

# Діагностика та лікування медикаментозної алергії

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів (ЛЗ) – поширений вид ускладнення медикаментозної терапії, що зустрічається в клінічній практиці, тому питання діагностики, лікування та профілактики медикаментозної алергії турбують багатьох лікарів. 10-11 вересня в рамках проєкту «Життя без алергії. International» відбулася міжнародна науково-практична онлайн-конференція Міністерства охорони здоров'я України «Харчова та медикаментозна алергія: виявити, врятувати, попередити» за участю провідних світових і вітчизняних експертів. Президент Асоціації алергологів України, професор кафедри фізіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков виступив з доповіддю «Пацієнт з медикаментозною алергією: нюанси діагностики та лікування».



С.В. Зайков

## Поширеність медикаментозної алергії

Стан пацієнта та побічна дія ЛЗ – це дві важливі проблеми, які об'єднують лікарів різного фаху. Зокрема, вкрай важливим і актуальним є питання медикаментозної алергії. З огляду на це професор навів такі факти:

- ✓ реакції гіперчутливості до ЛЗ складають майже 15% усіх побічних реакцій (ПР) на ЛЗ і зустрічаються в 2-7% населення країн світу;
- ✓ до 1/2 всіх ПР (0,32% фатальних) реєструються в госпіталізованих пацієнтів;
- ✓ 93% ліків можуть містити потенційні алергени (більшість ЛЗ, котрі призначаються лікарями *per os*, містять щонайменше один інгредієнт, здатний зумовити алергічну реакцію);
- ✓ часто помилкою діагностики при визначенні реакцій гіперчутливості до ліків сягає 30%.

Система фармакологічного нагляду України (на жаль, до її роботи залучилося лише 7% лікарів) передбачає розподіл ПР на ЛЗ на 4 типи – А, В, С і D.

До типу А належать ПР на ЛЗ, що залежать від дози (надлишковий терапевтичний ефект; фармакологічний побічний ефект; токсичний ефект; вторинний ефект); тип В – це ПР на ЛЗ, які не залежать від дози (імунноалергічний ефект; генетично детермінований ефект; невідомий механізм); тип С – ПР на ЛЗ, котрі з'являються в результаті тривалої терапії (толерантність; залежність; синдром відміни; кумулятивні ефекти; ефекти пригнічення вироблення гормонів); тип D – відтерміновані ПР (мутагенність; канцерогенність; тератогенність).

## Класифікація алергічних реакцій

За медичним прогнозом ПР на ЛЗ можна розподілити на прогнозовані (передбачувані, тип А – 70-80%) і непередбачувані (непередбачувані, тип В – 15-30%).

До прогнозованих реакцій належать токсичні (дозозалежні) ефекти ЛЗ, побічні ефекти та взаємодія між різними ЛЗ; до непередбачуваних – псевдоалергія (викид гістаміну базофілами, спричинений йодовмісними контрастними препаратами, опіатами чи анестетиками); брадикардічний кашель і набряки, зумовлені інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту; зміна метаболізму арахідоната (вплив аспірину, інших нестероїдних протизапальних препаратів); бронхоспазм (вплив бета-блокаторів, діоксиду сірки) та медикаментозна алергія (кропив'янка, набряк Квінке, анафілаксія, гостра токсикоалергічна реакція).

Залежно від механізму дії гіперчутливості на ЛЗ (тип В) можна розподілити на 3 варіанти розвитку: імунноалергічний, псевдоалергія і такий, за якого ЛЗ зв'язуються безпосередньо з імунними рецепторами.

Імунноалергічний варіант супроводжується формуванням нового антигена та являє собою класичну форму

реакції гіперчутливості на ЛЗ; він пов'язаний з накопиченням IgE (анафілаксія, кропив'янка), Т-лімфоцитів (макулопапульозна екзантема) й IgG (гемолітична анемія, хвороби імунного комплексу).

На відміну від алергічних реакцій, опосередкованих IgE, у випадку псевдоалергії відбувається прямий вплив лікарського засобу на мастоцити, що призводить до вивільнення гістаміну.

Ефект варіанту, за якого ЛЗ зв'язуються безпосередньо з імунними рецепторами, пов'язаний з накопиченням Т-лімфоцитів (макулопапульозна екзантема, DRESS-синдром, гепатити тощо).

Патогенез клінічної гіперчутливості може бути представлений як реакцією гіперчутливості негайного типу IgE, G4, так й іншими реакціями гіперчутливості (цитотоксичного, імунотоксичного, уповільненого, змішаного типу) IgG, IgM, комплементу, Т-клітин, IL-4, IL-5, Th-1, Th-2. За першого типу час настання реакції складає 1-6 год; клінічними проявами можуть бути гостра кропив'янка, набряк Квінке, анафілаксія, риніт, кон'юнктивіт, бронхоспазм, шлунково-кишкові прояви (блювання, діарея тощо). В разі другого типу час настання реакції перевищує 6 год; наприклад, реакція може відбутися через 5-7 і навіть 30 днів (коли пацієнт, можливо, вже й забув, що приймав ліки); до клінічних проявів реакцій цього типу належать макулопапульозний (кіроподібний) висип, алергічний контактний дерматит, фіксована еритема, гостра токсикоалергічна реакція тощо.

## Діагностика медикаментозної алергії

Діагностичний підхід за ознак реакції гіперчутливості до ЛЗ має складатися з 3 етапів:

- 1 збір клініко-анамнестичних даних;
- 2 проведення шкірних (*in vivo*) та провокаційних тестів;
- 3 проведення лабораторних тестів (*in vitro*).

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 916 від 30.12.2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію» регламентує алгоритм діагностики медикаментозної алергії («Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, включаючи анафілаксію»), згідно з яким первинна ланка діагностики – збір анамнезу (перший крок до точного діагнозу).

У разі підозри на медикаментозну алергію лікар надає пацієнту для заповнення затвержену анкету-опитувальник.

До анамнестичних даних, які має з'ясувати лікар, належать:

- ▶ на який саме препарат розвинулася реакція (або які препарати хворий приймав на момент її розвитку);
- ▶ на який день прийому ЛЗ розвинулася реакція;

- ▶ шлях введення препарату;
- ▶ через який проміжок часу після прийому ЛЗ розвинулася реакція;
- ▶ в якій дозі застосовувався препарат;
- ▶ клінічні прояви реакції;
- ▶ чим усувалися прояви реакції;
- ▶ з приводу чого застосовувався препарат;
- ▶ чи спостерігалися раніше реакції на ЛЗ;
- ▶ чи отримував пацієнт після реакції препарат із цієї групи;
- ▶ які препарати хворий приймав і добре переносив;
- ▶ сімейний та особистий анамнез щодо алергії;
- ▶ супутня патологія (вірусні, бактеріальні, грибкові інфекції, патологія шлунково-кишкового тракту, печінки, ендокринної системи тощо).

Після заповнення цієї анкети пацієнт обов'язково ставить свій підпис. Лікар аналізує анкету та за потреби і при наявності симптомів гострої алергічної реакції на ЛЗ заповнює карту реєстрації медикаментозної алергічної реакції (додає до наказу № 916 від 30.12.2015 р.), згодом скеровує хворого на консультацію до лікаря-алерголога.

Клініко-лабораторний огляд пацієнта передбачає фізикальне обстеження (наявність набряків; зміни стану шкіри та слизових; стан верхніх, нижніх дихальних шляхів, серцево-судинної системи; системні прояви хвороби); пальпацію; аускультацию; вимірювання артеріального тиску на обох руках, частоти серцевих скорочень, пульсу, температури тіла; рентгенографію органів грудної клітки (за потреби); лабораторні обстеження (загальний аналіз крові з визначенням еозинофілів, швидкості осідання еритроцитів, біохімічний аналіз крові, глюкоза крові, при анафілаксії – визначення базового рівня триптази).

## Характерні ознаки гіперчутливості до лікарських засобів

Під час діагностики слід мати на увазі, що критеріями гіперчутливості до ЛЗ є такі ознаки:

- ▶ медикаментозна алергія не нагадує фармакологічну дію ліків;
- ▶ з'являється від мінімальної кількості препарату (іноді це навіть сліди ЛЗ) за будь-якого способу його введення;
- ▶ після першого контакту із ЛЗ має минути період сенсibilізації (3-5 днів), оскільки існує імовірність того, що вона є прихованою;
- ▶ медикаментозна алергія з'являється у вигляді класичних симптомів алергії;
- ▶ алергічні симптоми повторюються при послідовних введеннях ліків-алергенів або схожих на них за структурою;
- ▶ можлива еозинофілія крові та/або тканина еозинофілія;
- ▶ відміна препарату спричиняє регрес реакції.

Ступінь імовірності розвитку медикаментозної алергії на ЛЗ визначається

з огляду на низку фактів. Наприклад, якщо ЛЗ раніше не вживався, розвиток медикаментозної алергії можливий не раніше 3-7-ї доби від початку його прийому. Реакція гіперчутливості на ЛЗ можлива при його повторному використанні. Якщо ЛЗ добре переноситься  $\geq 1$  міс, розвиток медикаментозної алергії вважається малоімовірним. Також малоімовірною є медикаментозна алергія на ЛЗ із  $\geq 3$  різних груп. Іноді спостерігається неалергічна гіперчутливість на перший прийом ЛЗ.

Окрім того, при діагностиці варто пам'ятати, що не існує методів прогнозування імунного потенціалу ЛЗ. Також не рекомендовано проведення тестів без обтяженого медикаментозного анамнезу: діагностика *in vivo* та *in vitro* має лише додаткове значення, а основним методом є клініко-анамнестичний.

Серед клінічних проявів медикаментозної алергії найчастіше зустрічаються шкірні (50-70%), гематологічні (20-35%), респіраторні (10-15%) та вісцеральні (7-10%).

## Специфічні методи діагностики медикаментозної алергії

У багатьох випадках доцільним є проведення специфічних методів діагностики медикаментозної алергії, до яких належать шкірні проби із ЛЗ і провокаційні тести, що проводяться лише лікарем-алергологом. Однак на сьогоднішній день різних авторів до діагностичної цінності шкірних проб досить різноманітні: одні категорично заперечують їхнє призначення, обґрунтовуючи це тим, що нанесення на шкіру навіть найменших доз ліків у сенсibilізованих хворих може зумовити швидку анафілаксію, а інші автори вважають їх основним методом діагностики медикаментозної алергії.

Під час проведення шкірних проб завжди слід пам'ятати таке: позитивні проби свідчать про сенсibilізацію до ЛЗ, негативні – не гарантують відсутності алергії. Достовірний діагноз може бути встановлений лише при зіставленні результатів шкірних проб з анамнезом і клінічною картиною. Крім того, результати шкірних проб мають бути взятими до уваги протягом 72 год від моменту постановки проб.

Водночас слід керуватися протоколом, який регламентує таке: шкірні проби не слід застосовувати для виявлення медикаментозної алергії за відсутності клінічного анамнезу, що припускає IgE-опосередковану медикаментозну алергію.

Шкірні проби на ЛЗ проводяться лише в умовах стаціонару за письмовою згодою пацієнта та під наглядом лікаря за технологією, описаною в протоколі. При спостереженні реакції спільного типу використовуються патч-тести.

Також під час специфічної діагностики не варто забувати, що існують такі ЛЗ, для яких значимість шкірних проб не була достатньою доведеною; до них належать антигіпертензивні засоби; біологічні препарати, за винятком препаратів проти фактора некрозу пухлин та омалізумабу (моноклональні антитіла до IgE); гормони (кортикостероїди, інсуліни); антибіотики, крім бета-лактамічних; антинеопластичні ЛЗ, які не містять платини; нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби, за винятком похідних піразолону для алергічних реакцій негайного типу; опіоїди; сироватка, імуноглобуліни та вакцини.

Можливим і в багатьох випадках доцільним при специфічній діагностиці медикаментозної алергії на ЛЗ є провокаційний тест його має проводити лише досвідчений алерголог в умовах стаціонару; при цьому слід мати на увазі, що провокаційна проба з бета-лактамами проводиться лише після шкірних проб, а також (за можливості) після визначення рівня специфічних IgE. Якщо результати шкірних проб позитивні та/або виявлено діагностичні рівні специфічних IgE, існує клінічне підтвердження причинного препарату, провокаційні проби не проводяться внаслідок їхньої потенційної безпеки.

Провокаційний тест є золотим стандартом для ідентифікації чи виключення гіперчутливості до ЛЗ або визначення переносимості альтернативного препарату; особливо важливий він для нестероїдних протизапальних засобів, локальних анестетиків і не бета-лактамічних антибіотиків.

Останній етап діагностики медикаментозної алергії – лабораторна діагностика, при цьому рекомендовано сфокусуватися на триптазному тесті, який на сьогодні є єдиним маркером гострої алергічної реакції та дозволяє відрізнити анафілаксію від деяких схожих станів (міокардіальний, септичний шок, вазовагальні реакції). При базальному рівні триптази >10 мкг/л існує висока ймовірність ризику гіперчутливих реакцій, однак більшість тестів, які наразі використовуються в Україні, на жаль, не є валідованими, тому звертати увагу на їхню високу інформативність неможливо.

Обов'язковими показаннями для попереднього лабораторного обстеження хворих на переносимість ліків є:

- » шок, тяжкі тахидермії в анамнезі на невідомий препарат і необхідність фармакотерапії;
- » для обстеження дітей раннього віку та дорослих з непереносимістю ЛЗ, коли шкірні проби не демонстрували чи негативні на гістамін;

- » при великих ураженнях шкіри (тяжкі тахидермії) та необхідності обрання препаратів (антибіотики тощо), які переносяться;
- » на тлі прийому антимедіаторних засобів; за необхідності – введення потенційно небезпечних ЛЗ.

Специфічні методи алергодіагностики спрямовані на виявлення вільних антитіл у сироватці крові та секретатах, а також антитіл, зв'язаних з лейкоцитами (базофілами, нейтрофілами, тромбоцитами тощо). Також діагностичне значення може мати визначення Т-лімфоцитів, сенсibilізованих до алергену.

Що стосується тестів *in vitro*, то їхніми основними перевагами є безпечність, відсутність протипоказань та можливість дистанційного обстеження пацієнта. Однак інформативність цих методів для виявлення гіперчутливості до ЛЗ, на жаль, є досить низькою. Переважна кількість стандартизованих лабораторних тестів в Україні недоступна. Також слід пам'ятати, що обрання лабораторного тесту залежить від фази реакції та від її передбачуваного механізму (негайна чи сповільнена).

Отже, слід мати на увазі, що негативні результати тестів *in vitro* не виключають алергічної реакції у подальшому, а позитивні – не завжди свідчать про неї.

Іноді при проведенні тестів *in vitro* та *in vivo* можуть допускатися помилки. Варіантами некоректного проведення й інтерпретації додаткових методів діагностики ІПР на ЛЗ можуть бути:

- » *in vitro* – порушення технологій, використання невалідизованих методів; некоректна інтерпретація результатів досліджень медичними працівниками (без урахування анамнезу, клінічних проявів);
- » *in vivo* – порушення технології проведення шкірних проб (без тест-контрольної рідини, розчину гістаміну, в/ш >0,15 мл, скаріфікація голкою); некоректна інтерпретація результатів шкірних проб медичними працівниками.

Результатом цих порушень і помилок є гіпердіагностика гіперчутливості в структурі ІПР. Сьогодні в Україні склалася ситуація, коли регіональні лабораторії (у низці випадків і центральні) на підставі таких тестів призначають пацієнтів на діагноз медикаментозної алергії, що не може не зумовлювати занепокоєння.

Отже, для остаточної верифікації прихованої, істинної, специфічної алергії на ЛЗ проводиться динамічне значення триптази в сироватці крові; шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести; визначення в крові рівнів специфічних IgE на певні ЛЗ або їхні компоненти; провокаційні тести

з конкретними ЛЗ в умовах стаціонару з наявним реанімаційним обладнанням.

У медичній документації медикаментозна алергія фіксується так (приклад): «Медикаментозна алергія на препарат (назва препарату) із клінічними проявами кропив'янки, набряку Квінке, багатформної еритеми, токсичного епідермального некролізу, синдрому Стівенса – Джонсона, анафілаксії тощо (обрати необхідне); ступінь тяжкості, характер перебігу тощо».

Під час установлення діагнозу медикаментозної алергії слід розуміти, що він залишається супутнім діагнозом на все життя.

### Тактика ведення пацієнта з медикаментозною алергією

Тактика лікування і ведення пацієнта з медикаментозною алергією складається з таких кроків:

- » надання невідкладної допомоги при анафілаксії;
- » елімінація ЛЗ-алергенів (відміна всіх ЛЗ, за винятком життєво необхідних);
- » лабораторне тестування з ЛЗ;
- » призначення засобів (найменш імовірних щодо причин медикаментозної алергії) з урахуванням їхніх можливих перекресних властивостей;
- » мінімізація впливу інших алергенів (гіпоалергенна дієта, безлактозна середовище тощо).
- » обов'язкова фіксація даних про розвиток алергії у медичній документації.

Що стосується алгоритму надання медичної допомоги при анафілаксії, то першою лінією є введення адреналіну, другою – внутрішньовенна інфузія колоїдних та кристалічних розчинів, третьою – використання антигістамінних препаратів і системних глюкокортикоїдів.

Швидкою допомогою при гострих проявах алергії може бути препарат Супрастин (хлоропірамін) у формі ін'єкцій (третя лінія надання допомоги) чи в таблетках; його використання доцільне при системних анафілактичних реакціях та наявності ангіоневротичного набряку. Дорослим Супрастин призначають в дозі 1,0-2,0 мл (1-2 ампула) або по 1 таблетці 3-4 р/добу; дітям віком 6-14 років – 0,5-1 мл (½-1 ампула) чи по ½ таблетці 2-3 р/добу. Дозу можна підвищувати залежно від реакції пацієнта. Добова доза не має перевищувати 2 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза – 100 мг.

Також за всіх типів медикаментозних алергічних реакцій доцільним є використання дексаметазону (8-20 мг парентерально), при тривалих IgE-залежних реакціях – неседативних антигістамінних препаратів (від 14 до 90 днів).

Інші заходи:

- » інгаляційна терапія кортикостероїдами і бета-2-агоністами при бронхообструкції;
- » ендоназальні кортикостероїди при загостренні алергічного риніту;
- » антиагоністи лейкотриєнів (5-10 мг) за показаннями;
- » циклоспорин (за обмеженими показаннями – 3 мг/кг);
- » топічна терапія уражених ділянок шкіри та слизових оболонок;
- » у разі алергічних реакцій, котрі розвиваються здебільшого за III типом (наприклад, сироваткова хвороба), показані тривалі прийом кортикостероїдів, інгібіторів протеаз, гемосорбції, ентросорбції.

Серед антигістамінних неседативних препаратів другої генерації добре зарекомендував себе Алерзин (левоцетиризин), який застосовується в лікуванні дорослих і дітей (з 2-річного віку); впливає практично на всі симптоми алергії. Дорослим і дітям віком >6 років призначають по 1 таблетці чи 20 крапель (5 мг) 1 р/добу, дітям від 2 до 6 років – по 5 крапель (1,25 мг) 2 р/добу. Антиалергічна дія левоцетиризину розпочинається швидко (через 12 хв у 50% пацієнтів, через 30-60 хв у 95% хворих) і триває до 24 год. Левоцетиризин не зумовлює седативної дії та не впливає на повсякденну активність, практично не має взаємодії з іншими ліками та їжею. Препарат є безпечним; його можна приймати 12 міс без перерви.

### Основні висновки та рекомендації

- За підозри на медикаментозну алергію необхідним є обов'язкове ведення документації на всіх етапах курації пацієнта.
- Хворим на бронхіальну астму, атопічний дерматит не слід призначати препарати пеніцилінового ряду, оскільки реакції гіперчутливості в них перебігають складніше.
- Оптимальне рішення для лікаря за наявності в анамнезі алергічної реакції – призначення альтернативного препарату з аналогічними фармакологічними властивостями, але іншою хімічною структурою.
- Не можна встановлювати діагноз медикаментозної алергії лише на підставі тестів *in vitro* та прирікати пацієнтів на довічний ярлик такого діагнозу.
- Тести на ЛЗ не слід проводити заради задоволення цікавості пацієнта та «на майбутнє».

Підготував Олександр Соловйов



**Алерзин**  
левоцетиризин

**ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ**

\*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. РП. № ІЛ/9862/01/01. № ІЛ/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепту. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Фармакологічна група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі сезонного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової діючої речовини форми або до будь-яких побічних речовин. Також форма кропив'янки мимовільної неадекватної (алергічної реакції < 10 миль). Побічні реакції. Сомнозність, стомлюваність, головний біль, сухість урот та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: ЗІЛ Фармацевтичний завод ПЦС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів: а також для розповсюдження на конференції, семінари, симпозиуми з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контактна представниця виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38