih su terapijske mogućnosti ionako ograničene.

Osim bojazni od razvoja multirezistentnih bakterija, reakcije preosjetljivosti također su razlog rezerviranosti liječnika pri primjeni antibiotika.

Najveći postotak reakcija preosjetljivosti na lijekove otpada na penicilin. Pregledom literature evidentno je da većinom pripisane reakcije preosjetljivosti na penicilin nisu utemeljene. Najveću opasnost predstavlja anafilaksija, no ostale simptome reakcija preosjetljivosti važno je prepoznati, tretirati i detaljno dokumentirati. Krivo procijenjeni pacijenti zbog izbjegavanja beta-laktamskih antibiotika, izloženi su većem riziku od nastajanja rezistentnih infekcija, dužem bolničkom liječenju, te većem mortalitetu.

Provođenje desenzibilizacije u literaturi je uglavnom opisano u drugim zemljama, no nedostaju iskustva u provođenju desenzibilizacije na našim područjima što ne bi trebao biti razlog terapijskog uskraćivanja odgovarajućeg liječenja. Za pacijente uvijek treba nastojati odabrati najprikladniji antibiotik ili neki drugi lijek, a ako to nije moguće trebalo bi provesti desenzibilizaciju. Iako u dosadašnjoj praksi u pedijatrijskoj populaciji nije provedena desenzibilizacija na lijekove smatram da je to postupak koji bi trebalo uvesti, s obzirom da u velikog broja djece s kroničnim bolestima postoji potreba za određenim liječenjem koje nije moguće provesti zbog preosjetljivosti na lijekove.

9. ZAKLJUČAK

Iako sadašnji interes o desenzibilizaciji na lijekove možemo zadovoljiti čitanjem brojnih članaka, studija i radova iz ovog područja, ponekad treba gledati i na interes pacijenata. Desenzibilizacija na lijekove je visokorizičan postupak, no uz dobru pripremu pacijenta, sestrinsku i liječničku skrb, desenzibilizacija se može sigurno provesti.

Razvijanje multidisciplinarnog tima za provođenje desenzibilizacije uz dobro poznavanje i vođenje procesa, te znanje članova tima, uvježbanost i sklad svih sudionika, desenzibilizacija može imati pozitivne ishode. Medicinske sestre moraju kontinuirano pratiti stanje pacijenta i uočiti sve subjektivne i objektivne simptome neželjenih reakcija. Tijekom postupka najbolje je monitorirati pacijenta kako bismo odmah uočili promjene vitalnih znakova. Desenzibilizacija je visokorizičan postupak, stoga je izuzetno važan odgovarajući hitan odgovor na neželjene reakcije. Iako reakcije preosjetljivosti nisu česte, one mogu biti vrlo uznemirujuće za pacijenta i medicinske sestre.

Stjecanjem kliničkog iskustva liječnika i medicinskih sestara o desenzibilizaciji na lijekove, u budućnosti će se omogućiti primjena prve linije terapije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

10. REFERENCE

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2018) Stanična i molekularna imunologija. Zagreb, Medicinska naklada.
- Anovadiya AP, Barvaliya MJ, Patel TK, Tripathi CB (2011) Cross sensitivity between ciprofloxacin and levofloxacin for an immediate hypersensitivity reaction. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(3):187-188. doi:10.4103/0976-500X.83285
- Bircher AJ. Coombs and Gell classification.
<https://www.futurelearn.com/info/courses/allergies/0/steps/68768>
- Brown SG (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 114(2), 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.029>
- Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F i sur. (2019). Drug desensitization in allergic children. *Acta Biomed*; Vol.90, Supplement 3: 20-29. DIO: 10.23750/abm.v90i3-S.8158
- Castells M (2006). Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Current drug safety*, 1(3), 243–251. <https://doi.org/10.2174/157488606777934413>
- Castells MC, Solensky R (2021) Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. [Internet]. UpToDate; 2021. [pristupljeno 20.08.2021.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/rapid-drug-desensitization-for-immediate-hypersensitivity-reactions?search=rapid%20drug%20desensitization&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Cawley MJ, Lipka O (2006) Intravenous Linezolid Administered Orally: A Novel Desensitization Strategy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 26: 563-568. <https://doi.org/10.1592/phco.26.4.563>
- Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro J (2019) Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 7(3), 112. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030112>
- Coop CA, Schapira RS, Freeman TM (2017) Are ACE inhibitors and beta-blockers dangerous in patients at risk for anaphylaxis? *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1207-1211. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.033>
- De las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC (2017) Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(6):1316. <https://doi.org/10.3390/ijms18061316>
- Descotes J, Choquet-Kastylevsky G (2001) Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology*. 2001 Feb 2;158(1-2):43-9. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00400-5.

Devchand M, Trubiano J. A. (2019) Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Australian prescriber*, 42(6), 192–199. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.065>

Dykewicz MS, Lam JK (2020) Drug Hypersensitivity Reactions. *The Medical clinics of North America*, 104(1), 109–128. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.09.003>

Edwards IR, Aronson J K (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)

Fica A, Munoz D, Rojas T, Sanzana C, Munoz C (2020) Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Report of two cases. *Revista medica de Chile*, 148(3), 344–348. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000300344>

Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V (2020) Penicillin Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 42(10), 1254–1261.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.11.067>

Herr S, Fredman R, Braskett M (2021) Safe administration of drug desensitizations in pediatric patients. *J Spec Pediatr Nurs*. 2021;26:e12322. <http://doi.org/10.1111/jspn.12322>

Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 8. 8. 2021. <<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=25687>>.

Keresman A, Levačić G, Mrkonjić AM (2019) Alergije na lijekove u pedijatrijskoj populaciji - uloga medicinske sestre. *Zbornik radova za medicinske sestre*. Split, HPPS. Str.91-96.

Kos M. (2014) Alergije na lijekove – dijagnostički pristup [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014. [pristupljeno 02.07.2021.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:132523>

Legere HJ, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC (2009) A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 8(6), 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.002>

Medicinski priručnik dijagnostike i terapije. Pristupljeno: 15.8.2021. Dostupno na: <http://www.msđ-prirucnici.placebo.hr/msđ-za-pacijente/kozne-bolesti/upala-koze/eritema-multiforme>

Prose NS, Kristal L (2017) *Color atlas of pediatric dermatology*. Fifth edition. Dostupno na: <https://accesspediatrics.mhmedical.com/> Pristupljeno: 1.7.2021.

Radulović Pevec M, Stipić-Marković A, Pevec B (2006) Imunološke reakcije na nesteroidna protuupalna sredstva, analgetike i kortikosteroide // Imunološke reakcije na lijekove. Zagreb, str. 13-16 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)

Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Guéant JL (2005) Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):169-79. doi: 10.1016/j.tox.2004.12.016.

Scherer K, Brockow K, Aberer W i sur (2013) The European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68: 844–852.

Shadur B, Trahair TN, O'Brien T, Russell SJ, Ziegler JB (2017) Desensitisation to liposomal amphotericin B. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 5(1), 181–183. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.08.006>

Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG (2019) Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):188-199. doi: 10.1001/jama.2018.19283

Simpozij Alergijske reakcije na lijekove s tečajem zbrinjavanja anafilaksije (2015) Alergijske reakcije na lijekove s tečajem zbrinjavanja anafilaksije : knjiga sažetaka simpozija. Zagreb, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju.

Spinčić A, Kaštelan M, Peternel S (2016a) DRESS/DIHS: teška multisistemska reakcija preosjetljivosti na lijek. *Medicina Fluminensis* [Internet]. [pristupljeno 23.08.2021.];52(1):55-61. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/152973>

Spinčić A, Kaštelan M, Peternel S (2016b) Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. *Medicina Fluminensis* [Internet]. [pristupljeno 23.08.2021.];52(2):176-184. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/158499>

Stanić Benić M, Vlahović-Palčevski V (2016) Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin. *Medicina Fluminensis*, 52 (1), 28-36. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/152935>

Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ (1982) Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*; 69:275-82

Turčić P (2006) Imunološka reakcija na lijekove. *Farmaceutski glasnik*, 62 (9), 502-505.

Turkalj M (2012) Alergijske i pseudoalergijske reakcije na lijekove. *Paediatr Croat*. 56 (Supl 1): 112-120.

Volkman KK, Chiu A (2019) *Allergy*. U: Marcandante JK, Kliegman MR, Nelson essentials of pediatrics. Eight edition. Philadelphia: Elsevier. 2019; 311-341.

World allergy organization. Drug allergies. (2021). Dostupno na: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/drug-allergies>

01. 12. 2018.– 1.8.2020. *Prvostupnik sestriinstva*
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju

01. 08. 2020. – danas *Prvostupnik sestriinstva – voditelj smjene*
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju

JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik: HRVATSKI

Strani jezici: engleski

RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
B2	B2	B2	B2	B2

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik

OSTALE VJEŠTINE

Vozačka dozvola: B kategorija

