

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 1(81), p. 8–12.

Sulfonamidų sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų įvertinimas

Violeta Kvedarienė^{1,2}
Loreta Kavaliukaitė²
Andrius Kontrimas^{2,3}
Loreta Bagdonaite^{2,4}

Santrauka

Tikslas. Siekėme nustatyti sulfonamidų grupės vaistų sukeliamų alerginių reakcijų pobūdį ir paplitimą tarp Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose konsultuotų pacientų.

Tiriamieji ir metodai. Atliktas retrospektyvusis 2000–2016 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose konsultuotų pacientų medikamentinės alergijos klausimynų tyrimas. Atrinkti pacientai, kuriems pasitaikė alerginių reakcijų dėl sulfonamidų vartojimo. Tirti amžiaus ir lyties ryšiai, palygintos sulfonamidų ir kitų grupių vaistų alerginių reakcijų klinikinės formos. Atlikti odos lopo ir provokaciniai peroraliniai mėginiai.

Rezultatai. Analizuoti 1 825 anketų duomenys; tiriamųjų grupę sudarė 279 vyrai ir 1 546 moterys. Vidutinis tirtųjų amžius – 49 ± 15 m. Nepageidaujamos reakcijos dėl sulfonamidų vartojimo nustatytos 22 (1,21 %) pacientams: 20 (1,09 %) moterų ir 2 (0,71 %) vyrams. 17 (77,27 %) pacientų kreipėsi dėl antibiotikų sukeltų reakcijų, 5 (22,73 %) – dėl kitų cheminių grupių vaistų. Vidutinis ligonių, kuriems pasireiškė sulfonamidų grupės sukeltos reakcijos, amžius – 54 ± 14 metų (moterų – 54 ± 14 m., vyrų – 52 m.). Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp šių amžių vidurkių nepastebimas, $p=0,827$. Sulfonamidams alergiškų pacientų amžiaus vidurkis statistiškai reikšmingai nuo bendro amžiaus vidurkio nesiskiria, $p=0,083$. Lyties dažnis tarp šių grupių statistiškai reikšmingai taip pat nesiskiria, $p=0,416$. 16 pacientų buvo makulopapulinė egzantema, 3 pacientams – dilgėlinė, 2 pacientams – niežulys, o vaskulito, bronchų spazmo, pūslių, karščiavimo, užkimimo, pykinimo bei galvos svaigimo pasitaikė po vieną atvejį. Odos lopo mėginiai atlikti 4 pacientams, iš jų dviem jautrumas vaistui buvo paneigtas, vienam – patvirtintas lopo mėginiu, kitam – peroraliniu provokaciniu mėginiu.

Išvados. Alerginės reakcijos sulfonamidams yra retos. Dažniausia klinikinė reakcijų forma mūsų tiriamiesiems buvo makulopapulinė egzantema. Reikšmingo amžiaus ir lyties skirtumo, lygindami su kitų vaistų grupių sukeliamomis reakcijomis, nenustatėme.

Reikšminiai žodžiai: sulfonamidai, padidėjęs jautrumas, kryžminis reaktyvumas, antibiotikai.

ĮVADAS

Sulfonamidai – tai vaistai, turintys sulfonamidinę grupę (SO₂-NH₂) ir skirstomi į antibiotikus ir neantibakterinius sulfonamidas [1]. Sulfonami-

dų antibiotikų grupėje yra sulfacetamidas, sulfadiazinas, sulfametazinas, sulfametoksazolis, sulfanilamidas, sulfapiridinas, sulfasalazinas, sulfatiazolis ir sulfisoksazolis. Šie antibiotikai turi ariamino (NH₂) grupę N₄ po-

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Center of Pulmonology and Allergology

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

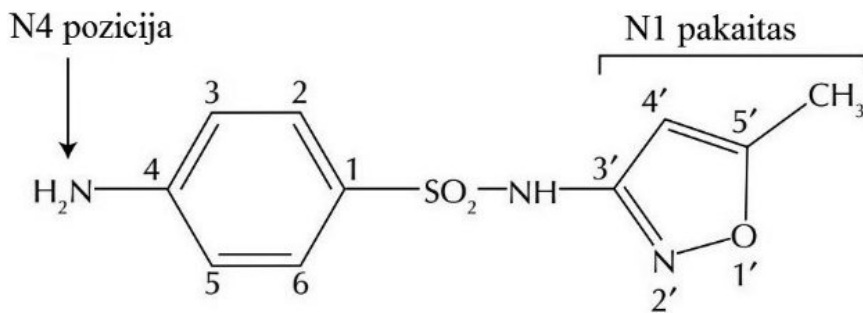
Vilnius University Faculty of Medicine

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Šeimos medicinos centras

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Center of Family Medicine

⁴Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Center of Laboratory Medicine
El. paštas: loreta.bagdonaite@mf.vu.lt



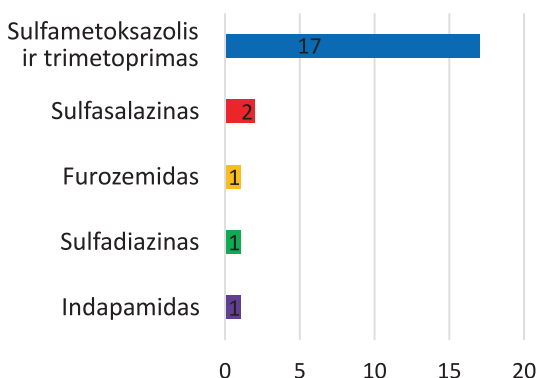
1 pav. Sulfonamidinio antibiotiko struktūra [2]
Fig. 1. Structure of sulfonamide antibiotic [2]

zicijoje ir 5–6 narių aromatinį žiedą bei vieną arba daugiau azoto grupių N1 sulfonamidinėje pozicijoje [2] (1 pav.). Neantibakteriniai sulfonamidai (kilpiniai diuretikai, tiazidiniai diuretikai, karbonanhidrazės inhibitoriai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, 5-hidroksitriptamino receptorių agonistai, sulfonilšlapalo preparatai ir vaistai nuo virusų) neturi azoto turinčio žiedo sulfonamidinės grupės N1 pozicijoje ir tik amprenaviras bei fosamprenaviras turi NH₂ grupę N4 pozicijoje. Manoma, kad N1 ir N4 grupės nulemia alergines reakcijas [3]. Sulfonamidai, pirmieji klinikinėje praktikoje įdiegti antibiotikai, buvo atrasti 1930 m. ir iki šiol vartojami esant įvairioms indikacijoms. Dabar labiausiai paplitęs yra trimetoprimo ir sulfametoksazolio derinys. Padidėjusio jautrumo reakcijos į sulfonamidas buvo pastebėtos neilgai trukus po jų atradimo [4, 5].

Atlikdami tyrimą siekėme nustatyti sulfonamidų grupės vaistų sukeliamų alerginių reakcijų dažnį Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK) konsultuotų pacientų grupėje.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Atliktas retrospektyvusis 2000–2016 m. VUL SK konsultuotų pacientų medikamentinės alergijos klausimynų [6],



2 pav. Vaistai, sukėlę alergines reakcijas
Fig. 2. Name of culprit drugs

patvirtintų Europos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos, tyrimas. Atrinkti pacientai, kuriems buvo alerginių reakcijų dėl sulfonamidų vartojimo. Tirti amžiaus ir lyties ryšiai, palygintos sulfonamidų ir kitų vaistų grupių sukeltų alerginių reakcijų klinikinės formos. Atlikti odos lopo ir provokaciniai peroraliniai mėginiai. Duomenų analizė atlikta IBM SPSS *Statistics* v20 programa.

REZULTATAI

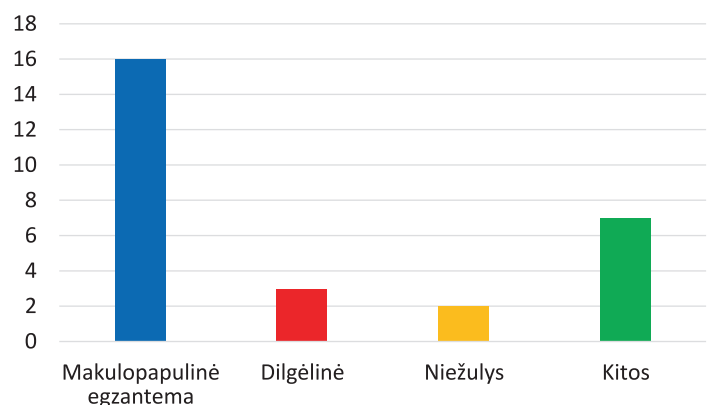
Analizuoti 1 825 anketų duomenys; tiriamųjų grupėje buvo 279 vyrai ir 1546 moterys. Vidutinis tirtųjų amžius – 49±15 metų. Iš visų besikreipusiųjų dėl jautrumo vaistams nepageidaujamų reakcijų dėl sulfonamidų vartojimo pasitaikė 22 (1,21 %) pacientams: 20 (1,09 %) moterų ir 2 (0,71 %) vyrams. Dauguma, t. y. 17 (77,27 %), pacientų kreipėsi dėl antibiotikų (sulfametoksazolio ir trimetoprimo) sukeltų reakcijų, 5 (22,73 %) – dėl kitų cheminių grupių vaistų: du dėl sulfasalazino, po vieną – dėl indapamido, sulfadiazino, furozemido (2 pav.).

Vidutinis ligonių, kuriems pasireiškė sulfonamidų grupės vaistų su-

keltos reakcijos, amžius buvo 54±14 metų: moterų – 54±14 m., vyrų – 52 m. Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp šių amžių vidurkių nestebimas, $p=0,827$. Sulfonamidams alergiškų pacientų amžiaus vidurkis statistiškai reikšmingai nuo bendro amžiaus vidurkio nesiskiria, $p=0,083$. Lyties dažnis tarp šių grupių statistiškai reikšmingai taip pat nesiskiria, $p=0,416$.

Anamnezės duomenimis, 16 pacientų pasireiškė makulopapulinė egzantema, trims – dilgėlinė, dviem – niežulys, o vaskulito, bronchų spazmo, pūslių, karščiavimo, užkimimo, pykinimo bei galvos svaigimo pasitaikė po vieną atvejį (3 pav.).

Kadangi sulfonamidų grupės vaistai vartojami retai ir juos galima pakeisti kitų saugių cheminių grupių vaistais, išsamaus tyrimo atvyko tik 4 pacientai. Visi jie buvo tirti siekiant patvirtinti padidėjusį jautrumą sulfonamidų grupės vaistui. Atlikti odos lopo mėginiai su 30 % vazeline ir vandeniniais tirpalais bei grynu vaistu. Jei lopo mėginys buvo neigiamas, tyrimas tęstas atliekant peroralinį provokacinį mėginį, pradedant nuo mažiausios dozės ir didinant iki visos terapinės dozės kas 30 min. stebint pulsą, arterinį kraujospūdį, visų gyvybiškai svarbių organų sistemų būklę. Dviem pacientams mėginiai buvo neigiami ir jautrumas vaistui buvo paneigtas. Vienam pacientui alergija sulfametoksazolio ir trimetoprimo deriniui buvo patvirtinta lopo testu, kitai pacientei alergija sulfasalaziniui patvirtinta peroraliniu provokaciniu mėginiu. Teigiamas mėginys šiai pacientei buvo pasiekus 1910 mg sulfasalazino dozės – po 6 val. nuo paskutinės vaisto dozės atsirado išplitęs makulopapulinis bėrimas – lėtoji alerginė reakcija.



3 pav. Klinikiniai simptomai

(kitos: vaskulitas, bronchų spazmas, pūsles, karščiavimas, užkimimas, pykinimas, galvos svaigimas. Vidutiniškai – 1,27 alerginės reakcijos vienam pacientui)

Fig. 3. Clinical manifestation

(other: vasculitis, fever, nausea, hoarseness, vesicles, bronchospasm, dizziness)

DISKUSIJA

Pasaulio alergologijos organizacija nepageidaujamas reakcijas į vaistus skirsto į nuspėjamas (susijusias su farmakologiniu vaisto poveikiu ir priklausomas nuo dozės) ir nenuspėjamas (susijusias su individo imunologiniu atsaku, genetinė predispozicija).

Hipersensibilizacija (Hs), arba padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus, yra nepageidaujamas vaistų veikimas, kliniškai atspindintis įvairių formų alergines reakcijas. Alergija vaistui – tai nenuspėjama imuninė padidėjusio jautrumo reakcija, kuri gali būti susijusi arba nesusijusi su IgE antikūnais. Nealerginės padidėjusio jautrumo reakcijos – tai tos, kurių kilmė yra ne imuninė [4].

Padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia 3 % pacientų bendrojoje populiacijoje ir 60 % pacientų, užsikrėtusių ŽIV, ir šiems pacientams antibakteriniai sulfonamidai yra antri (po beta laktaminių antibiotikų) pagal sukeltamų alerginių reakcijų dažnį iš visų vaistų [7]. Mūsų tyrtyje populiacijoje (1 875 asmenys) alerginės reakcijos dėl sulfonamidų vartojimo pasireiškė 1,09 % moterų ir 0,71 % vyrų (iš viso 1,21 % pacientų), skirtumas tarp šių grupių buvo statistiškai nereikšmingas. Statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir amžiaus vidurkis pacientų, turėjusių alerginių reakcijų, ir pacientų, kuriems tokių reakcijų nebuvo. Šie rezultatai skyrėsi nuo pateiktamų literatūros šaltiniuose: nurodoma, kad moteriškoji lytis bei vyresnis amžius yra rizikos veiksnys išsivystyti alerginėms reakcijoms į sulfonamidinius antibiotikus [8].

Mūsų tyrimo duomenimis, 77,2 % pacientų kreipėsi dėl alerginių reakcijų, kurias sukėlė antibiotikai (sulfametoksazolio ir trimetoprimo darinys). Alerginės reakcijos į sulfonamidinius antibiotikus gali būti labai įvairios. Pirmojo tipo (greitas) reakcijas sukelia specifiniai IgE antikūnai, kurie lemia audinių bazofilų (mastocitų) ir kraujo bazofilų degranuliaciją, iš ląstelių išlaisvinamas histaminas ir gaminamos vazoaktyviosios medžiagos (pvz., leukotrienai). Šios reakcijos – dilgėlinė, angioedema, hipotenzija arba anafilaksija – pasireiškia per maždaug 30 min., todėl yra grėsmingiausios, bet kartu ir lengviausiai diagnozuojamos [2, 5]. IgE sąveika su sulfonamidiniais antibiotikais yra stereospecifiška. N1 pozicijoje esantis nemetabolizuotas heterociklinis žiedas veikia kaip imunogenas ir yra atpažįstamas IgE antikū-

nų. Ryškiausias IgE afinitetas yra antibiotikams, turintiems 5-metil-3-izoksazolio heterociklinį žiedą šioje pozicijoje. Diskutuotina, ar IgE antikūnai reaguoja į N4 pozicijoje esančią amino grupę, tačiau neabejotina, kad IgE nereaguoja su sulfonamidine grupe molekulėje. Taigi manoma, kad pirmojo tipo reakcijos yra būdingos tik antibiotikų grupei ir neturėtų pasireikšti vartojant kitus sulfonamidas [2, 9].

Ne pirmojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos į sulfonamidinius antibiotikus gali būti dėl tiesioginio citotoksiškumo arba antrojo, trečiojo ir ketvirtąjo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų. Manoma, kad dažniausiai šios reakcijos yra sukeliamos antibiotikų metabolitų [10]. Sulfonamidiniai antibiotikai acetilinami ties N4 azotu, dalyvaujant N-acetiltransferazei 1 (NAT1). Taip pat jie yra gliukuronidinami ties N1 sulfonamidiniu azotu ir hidroksilinami ties C5 metilo grupe ir ties N4 pozicija, dalyvaujant citochromui P-450. Manoma, kad N4 hidroksilintas metabolitas inicijuoja daugumą padidėjusio jautrumo reakcijų formuodamas hapteną. Šis metabolitas gali oksiduotis į reaktyvų NO turintį junginį, kuris gali būti neutralizuotas acetilinant NAT2 baltymu arba vykstant redukcijos reakcijai su glutatyonu. Jei acetilinimo reakcija yra lėta arba trūksta glutationo (būdinga ŽIV infekcijai), didėja rizika pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijoms į sulfonamidinius antibiotikus. NO turintis metabolitas gali lemti tiesioginį toksiškumą arba jungtis su T ląstelėmis ir skatinti imuninį atsaką. Kiti (ne antibiotikai) sulfonamidai neturi amino grupės N4 pozicijoje, todėl minėtų reaktyvių metabolitų nesusidaro ir šie vaistai nesukelia antrojo ir trečiojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų [3, 9].

Antrojo tipo (citotoksinių) padidėjusio jautrumo reakcijoms būdinga antikūno (Ak) (IgG ir IgM) nulemta ląstelių destruktija, kuri pasireiškia hemolizine anemija, neutropenija, trombocitopenija ir vaskulitu. Brandžios kraujo ląstelės arba kaulų čiulpų ląstelės yra pažeidžiamos, kai prie jų prisijungia vaistas arba vaisto ir antikūno kompleksas. Aktyvuotas komplementas lemia ląstelių lizę ir sukelia citopeniją, kuri kliniškai pasireiškia per 7–14 dienų ir dažnai yra priklausoma nuo vaisto dozės [10].

Trečiojo tipo (imuninių kompleksų) padidėjusio jautrumo reakcijos taip pat priklauso nuo IgG ir IgM, bet nuo lokalesnių antrojo tipo reakcijų skiriasi tuo, kad Ak yra nukreipti prieš antigeną (Ag, t. y. vaistą) serume

ir susidarę Ag-Ak kompleksai nusėda įvairiuose organuose (dažniausiai pažeidžiama oda, sąnariai, inkstai). Odoje matomas makulinis arba makulopulvinis bėrimas. Taip pat sukeliamos vietinė mastocitų degranuliacija ir histamino sekrecija bei dilgėlinė. Be to, nusėdę kompleksai gali sukelti vaskulitą, glomerulonefritą bei artritą. Šie procesai skatina išsivystyti seruminę ligą (karščiavimas, vaskulitas, limfadenopatija, bėrimas ir dilgėlinė), kuri pasireiškia po kelių dienų ar savaitių pavartojus vaisto.

Ketvirtąjo tipo reakcijas sukelia citokinai, kuriuos išskiria T limfocitai. Citokinai pritraukia ir aktyvuoja makrofagus, kurie išskiria lizuojančius fermentus. Audiniai pažeidžiami per 48–72 val. Šis pažeidimas gali pasireikšti makulopapuliniu bėrimu arba progresuoti iki Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo, tokios epidermio nekrolizės (TEN) (iki šių būklių gali progresuoti ir trečiojo tipo reakcijos) [10, 11]. TEN gali būti sukurta ir tiesioginio vaisto specifiko citotoksinio poveikio prieš keratinocitus, o ne metabolitų formavimosi [9].

Antrojo ir ketvirtąjo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos į sulfonamidas yra retos. Vis dėlto, nors ir labai retai, sulfonamidiniai antibiotikai yra dažniausi vaistai, sukeliantys SJ sindromą ir TEN [5].

Alerginės reakcijos į sulfonamidinius antibiotikus paprastai sukelia odos pokyčius [1], kurie gali pasireikšti makuliniu ar makulopapuliniu bėrimu arba progresuoti iki gyvybei pavojingų toksodermijų (Stivenso ir Džonsono sindromas, TEN). Taip pat gali būti niežulys, eritrodermija, eksfoliacinis dermatitas, padidėjusio jautrumo sindromas, vaskulitas. Dilgėlinė, vietinė eritema, mazginė eritema ir padidėjęs odos jautrumas šviesai yra retesni [12]. Makulopapulinis arba egzeminis bėrimas dažniausiai yra sukeliamas CD4+ T limfocitų ir MHC, o CD8+ T limfocitai yra atsakingi už sunkesnes pūsles odos reakcijas [13]. Mūsų tyrimo duomenimis, makulopapulinė egzantema buvo 16 pacientų. Dviem tiriamiesiems buvo dilgėlinė, po vieną atvejį sudarė niežulys, pūsles, vaskulitas. Nuo IgE priklausomos reakcijos yra grėsmingiausios. Vis dėlto dilgėlinė gali būti ne tik pirmojo, bet ir trečiojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos išraiška. Jeigu ji pasireiškia vėliau kartu su karščiavimu, artralgija, bet be vidaus organų pažeidimo, tikėtina, kad tai trečiojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos išraiška – seruminė liga [2].



4 pav. Makulopapulinis bėrimas veide po peroralinio provokacinio mėginio
Fig. 4. Maculopapular exanthema on the face after oral provocation test

Alerginės reakcijos į neantibakterinius sulfonamidus buvo retesnės (užfiksuoti du atvejai dėl sulfasalazino, po vieną dėl indapamido, sulfadiazino, furozemido vartojimo). Ši vaistų grupė taip pat gali sukelti SJ sindromą, TEN, buliozinį pemfigoidą, bet daug rečiau [1]. Mūsų atveju tokių klinikinių formų nepasitaikė.

Mūsų analizuotos imties tik 4 pacientai buvo toliau tiriami siekiant patvirtinti alergiją, ir tik dviem iš jų ji buvo patvirtinta (vienam – lopo, kitam – peroraliniu provokaciniu mėginiu). Abiem pacientams pasireiškė lėtojo tipo alerginės reakcijos. Įdomiai, lopo ir *in vitro* mėginiai nėra pakankamai patikimi padidėjusiam jautrumui sulfonamidams diagnozuoti [1]. Todėl, jei lopo mėginiai yra neigiami, tyrimas tęsiamas atliekant provokacinį oralinį mėginį: pacientas geria vaistą kas 30 min. nuo pačios mažiausios iki terapinės paros dozės, gydytojui alergologui stebint jo būklę. Greitojo (anafilaksinio) tipo reakcijos išsivysto jau tyrimo metu, lėtojo – per dvi paras po paskutinės dozės. Mūsų tirtam antram pacientui praėjus 6 val. po paskutinės dozės atsirado makulopapulinis bėri-



5 pav. Makulopapulinis bėrimas krūtinės srityje po peroralinio provokacinio mėginio
Fig. 5. Maculopapular exanthema after oral provocation test on the chest

mas, kuris išliko kelias paras (4 ir 5 pav.). Taigi pacientui patvirtintas jautrumas vaistui, jam duotas sąrašas vengtinų preparatų ir rekomenduoti saugūs vaistai.

Deja, nėra patikimo laboratorinio tyrimo alergijai į sulfonamidus diagnozuoti. Laboratoriniai tyrimai vertinant alergiją į šiuos vaistus dažniausiai yra pagalbinis, bet ne diagnozę patvirtinantis metodas. Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas Didžiojoje Britanijoje rekomenduoja įtariant nuo IgE priklausomas reakcijas tirti serume triptazės koncentraciją. Tai gana specifiškas tyrimas, ypač jei dinamika rodo triptazės koncentracijos serume sumažėjimą [14]. Eozinofilija kraujyje taip pat pagrindžia nuo IgE priklausomos reakcijos diagnozę, tačiau eozinofilijos nebuvimas šios diagnozės nepaneigia. Kiti laboratoriniai tyrimai (pvz., kepenų fermentų, inkstų funkcijos rodiklių) gali rodyti vidinių organų pažeidimus, ypač esant lėtojo tipo alerginėms reakcijoms. Autoantikūnų tyrimas naudingas, jei įtariamas vaskulitas (tiriami antikūnai neutrofilų citoplazmos antigenams) arba vaistų sukeliamą vilklį (histonų autoantikūnų titras sisteminei vaistų sukeltai vilkligei, o anti-Ro/SSA ir anti-La/SSB vaistų sukeltai diskoidinei vilkligei įvertinti).

Nors sulfonamidiniai antibiotikai ir ne antibiotikai turi sulfonamidinę grupę, tačiau jų molekulinė struktūra yra skirtinga, todėl kryžminis reakty-

vumas būdingas tarp antibiotikų grupės vaistų, bet ne tarp antibiotikų ir ne antibiotikų grupių vaistų [15]. Strom ir bendraautorų tyrimas parodė, kad pacientams, kuriems anksčiau buvo alerginė reakcija į sulfonamidinius antibiotikus, dažniau pasireiškia alerginės reakcijos ir į sulfonamidinį ne antibiotiką, bet netgi dar dažniau – į peniciliną. Todėl manoma, kad šie pacientai turi bendrą polinkį į padidėjusio jautrumo reakcijas, o ne specifinį polinkį į reakcijas, sukeliamas sulfonamidinės grupės vaistų [16].

Vis dėlto yra išskiriamas sulfasalazinas (plačiai vartojamas Krono ligai, opiniam kolitui, reumatoidiniam artritui, ankiloziniam spondilitui gydyti), nes jį metabolizuojant bakterijų fermentams storioje žarnoje susidaro aromatinis sulfonamidas – sulfapiridinas, todėl pacientams, turintiems alergiją sulfonamidiniams antibiotikams, yra tikėtinas kryžminis reaktyvumas ir jiems sulfasalazinas nerekomenduojamas [17].

IŠVADOS

Alerginės reakcijos į sulfonamidus yra retos. Dažniausia klinikinė reakcijų forma mūsų tiriamiesiems buvo makulopapulinė egzantema. Reikšmingo amžiaus ir lyties skirtumo, lyginami su kitų vaistų grupių sukeliamomis reakcijomis, nenustatėme. ◆

Gauta: 2019 02 28
Priimta spaudai: 2019 03 28

Summary

SUSPECTED AND PROVED HYPERSENSITIVITY TO SULFONAMIDES

Violeta Kvedarienė, Loreta Kavaliukaitė, Andrius Kontrimas, Loreta Bagdonaitė

Aim. Hypersensitivity reactions to sulphonamides have never been investigated in Lithuania so far. The aim of this study was to investigate adverse reactions of sulfonamide drugs in patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics.

Material and methods. 1825 ENDA questionnaires filled out from 2000 to 2016 year were analysed. Age and gender relationship was studied, clinical forms of allergic reactions caused by sulfonamides and other drug groups were compared. Patch testing and provocative oral test were done. Data analysis was performed using statistical software IBM SPSS Statistics v20.

Results. 1825 questionnaires were filled out: 279 by men and 1546 by women. The average age of the respondents was 49 ± 15 . 22 (1.21%) patients had clinical history of drug allergy to sulfonamides: 20 (1.09%) females and 2 (0.71%) males. 17 (77.27%) patients had reactions to antibacterial sulphonamides, 5 (22.73%) – to other sulfonamide drugs. Average age of patients with clinical history to sulphonamides was 54 ± 14 years (female – 54 ± 14 , male – 52), $p=0.827$. The difference between age and sex of all patients with suspected drug hypersensitivity and patients with clinical history of hypersensitivity to sulfonamides, was not statistically significant ($p=0.083$ and $p=0.416$, respectively).

16 patients experienced maculopapular exanthema. 3 cases of urticaria, 2 cases of itching and one case for each of these symptoms – vasculitis, bronchospasm, bladder, fever, hoarseness, nausea and dizziness have been reported. 4 patients were further investigated for sulfonamide hypersensitivity with culprit drug. Two patients' results obtained by patch test were negative. The other two patients' results were positive: one by patch test with, and another one by oral provocation test.

Conclusion. Adverse reactions to sulfonamides were rare. The most common clinical reaction was maculopapular exanthema. Significant difference of age and sex in sulfonamides group compared to other drugs reactions was not reported.

Keywords: sulfonamide, hypersensitivity, cross-reactivity, antibiotics.

LITERATŪRA

- Dorn JM, Alpern M, McNulty C, Volcheck GW. Sulfonamide drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18: 38.
- Brackett CC. Sulfonamide allergy and cross-reactivity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 41–8.
- Wulf NR, Matuszewski KA. Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity? *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1483–94.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 113: 832–6.
- Dibbern DA Jr, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(2): 91–100; quiz 100–3, 111.
- Kvedarienė V, Bencherioua M, Bousquet J, Demoly P. Medikamentinės alergijos skrinimo klausimynas pritaikytas Europos šalims. *Vaiku pulmonologija ir alergologija* 2001; 4(1–2): 1197–210.
- Ghimire S, Kyung E, Lee JH, Kim JW, Kang W, Kim E. An evidence-based approach for providing cautionary recommendations to sulfonamide-allergic patients and determining cross-reactivity among sulfonamide-containing medications. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 196–202.
- Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122(8): 778.e1–7.
- Platt D, Griggs RC. Use of acetazolamide in sulfonamide-allergic patients with neurologic channelopathies. *Arch Neurol* 2012; 69: 527–9.
- Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 856–70.
- Shah TJ, Moshirfar M, Hoopes PC. “Doctor, I have a Sulfa allergy”: clarifying the myths of cross-reactivity. *Ophthalmol Ther* 2018; 7: 211–5.
- Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. Allergic adverse reactions to sulfonamides. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 16–25.
- Roychowdhury S, Svensson CK. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *AAPS J* 2005; 7(4): E834–46.
- Dworzynski K, Arderon-Jones M, Nasser S, Guideline Development Group, National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g4852.
- Lee AG, Anderson R, Kardon RH, Wall M. Presumed “sulfa allergy” in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide: cross-reactivity, myth or reality? *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 114–8.
- Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349: 1628–35.
- Zawodniak A, Lochmatter P, Beeler A, Pichler WJ. Cross-reactivity in drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine and sulfamethoxazole. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 152–6.