

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Departamentul Medicină Internă
Disciplina de Pneumologie și Alergologie

Victoria Brocovschi

HIPERSENSIBILITATEA LA MEDICAMENTE

Recomandări metodice pentru studenți

Chișinău, 2024

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**Departamentul Medicină Internă
Disciplina de Pneumologie și Alergologie**

HIPERSENSIBILITATEA LA MEDICAMENTE

**Recomandări metodice
pentru studenți**

**PRINT
CARO**

Chișinău, 2024

CZU: 616-056.3:615.015(076)

**Lucrarea a fost aprobată și recomandată pentru editare de către
Consiliul Metodic Central al IP USMF "Nicolae Testemițanu"
Proces verbal nr. 1 din 04.02.2023**

Autor:

Victoria Brocovschi

Doctor în științe medicale,
Conferențiar universitar,
Disciplină de pneumologie și alergologie,
Departamentul de Medicină Internă,
USMF "Nicolae Testemițanu"

Recenzenți:

1. Calaraș Diana, doctor în științe medicale, conferențiar universitar,
Disciplină Pneumologie și Alergologie, USMF "Nicolae Testemițanu".
2. Procopișin Larisa, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, șef
Laborator Alergologie și Imunologie Clinică, IFP "Chiril Draganiuc".

Abrevieri

- AINS - antiinflamatoare nesteroidiene
- BL - beta-lactaminele
- CMV - citomegalovirus
- COX-1 - ciclooxigenaza 1
- COX-2 - ciclooxigenaza 2
- DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)
- reacție indusă medicamentos cu eozinofilie și afectare sistemică
- EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- EFGBM - erupție fixă generalizată buloasă indusă medicamentos
- EFM - eritem fix medicamentos
- EGFR (*epidermal growth factor receptor*)
- receptorul factorului de creștere epidermal
- EMP - exantem maculopapulos
- ENDA - *European Network for Drug Allergy*
- EPM - EP (eritem polimorf major) cu afectarea mucoaselor
- HS - hipersensibilitate
- NE - necroliză epidermică/epitelială
- NET - necroliză epidermică toxică
- PCR (*polymerase chain reaction*)
- reacție de polimerizare în lanț
- PEGA - pustuloză exantematică generalizată acută
- RHM - reacție de hipersensibilitate la medicamente
- RHS - reacții de hipersensibilitate
- SCAR (*severe cutaneous adverse reactions*)
- reacții cutanate adverse severe
- SCI - substanțe de contrast iodate
- SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*)
- exantem flexural și intertriginos, simetric, indus medicamentos
- SSJ - sindrom Stevens-Johnson
- TNF (*tumour necrosis factor*)
- factor de necroză tumorală

CUPRINS

1. Motivație	5
2. Scopul lecției practice	5
3. Obiectivele lecției practice	5
4. Structura și conținutul lecției practice	6
4.1 Activitatea practică nr.1	6
4.2 Activitatea practică nr.2	7
4.3 Activitatea practică nr.3	7
4.3.1 Cazuri clinice	8
4.4 Activitatea practică nr. 4	14
4.5 Activitatea practică nr.5	15
5. Material suport pentru studiere și înțelegere	15
5.1 Definiție	15
5.2 Epidemiologie.....	16
5.3 Etiologie.....	16
5.4 Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente.....	17
5.5 Patogenie.....	18
5.6 Manifestările clinice	24
5.7 Reacții de hipersensibilitate la antibiotice	27
5.8 Reacții de hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene.	29
5.9 Hipersensibilitatea la medicamente antituberculoase.....	32
5.10 Hipersensibilitatea la substanțe de contrast iodate	33
5.11 Diagnostic diferențial al hipersensibilității la medicamente...	33
5.12 Etape de diagnostic a hipersensibilității la medicamente	34
5.13 Recomandări terapeutice.....	49
6. Sarcini de reflecție, probleme și exerciții aplicative	54
6.1 Întrebări de control și aprofundare.....	54
6.2 Teste de evaluare a cunoștințelor	54
Anexa 1. Chestionar de evaluare a hipersensibilității la medicamente (adaptat după Demoly P, et al.) [39]	56
Anexa 2. Reactivitatea încrucișată între antibioticele beta- lactamice	58
Bibliografie	60

1. Motivație

Reacțiile de hipersensibilitate (RHS) la medicamente afectează mai mult de 7% din populația generală și sunt un motiv de preocupare atât pentru medici cât și pentru pacienți [1].

Manifestările clinice ale RHS la medicamente prezintă o diferențiere clară, atât din punct de vedere clinic, cât și din punct de vedere al evoluției și prognosticului. Afectarea cutanată este cea mai frecventă, cu o varietate mare de manifestări clinice și morfologice, cronologie și mecanisme patogenetice diferite [2]. Există unele tipuri de reacții de hipersensibilitate care se prezintă cu evoluție clinică particulară, și sunt necesare metode de diagnostic și de management specifice [3].

Recunoașterea și clasificarea corectă a manifestărilor clinice a RHS la medicamente în entități bine definite sunt considerate esențiale în stabilirea diagnosticului și etapelor corecte de tratament.

2. Scopul lecției practice:

Înșușirea aspectelor de bază privind hipersensibilitatea la medicamente, etiologia, mecanismele patogenice, manifestările clinice, etapele de diagnostic și tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente.

3. Obiectivele lecției practice:

La nivel de cunoaștere:

La finele lecției practice studenții vor fi capabili:

- Să definească tipurile de reacții de hipersensibilitate,
- Să enumere spectrul de agenți etiologici cu potențial de declanșare a RHS,
- Să numească factorii de risc ai HS la medicamente,
- Să descrie patogenia reacțiilor de HS,
- Să numească formele clinice ale HS la medicamente,
- Să descrie principiile de diagnostic a RHS la medicamente,
- Să numească principiile de tratament a RHS la medicamente și strategiile de medicație de alternativă.

La nivel de abilități:

- Să identifice în baza istoricului medical și examenului obiectiv semnele sugestive pentru RHS la medicamente,
- Să propună lista de investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului de RHS la medicamente,
- Să cunoască criteriile în baza cărora se stabilește diagnosticul de RHS la medicamente,
- Să cunoască algoritmul de diagnostic al RHS la medicamente,
- Să prescrie tratamentul corect în funcție de forma clinică,
- Să prescrie medicamente de alternativă.

La nivel de atitudini și integrare:

- Să înțeleagă importanța depistării, diagnosticării și tratamentului RHS la medicamente,
- Să poată diferenția RHS la medicamente de alte condiții clinice,
- Să elaboreze scheme de tratament în funcție de forma clinică,
- Să elaboreze un plan de diagnostic și de medicație alternativă.

4. Structura și conținutul lecției practice

Durata lecției practice: 120 min

Materiale necesare: tablă, markere, hârtie A4 pentru fiecare student/rezident, coli A1 pentru fiecare grup de studenți, stetoscop, material ilustrativ la temă, studii de caz, pacienți tematici.

4.1 Activitatea practică nr.1

Subiectul activității: RHS la medicamente generalități, definiții, epidemiologie.

Metode utilizate: discuție frontală, brainstorming, brainwriting.

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să conștientizeze importanța studierii RHS la medicamente, să însușească modul de definire, factorii de risc și cei declanșatori.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va analiza, împreună cu studenții, principalele puncte de reper ale bolii, aspectele de epidemiologie, etiologie, factori de risc, și patogenie a RHS la medicamente, utilizând metodele de mai sus.

4.2 Activitatea practică nr.2

Subiectul activității: tabloul clinic al RHS la medicamente

Metode utilizate: lucru în grupuri mici

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să identifice și să memoreze semnele clinice ale RHS la medicamente.

Durata activității: 40 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza fiecărei grupe de studenți câte un pacient tematic. Studenții vor avea sarcina de a examina pacientul, colectând datele anamnestice, efectuând examen clinic complet și să identifice simptomele și semnele clinice ale RHS la medicamente și ale comorbidităților prezentate de către pacient. Vor urma discuții pe baza celor identificate și studenții vor stabili tipul RHS și manifestarea clinică, iar apoi vor propune un plan de investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului definitiv și a listei de medicamente, probabile, implicate în RHS.

4.3 Activitatea practică nr.3

Subiectul activității: Diagnosticul alergiei la medicamente

Metode utilizate: activitate individuală, studiu de caz

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să argumenteze diagnosticul de alergie la medicamente.

Durata activității: 30 minute

Structura și conținutul activității: studenților li se vor repartiza fișele medicale (în funcție de disponibilitatea pacienților tematici) sau cazuri clinice ale pacienților pentru a putea face cunoștință cu

rezultatele investigațiilor. Vor urma discuții de interpretare a rezultatelor și studenții vor argumenta diagnosticul. Cazurile clinice vor fi analizate și se va răspunde la întrebări.

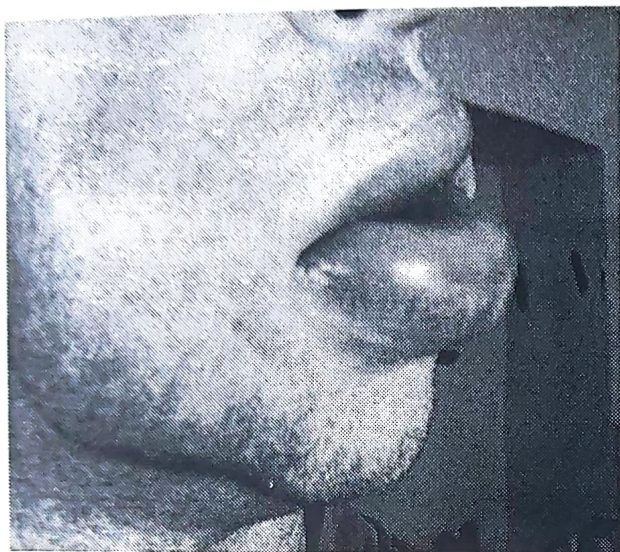


Figura 1.

4.3.1 Cazuri clinice

Caz clinic Nr.1

Un bărbat de 48 ani, se prezintă la camera de gardă cu dificultate de respirație, stridor, edem pronunțat al buzelor, edem al tegumentelor feței, edem al limbii. Manifestări care au apărut la 30 minute după administrare sublinguală de tablete captopril, pentru o criză hipertensivă.

Antecedente personale patologice de hipertensiune arterială esențială de 5 ani, tratat cu lizinopril. Nu prezintă istoric personal sau familial de alergii. Este fumător cu indicele fumătorului 13 pachete/an.

Examenul obiectiv a identificat tegumentele hiperemiate, cu edem la nivel feței, buzelor și limbii. Pacientul prezintă dificultate de deglutiție fără stridor sau răgușeală. La examenul cavității bucale se determină edem la nivelul limbii și faringelui. Auscultativ pulmonar murmur vezicular bilateral. FR 20/min. FCC - 106/min, TA - 145/100 mmHg. Alte sisteme și organe fără particularități.

Întrebări:

1. Care este diagnosticul probabil?
2. Enumerați posibilele cauze ale acestei patologii.
3. Care sunt investigații sunt necesare?
4. Care este tratamentul?

Răspunsuri:

1. Angioedem al feței, limbii și faringelui, indus de inhibitorii enzimii de conversie a angiotensinei (IECA). Având în vedere aspectul caracteristic pentru angioedem la examenul obiectiv, debutul în primele 120 de minute după administrarea unui medicament cu potențial de declanșare a angioedemului, dar și prezența istoricului personal de medicație antihipertensivă cu IECA.
2. Cauzele posibile de angioedem sunt captoprilul și lizinoprilul, dar și alți reprezentanți ai grupei IECA pot declanșa angioedem prin mecanism de deficit de degradare a bradikininei.
3. Investigațiile recomandate pentru confirmarea diagnosticului sunt dozarea triptazei serice, dozarea histaminei serice, hemo-leucograma pentru evidențierea eozinofiliei serice, imunoglobulinele E totale și specifice la alergene inhalatorii de mediu sau alergene alimentare. Teste cutanate *prick* cu respectarea diluțiilor maxime non-iritante pentru substanțele incriminate sau medicamentele de alternativă.
4. Tratamentul constă în întreruperea imediată a administrării IECA. Tratamentul de urgență în angioedemul cu implicarea căilor respiratorii superioare este Sol. Epinefrina 1 mg/ml 0,5 ml i/m. Antihistaminic parenteral. Corticosteroid sistemic parenteral. Intubare oro-traheală în caz de edem al laringelui. **Înlocuirea IECA cu alte grupe de medicamente antihipertensive.**

Caz clinic 2

Pacienta G. în vârstă de 22 de ani, administrează tratament cu carbamazepină pentru crize epileptice. După o perioadă de abandon a tratamentului, la a 5-a zi de la reinițierea carbamazepinei, au apărut manifestările cutanate (față, scalp, urechi, torace anterior și posterior, abdomen, membre superioare și inferioare) prezentate în figură. Pacienta mai prezenta conjunctivită și leziuni la nivelul mucoaselor (bucale și genitale), astenie, deglutiție dureroasă și febră 39-40°. În



zilele ulterioare leziunile au confluat și au acoperit arii importante de suprafață tegumentară.

Au apărut elemente veziculo-buloase, cu un conținut citrin, dureroase, ulterior cu denudare tegumentară (la nivelul abdomenului, regiunii posterioare a toracelui, membrelor inferioare și superioare), decolările tegumentare interesând circa 6-7% din suprafața tegumentară.

Au apărut și bule în regiunea calcaneee, foarte dureroase la mers. S-au constatat secreții oculare purulente, micțiuni dureroase, ulceratii la nivelul mucoasei bucale cu sindrom algic pronunțat. Biologic: leucopenie ușoară ($3 \times 10^9/l$) la debut, urmată de leucocitoză ($18 \times 10^9/l$) cu neutrofilie și VSH accelerat; IgE totală majorată (x 3 ori); sindrom citolitic moderat (transaminazele majorate x 3 ori); leucociturie din leziunile mucoasei uretrale.

Figura 2.

Întrebări:

1. Care este diagnosticul probabil?
2. Numiți cauzele leziunilor tegumentare prezentate?
3. Care este substratul morfologic al leziunilor cutaneo-mucoase?
4. Cu ce entități patologice se impune diagnosticul diferențial?
5. Care este tratamentul indicat?

Răspunsuri:

1. Leziunile cutanate sub formă de exantem polimorf eritematos, cu vezicule și bule, dar și afectarea mucoaselor (oculare, urogenitale, bucale), însoțite de denudări tegumentare $\leq 10\%$ se încadrează în sindromul Stevens-Johnson (SSJ), sinonim - ectodermoză erozivă pluriorificială. În caz dacă leziunile eroziv-ulceroase depășesc 30% din suprafață tegumentară se constată necroliza epidermică toxică (NET) (sinonim sindromul Lyell).

2. Cauzele pot fi diverse, de la infecții bacteriene sau virale, la cauze medicamentoase. Peste 100 de medicamente pot avea ca și reacții adverse manifestări severe cutanate până la SSJ/NET. Medicamentele frecvent incriminate sunt alopurinolul, anticonvulsivantele (carbamazepina, lamotrigina, fenitoina), antibacterienele sulfonamide, aminopenicilinele, nevirapina, oxicamii, AINS, sulfasalazina. La copii medicamentele cel mai frecvent asociate cu SSJ/NET sunt sulfonamidele, fenobarbitalul, carbamazepina, lamotrigina, dar au fost raportate și asocierile acetaminofenul. Infecțiile cel mai frecvent incriminate sunt cele cu *Mycoplasma pneumoniae* sau citomegalovirus, mai frecvent la copii. Ca și cauze rare au fost menționate vaccinurile, bolile de sistem, substanțele de contrast, expunerea la substanțe chimice, unele produse din medicina naturistă sau alimentele. Cazuri de SSJ au fost raportate și după transplantul de măduvă osoasă.

3. Substratul leziunilor cutanate este reprezentat de degenerescența vacuolara (edem intracelular) a keratinocitelor stratului bazal, denumită și dermatită de interfață, care conduce la necroză tegumentară și aspect tipic de "piele opărită". Mecanismul citotoxic este cauzat de o reacție de hipersensibilizare celulară sistemică.

4. Diagnosticul diferențial se impune cu infecția stafilococică severă, eritemul polimorf (predominant post-herpetic), DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), iradiere, fotodermatită, traumatisme, eritrodermie ihtiosiformă buloasă congenitală, porfirie cutanată, epidermoliza buloasă, boala cu IgA lineare,

pemfigus autoimun, pemfigoid bulos, epidermoliza buloasă dobândită, lupus eritematos sistemic bulos, conjunctivita cu *Corynebacterium diphtheriae*, conjunctivita adenovirală, carcinom sebaceu, epiteliom intraepitelial, pustuloza exantematică acută generalizată.

5. Sistarea tratamentului cu medicamentele incriminate este esențială. Tratamentul este de susținere, internarea în spital este obligatorie. În cazurile severe, cu comorbidități, cu decolări tegumentare importante, pacientul trebuie internat într-o unitate de terapie intensivă pentru arși, ceea ce le poate ameliora semnificativ prognosticul. Tratamentul include îngrijire, fluide și electroliți, suport nutrițional, managementul febrei, suprainfecțiilor bacteriene și controlul durerii.

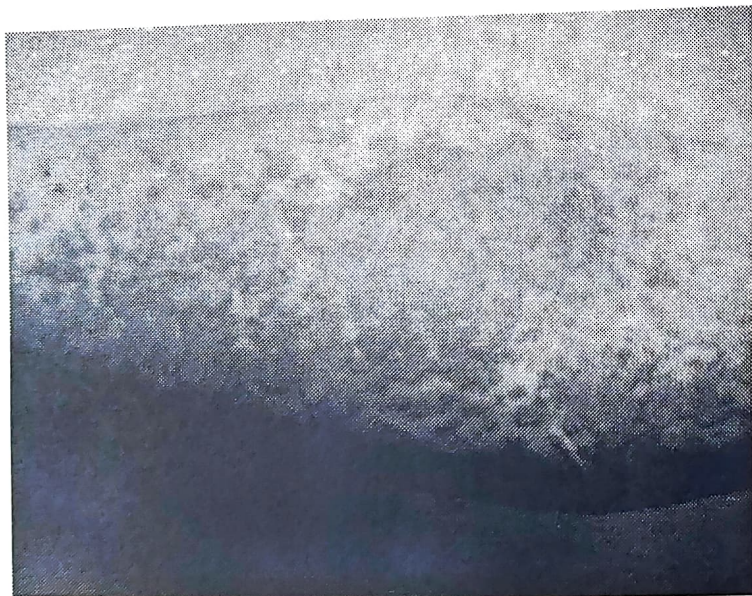


Figura 3.

Caz clinic Nr.3

Un bărbat de 25 de ani se prezintă la consult cu erupții cutanate hiperemiate, foarte pruriginoase, care au apărut cu 4 zile în urmă, însoțite de episoade intermitente de edem al buzelor. Pacientul menționează că la debut avea doar prurit facial, eritem periorbital și edem ce implica buzele superioare și inferioare.

Timp de 30 min. de la primul episod de edem, au apărut erupții similare cu cele din imagine care dispar la administrarea de antihistaminice. Nu prezintă alte simptome.

Pacientul administrează de 7 zile tratament cu amoxicilină pentru o infecție respiratorie. De 1 lună administrează și omeprazol pentru simptome de gastrită. Nu este la primul episod de tratament antibacte-

rian și nici tratamente gastrice. A mai administrat tratamente antibacteriene, dar nu își amintește exact preparatele administrate anterior.

Auscultativ pulmonar murmur vezicular bilateral. FR 20/min. FCC - 90/min, TA - 120/80 mmHg. Alte sisteme și organe fără particularități.

Întrebări:

1. Care este diagnosticul probabil?
2. Care sunt cauzele posibile?
3. Ce investigații recomandați pentru confirmarea diagnosticului?
4. Care este tratamentul?

Răspunsuri:

1. Urticarie acută de etiologie medicamentoasă (amoxicilina, omeprazol).

2. Cauzele posibile sunt betalactaminele (amoxicilina) și inhibitorii de pompă de protoni (omeprazolul).

3. Investigațiile recomandate în acest caz sunt: hemoleucograma, imunoglobulinele E specifice la determinantele majore ale betalactaminelor (peniciloil G, peniciloil V, ampiciloil, amoxiciloil și cefaclor), dar și teste de activare/degranulare a bazofilelor pentru omeprazol. Teste cutanate *prick* cu diluțiile maxim non-iritante recomandate pentru amoxicilină și inhibitori de pompă de protoni (vezi tabelul 8). Test de provocare cu alternative medicamentoase din grupa betalactaminelor, dintre preparatele care vor avea rezultate negative la testele cutanate *prick* și/sau imunoglobulinele E specifice.

4. Tratamentul indicat este anularea administrării amoxicilinei și altor betalactamine (până la evaluarea alergologică). Tratament cu antihistaminice și doze mici de corticosteroizi sistemici pentru o perioadă de 7 zile. La necesitate tratamentul antihistaminic se poate administra perioadă mai lungă de timp (2-4 săptămâni). Evaluarea hipersensibilității la diferite grupe de betalactamine, având în vedere faptul că RHS pot fi doar la unii reprezentanți, cu toleranța bună a celorlalte betalactamine.

4.4 Activitatea practică nr. 4

Subiectul activității: Diagnosticul pozitiv de alergie la medicamente

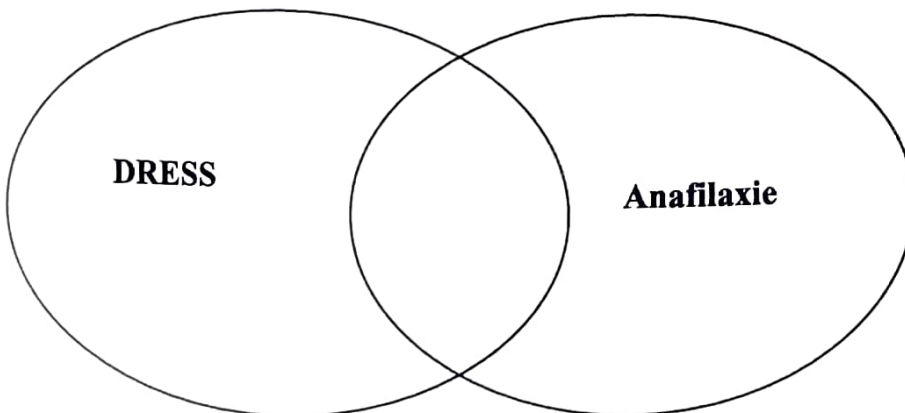
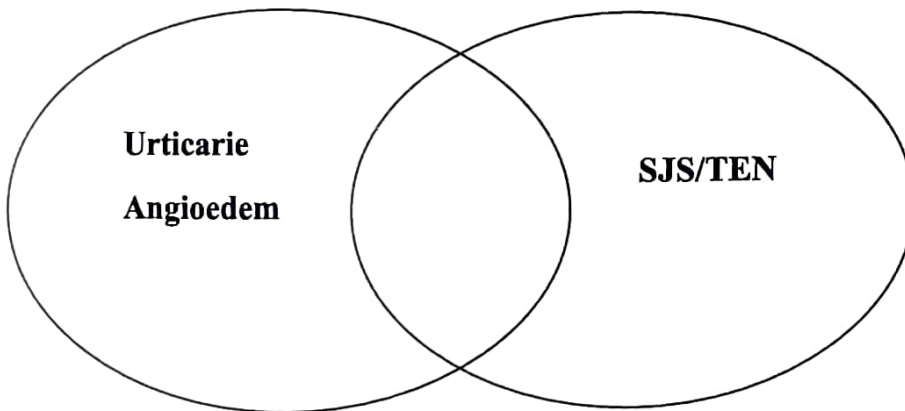
Metode utilizate: diagrama Venn

Scopul activității: această activitate va ajuta să enumere testele necesare pentru fiecare tip de manifestare clinică a HS la medicamente.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza studenții în grupuri mici. Fiecărui grup i se repartizează o coală de hârtie A1, markere și sarcina de realizat. Ea constă din 2 cercuri care se intersectează. Zona de intersecție va fi completată cu investigațiile comune pentru formele clinice, iar cele laterale cu investigațiile distinctive.

Modele de diagrama VENN



4.5 Activitatea practică nr.5

Subiectul activității: Principiile de tratament, prognosticul și supravegherea medicală a pacienților cu RHS la medicamente.

Metode utilizate: discuție frontală, discuție ghidată, brainstorming.

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să selecteze grupele de medicamente alternative pentru pacienții cu diferite tipuri de RHS la unele grupe de medicamente.

Durata activității: 10 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va examina împreună cu studenții principalele aspecte de interpretare, utilizând metodele de mai sus.

5. Material suport pentru studiere și înțelegere

5.1 Definiție

Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), reacțiile adverse la medicamente reprezintă "un răspuns nociv și neintenționat care apare la administrarea unor doze normal utilizate la om pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul unei boli sau pentru modificarea unei funcții fiziologice"[4].

Hipersensibilitatea la medicamente reprezintă o reacție adversă medicamentoasă (inclusiv medicamente active și excipienți sau substanțe de diagnostic) care produce simptome și/sau semne reproductibile obiectiv, inițiate de expunerea la un anumit medicament, la o doză tolerată de subiecții normali, care au la bază un mecanism imun. Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente pot fi de natură alergică sau ne-alergică. Aceste reacții sunt de obicei imprevizibile, independente de doză și calea de administrare [1, 3, 5].

Majoritatea reacțiilor adverse la medicamente nu au la bază un mecanism imun; de aceea, termenul de alergie la medicamente trebuie rezervat numai pentru reacțiile pentru care s-a demonstrat exis-

4.4 Activitatea practică nr. 4

Subiectul activității: Diagnosticul pozitiv de alergie la medicamente

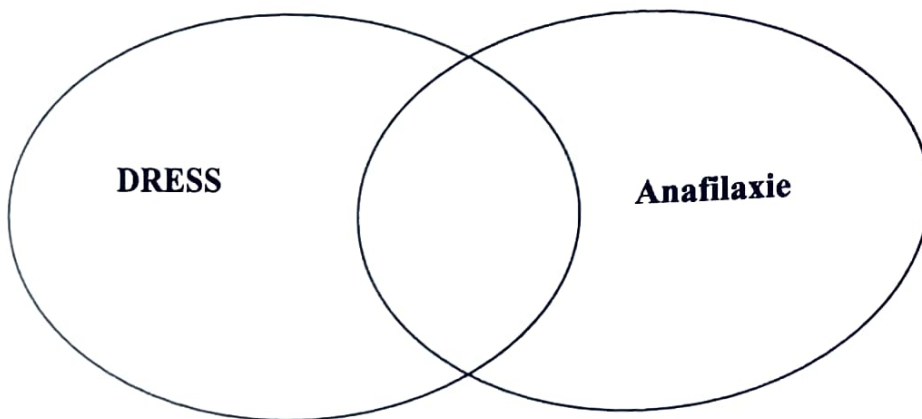
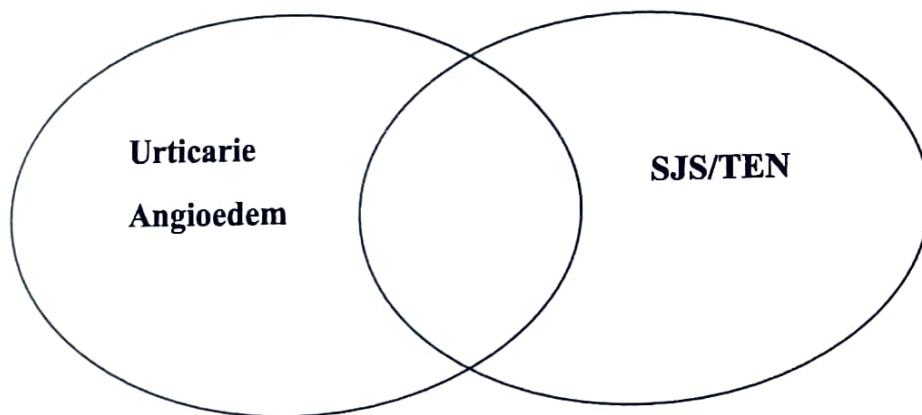
Metode utilizate: diagrama Venn

Scopul activității: această activitate va ajuta să enumere testele necesare pentru fiecare tip de manifestare clinică a HS la medicamente.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza studenții în grupuri mici. Fiecărui grup i se repartizează o coală de hârtie A1, markere și sarcina de realizat. Ea constă din 2 cercuri care se intersectează. Zona de intersecție va fi completată cu investigațiile comune pentru formele clinice, iar cele laterale cu investigațiile distincte.

Modele de diagrama VENN



4.5 Activitatea practică nr.5

Subiectul activității: Principiile de tratament, prognosticul și supravegherea medicală a pacienților cu RHS la medicamente.

Metode utilizate: discuție frontală, discuție ghidată, brainstorming.

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să selecteze grupele de medicamente alternative pentru pacienții cu diferite tipuri de RHS la unele grupe de medicamente.

Durata activității: 10 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va examina împreună cu studenții principalele aspecte de interpretare, utilizând metodele de mai sus.

5. Material suport pentru studiere și înțelegere

5.1 Definiție

Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), reacțiile adverse la medicamente reprezintă "un răspuns nociv și neintenționat care apare la administrarea unor doze normal utilizate la om pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul unei boli sau pentru modificarea unei funcții fiziologice"[4].

Hipersensibilitatea la medicamente reprezintă o reacție adversă medicamentoasă (inclusiv medicamente active și excipienți sau substanțe de diagnostic) care produce simptome și/sau semne reproductibile obiectiv, inițiate de expunerea la un anumit medicament, la o doză tolerată de subiecții normali, care au la bază un mecanism imun. Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente pot fi de natură alergică sau ne-alergică. Aceste reacții sunt de obicei imprevizibile, independente de doză și calea de administrare [1, 3, 5].

Majoritatea reacțiilor adverse la medicamente nu au la bază un mecanism imun; de aceea, termenul de alergie la medicamente trebuie rezervat numai pentru reacțiile pentru care s-a demonstrat exis-

tența unui mecanism imunologic (anticorpi specifici medicamentului sau ale limfocitelor T). Termenul de alergie medicamentoasă este deseori utilizat greșit, în mod excesiv [5].

5.2 Epidemiologie

Datele epidemiologice referitoare la prevalența hipersensibilității la medicamente și substanțe de diagnostic sunt variabile. Fiind raportate cu o frecvență mai mare la femei, adulți și la pacienții internați, comparativ cu populația generală. RHS la medicamente pot fi prezente până la 7% din populația generală și 15-30% dintre pacienții internați, însă, datorită neraportării tuturor reacțiilor, incidența exactă nu este cunoscută [1, 5].

5.3 Etiologie

Hipersensibilitatea la medicamente este atribuită cel mai frecvent antibioticelor beta-lactamice (BL) și antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) neselective COX [6], dar poate fi întâlnită la multe alte grupe de medicamente (antibacteriene non-betalactamice, substanțe de contrast iodate, antiepileptice, antituberculoase, inhibitori de pompă de protoni, antifungice, heparine, blocante neuro-musculare, biologice, agenți chimioterapici antineoplazici, medicamente antiretrovirale *etc*).

Cele mai frecvente medicamente implicate în RHS sunt medicamentele antibacteriene, alergiile la antibiotice fiind în prezent o problemă importantă de sănătate la nivel mondial. Beta-lactaminele sunt cele mai frecvente antibiotice utilizate în tratamentul majorității infecțiilor bacteriene și sunt cauza cea mai frecventă de RHS la antibiotice [1, 5, 7-9].

Factori de risc pentru dezvoltarea RHS la medicamente:

- *Dependente de pacient:* vârsta: tineri/medii > sugari/vârstnici; gen: F > B; polimorfism genetic; infecții virale: HIV, herpes; reacții la medicamente în antecedente.

- *Dependente de medicament*: masă moleculară mare și medicamente haptene - sunt mai imunogenice; calea de administrare: topic > iv/im > po; doză: frecvent/îndelungat > o singură administrare.

5.4 Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente

Clasificarea reacțiilor adverse la medicamente:

A. Reacții predictibile (aproximativ 80% dintre reacțiile adverse) de obicei dependente de doză și legate de acțiunea farmacologică a medicamentului:

- *Efecte toxice* apar constant atunci când doza terapeutică este depășită sau metabolizarea și eliminarea medicamentului sunt diminuate (de exemplu, grețurile și vărsăturile din supradozarea digitalicelor, anemia aplastică indusă de cloramfenicol).
- *Efecte colaterale* se referă la efecte farmacologice care apar constant la concentrații serice normale (de exemplu, somnolența cauzată de antihistaminicele de generația I sau tahicardia indusă de adrenalină).
- *Efecte secundare* sunt consecința acțiunii farmacologice a medicamentului (de exemplu, candidoza bucală la antibiotice).
- *Interacțiuni medicamentoase*. Două sau mai multe medicamente administrate simultan pot interacționa cu potențarea, scăderea efectelor sau provocarea de reacții adverse neașteptate (de exemplu, torsada vârfurilor după administrarea concomitentă a astemizolului cu unele antifungice sau antibiotice macrolide).

B. Reacții impredictibile sunt de obicei reacțiile independente de doză, fără legătură cu acțiunea farmacologică și se pot dezvolta la pacienții susceptibili:

- *Intoleranța* - efectele adverse care apar la doze subterapeutice (de exemplu, grețuri la doze mici de teofilină).
- *Idiosincrazia* - răspuns anormal, neașteptat, ce nu rezultă din proprietățile cunoscute ale medicamentului respectiv și nu implică mecanisme imune, deși clinic le poate mima. Poate să apară

atât la prima administrare, cât și după administrare îndelungată. Un exemplu tipic este astmul indus de aspirină.

- *Reacțiile alergice* sau de *hipersensibilitate* sunt cele induse la unii subiecți în urma sintezei de anticorpi specifici și/sau sensibilizării limfocitelor T, determinate de unele medicamente sau metabolii acestora. Reacțiile apar la reexpuneri repetate la același medicament, în această categorie fiind incluse numai reacțiile care implică mecanisme imunologice.
- *Reacțiile pseudoalergice* seamănă clinic cu cele alergice, dar nu sunt mediate imunologic (de exemplu, urticaria și anafilaxia la aspirină și alte AINS, opiacee, etc.). Spre deosebire de reacțiile alergice, pot să apară la prima administrare.

Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente conform:

- *mecanismelor de producere*: alergii medicamentoase și hipersensibilități nealergice la medicamente;

- *evoluției*: reacții imediate (în primele 1-6 ore de la administrare, tipic în prima oră) sau tardive (non-imediate, la un interval de timp mai mare de o oră, până la 6 săptămâni sau chiar mai mult de la administrarea medicamentului);

- *severității*: reacții ușoare, moderate și severe.

Reacțiile adverse imediate de hipersensibilitate (alergice sau nealergice) se manifestă de obicei prin urticarie, angioedem, rinoconjunctivită, bronhospasm, hipotensiune arterială (anafilaxia fiind forma cea mai severă de manifestare) sau reacții tardive induse medicamentos (urticarie, exantem maculopapulos și alte diverse tipuri de exantem, vasculite, erupții fixe medicamentoase etc).

5.5 Patogenie

Reacțiile de HS la medicamente au la bază mecanisme imunologice care pot fi clasificate, conform lui Gell și Coombs, în patru tipuri de reacții de hipersensibilitate:

- RHS de tip I - reacții de hipersensibilitate mediate de anticorpi IgE, manifestările clinice clasice fiind urticaria/angioedemul și anafilaxia;

- RHS de tip II - reacții citotoxice mediate de anticorpi IgG sau IgM specifici;
- RHS de tip III - reacții mediate de complexe imune formate de complement și anticorpi IgG sau IgM specifici medicamentului, simptomele tipice fiind anemia hemolitică și boala serului;
- RHS de tip IV - reacții de hipersensibilitate mediate de limfocitele T. Cele mai frecvente reacții alergice la medicamente sunt cele mediate de IgE și cele mediate de limfocitele T.

Clasificarea bazată pe intervalul de timp dintre momentul administrării medicamentului și apariția simptomelor clinic:

- Reacții imediate - manifestările care apar în decurs de o oră sau mai puțin
- Reacții întârziate - manifestările care apar între 1 și 6 ore, sau chiar mai multe zile, de la administrarea medicamentului.

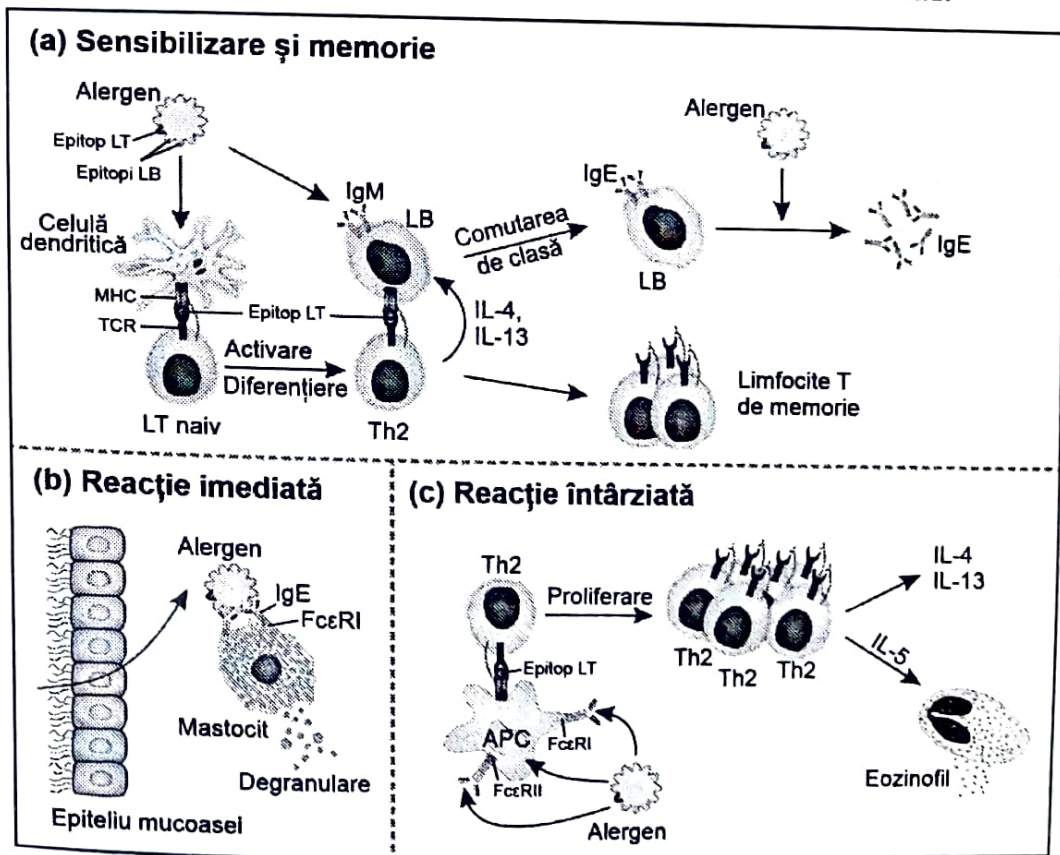


Figura 4. Etapele răspunsului imun de tip alergic (RHS de tip I) [10]

de a răspunde la alte semnale de activare, de exemplu la IgE. Astfel pot fi explicate unele manifestări clinice în cadrul unor infecții (de exemplu, urticarie sau angioedem), dar care nu sunt legate de acțiunea medicamentelor administrate pentru infecție, ci de activitatea agentului infecțios în sine [10].

Tabelul 1. Mediatori ai mastocitelor și efectele lor biologice majore [10]

Mediatorii		Efectele biologice majore
Preformați	Histamina	Vasodilatație, crește permeabilitatea vasculară Contrații ale musculaturii netede respiratorii Prurit și durere Influențează răspunsul imun și funcția unor nervi
	Heparina	Anticoagulant Necesară pentru depozitarea altor produse în granule
	Proteaze (triptaza, chimaza, carboxiperoxidaza A3)	Degradează anumite proteine și peptide, inclusiv componente ale veninurilor Reglează remodelarea tisulară Transformă angiotensina I în angiotensină II (chimaza)
Sintetizați și secretați la activare (<i>de novo</i>) - minute (mediatori lipidici) - ore (produsele peptidelor)	Mediatori lipidici (ex. leucotriene, prostaglandine)	Reglează migrația și funcția leucocitelor Crește permeabilitatea vasculară Induce vasoconstricția sau vasodilatarea (în funcție de tipul de mediator) Contractă sau relaxează mușchii netezi (căile respiratorii, tractul gastro-intestinal) Intensifică secreția de mucus
	Citokine (IL-3, TNF, IL-4, IL-13, IL-5) Chemokine Factorul de creștere a peptidelor	Efecte multiple asupra altor celule (proliferarea mastocitelor, leucocite, celulelor structurale ale țesuturilor), pot promova sau suprima inflamația și/sau remodelarea tisulară

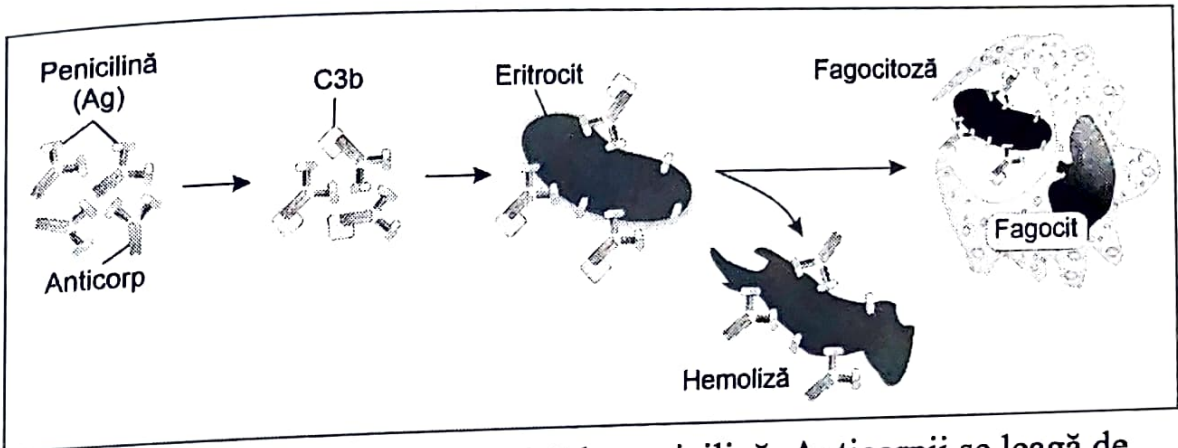


Figura 6. Reacție citotoxică la penicilină. Anticorprii se leagă de antigenele eritrocitare, provocând hemoliză fagocitarea hematilor de către fagocite (macrofage cu receptori Fc γ R) [10]

Tabelul 2. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente [1, 3, 11]

Tipul de răspuns imun	Fiziopatologie	Manifestarea clinică	Cronologia reacției
Tip I IgE mediat	Degranularea bazofilelor și mastocitelor	Șoc anafilactic Angioedem Urticarie Bronhospasm	Între 1 și 6 ore de la ultimul contact cu medicamentul
Tip II IgG și complement	IgG și citotoxicitate dependentă de complement	Citopenie	5-15 zile de la debutul administrării drogului
Tip III IgM sau IgG, complement sau FcR	Depozite de complexe imune	Boala serului Urticarie Vasculită	7-8 zile pentru boala serului/urticarie; 7-21 zile de la debutul administrării drogului pentru vasculite
Tip IV a LTh1 (IFN γ)	Inflamație monocitară	Eczemă	1-21 de la debutul administrării medicamentului incriminat

Tip IV b LTh2 (IL 4 și IL 5)	Inflamație eozinofilică	Exantem maculopapular DRESS	De la 1 la câteva zile de la debutul administrării medicamentului (exantem) 2-6 săptămâni de la debutul administrării medicamentului (DRESS)
Tip IV c Citotoxic, LT (perforine, granzime B, FasL)	Moartea keratinocitelor mediată de CD4 sau CD8	Exantem maculopapular SJS / TEN , exantem pustular	1-2 zile de la debutul administrării drogului pentru erupțiile fixe 4-28 zile de la debutul administrării medicamentului pentru SJS/TEN
Tip IV d LT (IL 8/CXCL 8)	Inflamație neutrofilică	Exantem pustular acut generalizat	Tipic 1-2 zile de la debutul administrării medicamentului (dar poate fi mai mult)

5.6 Manifestările clinice

Manifestările clinice ale reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente sunt foarte variate, de la manifestări cutanate izolate, până la manifestări cutanate severe extinse sau reacții sistemice severe [1, 3, 12].

**Tabelul 3. Clasificarea manifestărilor clinice ale HS
la medicamente [1, 2, 11]**

Manifestarea clinică	Semne clinice	Medicamente probabil implicate
Exantem tegumentar	Macule și papule fine, difuze	Alopurinol, peniciline, cefalosporine, anticonvulsivante, sulfonamide
Urticarie, angioedem	Debut de la min până la 1 oră după administrarea medicamentului Potențial anafilactică Frecvent IgE mediată	Antibiotice, IECA, anticonvulsivante, blocante neuro-musculare, săruri de platina, substanțele de contrast, AINS, opioidele
Erupții medicamentoase fixe	Plăci hiperpigmentate cu localizare fixă, la administrări repetate	Sulfonamide, tetracicline, AINS, aspirina, sedativele, chimioterapicele, anticonvulsivantele
SSJ	Febră, dureri în gât, astenie, implicare oculară, Ulcere și leziuni ale mucoaselor în special bucală, buzele, dar pot fi și pe trunchi	Sulfonamide, neviparina, corticosteroizi, anticonvulsivante, AINS (oxicami), alopurinol, fenitoin, carbamazepina, lamotrigina, barbituratele, psihotropele, pantoprazolul, tramadolul
NET	Aceleași sa și SSJ, dar implică și detașări tegumentare extinse Implică risc vital	Sulfonamide, neviparina, corticosteroizi, anticonvulsivante, AINS (oxicami), alopurinol, fenitoin, carbamazepina, lamotrigina, barbituratele, psihotropele, pantoprazolul, tramadolul
Hematologice	Anemie hemolitică, trombocitopenie, anemie	Peniciline, sulfonamide, anticonvulsivante, cefalosporine, qinine, heparina, tiazidele, săruri Au

Hepatică	Hepatite, icter colestatic	Sulfonamide, fenotiazide, carbamazepina, eritromicina, antiTB, alopurinolul, Au
Renal	Nefrită interstițială, glomerulonefrită	Peniciline, sulfonamide, alopurinol, IPP, IECA, AINS
<u>Reacții multiorgan</u>		
Anafilaxia	Urticarie, angioedem, bronhospasm, hipotensiune, simptome gastrointestinale	ATB, AINS, blocante neuromusculare, anestezice, substanțe de contrast iodate, anticorpi monoclonali (ex. Omalizumab)
DRESS	Erupții cutanate, febră, eozinofilie, disfuncție hepatică. limfadenopatie	anticonvulsivante, sulfonamide, minociclina, alopurinol, stronțiu ranelat
Boala serului	Urticarie, artralгии, febră	anticorpi heterologi, infliximab, alopurinol, tiazide, ATB (cefactor), bupropion
Lupus eritematos indus medicamentos	Artralгии, mialгии, febră, astenie	hidralazina, procainamida, izoniazida, quinidinele, minociclina, ATB, anti TNF α
Vasculite	Vasculită cutanată sau viscerală	sulfonamide, diuretice, hidralazina, penicilamina, propiltiouracil

Anafilaxia este una dintre cele mai severe manifestări clinice în cadrul RHS la medicamente. Diagnosticul de anafilaxie este unul clinic, mecanismul patogenetic însă poate fi atât anafilactic, cât și anafilactoid. Anafilaxia, cu sau fără șoc, reprezintă o manifestare severă a unei reacții alergice și cuprinde un complex de simptome.

Diagnosticul de anafilaxie este un diagnostic clinic. Anafilaxia este foarte probabilă atunci când este îndeplinit unul dintre următoarele **trei criterii** [5, 10, 13]:

1. Debutul acut al unei boli (minute până la câteva ore) la pacienți care NU se cunosc cu alergii, cu implicarea pielii, mucoaselor sau ambelor (erupții urticariene, prurit, hiperemie, angioedem buze/ limbă/uvulă) ȘI MINIM UNUL DINTRE URMĂTOARELE:
 - A. Manifestări respiratorii (dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie);
 - B. Scăderea TA* sau simptome asociate disfuncției organului țintă (de exemplu, hipotonie, colaps, sincopă, incontinență).

2. DOUĂ SAU MAI MULTE DINTRE URMĂTOARELE care apar rapid (minute până la câteva ore) după expunerea la un alergen PROBABIL pentru acel pacient:
 - A. Implicarea mucoaselor și pielii (erupții urticariene, prurit, hiperemie, edem buze/limbă/uvulă);
 - B. Manifestări respiratorii (dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie);
 - C. Scăderea TA* sau simptome asociate (hipotonie, colaps, sincopă, incontinență);
 - D. Simptome gastrointestinale persistente (crampe abdominale dureroase, vărsături).

3. Scăderea TA* după expunerea la un alergen CUNOSCUT pentru pacientul respectiv (minute până la câteva ore):
 - A. Sugari și copii - scăderea TA sistolice (conform specificului vârstei)* sau scăderea cu peste 30% a TA sistolice;
 - B. Adulți - scăderea TA sistolice < 90 mmHg sau scăderea mai mult de 30% față de valoarea inițială.

* TA sistolică scăzută pentru copii în funcție de vârstă

5.7 Reacții de hipersensibilitate la antibiotice

Alergia la antibiotice fiind în prezent o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Diagnosticul RHS la antibiotice este unul di-

ficil și laborios, istoricul medical al pacientului și al tipului de reacție este fundamental. Diagnosticul poate fi dificil când pacienții sunt evaluați după o perioadă lungă de timp din momentul evenimentului acut și când informațiile despre natura simptomelor și antibioticul suspionat sunt incomplete.

Abordarea diagnostică și rezultatele investigațiilor în cazul pacienților cu hipersensibilitate la antibiotice sunt într-o continuă schimbare din cauza introducerii antibacterienelor noi și modului și indicațiilor în diferite țări.

Examenul alergologic include teste *in vivo* și *in vitro*, selectate în funcție de manifestările clinice și mecanismul reacției. Testele alergologice *in vivo*, pentru alergia medicamentoasă de tip imediat, includ testele cutanate și testul de provocare orală, iar testele *in vitro* determinarea de anticorpi IgE specifici (de rutină) și teste de activare și degranulare bazofilică.

Betalactamicele sunt antibioticele de primă intenție în tratamentul infecțiilor bacteriene, prin urmare sunt cele mai prescrise preparate antibacteriene. Din cauza prevalenței scăzute a hipersensibilității reale la betalactamine și a dezavantajelor administrării tratamentelor alternative, pacienții cu istoric de RHS la antibacteriene betalactamice ar trebui să fie evaluate prin teste alergologice la scurt timp (4-6 săptămâni) după evenimentele acute, pentru stabilirea unui diagnostic de certitudine [14].

RHS induse de antibioticele non-betalactamice cuprinde un spectru larg de manifestări clinice, de la hiperemii ușoare până la reacții severe, cu diferite mecanisme de producere. Incidența RHS induse de antibioticele non-betalactamice este estimată la 1-3% în populația generală. cel mai frecvent fiind induse de sulfonamide, macrolide, chinolone și tetraciline. Istoricul minuțios al manifestărilor clinice și examenul obiectiv complet pot ajuta la încadrarea RHS într-o categorie de mecanisme patofiziologice posibile (reacții imediate mediate de IgE, reacții de tip II mediate de imunoglobuline G sau

M, reacții de tip III mediate de complexe imune, de tip IV mediate celular sau reacții non-imune) [15].

Pentru reacțiile imediate care ar putea fi IgE-mediate, este recomandată testarea *prick* și intradermică, cu concentrații minime non iritante de substanțe de interes, în timp ce determinarea IgE specifice și testul de activare a bazofilului sunt considerate experimentale pentru antibioticele non-betalactamice. Concentrații non-iritante au fost propuse pentru unele antibiotice non-betalactamice. Un test pozitiv confirmă reacția de hipersensibilitate, un test negativ nu exclude o reacție de hipersensibilitate.

Pentru diagnosticul reacțiilor tardive se pot utiliza testele epicutanate *patch*, dacă istoricul reacției de hipersensibilitate nu este unul de severitate (SJS, TEN sau sindrom DRESS). Testele cutanate nu sunt de folos în cazul reacțiilor de tip II sau III, iar testele de transformare limfoblastică sau activarea limfocitară prin citometrie de flux nu sunt pe deplin validate ca teste diagnostice, ceea ce face dificil diagnosticul de precizie al reacțiilor de hipersensibilitate induse de medicamente [6, 8, 16].

5.8 Reacții de hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) reprezintă una dintre cele mai frecvent utilizate clase de medicamente, ceea ce a condus inevitabil și la o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS. Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă cel mai frecvent factor declanșator al RHS la adulți și al doilea cel mai frecvent la copii, cedând primul loc antibacterienelor. Manifestările clinice cel mai frecvent raportate sunt urticaria și/sau angioedemul indus de AINS [17-19].

Cele mai multe dintre reacțiile AINS-induse sunt rezultatul acțiunii farmacologice a medicamentului și sunt reacții de tip A, predictibile, corelate cu doza administrată și care pot apărea la orice pacient.

Reacțiile de hipersensibilitate AINS-induse sunt reacții de tip B (reacții reproductibile declanșate de doze tolerate de subiecții sănătoși). În cazul AINS aceste reacții îmbracă un tablou clinic polimorf, mecanismul subiacent fiind unul imunologic sau ne-imunologic.

RHS la antiinflamatoare nesteroidiene pot determina simptome respiratorii, cutanate, dar și sistemice de tip anafilaxie. Manifestările clinice pot apărea la diferite intervale de timp de la momentul administrării (minute - ore).

AINS pot fi responsabile de reacții imunologice (selective), care constau în RHS cu mecanism imun mediat IgE sau de LT, induse de un singur medicament AINS, dar și reacții non-imunologice (ne-selective), care implică răspuns similar la mai multe medicamente AINS diferite chimic, ca și rezultat al inhibiției ciclooxygenazei 1 (COX-1).

Tabelul 4. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la AINS [17, 18]

Tipul reacției	Manifestarea clinică	
Reacții selective, mecanism imunologic (reacții induse de un singur AINS)	Mediate IgE: imediate, urticarie, angioedem, anafilaxie induse de un AINS (reacții alergice induse de AINS)	RHS (urticarie, AE, anafilaxie) induse de un anume AINS sau câțiva compuși din aceeași clasă structurală. Pacienții tolerează alte AINS, din alte grupe structurale. Nu au istoric de urticarie cronică sau astm.
	Mediate de limfocitele T: RHS tardive, induse de AINS	RHS care apar la un anume AINS, peste 24 h de la administrare, manifestări cutanate (exantem, eritem fix, etc) sau manifestări specifice de organ (pulmonară, renală, etc)

HIPERSENSIBILITATEA LA MEDICAMENTE

Reacții încrucișate, mecanism nonimunologic (răspuns similar la mai multe AINS, rezultat al inhibiției COX-1)	Boala respiratorie exacerbată de AINS (sinonime: sindrom Widal, astm indus de aspirină, intoleranță la aspirină)	Istoric de astm, simptome de rinită, polipi nazali
	Boală cutanată exacerbată de AINS (sinonim: urticarie și/sau AE exacerbată de aspirină)	Istoric de UCS (idiopatică)
	Boală cutanată indusă de AINS (sinonim: urticarie și/sau angioedem indus de aspirină)	Urticarie și/sau AE la subiecți sănătoși fără istoric de UCS, simptome induse de cel puțin două AINS cu structură chimică diferită (vezi tabelul 5)

Tabelul 5. Clasificarea AINS conform structurii chimice [17, 18]

Grup chimic	Reprezentanți
Derivați ai acidului salicilic	Acid acetil salicilic (aspirina) Salicilat de sodiu Diflunisal Salsalat Sulfasalazina Olsalazina
Paraminofenol	Acetaminofen (paracetamol)
Derivați ai acidului acetic	Indometacin Diclofenac Ketorolac Sulindac Tolmetin Etodolac Nabumetonă

Derivați ai acidului propionic	Ibuprofen Naproxen Flurbiprofen Ketoprofen Fenoprofen Oxaprozin
Acid antranilic	Acid mefenamic Acid meclofenamic Acid flufenamic Acid tolfenamic
Derivați ai acidului enolic	Pirazolone (Fenilbutazonă, Oxifenbutazonă) Dipirona (Metamizol) Oxicami (Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam)
Inhibitori selectivi COX-2 (coxibi)	Celecoxib Etoricoxib

5.9 Hipersensibilitatea la medicamente antituberculoase

Preparatele antituberculoase utilizate cel mai frecvent în schemele de tratament a pacienților cu tuberculoză (izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină) pot asocia frecvent RHS. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt urticaria, erupțiile maculopapuloase, reacțiile de fotosensibilitate, SJS, NET, sindrom DRESS și vasculita, dar și febră, rash, eozinofilie, anemie hemolitică. Printre factorii de risc fiind menționați polimorfisme ale citocromului P450, infecția cu virusul HIV, vârsta, durata tratamentului, dar și alte tratamente asociate [20].

Confirmarea reacțiilor de hipersensibilitate induse de medicamentele antituberculoase este dificilă. Pentru evaluarea reacțiilor imediate la rifampicină și izoniazidă este recomandată testarea intradermică cu citire imediată, se va utiliza concentrația de 0,002 mg/ml. Pentru reacțiile de hipersensibilitate cu mecanism tardiv sunt recomandate testele intradermice cu citire tardivă (24-48h), teste patch (epicutanate) sau test de transformare limfocitară (LTT), cu o sensibilitate diagnostică variabilă [3, 5, 20, 21].

5.10 Hipersensibilitatea la substanțe de contrast iodate

Substanțele de contrast iodate (SCI) sunt compuși iodați hidrosolubili care atenuază trecerea razelor X și sunt foarte frecvent utilizate în practica clinică cu scop de diagnostic, în lume fiind efectuate zilnic milioane de explorări. Prevalența RHS induse de substanțele de contrast iodate, deși subraportată, este estimată la 0,05-0,1% (mai mare pentru SCI ionice comparativ cu cele non-ionice). Substanțele de contrast iodate pot declanșa RHS de obicei ușoare și moderate, rar severe sau chiar fatale, mortalitatea raportată fiind de 1 - 3 la 100000 de administrări [5, 20].

Efectele adverse ale SCI pot fi reacții toxice sau reacții de hipersensibilitate (imEDIATE: mediate IgE și non-IgE; tardive). Investigații recomandate pentru reacțiile imEDIATE: teste cutanate *prick* și intradermice cu respectarea concentrațiilor non-iritante și teste de activare a bazofilelor [5, 22, 23].

Tabelul 6. Clasificarea substanțelor de contrast iodate [22].

Substanțele de contrast iodate			
Ionice		Non-ionice	
Monomerică	Dimerice	Monomerică	Dimerice
<i>Hiper-osmolare</i> (>1400 mOsm/kg)	<i>Hipo-osmolare</i> (600 mOsm/kg)	<i>Hiper-osmolare</i> (500-850 mOsm/kg)	<i>Hipo-osmolare</i> (290 mOsm/kg)
Diatrizolat Iotalamat	Ioxaglate	Iohexol Iopamidol Ioversol Iopromid Ioxilan Iomeprol	Iodixanol

5.11 Diagnostic diferențial al hipersensibilității la medicamente

Reacții IgE mediate (urticarie, angioedem, anafilaxie, bronhospasm) [1, 5, 7, 21]:

- Carcinoidul,
- Înțepături de insecte,
- Mastocitoza,
- Astmul bronșic,
- Alergia alimentară,
- Intoxicații alimentare (de ex. pește),
- Alergia la latex,
- Infecții (EBV, hepatite A, B, C, infecții parazitare gastro-intestinale).

Reacții non IgE mediate (exantem, DRESS, SSJ, NET) [1, 5, 7, 21]:

- Boala grefă contra gazdă,
- Boala Kawasaki,
- Boala Still,
- Înțepături de insecte,
- Infecții virale,
- Infecții streptococice.

5.12 Etape de diagnostic a hipersensibilității la medicamente

Evaluarea unui pacient cu alergie la medicamente presupune obținerea unei descrieri detaliate a simptomelor (de la pacient, rude, martori sau de la aparținători). O altă sursă pentru a obține informații sunt fișele medicale ale pacienților în care ar trebui să fie menționate reacțiile alergice și detaliile clinic legate de evenimentul acut. Este important să se decidă dacă este o reacție de hipersensibilitate. Dacă da, este o reacție alergică sau non-alergică [1, 3].

Documentarea evenimentului acut este esențială. Întrebările cheie în cazul efectuării unei anamneze la un pacient cu alergie la medicamente: când a avut loc reacția și în contextual căror medicamente (semiologie, cronologie, lista completă a tuturor medicamentelor administrate), Documentarea severității simptomelor, inclusiv investigațiile de laborator (în reacțiile severe). Stabilirea relației în timp

între administrarea medicamentelor și apariția simptomelor.

În cazul pacienților cu reacții alergice de tip imediat, simptomele apar în prima oră de la administrarea medicamentului. Probabilitatea de apariție a reacțiilor imediate (mediate de IgE) scade pe măsură ce intervalul de timp între administrarea medicamentului și apariția manifestărilor clinice crește. Factori de risc (comorbidități, cofactori). Posibilele diagnostice diferențiale.

Cu toate acestea, de multe ori este dificil să obținem un istoric clinic complet și exact, în special atunci când reacția a avut loc cu mult timp înainte, sau lipsesc datele în actele medicale ale pacientului.

Etapale de identificare a medicamentului responsabil de reacție
[24]:

- a) Istoric medical minuțios,
- b) Indicațiile specifice ale medicamentului și efectele adverse recunoscute pe prospect,
- c) Definirea mecanismului fiziopatologic presupus (IgE, LT, IgG),
- d) Teste cutanate cu concentrația non reactivă a medicamentului
 - test cutanat *prick* și intradermic cu citire imediată,
 - test cutanat intradermic cu citire întârziată și test epicutanat (*patch*).
- e) Teste serologice [24]:
 - IgE specifice (pentru medicamentele disponibile),
 - Testul de activare/degranulare a bazofilelor (BAT/BDT),
 - Coombs-test în anemia hemolitică cauzată de medicamente,
 - LTT (RHS tardive).
- f) Test de provocare cu medicament (în condiții de siguranță).

Testele cutanate și de laborator se vor efectua peste 4-6 săptămâni de la evenimentul acut. Tipul de investigații va depinde de tipul de reacție: imediată sau întârziată, dar și de manifestarea clinică.

Teste diagnostice *in vitro* în diagnosticul RHS la medicamente

În cazul reacțiilor alergice de tip imediat, testele *in vitro* disponibile la ora actuală sunt determinarea de anticorpi IgE specifici către fiecare medicament incriminat (antibiotice, anestezice locale, blo-cante neuromusculare) și testul de activare al bazofilelor (BAT).

Cuantificarea anticorpilor IgE specifici pentru antibiotice și blo-cante neuromusculare se poate realiza prin diferite metode: *Radio Allergo Sorbent Test Fluor Enzyme Immuno Assay* (RAST-FEIA), *Radio Immuno Assay* (RIA), *CAST-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Pentru antibiotice, se pot determina IgE specifice pentru un număr limitat: penicilină, ampicilină, amoxicilină, cefaclor, ceftazidim, cefuroxim, ceftriaxon. Cele mai utilizate sunt metodele RAST sau RIA. Metoda ELISA, deși este disponibilă sub formă comercială, nu se utilizează de rutină pentru diagnosticul alergiei medicamentoase, datorită rezultatelor neconcludente obținute de diferite studii. Datele din literatură arată o sensibilitate și o specificitate a metodei RAST-FEIA în diagnosticul alergiei de tip imediat la betalactamice între 25-50% și respective 83-100% [25].

Testul de activare a bazofilelor, o tehnologie relativ recentă, a fost propusă ca și metodă complementară determinării *in vitro* a anticorpilor IgE specifici în cazul alergiei medicamentoase. Această tehnică are la bază exprimarea unor markeri de activare la suprafața bazofilului în urma stimulării *in vitro* cu diferiți alergeni și haptene. Sensibilitatea și specificitatea metode este de 48,6-50%, respectiv 91-93% [25].

Tabelul 7. Clasificarea testelor diagnostice în funcție de manifestarea clinică și tipul RHS [1, 5, 24, 26].

RHS	Mecanism imunologic	Manifestari clinice	Investigatii recomandate
Tip I	Mediat IgE, reacție imediată	Urticarie, angioedem, anafilaxie, bronhospasm	Teste cutanate <i>prick</i> cu citire imediată, teste cutanate intradermice, IgE specifice BAT/BDT Test de provocare
Tip II	Reacție citotoxică mediata IgG/M	Anemie, citopenie, trombocitopenie	Hemoleucograma, test Coombs
Tip III	Complexe imune cu IgG/M	Vasculită, limfadenopatie, febra rash, implicare articulară, boala serului	C3, C4, ANA, ANCA, hormoni tiroidieni, histologie, radiografie toracică
Tip IV a	TH1 activează Mo/Mf via IFN γ și TNF α	Dermatita de contact, exantembulos	Teste epicutanate (<i>patch</i>) LTT
Tip IV b	TH2 promovează inflamatie eozinofilică (IL5, IL4, 13, eotaxina)	Rash maculopapular și bulos	Teste epicutanate (<i>patch</i>) LTT
Tip IV c	LT citotoxice CD4+/CD8+ distrug ținta prin perforine, granzime, FasL	Dermatita de contact, exanteme	Teste epicutanate (<i>patch</i>) LTT
Tip IV d	LT recrutează și activează neutrofilele (CXCL-8, GM-CSF)	Exantempustular	Teste epicutanate (<i>patch</i>) LTT

Tabelul 8. Prezentarea generală a testelor *in vitro* cu nivel de dovezi și grad de recomandare (adaptat după Mayorga et al. 2016) [24].

Teste <i>in vitro</i>	Nivel de dovezi	Grad de recomandare	Comentarii
<i>Teste pentru caracterizarea fazei active a RHS</i>			
Determinarea triptazei serice	2+	B	Determinările trebuie efectuate în primele 30 - 120 min Sunt necesare nivelurile bazale pentru comparație
Histamina și metaboliții săi	3	B	Măsurarea metaboliților histaminei în urină la 24 de ore după reacție Sunt necesare nivelurile bazale pentru comparație
Analiza fenotipică celulară în biopsiile cutanate	2	B	Util pentru a evalua răspunsul imunopatologic
Analiza fenotipică celulară în sângele periferic	3	C	Util pentru a evalua răspunsul imunologic
<i>Teste pentru identificarea medicamentului vinovat</i>			
Alergie medicamentoasă mediată de IgE	2+	B	ImmunoCAP este validat pentru betalactamice și blocante neuromusculare Intervalul de timp dintre reacție și test este esențial pentru evaluarea sensibilității
IgE specifice la agenți biologici	2	B	ImmunoCAP este validat pentru infliximab și cetuximab Atenție la sIgE la cetuximab și sensibilizarea preexistentă la alfa-gal

HIPERSENSIBILITATEA LA MEDICAMENTE

Eliberarea histaminei și CysLT	2 -	C	Stabilitatea <i>in vitro</i> a mediatorilor eliberați ar putea afecta rezultatele
Testul de activare a bazofilelor	2	B	Este validat pentru betalactamice și blocante neuromusculare Intervalul de timp dintre reacție și test este esențial pentru evaluarea sensibilității
Determinarea alelei HLA (RHS mediate de LT)	2+	B	Asociațiile HLA au o valoare predictiv pozitivă scăzută Pot fi implicați factori suplimentari
Test de transformare limfocitară	2 -	C	Sensibilitatea depinde de tipurile de reacție și de medicament Sensibilitatea scade la reacțiile cutanate severe
ELISPOT (<i>enzyme-linked immunosorbent spot</i>)	3	C	Analizați câteva celule efectoare
Markeri celulari și citokine eliberate	3	C	Sensibilitatea poate fi crescută odată cu combinația a mai multor parametri
Combinație de teste	3 -	D	Sensibilitatea poate fi crescută odată cu combinația a diferitelor metode și parametri
Hipersensibilitate non-alergică la medicamente (metaboliți ai acidului arahidonic - cysteinyl leukotriene și 15-HETE)	2 -	C	Interferența cu tratamentele pacienților Nu se cunosc celulele implicate

15-HETE - acidul 15-hydroxyeicosatetraenoic

Testele cutanate în diagnosticul RHS la medicamente [1, 23]

Testele cutanate reprezintă o metodă simplă și eficientă pentru evaluarea reacțiilor alergice de tip imediat la medicamente. Valoarea diagnostică a testelor cutanate este bine cunoscută doar pentru antibioticele beta-lactamice, în timp ce pentru restul medicamentelor aceasta nu a fost pe deplin stabilită. În ultimii ani membrii ENDA (*European Network for Drug Allergy*) și EAACI au publicat protocoale de testare pentru diagnosticul reacțiilor de hipersensibilitate pentru multe medicamente [1, 24, 27-29].

Testele cutanate sau testele *in vitro*, utilizate în diagnosticul hipersensibilității la medicamente, pentru multe medicamente testele *in vitro* au uneori sensibilitate scăzută, nu sunt disponibile sau nu sunt validate pentru multe dintre medicamente sau substanțe de diagnostic [1, 24]. Testele de provocare cu medicamente pot fi periculoase sau interzise în cazul reacțiilor severe.

În cazul în care pacientul *nu menționează* în antecedentele personale reacții adverse de hipersensibilitate medicamentoasă sau dacă nu a fost expus anterior la un medicament nu se recomandă *testare cutanată sau in vitro cu scop de screening* sau predicție a toleranței la un anumit medicament [1, 23, 30].

Toate testele alergologice *in vivo* (efectuate pe pacient) se realizează în *condiții optime* de farmacovigilență și siguranță alergologică. Testele cutanate alergologice și eventual cele de provocare sunt teste *in vivo* care se realizează după *evaluarea riscurilor* și consimțământ informat scris al pacientului. Sunt necesare proceduri standard și este imperios să fie efectuate de personal instruit [1, 30].

Supravegherea pacientului pentru testele *in vivo* cu medicamente durează cel puțin 20 minute și de obicei peste 2 ore. În condiții de riscuri nejustificate sau neasumate sau pentru factori etiopatogenici nealergici pot fi indicate teste de laborator (efectuate din sângele pacientului). Acestea pot fi IgE specifice serice sau teste de activare sau degranulare a bazofilelor (BAT/BDT) la medicamente pentru

reacțiile de hipersensibilitate imediate, sau teste de transformare limfoblastică (LTT) la medicamente pentru reacțiile de hipersensibilitate tardive.

Testul cutanat, sau de laborator, urmează a fi selectat în dependență de mecanismul fiziopatologic al RHS la acel medicament [23, 24].

Vor fi evitate testele cutanate nestandardizate, efectuate de personal medical fără instruire corespunzătoare, realizate cu concentrații și/sau tehnici nerecomandate pentru testarea cutanată *prick* și intradermică (de exemplu, administrarea subcutanată incorectă a medicamentului nu reprezintă testare cutanată pentru investigarea hipersensibilității, ci cale de administrare medicamentoasă) [1, 23, 30].

Neutilizarea testului control negativ și pozitiv poate duce la interpretarea eronată a rezultatelor. Teste fals-pozitive care pot conduce la administrarea nejustificată de antibiotice cu spectru larg, costuri ridicate ale tratamentului și risc de dezvoltare a rezistenței antibiotice, în anumite cazuri, sau la rezultate fals-negative cu risc de reacții adverse medicamentoase de hipersensibilitate la pacient respectiv [23].

Sensitivitatea și valoarea predictivă a testelor cutanate cu medicamente variază în dependență de medicamentul incriminat și forma de prezentare clinică. Se prezintă "bune" pentru reacțiile de RHS imediată (b-lactamice, blocanți neuromusculari, sărurile de platin și heparina), dar moderate sau foarte joase pentru multe alte medicamente [21, 23].

Testele cutanate *prick* și intradermice cu citire imediată sunt utilizate pentru investigarea RHS imediată la medicamente. Testele intradermice se utilizează atunci când testul *prick* este negativ. Pentru testul intradermic se începe cu diluția 1/1000 din concentrația nominală reactivă a medicamentului, pentru a evita reacții anafilactice severe la testate (anamnestic sugestiv pentru reacții severe). Comparativ cu testul *prick*, cel intradermic oferă o sensibilitate mai bună pentru Ig

drog-specifice. Pentru testele prick și intradermice se preferă forma de administrare i/v a medicamentului omologat pentru tratament, formă medicamentoasă care poate fi utilizată și pentru testarea cutanată, în concentrația și diluția recomandată [5, 8, 23].

Testele cutanate urmează a fi efectuate la un interval de timp de 4-6 săptămâni de la evenimentul acut [1, 9, 23].

Tabelul 9. Concentrații noniritante pentru diferite grupe de medicamente [23]

Medicamentul	Test cutanat <i>prick</i>	Test cutanat intradermic	Test epicutanat <i>patch</i>
Antibiotice betalactamice			
Benzil penicilina	10000 UI	10000 UI	5%
Amoxicilina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicilina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cefalosporine	2 mg/ml	2 mg/ml	5%
Anticoagulante			
Heparina	Nediluat	Diluție 1/10	Nediluat
Heparinoide	Nediluat	Diluție 1/10	Nediluat
Săruri de platină			
Carboplatin	10 mg/ml	1 mg/ml	Neaplicabil
Oxiplatin	1 mg/ml	0,1 mg/ml	Neaplicabil
Cisplatin	1 mg/ml	0,1 mg/ml	Neaplicabil
Antiinflamatoare nesteroidiene			
Pirazolone	Pulbere	0,1 mg/ml	10%
Coxibi	Pulbere		10%
Alte AINS	Pulbere	0,1 mg/ml	10%
Biologice			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Nediluat
Etanercept	25mg/ml	5 mg/ml	Neaplicabil
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	Neaplicabil
Omalizumab	1,25 μg/ml	1,25 μg/ml	Neaplicabil

<i>Altele</i>			
Anestezice locale	Nediluat	Diluție 1/10	Nediluat
Substanțe de contrast iodate	Nediluat	Diluție 1/10	Nediluat
Gadolinium	Nediluat	Diluție 1/10	Neaplicabil
Albastru de metilen	Nediluat	Diluție 1/100	Neaplicabil
Fluoresceină	Nediluat	Diluție 1/10	Nediluat
Inhibitori de pompă de protoni	Nediluat	40 mg/ml	10%
Anticonvulsivante	Neaplicabil	Neaplicabil	10%
Digluconat de clorhexidină	5 mg/ml	0,002 mg/ml	1%

Medicamente pentru care valoarea testelor cutanate nu a fost suficient demonstrată [23]:

- medicamente antihipertensive,
- medicamente biologice, altele decât anti TNF α și omalizumab,
- hormoni, corticosteroizi, insulina,
- antibiotice non-betalactamice,
- chimioterapice non platinum,
- AINS altele decât pirazolonele pentru reacții imediate,
- opioidele,
- seruri, imunoglobuline, vaccinuri.

Sunt descriși o serie de factori care pot determina reacții cutanate fals pozitive sau fals negative:

- reacții fals pozitive: medicamente histamino-eliberatoare (exemplu: quinolonele, morfina, codeina), potențialul iritativ al medicamentului sau al excipienților, concentrație prea mare, lipsa relevanței clinice (doar sensibilizare), dermatografism,
- reacții fals negative: medicație antialergică administrată în ultimele 7-10 zile, mecanism non IgE mediat, pierderea sensibilității (perioadă mare între reacție și testarea cutanată sau dezvoltarea toleranței, foarte frecventă pentru antibioticele betalactamice), alergen

este metabolitul substanței și nu medicamentul în sine, lipsa cofactorilor, metodă de testare greșită, timp de citire greșit [1, 31].

Teste de provocare cu medicamente [32]

Testul de provocare la medicamente este o administrare gradua-lă, controlată a medicamentului incriminat, în vederea stabilirii dia-gnosticului de alergie [26, 33]. Testul de provocare rămâne opțiunea de diagnostic atunci când restul testelor alergologice (cutanate și/sau de laborator) sunt negative, ne disponibile sau nevalidate [1, 34]. Au valoare predictivă negativă mare [1, 25, 35].

Testul de provocare reproduce simptomele, indiferent de meca-nismul reacției, este considerat "standardul de aur" în confirmarea sau excluderea unui diagnostic de alergie la medicamente și are câ-teva indicații majore:

1. excluderea unor RHS la pacienți care au descris simptome ne-specifice (de exemplu, reacții vaso-vagale) sau au avut istoric neconcludent pentru alergie medicamentoasă;
2. confirmarea unei alergii medicamentoase la pacienți cu istoric sugestiv, dar cu teste alergologice negative sau neconcludente;
3. evaluarea unui medicament alternativ sigur la pacienți cu teste alergologice pozitive (de exemplu, alt antibiotic la un pacient alergic la beta-lactamice);
4. excluderea reacțiilor încrucișate în cazul medicamentelor din aceeași clasă la pacienți cu teste alergologice pozitive.

Testul de provocare presupune și anumite *riscuri* sau *dezavan-taje* [1, 13]:

- este potențial periculos (OBLIGATOR DOTARE ATI, echipă ANESTEZIST + ALERGOLOG);
- interpretarea rezultatului poate fi uneori dificilă (subiectivă, simptome nespecifice);
- nu clarifică complet mecanismul patogenetic al reacției;
- reacții fals pozitive sau fals negative;

- lipsa co-factorilor care nu pot fi reprodusi (stres, efort fizic, consum de alcool, infecții virale *etc*), uneori esențiali pentru declanșarea simptomelor alergice;
- criteriile pentru un test de provocare pozitiv sunt dificil de standardizat;
- unele medicamente sunt foarte periculos de testat (blocante neuromusculare, opioide serioase, doza integrală de anestezice sau medicamente vasoactive);
- nu indică sensibilizarea simplă, care poate determina reacții alergice doar în anumite circumstanțe;
- pacienții cu istoric pozitiv de reacții imediate la betalactamice și teste de provocare negative trebuie să urmeze o cură terapeutică completă și să fie reevaluați la 2-4 săptămâni.

se poate induce o toleranță temporară. Trei etape, care cresc doza de medicament la fiecare 30-45 min, mai puțin probabil vor induce toleranța [26, 33].

Contraindicațiile testului de provocare cu medicamente [1, 32]:

- prezența comorbidităților severe sau sarcină (excepție medicamentele necesare pentru naștere sau sarcină, sau pentru tratamentul comorbidităților);
- pacienți cu patologii concomitente (de exemplu, infecții acute, astm necontrolat) sau alte comorbidități care contraindică utilizarea adrenalinei în caz de urgență apărută în cadrul testului de provocare;
- reacții cutanate severe - SJS, NET, DRESS, exantem pustulos acut generalizat, vasculite;
- reacții sistemice severe: DRESS, orice implicare organică severă, manifestări hematologice;
- în anafilaxie poate fi testat doar după evaluarea minuțioasă a raportului risc/beneficiu.

Testele de provocare nu sunt indicate în cazurile când este puțin probabil ca medicamentul să mai fie necesar sau există alternative.

Unele medicamente trebuie evitate înainte de efectuarea testului de provocare, pot determina rezultate fals negative (vezi tabelul 9) [1, 32].

Tabelul 10. Medicamente care trebuie întrerupte înaintea testului de provocare și intervalul de timp [36].

Clasa de medicamente	Reacția imediată	Reacția tardivă	Intervalul liber de timp	Efectele asupra reacției
Antihistamnice H1	+	-	3-7 zile	Maschează reacția
Antidepresante (imipramine, fenotiazine)	+	-	5 zile	
Beta2 agoniști				
- acțiune lungă	+	-	1-2 zile	Maschează reacția
- acțiune scurtă	+	-	6-8 ore	
Beta blocante				
- <i>per os</i>	+	+	1-2 zile	Agravează reacția
- intraocular	+/-	-	1-2 zile	
Corticosteroizi				
- cură scurtă, doză mică (<50mg)	+/-	-	3-5 zile	Maschează reacția
- cură scurtă, doză mare (>50mg)	+/-	+	1 săptămână	
- cură lungă	+/-	+	3 săptămâni	
Bromură de ipratropium	+	-	6-8 ore	Maschează reacția
Modificatorii de leukotriene	+	-	>1 săptămână	Maschează reacția
Teofilina retard	+	-	1-2 zile	Maschează reacția
IECA	+	+	1 zi	Agravează reacția

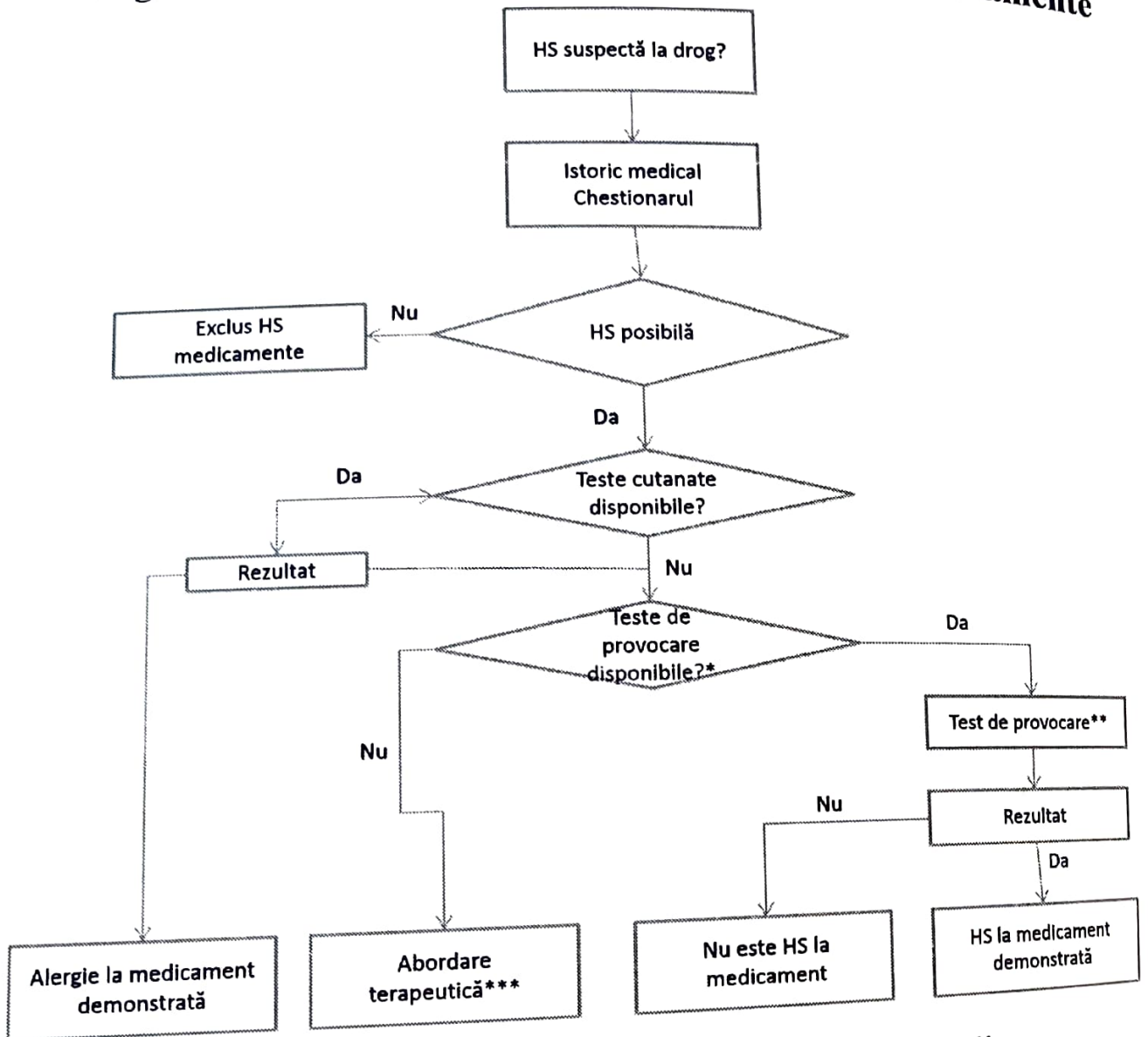
Tabelul 11. Când evaluăm o reacție alergică la medicamente [1].

Când evaluăm o RHS la medicamente?	Când NU evaluăm o RHS la medicamente?
Istoric de RHS la medicamente Medicamentele sunt necesare Balanța risc/beneficiu pozitivă (frecvent: β lact, AINS, anestezice locale) Necesități medicale individuale Istoric de reacții severe (identificarea agentului responsabil)	1. Cazurile fără o legătură evidentă cu medicamentele - simptome incompatibile - cronologie incompatibilă - medicamente luate anterior fără reacție - reacție fără medicamente - diagnostic alternativ (de exemplu, urticarie cronică, herpes) 2. Pentru teste de provocare: reacții foarte severe cu pericol vital

Reacții fals pozitive: factori psihologici, simptome preexistente (ex. urticaria), medicamente care agravează o boală preexistentă, autosugestia;

Reacții fals negative: medicamente antialergice, lipsa co-factorilor (lumina, co-medicația, infecții virale, exercițiul fizic), expunerea și/sau timpul de urmărire prea scurt, interval de timp prea scurt sau prea lung de la reacție, doza prea mică, realizarea "desensibilizării" în timpul testului de provocare [1, 34, 36].

Algoritm de diagnostic a hipersensibilității la medicamente



* Teste biologice curente disponibile în lipsa sensibilizării

** În absența contraindicațiilor

*** Dacă nu este disponibilă alternativa (ex. BNM, chimioterapice), readministrarea se va face cu precauție, consideră premedicația sau/și desensibilizarea

Figura 7. Algoritm de diagnostic a hipersensibilității la medicamente [1].

5.13 Recomandări terapeutice

Recomandări de opțiuni terapeutice alternative pentru selecția medicamentelor care pot fi administrate fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă la pacienții care relatează istoric de reacții adverse medicamentoase de hipersensibilitate [8, 37, 38].

Tabelul 12. Opțiuni terapeutice alternative (fără evaluare alergologică de specialitate) la pacienții care relatează istoric de RHS la medicamente [30].

Medicamente sugerate de istoricul pacientului	Medicamente de evitat* (fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă)	Opțiuni terapeutice alternative (fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă)
Peniciline - anafilaxie	Toate beta-lactaminele: peniciline sensibile/ rezistente la beta-lactamaze, aminopeniciline, ureidopeniciline, combinații de peniciline cu inhibitori de beta-lactamaze, cefalosporine, carbapeneme	Antibiotice non-beta-lactamice: glicopeptide (vancomicina) în infecții grave sau profilaxia perioperatorie, dar și oxazolidinone (linezolid), lipopeptide (daptomicina), nitroimidazoli (metronidazol), lincosamide (clindamicina), fluoroquinolone, aminoglicozide, macrolide, tetraciclone, după caz, în conformitate cu ghidurile de antibioterapie în vigoare și autorizațiile de punere pe piață

<p>Peniciline - simptome cutanate imediate (nu tardive severe)</p>	<p>Toate penicilinele, cefalosporine gen 1, cefalosporine gen 2 cu catenă laterală identică cu penicilinele și cefamandol</p>	<p>Antibiotice non-beta-lactamice (menționate mai sus), după caz, în conformitate cu ghidurile de antibioterapie în vigoare și autorizațiile de punere pe piață</p>
<p>Cefalosporine</p>	<p>Toate beta-lactaminele: Cefalosporine, Peniciline</p>	<p>antibacteriene glicopeptidice (vancomicina) în infecții grave sau profilaxia perioperatorie, dar și oxazolidinone (linezolid), lipopeptide (daptomicina), nitroimidazoli (metronidazol), lincosamide (clindamicina), fluoroquinolone, aminoglicozide, macrolide, după caz, în conformitate cu ghidurile de antibioterapie în vigoare.</p>
<p>Chinolone/ Fluoroquinolone</p>	<p>Chinolone, inclusiv fluoroquinolone</p>	<p>Beta-lactamine sau alte clase de antibiotice, după caz: macrolide, aminoglicozide, metronidazol etc în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare</p>

HIPERSENSIBILITATEA LA MEDICAMENTE

Macrolide	Macrolide	Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, fluorochinolone, aminoglicozide, tetraciclina etc în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare
Metronidazol	Metronidazol și alți imidazoli	Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide, tetraciclina, glicopeptide etc, în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare
Sulfonamide antimicrobiene	Sulfonamide antimicrobiene și alte sulfonilarilamine	Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide etc, în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare
Sulfonamide antimicrobiene	Sulfonamide antimicrobiene și alte sulfonilarilamine	Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide etc, în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare
Sulfonamide antimicrobiene	Sulfonamide antimicrobiene și alte sulfonilarilamine	Alte clase de antibiotice, după caz: beta-lactamine, chinolone, macrolide, aminoglicozide etc, în concordanță cu ghidurile de antibioterapie în vigoare

Paracetamol sau Metamizol (analgice-antipiretice)	Paracetamol, respectiv Metamizol sau alți derivați pirazolonici (propifenazonă) și pirazolidinici (fenilbutazonă)	Analgezice centrale opioide/neopioide, Drotaverina (în dureri colicative); După anamneză detaliată se poate opta pentru antiinflamator nesteroidian neselectiv COX tolerat anterior sau coxib, sub supraveghere medicală
Inhibitorii de pompă de protoni	Inhibitorii de pompa de protoni, alți derivați imidazolici	Alte antisecretoare gastrice: antihistaminice H2
Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei - angioedem (oricând în cursul tratamentului)	Toți inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (riscul de angioedem nu poate fi exclus nici pentru BRA)	Alte clase de antihipertensive care nu inhibă sistemul renină-angiotensină conform ghidurilor în vigoare
Anestezice locale - istoric sugestiv reacție imediată de hipersensibilitate severă	Anestezicele locale până la realizarea unui bilanț alergologic corespunzător	Altă tehnică anestezică, cu aprecierea raportului risc/beneficiu
Anestezice locale - istoric de reacție adversă ușoară sau nesugestiv de alergie		Administrare controlată gradată de anestezic local de tip amidic începând cu 0,1 mL, după caz
Anestezie generală - fără documente medicale despre reacția adversă, eventuale teste alergologice sau substanțe administrate	Curare/Medicamente potent histamino-eliberatoare, Peniciline ca beta-lactamine, Coloranți vitali, latex, după caz	Altele, cu excepția celor de evitat (vezi comentariile din textul documentului)

Antiseptice topice Clorhexidina sau antiseptic neprețiat Iod povidona (Betadina)	Clorhexidina Produse cu povidona/ PVP	Alte antiseptice decât clorhexidina Alte antiseptice fără povidonă
Alte riscuri perianestezice de hipersensibilitate Latex-fructe cross- reactive Pește, insulina cu protamină Ou, soia la copilul mic	Latex Protamina Propofol	Mediu operator fără latex Altele, cu excepția celor nepermise (vezi comentariile din text)
Substanțe de contrast iodate - reacții adverse imediate severe de hipersensibilitate	Toate substanțele diagnostice de contrast iodate în general	TC fără mediu de contrast iodat, Alt tip de explorare imagistică
Substanțe de contrast iodate - reacții adverse cutanate ușoare/moderate	Substanța de contrast iodată incriminată	Altă substanță de contrast iodată cu osmolaritate scăzută, non-ionică, și cu premedicație, sau Alt tip de explorare imagistică
Substanțe paramagnetice de contrast cu gadolinu - reacții adverse imediate severe de hipersensibilitate	Medii de contrast cu gadolinu (liniare sau macrociclice)	Rezonanță magnetică fără mediu de contrast cu gadolinu, sau Alt tip de explorare imagistică

*se va evita administrarea medicamentului/medicamentelor sugerate, incriminate de istoricul pacientului precum și medicamentele din aceeași clasă farmacologică conform contraindicațiilor din autorizațiile de punere pe piață

6. Sarcini de reflecție, probleme și exerciții aplicative

6.1 Întrebări de control și aprofundare

1. Definiția alergiei la medicamente.
2. Explicați patogenia RHS la medicamente.
3. Numiți formele clinice ale RHS la medicamente.
4. Numiți și interpretați investigațiile paraclinice utilizate pentru diagnosticul alergiei la medicamente.
5. Enumerați lista de diagnostic diferențial a alergiei la medicamente.
6. Numiți opțiunile de tratament în funcție de formele clinice.
7. Numiți opțiunile alternative de tratament în cazul HS la diferite grupe de medicamente.

6.2 Teste de evaluare a cunoștințelor

1. La pacienții care raportează antecedente RHS la penicilină mediată de IgE, când ar trebui să se ia în considerare evaluarea cu teste cutanate?

a. Atunci când pacienții se simt bine și nu au nevoie de tratament cu antibiotice

b. Doar atunci când pacienții raportează alergii multiple la antibiotice și nu mai are opțiuni de tratament

c. Numai atunci când penicilina este medicamentul de elecție și nu există alternative adecvate

d. Numai atunci când este disponibil un set complet de reactivi pentru testul cutanat

2. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate în ceea ce privește modul în care interacționează medicamentele cu sistemul imunitar pentru a provoca boli alergice?

a. Răspunsurile imune specifice medicamentelor depind de factorii gazdă și nu de structura chimică a medicamentului.

b. Medicamentele care provoacă activarea mastocitelor non-IgE mediată sunt asociate cu un fenotip clinic specific cu o memorie durabilă în timp.

c. Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente pot decurge numai prin mecanism mediat de IgE.

d. Reacțiile Gell-Coombs de tip 1 până la 3 sunt mediate exclusiv de anticorpi și nu necesită implicarea limfocitelor T helper.

3. Testul cel mai indicat pentru determinarea degranulării mastocitare este:

- a. histamina
- b. IL-5
- c. triptaza
- d. C-3
- e. C-4

4. Tratamentul de primă linie în anafilaxie:

- a. difenhidramina
- b. prednison
- c. combinație a difenhidraminei și prednison
- d. epinefrine
- e. cetirizina

5. De faza tardivă a reacției de hipersensibilitate imediată sunt responsabile:

- a. Neutrofilele
- b. Eozinofilele
- c. Mastocitele
- d. Limfocitele T helper
- e. Celulele dendritice

Anexa 1 Chestionar de evaluare a hipersensibilității la medicamente (adaptat după Demoly P, et al.) [39]

HIPERSENSIBILITATE LA MEDICAMENTE

MEDIC INVESTIGATOR:

Nume: _____
Adresă: _____

Centru: _____
Tel./Fax/E-mail: _____

Nr. Protocol: _____
Data protocol: _____

PACIENT:

Nume: _____ Data nașterii: _____ Vârsta: _____ ani Greutate: _____ kg Înălțime: _____ cm
Profesie: _____ Origine: _____ Sex: M F
Grupuri de risc: Personal medical Industrie farmaceutică Fermier Altele (precizați): _____

ACUZE/SIMPTEME CURENTE:

REAȚIA LA MEDICAMENTE:

(Pot fi bifați variante multiple; se subliniază varianta, dacă este necesar; cronologia poate fi caracterizată prin numerotare)

■ MANIFESTĂRI CUTANATE

- Exantem maculo-papuloso
 - Exantem maculos
 - Exantem urticarian
 - PEGA (Pustuloză exantematoasă generalizată acută)
 - Exantem eczematos
 - Eritem polimorf exodativ
 - Exantem bulos
 - Sdr. Stevens Johnson / TEN (M. Lyell)
 - Eritem fix medicamentos
 - Purpură → Nr. trombocite: _____
 - palpabilă necrotico-hemoragică
 - afectare viscerală concomitentă: _____
 - Dermatitis de contact Cruză locală Causă hematogenă _____
 - Urticarie vasculică
 - DOAR prurit
 - Angioedem/localizare: _____
 - Conjunctivită
 - Altele (precizați): _____
- Morfologie/localizare: _____

■ DETALIERE: Distribuție / Dinamică (1/2)

DATA REACȚIEI:

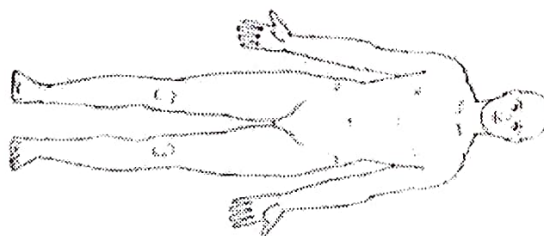
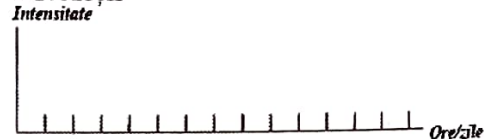
■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- _____
- _____
- _____
- _____

■ COFACTORI

- Infecții virale: Sindrom pseudogripal Altele _____
- Febră
- Suspiciune de fotosensibilitate: Da Nu Necunoscut
- Stres
- Efort fizic
- Altele (precizați): _____

■ EVOLUȚIE



■ MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE ȘI RESPIRATORII

- Greață / Vărsături
 - Diaree
 - Crampe abdominale
 - Tuse
 - Disfonie
 - Dispnee
 - Wheezing / Bronhoopatism
 - Rinită
 - Rinoree
 - Strănut
 - Obstrucție nazală
 - Altele (precizați): _____
- PEFR sau FEV1: _____
- Rinită
 - Rinoree
 - Strănut
 - Obstrucție nazală
 - Altele (precizați): _____
- SIMPTOME PSIHICE
- Frică / Atac de panică
 - Lepotimie
 - Parestezii/Hiperventilație
 - Vertij

generalizat

■ SIMPTOME ASOCIATE

- Afectare concomitentă: Hepatică Renală Altele (precizați): _____
- Febră: _____ °C
- Stare generală alterată
- Durere/Senzație de arsură Localizare: _____
- Edem Localizare: _____
- Artralgi/Mialgi Localizare: _____
- Limfadenopatie
- Altele (precizați): _____

■ SIMPTOME CARDIOVASCULARE

- Tahicardie AV: _____ /min
- Hipotensiune TA: _____ mmHg
- Colaps/Sincope
- Aritmie
- Altele (precizați): _____

■ AFECTARE CONCOMITENTĂ A ALTOR ORGANE (ex. neuropatie periferică, afectare pulmonară, citopenie etc.)

HIPERSENSIBILITATEA LA MEDICAMENT

Transpirații

Altele (precizap):

■ EVOLUȚIE CLINICĂ

■ Notap toate medicamentele administrate inaintea debutului reacției, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, remedii naturale și aditivi alimentari:

■ MEDICAMENTE SUSPECTATE:

Denumirea generică a medicamentului ± aditivi / Indicații:	Doza zilnică / Călea de administrare / Durata tratamentului:	Intervalul dintre momentul administrării și apariția reacției	Tratament anterior cu același medicament:
1. mg/d;; zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome
2. mg/d;; zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome
3. mg/d;; zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome
4. mg/d;; zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome
5. mg/d;; zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome
6. mg/d;; zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome

TRATAMENT ACTUAL:

Antihistaminice

Beta-blocante

Fără tratament

MANAGEMENTUL FARMACOTERAPEUTIC AL REACȚIEI:

Oprirea medicamentului suspect Nr. #

Antihistaminice local sistemic

Corticosteroidi local sistemic

Bronhodilatatoare local sistemic

Măsuri de reamscitare volemică Epinefrină (Adrenalină) Soluții coloidale

Înlocuire cu un substituent:

Tip/Nume:

Toleranță:

Alte/Confirm specificații:

Ajustarea dozei (medicamentul

Altele (precizap):

ANTECEDENTE PERSONALE:

1) AU FOST OBSERVATE SIMPTOME SIMILARE ÎN ABSENȚA ADMINISTRĂRII MEDICAMENTELOR SUSPECTATE? Da Nu Nu știu

2) ISTORIC MEDICAL:

Asten

Rinosinuzită cronică polipoasă

Fibroză chistică (Mucoviscidoză)

Diabet zaharat

Altele (precizap):

Boli autoimune (Sindrom Sjögren, Lupus, etc.)

Boli limfoproliferative (LLA, LLC, Hodgkin, etc.)

Intervenție chirurgicală disc intervertebral

Hepatice:

Urticarie pigmentosa / Mastocitoză sistemică

Urticarie cronică

HIV pozitiv

Renale:

3) AFECȚIUNI ALERGICE:

(ex.: polinoză, dermatită atopică, alergii alimentare, alergii la venimul de himenoptere, alergii la latex, etc.)

4) REACȚII LA MEDICAMENTE ÎN TIMPUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE ANTERIOARE:

Dentist Anestezie locală Anestezie generală (Nr. ...)

5) REACȚII POST-VACCINARE:

Difterie Altele:

Poliomielită Tetanos Rubeolă Rujeolă Hepatită B

Necrosat

ANTECEDENTE FAMILIALE (Alergii / Alergii medicamentoase):

OBSERVAȚII:

Compararea asemănarilor structurale R1 și R2 între antibioticele betalactamice.

Medicamentele care au structuri identice R1 sau R2 sunt listate ca R1 (celulă portocalie) sau R2 (celulă galbenă).

Dacă numai partea de inel sau de lanț lateral a structurii R1 este identică, aceasta este listată ca R1', respectiv R1''.

Medicamentele care au structuri similare R1 sau R2 sunt listate ca r1 sau r2.

Dacă numai inelul sau lanțul lateral al structurii R1 este similar, acesta este listat ca r1', respectiv, r1''.

Celulele goale nu implică similarități structurale R1 sau R2 [14, 16, 40].

Bibliografie

1. Demoly, P., et al., *International Consensus on drug allergy*. Allergy, 2014. **69**(4): p. 420-37.
2. Demoly, P. and D. Hillaire-Buys, *Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(3): p. 345-56, v.
3. Brockow, K., M. Arden-Jones, and M. Mockenhaupt, et al., *EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity*. Allergy, 2019. **74**: p. 14–27.
4. Schnyder B., e.a., *Mechanisms of Drug-Induced Allergy* Mayo Clin Proc 2009. **84**(3): p. 268-272.
5. Burks., A.W., S.T. Holgate, and e. al., *MIDDLETON'S ALLERGY Principles and Practice, Ninth Edition*. 2020: p. 1886.
6. Popescu, F. and Popescu Florin-Dan, *Discuții despre epidemiologia hipersensibilității medicamentoase*. Alergologia, 2018. **2** (1).
7. Demoly, P. and M. Castells, *Important questions in drug allergy and hypersensitivity: consensus papers from the 2018 AAAAI/WAO international drug allergy symposium*. World Allergy Organ J, 2018. **11**(1): p. 42.
8. Torres MJ, Celik G, and e.a. Whitaker P, *A EAACI Drug Allergy Interest Group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy: heterogeneity in practice*. Allergy, 2019. **74**: p. 1052-1062.
9. Workgroup, P.A.i.A.R., *Penicillin Allergy Testing Should Be Performed Routinely in Patients with Self-Reported Penicillin Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract., 2017: p. 5333-5334.
10. Botnaru, V. and V. Brocovschii, et al, *Elemente de imunologie*. 2020: p. 380.
11. Pichler, W.J., *Delayed drug hypersensitivity reactions*. Ann Intern Med, 2003. **139**(8): p. 683-93.
12. Bircher, A.J., *Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity*. Toxicology, 2005. **209**(2): p. 201-7.
13. Simons, F.E., et al., *International consensus on (ICON) anaphylaxis*. World Allergy Organ J, 2014. **7**(1): p. 9.

14. Romano, A., et al., *Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper*. Allergy, 2020. **75**(6): p. 1300-1315.
15. Sanchez-Borges, M., et al., *Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy*. World Allergy Organ J, 2013. **6**(1): p. 18.
16. Caruso, C., et al., *Beta-Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic*. J Asthma Allergy, 2021. **14**: p. 31-46.
17. Berghea, C.E., *Reacțiile de hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene*. Alergologia 2017. **1**(1).
18. Kowalski, M.L., et al., *Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Allergy, 2013. **68**(10): p. 1219-32.
19. Conaghan, P.G., *A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity*. Rheumatol Int, 2012. **32**(6): p. 1491-502.
20. Brian A. Baldo, N.H.P., *Drug Allergy. Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*. 2021.
21. Warrington, R., F. Silviu-Dan, and T. Wong, *Drug allergy*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2018. **14**(Suppl 2): p. 60.
22. Thomsen H.S., *Contrast media classification and terminology*. In: Thomsen HS, Webb JAW. *Contrast media safety issues and ESUR guidelines*. 2014: p. 3-11.
23. Brockow, K., et al., *Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. Allergy, 2013. **68**(6): p. 702-12.
24. Mayorga, C., et al., *In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. Allergy, 2016. **71**(8): p. 1103-34.
25. Blanca, M., et al., *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams*. Allergy 2009. **64**: p. 183-193.
26. Gelincik, A., et al., *Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in Coronavirus disease 19: An EAACI Position Paper*. Allergy, 2020. **75**(11): p. 2775-2793.

27. Torres, M.J., et al., *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy, 2003. **58**: p. 961-972.
28. Ariza, A., et al., *Advances and novel developments in drug hypersensitivity diagnosis*. Allergy, 2020. **75**(12): p. 3112-3123.
29. Garvey, L.H., et al., *An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions*. Allergy, 2019. **74**(10): p. 1872-1884.
30. SRAIC., *Recomandări pentru selecția medicamentelor care pot fi administrate fără evaluare alergologică de specialitate prealabilă la pacienții care relatează istoric de reacții adverse medicamentoase de hipersensibilitate*. Document SRAIC, 2020.
31. Brockow, K., A. Romano, and P. Demoly, *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy, 2002. **57**(1): p. 45-51.
32. Aberer, W., et al., *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy, 2003. **58**(9): p. 854-63.
33. Romano, A., et al., *Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(3 Suppl): p. S67-73.
34. Onitiu-Gherman, N., *Abordarea clinica practica a pacientului cu risc de reactive alergica perianestezica-perspectiva alergologului*. Alergologia, 2018. **anul II, nr 1**: p. 14-19.
35. Kowalski, M.L., et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*. Allergy 2011. **66**: p. 818-829.
36. Bologa, R., V. Cristea, and N. Gherman-Ionică, *Algoritmul de diagnostic al reacțiilor alergice de tip imediat la antibiotice*. Journal of Romanian Society of Alergology and Clinical Immunology 2011. **8**(1): p. 25-29.
37. Hagau, N., R. Bologa, and N. Gherman-Ionica, *Maximum nonreactive concentration of midazolam and ketamine for skin testing study in non-allergic healthy volunteers*. Anaesth Intensive Care, 2010. **38**(3): p. 513-8.

38. Petrișor, C., N. Gherman, and R. Bologa, et al., *Epidemiology of self-reported drug-induced immediate-type hypersensitivity reactions in the surgical population: a 5-year single-center survey in a Romanian allergeo-anaesthesia center*. Clujul Medical, 2013. **86**(4): p. 321-326.
39. Demoly, P., et al., *Drug hypersensitivity: questionnaire*. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy, 1999. **54**(9): p. 999-1003.
40. Zagursky, R.J. and M.E. Pichichero, *Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(1): p. 72-81 e1.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

Brocovschii, Victoria.

Hipersensibilitatea la medicamente: Recomandări metodice pentru studenți/
Victoria Brocovschii; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Instituția
Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» din
Republica Moldova, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Pneumologie
și Alergologie. – Chișinău : Print-Caro, 2024. – 64 p.: fig., tab.

Aut. indicat pe verso f. de tit. – Referințe bibliogr.: p. 60-63 (40 tit.). – [50] ex.

ISBN 978-9975-180-61-0.

CZU 615.2/.3(076.5)

B 84

Tipografia „PRINT-CARO”, mun. Chișinău, str. Columna, 170

