

Praktyczne aspekty diagnostyki alergii na leki ze szczególnym uwzględnieniem alergii na antybiotyki beta-laktamowe i leki miejscowo znieczulające

Diagnosis of drug allergy. Management of patients with a history of beta-lactam antibiotic and local anesthetic allergy

Dr n. med. Agnieszka Krauze

Klinika Pneumonologii i Chorób Alergicznych Wiek Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie: Autor przedstawia najistotniejsze kwestie dotyczące alergii na leki. Opisane są procedury stosowane w diagnostyce alergii na leki u chorych, u których wystąpiły objawy uczulenia po podaniu antybiotyków beta-laktamowych i leków miejscowo znieczulających.

Abstract: The author presents the most important issues considering drug allergies. Diagnostic procedures with specific recommendations for patients with beta-lactam antibiotics and local anesthetics allergy are discussed.

Słowa kluczowe: alergia na leki, leki miejscowo znieczulające, antybiotyki beta-laktamowe

Key words: drug allergy, local anesthetics, beta-lactam antibiotics

Stały wzrost stosowania nowych leków, zarówno w leczeniu, jak i w diagnostyce chorób, jest powodem zwiększania się częstości występowania reakcji niepożądanych po ich podaniu.

Niepożądane reakcje polekowe są odpowiedzialne za większość schorzeń jatrogennych. Fakt ten powinien stanowić przestrożę przed zapisywaniem pacjentom niepotrzebnych leków na bardzo pospolite dolegliwości. Jednocześnie jednak, ze strachu przed wywołaniem reakcji niepożądanych, nie można pozbawiać chorych koniecznej terapii, a w wielu sytuacjach należy zachować po prostu zdrowy rozsądek.

Podejrzenie reakcji alergicznej na lek zwykle zostaje wysunięte przez lekarza prowadzącego po wystąpieniu niewyjaśnionych objawów w trakcie terapii lekowej.

Niezwykle istotne jest uzyskanie informacji o **wszystkich** lekach przyjmowanych aktualnie oraz w ciągu ostatniego miesiąca, jak również o jakichkolwiek objawach polekowych, które występowały w przeszłości.

Teoretycznie każdy lek może wywołać reakcję alergiczną, a ten sam może wywołać różne objawy [1, 2]. Istotna jest znajomość leków najczęściej wiązanych z alergią.

Nadwrażliwość na lek jest wysoce prawdopodobna, gdy: wywiad, zmiany w badaniu fizykalnym odpowiadają manifestacji immunologicznej reakcji polekowej, istnieje związek czasowy między przyjęciem leku a wystąpieniem reakcji oraz wiadomo, że lek z określonej grupy chemicznej wywołuje takie same reakcje, jak obserwowane [3, 4].

Przegląd metod diagnostycznych stosowanych w rozpoznawaniu alergii na leki

1. Szczegółowy wywiad.
2. Testy in vivo:
 - testy skórne (prick i śródskórne) – szczególnie istotne w reakcjach IgE-zależnych,
 - testy płatkowe przydatne przy reakcjach opóźnionych,
 - testy prowokacyjne.
3. Testy in vitro (klinicznie mało przydatne):
 - IgE-specyficzne z alergenami leków,
 - IgG- i IgM-specyficzne z alergenami leków,
 - test transformacji blastycznej limfocytów,
 - badania: aktywacji komplementu, uwalniania mediatorów, wykrywania kompleksów immunologicznych.

Wywiad

Podstawą diagnostyki alergii na lek jest szczególnie zebrany wywiad: obraz kliniczny objawów odpowiada manifestacji alergicznej reakcji polekowej, musi istnieć związek czasowy między podaniem leku a wystąpieniem objawów, nie powinna istnieć inna przyczyna symptomów występujących u chorego.

Testy in vivo

Testy skórne prick i testy śródskórne jako metoda diagnostyczna IgE-zależnych reakcji mogą być niezwykle istotne w wielu klinicznych przypadkach.

Warunkiem ich przeprowadzenia jest odstawienie leków antyhistaminowych i trójcyklicznych antydepresantów. Wskazane jest wykonanie kontroli negatywnej (z rozpuszczalnikiem) oraz pozytywnej (z histaminą).

Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta warunkiem wykonania testów śródskórnych jest **ujemny** wynik testu prick.

Dodatni wynik testów jest dowodem na obecność przeciwciał IgE skierowanych przeciwko lekowi i zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji natychmiastowej. W praktyce testy te są wystandaryzowane dla niewielu leków. Wysoką wartość predykcyjną mają testy dla penicylin, insulin, streptokinazy. W przypadku penicylin ujemny wynik testów z większą i mniejszą determinantą oznacza, że 97–99% chorych będzie dobrze tolerowało podany lek.

Testy skórne są przeciwwskazane w: zespole Stevensa-Johnsona, toksycznej epidermolizie, uogólnionym zapaleniu naczyń, chorobie posurowiczej oraz ciężkiej anafilaksji [5].

Testy płatkowe. Ten rodzaj badania znajduje zastosowanie w diagnostyce reakcji późnych, o typie reakcji kontaktowych.

Odpowiednio rozcieńczony lek zawieszony w wazelinie, zabezpieczony pojemniczkiem i przyklejony plastrem nakłada się na skórę pleców. Odczyt następuje po 48, 72 i 96 godzinach.

Testy prowokacyjne. Bezpośrednia próba prowokacji ze wzrastającymi dawkami leków stanowi **tw. złoty standard** diagnostyki alergii na leki, zwłaszcza dla niesterydowych leków przeciwzapalnych i dla preparatów miejscowo znieczulających.

Podstawową zasadą prób prowokacji jest podawanie początkowo bardzo niewielkich, a następnie na przestrzeni godzin, ewentualnie dni, stopniowo wzrastających dawek leku aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej. Zwykle dawka inicjująca stanowi 1% dawki terapeutycznej, a zatem jeśli reakcja alergiczna była poważna, to jest 100–1000 razy niższa.

Jeśli reakcja miała charakter **reakcji ostrej**, zwiększanie dawki następuje w przerwach, co 15–30 minut, tak aby procedura była zakończona maksymalnie w ciągu 4 godzin.

Jeśli natomiast **reakcja** miała charakter **opóźniony**, to podanie przedłuża się do 24–48 godzin [2, 3, 5].

Jeśli podczas próby prowokacji występuje reakcja alergiczna, podejmuje się decyzję o przerwaniu próby.

Prób prowokacyjnych nie należy mylić z odczulaniem na leki. Odczulanie przeprowadzamy u chorych, którzy wymagają podania leku, a u których udowodniono alergię na ten lek.

Próby takie powinny być przeprowadzone bezpośrednio przed leczeniem. Nie zaleca się profilaktycznego podania leku antyhistaminowego i kortykosteroidów przed prowokacją, ponieważ niewielkie objawy mogą zostać zamaskowane, a wraz ze zwiększaniem dawek rośnie ryzyko wystąpienia poważniejszych reakcji.

Próby prowokacyjne są przeciwwskazane w przypadku: rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu epidermolizy oraz cytopenii.

Testy in vitro

Wykazanie obecności IgE przeciwko lekowi jest mniej czułe niż testy skórne z tym lekiem.

Jeśli badanie jest dodatnie, to test może być pomocny w diagnostyce; natomiast wynik ujemny, niestety, nie wyklucza takiej możliwości.

Przydatność badań IgG- i IgM-specyficznych oraz testów transformacji blastycznej limfocytów

w diagnostyce alergii na leki wymaga dalszej weryfikacji.

Postępowanie z pacjentem

Podstawowym postępowaniem jest odstawienie podejrzanego leku. Działanie to stanowi leczenie z wyboru, a często żadna dodatkowa terapia nie jest konieczna, i objawy kliniczne ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni.

Są jednak takie sytuacje kliniczne, w których niezbędne jest podawanie podejrzanego leku. Zdarzyć się może, że podawanie leku może być mniej ryzykowne niż brak terapii choroby, zwłaszcza kiedy nie istnieje żaden lek alternatywny.

Wystąpienie poważnych reakcji, takich jak wstrząs anafilaktyczny, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, wymaga natychmiastowego podjęcia intensywnego leczenia [1].

Pacjenta po przebytej reakcji alergicznej należy dokładnie poinformować, jakich leków ma unikać, a także o konieczności zachowania ostrożności podczas stosowania innych preparatów mogących reagować krzyżowo z tym lekiem. Warto wspomnieć o lekach alternatywnych. W przypadku, gdy stan chorego wymaga zastosowania leku, który wywołał reakcję alergiczną, a nie ma leku alternatywnego, można przeprowadzić procedurę odczulania. Dotyczy to np. konieczności podania penicyliny przy bakteryjnym zapaleniu wsierdza, kiły OUN, kiły ciężarnych czy też podania aspiryny pacjentom z chorobą wieńcową.

Penicyliny i inne antybiotyki beta-laktamowe

Ta grupa antybiotyków odpowiada za około 10% wszystkich alergicznych reakcji polekowych, w tym 75% reakcji alergicznych występujących po antybiotykach.

Częstość występowania alergii na antybiotyki beta-laktamowe szacuje się na ok. 2% na kurację.

Najczęstszą manifestacją są: zmiany skórne, zwykle o typie pokrzywki (40%), obrzęk naczynioruchowy (15%), odropodobna wysypka (10%), anafilaksja (3–5%), złuszczone zapalenia skóry (1–2%), guzkowe zapalenia tętnic (1%).

Reakcje natychmiastowe, IgE-zależne występują w ciągu godziny od podania antybiotyku, reakcje przyspieszone od 1 godziny do 72 godzin. Natomiast reakcje opóźnione lub późne występują po 3 dniach od podania i są typem reakcji IgE-niezależnym, zwykle przybierają postać wysypki odropodobnej [1–3].

W grupie reakcji późnych obserwujemy zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry,

a także reakcje typu choroby posurowiczej i gorączkę polekową.

Rzadko występujące, późne reakcje po beta-laktamach to: cytopenie, nacieki płucne z eozynofilią, zapalenie naczyń. Generalnie wszystkie objawy niepożądane występują częściej po naturalnych penicylinach (penicylina G i V), aminopenicylinach (ampicylina, amoksycylina), penicylinach o szerokim spektrum (karbenicylina, tikarcyлина, peperacylina). Cefalosporyny powodują zdecydowanie mniej reakcji nadwrażliwości.

Pewne antybiotyki związane są zdecydowanie częściej z występowaniem reakcji pewnego typu, i tak po ampicylinie i amoksycylinie obserwuje się wyższą częstość (ok. 10%) plamistogrudkowych wysypek. Zwykle pojawiają się one po przynajmniej tygodniowej terapii. Jeśli zaś chory ma mononukleozę, częstość ta rośnie do 90%. Reakcje te będą też częstsze u chorych z HIV, CMV oraz z przewlekłą białaczką.

Objawy po cefalosporynach są podobne do tych obserwowanych po penicylinach. Najczęstsze to: reakcje skórne (osutki), rzadziej pokrzywki, reakcje typu choroby posurowiczej (po cefaklorze u dzieci).

W porównaniu z I generacją cefalosporyn III generacja jest sprawcą zdecydowanie mniejszej liczby, zwłaszcza IgE-zależnych, uogólnionych reakcji [1, 6].

Reakcje krzyżowe między poszczególnymi klasami antybiotyków beta-laktamowych są powszechnie znane. Cefalosporyny I generacji w około 5–16% wykazują in vivo i in vitro reakcje krzyżowe z penicylinami, cefalosporyny II generacji w około 10%, a cefalosporyny III generacji w 2–3%.

Ostrożność w stosowaniu cefalosporyny u chorego z alergią na penicylinę jest szczególnie zalecana, jeżeli występował wywiad ostrej pokrzywki lub innej reakcji anafilaktycznej.

Należy pamiętać, że karbapenemy (imipenem, meropenem), monobaktamy (aztreonam) to antybiotyki również posiadające strukturę pierścienia beta-laktamowego.

Uważa się, że do znacznej reakcji krzyżowej dochodzi między penicyliną a imipenem i meropenem. Natomiast aztreonam wykazuje słabą reakcję krzyżową u pacjentów z alergią na penicylinę i może być bezpiecznie stosowany w większości przypadków.

Pacjenci atopowi (alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa) nie są częściej predysponowani do wystąpienia alergii na penicylinę, ale jeśli to uczulenie wystąpi, to istnieje większe ryzyko ciężkiej reakcji anafilaktycznej.

Metabolizm penicyliny i testy

Penicylina w 90% metabolizuje się z powstaniem głównego metabolitu, jakim jest pochodna penicyloilowa zwana *główną determinantą (Major Antigenic Determinant)*. Dostępny test to PPL Testarpen (penicyloilopolożyna).

Okolo 5% penicyliny podlega rozkładowi w inny sposób, w wyniku czego powstają tzw. *determinanty mniejsze*, których mieszanina nazywana jest MDM (*Minor Determinat Mixture*). Odpowiadają one za wiele ciężkich natychmiastowych reakcji. Dostępny test to Allergopen. W razie jego braku można rozpuścić 10 000 j. penicyliny G w 1 m soli fizjologicznej i użyć po 3 dniach. Testowanie obu determinant identyfikuje do 90% uczulonych chorych. Wynik testu obowiązuje przez 72 godziny.

Testy skórne są najbardziej czułą metodą diagnostyczną wykrywania IgE-zależnych reakcji po penicylinie.

Dodatni wywiad uczulenia na penicyliny i dodatni wynik testu skórniego wiąże się z 50–70% ryzykiem ponownej reakcji i z 5–10% ryzykiem anafilaksji. Wysoka wartość predykcyjna ujemnego wyniku testu oznacza, że 98% osób z dodatnim wywiadem alergii i ujemnymi wynikami testów będzie dobrze tolerowało te leki, a reszta może mieć łagodne reakcje skórne.

Testy zaczynamy od wykonania testów punktowych, a po otrzymaniu ujemnego wyniku przeprowadzamy testy śródskórne. Czułość testu punktowego jest niższa od czułości testu śródskórnego. Pamiętać należy, iż próba skórna jest prowokacją i istnieje ryzyko wystąpienia objawów narządowych i uogólnionych. Jeśli miały miejsce nasilone objawy anafilaktyczne, to wskazane jest rozpoczęcie testów od stężeń niższych i stopniowe zwiększanie do 1:1000, 1:100, 1:10, 1:1. Dodatni test skórny to bąbel powyżej 3 mm. Natomiast dodatni test śródskórny to bąbel o średnicy co najmniej 4 mm z towarzyszącym rumieniem. Zawsze należy wykonać kontrolę pozytywną z histaminą.

Wykonywanie testów skórnych z innymi niż penicylina antybiotykami beta-laktamowymi jest utrudnione, gdyż testy nie są wystandaryzowane, a metabolity tych leków nie są dokładnie znane. W tabeli 1 zamieszczono dawki testów wg Pattersons Allergic Diseases.

Odczulanie na penicylinę

Odczulanie przeprowadzamy u chorych, którym trzeba podać lek, a u których udowodniono alergię na lek, w sytuacjach, kiedy korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem związanym z odczulaniem, a więc w przypadkach:

Tabela 1. Zalecane maksymalne stężenie roztworów do testów (według Pattersons Allergic Diseases).

PPL	5×10 ⁻⁵ mmo/l
MDM	2×10 ⁻² mmol/l
Amoksycylina	20–25 mg/ml
Ampicylina	20–25 mg/ml
Cefalosporyny	1–2 mg/ml
Imipenem	1 mg/ml
Test prick	1 kropla
Test śródskórny	0,02 ml

- zakażenia enterokokami,
- ropienia mózgu,
- bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,
- posocznicy (*Neisseria, Pseudomonas*),
- listeriozy,
- kiły ciężarnych,
- kiły, w tym kiły OUN u pacjentów, HIV.

Warunki odczulania to:

- oddział intensywnej terapii,
- nie jest zalecana premedykacja z podaniem antyhistaminików,
- dostęp dożylny w dwóch miejscach,

Tabela 2. Protokół doustnego odczulania na penicylinę, według [8].

Numer kolejnej dawki	Czas podania	Dawka	Dawka kumulacyjna
1	0 min	100 U p.o. (V-CYLINA)	100
2	15 min	200 j. p.o.	300
3	30 min	400 j. p.o.	700
4	45 min	800 j. p.o.	1500
5	1 h	1600 j. p.o.	3100
6	1 h 15 min	3200 j. p.o.	6300
7	1 h 30 min	6400 j. p.o.	12 700
8	1 h 45 min	12 000 j. p.o.	24 700
9	2 h	24 000 j. p.o.	48 700
10	2 h 15 min	48 000 j. p.o.	96 700
11	2 h 30 min	80 000 j. p.o.	176 700
12	2 h 45 min	160 000 j. p.o.	336 700
13	3 h	320 000 j. p.o.	656 700
14	3 h 15 min	640 000 j. p.o. Penicylin G	1 296 700

- EKG, spirometria wyjściowa oraz stały zapis EKG,
- monitorowanie parametrów życiowych co 10–20 minut,
- droga podania leku: doustna lub dożylna,
- zwykle dawka inicjująca to 1/10 000 dawki terapeutycznej,
- dawki podwaja się co 15 minut,
- dawka terapeutyczna powinna zostać osiągnięta w ciągu 4–5 godzin,
- terapia powinna być prowadzona systematycznie,
- przerwa dłuższa niż 12 godzin może prowadzić do ponownego uczulenia.

Mimo pozytywnego odczuleniu u ok. 30% pacjentów obserwuje się niewielkie zmiany skórne o typie swędzących wysypek. Tabele 2, 3, 4 przedstawiają protokoły doustnego i dożylnego odczuleniu na penicylinę oraz antybiotyki beta-laktamowe [6–8].

Alergia na leki stosowane w znieczuleniu miejscowym

Pacjentom, u których wystąpiły jakiegokolwiek reakcje w przebiegu znieczulenia miejscowego, często odmawia się wykonania jakiegokolwiek procedur den-

Tabela 3. Protokół doustnego odczuleniu na antybiotyki beta-laktamowe, według [6].

Numer kolejnej dawki	Stężenie (mg/ml) antybiotyku beta-laktamowego	Dawka w ml	Dawka w mg
1	0,5	0,10	0,05
2		0,2	0,10
3		0,4	0,20
4		0,8	0,40
5		1,6	0,80
6		3,2	1,60
7		6,4	3,20
8	5,0	1,2	6,0
9		2,4	12,00
10		4,8	24,00
11	50	1,0	50,00
12		2,00	100,00
13		4,00	200,00
14		8,00	400,00

Rozcieńczenia przygotowywane z zawiesiny antybiotyku 250 mg/5 ml. Dawki podawane w 30 ml wody.

Tabela 4. Protokół dożylnego odczuleniu na penicylinę, według [7].

Numer	P mg/ml	ml	mg	Dawka kumulacyjna
1	0,1	0,1	0,01	0,01
2	0,1	0,2	0,02	0,03
3	0,1	0,4	0,04	0,07
4	0,1	0,8	0,08	0,15
5	0,1	0,16	0,16	0,31
6	1	0,32	0,32	0,63
7	1	0,64	0,64	1,27
8	1	1,2	1,2	2,47
9	10	0,24	2,4	4,87
10	10	0,48	4,8	10
11	10	1	10	20
12	10	2	20	40
13	100	0,4	40	80
14	100	0,8	80	160
15	100	1,6	160	320
16	1000	0,32	320	640
17	1000	0,64	640	1280

Tabela 5. Klasyfikacja leków znieczulających miejscowo.

Grupa I (estry kwasu benzoowego)	Grupa II (amidy)
Bezokaina	Bupiwakaina
Prokaina	Lidokaina
Kokaina	Mepiwakaina
Proparakaina	Prilokaina
Tetrakaina	Ropriwakaina
Chloroprocaina	

tystycznych czy chirurgicznych w znieczuleniu miejscowym. A tymczasem reakcje niepożądane najczęściej mają charakter reakcji wazowagalnych, histerycznych czy toksycznych.

Leki miejscowo znieczulające można zakwalifikować albo do częściowej uczulającej grupy estrów kwasu p-aminobenzoowego (grupa I), albo do grupy związków amidowych (grupa II), która uczula rzadziej. Leki z grupy I często wykazują między sobą reakcję krzyżową, ale nie reagują krzyżowo z grupą II. Leki z grupy II nie reagują ze sobą krzyżowo.

Uważa się, że środki konserwujące dodawane do leków znieczulających (siarczyny, parabeny) mogą

odpowiadać za reakcje pseudoalergiczne. Problem może stanowić również nierozpoznana alergia na lateks.

Diagnostykę alergii na leki miejscowo znieczulające przeprowadza się u chorych, którzy przeżyli reakcję niepożądaną i u których należy wytypować lek do kolejnego znieczulenia.

Jeśli znany jest lek, który wywołał reakcję, to należy wybrać inny lek. I tak, jeśli był nim ester, to wybieramy amid, jeśli był to amid, to wybieramy inny amid.

Jako pierwszy wykonuje się test skórny, w którym stosuje się nierozcieńczony lek. Jeśli wynik jest negatywny, to zaleca się procedurę podskórnego podawania wzrastających dawek rozcieńzonego leku w odstępach 15-minutowych według podanego protokołu:

1. Uzyskanie zgody pacjenta.
2. Przygotowanie leku planowanego do podania (bez adrenaliny).

Następnie co 15 minut:

1. Wykonać prick test z nierozcieńczonym lekiem.
2. Jeśli wynik jest ujemny, to podać **podskórnie** w kończyne:
 - 0,1 ml leku w rozcieńczeniu 1:100,
 - 0,1 ml leku w rozcieńczeniu 1:10,
 - 0,1 ml leku nierozcieńzonego,
 - 1 ml leku nierozcieńzonego,
 - 2 ml leku nierozcieńzonego.

Ujemny wynik testu świadczy o tym, że ryzyko reakcji niepożądanych po podaniu tego leku jest równe ryzyku populacyjnemu.

Duża część klinicystów nie zaleca wykonywania testów śródskórnych, gdyż często są fałszywie dodatnie u osób niewykazujących żadnych reakcji klinicznych.

Prewencja polekowych reakcji alergicznych

Najlepszą metodą redukcji częstości występowania alergii na leki jest **stosowanie tych leków, które są klinicznie istotne**. Niezwykle ważne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego występowania reakcji polekowych w przeszłości. Choć

nadmierna rozpoznawalność alergii na leki jest problemem, to bezwzględnie należy akceptować podawany przez chorego wywiad i rozważyć użycie leku alternatywnego.

Piśmiennictwo:

1. Grammer L., Greenberger P.: *Patterson's Allergic diseases*. Lippincott Philadelphia 2002: 295-373.
2. Anderson J.A.: *Allergic reactions to drugs and biological agents*. JAMA 1992, 268: 2845.
3. DeSwarie R.D.: *Drug Allergy: problems and strategies*. Allergy Clin. Immunol. 1984, 74: 209.
4. Sullivan Y., Yecis L.: *Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered b-lactam antibiotics*. J. Allergy Clin. Immunol. 1982, 69: 275.
5. Gruchalla R.S.: *Understanding drug allergies*. J. Allergy Clin. Immunol. 2000, 105: S63.
6. Sullivan T.J.: *Drug Allergy. W: Allergy: principles and practice, 4th ed.* Middleton E.J., Reed C.E., Ellis E.F. et al. (red.). Mosby, 1993: 1726.
7. Adkinson N.F.: *Drug Allergy. W: Allergy: principles and practice 5th ed.* Middleton E.J., Reed C.E. et al. (red.). Mosby, St Louis 1998: 1212-1224.
8. Stark B.J., Wendel G.D., Sullivan T.J.: *Oral desensitization for penicillin sensitivity*. JAMA 1987, 20(257): 1474.
9. Chandler M.J., Grammer L.C., Patterson R.: *Provocation challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction*. J. Allergy Clin. Immunol. 1979, 63: 387-394.
10. Gall H., Kaufman R., Kalveram C.M.: *Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases*. J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 97: 933-937.
11. Ingaudo G., Schatz M., Patterson R. et al.: *Administration of local anesthetics to patients with history of a prior reaction*. J. Allergy Clin. Immunol. 1978, 61: 339-345.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Krauze
 Klinika Pneumonologii i Chorób Alergicznych
 Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu
 Medycznego
 01-183 Warszawa, Działdowska 1/3