

Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии

Продолжение. Начало в №3, 2010 г.

Диагностика

Сбор анамнеза и обследование

Тщательно собранный анамнез – это первый шаг к точному диагнозу лекарственно-индуцированной реакции. Необходимо собрать подробную информацию о препарате (форма выпуска, доза, способ и время приема), а также о характере симптомов, времени их наступления и разрешения (табл. 6). Тщательный анамнез особенно важен, когда пациенты получают несколько препаратов. Неблагоприятные реакции могут возникнуть как после многократного лечения препаратом, так и через несколько дней после прекращения приема лекарственного средства (ЛС). Диагностике помогают подробные сведения о характере реакции при применении каждого препарата (табл. 4). Медицинские записи, листы назначений и сестринские карты, а также фотографии и рассказы очевидцев служат подтверждением реакции и приема препаратов. При изучении реакций при наркозе крайне важно проанализировать анестезиологические карты. Также следует выяснить, принимал ли пациент эти же или аналогичные препараты в дальнейшем. Могут потребоваться данные литературы о всех потенциально виновных препаратах. В дополнение к сбору анамнеза заболевания необходимо провести тщательное физикальное обследование, которое может помочь определить возможные механизмы, лежащие в основе реакции, и установить тактику обследования. Например, крапивница может быть обусловлена IgE-опосредованными процессами при применении антибиотиков или возникать вследствие приема НПВП по механизму, не связанному с IgE. Поэтому необходимо определить вид сыпи: уртикарная, макулопапулезная, пурпура, буллезная или экзематозная.

Дополнительные исследования

Неотложные исследования

Триптаза крови. Сывороточная триптаза (сербиновая протеаза, высвобождаемая из тучных клеток) является единственным доступным в настоящее время анализом крови для диагностики острых аллергических реакций. Высвобождение триптазы возникает при дегрануляции тучных клеток независимо от ее типа – IgE-опосредованной или прямой. Поэтому уровень сывороточной триптазы повышается при активации мастоцитов, и это характерно как для анафилактических, так и для анафилактоидных реакций. Повышение уровня

сывороточной триптазы имеет диагностическое значение и указывает на развитие анафилаксии, но не помогает выявить конкретные причины. Пик повышения концентрации сывороточной триптазы отмечается через 1-2 ч от начала реакции, поэтому необходимо именно в этот временной отрезок взять 5 мл крови (без антикоагулянта). Минимальный объем – 1 мл крови, как правило, этого достаточно для анализа. В некоторых случаях анафилаксия вызывается парентеральным применением препарата, что обуславливает повышение уровня сывороточной триптазы практически сразу, а не через час. В связи с этим необходимо взять два образца крови: первый – сразу же после реанимации пациента, второй – в течение 2 ч. Поскольку уровень фермента может быть повышен в течение нескольких часов после появления реакции, анализ крови, взятой на протяжении 6 ч, также может быть информативным. Важно отметить время, когда был отобран каждый образец. Оптимальный вариант – заморозить отделенную сыворотку, но при необходимости образцы могут храниться при температуре +4° С в течение 24-48 ч до доставки в иммунологическую лабораторию в виде цельной крови или сыворотки. Анализ широко доступен в большинстве региональных иммунологических лабораторий. Необходимо знать исходный уровень триптазы для интерпретации результатов, но можно ориентироваться на уровень в любой момент через 24 ч после возникновения реакции, или направить пациента для дальнейшего обследования.

В исследовании, в котором приняли участие 789 пациентов с аллергической реакцией на препарат для анестезии, положительная прогностическая ценность триптазы в диагностике анафилаксии составила 93%, а негативная – 54%. Получены данные (неопубликованные), свидетельствующие о том, что триптаза тучных клеток не всегда повышается при анафилаксии, ее уровень может зависеть от клинических характеристик пациента. Например, при гипотонии концентрация сывороточной триптазы, скорее всего, будет повышена. Таким образом, нормальный уровень триптазы мастоцитов не позволяет исключить анафилаксию, поэтому результаты всегда должны толковаться с учетом клинических условий и тяжести реакции.

Посмертный уровень триптазы может быть определен в период до 72 ч после летального исхода, если есть подозрение на анафилаксию. В исследовании уровня триптазы в 193 посмертных образцах, семь

из которых были отобраны после летального исхода в результате установленной анафилактической или анафилактоидной реакции, чувствительность и специфичность порогового значения 10 мкг/л оказалась 86% и 88% соответственно. Исходный уровень триптазы может повышаться при некоторых расстройствах, в частности при мастоцитозе, пациенты с этой патологией более восприимчивы к лекарственно-индуцированной анафилаксии.

Дальнейшие исследования

Во многих случаях дальнейшие исследования не требуются. Оценка функции почек, печени, микроскопия осадка мочи, клинический и развернутый анализ крови, определение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки (РГОК) могут быть показаны пациентам в соответствии с клиническими проявлениями или виновными препаратами (табл. 1).

Наличие антиядерных антител или низкий уровень комплемента могут указывать на лекарственно-индуцированную системную красную волчанку (СКВ), хотя во многих случаях отмечают серонегативное течение заболевания. Положительный результат анализа на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) свидетельствует о васкулите, а наличие криоглобулинов указывает на иммунокомплексно-опосредованный процесс.

Кожные пробы. Кожные тесты свидетельствуют о сенсибилизации к конкретным препаратам, но всегда должны интерпретироваться с учетом соответствующих клинических условий и не использоваться для скрининга медикаментозной аллергии (табл. 7, 8). Кожные пробы могут быть информативны при определении реакций на пенициллин, мышечные релаксанты и карбоплатин. Однако для большинства препаратов соответствующий иммуноген

(промежуточный метаболит) неизвестен, следовательно, прогностическая ценность кожных тестов остается неопределенной. Могут быть как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные результаты. По этическим причинам положительное прогностическое значение кожных тестов для многих лекарственных средств не может быть точно определено, поскольку провокационные пробы могут вызвать опасные для жизни реакции.

При подозрении пенициллина в качестве причины реакции немедленного типа информативными могут быть кожные пробы с основной антигенной детерминантой пенициллина и амоксициллина – пенициллоила полилизином (ППЛ) и малыми детерминантами – пениллоатом, пенициллоатом, бензилпенициллином (смесь малых детерминант, СМД). Предпринята попытка стандартизации реагентов для проведения кожной пробы с ППЛ и СМД с разработкой новых коммерческих тест-наборов. При сравнении старых и новых коммерческих тест-наборов в группах пациентов с известной гиперчувствительностью к пенициллину результаты оказались сопоставимыми.

По данным консенсуса, основанном на результатах исследований, проведенных преимущественно в США, установлено, что при наличии анамнеза аллергии к β-лактамам и отрицательных кожных тестов с ППЛ и СМД риск развития реакции при пероральной провокационной пробе составлял лишь 0-6% и приблизительно 6% – при последующем применении антибиотика. Европейская группа по медикаментозной аллергии (European Drug Allergy Group) подвергла критике эту позицию, заявив, что негативные результаты кожных тестов с ППЛ и СМД пенициллина и с амоксициллином и ампициллином являются недостаточным основанием для исключения аллергии к β-лактамам, для этого

Таблица 7. Кожные пробы

• Служат подтверждением (с учетом анамнеза болезни) диагноза (или исключения) IgE-опосредованной аллергии
• Несут образовательную функцию, являясь визуальной иллюстрацией, которая может усилить словесные рекомендации для пациентов
• Требуют подготовки кадров как для проведения, так и для интерпретации результатов
Практические аспекты кожного прик-теста:
• Необходимо применение положительного (гистамин) и отрицательного (разбавителя) контроля
• Положительным результатом является волдырь диаметром 3 мм или более (больше, чем при применении отрицательного контроля) с венчиком гиперемии
• Результат учитывают на 10-15-й мин
• Пациенты не должны принимать антигистаминные препараты в течение 3 дней
• Пероральные кортикостероиды не влияют (значительно) на результаты кожного прик-теста
• Ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты теста наиболее вероятны для препаратов, которые не вызывают IgE-опосредованные реакции, или когда концентрация аллергена для тестирования не валидирована
• Дермографизм может влиять на результаты пробы
• Не следует проводить на участках кожи с тяжелыми экзематозными проявлениями
• Результаты кожного прик-теста более специфичны, безопасны, легче поддаются интерпретации, но менее чувствительны, чем внутрикожные тесты

Таблица 8. Прик-тест и внутрикожные пробы

Показаны	Для определения IgE-опосредованных состояний
Не показаны	Для выявления IgG/IgM-опосредованных иммунных состояний
	При ССД, ТЭН, DRESS-синдроме, при которых могут быть информативными патч-тесты
Могут быть информативны (отсроченная интерпретация внутрикожной пробы)	Для подтверждения гиперчувствительности замедленного типа

Таблица 6. Основная информация, которую следует собрать при обращении пациентов с подозрением на медикаментозную аллергию

• Подробное описание реакции Последовательность и продолжительность симптомов Получаемое лечение Исход
• Сроки возникновения симптомов после приема препарата
• Принимал ли пациент подозреваемый препарат до этого курса лечения? Сколько времени прошло после приема препарата до наступления реакции? Когда был прекращен прием препарата (ов)? Каков был эффект?
• Показания свидетелей (больной, родственник, врач)
• Есть ли фотография реакции?
• Болезнь, для лечения которой принимался подозреваемый препарат, то есть основное заболевание (может быть непосредственной причиной симптомов, а не лекарственное средство)
• Список всех препаратов, принятых на момент возникновения реакции (в том числе курсовые, безрецептурные и средства альтернативной медицины)
• Анамнез жизни Другие реакции на медикаменты Другие аллергии Другие заболевания

необходимо проведение провокационных проб с конкретными β -лактамами. Обязательность проведения пероральных провокационных проб у больных с наличием в анамнезе аллергии и отрицательным результатом кожной пробы на β -лактамы недавно была вновь подтверждена. В этом исследовании у 32,9% пациентов с аллергией результаты кожной пробы оказались отрицательными, а пероральной провокационной – положительными. В другом исследовании у 17,4% пациентов с отрицательными результатами кожного теста с ППЛ и СМД при проведении пероральной провокационной пробы с β -лактамами получен положительный результат. Позиция BSACI заключается в том, что пациентам с аллергией в анамнезе и отрицательными результатами кожного теста следует проводить пероральную провокационную пробу с винновым β -лактамом. Некоторые пациенты реагируют на β -лактамы антибиотики с боковой цепью, что требует проведения кожных тестов со специфическими β -лактамами (например, цефалоспорины), вызвавшими реакцию.

Безопасное применение пенициллина возможно у некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины, но только после того как получены отрицательные результаты кожной пробы на детерминанты пенициллина и провокационного теста. Больных с анамнезом реакции немедленного типа на пенициллин, но отрицательными результатами кожной пробы и провокационного теста с пенициллином можно лечить цефалоспорины второго или третьего поколения, так как менее чем у 1% из них может возникнуть реакция.

Определение аллергии на нейромышечные блокаторы при помощи кожного прик-теста или внутрикожной пробы оправданы в соответствующей клинической ситуации, когда предполагается использовать их для проведения наркоза. Тем не менее специфичность положительных результатов теста с миорелаксантами, вероятно, невысока, поскольку в одном исследовании предоперационного скрининга пациентов установлено, что у 9% из них отмечен либо положительный результат кожного теста, либо выявлены специфические IgE к четвертично-аммонийным соединениям. К интерпретации результатов проб всегда нужно подходить с осторожностью, поскольку несмотря на отрицательные результаты тестов с миорелаксантами наблюдалось развитие анафилаксии.

Информативность кожных тестов в диагностике гиперчувствительности к солям платины была подтверждена недавно. Отрицательное прогностическое значение кожных тестов с карбоплатиной оказалось высоким, а в одном исследовании только у 4% пациентов наблюдали реакции после негативного результата теста.

Кожный прик-тест при аллергических IgE-опосредованных реакциях на ЛС. Кожный прик-тест информативен в диагностике IgE-опосредованной реакции, вызванной как низко-, так и высокомолекулярными препаратами. Для проведения проб препарат, как правило, используют в терапевтической концентрации за исключением ситуаций, когда препарат способен непосредственно вызывать высвобождение гистамина (например, атракурий и мивакурий). В этом случае целесообразно использовать препарат с разведением 10^{-3} - 10^{-1} , чтобы избежать ложно-положительных результатов. Иногда целесообразно изучение этих препаратов в терапевтических концентрациях, в частности при сравнении с результатами проб у здоровых или не получавших их лиц для исключения токсической реакции. В ситуации, когда механизм ПРЛС неизвестен, отрицательный результат теста не заслуживает доверия. Для кожной пробы используют форму препарата для парентерального применения. Если такая недоступна, возможно использование жидкой формы для перорального применения или раствора, приготовленного из таблетированной формы, хотя в этом случае достоверность результата снижается.

Внутрикожная проба. Внутрикожная проба более чувствительна, но менее специфична, чем кожный прик-тест, при применении той же концентрации препарата. Проведение внутрикожной пробы требует значительного опыта как в овладении техникой, так и в интерпретации результатов. Если результат кожного прик-теста отрицательный, то с учетом клинической ситуации проводится внутрикожная проба путем инъекции 0,02-0,03 мл соответствующего препарата начиная с разведения 10^{-5} - 10^{-1} . При отрицательном результате этого теста его повторяют, последовательно увеличивая концентрацию диагностикума в 10 раз до тех пор, пока не будет получен положительный результат или достигнута максимальная концентрация препарата. Результат внутрикожной пробы определяют через 15-20 минут. Проводят экспертную оценку для дифференциации истинно положительных реакций от раздражения и определения достоверности отрицательного результата. Водорастворимые диагностикумы изготавливают из лекарственных форм для парентерального применения путем их разбавления стерильным 0,9% раствором хлорида натрия.

Внутрикожные пробы могут вызвать системные аллергические реакции, в связи с этим они должны проводиться только после прик-теста опытным персоналом в больницах, оснащенных всем необходимым для проведения реанимации. При наличии жизнеугрожающих ПРЛС в анамнезе следует тщательно оценивать соотношение польза/риск внутрикожной пробы.

Все результаты должны сравниваться с соответствующим отрицательным контролем и (в идеале) с данными пациентов контрольной группы (как при проведении прик-теста, так и внутрикожной пробы), которые необходимы, чтобы исключить ложноположительные результаты, вызванные раздражающим действием и собственной гистаминвысвобождающей активностью таких препаратов, как опиаты и некоторые мышечные релаксанты. Также путем испытания на здоровых добровольцах определяют раздражающие концентрации препаратов, хотя для некоторых ЛС определялись дозы, не вызывающие раздражения. Отсроченная положительная реакция, развившаяся при внутрикожной пробе через 48 ч, может свидетельствовать о гиперчувствительности замедленного типа и в сочетании с патч-тестом используется для подтверждения такой реакции на антибиотики.

Патч-тесты для определения Т-клеточной чувствительности. Патч-тест представляет собой аппликацию на спину пациента в течение 48 ч гипоаллергенной ленты с алюминиевым диском, на который нанесен потенциальный аллерген в концентрации, не вызывающей раздражения. Учет результатов проводится через 48 и 96 ч. Для дифференциации истинной реакции гиперчувствительности от ложноположительной реакции, вызванной раздражением, необходим соответствующий опыт. Ложноотрицательные результаты обусловлены плохим проникновением в кожу больших молекул препарата или низкой дозой используемого вещества. Описанный в литературе диапазон чувствительности от 11% до 43% свидетельствует о различиях в популяциях, отобранных для патч-тестирования пациентов. У пациентов с макулопапулезной сыпью результаты патч-теста, как правило, положительные. Чаще всего подлежат изучению противомикробные (особенно β -лактамы, клиндамицин и триметоприм), антигипертензивные и противосудорожные препараты. При фиксированной лекарственной эритеме проведение патч-теста также может быть информативно, но положительной реакции можно добиться только при аппликации на участок повреждения.

Применение патч-тестов для диагностики других кожных реакций, таких как DRESS-синдром, мультиформная эритема, ССД, ТЭН и фотосенсибилизация, недостаточно валидировано, низкочувствительное при диагностике ССД/ТЭН, но может

быть информативно в отдельных случаях. Вспомогательные вещества препаратов для перорального, парентерального или топического применения являются потенциальными аллергенами, но, как правило, реакции вызывает действующее вещество. Патч-тестирование обычно начинается с применения 1% действующего вещества в мягком белом парафине; в дальнейшем при отсутствии реакции на 1% пластырь концентрацию активной субстанции повышают до 5-10%. Риск спровоцировать ССД или ТЭН при патч-тестировании слишком мал, но иногда может возникнуть незначительно выраженная сыпь, которая вызвана системной абсорбцией действующего вещества пластыря. При подозрении, что результат патч-теста ложноотрицательный, и если в наличии есть соответствующая форма препарата для парентерального применения, информативной может быть внутрикожная проба. При ССД/ТЭН процесс тестирования длительный, поскольку оно должно начинаться при очень низкой концентрации препарата. При аллергических реакциях на пенициллины (не немедленного типа) внутрикожные пробы могут быть более чувствительными по сравнению с патч-тестами. Однако для более широкого признания и применения патч-тестов необходимо собрать данные об их валидности при диагностике медикаментозной аллергии.

Определение сывороточной концентрации специфических IgE. Определение специфических IgE в сыворотке крови информативно только для ограниченного количества препаратов. Чувствительность и специфичность этого метода не установлены. Определение сероспецифических IgE информативно при положительном результате, однако отрицательные результаты трудно интерпретировать. Еще одним недостатком этого метода является его малоинформативность при применении перекрестно реагирующих препаратов или других ЛС, поэтому при медикаментозной аллергии более предпочтительно проведение кожных проб. Кожные пробы и определение сывороточного уровня специфических IgE для невалидированных препаратов мы рекомендуем проводить только в экспертных центрах, где их характеристики могут быть сопоставлены с временными характеристиками, а большие тщательно обследованы.

Другие тесты in vitro. Предложен ряд других in vitro тестов для изучения реакций при медикаментозной аллергии. Среди них можно отметить тест стимуляции клеток аллергеном (cellular allergen stimulation test, CAST), заключающийся в определении концентрации лейкотриенов после стимуляции лейкоцитов периферической крови; тест высвобождения гистамина базофилами; тест активации базофилов. Несмотря на доступность коммерческих наборов для проведения CAST, в настоящее время его нельзя рекомендовать в качестве стандартного исследования без наличия результатов проспективных исследований и достаточно глубокой оценки. Проводится оценка анализа экспрессии маркеров активации базофилов при помощи сортировки флуоресцентно активированных клеток при некоторых видах медикаментозных аллергических реакций, но на данный момент нет доказательств преимущества этих тестов перед кожными пробами. Тесты трансформации и цитотоксичности лимфоцитов недостаточно стандартизированы для использования в клинической практике и в настоящее время используются только в исследовательских центрах. Из-за недостатков методов in vitro диагностики мы рекомендуем их использовать в основном в крупных аллергологических центрах с целью дальнейшей тщательной оценки и стандартизации.

Провокационные лекарственные тесты. Провокационная проба с конкретным препаратом может быть проведена после того, как другие возможности обследования исчерпаны, а диагноз остается сомнительным. В каждой ситуации необходима точная оценка соотношения польза/риск для

пациента, врач должен определить, необходимо ли это исследование больному, а при высоком риске следует искать соответствие с другими случаями.

Основной целью провокационной пробы является исключение медикаментозной сенсibilизации, но она также может быть использована для подтверждения диагноза. В большинстве случаев нецелесообразно проводить провокационную пробу, если ПРЛС привела к опасным для жизни осложнениям. Даже при менее серьезной реакции необходимо взвесить основания для проведения провокации, а выполнять пробу должен лишь опытный персонал при наличии надлежащих средств для проведения реанимации. Провокационные тесты также используют для диагностики отсроченных реакций, в этом случае показан длительный курс приема подозреваемого препарата после первоначального отрицательного результата провокационной пробы в клинике. Необходимо план действий в неотложной ситуации, подразумевающий самолечение при возникновении аллергической реакции.

Проведение провокационных проб противопоказано при определенных типах ПРЛС, например при ССД, ТЭН, DRESS-синдроме и мультиформной эритеме, а также у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При наличии анамнеза медикаментозной аллергии на β -лактамы для постановки диагноза обычно достаточно положительного результата кожной пробы. Если он отрицательный, может потребоваться проведение провокационного теста для исключения ложноотрицательных результатов, которые могут возникнуть у пациентов, протестированных с пенициллином, а также с амоксициллином. Кожные тесты почти всегда неинформативны для таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота и НПВП, поэтому при сомнительном анамнезе или в случае совместного применения нескольких препаратов может возникнуть необходимость в проведении провокационных проб. Провокационная проба должна быть проведена таким образом, чтобы подтвердить либо исключить причастность препарата к развитию реакции или помочь в поиске альтернативного средства, которое может перекрестно реагировать с подозреваемым веществом, например тестирование с цефалоспорином (для которого кожные тесты отрицательны) у лиц с аллергией на пенициллин. Возникновение истинной аллергической реакции при применении местных анестетиков маловероятно, но проведение провокационной пробы, как правило, необходимо, так как валидность кожных тестов остается неподтвержденной. К провокации также прибегают, когда невозможно исключить контакт (прием) препарата, потому что реакция вызвана несколькими лекарственными средствами или при отсутствии подходящих альтернатив, например, для опиатов и некоторых антибиотиков. В этих случаях провокационная проба с препаратом служит окончательным подтверждением непереносимости.

Перед проведением провокационной пробы должно быть получено письменное информированное согласие пациента. Если ПРЛС представлена субъективными симптомами или признаками, провокационную пробу можно начать с применения плацебо, не сообщая об этом пациенту, чтобы свести к минимуму вероятность ложноположительного результата. Начальная доза препарата для проведения провокационной пробы варьирует в зависимости от тяжести предыдущей реакции, вызвавшей ее дозы и способа применения ЛС (перорально или парентерально). Для некоторых ЛС, применяемых парентерально, начинать нужно с 10^{-9} терапевтической дозы с 2-10-кратным повышением до достижения полной дозы. Чтобы свести к минимуму риск анафилаксии, предпочтительнее (если это возможно) использовать пероральный путь введения, а не парентеральный. Отрицательная реакция свидетельствует о том, что у пациента нет гиперчувствительности на момент

Продолжение на стр. 36.

R. Mirakian, P. W. Ewan, S. R. Durham et al.

Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии

Продолжение. Начало на стр. 34.

проведения пробы. Иногда могут возникать ложноотрицательные реакции из-за того, что не все сопутствующие факторы, такие как вирусная инфекция или физические нагрузки, применение слишком низкой дозы препарата, использование противоаллергических средств (антигистаминных, кортикостероидов или антилейкотриенов), были учтены в настоящее время или в недавнем прошлом, либо из-за возможной десенсибилизации, обусловленной провокацией. Теоретически также возможно, что провокация приведет к ресенсибилизации, хотя доказательства этого в отношении пенициллинов не получены.

У пациентов, получающих кортикостероиды, антигистаминные препараты или трициклические антидепрессанты, реакция на провокацию может видоизменяться. За 24 ч до проведения пробы необходимо прекратить прием β-адреноблокаторов. График изменения доз для проведения проб должен быть индивидуализирован в зависимости от характера предыдущей реакции и фармакокинетического профиля препарата. Беременность, как правило, считается противопоказанием для провокации, за исключением тех препаратов, которые необходимы во время беременности или родов.

Алгоритм ведения пациентов с ПРЛС показан на рисунке.

Медикаментозная аллергия у детей

Эпидемиология

Диагноз медикаментозной аллергии у ребенка часто приводит к пожизненному отказу от применения некоторых препаратов, особенно антибиотиков. Обследование ребенка — непростая задача из-за сложности проведения внутрикожных тестов. По этой причине медикаментозная аллергия обычно не подтверждена результатами соответствующих обследований, при этом врачи придерживаются тактики

исключения применения подозреваемого препарата. Это приводит к гипердиагностике этой патологии. В большинстве исследований не предпринимали попыток подтвердить, что реакция носит аллергический характер, путем проведения кожных проб и/или пероральных провокационных тестов. Поэтому крайне редко встречаются сообщения о распространенности медикаментозной аллергии у детей. Согласно результатам трех больших одномоментных опросов родителей распространенность медикаментозной аллергии составляет от 2,8% до 7,5%. Однако в исследовании, в котором сообщалось о распространенности в 7,5% (108/1447), только в 4,2% (61/1447) случаев был соответствующий анамнез, свидетельствующий об аллергическом механизме возникновения реакции без подтверждения этого факта кожными пробами.

У 94% детей с достоверным анамнезом медикаментозной аллергии отмечена хорошая переносимость препаратов при проведении кожного прик-теста, внутрикожных проб или пероральной провокации. Таким образом, у многих детей может быть неоправданным пожизненное «клеймо» медикаментозной аллергии, что может привести к назначению менее эффективных и более дорогих ЛС.

В настоящее время проведено недостаточное количество исследований, посвященных медикаментозной аллергии у детей, а результаты большинства из доступных свидетельствуют только об общем количестве ПРЛС. По данным метаанализа 17 проспективных исследований, частота госпитализаций в связи с ПРЛС составляет 2,1%, из которых 39,3% обусловлены жизнеугрожающими реакциями. Частота ПРЛС у госпитализированных детей составляет 9,5% по сравнению с 1,5% случаев в общей популяции, тяжелые реакции отмечены в 12,3% случаев. Результаты ретроспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что

за 10 лет наблюдения зарегистрировано незначительное количество тяжелых ПРЛС у детей, лишь 11% реакций требовали специального лечения или наносили вред организму ребенка. Легкие ПРЛС обычно связаны с применением антибиотиков, а наиболее тяжелые — противоопухолевых препаратов и антиконвульсантов. Результаты, полученные в этих исследованиях, не позволяют определить структуру реакций гиперчувствительности, хотя в целом данные свидетельствуют о том, что ПРЛС являются одной из основных причин заболеваемости у детей, обуславливающей существенные расходы бюджета системы здравоохранения. Также необходимо указать на необходимость проведения качественных проспективных исследований.

Кожные реакции

Кожные реакции являются наиболее частыми среди всех ПРЛС. Они встречаются у 2,5% детей, получающих медикаментозное лечение, достигая 12% при применении антибиотиков. Вполне вероятно, что часть этих реакций вызвана инфекцией, а не применением антибиотика.

Аллерголог должен уметь распознавать различные клинические проявления ПРЛС, так как большинство кожных реакций не являются аллергическими по своей природе. Кожный прик-тест и внутрикожная проба могут подтвердить диагноз IgE-опосредованной реакции немедленного типа, такой как крапивница/ангиоотек и анафилаксия, а при отсроченной интерпретации результатов внутрикожной пробы и патч-тестировании можно диагностировать гиперчувствительность замедленного типа, однако значительный опыт и наличие корреляции с клиникой необходимы при интерпретации результатов этих тестов.

Кожные пробы не показаны при реакциях III типа, сывороточной болезни и могут вызвать серьезные кожные реакции, такие как ССД, ТЭН, DRESS-синдром.

Аллергия на β-лактамы

Пенициллины и цефалоспорины часто назначают детям. Эти препараты чаще всего вызывают IgE-опосредованные реакции. Симптомы аллергии также могут возникать в результате инфекционного процесса или при взаимодействии между возбудителем и β-лактамом, например при инфекционном мононуклеозе. Если требуется назначение β-лактамов, то для диагностики аллергии необходимо тщательно собрать анамнез, провести кожный прик-тест и внутрикожную пробу. Детям с отрицательным результатом проб назначают пероральный провокационный тест для исключения ложноотрицательного результата кожных проб, что особенно важно при не-IgE-опосредованных реакциях. У детей, у которых диагноз аллергии на β-лактамы был исключен при проведении кожных проб и/или перорального провокационного теста, частота последующих побочных реакций на β-лактамы низкая, поэтому нет необходимости в повторных пробах.

В крупном проспективном исследовании, длившемся более 8 лет, у детей с реакцией немедленного типа на пенициллины и/или цефалоспорины в анамнезе проводили кожный прик-тест/внутрикожные пробы с ППЛ, СМД, бензилпенициллином, амоксициллином, ампициллином и некоторыми цефалоспоридами, а также in vitro тесты. Пероральную провокационную пробу выполняли в случае отрицательного результата кожных проб. Данные, полученные в исследовании, озадачили: у 58,3% детей результат проб оказался положительным (у 94% — на пенициллины, 35,3% — цефалоспорины). Несмотря на то что по

техническим причинам эти результаты впоследствии были подвергнуты сомнению, исследование показало, что интерпретацию положительных результатов кожных тестов необходимо проводить с учетом анамнеза.

Структурная гомология препаратов, особенно наличие боковой цепи, может помочь в прогнозировании перекрестных реакций между пенициллинами и цефалоспоридами, которые чаще всего возникают при приеме цефалоспоринов первого поколения. Однако в каждом случае важно тщательно собрать анамнез и провести кожные тесты с виновными ЛС и препаратами, которые потенциально способны вызывать перекрестные реакции.

Гиперчувствительность к НПВП

Несмотря на относительно частое использования НПВП у детей, в литературе можно найти всего несколько сообщений об определении чувствительности к ним. Частично это обусловлено сложностью проведения пероральных провокационных тестов у детей. Тем не менее разработаны протоколы проведения пероральных провокационных проб, основанные на доказательствах.

По данным обзора исследований НПВП-индуцированных кожных реакций у детей, их частота составляет от 0,3% до 7,8% в зависимости от того, участвовали ли в исследовании дети без анамнеза атопических реакций, пациенты специализированных центров или с пищевой аллергией. У детей с анамнезом атопии выявлен высокий риск развития кожных реакций на НПВП. Частота респираторных реакций на НПВП колебалась в разных исследованиях от 0% до 28% в зависимости от ряда факторов (например, изучаемый НПВП, пол пациентов и т.д.). У большинства детей возникали реакции на несколько НПВП. Механизм этих реакций не связан с выработкой IgE, поэтому проведение кожного прик-теста, как правило, бесполезно. Иногда отмечают непереносимость парацетамола, но при ее наличии она часто ассоциируется с непереносимостью НПВП.

У детей монголоидной расы, находящихся на стационарном лечении, непереносимость НПВП — вторая по частоте причина ПРЛС. В указанном исследовании непереносимость НПВП подтверждалась результатами модифицированной провокационной пробы. Оказалось, что дети с диагнозом непереносимости НПВП были старше (средний возраст 7,4 года vs 4,8 года) и чаще болели бронхиальной астмой по сравнению с теми, у кого возникала реакция на антибиотики.

Лечение

Острая лекарственная реакция

Лечение анафилаксии должно быть незамедлительным и адекватным, при этом необходимо принять меры по предотвращению дальнейших осложнений.

Основные этапы неотложной терапии

1. Прекратить прием препарата (например, внутривенную инфузию).
2. Провести лечение острой реакции.
3. Выявить и предупредить возможные перекрестные реакции на препараты.
4. Зафиксировать в документации точное описание реакции и ее лечение.
5. Определить возможную безопасную альтернативу виновному препарату.
6. При необходимости рассмотреть возможность десенсибилизации (показана редко).

Для установления причины реакции пациента направляют в консультационно-диагностический центр. Необходимо быстро подобрать безопасную альтернативу подозреваемому препарату, чтобы обеспечить непрерывность лечения пациента, что в острой стадии часто гораздо важнее, чем определить виновное ЛС. В менее



Рис. Алгоритм ведения пациентов с ПРЛС

тяжелых случаях, когда нет альтернативы подозреваемому препарату, применяют кортикостероиды и/или антигистаминные препараты, чтобы купировать симптомы аллергии.

Десенсибилизация

Если ПРЛС является IgE-опосредованной и нет соответствующей альтернативы подозреваемому препарату, можно провести один курс десенсибилизации. Этот метод лечения применяют редко, но его можно использовать при реакциях на пенициллин, некоторые другие антибиотики, таксаны и противоопухолевые химиотерапевтические препараты на основе платины. Десенсибилизация начинается с низкой дозы, в 10-1000 раз меньше той, которая вызывает положительную внутрикожную реакцию, постепенно увеличивая ее через определенные интервалы (каждые 20-30 мин или каждые 60-90 мин перорально), пока не будет достигнута терапевтическая доза. Следует придерживаться протокола, если таковой существует для данного препарата. Процедура может занять от 6 часов до нескольких дней в зависимости от исходной дозы, пути введения и спровоцированных симптомов, требующих внесения изменений в график дозирования. Пероральная десенсибилизация реже провоцирует тяжелую реакцию, но для некоторых препаратов, например для цефалоспоринов, может потребоваться внутривенная десенсибилизация. Этот метод не всегда приводит к желаемому результату, и достигнутое состояние десенсибилизации теряется с прекращением применения препарата.

Таблица 9. Обучение пациентов

• Уведомить пациента о том, что он несет ответственность за избегание приема виновного препарата в дальнейшем
• Поощрять ношение больным браслета с указанием причины аллергической реакции
• Предупредить пациента о необходимости избегать применения безрецептурных препаратов, состав которых неизвестен

Ацетилсалициловая кислота вызывает реакцию, не связанную с выработкой IgE, которая проявляется тяжелым бронхоспазмом, симптомами риносинусита и носовыми полипами, резистентными к другой терапии. Однако при пероральном применении препарата можно достичь переносимости (традиционно воспринимаемой как десенсибилизация), если возникнет необходимость в его назначении.

Десенсибилизация должна осуществляться в условиях стационара опытными сотрудниками при наличии оборудования для проведения реанимации. Разработан ряд протоколов для проведения десенсибилизации, например для пенициллинов.

Экономические последствия медикаментозной аллергии

Точная оценка экономического бремени медикаментозной аллергии — задача сложная. Определение стоимости побочных явлений медикаментозной терапии должно учитывать как прямые расходы на лечение острых реакций, длительное пребывание в стационаре, так и косвенные расходы, связанные с применением альтернативных, более дорогостоящих препаратов. Также существует необходимость проспективного сбора данных о бремени лекарственной гиперчувствительности для максимально точного выяснения потенциальных преимуществ (в фармакоэкономических параметрах) экспертной оценки больных.

Финансовые последствия ПРЛС для бюджета системы здравоохранения заставляют задуматься. В одном исследовании было подсчитано, что в результате ПРЛС пациенты находятся в стационаре на 1,9 дня дольше, чем больные контрольной группы, что дополнительно увеличило расходы на 2262 долл. США на человека. В исследовании, недавно проведенном в Великобритании, установлено, что частота госпитализаций по причине ПРЛС в течение 6-месячного периода составила 6,5% с загрузкой в среднем около 4% коечного

фонда. В Великобритании прогнозируемые годовые затраты в связи с госпитализацией достигают 466 млн фунтов стерлингов, а летальность — 0,15%. По данным систематического обзора исследований ПРЛС у стационарных больных, ПРЛС обходится системе здравоохранения Англии в 380 млн фунтов стерлингов в год, а также подтвердилась загрузка 4% коечного фонда. Экспертная оценка больных с «клеящим» медикаментозной аллергии поможет выявить значительную часть пациентов, у которых эта патология может быть исключена, что позволяет избежать более дорогостоящего альтернативного лечения. Примером могут служить пациенты с побочными реакциями на местные анестетики, у которых альтернативой является применение общей анестезии, либо больные с аллергией на пенициллины, нуждающиеся в более дорогих и менее эффективных альтернативных антибиотиках.

Профилактика будущих реакций

Предупреждение реакций — важная составляющая лечения больных, которую часто недооценивают. Пациенту необходимо предоставить адекватную письменную информацию о том, каких препаратов следует избегать (табл. 9). Виновные препараты необходимо отдельно выделить в документации больного и в электронных записях, а также проинформировать участкового (семейного) врача пациента. Браслеты с выгравированной информацией о наличии аллергии, например, предлагаемые организацией Medic Alert (<http://www.medicalert.org.uk/>), могут быть

полезны, когда существует риск внутривенного введения препаратов в чрезвычайных ситуациях, в частности мышечных релаксантов, опиатов или пенициллинов, или лекарственное средство отпускается в аптеке без рецепта, как НПВП. Специалист должен порекомендовать, какую информацию необходимо выгравировать. Обычно нет необходимости в ношении аутоинъектора с адреналином, если виновник реакции уже выявлен и его легко избежать. О каждой аллергической реакции следует сообщать в органы фармаконадзора. В Великобритании для этого используется схема желтых карт или онлайн-система по адресу <http://www.yellowcard.gov.uk>.

Перспективные направления: фармакогеномика

Применение геномных технологий в сфере ПРЛС может обеспечить врача полезной клинической информацией. Потенциально это помогает выявлению побочных или аллергических реакций на препараты у восприимчивых лиц или групп пациентов. Например, есть сообщения о том, что склонность к побочным реакциям на прием карбамазепина носит этнический характер. У всех пациентов китайской популяции с развившимся в результате лечения карбамазепином ССД был обнаружен аллель HLA-B*1502 в отличие от больных европеоидной расы, у которых этот аллель встречался в 1/3 (4/12) случаев. В другом исследовании установлено, что наличие аллеля HLA-B*5701 связано с повышенной чувствительностью к абакавиру пациентов европеоидной расы, латиноамериканцев, но не представителей негроидной расы.

Список литературы находится в редакции.

Рекомендации напечатаны в сокращении. Опубликовано Clin Exp Allergy. 2009 Jan; 39 (1): 43-61

Перевод с англ. Натальи Мищенко



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріошми»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день