

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
VETERINARIJOS AKADEMIJA

Veterinarijos fakultetas

Mindaugas Jachimavičius

**X klinikose gydytų gyvūnų augintinių alergijos vaistams  
atvejų analizė**

**The analysis of pet allergies cases caused by drugs in X  
clinics**

Veterinarinės medicinos vientisųjų studijų  
MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Darbo vadovas: doc. dr. Gintaras Daunoras

Kaunas, 2015

**DARBAS ATLIKTAS NEUŽKREČIAMŲJŲ LIGŲ KATEDROJE  
PATVIRTINIMAS APIE ATLIKTO DARBO SAVARANKIŠKUMĄ**

Patvirtinu, kad įteikiamas magistro baigiamasis darbas „X klinikose gydytų gyvūnų augintinių alergijos vaistams atvejų analizė“:

1. yra atliktas mano paties;
2. nebuvo naudotas kitame universitete Lietuvoje ir užsienyje;
3. nenaudojau šaltinių, kurie nėra nurodyti darbe, ir pateikiu visą naudotos literatūros sąrašą.

2016-01-05  
(data)

(parašas)

Mindaugas Jachimavičius  
(autorius vardas, pavardė)

**PATVIRTINIMAS APIE ATSAKOMYBĘ UŽ LIETUVIŲ KALBOS TAISYKLINGUMĄ  
ATLIKTAME DARBE**

Patvirtinu lietuvių kalbos taisyklingumą atliktame darbe.

2016-01-05  
(data)

(parašas)

Mindaugas Jachimavičius  
(autorius vardas, pavardė)

**MAGISTRO BAIGIAMOJO DARBO VADOVO IŠVADA DĖL DARBO GYNIMO**

Darbas atitinka keliamus reikalavimus, ir recenzavus, gali būti teikiamas ginti.

2016-01-11  
(data)

(parašas)

Dr. Gintaras Daunoras  
(darbo vadovo vardas, pavardė)

**MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS APROBUOTAS KATEDROJE**

(aprobacijos data)

(parašas)

Dr. Audrius Kučinskas  
(katedros (klinikos) vedėjo (-os)  
vardas, pavardė)

**Magistro baigiamojo darbo recenzentai**

- 1)
- 2)

(vardas, pavardė)

(parašai)

**Magistro baigiamųjų darbų gynimo komisijos įvertinimas:**

(data)

(parašas)

(gynimo komisijos sekretorės (-iaus) vardas,  
pavardė)

# TURINYS

SANTRAUKA .....	4
SUMMARY .....	5
SANTRUMPOS .....	6
ĮVADAS .....	7
Darbo tikslas .....	8
Darbo uždaviniai .....	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	9
1.1 . Nepalankių reakcijų į vaistus apžvalga.....	9
1.2 . I – ojo tipo padidinto jautrumo (anafilaksinės) reakcijos mechanizmas .....	9
1.3 . II – ojo tipo padidinto jautrumo reakcijos mechanizmas.....	11
1.4 . III – ojo tipo alerginės reakcijos mechanizmas .....	12
1.5 . IV – ojo tipo alerginės reakcijos mechanizmas .....	14
1.6 . Alergija vaistams .....	15
2. TYRIMO MEDŽIAGOS IR METODAI .....	24
2.1 . Tyrimo laikas ir vieta.....	24
2.2 . Tyrimo objektas .....	24
2.3 . Tyrimo metodai .....	24
2.4 . Statistinė duomenų analizė .....	24
2.5 . Atrinktų pacientų trumpas aprašymas .....	24
3. REZULTATAI.....	28
3.1. Klinikinių duomenų įvertinimas.....	28
4. REZULTATŲ APTARIMAS .....	32
5. IŠVADOS .....	34
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	35

# SANTRAUKA

X klinikose gydytų gyvūnų augintinių alergijos vaistams atvejų analizė

Mindaugas Jachimavičius

Magistro baigiamasis darbas

Magistro baigiamasis darbas susideda iš įvado, literatūros apžvalgos, tyrimų metodų, rezultatų, rezultatų aptarimo, išvadų bei naudotos literatūros sąrašo, apimtis – 35 psl., gauti duomenys pavaizduoti 7 grafikuose, panaudoti 22 literatūros šaltiniai. Pagrindinis darbo tikslas yra remiantis anamneze bei klinikiniais tyrimais įvertinti ir išanalizuoti alergijas pasireiškusias dėl veterinarinių vaistų bei vakcinų panaudojimo veterinarinėje praktikoje dvejose veterinarijos klinikose 2014–2015 metų laikotarpiu.

Tyrimai buvo atlikti dvejose klinikose, kuriose per 2 metus buvo užregistruota 13 atvejų, kada diagnozuota alergija, kilusi dėl vaistinių preparatų ar vakcinų panaudojimo. Apie pacientus surinkta anamnezė, taip pat aprašyti klinikiniai požymiai.

Išsiaiškinta, kad alergija, sukelta vaistų, sergantys pacientai sudaro vos 0,1 proc. visų, per 2 metus, klinikoje apsilankusių pacientų. Remiantis tyrimų duomenimis nustatyta, kad dažniausiai pasitaikanti yra I-ojo tipo padidėjusio jautrumo reakcija. Taip pat išsiaiškinta, kad alergija net 54 proc atvejų kilo dėl vakcinų panaudojimo. Vyraujantys klinikiniai požymiai buvo snukio srities edema, kartu su odos sudirgimu, paraudimu bei niežuliu, kurie sudarė 38,5 proc. atvejų. Alerginės reakcijos sukeltų klinikinių požymių pasireiškimo laikas, 69 proc. atvejų, buvo nuo 10 iki 20 minučių. 61proc atvejų, gyvūnų amžius buvo nuo 1 iki 3 metų. Lytis šiuo atveju įtakos neturėjo, duomenys pasiskirstė tolygiai.

# SUMMARY

The analysis of pet allergies cases caused by drugs in X clinics

Mindaugas Jachimavičius

Master's Thesis

The master's thesis consists of 35 pages, the data was presented in 7 charts, 22 reference sources were used. The main goal of the study were to collect and analyse allergies caused by veterinary drugs and vaccines, based on anamnesis and clinical observation in two small animal clinics. The study were carried out in two Kaunas clinics during 2014–2015 when 13 cases of allergy were diagnosed as an adverse reaction using veterinary drugs or vaccines. Anamnesis was gathered from the owners and the symptoms were described.

It was found out that out of all patients that visited the clinics only 0.1 % had allergies caused by drugs. Based on the study data, the most common was the type I hypersensitivity. It was also found out that even 54 % cases of allergies were due to the use of vaccines. The most common symptoms were facial hyperaemia with the irritation of the skin and itching that make 38.4 % of cases. The time in which allergic reactions occurred in 69 % of cases was 10 to 20 minutes. In 61 % cases the age of the animals were 1 to 3 years. The animal sex didn't make any difference.

## SANTRUMPOS

CD4, CD8 – diferenciacijos antigenai,  
EchF – eozinofilų chemotaksio faktorius,  
Fc – limfocitų receptoriai,  
IgA – imunoglobulinas A,  
IgE – imunoglobulinas E,  
IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-31 – interleukinai,  
NchF – neutrofilų chemotaksio faktorius,  
PAF – trombocitų aktyvacijos faktorius  
PGE<sub>2</sub> – E<sub>2</sub> tipo prostaglandinas,  
TGF – transformuojantysis augimo veiksnys,  
TH0, TH1, TH2 – T ląstelės,  
TNF – navikų nekrozės veiksnys,  
C4, D4, E4, B4, LTC4 – leukotrienai,  
PGD<sub>2</sub> – D<sub>2</sub> tipo prostaglandinas,  
TAF – trombocitus aktyvuojantis faktorius,  
CD4T, CD8T – limfocitai,  
CIK – cirkuliuojantys imuniniai kompleksai,  
CR1 – eritrocitų membranos receptoriai.

## IVADAS

Pastaruoju metu alerginės ligos yra opus klausimas tiek veterinarinėje, tiek žmonių medicinoje ir yra nuodugnai tyrinėjami jų pasireiškimo mechanizmai, klinikiniai simptomai, predisponuojantys veiksniai. Tyrimai atliekami norint laiku diagnozuoti alerginius susirgimus, juos gydyti, parinkti tinkamus medikamentus ir imtis prevencijos priemonių, kad būtų užkirstas kelias šiai XXI amžiaus problemai.

Alergija yra nenormali, dažnai žalinga, organizmo imuninės sistemos reakcija į medžiagas ar veiksnius, kurie paprastai gerai toleruojami ir yra nepavojingi sveikatai. Laikotarpis, tarp alergeno patekimo į organizmą ir antikūnų susidarymo, vadinamas įsijautrinimo laikotarpiu. Kai organizme susidaro pakankamas kiekis antikūnų, o į organizmą patenka tas pats alergenas, įvyksta alerginė reakcija [1].

Alergija nekyla dėl vieno veiksnio, dažniausiai alerginės ligos yra kompleksinės, gali būti net kelių tipų vienu metu. Ligos klinikinių požymių pasireiškimo laikas taip pat labai varijuoja – gali pasireikšti tuoj pat, po alergeno patekimo, arba gali praeiti mėnesiai iki pirmųjų klinikinių požymių pradžios. Alergija pasireiškia dėl trijų pagrindinių priežasčių: imuninės sistemos sutrikimų, genetinio fono, aplinkos veiksnių. Svarbiausią įtaką alerginėms ligoms turi genetinė medžiaga [2].

Lietuvoje apie gyvūnų alergijas, ypač į vaistus, žinoma nedaug. Nors pastaraisiais metais, ypač šiltuoju metų laikotarpiu, dalį klinikų pacientų sudaro būtent alergija sergantys gyvūnai. Lietuvos klinikose alergijos dažniausiai nėra diferencijuojamos viena nuo kitos ir diagnozuojamos pagal klinikinius požymius bei anamnezę, o ypač sunku diagnozuoti alergijas kylančias dėl vaistų poveikio, kai jos pasireiškia ne iš karto po vaisto aplikacijos[3]. Dažniausiai pasitaikantys klinikiniai požymiai yra šie: oda gali pleiskanoti, niežėti, kailis tapti išblukęs, neblizgus, gali nuolat kartotis viduriavimas, virškinimo sutrikimai, nemalonus dujų susikaupimas, nemalonus kūno kvapas, traiškanojančios, raudonos akys, nešvarios, uždegimo apimtos ausys [4,11]. Pažeistas vietas gyvūnai kasosi, laižosi, kandžioja, taip greitai išsivysto antrinė bakterinė infekcija. Dėl to, kad visų alergijų rūšių klinikiniai simptomai yra panašūs, yra sunku diferencijuoti jas vieną nuo kitos. Norint nustatyti alergiją sukėlusį veiksnį, būtina gyvūno stebėseną, išsami anamnezė, sezoniškumo įtaka, tokiu būdu atrenkant apytikslį alergeną. Tačiau tiksliausia diagnozė nustatoma atliekant imunologinius tyrimus, kai iš kraujo serumo išskiriami IgE, pagal kurių kiekio padidėjimą kraujyje vertinamas alergijų pasireiškimas. Tik atlikus išsamius tyrimus ir nustačius kas tiksliai sukelia alergiją, galima imtis priemonių: skirti tinkamus preparatus, eliminuoti alergiją sukeltą veiksnį, o jei neįmanoma, tai bent sumažinti alergijos

pasireiškimo dažnį ir stiprumą, skiriant pastovų tinkamą gydymą. Kadangi gyvūnų nepalankių reakcijų į veterinarinis vaistus ir vakcinas klausimas Lietuvoje nėra pakankamai išanalizuotas, nutarta darbo keliose Kauno smulkiųjų gyvūnų klinikose metu stebėti gydomus gyvūnus, rinkti duomenis apie pasireiškusias ar galimai pasireiškusias reakcijas į veterinarinis vaistus ir vakcinas ir duomenis apibendrinti magistro darbe.

**Darbo tikslas:**

remiantis anamnezės bei klinikinių tyrimų duomenimis įvertinti ir išanalizuoti alergijas pasireiškiančias dėl veterinarinių vaistų, vakcinų panaudojimo veterinarinėje praktikoje dvejose Kauno smulkiųjų gyvūnų klinikose 2014–2015 metais.

**Darbo uždaviniai:**

1. surinkti ir išanalizuoti lietuvių ir užsienio autorių mokslinių publikacijų duomenis apie pasireiškiančias gyvūnų augintinių alergines šalutines reakcijas į veterinarinis vaistus ir vakcinas;
2. nustatyti dėl kurių preparatų naudojimo dažniausiai išsivysto alerginė reakcija gyvūnams augintiniams;
3. nustatyti, kurioms naminių gyvūnų rūšims dažniausiai pasireiškia alergija nuo vaistų;
4. nustatyti, kokie klinikiniai simptomai vyrauja vaistų sukeltų alerginių reakcijų metu;
5. išsiaiškinti, vaistų sukeltos alergijos diferencinės diagnostikos principus;
6. nustatyti alergijų, kylančių dėl vaistų, pasireiškimo dažnumą.



# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Nepalankių reakcijų į vaistus apžvalga

Remiantis Europos vaistų agentūros duomenimis, per 2013 metus, pranešta apie 8 166 vaistų sukeltas nepalankias reakcijas žmonėms bei gyvūnams. 7 796 atvejai buvo nustatyti gyvūnams ir 370 vaistų sukeltų nepalankių reakcijų-žmonėms. Duomenys beveik nesiskiria, ir yra tokie pat dideli, kaip ir 2012 metais. Net 86 proc. praneštų atvejų sudaro kompanijos gyvūnams-šunims ir katėms pasireiškusios nepalankios reakcijos vaistams. 13 proc. sudaro kitiems gyvūnams pasireiškusios nepalankios reakcijos [15].

Šie duomenys surinkti remiantis Europos Sąjungoje veikiančia elektronine pranešimų sistema-EudraVigilance Veterinary (EVVet), veikiančią nuo 2005 metų. Per šį laikotarpį gauta beveik 111 000 pranešimų apie vaistų sukeltas nepalankias reakcijas. Iš jų 69 000 užregistruota Europos Sąjungos teritorijoje ir 42 000 už jos ribų [15].

Dažniausiai minimos medžiagos, dėl kurių kyla nepalankios reakcijos yra šios: amitrazas, fipronilis, gyvi miksuma virusai, įeinantys į triušių Novibac Myxo-RDH vakciną, indoksakarbais, deksmedetomidinas, šunų herpes virusų antigenas, įeinantis į Eurican Herpes 205 vakciną, selamektinas, imidokarbais, ivermektinas, neostigmino metilsulfatas, metronidazolas, β-laktaminiai antibiotikai.

Remiantis šiais duomenimis, galima teigti, kad mūsų nagrinėjama tema yra aktuali šiuo laikotarpiu, ir sekant vaistų sukeltų nepalankių reakcijų dažnėjimo tendenciją, galima teigti, kad tema išliks aktuali artimiausiu metu.

## 1.2. I – ojo tipo padidinto jautrumo (anafilaksinės) reakcijos mechanizmas

I-ojo tipo padidėjusio jautrumo reakciją sukelia susijusi su IgE atopinė anafilaksinė atsakomoji uždegiminė reakcija į svetimus antigenus. Perdėtas organizmo IgE gaminimas vadinamas atopija, o gyvūnai, kuriuose tai vyksta-atopiškais. Antigenas (alergenai) patenka į organizmą, aktyvuoja CD4T ląsteles. TH2 sekretuoja IL10, IL3, IL4, IL5 ir paskatina putliųjų ląstelių proliferaciją bei aktyvina B ląsteles, kurios pakeičia sintezuojamą Ig izotopą. Pakartotinas antigeno (alergeno) patekimas į organizmą ir jo prisitvirtinimas prie IgE tarp dviejų molekulių paskatina bazofilų bei putliųjų ląstelių degranuliaciją bei uždegiminių mediatorių išskyrimą į audinius. Putliųjų ląstelių bei bazofilų mediatoriai yra šie:

a) pirminiai: histaminas, serotoninas (pagrindiniai). Chemotaksio medžiagos: neutrofilų chemotaksio faktorius (NchF) ir eozinofilų chemotaksio faktorius (EchF). Fermentai, kurie aktyvina komplemento sistemą, pažeidžia audinius (proteazė, chimazė, tripazė, mieloperoksidazė), proteoglikanai (heparinas);

b) antriniai: lipidiniai mediatoriai (prostaglandinas D<sub>2</sub>, leukotrienai C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>). Fosfolipidinis mediatorius-trombocitus aktyvuojantis faktorius (TAF, angl. PAF). Citokinai: TNF $\alpha$ , IT1, IL3, IL4, IL5, IL6, IL13 [2].

Putliųjų ląstelių ir bazofilų granuliu swardymas ir jų turinio patekimas į audinius sukelia I-ojo tipo reakcijai būdingus klinikinius simptomus, kurie apima šias organizmo sistemas:

1. virškinamo sistema: padidėja skysčių sekrecija (histaminas, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>) ir žarnyno peristaltika (histaminas, PAF, PGD<sub>2</sub>), todėl kyla vėmimas ir (arba) viduriavimas.

2. kvėpavimo sistema: sumažėja kvėpavimo takų (bronchų) spindis (histaminas, PAF, PGD<sub>2</sub>), padidėja gleivių sekrecija (histaminas, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>), todėl užkemšami kvėpavimo takai, gleivės patenka į nosies ertmę. Taip sukeliamas čiaudulys, kosulys, dusulys.

3. kraujotakos sistema: kyla kraujo spaudimas, padidėja kraujagyslių pralaidumas (histaminas, PAF, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, proteazė). Padidėjęs skysčių kiekis audiniuose sukelia didesnę limfos tėkmę į limfinius mazgus, daugėja baltymų bei uždegiminių ląstelių audiniuose (citokinai, PAF, EochF, NchF), didėja efektorinis atsakas audiniuose [5, 22].

Yra trys I tipo padidinto jautrumo reakcijos eigos formos:

1. ankstyva-labai greita. Kyla per 1-5 min, sukelia histaminas, heparinas.  
2. vėlyvesnė-kyla per 15-45 min. Sukelia prostaglandinai, leukotrienai.  
3. vėlyvoji arba uždegiminė-sukelia NachF, EchF, citokinai. Prasideda audinių infiltracija uždegiminėmis ląstelėmis. Galimos dvi formos: uždelsta reakcija-kai aktyvioji stadija pasireiškia po 3-5val., iki 24val; dvejų etapų reakcija-kai pirmoji (aktyvioji) stadija pasireiškia po 4-8 val., o antroji, be papildomo kontakto su antigenu, pasireiškia po kelių dienų [6, 22].

I-ojo tipo alerginės reakcijos gali būti anafilaksinės reakcijos bei atopinės reakcijos formų. Anafilaksinės reakcijos forma gali būti lokali (dilgėlinė) ir sisteminė (anafilaksinis šokas). Atopinės reakcijos forma, tai genetiškai determinuotas padidėjęs jautrumas įprastiems aplinkos antigenams. Tai genetiškai sąlygotas polinkis gaminti specifinius IgE klasės antikūnus vienam ar keliems antigenams [7, 21, 22].

Antigenas (alergenai) patekęs į organizmą aktyvuoja Th2, kurie išskiria IL10, IL3, IL4, IL5 ir paskatina putliųjų ląstelių proliferaciją bei aktyvina B ląsteles. B limfocitai sintetina IgE, kuris fiksuojasi putliųjų ląstelių ir bazofilų membranose prie Fc receptorių. Pakartotinai patekęs antigenas prisijungia prie IgE Fab fragmentų. Putliosios ląstelės ir bazofilų aktyvinami tik tada, kai antigenas kryžmiškai sujungia ne mažiau kaip dvi IgE molekules. Jungties tarp IgE–Fab fragmentų sudarymas yra aktyvinimo signalas, kuris sukelia šioms ląstelėms degranuliaciją, mediatorių ir citokinų išskyrimą[22].

### **1.3. II – ojo tipo padidinto jautrumo reakcijos mechanizmas**

II-ojo tipo padidinto jautrumo reakciją sukelia IgG ir IgM izotopų antikūnai. Jie būna nukreipti prieš fiksuotus, ląstelių paviršiuje esančius antigenus. Galimi Ig poveikio variantai:

- a) antikūnai gali būti nukreipti prieš ląstelių paviršiaus struktūras, tokiu būdu padarydami ląsteles jautresnes fagocitozei ar lizei (citotoksinis poveikis) arba sukeliant jos disfunkciją.
- b) reaguodami su audinių komponentais, antikūnai gali suformuoti audiniuose imuninius kompleksus ir sukelti uždegimą.
- c) antikūnai gali inaktyvinti biologiškai aktyvias makromolekules, taip sukeliant tam tikrą ląstelių disfunkciją.

II-ojo tipo alerginės reakcijos pasireiškia dviem citotoksiškumo mechanizmais-nuo antikūnų priklausantis ląstelių citotoksiškumas (ADCC) ir nuo komplemento priklausantis ląstelių citotoksiškumas (CDC) [21,22].

1. Nuo antikūnų priklausantis ląstelių citotoksiškumas: antikūnais padengtos ląstelės sunaikinamos IgG Fc sričiai prisijungus prie makrofagų, monocitų, eozinofilų, neutrofilų membranų, NK ląstelių, kurios išskiria biologiškai aktyvias medžiagas ir tokios ląstelės lizuojamos arba fagocituojamos.

2. Nuo komplemento priklausantis ląstelių citotoksiškumas: IgG, IgM Fab fragmentu prisijungę prie ląstelės paviršiaus antigenų, Fc sritimi aktyvina komplementą. Jo aktyvūs komponentai (C3b) gali ją obsinizuoti, lizuoti (C5b–C9) arba pažeisti, sukeliant uždegimą (C5a, C4a, C3a) [2,5].

Eritrocitų paviršiuje esantys antigenai susijungę su antikūnais gali sukelti agliutinaciją, hemolizę, stimuliuoti opsonizaciją arba fagocitozę (hemolizinė anemija). Dažniausiai pasitaikančios II-ojo tipo alerginės reakcijos yra hemolizinė anemija, dėl vaistų (penicilino, salicilo rūgšties,

sulfonamidų) adsorbcijos ant eritrocitų paviršiaus, hemolizinė anemija dėl bakterijų ir virusų adsorbcijos ant eritrocitų paviršiaus, naujagimių eritrocitų hemolizė [11].

#### **1.4. III – ojo tipo alerginės reakcijos mechanizmas**

III-ojo tipo alergines reakcijas sukelia antigeno bei antikūno kompleksai audiniuose, kurie aktyvuoja komplemento sistemą, sukelia uždegimą bei audinių pažeidimus. Šioje reakcijoje antigenas yra tirpus ir cirkuliuoja kraujyje arba intersticiniame skystyje. Antigenas ir antikūnas jungiasi kraujyje ir formuoja cirkuliuojančius imuninius kompleksus (CIK). Antigenai skiriami į dvi rūšis: endogeniniai (branduolio elementai, DNR, imunoglobulinai, navikų antigenai) ir egzogeniniai (virusų, bakterijų, parazitų, grybelių ir vaistų). Skiriamos dvi III-ojo tipo alerginės reakcijos formos: vietinė ir bendra. Vietinė pasireiškia tada, kai imuniniai antigeno ir antikūno kompleksai susidaro audiniuose, bendra forma pasireiškia tada, kai didelis kiekis antigeno patenka į imunizuoto gyvūno kraują. IgG ir antigenai suformuoja kompleksus, kurie nusėda ant kraujagyslių sienelių ir paskatina uždegimines reakcijas bei endotelio pažeidimus [2].

Antigeno ir antikūno kompleksų kiekio padidėjimas audiniuose sukelia Artiuso fenomeną. Šis fenomenas pasireiškia tik ten, kur po oda suleidžiamas didelis kiekis antigeno. Būtina reakcijos sąlyga-antikūnų buvimas injekcijos vietoje. Artiuso fenomenas pasireiškia kraujosruvomis, paraudimu, patinimu. Antikūno ir antigeno nusėdimo vietoje uždegiminės ląstelės išskiria šias medžiagas: lizuojančius fermentus, aktyvius deguonies radikalus, azoto oksidą, citokinus ir metabolitus [2, 6].

Artiuso fenomeno reakcijos mechanizmai:

- a) antigeno ir antikūno imuninis kompleksas aktyvina makrofagus, kurie išskiria IL1, TNF ir aktyvina neutrofilų emigraciją į audinius, jų degranuliaciją, proteazių ir oksidantų išskyrimą, arba tiesiogiai azoto oksido išskyrimą ir audinių pažeidimus.
- b) antigeno ir antikūno imuninis kompleksas fagocituojamas neutrofilų. Aplinkiniuose audiniuose kaupiasi neutrofilai, vyksta jų degranuliacija, proteazių ir oksidantų išskyrimas bei audinių pažeidimai.
- c) antigeno ir antikūno imuninis kompleksas aktyvina komplementą klasikiniu keliu. Atskilęs C5a pritraukia neutrofilus (neutrofilų chemotaksis). Kaupimosi vietose neutrofilai degranuliuojasi, išsiskiria oksidantai ir proteazės, atsiranda audinių pažeidimai.
- d) antigeno ir antikūno imuninis kompleksas paskatina putliųjų ląstelių pritraukimą, degranuliaciją, proteazių išsiskyrimą ir audinių pažeidimus [22].

Antigeno ir antikūno imuninių kompleksų kraujyje padaugėja tik tada, kai sergama įvairiomis infekcinėmis ligomis. Tuomet jie tampa pavojingi, nes kaupiasi kraujagyslių sienelėse, aktyvinama komplemento sistema, sukeliamas uždegimas ir pažeidžiami aplinkiniai audiniai. Tačiau tirpūs imuniniai kompleksai, suaktyvinus komplementą, paviršiuje atsiradusio C3b pagalba jungiasi prie CR1 eritrocitų membranos receptoriaus. Eritrocitai nuneša antigeno, antikūno ir C3b kompleksą į kepenis ir blužnį, kur makrofagai, nepažeisdami eritrocitų, pašalina imuninius kompleksus juos fagocituodami. C3b palaiko imuninius kompleksus tirpioje būklėje.

Esant III-ojo tipo generalizuotai alerginei reakcijai antigeno ir antikūno cirkuliuojantys kompleksai kaupiasi esant nedideliame antigeno pertekliui. Jie kaupiasi kraujagyslių sienelėse ir aktyvindami komplementą sukelia uždegimą. III-ojo tipo generalizuota alerginė reakcija apima šiuos etapus [5, 6]:

- a) didėja kraujagyslių pralaidumas dėl sąveikos su trombocitais ir serotonino išsiskyrimo. Aktyvinamas komplementas, degranuliuojasi bazofilai per C3a ir C5a, išsiskiria histaminas;
- b) kompleksai nusėda ant kraujagyslių sienelės;
- c) aktyvinamas komplementas ir didinamas kraujagyslių sienelių pralaidumas. Aktyvinamas neutrofilų ir monocitų chemotaksis (C5a, C5b-9) [9].

Antigeno ir antikūno susitelkimo vietose nusėdusios uždegiminės ląstelės išskiria lizosominius fermentus, aktyvius deguonies radikalus, azoto oksidą, arachidono rūgšties metabolitus, citokinus, kurie palaiko uždegimą. Ardamos audinių struktūros, pažeidžiamos ląstelės. Priklausomai nuo antigeno ir antikūno komplekso susikaupimo vietos kyla glomerulonefritas, seruminė liga arba Artiuso sindromas. Yra trys glomerulonefrito tipai:

1. pirmo tipo atveju antigeno ir IgA kompleksai formuojasi poendotelinėje srityje, kurioje aktyvina kraujagyslių endotelio ląstelių proliferaciją.
2. antrojo tipo antigeno ir C3a kompleksai jau formuojasi inkstų kanalėlių membranoje ir čia sukelia pažeidimus.
3. trečiasis tipas yra pirmųjų dviejų variantas ir imuniniai kompleksai formuojasi tiek epitelinėje tiek endotelinėje membranos dalyje [9].

## 1.5. IV – ojo tipo alerginės reakcijos mechanizmas

IV-ojo tipo alergines reakcijas (lėtojo tipo alerginė reakcija) sukelia sensibilizuotų T limfocitų reakcija į antigeną, kai nedalyvauja antikūnai, taip pat lėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, kurias sukelia CD4T limfocitai (Th1), bei tiesioginės, CD8T limfocitų citotoksiškumo reakcijos. Th1 citokinai pritraukia makrofagus, bazofilus, kurie išskiria uždegiminius mediatorius ir taip sukelia audinių pažeidimus [9].

Labiausiai žinoma ir plačiai veterinarinėje praktikoje naudojama dirbtinai sukelta alerginė reakcija yra tuberkulinizacija. Kai tuberkulinas suleidžiamas normaliam, nesensibilizuotam gyvūnui į odą, jokios reakcijos nebūna. Jeigu organizmas jau buvo užkrėstas *Mycobacterium tuberculosis* (*M. bovis*, *M. avis*), injekcijos vietoje pasireiškia lėto tipo alerginė reakcija ir susidaro raudonas, lokalizuotas, sukietėjęs darinys. Labai stiprios reakcijos atveju gali susidaryti audinių destrukcija ir nekrozė. Histologiškai reakcijos vietoje matomi limfocitų ir makrofagų infiltratai. Neutrofilai pastebimi tik pirmosiomis reakcijos valandomis. IV tipo uždegiminė reakcija pasireiškia po 12–24 val., ir didžiausią piką pasiekia po 24–72 val. [5].

Kai organizmas užsikrečia *M. tuberculosis*, daugelį bakterijų fagocituoja makrofagai, suaktyvinama Th, paskatinama Th1 ir Th1 atminties proliferacija. Th1 ląstelės ilgą laiką išlaiko imunologinę atmintį *M. tuberculosis* antigenui. Kai tuberkulinas (antigenas) suleidžiamas į odą, jis atpažįstamas antigenus prezentuojančių ląstelių ir nunešamas į artimiausius limfinius mazgus. Čia antigenas pateikiamas Th1 atminties ląstelėms, kurios paskatina Th1 proliferaciją. Th1 atpažįsta antigeną injekcijos vietoje ir kaupiasi apie antigeno sankaupą ir išskiria citokinus: IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL1, IL2, chemokinus. Chemokinai pritraukia makrofagus, bazofilus ir putliąsias ląsteles. Jie paskatina jų degranuliaciją ir sukelia uždegimą. TNF sutraukia neutrofilus ir monocitus į injekcijos vietą ir juos aktyvina. Didėja kraujagyslių pralaidumas, aktyvinamos NK ląstelės. IFN $\gamma$  aktyvina makrofagus, NK ląsteles, T limfocitus, skatina B limfocitų diferenciaciją. IL1 yra uždegiminio atsako mikrobams, bei kitiems faktoriams sukėlėjas. IL2 skatina antigenui specifiskų T limfocitų proliferaciją, NK ląstelių ir B limfocitų proliferaciją. Jis veikia tas pačias ląsteles, kurias jį gamina-Th ir Tc [6].

Jei cheminės medžiagos (haptenuai) prisijungia prie odos proteinų, tokie junginiai gali būti atpažinti Langerhanso ląstelių ir nunešti į regioninius limfinius mazgus. Ten Th1 išskiria IFN $\gamma$  ir aktyvuoja Tc. Per 24 val. oda yra infiltruojama makrofagais ir limfocitais. Tc sunaikina visas pakitusias odos ląsteles. Dėl Tc poveikio odos paviršiuje susidaro odos pūslelės [10].

## 1.6. Alergija vaistams

Ne visada naudojant vaistus sulaukiamas tik teigiamas poveikis, nors gyvūnams alergija nuo vaistų kyla retai-16,8 % pacientų, arba tiesiog nėra pastebima ir nesureikšminama gyvūno savininkų, tuo pačiu ir nepranešama kompetentingoms institucijoms dėl nepalankaus vaisto poveikio ir šie duomenys nėra užregistruojami. Tačiau palaipsniui vaistams alergiškų pacientų skaičius didėja, dėl didėjančio pačių pacientų skaičiaus, dėl didėjančios vaistų pasiūlos bei dėl dažniau naudojamų vaistinių preparatų kombinacijų [11]. Svarbu skirti, kada vystosi alergija panaudotam vaistui, o kada tai yra šalutinis jo poveikis. Šalutinis vaistų poveikis yra dažniausiai nuspėjamas reiškinys, ir jį galima išskirti į dvi grupes: A tipą ir B tipą.

A tipo reakcijos:

Šio tipo reakcijos yra geriau žinomos pavadinimu „šalutinis vaisto poveikis“. Gaila, kol kas neįmanoma sukurti vaistų, kurie turėtų tik pageidaujamą poveikį, vaistai turi ir kitų, šalutinių reiškinių. Todėl dalis pacientų, kurie yra jautresni kitiems poveikiams, patiria vadinamąjį vaisto šalutinį arba nepageidaujamą poveikį. Šis vaisto poveikis yra nuspėjamas ir tikimybė jį patirti didėja didinant vaisto dozę. Veiksniai, darantys įtaką šioms reakcijoms atsirasti: amžius, inkstų ir kepenų gebėjimas suskaidyti vaistą, paciento kūno masė. A tipo reakcijų pavyzdžiai:

1. pernelyg stiprus atsakas į vaistą, pavyzdžiui, žemas kraujospūdis po kraujospūdį mažinančių vaistų naudojimo ar kraujavimas iš virškinimo trakto, skiriant kraują skystinančius vaistus.
2. nepageidaujamos reakcijos, pavyzdžiui, vidurių užkietėjimas, kai gydoma morfinu, arba viduriavimas, kai geriami antibiotikai.
3. žalingas vaisto poveikis inkstams dėl kelių, kartu vartojamų vaistų sąveikos, pavyzdžiui, kartu vartojant diuretikus ir tam tikrus, skausmą mažinančius vaistus, tokius kaip diklofenakas [17].

B tipo reakcijos:

Šios reakcijos yra nenuspėjamos. Jos atsiranda skyrus nedidelį vaisto kiekį, jos yra retesnės ir sunkesnės nei A tipo reakcijos. B tipo reakcijos yra klasifikuojamos taip:

a) idiosinkrazinės reakcijos. Šių reakcijų priežastis daugeliu atvejų yra nežinoma. Jos gali išsivystyti, jei pacientai turi įgimtą ar įgytą trūkumą fermentų, dalyvaujančių skaldant vaistą organizme.

b) nealerginis, padidėjęs jautrumas vaistui, dažniau vadinamas netoleravimu. Geriausiai žinomas pavyzdys yra nesteroidinių priešuždegiminių vaistų netoleravimas. Pacientams,

netoleruojantiems nesteroidinių priešūždegiminių vaistų, sugirdžius šių vaistų, pavyzdžiui, diklofenako ar ibuprofeno, atsiranda pūslės odoje arba sutrinka kvėpavimas.

c) alerginės reakcijos į vaistus.

Alergija vaistams sunku nuspėti, ji gali kilti panaudojus net nedidelį vaisto kiekį ir tik vieną kartą, juo labiau sunku diagnozuoti alerginius susirgimus dėl vaistų poveikio, nes jie gali kilti praėjus mėnesiams po panaudojimo. Tikslus vaistų sukeltos alergijos mechanizmas nėra išaiškintas, tačiau žinoma, kad patekęs antigenas gali sukelti visus keturis alergijų tipus:

1. I-ojo tipo alerginės reakcijos. Jų metu organizmas gamina antikūnus ir tai lemia stiprią reakciją į vaistus. Šios reakcijos dažniausiai išsivysto per kelias minutes, retai daugiau nei po valandos nuo vaisto suvartojimo. Būdingi šių reakcijų simptomai yra dilgėlinė, edema, užburkusi nosis, sloga, paraudusios akys, spazminis pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Anafilaksija-sunkiausia alerginės reakcijos forma, kai pacientas gali prarasti sąmonę dėl sumažėjusio kraujospūdžio, pradėti dusti dėl ryklės tinimo ar smarkiai vemti.

2. II-ojo tipo alerginės reakcijos. Esant šioms reakcijoms organizmas taip pat gamina antikūnus prieš vaistus, tačiau kitokius nei per I-o tipo alergines reakcijas. Vaistas gali prisijungti prie tam tikrų ląstelių, pavyzdžiui, kraujo ar odos paviršiaus. Kai organizmas šias ląsteles ima atpažinti kaip svetimą, prasideda prieš jas imuninis atsakas, dėl to gali sumažėti trombocitų kiekis kraujyje, o tai lemia pablogėjusį kraujo krešėjimą, arba dėl epidermio ląstelių sumažėjimo odoje susiformuoja pūslės.

3. III-ojo tipo alerginės reakcijos. Per jas antikūnai prisijungia prie vaisto kraujo tėkmėje ir suformuoja kompleksus. Šie kompleksai gali nusėsti smulkiose inkstų, plaučių ir odos ląstelėse bei sukelti karščiavimą, sąnarių skausmą, inkstų problemas, kraujosruvas odoje.

4. IV-ojo tipo alerginės reakcijos, vadinamosios lėto tipo. Per jas susidaro tam tikros imuninės sistemos ląstelės, specifiskai nukreiptos prieš vaistą ir sukeliančios uždegimą. Šios reakcijos išsivysto lėčiau nei I-ojo, II-ojo ar III-ojo tipo reakcijos ir dažniausiai atsiranda po kelių dienų nuo vaisto vartojimo pradžios. Joms būdinga įvairios reakcijos odoje. Odos reakcijos dažniausiai nėra labai pavojingos, pavyzdžiui, egzema, bet gali pasireikšti ir sunkesnėmis formomis, pavyzdžiui, pūslinėmis ligomis [7].

Dauguma reakcijų į vaistus nėra labai pavojingos. Tačiau dalis šių reakcijų gali būti labai sunkios ir net pavojingos gyvybei. Sunkios reakcijos nebūtinai nurodo, jog yra alergija vaistui. Pavyzdžiui, skyrus nuskausminamuosius (nesteroidinius vaistus nuo uždegimo) nesunkios reakcijos yra kraujosruvos odoje, galinčios atsirasti dėl to, kad nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ne tik malšina



skausmą, bet veikia ir kraujo krešumą. Pavoingos reakcijos, naudojant šiuos vaistus, būtų kraujavimas iš skrandžio. Tačiau šios abi reakcijos nėra alergijos vaistui požymis [12].

Pavoingos alerginės reakcijos yra ūmios sisteminės alerginės reakcijos (anafilaksija). Per jas išsivysto dilgėlinė odoje, pykinimas, vėmimas, sunku kvėpuoti, gali sumažėti kraujospūdis. Šias reakcijas gali sukelti įvairūs vaistai, pavyzdžiui antimikrobiniai preparatai (penicilinai, potencijuoti sulfonamidai), hormonai, antiparazitiniai preparatai, taip pat dažnai alergijos kyla dėl vakcinų. Alergines reakcijas gali sukelti medžiagos įeinančios į ketguto siūlų sudėtį. Alergijos nuo vakcinų kyla dėl medžiagų naudojamų stabilizatoriuose (metilceliuliozė, karboksimetilceliuliozė). Vaistų sukeltos padidinto jautrumo reakcijos yra būdingesnės pacientams, linkusiems į atopiją arba, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškusi alerginė reakcija tam tikriems vaistams. Manoma, kad dauguma vaistų sukeltų odos išbėrimų įvyksta dėl fermentų pokyčių, dėl ko vaistai yra nepilnai detoksikuojami, kaupiasi metabolitai, kurie pririšami prie reaktyvių baltymų, ir šis susidaręs kompleksas sužadina imuninį atsaką. Daugumos vaistų molekulės yra per mažos, kad būtų atpažintos imuninės sistemos, bet jos gali prisijungti prie šeimininko organizmo baltymų ir veikti kaip haptentai, kurie sukelia antikūnų sintezę, bei sukelia vienokios ar kitokios formos bei stiprumo alerginę reakciją [12].

Trimetoprimas, cefalosporinai ir levamizolas dažniausiai sukelia daugiopą eritemą ir toksinę epidermio nekrolizę. Šunims, gydytiems levamizolu ir linkomicinu gali pasireikšti eksfoliacinis dermatitas. Sulfadiazino skyrimas dobermanų veislės šunims gali sukelti menkai apibrėžtus odos išbėrimus, taip pat akių, inkstų, sąnarių ir hematologinius pakitimus, bylojančius apie sisteminę vaskulitą. Vokiečių aviganiams, koli, vipetų veislės šunims, bei kitiems, kurie yra genetiškai jautrūs ivermektinui yra tikimybė pasireikšti traukuliams, priepuoliams, viduriavimui, vėmimui, kvėpavimo sutrikimui [8, 14].

Dažniausiai alergija vaistams pasireiškia odos alerginėmis reakcijomis, kurios sukelia įvairius pažeidimus, pradedant niežuliu ir dažnai baigiant mirtina toksine odos nekroze. Diagnozuoti yra sudėtinga, nes pažeidimai bei ligos simptomai labai panašūs į kitus, infekcinius, ar alerginius odos susirgimus. Norint nustatyti diagnozę būtina tiksli anamnezė, pilnas klinikinis, histopatologinis tyrimas, naudotų vaistų atsekamumas bei kiti diagnostiniai testai. Tiksliausiai diagnozė nustatoma išsiaiškinus antikūnų kiekius, taip pat atlikus ląstelinius, odos testus. Gydytas yra sudėtingas, naudojami imunosupresantai. Svarbiausia vengti vaisto, dėl kurio pasireiškė alergija, nes pakartotinas jo panaudojimas gali būti letalus. Dažniausiai odos alerginė reakcija dėl vaistų panaudojimo kyla nuo antibiotikų [7].

Didžiojoje Britanijoje įtartinų alergijų vaistams atvejų analizei naudojama sistema, kuri atvejus suskirsto pagal laipsnius („Tikėtinas“, „Galimas“, „Įvertinti neįmanoma“, arba „Mažai tikėtinas“), pagal jų svarbumą, turimi atvejai peržiūrimi ir analizuojami. 2007 m. Didžiojoje Britanijoje buvo gauti 35 000 pranešimai apie alergijas kilusias dėl vaistų poveikio. Tačiau šie duomenys nėra tikslūs, nes dažnai dėl klinikinių požymių įvairovės priimama neteisinga diagnozė. Vaistų sukelta alergija gali būti įvairių laipsnių-praeinanti savaime, sunkios formos ir net letali, pavyzdžiui toksinė odos nekrolizė, sunkus odos uždegimas, kuomet mirtingumas siekia 100 proc., tačiau kur kas dažniau alergija yra nepastebima, nediagnozuojama, ypač pas gyvūnus su tankiu kailiu [7].

Per pastarąjį pusę amžiaus taip ir nepavyko išsiaiškinti padidinto jautrumo reakcijų vaistams patogenezės. Todėl mokslininkai ir klinikinė praktika užsiimantys žmonės naudoja skirtingus terminus apibūdinti šias reakcijas: „su vaistu susiję“, kai, kaip manoma, vaistas yra patogenezės dalis, bet tiesioginė priežastis, susijusi su biologiniais žymenimis ar klinikiniais simptomais nėra nustatyta; „vaisto sukelta“, kai vaistas yra tiesiogiai susijęs su imunologiniais reiškiniais ir klinikiniais simptomais. Tačiau šie reiškiniai, tikimasi pranyks, nutraukus vaisto naudojimą; „vaisto sukelta“, kai vaistas yra tiesiogiai susijęs su imunologiniais reiškiniais ir klinikiniais simptomais, tačiau požymiai neišnyks, nepaisant naudoto vaisto nutraukimo [7, 13].

Yra keturios teorijos apibūdinančios vaistų sukeltą padidėjusio jautrumo reakcijas:

a) (pro-) haptenuų hipotezė: haptenuų ir prohaptenuų hipotezė yra paremta tuo, jog vaistai, kurių pačių molekulės yra per mažos sukelti imuninį atsaką, prikimba prie audinių baltymų (penicilinai). Tokiu būdu vaisto-baltymo kompleksas tampa imunogenišku. Haptenuai yra chemiškai reaktyvios, mažos molekulės, kurios suriša baltymus. Prohaptenuai yra vaistai, kurie yra inertiški, bet aktyvus tampa tik tada, kai pereina metabolinę bioaktyvaciją (sulfonamidai, paracetamolis). Haptenu-baltymo kompleksas yra prijungiamas prie APC ir dalyvaujant MHC pristatomas T ląstelėms. Tai sužadina uždegiminį imuninį atsaką ir paskatina T ląstelių proliferaciją. La Vergne mieste ištirti 34 šunys, kuriems pasireiškė padidinto jautrumo reakcija sulfonamidams. 50 proc. šunų kraujo serumų, kuriems pasireiškė alergija, rasta sulfonamidų dalių ir IgG antikūnų prieš sulfonamido molekules. Serume rasti antikūnai prieš vaistą koreliuoja su serume rastomis vaisto-baltymo dalimis. Tai pirmieji įrodymai veterinarinėje medicinoje, kurie patvirtina (pro-)haptenuų teoriją [7, 14, 15].

b) pavojaus teorija: pavojaus teorija išsivystė dėl to, kad kilo neatsakytų klausimų: kodėl sergama autoimuninėmis ligomis bei neoplazija? Kodėl imuninė sistema nereaguoja į daugelį svetimų antigenų iš išorės, sutinkamų kasdieniniame gyvenime? Kodėl imuninė sistema nereaguoja į žarnyne esančią mikroflorą? Pagrindinė idėja yra ta, kad imuninė sistema reaguoja ne tiesiogiai į „svetimą“, bet

į jo keliamus pavojus organizmui, tokius kaip oksidacinį stresą (tai procesas, kurio metu susidarę laisvieji radikalai atakuoja ląsteles ir sukelia dažnai negrįžtamus pakitimus) ar sukeliama uždegimą. Dauguma vaistų, kurie siejami su vaistų sukeliama alergijomis, sukelia ląstelių pažeidimus sukeldami oksidacinį stresą jose. Dėl to galima pagrįstai manyti, jog kai kurie vaistai ar jų reaktyvūs metabolitai galėtų skatinti „pavojaus signalus“. Bet kokių atveju, liga gydyta vaistu sukeliama alergija, būtų susijusi su tam tikrais sukeliama pavojaus signalais (patogeninių mikrobu molekulių gydant antimikrobiniais preparatais; pro-prostaglandinai uždegiminių ligų atvejais gydant priešuždegimiais vaistais). Išties, pavojaus signalai dažnai sutinkami uždegiminių procesų metu, kuomet didėja rizika formuoti viduląsteliniam vaisto-baltymo kompleksui, kurie, manoma, yra toksiški arba, imunogeniški, arba abu atvejai vienu metu [7, 14].

c) farmakologinės sąveikos koncepcija (angl. *PI – pharmacological interaction*) koncepcija perša idėją, kad pats vaistas gali tiesiogiai jungtis nekovalentiškais jungtimis su MHC ar T ląstelių receptoriais ar abiem ir taip skatinti imuninį atsaką. Ši teorija iškelta pastebėjus, kad tam tikrų pacientų, kurie alergiški tam tikriems vaistams, T ląstelės gali sukelti imuninį atsaką vaistams, be akivaizdaus vaistų metabolizmo ar susijungimo su baltymu. Šis fenomenas yra panašus į tai, kaip mikrobu superantigenai nespecifiškai aktyvuoja imuninę sistemą, tačiau PI koncepcijos atveju, panašu, kad yra tam tikra specifika, nes ne visos T ląstelės yra stimuliuojamos [7,14].

d) virusų reaktivacija: tai naujausia teorija, kuri teigia, kad yra ryšys tarp virusinių ligų ir vaistų alergijų. Pagrindinės virusinės infekcijos, tokios kaip Epstein-Barr virusai ar herpes virusai, gali padidinti imlumą nepalankioms vaistų reakcijoms pasireikšti. Antivirusinės T ląstelės gali būti įtrauktos stimuliuojant imuninį atsaką, kuris sukelia hiperjautrumą vaistams [7, 14].

Kaip atpažinti ir diagnozuoti vaistų sukeliama alergijas?

Anamnezė, paciento istorija ir klinikinė apžiūra yra labai svarbūs diagnozuojant šiuos susirgimus ir išvengiant klaidingos diagnozės. Veterinarinėje praktikoje paciento šeimininkas turėtų būti klausinėjamas apie anksčiau pasireiškusias nepalankias reakcijas vaistams, išanalizuota vaistų naudojimo istorija, taip pat šiuo metu naudojamus vaistus (įskaitant maisto papildus). Ypatingai svarbus yra laikotarpis nuo vaisto panaudojimo iki klinikinių požymių pasireiškimo. Vaistų sukelta alergija dažnai nepasireiškia iš karto, gali būti, kad tas pats vaistas naudojamas mėnesiais ir jokie požymiai iki tol nepasireiškė, tačiau kilus alergijai, būtina ir šiuos vaistus vertinti kaip galimą alergijos sukėlėją. Klientas taip pat turėtų būti klausinėjamas, kokie vaistai galėjo būti naudojami pakartotinai, nes panaudojus pirmą kartą, organizmas sensibilizuojasi ir panaudojus pakartotinai vaistą įvyksta labai

greita alerginė reakcija. Svarbu atliekant klinikinę apžiūrą atidžiai apžiūrėti odą bei gleivines, nes klinikiniai simptomai yra labai panašūs į kitas odos ligas ir dažnai neteisingai diagnozuojama. Norint tiksliai diagnozuoti alergijas nuo vaistų, būtina atlikti pilna kraujo tyrimą [12, 17].

Daugeliu vaistų sukeltos alergijos atvejų kraujo laboratoriniai tyrimai nebus pakitę. Tačiau šis tyrimas bus naudingas, kai vaistų sukelta alergija bus susijusi su hemolizine anemija, trombocitopenija, nefritu ar kepenų pažeidimais. Eozinofilija yra dažniausias nukrypimas esant vaistų sukeltai alergijai. Esant I hiperjautrumo reakcijai, IgE koncentracija kraujo serume būna padidėjusi. Hipoproteinemija gali pasireikšti dėl pažeidimų atsiradusių odoje ir odos nykimo [7].

Histopatologiniai mėginiai imami tuomet, kai alerginė reakcija apima organus (kaulų čiulpus histologija dėl kraujo diskrazijos, odos biopsija dėl odoje pasireiškusių alergijos). Šis tyrimas ypatingai svarbus alergijai pasireiškus odoje. Jei yra skirtingų stadijų pažeidimai (eritema, pustulė, šašai, opelės), o finansavimas yra ribotas, svarbu išsiaiškinti diagnozę, kol neatsirado daugiau pažeidimų. Idealiausia, kai imami keli mėginiai iš skirtingai pažeistų vietų, taip pat skirtingo laipsnio pažeidimų vietose ir, taip pat, sveikoje odoje, šalia pažeistos odos. Kadangi vaistų sukelta alergija gali pasireikšti įvairiomis formomis, todėl histopatologiniai mėginiai padeda atmesti dėl tikrų priežasčių kilusius odos pažeidimus [7, 18].

Įtariant alergiją vaistams, paprasčiausias būdas išsiaiškinti ar diagnozė teisinga, yra nutraukti vaisto naudojimą. Jei vaistai naudojami kelių rūšių vienu metu, rekomenduojama nutraukti visų vaistų naudojimą. Dingus klinikiams požymiams vaistai pradami duoti iš naujo, tačiau paeiliui, tokiu būdu išsiaiškinant, kuriam vaistui gyvūnas yra alergiškas ir taip nutraukiant jo naudojimą ir pakeičiant kitu. Tačiau šis metodas gali būti taikomas tik tada, kai naudojami vaistai pacientui nėra gyvybiškai svarbūs. Tačiau pavojus slypi ir pakartotinai duodant gyvūnui vaistą, kuriuo jis buvo sensibilizuotas, nes gali būti sukeltas anafilaksinis šokas, kuris yra pavojingas gyvybei. Šias, vaisto provokacijos reakcijas, galima naudoti tik esant būtinybei, norint išsiaiškinti, kad būtent vaistas sukėlė tam tikrus simptomus, ar kuris vaistas iš naudojamų sukelia alergiją. Šias reakcijas galima atlikti tik veterinarijos klinikoje su patikimu personalu ir gaivinimui paruošta įranga. Vaistas skiriamas intervalais, pradedant labai mažomis dozėmis, kas 30–60 min. Ši reakcija kontraindikuotina pacientams, kuriems jau anksčiau yra pasireiškęs anafilaksinis šokas [7, 16].

Odos testai (odos dūrio, odos lopo, įodiniai) dažnai atliekami žmonėms, norint nustatyti įvairaus tipo alerginius atsakus sensibilizuotuose pacientuose. Šiuos metodus galima taikyti ir veterinarinėje medicinoje, tačiau klinikinėje praktikoje jie retai taikomi. Odos dūrio testas atliekamas užlašinus skysčio su vaistu lašą ant odos ir pradūrus specialiomis, 1 mm ilgio adatėlėmis, vertinama po 72 val.

Įodiniai testai atliekami įleidžiant praskiestą vaistą į odą. Gali būti naudojamos kelios įodinės injekcijos su skirtingų koncentracijų vaistais, vertinama po 72 val. Kaip nepalanki testo reakcija, gali pasireikšti anafilaksinis šokas. Odos lopo testas atliekamas užklijavus ant odos pleistrą su tam tikros koncentracijos vaistu. Reakcija vertinama praėjus 24 val., vėliau pakartotinai vertinama po 3, 4, kartais po 7 dienų. Odos dūrio ir įodiniai testai naudojami I-ojo tipo alerginėms reakcijoms diagnozuoti. Odos lopo testai ir vėlyvas įodinių mėginių vertinimas naudojami IV-ojo tipo alerginėms reakcijoms diagnozuoti. Bet kuri iš šių reakcijų gali būti klaidingai neigiama, nes mėginiams naudojami vaistai, o pacientui alergija gali kilti dėl vaistų metabolitų arba vaisto-baltymo haptenu. Šie testai dažniau naudojami, kai yra stiprus įtarimas dėl vaisto sukeltos alergijos, arba esant duomenų apie anksčiau pasireiškusią alergiją dėl vaistų poveikio [14, 16].

Antikūnų testas I-ojo tipo padidinto jautrumo reakcijose parodo IgE koncentracijos padidėjimą. Tačiau ši reakcija nėra specifiška, kuomet reakcija liečia vaistų sukeltas alergijas. Kai kurios laboratorijos turi specialias matavimo talpas su koncentruotais, specifiskais vaistų sukeltoms alergijoms, IgE antikūnais, vaistų sukeltoms alergijoms nustatyti, tačiau šie testai gali duoti klaidingai teigiamus rezultatus dėl techninių artefaktų tokių kaip nespecifiškas sukibimas ar kryžminė reaktyvacija [16].

Bazofilų aktyvacijos testas atliekamas *in vitro*, kurio metu išmatuojamas bazofilų pajėgumas išlaisvinti histaminą, ar padidinti aktyvumo žymenis, tokius kaip CD63 ir CD203c, antigeno patekimo metu, paties vaisto ar jo metabolitų, vaitų sukulto hiperjautrumo atvejais. Šis tyrimas galėtų būti naudingas, tačiau kol kas veterinarinėje praktikoje nenaudojamas [16].

Prieš vaistus nukreiptas IgG antikūnas aptiktas ne kartą esant vaistų sukeltoms alergijoms tiek žmonių tiek veterinarinėje medicinoje. Autoantikūnai prieš specifinius audinius (kepenis, trombocitus, neutrofilus) taip pat buvo nustatyti esant vaistų sukeltai hiperjautrumo reakcijai, tiek žmonių tiek veterinarinėje medicinoje. Iki šiol nėra daug įrodymų, jog antikūnai specifiskai nukreipti prieš odos baltymus, esant odos pažeidimams, susidaro dėl vaistų alergijos [16].

Antikūnai, kurie randami pas pacientus turinčius alergijas vaistams, nukreipti prieš vaistus ar audinius, taip pat gali būti randami ir pas tuos pacientus, kurie normaliai toleruoja vaistus. Dėl to yra sudėtinga laikyti juos daugiau nei diagnostiniais biologiniais žymenimis. Tačiau kai kurie iš šių antikūnų sietini su vaistų sukeltos alergijos prognozėmis arba pasireiškusiais klinikiniais požymiais. Stengiantis ieškoti šių antikūnų sistemingiau, ateityje gali padėti mokslininkams charakterizuoti jų potencialias klininkines ir diagnostines reikšmes [7].

Limfocitų transformacijos testas naudojamas įvertinti atidėtai, vaistų sukeltai, hiperjautrumo reakcijai, nes labiau tikėtina, kad T ląstelės bus įtrauktos į šias reakcijas. Tai leidžia išmatuoti *ex vivo* T ląstelių proliferaciją, kaip atsaką į specifinius vaisto antigenus. Limfocitai išgaunami iš paciento kraujo ir kultivuojami su alergija keliančiu vaistu. Proliferacinis atsakas gali būti išmatuojamas naudojant radioaktyvų timidiną. Šis testas veterinarinėje medicinoje yra retai naudojamas, tačiau žmonių medicinoje tampa vis populiariesnis [16].

Siekiant suprasti vaistų sukeltų alergijų priežastis, tiek žmonių, tiek veterinarinėje medicinoje, naudojami algoritmai. Jie apima keletą veiksnių, tokių kaip laiko santykiai, anominė pusė, prieš tai buvusios alerginės reakcijos vaistams, alergijų pasireiškusių nuo vaistų tipai, vaistų su kitais vaistais sąveiką, vaisto dozavimą. Kiekvienas faktorius turi tam tikrą kiekį taškų. Šie taškai yra sudedami ir gautas rezultatas yra palyginamas su skalėje nurodytais rezultatais, pagal tai galima nuspėti vaistų sukeltas alergines reakcijas. Kadangi vaistų sukeltos alergijos yra sunkiai diagnozuojamos, yra pradėtos kurti kompiuterinės programos, kurios remiasi šiais algoritmais ir taip padeda nustatyti šiuos susirgimus [17].

Dauguma alergijų kilusių dėl vaistų poveikio, pavojaus gyvybei nesukelia ir nereikalauja specialaus gydymo, užtenka nutraukti naudotą vaistą, arba skirti simptominį gydymą. Atvejais, kuomet vaistų sukelta alergija sukelia sunkius susirgimus, gydymas skiriamas pagal klinikinius požymius arba patologinius pakitimus. Dažnai taikoma palaikomoji terapija, ypač atvejais, kuomet yra didelis skysčių netekimas, kaip, pavyzdžiui, esant odos išopėjimams dideliame plote. Taip pat naudojami intraveniniai tirpalai, siekiant palaikyti onkotinį slėgį, esant dideliame baltymų netekimui. Sunkiais atvejais, kuomet oda yra išopėjusi, prasidėjęs odos uždegimas, yra sukliamas stiprus skausmas, todėl būtina naudoti analgezines medžiagas, tuo pačiu ir antibiotikus. Priklausomai nuo sisteminių klinikinių požymių, sukeltų alerginės reakcijos dėl vaistų, gali būti naudojamos papildomos gydymo priemonės (kraujo perpylimas esant imuninės sistemos paskatintai hemolizinei anemijai; S-adenosil metioninas esant hepatotoksiškumui) [17, 18].

Antihistamininiai preparatai naudojami esant I-ojo tipo alerginėms reakcijoms, nes jų metu klinikiniai simptomai pasireiškia dėl didelio kiekio uždegiminių mediatorių išskyrimo. Įdomu tai, jog literatūroje yra aprašyta žmonių atvejų, kuomet histamino H1 ir H2 receptorių antagonistai naudojami kartu, veikia geriau nei tik H1 receptorių antagonistas. Antihistamininiai preparatai taip pat malšina niežulį, kuris kartais kyla esant vaistų sukeltai alergijai [7].

Gliukokortikoidų naudojimas esant alerginėms reakcijoms yra kontraversiškas. Dozuojant taip, kad veiktų imunosupresyškai (2–4 mg/kg prednizolono per dieną), yra tikimasi, kad vaistas duos didelį

efektą abejojose-humoralinėje ir ląstelinėje imuninėje sistemoje. Gliukokortikoidų naudojimas kartais yra būtinas norint suvaldyti ligą, kol nutraukus alergiją sukėlusį vaistą, ims dingti klinikiniai požymiai. Esant pūslėms, klinikiniai požymiai nutraukus vaisto naudojimą nepraeina, todėl gliukokortikoidai naudojami ilgesnį laiką, kol sugis oda. Esant reikalui kortikosteroidai gali būti naudojami kombinuojant, t. y. naudojant ir sistemiškai ir išoriškai. Kortikosteroidų naudojimo laikas, dozė ir aplikacijos būdai priklauso nuo daugelio faktorių, įskaitant ligos pasireiškimą, paciento bendrą sveikatos būklę, atsaką į gydymą, taip pat nuo galimo nepalankaus poveikio dėl pačių kortikosteroidų. Jų naudojimas taip pat didina riziką susirgti sepsiu, esant dideliems odos pažeidimams. Kiti imunosupresantai, tokie kaip azatioprinas, ciklosporinas, labiau pasiteisina kai alergija nuo vaistų pasireiškia odos pažeidimais, tokiais kaip pūslės ar toksinė epidermio nekrolizė. Tačiau šiais atvejais yra kur kas didesnė rizika antrinei bakterinei infekcijai pasireikšti. Kai kuriais atvejais pasiseka naudojant žmonių IV imunoglobuliną. Yra užfiksuota klinikinių atvejų, kuomet šunys, kuriems odos pažeidimai atsirado dėl vaistų sukeltos alergijos, pasveiko, suleidus žmonių IV imunoglobulino [7, 16].

Jei hiperjautrumas vaistui buvo užregistruotas, pacientas turėtų vengti vaisto visą likusį gyvenimą. Pakartotinė ekspozicija net minučių laikotarpiu gali sukelti panašius ar daug blogesnius klinikinius požymius ir šie požymiai gali būti pavojingi gyvybei, net jei pirmą kartą buvo palyginus nepavojingi. Retais atvejais taikoma desensibilizacija, jei vaisto naudojimas yra būtinas. Kartais ji taikoma žmonių medicinoje, tačiau schemas yra sudėtingos ir ne visuomet sėkmingos. Be to, potenciali rizika yra didelė ir gali nusverti vaistų naudojimo indikacijas. Vaistai su panašia struktūra taip pat turi būti išskirti ir vengiami, kadangi yra tikimybė kryžminėms reakcijoms atsirasti. Pavyzdžiui manoma, jog cefalosporinai ir kiti  $\beta$ -laktaminiai antibiotikai kelia didelę riziką kryžminėms reakcijoms dėl to, kad turi  $\beta$ -laktaminį žiedą. Vis dėl to, praktikoje šių antibiotikų kryžminių reakcijų rizika yra nedidelė. Nustatyta, jog kryžminių reakcijų rizika tarp penicilinų žmonėms buvo 5 % ir mažiau [15].

Alerginės reakcijos vaistams yra idiosinkratinės ir sukeltos imuniteto. Odos reakcijos yra dažnas požymis, lengvai supainiojamas su kitomis odos ligomis. Apie alerginių reakcijų vaistams patogenezę veterinarinėje medicinoje yra mažokai žinoma, o tai riboja diagnozavimo ir gydymo galimybes. Dauguma informacijos yra iš žmonių medicinos, kur žinios apie hiperjautrumo vaistams patogenezę taip pat yra palyginus ribotos, nepaisant daugiau nei pusės amžiaus tyrinėjimų. Tikimasi, jog budrumo tarp veterinarijos gydytojų didinimas ir geresnis pranešimas apie atvejus atsakingoms tarnyboms pagerins šią situaciją [7, 17].

## **2. TYRIMO MEDŽIAGOS IR METODAI**

### **2.1. Tyrimo laikas ir vieta**

Tyrimai buvo vykdomi 2014-2015 metais. Duomenys buvo renkami dvejuose Kauno smulkiųjų gyvūnų veterinarijos klinikose. Buvo registruojami alerginiai atvejai ir išskiriami tie, kurie susiję su vaistų sukelta alergija. Buvo remiamasi klinikiniais požymiais, anamneze, bei kai kuriais papildomais laboratoriniais tyrimais (kraujo morfologiniais, biocheminiais bei odos skutenų).

### **2.2. Tyrimo objektas**

Iš viso vienoje iš klinikų, kurioje buvo atlikti tyrimai, per metus apsilankė 7 864 pacientai, iš kurių 2 058 pacientams nustatyta alerginė reakcija. Iš nustatytu alerginių susirgimų 8 pacientams nustatyta, kad alergija kilo dėl vaistų poveikio. Kitoje klinikoje per metus apsilankė 4 318 pacientai, iš kurių 1 143 pacientų buvo diagnozuota alerginė reakcija. Iš jų, 5 pacientams nustatyta alerginė reakcija dėl vaistų poveikio. Pacientai, kurie buvo atrinkti tyrimams, buvo suskirstyti pagal rūšį, amžių, lytį, naudotą vaistą, dėl kurio kilo alergija ir alergijos pasireiškimo pobūdį bei laiką. Atliktas gautų tyrimo rezultatų apibendrinimas-duomenys įvertinti statistiškai ir interpretuoti.

### **2.3. Tyrimo metodai**

Duomenys tyrimui atlikti gauti 2014–2015 metais atliekant vaistams alergiškų naminių gyvūnų, atvestų į veterinarijos kliniką registraciją. Taip pat rinkta anamnezė, registruoti klinikiniai požymiai, įvertinta klinikinė gyvūno būklė, atlikti papildomi specialieji tyrimai diagnozei patvirtinti.

### **2.4. Statistinė duomenų analizė**

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterinę programą Microsoft Excel (2010). Apskaičiuoti aritmetiniai vidurkiai, duomenys pateikti procentine išraiška ir pavaizduoti grafikuose.

### **2.5. Atrinktų pacientų trumpas aprašymas**

Iš viso atrinkta 13 pacientų.

1. Šuo, patinas, 1.3 m amžiaus. Į kliniką atvestas kliniškai sveikas, kasmetinei revakcinacijai atlikti. Suleidus *Vanguard plus 7* vakciną, (liofilizate yra: gyvūnų nusilpnintų šunų maro N-CDV padermės virusų, gyvūnų nusilpnintų šunų 2 tipo Manhattan padermės adenovirusų, gyvūnų



nusilpnintų šunų paragripo 5 tipo NLCP15 padermės virusų, gentamicino ir neomicino pėdsakų; skiediklyje yra: gyvų nusilpnintų šunų NL-35-D padermės parvovirusų, išaktyvintų NADL padermės *Leptospira Icterohaemorrhagiae*, išaktyvintų C-51 padermės *Leptospira Canicola*) po oda ir praėjus apie 5 min., šuo krito ant šono be gyvybės ženklų. Iš karto suleista į veną adrenalino, bandyta gaivinti apie 20 min., adrenalino pakartotinai suleista į širdį, tačiau pastangos rezultatų nedavė, šuo nugaišo. Prieš metus vakcinacija atlikta *Canigen Chppi/lr* vakcina, jokios neigiamos reakcijos nebuvo.

2. Šuo, bokseris, patinas, 3 m. amžiaus. Atvestas į kliniką dėl žarnyno atonijos. Suleidus Syntostigmin (veiklioji medžiaga – neostigmino metilsulfatas) į raumenis ir praėjus apie 30–40 min., padidėjo seilėtekis, pradėjo nevalingai tuštintis, pasireiškė tachikardija. Papildomai suleista deksametazono, šuo perkeltas į stacionarą, skirta intraveninė skysčių terapija. Po valandos laiko normalizavosi širdies darbas, vėliau dingo kiti požymiai.

3. Šuo, patelė, Valo Korgis, 5 m. Į kliniką atvyko dėl žarnyno atonijos. Suleidus Syntostigmino (veiklioji medžiaga – neostigmino metilsulfatas) į raumenis, po 30 min., padidėjo seilėtekis, sutriko koordinacija, pasireiškė nevalingas tuštinimasis. Suleidus deksametazono šuo stacionarizuotas, prijungta intraveninė skysčių lašinė. Praėjus apie 40 min., požymiai pranyko.

4. Šuo, Jorkšyro terjeras, patinas, 1 m. Į kliniką atvestas kliniškai sveikas, kasmetei revakcinacijai. Suleidus po oda *Canigen Chppi/lr* vakciną (vienoje liofilizato dozėje yra: veikliųjų medžiagų: gyvų nusilpnintų Lederle padermės šunų maro virusų (CDV), gyvų nusilpnintų Manhattan padermės šunų 2 tipo adenovirusų (CAV), gyvų nusilpnintų CPV780916 padermės šunų parvovirusų (CPV), gyvų nusilpnintų Manhattan padermės šunų paragripo virusų (CPIV); pagalbinių medžiagų: stabilizuojamojo buferio su želatina. Vienoje suspensijos dozėje (1 ml) yra: veikliųjų medžiagų: inaktyvintų *Leptospira interrogans* serogrupės *Canicola*, inaktyvintų *Leptospira interrogans* serogrupės *Icterohaemorrhagiae*; pagalbinių medžiagų: stabilizuojamojo buferio su triptonu), po maždaug 15 min. sutino snukio sritis, paraudo. Suleidus Tavegyl (klemastino) tynis po truputį atslūgo. Prieš metus vakcinuota *Canigen Chppi/lr* ir *Canigen Chppi/l* vakcinomis, tačiau jokių klinikinių požymių nebuvo.

5. Katė, mišrūnė, patelė, 1,5 m. amžiaus. Uždėjus gyvūnų prekių parduotuvėje pirktą antiparazitinį antkaklį *Bio Band* (žolelių pagrindu) katėms, praėjus dviem savaitėms aplikacijos vieta išpliko lopinėliais, oda sudirgusi, paraudusi, niežti. Dėl visa ko atlikti papildomi tyrimai diagnozei patvirtinti. Odos parazitų nerasta. Antiparazitinis antkaklis nuimtas, suleista deksametazono, duotas tepalas Cortizeme į namus.

6. Katė, patinas, sfinksas, 4 m. amžiaus, atvestas į kliniką kliniškai sveikas kasmetinei revakcinacijai. Suleidus vakciną Feligen CPR/R (vienoje vakcinos dozėje yra: liofilizato: veikliųjų medžiagų: gyvų kačių kalicivirozės virusų (F9 padermės), gyvų kačių virusinio rinotracheito virusų (F2 padermės), gyvų kačių panleukopenijos virusų (LR 72 padermės). pagalbinių medžiagų: stabilizuojančio buferio su želatina; skiediklio: veikliosios medžiagos: išaktyvintų pasiutligės virusų (VP12 padermės), adjuvanto: aliuminio hidroksido 3 % gelio 0,1 ml; pagalbinių medžiagų: stabilizuojančio buferio su triptonu) po oda, po maždaug 10–15min. pradėjo tinti snukio sritis, pradėjo kasytis, atsirado paraudimų. Suleidus Tavegyl, po maždaug valandos laiko požymiai ėmė nykti. Iki šiol vakcinuota nebuvo.

7. Šuo, patelė, anglų buldogas, 4 m. Į kliniką atvyko dėl dantenų uždegimo sukulto įstrigusio svetimkūnio. Sudavus Stomorgyl 20 (1 tabl. yra – spiramicino 1 500 000 TV, metronidazolo 250 mg), praėjus apie valandai stipriai padidėjo seilėtekis, tačiau šeiminkams atsisakius atvykti į kliniką, jokių papildomų veiksmų nesiiimta. Atvykus kitą dieną pakartotinai apžiūrai, seilėtekis buvo normalizavęsis.

8. Katė, mix, patelė, 7 m. Į kliniką atvyko dėl įtariamo smegenų sukrėtimo. Pradėjus lašinti manitolį pasidarė nerami, prieš tai buvusi normali kūno temperatūra pakilo iki 40,5 laipsnių. Atjungus lašinę, sudavus antipiretikų, būklė normalizavosi.

9. Katė, mix, 2 m., patelė. Į kliniką atvyko kliniškai sveika, vakcinacijai. Suleidus po oda *Feligen CRP/R* (vienoje vakcinos dozėje yra: liofilizato: veikliųjų medžiagų: gyvų kačių kalicivirozės virusų (F9 padermės), gyvų kačių virusinio rinotracheito virusų (F2 padermės), gyvų kačių panleukopenijos virusų (LR 72 padermės). pagalbinių medžiagų: stabilizuojančio buferio su želatina; skiediklio: veikliosios medžiagos: išaktyvintų pasiutligės virusų (VP12 padermės), adjuvanto: aliuminio hidroksido 3 % gelio 0,1 ml; pagalbinių medžiagų: stabilizuojančio buferio su triptonu) po 15 min. pradėjo tinti snukis, niežėti. Suleidus Tavegyl, požymiai po kurio laiko pranyko. Prieš tai vakcinuota nebuvo.

10. Šuo, Sibiro haskis, patinas, 1,5 m. Į kliniką atvyko kliniškai sveikas kasmetinei revakcinacijai. Po oda suleidus *Canigen Chppi/lr* (vienoje liofilizato dozėje yra: veikliųjų medžiagų: gyvų nusilpnintų Lederle padermės šunų maro virusų (CDV), gyvų nusilpnintų Manhattan padermės šunų 2 tipo adenovirusų (CAV), gyvų nusilpnintų CPV780916 padermės šunų parvovirusų (CPV), gyvų nusilpnintų Manhattan padermės šunų paragripo virusų (CPIV); pagalbinių medžiagų: stabilizuojamojo buferio su želatina. Vienoje suspensijos dozėje (1 ml) yra: veikliųjų medžiagų: išaktyvintų *Leptospira interrogans* serogrupės *Canicola*, inaktyvintų *Leptospira interrogans*

serogrupės *Icterohaemorrhagiae*; pagalbinių medžiagų: stabilizuojamojo buferio su triptonu) vakciną, po 10 min. pradėjo tinti snukis, paraudo, ėmė niežėti. Suleidus Tavegyl požymiai praėjus valandai ėmė nykti. Prieš metus vakcinuota ta pačia vakcina, tačiau alergija nepasireiškė.

11. Šuo, patinas, škotų terjeras, 2 m. Atvyko į kliniką kliniškai sveikas kasmetinei revakcinacijai, bei atlikti profilaktinius kraujo morfologinius bei biocheminius tyrimus, bendrai sveikatos būklei įvertinti. Suleidus po oda *Vanguard plus 7* (liofilizate yra: gyvų nusilpnintų šunų maro N-CDV padermės virusų, gyvų nusilpnintų šunų 2 tipo Manhattan padermės adenovirusų, gyvų nusilpnintų šunų paragripo 5 tipo NLCPI5 padermės virusų, gentamicino ir neomicino pėdsakų; skiediklyje yra: gyvų nusilpnintų šunų NL-35-D padermės parvovirusų, išaktyvintų NADL padermės *Leptospira Icterohaemorrhagiae*, išaktyvintų C-51 padermės *Leptospira Canicola*) vakciną, tada paimtas kraujas. Praėjus 5 min., šuo ėmė vemti. Praėjus apie 10 min. po vakcinacijos, šuo susmuko be gyvybės ženklų. Sustojo širdis bei kvėpavimas. Suleista adrenalino, mėginta gaivinti, tačiau nesėkmingai.

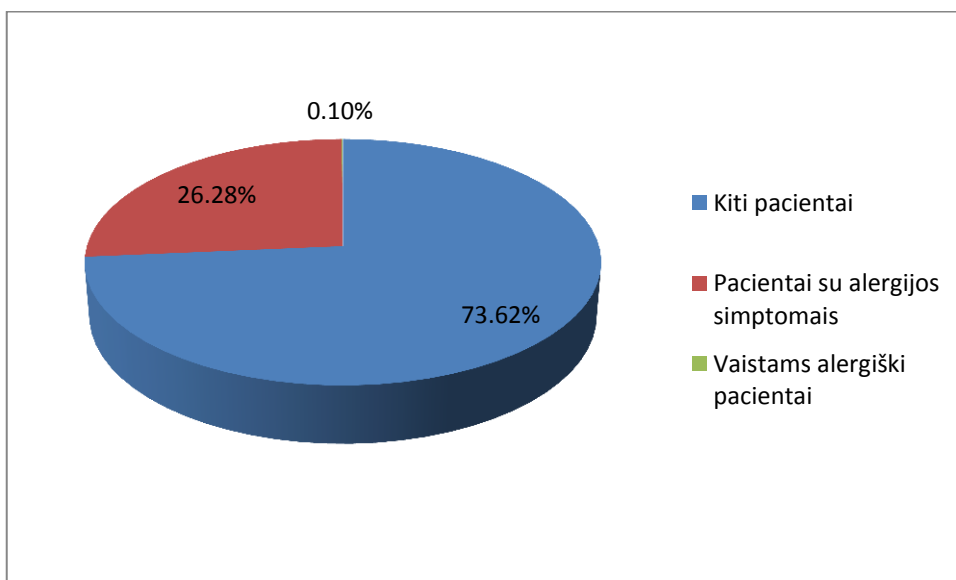
12. Šuo, mix, patelė, 3 m. Į kliniką atvesta kliniškai sveika, vakcinacijai. Po oda suleidus *Canigen Chppi/lr* (vienoje liofilizato dozėje yra: veikliųjų medžiagų: gyvų nusilpnintų Lederle padermės šunų maro virusų (CDV), gyvų nusilpnintų Manhattan padermės šunų 2 tipo adenovirusų (CAV), gyvų nusilpnintų CPV780916 padermės šunų parvovirusų (CPV), gyvų nusilpnintų Manhattan padermės šunų paragripo virusų (CPIV); pagalbinių medžiagų: stabilizuojamojo buferio su želatina. Vienoje suspensijos dozėje (1 ml) yra: veikliųjų medžiagų: išaktyvintų *Leptospira interrogans* serogrupės *Canicola*, išaktyvintų *Leptospira interrogans* serogrupės *Icterohaemorrhagiae*; pagalbinių medžiagų: stabilizuojamojo buferio su triptonu) vakciną, praėjus 15 min., ėmė tinti snukis, niežėti. Suleidus Tavegyl, po maždaug valandos, požymiai ėmė nykti. Anksčiau vakcinuota nebuvo.

13. Šuo, patinas, foksterjeras, 6 m. Į kliniką atvestas dėl apatinių kvėpavimo takų bakterinio uždegimo. Buvo paskirti antibiotikai *Pen-Strep* (1 ml tirpalo yra: benzilpenicilino prokaino druskos 200 000 TV, dihidrostreptomicino sulfato 200 mg, pagalbinių medžiagų iki 1 ml). Suleista antibiotikų į raumenis. Po maždaug 20 min., šeimininkai grįžo su šunimi, nes pradėjo dusti, dėl viršutinių kvėpavimo takų nepraeinamumo, širdies darbas 173 k/min. Vėliau išsiaiškinta, kad prieš 3 metus buvo pasireiškusi alergija nuo antibiotikų (nežino kokių), tačiau tik injekcijos vietoje. Suleidus deksametazono ir adrenalino po 15–20 min. kvėpavimas stabilizavosi.

### 3. REZULTATAI

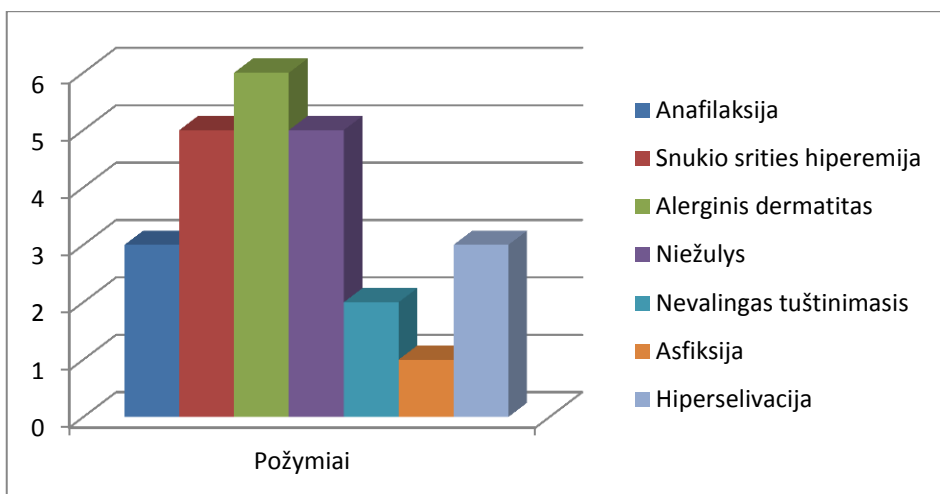
#### 3.1. Klinikinių duomenų įvertinimas

Klinikinės praktikos metu atliktų klinikinių tyrimų pagalba, buvo atrinkta 13 pacientų, kurių anamnezė bei klinikiniai požymiai atitiko vaistų sukeliamas hiperjautrumo reakcijas. Viso klinikose apsilankė 12 182 pacientai, iš kurių 3 201 su alergijos simptomais. Visų klinikos pacientų 26,28% sudarė alergija sergantys gyvūnai, tačiau tik 0,1 % sudaro pacientai, kuriems alergiją sukėlė vaistai (1 pav.).



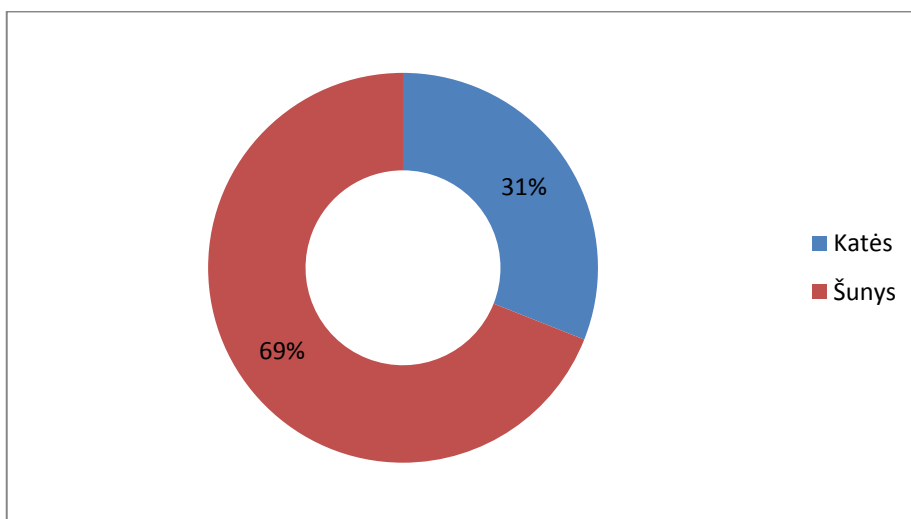
**1 pav.** Klinikose apsilankusių pacientų alerginių susirgimų procentinė išraiška.

Būdingiausi simptomai pasireiškę dėl vaistų sukeltos alergijos buvo snukio srities tinimas (hiperemija) 38,5 proc, kartu su odos alergine reakcija bei niežuliu, taip pat anafilaksijos reakcija 23proc. Be šių požymių taip pat pasireiškė alerginis dermatitas, alerginis dusimas, hipersalivacija, tachikardija, padidėjusi kūno temperatūra. Tokie požymiai kaip snukio srities hiperemija pasireiškėdavo kompleksiskai, kartu su odos alergine reakcija bei niežuliu. Anafilaksijos reakcija pasireiškėdavo kartu su širdies darbo bei kvėpavimo sutrikimais, vėmimu. Taip pat viena dažnesnių reakcijų nevalingas tuštinimasis, viduriavimas (2 pav.).



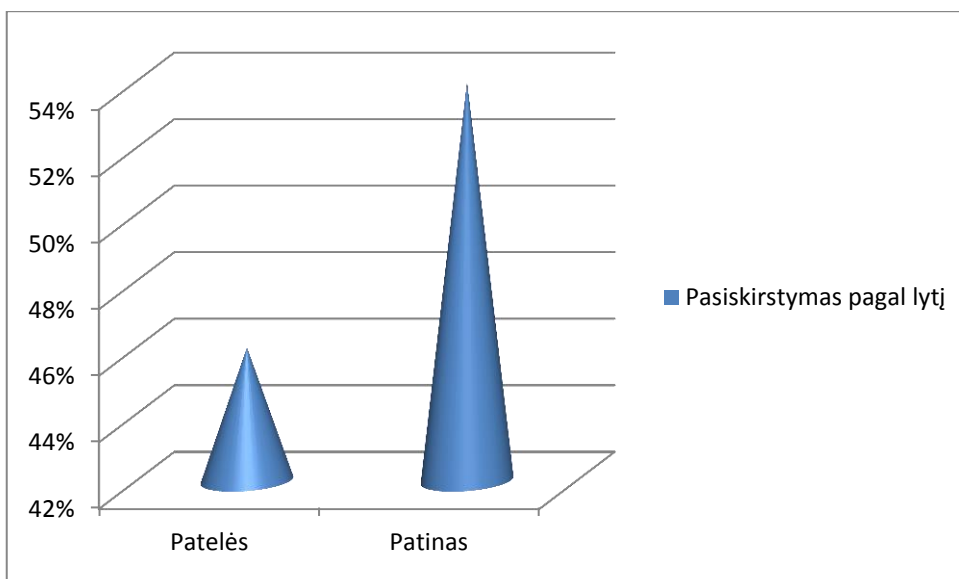
**2 pav.** Požymių pasireiškimo dažnumas, esant vaistų sukeltai alergijai pacientų skaičiumi vienetais. Požymiai gali būti kompleksiški vienos ligos atveju.

Kadangi vaistams alergiškų pacientų nėra daug, todėl veislės įtaka tyrimo rezultatams reikšmės neturi. Iš atrinktų pacientų 4 buvo katės (31 proc.) ir 9 šunys (69 proc.) (3 pav.). Todėl, galima teigti, jog šunims alergija vaistams pasireiškia dažniau, nei katėms, arba katėms reakcija nėra tokia ryški ir lieka nepastebėta. Taip pat duomenys gali būti susiję su tuo, kad daugiau šunų laikomų namuose.



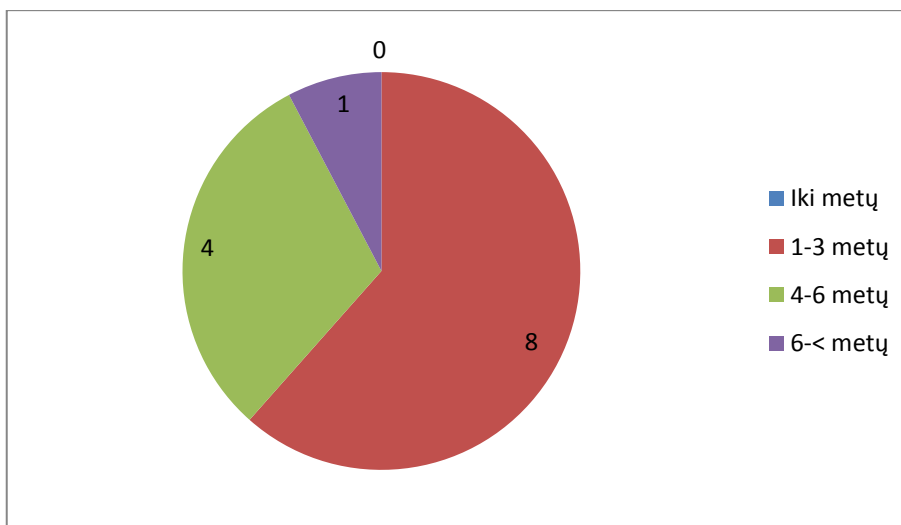
**3 pav.** Alergiškų vaistams gyvūnų pasiskirstymas pagal rūšį.

Vertinant pagal lytį, atrinkti gyvūnai pasiskirstė tolygiai. Iš atrinktų pacientų 6 buvo patelės (46 proc.) ir 7 patinai (54 proc.). Taigi galima teigti, jog reakcijos į vaistus pasireiškė vienodai, tiek patelėms, tiek patinams (4 pav.).



**4 pav.** Alergiškų vaistams gyvūnų pasiskirstymas pagal lytį.

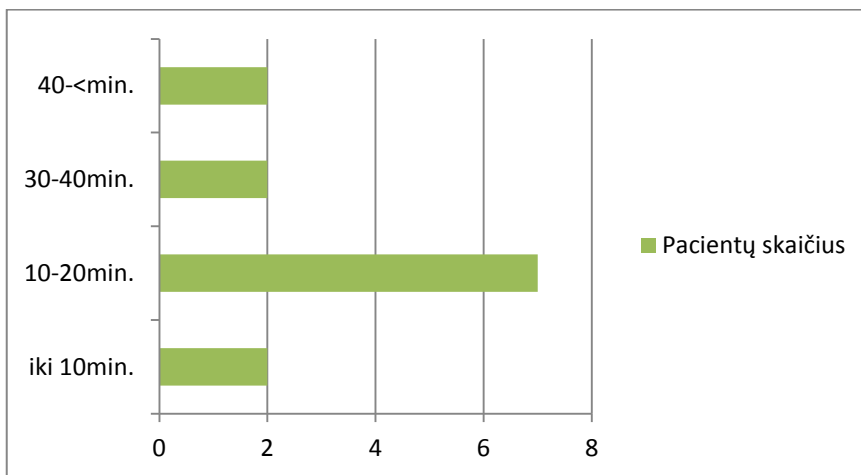
Bene didžiausią įtaką alergijų pasireiškimui dėl vaistų poveikio turi gyvūnų amžius. Didžiausią dalį pacientų, kuriems pasireiškė alergija, sudarė jauni-vienerių, trejų metų gyvūnai (61 proc.) (5 pav.). Vyresniems alergijos pasireiškimo rizika išlieka, tačiau įtakos turi tai, kad alergija dažniausiai pasireiškia po pirmo arba po pakartotinio vaisto panaudojimo, kada gyvūnas jau būna sensibilizuotas. Todėl vidutinio amžiaus ir seniems gyvūnams retai kada pasireiškia alergija, nes dauguma pagrindinių vaistų bei vakcinų jie jau būna gavę ir jei yra alergiški kažkuriam preparatui ar vakcinai, dažniausiai būna įvesta į ligos istoriją ir alergiją sukėlęs vaistas yra nenaudojamas.



**5 pav.** Alergiškų vaistams gyvūnų pasiskirstymas pagal amžių.

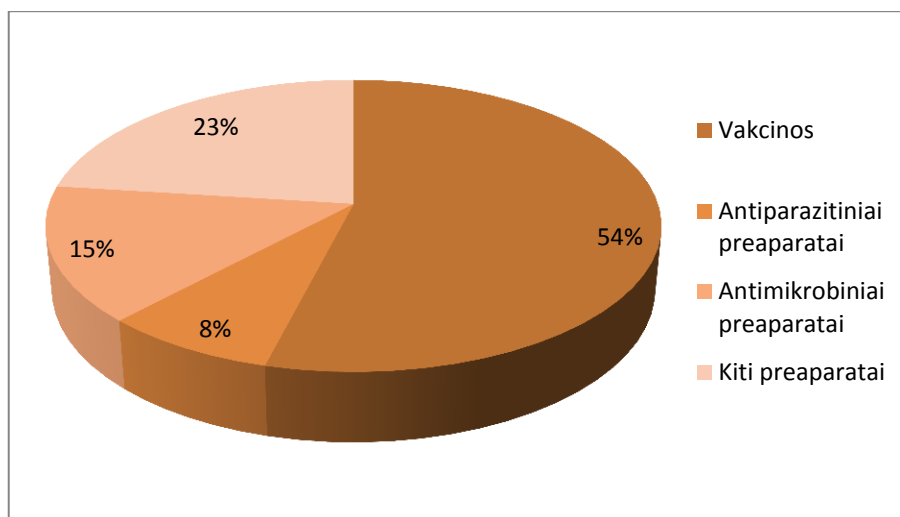
Alergijos, sukeltos vaistų, diagnozei labai svarbus pirmųjų klinikinių požymių pasireiškimo laikas (6 pav.), nes reakcijai pasireiškus tuoj po vaisto panaudojimo nekyla abejonių dėl kokių

priežasčių ji kilo ir galima imtis atitinkamų veiksmų ją likviduojant. Alergijai pasireiškiant po ilgesnio laiko, diagnozė tampa sudėtinga, dėl galybės kitų priežasčių alergijai kilti. Dėl šių priežasčių diagnozė ne visada nustatoma teisinga ir vaistų sukeltos alergijos lieka neregistruotos. Iš tyrimams atrinktų atvejų reakcija pasireiškė žaibiškai po vaisto panaudojimo, t. y., nepraėjus nė 5 minutėms, arba labai greitai, t. y., ne vėliau kaip per 10-20 minučių, nuo vaisto panaudojimo. Didžiausia dalis mūsų registruotų alergijų dėl vaistų poveikio buvo I-ojo tipo hiperjautrumo reakcijos, kurios sudarė net 85 % visų atvejų. Kita dalis-IV-ojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos (25 proc.).



**6 pav.** Vaistų sukeltos alerginės reakcijos pirmųjų klinikinių požymių pasireiškimo laikas.

Iš atrinktų pacientų dažniausiai alergija pasireiškė nuo vakcinų (net 54proc.) (7 pav.). Dėl vakcinų alergija pasireiškė tiek katėms, tiek šunims, bei abiejų lyčių atstovams. Pirmieji klinikiniai požymiai pasireiškė labai greitai per 10-15 minučių, todėl pagalba suteikta net neišvykus iš klinikos. Vakcinų rūšis didelės įtakos neturėjo. Yra duomenų, kad alergija nuo vakcinų kyla ne dėl imunizuojančių darinių, bet dėl į vakciną įeinančių stabilizatorių, tokių kaip metilceliuliozė bei karboksimetilceliuliozė [7]. Dėl antimikrobinių preparatų, per du metus, kilo vos dvi alerginės reakcijos, dėl antiparazitinių-viena, dėl kitų preparatų (manitolio, neostigmino metilsulfato)-3 atvejai.



7 pav. Preparatų tipai, dėl kurių pasireiškė alerginė reakcija, procentais.

## 4. REZULTATŲ APTARIMAS

Padidėjusio jautrumo reakcijos, kurias sukėlė veterinariniai vaistai, mūsų stebėsenos dvejuose Kauno klinikose per dvejus metus, sudarė vos 0,1proc. visų klinikų pacientų. Manytume, tai labai nedidelė dalis. Tačiau remiantis užsienio veterinarijos gydytojų-praktikų patirtimi, šis skaičius ateityje gerokai padidės ir Lietuvoje dėl naujų vaistinių preparatų atsiradimo bei dažnesnio jų naudojimo, dėl didėjančio gyvūnų augintinių skaičiaus, dėl didėjančios atsakomybės laikant gyvūną augintinį. Remiantis Didžiosios Britanijos duomenimis, alerginė reakcija vaistams pasireiškia net 16,8proc. gydytų pacientų, o tai kur kas didesnis skaičius nei mūsų atveju [7]. Tačiau, alergija vaistams bet kokių atveju yra opi problema, nes, kad ir nedidelis procentas pacientų ja serga, tačiau pasekmės neretai būna letalios, diagnozė dažnai būna klaidinga, nėra pranešama apie sunkesnius alergijos atvejus per farmakologinio budrumo sistemą.

Remiantis tyrimo metu gautais duomenimis, dažniausiai kyla I-ojo tipo padidinto jautrumo reakcija vaistams, net 85proc. atvejų. Šiuos mūsų duomenis galima patvirtinti kitų autorių K.L. Voie, K.L. Campbell ir S.N. Lavergne duomenimis. Užsienio šaltiniuose nurodyta, kad dažniausiai alergija dėl vaistų poveikio pasireiškia odos pažeidimais, sukeldama alerginį dermatitą, tačiau tyrimo metu nustatyta, kad dažniausia reakcija yra snukio srities hiperemija kartu su odos paraudimu, bei kilusiu niežuliu, tai sudaro net 38,5proc.[7]. Odos niežulys yra lokalizuotas, apima tik hiperemijos zoną, paraudimai, bei odos sudirgimas taip pat. Esant stipriai edemai kyla pavojus, kad bus užspaudžiami kvėpavimo takai ir gyvūnas uždus, todėl kilus tokiems klinikiniais simptomams, būtina kuo skubiau imtis priemonių tyniui malšinti. Tinka antihistamininiai preparatai, taip pat, esant sunkesnėms



būklėms, kortikosteroidiniai vaistai. Gauti duomenys gali būti klaidingi dėl diagnostikos klaidų, esant labai panašioms ar tokioms pat klinikiniams požymiais kaip ir kitų odos susirgimų, arba paprasčiausiai menkos alerginės reakcijos nėra registruojamos ar apie jas pranešama atitinkamoms tarnyboms. Kilus bet kokia vaisto nepalankiai reakcijai, ypač kai alergija apima kvėpavimo sistemą ar sutrikdomas širdies darbas, turi būti pranešama veterinarijos gydytojui arba VMVT. Taip pat nurodoma, kad dažnai dėl odos pažeidimų ir jų metu kilusio niežulio, sukeliama antrinė, bakterinė infekcija, kuri dar labiau pasunkina ligos diagnozę bei gydymą, tačiau tyrimo metu tokių atvejų nenustatyta [7, 18].

Taip pat dažniausiai minima, kad alergija sukelia antimikrobinės medžiagos, tokios kaip penicilinas ar sulfonamidai [7]. Šio tyrimo metu gautais duomenimis nustatyta, kad alergija dažniausiai kyla nuo vakcinų-54proc. atvejų. Tačiau vėlgi, duomenys gali būti netikslūs, dėl to, jog alerginė reakcija nuo antimikrobinų medžiagų dažniausiai pastebima injekcijos vietoje ir yra neryški. Todėl gali būti nepastebėta ar nesureikšmintą, ypač kai gyvūnas turi tankų kailį. Duomenys taip pat gali skirtis dėl kitose šalyse kur kas plačiau ir dažniau naudojamų antimikrobinų medžiagų, nei Lietuvoje.

Tyrimo metu nustatyta, kad alerginės reakcijos pasireiškimo laikas 69proc. atvejų yra labai greitas ar net žaibiškas ir siekia nuo 5 iki 20 minučių. Reakcijos laikas labai priklauso nuo naudojamo vaisto, jo molekulinės masės, ar gyvūnas jautrus pačiai vaisto molekulei, ar jo metabolitams, ar susidariusiems vaisto-baltymo kompleksams. Taip pat svarbu vaisto aplikacijos būdas, nes nuo to priklauso vaisto patekimas į sisteminę kraujotaką, pasiskirstymas organizme bei metabolizmas. Nepriklausomai nuo to, ar vaistas naudotas pirmą kartą ar organizmas jau buvo sensibilizuotas anksčiau. Skiriasi tik reakcijos stiprumas. Sensibilizuoto organizmo alerginė reakcija pasireiškia ne tik greitai, tačiau ir labai ryškiais požymiais, kartais gyvūnas tiesiog krenta be gyvybės ženklų, kaip, pavyzdžiui, šio tyrimo metu 2 pacientus vakcinavus ištiko anafilaksinis šokas, sustojo širdis bei nutrūko kvėpavimas, ligos baigtis letali. Nors šio tyrimo metu nustatyta, kad reakcija yra dažniausiai greita, yra duomenų, kad reakcija gali pasireikšti tik po kurio laiko, po vaisto sudavimo, praėjus 5–9 dienoms, o kartais net po kelių mėnesių [7]. Šias reakcijas labai sunku diagnozuoti, nes požymiai veda link kitų ligų ir kartais net nepagalvojama apie galimą, medikamentinę alergiją.

Įvairiuose šaltiniuose nurodyta, kad amžiaus grupė alergijos vaistams pasireiškimui įtakos neturi, tačiau tyrimo metu gautais duomenimis galima teigti, jog 61proc. klinikinių atvejų sudaro jauni, 1–3 metų gyvūnai. Vyresniame amžiuje alerginių susirgimų dėl vaistų poveikio ženkliai mažėja. Tam įtakos gali turėti tai, jog jaunos gyvūnus turintys žmonės dar nežino apie tai, jog jų gyvūnas alergiškas vieniems ar kitiems vaistams [18].

## 5. IŠVADOS

1. Susipažinus su mums prieinama moksline literatūra anglų ir lietuvių kalbomis, galima teigti, kad lietuviškai mokslinės literatūros apie gyvūnų augintinių alergijas sukeliamas vaistų nėra labai daug, o anglų kalba-literatūros gausu.
2. Analizuojant, kurie preparatai dažniausiai sukėlė alergiją mūsų apžvelgtais atvejais, galima teigti, kad dažniausiai alergija pasireiškė dėl vakcinų panaudojimo. Iš, pagal klinikinius požymius ir anamnezę, atrinktų pacientų net 54 proc.
3. Atlikus tyrimą nustatyta, kad alergija vaistams dažniausiai pasireiškia katėms bei šunims. Tokius pat duomenis nurodo ir Europos vaistų agentūros atlikta 2013 metų ataskaita.
4. Remiantis mūsų atliktais tyrimais, galima teigti, jog pagrindiniai klinikiniai požymiai, kurie kyla esant alergijai dėl vaistų, yra snukio srities edema, odos sudirgimas bei niežulys. Šie klinikiniai požymiai sudarė 38,5 proc. visų tirtų atvejų.
5. Vaistų sukeltos alerginės reakcijos diferencinė diagnostika, jei ji nepasireiškė tuoj pat po vaisto panaudojimo, yra sudėtinga dėl daugelio priežasčių: alergija dėl vaisto gali pasireikšti ne iš karto ar net ne tą pačią dieną po panaudojimo, o po savaitės ar net kelių mėnesių. Klinikiniai požymiai yra identiški kitų alerginių susirgimų, kuriuos sąlygoti gali begalės veiksnių; jei alergija pasireiškė odos pažeidimais, diagnozę apsunkins klinikiniai požymiai panašūs į bakterijų ar grybų sukeltą dermatitą. Tiksliausia diagnozė nustatoma atliekant imunologinius tyrimus, nustatant specifinius antikūnus prieš alergiją sukėlusį vaistą. Taip pat galima atlikti odos testus, alergijai vaistams nustatyti: odos dūrio testą, odos lopo ar įodinį testą.
6. Nustatyta, kad alergija dėl vaistinių preparatų naudojimo, mūsų tirtose klinikose 2014–2015 m., pasireiškė 0,1 proc. nuo visų klinikose apsilankiusių pacientų.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dubinskienė V. Kas yra alergija? Kas išprovokuoja alergijos atsiradimą? Prieiga internetu [interaktyvus]: [http://www.366.lt/index.php?option=com\\_content&id=596](http://www.366.lt/index.php?option=com_content&id=596). Atversta 2015-11-14.
2. Noli Ch., Foster A., Rosenkrantz W. Veterinary allergy 2003, 45-52 p.
3. Dhupa N. Anaphylaxis – management of the critical patient. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. Orlando. 2005.
4. Giger U, Werner LL, Millichamp NJ, Gorman NT. Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman pinschers. Journal of the American veterinary medical association 1985, 186(5);479-484 p.
5. Ghaffar A., Immunology –hypersensitivity reactions. In Microbiology and Immunology University of South Carolina 2005.
6. Bruce S. Bochner, Qutayba Hamid, Advances in mechanisms of allergy. J. allergy clinical immunology Canada, 2004;113(5):868-75 p.
7. K.L. Voie, K.L. Campbell and S.N. Lavergne Drug Hypersensitivity Reactions Targeting the Skin in Dogs and Cats. Journal of veterinary internal medicine; 26(4):863-874 p.
8. Derek Duval, Urs Giger. Vaccine-Associated Immune-Mediated Hemolytic Anemia in the Dog. Journal of veterinary intern medicine 1996; 10(5):290-5 p.
9. Lauren A. Trepanier, Rebecca Danhof, Jeffrey Toll and Deborah Watrous. Clinical Findings in 40 Dogs with Hypersensitivity Associated with Administration of Potentiated Sulfonamides. Journal of veterinary intern medicine 2003; 17(5):647-52 p.
10. Alain Roulet, Olivier Puel, Stéphane Gesta, Jean-François Lepage, Marlene Drag, Mark Soll, Michel Alvinerie, Thierry Pineau. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. European journal of pharmacology 2003; 460(2-3):85-91 p.
11. Veterinary pharmacovigilance 2013. 13 March 2014 EMA/CVMP/781698/2013 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Public bulletin
12. Pourpak Z, Fazlollahi MR, Fattahi F. Understanding adverse drug reactions and drug allergies: Principles, diagnosis and treatment aspects. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2008;2:24–46 p.
13. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. Mayo Clin Proc.2009;84:268–272 p.
14. Seguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003;3:235–242 p.

15. Bigby M. Incidence, prevalence and the rates of cutaneous reactions to drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2000;14:435 p.
16. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765–770.
17. Spagnuolo-Weaver M. Suspected adverse reactions to human medicines in animals. *Vet Rec* 2007;161:319–320 p.
18. Dyer F, Diesel G, Cooles S, Tait A. Suspected adverse reactions, 2009. *Vet Rec*. 2010;167:118–121 p.
19. Riviere J, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2009.
20. Uetrecht J. Immune-mediated adverse drug reactions. *Chem Res Toxicol*. 2009;22:24–34 p.
21. Linhart, B., & Valenta, R. Mechanisms underlying allergy vaccination with recombinant hypoallergenic allergen derivatives. *Vaccine*, 201230(29), 452-67 p.
22. Bochner, B. S., Rothenberg, M. E., Boyce, J. A., & Finkelman, F. Advances in mechanisms of allergy and clinical immunology in 2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013 131(3), 189-204 p.