

postihnúť rôznych orgánových systémov. Najviac obávanou formou anafylaxie je anafylaktický šok, ktorý charakterizuje pokles krvného tlaku s rozvojom obehového kolapsu (19). Podľa správy Allergy-Vigilance® Network Európskeho registra bolo až 42,6 % prípadov závažnej anafylaxie vyvolanej liekmi v období 2002 – 2010 spojených s užívaním β LS (20). Oneskorené hypersenzitívne reakcie sa môžu rozvinúť kedykoľvek od 6 hodín do 8 týždňov od poslednej expozície β LS. Mediované sú T-lymfocytmi alebo non-IgE protilátkami (12). Penicilíny vedú k rozvoju hypersenzitívnych reakcií mediovaných T-lymfocytmi najčastejšie zo všetkých ATBs. K najviac pozorovaným oneskoreným reakciám pri užívaní β LS patria benigne makulopapulárne a morbilliformné exantémy (21). Zriedkavé, ale klinicky významné sú závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions – SCAR), medzi ktoré patria:

- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP),
- Stevens-Johnsonov syndróm (SJS),
- toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (18).

Kombinácia kožných reakcií, hematologických odchýlok a orgánového postihnutia (dominantne obličiek a pečene) charakterizuje DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Podľa prehľadu literatúry predstavovali β LS 2. najčastejšiu skupinu liečiv vykazujúcu pozitívnu patch testov u pacientov s diagnostikovaným DRESS, hneď po antikonvulzívach. Treba však zdôrazniť, že alopurinol a sulfasalazín, ktoré sú často príčinou DRESS, nevykazujú pozitívne výsledky pri použití patch testov. Amoxicilín bol identifikovaný ako β L, ktorého užívanie viedlo k rozvoju DRESS najčastejšie (22). Spektrum možných klinických prejavov a nozologických jednotiek vznikajúcich v dôsledku hypersenzitívnych reakcií na β LS je rozsiahly. Závažnosťou varujú od miernych, ktoré mnohokrát nevyžadujú terapeutickú intervenciu, až po život ohrozujúce stavy s nutnosťou komplexnej a intenzívnej zdravotnej starostlivosti. Ich závažnosť by mala byť zohľadnená pri rozhodovaní o potenciálnej možnosti opätovnej aplikácie β LS pacientom s anamnézou hypersenzitivity na túto skupinu ATBs (6).

Skrížená reaktivita a štrukturálne vlastnosti β -laktámových antibiotík

β LS možno klasifikovať do 4 základných skupín:

- penicilíny,
- cefalosporíny,
- karbapenémy,
- monobaktámy.

Všetky skupiny charakterizuje prítomnosť 4-členného β -laktámového kruhu (β LK). Ten je vo väčšine prípadov pripojený k ďalším kruhovým formáciám, výnimkou sú len monobaktámy, ktorých molekuly obsahujú samostatný β LK. K senzibilizácii pacientov môžu viesť spoločný β LK, 5-členný thiazolidinový kruh (súčasť penicilínov), 6-členný dihydrothiazínový kruh (súčasť cefalosporínov) aj postranné reťazce (18). 5-členný kruh v molekulách karbapenémov sa od thiazolidinového kruhu penicilínov líši substitúciou síry za uhlík v mieste C-1 a prítomnosťou dvojitej väzby (16). Miera, akou sa spoločný β LK podieľa na klinicky významných alergických reakciách, doteraz nie je jednoznačne objasnená. Bočné

reťazce zodpovedajú za odlišné vlastnosti β LS a významne napomáhajú rozpoznaníu ich molekúl imunitným systémom. Sú štrukturálnou časťou β LS, ktorej sa najčastejšie pripisuje vplyv na skríženú reaktivitu (15, 18). Zhoda či v niektorých prípadoch len podobnosť postranných reťazcov predstavuje riziko pre vznik skríženej reaktivity aj medzi odlišnými skupinami β LS (6, 15, 18). Skrížená reaktivita je interakcia antigénu s protilátkou, ktorá pôvodne vznikla v reakcii na iný antigén, a to v dôsledku identických či podobných antigénových determinant (23). Miera rizika skríženej reaktivity sa medzi jednotlivými ATBs výrazne líši a údaje o jej frekvencii sa v odbornej literatúre rozchádzajú aj v závislosti od obdobia, v ktorom boli publikované. Iničiálne bola napr. medzi penicilínmi a cefalosporínmi udávaná až 10 % miera skríženej reaktivity. Tento údaj vychádzal zo štúdií realizovaných v 60. a 70. rokoch minulého storočia a k jeho skresleniu zrejme výrazne prispeli prvogeneračné cefalosporíny, ktoré s penicilínmi často zdieľajú štrukturálne podobné bočné reťazce. K skresleniu mohli prispieť aj vtedajšie výrobné procesy. Cefalosporíny totiž bývali, rovnako ako penicilíny, produkované prostredníctvom *Penicillium* spp., čo prinášalo riziko „kontaminácie“ stopovými zvyškami benzylpenicilínu. Cefalosporíny nasledujúcich generácií boli produkované synteticky s modifikáciou R-1 a R-2 bočných reťazcov. Riziko skríženej reaktivity penicilínov s cefuroxímom, cefalosporínom 2. generácie, je tak relatívne nízke. Opatrnosť je naopak nutná v prípade cefprozilu, ktorý zdieľa R-1 reťazec s amoxicilínom a vykazuje podobnosť s penicilínmi G a V, ampicilínom či piperacilínom. V prípade cefalosporínov 3. a 4. generácie je riziko skríženej reaktivity s penicilínmi pravdepodobne < 1 % (15, 18, 23). Napriek tomu sa v praxi lekári často používajú cefalosporínov pri hypersenzitivite na penicilín neopodstatnene obávajú (6). Meta-analýza 21 observačných štúdií, ktoré skúmali mieru skríženej reaktivity cefalosporínov u celkovo 1 269 pacientov hypersenzitívnych na penicilín, preukázala, že riziko skríženej reaktivity varíruje v závislosti od podobnosti R-1 bočných reťazcov. Najvyššiu mieru skríženej reaktivity (16,45 %) dosahovali aminocefalosporíny cefalexín, cefadroxil, cefprozil, cefaklor s identickým bočným reťazcom ako aminopenicilíny. Naopak nízke riziko skríženej reaktivity (< 2,11 %) preukázali cefazolín, cefuroxím, cefixím, cefotaxím, ceftriaxón, ceftazidím, cefpodoxím, ceftibutén a cefepím (24). V prospektívnej štúdiu u 214 pacientov s kožnými testami verifikovanou non-IgE hypersenzitívnu reaktivitou na penicilíny nebol zaznamenaný ani jeden prípad skríženej reakcie na cefuroxím a ceftriaxón, u 40 z nich však zaznamenali skríženú reakciu minimálne na 1 aminocefalosporín (cefalexín, cefaklor, cefadroxil) (21). Porovnanie bočných R-1 reťazcov medzi penicilínmi a cefalosporínmi sprostredkúva tabuľka č. 1.

Cefalosporíny sú početnou skupinou β LS. Hypersenzitivita na cefalosporín nemusí automaticky znamenať hypersenzitivitu na cefalosporín inej a dokonca ani totožnej generácie, ak sa ich bočné reťazce navzájom líšia. Skríženú reaktivitu medzi cefalosporínmi podmieňujú predovšetkým R-1 bočné reťazce. Pri biotransformácii totiž dochádza k strate R-2 bočného reťazca v dôsledku prerušenia väzby s dihydrothiazínovým kruhom. R-1 reťazec však ostáva intaktný. V súbore 102 pacientov s Ig-E mediovanou hypersenzitivitou na cefalosporínové ATBs 101 pacientov tolerovalo ceftibutén, 96 cefazolín, 82 cefaklor, 22 cefuroxím-axetil a ceftriaxón. Výsledky naznačujú, že alergická na určitý cefalosporín nie je automaticky fixne viazaná na všetky ostatné cefalosporíny. U pacientov