

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету  
післядипломної освіти

**ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ: АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ**  
**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

*для лікарів, лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» та  
«Загальна практика – сімейна медицина»*

Запоріжжя  
2020

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від « » травня 2020 р.)*

**Рецензенти:**

*С. Я. Доценко* – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб ЗДМУ.

*С. В. Павлов* – д-р біол. наук, доцент, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики.

**Авторський колектив:**

*В. І. Кривенко*, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

*І. В. Непрядкіна*, канд. мед. наук, асистент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

*О. П. Федорова*, канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

*С. П. Пахомова*, канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

*М. Ю. Колесник*, д-р мед. наук, професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

*І. С. Качан*, канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

*О. І. Бородавко*, асистент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету.

П41 **Побічна дія ліків: алергічні реакції** : навчальний посібник для лікарів, лікарів-інтернів за фахом «Загальна практика-сімейна медицина» та «Внутрішні хвороби» / В. І. Кривенко, І. В. Непрядкіна, О. П. Федорова [та ін.].– Запоріжжя : [ЗДМУ], 2020. – с. 134

Співробітниками кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО ЗДМУ складено посібник, спрямований на підвищення професійних знань у діагностиці при медикаментозній алергії. Посібник є важливим освітнім проектом, орієнтованим на лікарів, що здійснюють первинну медичну допомогу, насамперед лікарів загальної практики, а також може ефективно використовуватись у навчальному процесі для придбання професійних знань і практичних навичок студентами медичних вузів і лікарями-інтернами. Крім великого розділу, що містить відомості про застосування основних методів діагностики розвитку алергічних реакцій, у посібнику представлена велика клінічна частина, присвячена докладній доповіді відомостей про терапевтичні заходи при найважливіших станах.

**УДК 616-056.3-02:615.065](075.8)**

©Колектив авторів, 2020.

©Запорізький державний медичний університет, 2020.

## ЗМІСТ

Перелік скорочень	4
ПЕРЕДМОВА	4
Класифікація побічної дії лікарських препаратів	7
Механізми розвитку медикаментозної алергії	13
Типи алергічних реакцій на медикаменти	14
КЛІНІЧНІ ФОРМИ	20
Клінічні синдроми лікарської алергії	20
Анафілактичний шок (системна анафілаксія).	24
Реакція у вигляді синдрому сироваткової хвороби	31
Шкірні висипання	32
<i>Алергічна кропив'янка</i>	33
<i>Набряк Квінке</i>	33
<i>Фіксована еритема</i>	34
<i>Вузлувата еритема</i>	35
<i>Багатоформна еритема</i>	36
<i>Еритродермія</i>	37
<i>Медикаментозна екзантема</i>	38
<i>Алергічний контактний дерматит</i>	38
<i>Фотодерматити</i>	39
<i>Фіксовані дерматити</i>	40
Алергічні васкуліти	41
Медикаментозна лихоманка	42
Еозинофілія	43
Синдром системного червоного вовчача	43
Медикаментозні алергічні ураження органів дихання	43
Ураження органів травлення	44
Ураження нирок	46

Ураження серцево-судинної системи	47
Гематологічні синдроми	48
Неврологічні прояви	49
Синдром Лайєла (токсичний епідермальний некроз)	49
Синдром Стівена-Джонсона	51
Ураження суглобового апарату	52
ЛІКУВАННЯ	54
ДІАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ	75
ПРОФІЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ	112
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	122

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АНФ	антинуклеарний фактор
АНЦА	антинейтрофільно-цитоплазматичні антитіла
АПФ	ангіотензин-перетворюючий фермент
АСІТ	алерген-специфічна імунотерапія
АСК	ацетилсаліцилова кислота
АТ	артеріальний тиск
ВШП	внутрішньошкірна проба
ГГЕП	гострий генералізований екзантематозний пустульоз
ГКСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГУТ	гіперчутливість уповільненого типу
ЛЗ	лікарські засоби
ЛТ	лейкотрієн
МА	медикаментозна алергія
МПТ	медикаментозні провокаційні тести
НМБ	нервово-м'язові блокатори
НМР	несприятливі медикаментозні реакції
НППЗ	нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за 1 хвилину
ППЛ	пеніциллоіл полілізин
РБТЛ	реакція бласттрансформації лімфоцитів
РКЗ	рентгеноконтрастні засоби
СМД	суміш мінорних детермінант
СРБ	С-реактивний білок
ССД	синдром Стівенса-Джонсона
ТЕН	токсичний епідермальний некроліз
ФМЕ	фіксована медикаментозна еритема
ФМУ	фіксоване медикаментозне ураження
ШПТ	шкірний прик-тест
DRESS	Drug-related eosinophilia and systemic symptoms syndrom (синдром медикаментозних реакцій з еозинофілією і системними симптомами)

## ПЕРЕДМОВА

Протягом усієї своєї історії людство шукало засоби, щоб зцілити недуги, полегшити страждання, продовжити життя. Спочатку емпіричним, потім

науковим шляхом відбиралася і оцінювалася величезна кількість речовин природного та хімічного походження. Паралельно накопичувалися дані про негативні побічні ефекти в цілому корисних речовин.

На сучасному рівні розвитку суспільства ми можемо говорити про сформовану систему надання медичної допомоги, яка включає в себе діяльність дипломованих фахівців, що займаються лікуванням хворих у спеціалізованих установах, і функціонування розвиненою фармацевтичної промисловості. Багато науково-дослідних інститутів розробляють і вивчають нові лікарські засоби.

Звичайно, існують дієта- і фізіотерапія та інші методи лікування захворювання, але використання лікарських препаратів є як і раніше пріоритетним. Застосування сучасних ліків рятує від багатьох важких захворювань (і післяопераційних ускладнень), сприяє зростанню тривалості життя людей.

Отримання пеніциліну в 1942 році врятувало мільйони людських життів. Застосування стрептоміцину дозволиловилікувати багато форм туберкульозу. У всьому світі виробляються сотні тонн антибіотиків. Гордістю медичної науки є і синтез хіміопрепаратів, що застосовуються в онкології, а також судинорозширювальних засобів, що використовуються в кардіології.

Однак, у розвинених країнах 15-35% населення страждає алергічними хворобами, що становить велику соціальну та економічну проблему. Неухильне зростання захворюваності алергією пов'язане з багатьма факторами: екологічним неблагополуччям, соціальними і сімейними стресами, несприятливими умовами життя, неправильним харчуванням, поширенням шкідливих звичок, тощо. Серед алергічних захворювань певне місце займає медикаментозна алергія.

В останні 120-140 років, коли саме хіміопрепарати складають основну масу лікарських засобів, побічна дія лікарських препаратів стала порівняна з їх основною, лікувальною дією.

Комітети з контролю за побічною дією лікарських препаратів, створені в США, Франції, Англії та інших країнах, щорічно реєструють від 5 до 100 тисяч алергічних реакцій на медикаменти, серед яких понад 1% закінчилися летально.

Медикаментозна алергія - це вторинна підвищена специфічна імунна реакція на лікарські препарати, що супроводжується загальними або місцевими клінічними проявами.

Алергії на ліки завжди передують період сенсibiliзації, коли відбувається первинний контакт імунної системи організму і ліків. Лікарська алергічна реакція розвивається тільки на повторне введення (контакт) препаратів.

Існують дві категорії хворих з даною алергією. У одних медикаментозна алергія виникає як ускладнення при лікуванні якогось захворювання, часто алергічного по природі, істотно обтяжує його перебіг, а нерідко стає основною причиною інвалідності та смертності, в інших - як професійне захворювання, що є основною, а часом і єдиною причиною тимчасової або постійної непрацездатності. Як професійне захворювання медикаментозна алергія виникає у практично здорових осіб у зв'язку з їх тривалим контактом з ліками і медикаментами (лікарі, медичні сестри, фармацевти, працівники заводів з випуску медичних препаратів).

За даними Центру з вивчення побічної дії лікарських речовин, 70% всіх побічних реакцій на медикаменти є алергічними, смертність від них сягає 0,005%. Згідно зведених даних по ряду країн, медикаментозна алергія зустрічається у 8-12% хворих, і відзначається повсюдне зростання кількості алергічних реакцій на медикаменти.

Медикаментозна алергія зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків і дітей: серед міського населення - на 1000 осіб у 30 жінок і 14,2 чоловіків, серед сільського - відповідно у 20,3 і 11. В основному медикаментозна алергія спостерігається в осіб у віці 31- 40 років. У 40-50% випадків причиною алергічних реакцій є антибіотики. Реакції виявлені на протиправцеву сироватку - в 26,6% випадків, сульфаніламідів - в 41,7%, антибіотики - в 17,7%, нестероїдні протизапальні препарати - у 25,9%.

Прояви алергії у медичних працівників є перешкодою у професійній діяльності для 45,5% перев'язувальних сестер, 42,9% реаніматологів, 38,9% процедурних сестер, 30,2% медсестер реанімації, 29,6% хірургів, 29% психіатрів, 23,3% палатних медсестер і 17,2% санітарок. Через алергічні прояви змінили професію 6,5% психіатрів, 5,6% процедурних сестер, 5% палатних, 4,7% медсестер реанімації та 3,4% санітарок.

Важливо пам'ятати, що алергічні реакції на один і той же препарат можуть повторитися навіть через кілька десятиліть.

Факторами ризику лікарської алергії є контакт з лікарськими засобами (сенсibiliзація до лікарських препаратів часто зустрічається у медичних працівників та працівників аптек), тривале і часте застосування медикаментів (постійний прийом менш небезпечний, ніж інтермітуючий) і поліпрагмазія. Крім того, ризик лікарської алергії підвищують спадкова обтяженість, грибкові захворювання шкіри, алергічні захворювання (поліноз, бронхіальна астма та ін.), наявність харчової алергії.

Вакцини, сироватки, чужорідні імуноглобуліни, декстрини, як речовини, що мають білкову природу, є повноцінними алергенами (викликають в організмі утворення антитіл і вступають з ними в реакцію), у той час як більша частина лікарських препаратів є гаптенами, тобто речовинами, що здобувають антигенні властивості тільки після з'єднання з протеїнами сироватки крові або тканин. В результаті з'являються антитіла, що становлять основу лікарської алергії, і при повторному надходженні антигену утворюється комплекс антиген - антитіло, що запускає каскад реакцій.

Викликати алергічні реакції можуть будь-які препарати, в тому числі антиалергічні засоби і навіть глюкокортикоїди.

Здатність низькомолекулярних речовин викликати алергічні реакції залежить від їх хімічної будови і шляху введення лікарського препарату.

При прийомі всередину ймовірність розвитку алергічних реакцій нижча, ризик підвищується при внутрішньом'язовому введенні і є максимальним при внутрішньовенному введенні препаратів. Найбільший сенсibiliзуючий



ефект має місце при внутрішньошкірному введенні препаратів. Використання депо-препаратів (інсулін, біцилін) частіше призводить до сенсibiliзації. "Атопічна схильність" пацієнтів може бути спадково обумовленою.

### **Класифікація побічної дії лікарських препаратів.**

I. Фармакологічна побічна дія лікарських препаратів.

II. Токсична побічна дія:

1. Передозування;

2. Неправильне введення препарату;

3. Місцевоподразнююча дія;

4. Посилення всмоктування ліків;

5. Реакції, пов'язані з кумуляцією лікарських засобів, дією метаболітів, ферментної інгібіцією;

6. Токсичні реакції від терапевтичних доз, пов'язані з уповільненням метаболізму ліків при ензимопатіях;

7. Токсичні реакції у зв'язку з функціональною недостатністю печінки і нирок (при порушенні екскреторних функцій організму);

III. Побічні дії, зумовлені патологією імунної системи: алергічні реакції негайного й уповільненого типів, аутоімунні.

IV. Псевдоалергічні реакції на медикаменти.

V. Віддалені токсичні ефекти (залежність, толерантність, тератогенність, мутагенність, ембріотоксичність, канцерогенність).

VI. Лікарська залежність, токсикоманія, синдром відміни, наркологічна залежність.

VII. Лікарська дія на екологію мікробів: дисбактеріози, кандідамікози, резистентність.

VIII. Лікарська дія на основні обмінні процеси в організмі.

IX. Побічні реакції та ускладнення, викликані взаємодією ліків в організмі: хіміко-фармакологічна несумісність.

X. Психогенні реакції (найчастіше спостерігаються у пацієнтів, у яких дійсно спостерігалася реакція на ліки, після чого розвинувся фобічний невроз, що супроводжується іноді важкими вегетативними синдромами. У більшості випадків «непереносимість» поширюється на всі або дуже багато ліків і виражається вегетативними кризами і скаргами на серцебиття, запаморочення, головний біль, пітливість, припливи, внутрішнє тремтіння. Іноді виникають шкірні прояви у вигляді швидкоминучих уртикарних висипань або навіть шокоподібного стану. У діагностиці допомагають провокаційні тести з застосуванням placebo).

XI. Побічні реакції та ускладнення змішаного типу.

Ризик розвитку алергії на ліки становить 1-3%. Тому можна виділити основні причини розвитку алергії до ліків:

- спадкова, генетично обумовлена схильність;
- наявність інших видів алергії (бактеріальної, пилкової, харчової та ін.);
- тривале застосування хворими (у здорових - контакт) лікарських препаратів, особливо повторними курсами;
- застосування депо-препаратів;
- одночасне призначення великого числа лікарських препаратів з різних груп (поліпрогмазія), продукти метаболізму яких можуть посилювати алергенну дію один одного;
- фізико-хімічна структура, висока сенсibiliзуюча активність препарату.

Токсичні реакції у частини населення можуть бути пов'язані з генетично обумовленою недостатністю ферменту ацетилтрансферази, в результаті чого сповільнюється метаболізм ліків і токсичні реакції можуть виникати від терапевтичних доз ліків. Клінічно може проявлятися шкірними висипаннями.

Реакція Яроша-Герсгеймера вперше була описана при лікуванні сифілісу, її пов'язують з масивною загибеллю спірохет і звільненням ендотоксинів. Клінічно виражається ознобом, підвищенням температури тіла, локальними набряками, шкірними висипаннями, лімфаденопатією, головним болем.

Подібні реакції були описані при лікуванні пеніциліном сифілісу та лептоспірозу, левоміцетином - бруцельозу, тетрацикліном - зворотного тифу, сульфаніламидами - лепри. При продовженні лікування препаратом реакції проходять.

Ідіосинкразія - незвичайні реакції, пов'язані з генетичними дефектами ферментів. Наприклад - прімахінова гемолітична анемія. Виникнення описано при прийомі протималарійних препаратів прімахіну і класу 8-амінохінолінів, сульфаніламідів, нітрофуранів, метиленового синього. Клінічно проявляється як гемолітичний криз, який може закінчитися навіть смертю хворого. В основі лежить ензимопатія - недостатність Г-6-ФДГ в еритроцитах, що веде до недостатнього утворення відновленого НАДФ.Н<sub>2</sub>, як наслідок - недостатнього вмісту відновленого глутатіону. Це знижує стійкість еритроцитів до препаратів і їх метаболітів, що володіє окислюючими властивостями.

До істинно алергічних реакцій відносять тільки ті реакції на ліки, які обумовлені імунологічними механізмами: реакціями антиген-антитіло або антиген-сенсibilізований лімфоцит.

Псевдоаллергічні реакції називають іноді неімуноалергічними. Псевдоалергічну реакцію, клінічно подібну з анафілактичним шоком, що вимагає застосування таких же енергійних заходів, називають анафілактоїдним шоком.

Не відрізняючись по клінічній картині, ці типи реакцій на медикаменти відрізняються за механізмом розвитку. При псевдоаллергічних реакціях не відбувається сенсibilізації до препарату, отже, не буде розвиватися реакція антиген - антитіло, але має місце неспецифічна ліберация медіаторів типу гістаміну і гістаміноподібних речовин.

На відміну від справжньої лікарської алергії в основі псевдоалергічних реакцій лежить вивільнення гістаміну з тучних клітин і базофілів, обумовлене наступними механізмами:

- прямим неспецифічним вивільненням гістаміну (можливо, при введенні плазмозамінників, рентгеноконтрастних речовин, анестетиків, міорелаксантів, вітамінів групи В, йоду і препаратів що містять бром та ін.);
- порушенням метаболізму арахідонової кислоти (при введенні НПЗЗ);
- порушенням механізмів інактивації гістаміну і підвищенням вмісту його в тканинах при захворюваннях печінки і нирок;
- неспецифічною активацією комплементу за класичним і альтернативним шляхом. Накопичення C3а, C5а, C4а та інших компонентів може призвести до дегрануляції тучних клітин (наприклад, у вогнищах хронічної інфекції). Дія лікарських засобів в цьому випадку не є вирішальною.

При псевдоалергічній реакції можливо:

- виникнення після першого прийому препаратів;
- поява клінічних симптомів у відповідь на прийом різних за хімічною структурою медикаментів, а іноді й на плацебо;
- повільне введення препарату може запобігти появі анафілактоїдних реакцій, оскільки концентрація препарату в крові залишається нижче критичного порога, і вивільнення гістаміну відбувається повільніше;
- негативні результати імунологічних тестів з відповідним медикаментом.

Фактори, що сприяють розвитку псевдоалергії:

- поліпрагмазія;
- наявність хронічних запальних захворювань органів піщеварення;
- множинні вогнища інфекцій (гайморит, бронхіт, пневмонія);
- обмінні порушення (цукровий діабет);
- нейропсихічні зміни;
- використання препарату в дозі, що не відповідає масі тіла;
- введення несумісних лікарських засобів одночасно.

До гістамінолібераторів відносяться:

- алкалоїди (атропін, папаверин);
- декстран, поліглюкін і деякі інші кровозамінники;

- десферам (препарат, що зв'язує залізо; застосовується при гемохроматозі, гемосидерозі, передозуванні препаратів заліза);
- йодовмісні рентгеноконтрастні речовини для внутрішньосудинного введення (можливі також реакції через активізацію комплементу);
- но-шпа;
- опіати (опій, кодеїн, морфін, фентаніл та ін.);
- поліміксин В (цепорин, неоміцин, гентаміцин, амікацин);
- протамин сульфат (препарат для нейтралізації гепарину).

Непрямою вказівкою на псевдоалергічну реакцію є відсутність обтяженого алергологічного анамнезу. Сприятливим фоном для розвитку псевдоалергічної реакції служать гіпоталамічна патологія, цукровий діабет, шлунково-кишкові захворювання, хвороби печінки, хронічні інфекції (хронічний гайморит, хронічний бронхіт та ін.), нейроциркуляторна дистонія. Поліпрагмазія та введення препаратів в дозах, що не відповідають віку й масі тіла хворого, також провокують розвиток псевдоаллергических реакцій.

**Таблиця 1**

**Диференціальна діагностика істинної лікарської алергії і псевдоалергії**

Критерії	Істинна медикаментозна алергія	Псевдоалергія
Алергічні захворювання батьків у	Як правило, є	Як правило, відсутні
Алергічні захворювання анамнезі у хворого в	Характерні ознаки атопії і алергії	Відсутні
Період сенсibilізації	Встановлено період сенсibilізації або «прихована» сенсibilізація (продукти з антибіотиками, тощо)	Такого періоду немає. Може виникнути при першому введенні лікарського засобу
Число препаратів, що викликають реакцію	Не має значення	Найчастіше на багато препаратів
Особливості клінічних проявів	По любому з чотирьох типів гіперчутливості	Схожі на ІgЕ-залежні (кропив'янка, ангіонабряк, бронхоспазм, тощо)
Тривалість клінічних	Залежить від типу реакції	Короткочасно

проявів	(від декількох хвилин до тижнів)	
Відтворюваність	Реакції повторюються при кожному наступному введенні з погіршенням	Як правило, немає
Залежність від способу введення ліків	Не залежить	Залежить
Залежність від дози препарату	Виникають навіть у відповідь на мінімальну кількість лікарського засобу	У відповідь на мінімальні дози препарату можуть не виникати
Рівень IgE	Підвищено в 40-60% випадків	У нормі
Лікувально-профілактичні заходи	Довічне припинення контакту з причинними препаратами і перехресно реагують лікарськими і харчовими алергенами Лікування основного захворювання.	Зниження дози або відміна препарату
Перехресні реакції	Можуть виникати у відповідь на різні препарати, що мають загальні хімічні та алергенні властивості	Не характерні

#### Особливості реакцій при лікарської алергії:

- Алергічні реакції на лікарські засоби не нагадують фармакологічної дії даного лікарського засобу.
- Вони виникають від мінімальної кількості лікарського засобу.
- Після першого контакту з лікарським засобом повинен пройти період сенсibilізації, який триває близько 5-7 днів (можлива так звана «прихована сенсibilізація»).
- Медикаментозна алергія проявляється у вигляді класичних симптомів алергічних захворювань.
- Алергічні симптоми повторюються при наступних введеннях ліків-алергенів.
- Реакції можуть відтворюватися при введенні різних медикаментів, що мають загальні перехресні хімічні та алергенні властивості.

У клінічній практиці важливе значення мають перехресні реакції між препаратами, що мають схожу хімічну структуру.

Сприяючі чинники.

- Зростання споживання лікарських засобів населенням.
- Широке поширення самолікування внаслідок доступності ліків.
- Недостатня інформованість населення про побічні дії лікарських засобів.
- Поліпрагмація: застосування великої кількості медикаментів, вакцин, сироваток.
- Забруднення навколишнього середовища промисловими відходами.
- Інфекційні, паразитарні, вірусні, грибкові та інші захворювання, що призводять до підвищення сенсibiliзації до різних алергенів.
- Мляві і хронічні інфекції, що вимагають частого і тривалого призначення антибактеріальної терапії.
- Застосування антибіотиків, вітамінів, гормональних препаратів для лікування і відгодівлі худоби, що приводить до потрапляння цих речовин в м'ясо і молоко і потім - в їжу.
- До лікарської алергії більш схильні пацієнти з atopичними реакціями (бронхіальна астма).
- Медикаментозна алергія у дітей зустрічається рідше, ніж у дорослих.
- Алергічні ураження шкіри частіше бувають у жінок, ніж у чоловіків.

### **Механізми розвитку медикаментозної алергії.**

Пусковим механізмом є контакт з лікарським препаратом.

Лікарський засіб може бути повноцінним антигеном, частіше це засоби білкового походження і крупномолекулярні з'єднання. Вираженими антигенними властивостями володіють чужорідні сироватки, ферменти, гормони, одержувані з органів тварин (інсулін, кортикотропін, адіуректін), білкові препарати крові людини (гамма-глобуліни, альбумін).

Більшість лікарських препаратів є простими хімічними речовинами з молекулярною вагою менше 1000 і самі по собі не є повноцінними антигенами

(гаптени). Для того, щоб придбати імуногенні властивості, вони повинні з'єднатися в організмі ковалентними зв'язками з білковими молекулами-носіями сироватки крові, і тільки після цього набувають властивостей повноцінного антигена (алергену). Проти такого кон'югованого антигену в організмі відбувається накопичення антитіл - сенсibilізація, і при повторному надходженні ліків в організм відбувається виділення медіаторів алергічних реакцій і, як наслідок, клінічні прояви алергії.

Як правило, кожен лікарський препарат зазнає в організмі множинні перетворення, метаболізується, і тільки якийсь метаболіт є кінцевим. До кожного з продуктів перетворення лікарський препарат в організмі можуть напрацьовуватися антитіла. При порушенні процесів утилізації ліків в організмі (захворювання печінки, нирок) підвищується ймовірність розвитку як токсичних, так і алергічних лікарських реакцій. Окремі препарати найбільш інтенсивно зв'язуються з транспортними білками сироватки крові або тканин при наявності запальних змін в організмі. При запальному процесі відбуваються процеси аутоімунізації і білки, що виділяються із зруйнованих клітин володіють органоспецифічністю і здатні індукувати імунні механізми розвитку алергічної реакції.

Деякі медикаменти мають особливу спорідненість з певними органами і видами клітин. Ступінь і швидкість розвитку сенсibilізації залежать від шляху введення ліків: найбільш часто і швидко викликає сенсibilізацію місцева аплікація і інгаляція ліків. Внутрішньовенне введення сенсibilізую менше, ніж внутрішньом'язове і підшкірне.

### **Типи алергічних реакцій на медикаменти.**

Медикаментозна алергія може протікати по кожному з 4 типів імунологічних реакцій згідно класифікації Gell і Coombs (1964).

#### *1 тип. Реагиновий*

Негайні (IgE-залежні реакції) обумовлені взаємодією антигену з фіксованими на поверхні тучних клітин і базофілів специфічними IgE-



антитілами, в результаті активується синтез клітинами-мішенями медіаторів алергічного запалення (анафілактичний шок, гостра кропив'янка, набряк Квінке, медикаментозна алергічна бронхіальна астма, медикаментозний алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, загострення атопічного дерматиту). Для даних захворювань характерне підвищення IgE в сироватці.

Розвиток IgE-опосередкованих клінічних проявів найбільш часто спостерігається при застосуванні чужорідних сироваток, пеніциліну, сульфаніламідних препаратів, анальгетиків (похідних піразолону), саліцилатів, вітамінів, препаратів теофілінового ряду.

### *2 тип. Цитотоксичний*

Характеризується утворенням цитотоксичних антитіл, що призводять до пошкодження клітин за допомогою цитотоксичних антитіл і гуморальних реакцій (активованими компонентами комплементу, лімфокінами). Прикладами цитотоксичних реакцій зазвичай є гематологічні реакції - цитопенії при загальних алергічних реакціях, алергічна гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

### *3 тип. Імунокомплексний*

Реакції засновані на преципітації імунних комплексів, утворених антигеном, різними класами імуноглобулінів. Імунні комплекси відкладаються на клітинних мембранах ендотелію судин дрібного калібру, відбувається активація системи комплементу, вивільнення біологічно активних речовин, що приводить до розвитку тканинних ушкоджень (сироваткова хвороба, васкуліти, тромбоцитопенії, агранулоцитоз, медикаментозний системний червоний вовчак, гломерулонефрит, екзантеми, алергічний артрит, лікарський екзогенний алергічний альвеоліт, артіосоподібні реакції на підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції). Найбільш частою причиною цих проявів є пеніциліни та ін. антибіотики, сульфаніламідні препарати, сироватки, вакцини, піразолонові похідні, анестетики.

### *4 тип. Клітинно-опосередкований*

Гіперчутливість уповільненого типу - обумовлені клітинним типом гіперчутливості за участю сенсibilізованих Т-лімфоцитів, макрофагів, поліморфно-ядерних лімфоцитів, які під впливом специфічного антигену секретують лімфокіни, що викликають розвиток алергічного запалення (контактний алергічний дерматит, також дерматити з макулопапульозним висипом і екземоподібними проявами, що виникають при введенні ліків per os або парентерально, лікарська лихоманка і екзантеми). Розвиток описаних станів можливий при алергічних реакціях на сульфаніламідні препарати, алкалоїди, сполуки металів (золото, ртуть), стрептоміцин, пеніцилін, місцеві анестетики, антисептики.

**Таблиця 2**

**Вивчення реакцій МА / гіперчутливості відповідно до імунологічних механізмів**

<b>Реакція</b>	<b>Механізм</b>	<b>Клінічні ознаки</b>	<b>Дослідження</b>
Тип I	IgE-опосередкована алергічна реакція негайного типу	Алергічні висипання*, ангіоедема*, анафілактична реакція*, бронхоспазм*	Скарифікаційна шкірна проба Внутрішньошкірна проба Визначення специфічних IgE Провокаційна проба
Тип II	IgG / M-опосередковані цитотоксичні реакції	Анемія, цитопенія, тромбоцитопенія	Загальний аналіз крові / реакція Кумбса
Тип III	IgG / M-опосередковані імунні комплекси	Васкуліт, лімфаденопатія, лихоманка, артропатія, висипання, сироваткова хвороба	С3, С4, АНФ, АНЦА, ФПП, сечовина і електроліти, гістологія, рентгенографія ОГК
Тип IVa	Th1 активують моноцит / макрофаги через інтерферон-γ і ФНП-α	Контактний дерматит, бульозна екзантема	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVb	Th2 провокують	Макулопапульозні	Аплікаційні

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
	еозинофільні запалення через ІЛ -5,-4,-13, еотаксин	і бульозні висипання і т.д.	шкірні проби
Тип IVc	CD4 + / CD8 + – цитотоксичні клітини вбивають клітини-мішені через перфорин, гранзим В, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапульозна, пустульозна і бульозна екзантема і т.д.	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVd	Т-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокіни CXCL8, ГКСФ	Пустульозна ксантома	Аплікаційні шкірні проби

**Примітка:** \*можуть бути також неіммунно опосередкованими.

*Комбінована сенсibilізація.*

У деяких випадках спостерігається поєднання декількох типів лікарських алергічних реакцій з переважанням одного з них.

Нерідко побічні реакції на лікарські засоби можуть мати змішаний, токсико-алергічний характер.

**Таблиця 3**

**Фактори ризику розвитку НМР на ЛЗ**

З боку пацієнта	Характеристика
Вік	Молоді повнолітні > діти / люди похилого віку
Стать	Жінки > чоловіки
Спадковість	Атопія може провокувати більш серйозні та тяжкі реакції. Генетичний поліморфізм. Супутнє захворювання ВІЛ, герпесвірусні інфекції (ЕБВ, ЦМВ та ін.), кістозний фіброз (через часте використання антибіотиків)
Імунний статус	Попередня МА або попередня позитивна алергічна шкірна проба на переносимість

<b>З боку пацієнта</b>	<b>Характеристика</b>
	препарату
<b>Пов'язані з препаратом</b>	
Хімічні властивості ЛЗ	бета-лактамі сполуки, НМБ, радіоконтрастні речовини, НППЗ зустрічаються найбільш часто [46, 150]. Високомолекулярні сполуки / гаптенформуючі препарати більш імуногенні
Спосіб застосування	Зовнішнє застосування > парентеральне / пероральне
Дозування	Часте або тривале застосування

**Препарати, які викликають НМР, які найбільш часто зустрічаються в алергологічній клініці:**

- Пеніциліни та інші бета-лактамі антибіотики
- Не-бета-лактамі антибіотики
- Реакції під час загальної анестезії, викликані:
  - НМБ (міорелаксантами)
  - Анестетиками
  - Латексом (під час загальної анестезії)
    - Місцеві анестетики
    - АСК / НППЗ
    - Інгібітори АПФ
    - Плазмозамінники: желатин, декстран

**Інші:**

- Інсулін
- Гепарин
- Опіати
- Вакцини
- Радіоконтрастні речовини
- Хлоргексидин
- ПВП
- Йод
- Кортикостероїди



## **КЛІНІЧНІ ФОРМИ**

### **Клінічні синдроми лікарської алергії:**

#### **Негайні (швидкі) реакції**

1. Анафілактичний шок – тяжка форма багатосистемної реакції, що характеризується:

- еритемою, кропив'янкою або набряком Квінке;
- гіпотензією та / або бронхоспазмом.

2. Кропив'янка або набряк Квінке без системних проявів.

3. Загострення бронхіальної астми (наприклад, при застосуванні НППЗ).

Початок, як правило, менше, ніж через 1-у годину після прийому ЛЗ протягом 12 год (хоча попередній прийом не завжди підтверджено).

#### **Сповільнені (нешвидкі) реакції без системного залучення**

1. Ураження шкіри у вигляді червоних макул або папул (екзантемоподібних).

2. Фіксоване (контактне) ураження на шкірі після прийому ЛЗ (локалізовані запалення шкіри).

Початок, як правило, 7-10 днів після першого застосування ЛЗ або протягом 2-3-х днів після повторного прийому.

#### **Віддалені (нешвидкі) реакції з системним залученням**

1. Реакції на ЛЗ з еозинофілією і системними симптомами або синдром гіперчутливості до ЛЗ (DHS – Drug Hypersensitivity syndrom) характеризується: поширеними червоними макулами, папулами або еритродермією, лихоманкою, лімфаденопатією, порушенням функції печінки, еозинофілією.

Початок, як правило, протягом 2-6 тижнів після першого застосування ЛЗ або протягом 3-х днів після повторного прийому.

2. Токсичний епідермальний некроліз або синдром Стівенса-Джонсона: хворобливий висип і гарячка (часто перші ознаки); ерозії слизової оболонки та / або шкіри; пухирці, міхурі або відторгнення епідермісу; червоні макули, пурпура або еритема.

Початок, як правило, через 7-14 днів після першого впливу ЛЗ або протягом 3-х днів після повторного прийому.

3. Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP – Acute Generalised Exanthematous Pustulosis): поширені пустули, лихоманка, нейтрофілія.

Початок, як правило, через 3-5 днів після першого прийому ЛЗ.

4. Загальні розлади, що трапляються рідко при МА: екзема, гепатит, нефрит, світлочутливість, васкуліт.

**Таблиця 4**

**Клінічні моделі імунологічних та неімунологічних НМР**

<b>Реакції</b>	<b>ЛЗ</b>
<b>Загальні системні реакції організму</b>	
Анафілактична реакція	Антибіотики, блокатори нервово-м'язового проведення, анестезуючі засоби загальної дії, рентгеноконтрастні препарати, рекомбінантні білки (наприклад, омалізумаб), внутрішньовенні вітаміни групи В (наприклад, тіамін) [152], екстракти алергенів [19, 153]
Сироваткова хвороба	Антибіотики, алопуринол, тіазиди, піразолони, вакцини, фенітоїн
СЧВ-подібні реакції	Прокаїнамід, гідралазин, ізоніазид, міноциклін*, хлорпромазин, інфліксимаб, етанерцепт, бета-лактамі антибіотики, пропранолол, стрептокіназа, сульфамід, НППЗ
Склеродермія-подібні	Блеоміцин
Мікроскопічний поліангіт	Амфетаміни
DRESS, також звані синдроми медикаментозної непереносимості	Антиконвульсанти (особливо карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), алопуринол, сульфаміди, дапсон*, міноциклін*, препарати золота, стронцію ранелат [154-156]
ТЕН	Антибактеріальні препарати: сульфаміди, невірапін

<b>Реакції</b>	<b>ЛЗ</b>
	Протисудомні препарати, НППЗ, алопуринол, кортикостероїди, моксифлоксацин [154, 156]
ССД	Антибактеріальні препарати: сульфаміди, невірапін
	Протисудомні препарати, алопуринол, кортикостероїди, карбамазепін, модафиніл, НППЗ (особливо піроксикам) – найвищий ризик в початковій стадії терапії, ламотригін, фенітоїн, міноциклін* [157]
<b>Орган-специфічні реакції</b>	
<b>Шкірні</b>	
Алергічні висипання / ангіоедема	Антибіотики, рекомбінантні білки (наприклад, омалізумаб), інгібітори АПФ, антиконвульсанти, НППЗ, НМБ, саліцилати, статини, наркотичні анальгетики, азольні фунгіциди [44]
Ексфолювативна пухирчатка	Пеніциламін
Геморагічні висипання (пурпура)	НППЗ, сульфаміди, алопуринол, карбамазепін, варфарин, кортикостероїди, міноциклін*, фенобарбітал [157]
Макуло-папульозні висипи	Ампіцилін, інші антибіотики і деякі інші препарати
Контактний дерматит	Антибіотики для місцевого застосування, антигістамінні препарати для місцевого застосування, кортикостероїди, консерванти-добавки (наприклад, парабени)
Фотодерматит	Гризеофульвін, сульфаміди, тетрациклін, аміодарон, ізотретиноїн, фурсемід, нейролептики, барбітурати, інгібітори АПФ, ніфедипін, піроксикам
Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)	Антибіотики (наприклад, бета-лактами, макроліди, цефалоспорини, тетрацикліни), антимиотики (наприклад, гризеофульвін, ністатин, ітраконазол), АСК, парацетамол, алопуринол, блокатори кальцієвих каналів [158]
Локальні (фіксовані) лікарські висипання	Антимікробні засоби (наприклад, сульфаніламідні і тетрациклінові антибіотики), НППЗ (наприклад,



<b>Реакції</b>	<b>ЛЗ</b>
	ібупрофен), парацетамол, АСК, седативні засоби (наприклад, барбітурати, бензодіазепіни), фенолфталеїн, дапсон*, гіосцину бутилбромід, цитокіни, хіміопрепарати, антиконвульсанти, психотропні препарати, місцеві анестетики похідні амідів [44]
Поліморфна (багатоформна) еритема	Карбамазепін, фенітоїн, абакавір [157]
Нефрогенний Системний фіброз	Гадолінійвмісний контрастний агент для отримання зображення методом магнітного резонансу [159]
<b>Легеневі</b>	
Астма	АСК / НППЗ, бета-блокатори, інгібітори АПФ, опіати
Кашель	Інгібітори АПФ
Інтерстиціальний пневмоніт	Блеоміцин, метотрексат, циклофосфамід, препарати золота, пеніциламін, нітрофурантоїн, НППЗ, аміодарон, інгібітори АПФ, бета-блокатори, фенітоїн, ГКСФ
Легенева еозинофілія	НППЗ, пеніцилін, міноциклін*, нітрофурантоїн, метотрексат, сульфасалазин, аміодарон, інгібітори АПФ, бета-блокатори, фенітоїн, блеоміцин, сульфаміди, рентгеноконтрастні препарати йоду
Організуюча пневмонія	Блеоміцин, метотрексат, циклофосфамід, аміодарон, бета-блокатори, карбамазепін
<b>Печінкові</b>	
Холестатичний гепатит	Фенотіазини, карбамазепін, еритроміцин, протитуберкульозні засоби
Печінково-клітинний гепатит	Метилдопа, галотан*, ізоніазид, препарати золота, алопуринол
<b>Ниркові</b>	
Інтерстиціальний нефрит	Метицилін, НППЗ, сульфаміди, інгібітори протонної помпи [57]
Мембранозний нефрит	Препарати золота, пеніциламін, інгібітори АПФ, НППЗ, циклоспорин, гентаміцин
<b>Гематологічні</b>	
Гемолітична анемія	Пеніцилін, цефалоспорини, мефенамінова кислота,

<b>Реакції</b>	<b>ЛЗ</b>
	метилдопа
Тромбоцитопенія	Гепарин, хінін, сульфаміди, цефалоспорини, тіазиди, препарати золота
Нейтропенія	Пеніцилін, цефалоспорини, антиконвульсанти, тіоурацили*, препарати золота
<b>Серцеві</b>	
Ураження клапанів	Ерготамін, агоністи допаміну (каберголін, перголід*)
<b>Опорно-рухові / неврологічні</b>	
Поліміозит	Тіоурацили*
Міастенія гравіс	Пеніциламін
Асептичний менінгіт	НПЗ, антибактеріальні препарати, вакцини

### **Анафілактичний шок (системна анафілаксія).**

Анафілактичний шок - важка генералізована реакція негайного типу, викликана реакцією антиген-антитіло, що протікає на мембранах тучних клітин з фіксованими антитілами (IgE). Реакція супроводжується появою біологічно активних речовин.

Може розвинутися при введенні в організм лікарських і профілактичних препаратів, застосуванні методів специфічної діагностики і гіпосенсибілізації, як прояв інсектної алергії (при укусі перетинчастокрилих) і дуже рідко - при харчовій алергії.

Повноцінними антигенами можуть бути гетерологічні і гомологічні білкові та поліпептидні препарати, антитоксичні сироватки, гамма-глобуліни і білки плазми крові, поліпептидні гормони (АКТГ, інсулін).

Часто шокову реакцію викликають антибіотики, особливо пеніцилін (частота 0,01-0,3%). Можуть викликати йодовмісні рентгенконтрастні речовини, м'язові релаксанти, анестетики, вітаміни, ферменти.

На частоту і час розвитку шоку впливає шлях введення алергену в організм. При парентеральному - частіше (особливо небезпечно внутрішньовенне введення препарату). Анафілактичний шок може виникнути після прийому препаратів всередину, у вигляді інгаляцій, внутрішньошкірного

(у тому числі при проведенні алергологічних проб), підшкірного, внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення. При парентеральному і, особливо, внутрішньовенному введенні алергену анафілактичний шок розвивається частіше і в більш ранні терміни (іноді "на кінчику голки" - блискавичний розвиток анафілактичного шоку). Після ректального, перорального, зовнішнього застосування препарату анафілактичний шок розвивається через 1-3 години. Чим швидше після контакту з алергеном розвивається анафілактичний шок, тим важче він протікає і частіше закінчується летально.

Частота випадків анафілактичного шоку збільшується з віком - збільшення сенсibiliзації організму в міру впливу різних антигенів.

Частота летальних результатів при анафілактичному шоці від менш 1% до 4-6% випадків шоку.

Анафілактичний шок є важким проявом алергічної реакції негайного типу. Він характеризується швидко наступаючим падінням судинного тону (зниження артеріального тиску, колапс), підвищенням проникності судин з виходом рідкої частини крові в тканини (при цьому відзначається зменшення ОЦК, згущення крові), розвитком бронхоспазму і спазму гладкої мускулатури внутрішніх органів.

Клінічні початкові прояви виникають відразу після введення: з'являється занепокоєння, серцебиття, парестезії, свербіж, кашель, утруднене дихання.

Зазвичай при шоку розвивається гіповолемія через різке розширення судинного русла внаслідок вазомоторного паралічу.

При цьому порушується проникність мембран, розвиваються інтерстиціальні набряки мозку і легень. Настає кисневе голодування.

Анафілактичний шок супроводжується розладами функції центральної нервової системи, появою нитковидного пульсу, блідістю шкірних покривів, зниженням температури тіла. Часто анафілактичний шок може призвести до летального результату.

У розвитку анафілактичного шоку спостерігаються 4 стадії: стадія сенсibiliзації, іммунокінетична, патохімічна і патофізіологічна.

Випадки смертельного результату протягом 1 години пов'язують зазвичай з колапсом, протягом 4-12 годин - з вторинною зупинкою кровообігу; на другу добу і пізніше - з прогресуванням васкуліту, ниркової або печінкової недостатності, набряком мозку, ураженням системи згортання крові.

Залежно від клінічних проявів розрізняють три ступені тяжкості анафілактичного шоку: легку, середньотяжку і тяжку.

При легкому перебігу іноді спостерігається продромальний період (5-10 хвилин при парентеральному введенні, до 1 години - при застосуванні препарату всередину): слабкість, запаморочення, головний біль, неприємні відчуття в області серця (почуття "здавлення" грудної клітки), важкість у голові, шум у вухах, оніміння язика, губ, відчуття нестачі повітря, страх смерті. Нерідко з'являється свербіж шкіри, уртикарний висип, іноді - почервоніння шкіри з відчуттям жару. Може розвиватися набряк Квінке, а у ряду хворих виникає бронхоспазм. Можливі поява переймоподібного болю в животі, блювота, мимовільні дефекація і сечовипускання. Хворі втрачають свідомість. АТ різко знижується (до 60/30-50/0 мм рт.ст.), Пульс ниткоподібний, тахікардія до 120-150 в хвилину, спостерігаються глухість тонів серця, сухі свистячі хрипи над легенями.

При середньотяжкому перебігу відзначаються задуха, нерідко тонічні і клонічні судоми, холодний липкий піт, блідість шкіри, ціаноз губ, розширення зіниць. АТ не визначається. Через активізацію фібринолітичної системи крові і викиду огрядними клітинами гепарину можуть розвиватися носові, шлунково-кишкові та маткові кровотечі.

При тяжкому перебігу хворий швидко втрачає свідомість (іноді настає раптова смерть), не встигаючи поскаржитися навколишнім на зміни самопочуття. Відзначаються різка блідість шкіри, ціаноз обличчя, губ, акроціаноз, вологість шкіри. Зіниці розширені, розвиваються тонічні і клонічні судоми, свистяче дихання з подовженим видихом. Тони серця не

вислуховуються, АТ не визначається, пульс не прощупується. Незважаючи на своєчасне надання медичної допомоги, хворі часто гинуть. Лікування анафілактичного шоку повинно бути розпочато негайно, оскільки результат визначається своєчасною, енергійною, адекватною терапією, спрямованою на усунення асфіксії, нормалізацію гемодинаміки, ліквідацію спазму гладком'язових органів, зменшення судинної проникності, відновлення функцій життєво важливих органів, профілактику післяшоквої ускладнень. Важливо дотримуватися певної послідовності вжитих заходів.

Клінічні варіанти анафілактичного шоку можуть бути різними. З їх проявами пов'язані лікувальні заходи.

При гемодінамічному варіанті лікування спрямоване на підтримку артеріального тиску, призначаються вазопресорні засоби, плазмозамінні рідини, кортикостероїди.

Асфіктичний варіант вимагає введення бронхолітичних засобів, кортикостероїдів, відсмоктування мокротиння, усунення дихальних розладів (усунення западання язика, трахеотомія). Призначають також оксигенотерапію.

Церебральний варіант передбачає призначення діуретичних засобів, протисудомних і антигістамінних препаратів.

Абдомінальний варіант вимагає повторного введення симпатоміметиків, кортикостероїдів, антигістамінних і діуретичних препаратів.

### **Клінічні критерії діагностики анафілаксії**

Анафілаксія є дуже ймовірною, якщо співпадають будь-які 3 з наступних критеріїв:

1. Гострий початок (від декількох хвилин до декількох годин) захворювання з ураженням шкіри, слизової оболонки, або шкіри і слизової оболонки одночасно (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка)

### **І ЩОНАЙМЕНШЕ ОДИН З НАСТУПНИХ КРИТЕРІЇВ**

а) Дихальна недостатність (наприклад, задишка, хрипи-бронхоспазми, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія)

б) Знижений АТ або супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі).

2. Два або більше з наступних критеріїв, які мають місце одразу після контакту з ймовірним алергеном для цього пацієнта (від декількох хвилин до декількох годин)

а) Ураження тканин шкіри, слизової оболонки (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка)

б) Дихальна недостатність (наприклад, задишка, хрипи-бронхоспазми, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія)

в) Знижений АТ або супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі)

г) Стійкі шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичний абдомінальний біль, блювота).

3. Знижений АТ після впливу відомого алергену для цього пацієнта (від декількох хвилин до декількох годин)

а) Немовлята і діти: низький систолічний АТ (у залежності від віку) або більш ніж 30 %-ве зниження систолічного АТ\*

б) Дорослі: систолічний АТ менше 90 мм рт.ст. або зниження більше ніж 30 % в порівнянні з базовим тиском людини.

Ретроспективно діагноз може підтверджуватися протягом кількох годин після початку реакції при підвищенні сироваткової триптази в порівнянні з вихідним рівнем ферменту у пацієнта; однак рівні триптази часто залишаються нормальними. Визначення IgE-сенсibiliзації прик-тестом або визначення специфічного IgE in vitro також може сприяти встановленню діагнозу. Загалом, провокаційні тести з будь-якими потенційними ко-факторами можуть виявитися продуктивними для підтвердження діагнозу.

## **Диференціальна діагностика анафілаксії**

### *Ураження шкіри або слизової оболонки*

- Хронічна ремітуюча або фізична кропив'янка та ангіоневротичний набряк
- Пилково-харчовий алергічний синдром

### *Захворювання органів дихання*

- Гострий ларинготрахеїт
- Трахеальна або бронхіальна обструкція (наприклад, сторонні речовини, дисфункція голосових зв'язок)
- Астматичний стан (без участі інших органів)

### *Серцево-судинні захворювання*

- Вазовагальна непритомність
- Тромбоемболія легеневої артерії
- Інфаркт міокарда
- Серцеві аритмії
- Гіпертонічний криз
- Кардіогенний шок

### *Фармакологічна або токсична реакції*

- Етанол
- Гістамін, наприклад, отруєння скумбрією
- Опіати

### *Психоневрологічні захворювання*

- Синдром гіпервентиляції
- Страх і панічний розлад
- Соматоформні розлади (наприклад, психогенна задишка, дисфункція голосових зв'язок)
- Дисоціативний розлад і конверсія (наприклад, істеричний комок)
- Епілепсія
- Цереброваскулярне порушення
- Психози
- Артефакт (симулятивний розлад)

- Синдром Хойна
  - Кома, наприклад, метаболічна, травматична
- Ендокринологічні захворювання*
- Гіпоглікемія
  - Тиреотоксичний криз
  - Карциноїдний синдром
  - Вазоактивний інтестинальний пептид
  - Феохромоцитома

### **Приклади ризиків і супутніх факторів анафілаксії**

#### *Фактори способу життя*

- Фізичні навантаження
- Алкоголь, наркотики
- НППЗ
- Інгібітори АПФ
- бета-блокатори

#### *Індивідуальні фактори пацієнта*

- Підлітковий вік, похилий вік і стать
- Інфекції
- Менструальний цикл
- Психогенний стрес

#### *Попередній стан здоров'я*

- Астма та інші захворювання, залежні від IgE
- Серцево-судинні захворювання
- Мастоцитоз та / або збільшення базальної концентрації триптази

### **Супутні захворювання**

Супутня астма є фактором ризику розвитку анафілаксії, а також анафілаксії, несумісної з життям, особливо якщо перебіг важкий і неконтрольований. Порушення мастоцитів, в тому числі і синдром активації



тучних клітин, а також, ймовірно, серцево-судинні захворювання, також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкої анафілаксії або анафілаксії з летальним результатом.

### **Специфічні алергени**

Пацієнти з алергією на арахіс і лісовий горіх піддаються підвищеному ризику важкої реакції. У пацієнтів з алергією на отруту комах підвищення тяжкості реакції відзначалося в літньому віці, а також за умови попереднього серцево-судинного захворювання, мастоцитозу і синдрому активації мастоцитів, підвищеної базальної концентрації сироваткової триптази, супутнього лікування бета-адреноблокаторами та / або інгібіторами АПФ і попередньої важкої реакції.

### **Супутні фактори**

Супутні фактори підвищують ризик виникнення алергічної реакції, а також впливають на рівень її тяжкості. Вони включають в себе фізичні навантаження, лихоманку, гостру інфекцію, передменструальний статус та емоційний стрес. НППЗ і алкоголь, як видається, також посилюють деякі харчові алергічні реакції. Анафілаксія, спричинена фізичними навантаженнями та їжею, частіше спостерігається у дорослих, ніж у дітей. Визначення залежності від фізичного навантаження має вирішальне значення при появі симптомів або ознак.

### **Реакція у вигляді синдрому сироваткової хвороби.**

В якості причин можуть виступати більше 30 препаратів. Найбільш часто зустрічаються при введенні гетерогенних сироваток (частіше кінської) - антитоксичних сироваток при укусах змій, отруйних комах, при ботулізмі, дифтерії, газової гангрені та ін., спостерігалися випадки після введення антилімфоцитарної і антимоноцитарної сироватки при пересадці органів, а також після введення моноклонарних антитіл у онкологічних хворих з метою імуномодуляції. Також причиною сироваткової хвороби можуть бути вакцини, цитостатики, йод і бромвмісні препарати, депо-пеніциліну, цефалоспорини,

антибіотики (тетрациклін, лінкоміцин, стрептоміцин, гризеофульвін), сульфаніламід, гідралазін, бугадіон, декстрини, гормони (інсулін, АКТГ) , похідні нітрофурану, барбітурати.

У розвитку сироваткової хвороби бере участь кілька імунних механізмів, з яких провідним є шкідлива дія імунних комплексів (3 тип алергічних реакцій). Відбувається утворення антитіл, що відносяться до різних класів імуноглобулінів. Клінічна картина відрізняється різноманітністю симптомів.

При первинному введенні несенсибілізованій особі інкубаційний період становить 7-10 діб. У продромальному періоді спостерігається гіперемія і гіперестезія шкіри, збільшення лімфатичних вузлів, висипання навколо місця ін'єкції. Гострий період починається з підйому температури від субфебрильних цифр до 39-40<sup>0</sup>С (у 33-70% хворих), поліартралгії, міалгії. Потім з'являється рясна еритематозна скарлатиноподібна (папульозно-, папуловезикулярний або геморагічний) висип. Спостерігається лімфаденіт, поліаденіт, кардіальні скарги (нерідко діагностується міокардит). При тяжкому перебігу залучаються нирки (вогнищевий або дифузний гломерулонефрит), печінка (гепатит), легені (емфізема), нервова система (неврити і поліневрити).

У крові в продромі - невеликий лейкоцитоз, низька ШОЕ, на висоті захворювання - лейкопенія з відносним лімфоцитозом, незначне збільшення ШОЕ, тромбоцитопенія, може бути гіпоглікемія.

Гострий період при легкій і середній тяжкості перебігу триває 5-7 діб, зміни оборотні.

При тяжкому перебігу - 2-3 тижні, може набувати рецидивуючий характер, триває кілька місяців.

### **Шкірні висипання.**

Найбільш часті реакції на ліки спостерігаються у вигляді уражень шкіри: простий свербіж, еритематозний висип, екзантеми (до 75% всіх лікарських висипів) - макулопапульозні, кореподібна, скарлатиноподібна і екзематозні висипання.

Висипання з'являються на 7-8 день або протягом 2 тижнів після початку прийому препарату (або протягом декількох днів при повторному використанні препарату, до якого хворий сенсibilізований). Можуть бути локальними або генералізованими, супроводжуватися гіперемією слизових оболонок. Характерний свербіж, може бути невелика лихоманка, еозинофілія крові.

Найчастіші причини: бісептол, пеніциліни, еритроміцин, гентаміцин, барбітурати, бензодіазепіни, ртутні діуретики, солі золота.

Механізм - клітинний тип гіперчутливості.

Висип зазвичай проходить після відміни протягом 3-4 днів.

### ***Алергічна кропив'янка.***

Захворювання починається раптово з інтенсивного свербіння шкіри різних ділянок тіла, іноді всій поверхні тіла з висипанням пухирів (характерно швидкий їх розвиток і таке ж швидке зникнення). Іноді кропив'янка супроводжується набряком. Найчастіше вона розвивається при терапії пеніциліном, рідше - стрептоміцином і іншими антибіотиками, піразолоновими препаратами. У деяких хворих кропив'янка є лише одним із симптомів при сироваточноподібній реакції, поєднуючись з лихоманкою, головним болем, артралгіями, ураженням серця і нирок.

***Набряк Квінке (ангіоневротичний набряк)*** - чітко локалізована ділянка набряку дерми і підшкірної клітковини, є однією з форм кропив'янки. Найчастіше спостерігається в місцях з рихлою клітковиною (губи, повіки, мошонка) і на слизових оболонках (м'яке піднебіння, мигдалини). Особливо небезпечний набряк Квінке в області гортані, який зустрічається приблизно в 25% всіх випадків.



Мал.1 набряк Квінке

При поширенні набряку на гортань з'являються охриплість голосу, "гавкаючий" кашель, шумне, стридорозне дихання, наростає ціаноз, може приєднатися бронхоспазм. При відсутності своєчасної допомоги (аж до трахеотомії) хворий може померти від асфіксії. Одне з перших місць по здатності викликати розвиток ангіоневротичного набряку займають інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, раміприл та ін.). У зв'язку з цим протипоказано застосування препаратів цієї групи у хворих з набряком будь-якої природи в анамнезі.

### ***Фіксована еритема***

При повторних контактах з причинно-значущим лікарським засобом або з речовиною з подібною антигенної структурою висипання повторюються щоразу на одному і тому ж місці.



Мал.2 Фіксована еритема

У типових випадках висипання представлені еритематозно-набряковими елементами округлої або овальної форми, розміром від 2 см до 25-30 см з чіткими межами. Надалі елементи ущільнюються і набувають пурпурно-червоного забарвлення. Іноді висипання бувають у вигляді екзематозних, уртикарних, везикулобуллезних, геморагічних або вузликкових елементів. Можливий слабкий свербіж, печіння або біль у місці ураження, але найчастіше суб'єктивні відчуття відсутні. Після відміни препарату протягом 2-3 тижнів відбувається інволюція висипу, яка залишає після себе лущення та стійку пігментацію. Після повторних висипань пігментація стає інтенсивніше і набуває коричнево-чорний відтінок. Ураження слизових оболонок порожнини рота і статевих органів виникає рідко.

### ***Вузлувата еритема***

Вузлувата еритема характеризується появою хворобливих підшкірних вузликів червоного кольору, що нагадують гематоми і розташованих симетрично на передній поверхні гомілок, на стегнах, іноді в області чола і шиї.



Мал.3. Вузлувата еритема

Вузли можуть бути розміром з лісовий горіх, шкіра над ними яскраво-червона, а через 5-7 діб стає синюшно-рожевою. Вузлувата еритема може супроводжуватися субфебрилітетом, нездужанням, міалгією та артралгією. Елементи можуть зберігатися від декількох днів до 4-6 тижнів після відміни препарату з перетворенням в лущення і пігментацію. Можливі симптоми інтоксикації з підвищенням температури тіла, появою біля в суглобах, м'язах.

Крім лікарської алергії, причиною розвитку вузлуватої еритеми можуть бути стрептококова інфекція, туберкульоз, лепра, глибокі мікози, хвороба котячих подряпин, саркоїдоз, виразковий коліт та інші захворювання.

### ***Багатоформна еритема***

Багатоформна еритема зазвичай виникає гостро, з появи лихоманки, головного болю, артралгії, болю в горлі. Одночасно у хворого з'являється поліморфний висип у вигляді еритематозних, плямисто-папульозних висипань різної форми і розмірів. Характерне зростання елементів по периферії і поява в центрі елементів везикул і невеликих пухирів. В результаті висип набуває

вигляду «мішені» (симптом мішені), з'являється так званий симптом «кокарди», тобто підноситься по периферії край елемента. Висип часто розташовується симетрично, в першу чергу на обличчі і кінцівках, включаючи долоні і підшви, іноді в області слизових оболонок. Багатоформна еритема, як правило, супроводжується симптомами інтоксикації. Нові висипання можуть з'являтися протягом 3-10 діб і більше.



Мал.4. Багатоформна еритема

### ***Еритродермія***

Для еритродермії характерний гострий початок з появою свербіжжю, гіперемії та набрякості в складках шкіри, потім на обличчі, волосистій частині голови, тулубі. Шкіра має темно-червоний колір, інфільтрована, набрякла, потовщена, насилу береться в складку. Елементи висипу можуть трансформуватися в бульбашки, ерозії, відбувається лускате лущення. Внаслідок великої гіперемії збільшується тепловіддача, зростають приховані втрати води, може розвинутися серцева недостатність. Рясне лущення зумовлює втрату великої кількості рогового шару, зниження рівня альбуміну і розвиток набряків. Еритродермія може супроводжуватися субфебрилітетом,



збільшенням лімфатичних вузлів, схудненням, випаданням волосся, деформацією і ламкістю нігтів. Перебіг млявий, затяжний.



Мал. 5. Еритродермія

### ***Медикаментозна екзантема***

Екзантема - прояв лікарської алергії. Висипання важко відрізнити від екзантем при вірусних інфекційних захворюваннях - еритематозні, плямисто-папульозні або кореподібні. Висип спочатку з'являється на тулубі або в місцях, щостискаються. Їхній появі передуює свербіж шкірних покривів, але самі висипання, як правило, не сверблять. Іноді приєднуються лихоманка, артралгія, лімфаденопатія, еозинофілія.

### ***Алергічний контактний дерматит.***

Розвивається при місцевому лікуванні дерматозів мазями, аерозолями, за допомогою іонофорезу. Часто при професійному контакті у медичних працівників та робітників фармацевтичних підприємств.



Часто викликають: пеніциліни, похідні фенотіазіна (аміназін), формалін, місцеві анестетики, опіати, стрептоміцин. З препаратів місцевого застосування: анестезин, неоміцин, сульфаніламід. Іноді виникає на ліки-консерванти (етилендіамін).

При припиненні контакту з ліками поліпшення настає через 48 годин.

### ***Фотодерматити.***

При місцевому лікуванні раніше існуючих уражень шкіри або при професійному контакті (у працюючих у фармацевтичній промисловості і у медичних працівників) іноді розвивається медикаментозний контактний дерматит.

Алергічна реакція при застосуванні лікувальних мазей і кремів, що містять лікарські засоби, може бути викликана не самою діючою речовиною, а наповнювачами, стабілізаторами, емульгаторами і ароматичними речовинами. Важливо відзначити, що кортикостероїди у складі мазі не запобігають контактної сенсibilізації до інших складових частин її, хоча можуть маскувати наявність контактного дерматиту. Ризик сенсibilізації підвищений при комбінації у складі мазі антибіотика з кортикостероїдом.

Фенотіазини, сульфаніламід, гризеофульвін можуть викликати фотоалергічні дерматити на відкритих для сонячного опромінення ділянках шкіри.

Ліки можуть викликати 2 види фотодерматитів: фототоксичні і фотоалергічні.

1. Фототоксичні зустрічаються частіше, розвиваються відразу після початку лікування при експозиції з короткохвильовими ультрафіолетовими променями, при цьому виділяється енергія, і пошкоджуються клітини. Висип має вигляд гігантського сонячного опіку, часто з бульбашками.

Найбільш частою причиною є: тетрациклін (доксциклін), фенотіазини (аміназін), амідарон, НПЗП, хінолони, псорален, деривати кам'яновугільної смоли.

2. Фотоалергічні мають період сенсibiliзації, розвиваються при контакті з променями більш довгих хвиль (які пропускаються склом). Ліки кон`югують з білками шкіри, набуваючи антигенність під впливом ультрафіолетових променів.

Клінічні прояви виникають на відкритих ділянках тіла (обличчя, область декольте, тильні поверхні рук) і варіюють від еритеми до уртикарій, папуловезикулярних і ексудативних елементів.



Мал. 6. Фотодерматит.

Найчастіше викликається препаратами місцевої дії (наприклад, доданими до мила біоцидами, ароматичними речовинами - мускат, мускус, метілкумарін), фенотіазинами - дипразин (піпольфен), сульфаніламидами, іхтіол, гризеофульвін, препаратами сірки.

### ***Фіксовані дерматити.***

Обмежені ділянки дерматиту з різними одиничними або множинними елементами, іноді великими, від темно-червоних плям до екзематозних, везикулярних або бульозних (набряклі бляшки з сіруватим центром), після них

залишається темна пігментація. Виникають при повторних призначеннях «винних» ліків в одних і тих же місцях. Локалізація будь-яка, включаючи слизові, частіше - губи, язик, обличчя, кінцівки, геніталії.

Механізм розвитку - клітинний тип гіперчутливості.

Причиною можуть бути до 50 ліків: ацетилсаліцилова кислота, барбітурати, солі золота, йодиди, мепробамат, пеніциліни, фенацетин, фенолфталеїн, бутадіон, хінін, сульфаніламід, тетрациклін.

### **Алергічні васкуліти.**

У легких випадках вражається тільки шкіра. Висипання локалізуються на нижніх кінцівках і можуть бути еритематозними, макулопапульозними, у вигляді пурпури. Іноді - уртикарні. Зрідка пурпура набуває бульозну і некротичну форми.

При системних васкулітах буває лихоманка, слабкість, міалгії, артралгії, задишка, головний біль, периферичні неврити. Іноді - симптоми ураження кишківника і нирок.

Морфологічно відбувається фібриноїдний некроз стінок дрібних судин з набряком ендотелію, геморагіями, мікротромбозами і лейкоцитарною інфільтрацією. Характер процесу імунокомплексний.

Можуть викликати: алопуринол, миелосан, димедрол, індометацин, етіонамід, йодиди, фенотіазини, бутадіон, пропранолол (обзидан), сульфаніламід, тетрациклін, гіпотіазид.



Мал.7. Алергічний васкуліт.

### **Медикаментозна лихоманка.**

Підвищення температури тіла спостерігається при реакції Яроша-Герсгеймера, забрудненні рідин для парентерального введення екзогенними пірогенами, звільненні ендогенних пірогенів при асептичному запаленні. Можлива стимуляція тканинного метаболізму (окисного фосфорилування) при загальній анестезії, периферична вазоконстрикція із зменшенням тепловіддачі (норадреналін).

Лихоманка супроводжує алергічні імунокомплексні реакції (сивороточноподібний ангіїт).

Характерно поява на 7-14 день лікування препаратом.

«Лихоманка 9-го дня» описана при лікуванні сифілісу арсфенаміном. Зазвичай на 3-5 день температура падає, а на 7-9 з'являється знову. Після відміни препарату нормалізується протягом 48 годин.

Можливе виникнення при прийомі цефалоспоринів, сульфаніламідів, барбітуратів, хініну.

### **Еозинофілія.**

Відносно часто виникає при лікуванні канамицином (10%) і пролонгованим стрептоміцином (50%). Іноді при лікуванні препаратами наперстянки.

Наростання еозинофілії при лікуванні препаратом є приводом для його пробного скасування.

### **Синдром системного червоного вовчачка.**

Виражається слабкістю, лихоманкою, артритами, ураженням серозних оболонок. Можуть бути шкірні прояви, лімфаденопатія, гепато-, спленомегалія. У крові підвищена ШОЕ, лейкопенія, LE-клітини і позитивна реакція на антинуклеарні антитіла. Анти-ДНК-антитіла не виявляються. При гідралазінової СКВ може визначатися хибнопозитивна RW (при тривалому лікуванні гідралазином-апресином).

Також спостерігалася при застосуванні прокаїнамідю, аміназину, ізоніазиду, пеницилламіну, дифенину, практололу і деяких інших препаратів.

У результаті взаємодії із зазначеними препаратами нуклеїнові кислоти набувають імуногенні властивості з подальшим утворенням антинуклеарних антитіл. Характерні слабкість, лихоманка, артрити, полісерозити (шкірні прояви, лімфаденопатія, гепато - і спленомегалія менш постійні, ураження нирок - нехарактерно). Медикаментозний червоний вовчак проходить через 1-2 тижні після припинення прийому препарату, антинуклеарні тіла можуть визначатися протягом місяця.

### **Медикаментозні алергічні ураження органів дихання.**

При інгаляційному введенні ліків хворому з попередньою анафілактичною сенсibiliзацією може виникнути бронхоспазм без супутніх клінічних симптомів як один із проявів лікарського анафілактичного шоку.

Медикаментозна алергічна бронхіальна астма та алергічний риніт як нозологічні форми частіше розвиваються при професійному контакті з ліками у робітників фармацевтичних заводів, фармацевтів, медичних працівників. Етіологічними факторами можуть бути ліки, здатні викликати IgE-залежний анафілактичний тип гіперчутливості (трипсин, хімопсін, панкреатин, пітуїтрин). Описана сенсibiliзація інталом, що став причиною розвитку бронхіальної астми (частіше інтал діє як неспецифічний подразник дихальних шляхів). Також може діяти ацетілцистеїн. У рідкісних випадках хінін і хінідин можуть викликати астму без інших проявів алергії.

НПЗП викликають напади у хворих бронхіальною астмою без участі імунологічних механізмів.

Гострі медикаментозні інфільтративні ураження легень можуть протікати по типу екзогенного алергічного альвеоліту або еозинофільних інфільтратів за участю уповільненого типу гіперчутливості.

При екзогенному алергічному альвеоліті причиною був пітуїтрин і інтал.

При розвитку еозинофільного інфільтрату - аміносалицилова кислота, хлорпропамід, пеніцилін, сульфаніламід, гіпотіазид, метотрексат, нітрофурані.

Можливий розвиток інфільтративно-фіброзних уражень легень з хронічним перебігом - блеомицин, міелосан, циклофосфан, гангліоблокатори, нітрофурані.

### **Ураження органів травлення.**

Причиною алергічних реакцій з боку ШКТ і гепатобіліарної системи можуть бути препарати піразолонового ряду, сульфасалазін, парацетамол, карбамазепін, препарати вальпроєвої кислоти, нейролептики фенотіазинового ряду (хлорпромазін), препарати солей золота. Реакції можуть перебігати за механізмами істинної і псевдоалергії.

Найчастіше виникають при прийомі препаратів всередину, але можливі і при інших шляхах введення. Найбільш поширені симптоми:

- Загальні симптоми: різка слабкість, головний біль, запаморочення, зниження апетиту.
- Можливі шкірні висипання (частіше уртикарного характеру).
- Блювота (виникає в перші 6 годин після введення препарату).
- Інтенсивні колькі в животі.
- Розлади стільця у вигляді діареї або запорів.
- Алергічний ентероколіт проявляється болями в животі, метеоризмом, нестійким стільцем зі склоподібної слизом, що містить велику кількість еозинофілів.
- Також можлива закладеність носа та інші респіраторні симптоми алергії.

Ураження печінки при медикаментозній алергії виявляють найчастіше: вона часто виступає в якості органу-мішені для розвитку медикаментозної алергії.

1) Доброякісні холестатичні гепатити: розвиваються через кілька днів після початку лікування препаратом з виникнення кропивниці, артралгій. У крові - еозинофілія. Потім розвивається механічна жовтяниця. Після відміни препарату стан нормалізується протягом 2 тижнів.

Етіологічним фактором може бути аміназин, еритроміцин, сульфаніламід, нітрофуран, невіграмон, тролеандоміцин.

2) Паренхіматозні гепатити більшою мірою є токсичними, клінічно подібні з вірусними гепатитами.

Викликаються туберкулостатичними препаратами (ПАСК, тубазід) і антидепресантами - інгібіторами MAO (іпразід, ніаламід).

3) Описані випадки гострої дистрофії печінки з летальним результатом від рифампіцину.

Для медикаментозних гепатитів характерна наявність періоду сенсibilізації. Клінічно спостерігається зміна лабораторних показників (підвищення концентрації трансфераз, фібриногену, позитивна тімолова проба), із загальних симптомів часто спостерігаються артралгії, кропив'янка. Симптоми зникають після відміни причинно-значущого алергену.

**Таблиця 5**

<i>Прояви лікарської алергії з боку печінки</i>	<i>Причинно-значущі лікарські засоби</i>
Гострий гепатит	Ізоніазид, метилдопа
Холестатична жовтяниця	Фенотіазини (аміназин), еритроміцин, сульфаніламід, нітрофураги, невіграмон
Хронічний активний гепатит	Метилдопа, туберкулостатичні, антидепресанти-інгібітори MAO
Випадок гострої дистрофії печінки	Рифампіцин

Ураження печінки зустрічаються в 10% випадків медикаментозної алергії. За характером ураження виділяють цитолітичні (підвищення трансаміназ), холестатичні (підвищення температури, жовтяниця, свербіж шкіри) і змішані.

При медикаментозному холестази найбільш вірогідний алергічний генез, оскільки розвитку жовтяниці передують кропив'янка, артралгії, еозинофілія, що з'являються через кілька днів після початку лікування. Найчастіше медикаментозний холестаз відзначається при лікуванні аміназином, еритроміцином, сульфаніламидами, нітрофуранами, антикоагулянтами.

### **Ураження нирок**

Алергічне ураження нирок у вигляді гострого інтерстиціального нефриту: найбільш часто розвивається при застосуванні метициліну (у 17% пацієнтів). Також можуть викликати такі лікарські препарати:

- НПЗП.
- Пеніциліни і цефалоспорини.
- Сульфаніламід (включаючи тіазидні діуретики).
- Аллопуринол.
- Ципрофлоксацин (меншою мірою інші фторхінолони).
- 5-аміносаліцилати.
- Циметидин (рідко - інші блокатори H<sub>2</sub> гістамінових рецепторів).



Клінічна картина гострого інтерстиціального нефриту виникає через кілька тижнів після первинного контакту з медикаментом, при повторному введенні препарату протягом 3-5 діб. Характерні лихоманка, шкірні висипання, еозинофілія, еозинофілурія (для інтерстиціального нефриту, викликаного НПЗП, лихоманка, висип, еозинофілія не характерні). Гостре підвищення концентрації креатиніну в плазмі. У сечі - підвищення кількості еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів (в деяких випадках клітинний склад сечі не змінюється). Помірна протеїнурія (менше 1 г/добу), іноді до 3 г/добу.

Алергічне ураження нирок за імунокомплексним типом розвивається при сироваточноподібних реакціях, медикаментозній СКВ та інших васкулітах.

Медикаментозні ураження нирок часто мають токсичний генез.

**Таблиця 6**

<i>Прояви з боку нирок</i>	<i>Причинно-значущі лікарські засоби</i>
Гострий інтерстиціальний нефрит	Метіцилін
Анальгетична нефропатія	НПЗЗ
Нефротичний синдром	Триметадіон, препарати золота

Токсичні нефропатії можуть виникнути при тривалому зловживанні фенацетином, аспірином (анальгетична нефропатія). Нефротоксичну дію мають антибіотики (метицилін, пеніцилін, оксацилін, цефалоспорини, поліміксин В), фурасемид, фенілін.

Сульфаніламідні препарати можуть викликати токсико-алергічне ураження нирок («сульфаніламідна нирка»).

Ураження нирок характеризуються оборотністю і сприятливим прогнозом при своєчасній скасування препарату, що викликав реакцію.

### **Ураження серцево-судинної системи.**

Ураження серцево-судинної системи зустрічаються більш ніж у 30% хворих медикаментозною алергією (алергічні міокардит, перикардит,

коронариїт як прояв васкуліту). Ураження серця при медикаментозній алергії діагностують лише у 5% хворих.

Алергічний міокардит може бути викликаний застосуванням пеніцилінів, метилдопи, сульфаніламідів. За механізмом розвитку може бути наслідком сироваточноподібної реакції. Описано еозинофільний міокардит з доброякісним перебігом за типом еозинофільного інфільтрату Леффлера.

Клінічні ознаки:

- Задишка, серцебиття, різка слабкість.
- Приглушення серцевих тонів, збільшення меж серця.
- Минуці зміни ЕКГ у поєднанні з високою еозинофілією.
- Незначне підвищення активності ферментів міокарда в біохімічному аналізі крові.

Спостерігається швидка позитивна клінічна динаміка і одужання після скасування причинно-значимого ліків.

Діагностику алергічного міокардиту полегшує одночасна наявність інших проявів алергічної реакції (дерматит, еозинофілія, набряк Квінке, геморагічний васкуліт, тощо). Лікарський алергічний міокардит протікає 3-4 тижні і більше, іноді зберігається тривалий субфебрилітет.

Медикаментозний алергічний перикардит (описано його розвиток на тлі терапії бутадіоном, після введення сироваток і анатоксинів, а також при медикаментозному вовчаку) є рідкісним ускладненням. Перебіг зазвичай доброякісний, з повним зворотним розвитком на тлі терапії глюкокортикостероїдами. При повторному контакті з причинним засобом може спостерігатися рецидив перикардиту.

### **Гематологічні синдроми**

У їх розвитку відіграють роль цитотоксичний і імунокомплексний механізми гіперчутливості. Найбільш характерні цитопенії різного ступеня вираженості, аж до гемолітичної анемії, тромбоцитопенічної пурпури та агранулоцитозу. Агранулоцитоз рідко служить проявом медикаментозної

алергії, але можливий при прийомі жарознижуючих і протиревматичних препаратів. Клінічна картина агранулоцитозу характеризується раптовістю початку, ознобом, слабкістю, нездужанням, пізніше з'являється некротична ангіна, різні висипання на шкірі, збільшуються лімфатичні вузли, селезінка. У кістковому мозку на початку захворювання відзначається гіперплазія, потім гіпоплазія і аплазія. У периферичній крові виявляється лейкопенія, гранулоцитопенія, підвищена швидкість осідання еритроцитів.

Гемолітична анемія клінічно проявляється симптомами внутрішньосудинного гемолізу: високою температурою, блювотою, болями в животі, гематурією, гепатомегалією. В аналізі крові з'являється нормохромна анемія, ретикулоцитоз.

Основна ознака тромбоцитопенії - геморагічні висипки, найчастіше на нижніх кінцівках, а також на слизових травного тракту і оболонках головного мозку.

Слід пам'ятати, що в окремих випадках єдиним проявом може бути еозинофілія.

### **Неврологічні прояви**

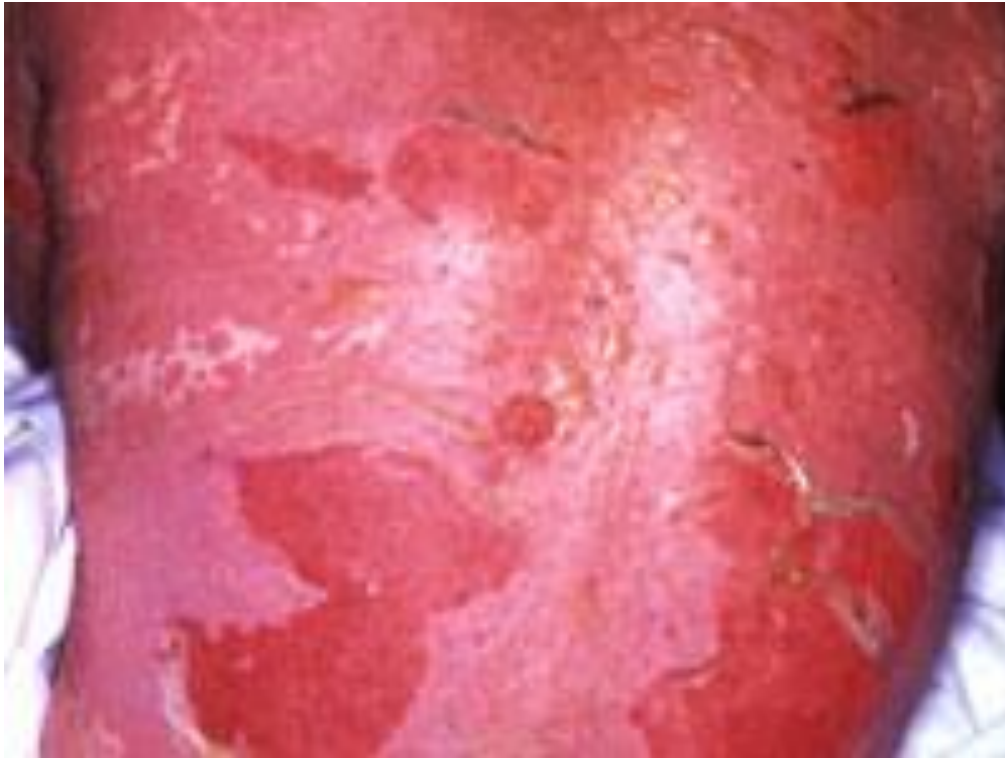
До рідкісних форм медикаментозної алергії відносять ураження, що зачіпають нервову систему, а саме поствакцинальні енцефаліти і енцефаломієліти. При введенні анатоксинів (АДС), препаратів золота, сульфаніламідів, колхіцину, нітрофурантоїну можлива поява периферичної полінейропатії і невритів.

### **Синдром Лайєла (токсичний епідермальний некроз).**

Синдром Лайєла - важка, гостра, загрозлива для життя алергічна реакція, що характеризується ураженням шкіри і слизових з утворенням великих міхурів, епідермальний некроліз з подальшим відторгненням епідермісу на великих ділянках у поєднанні з важкою інтоксикацією та порушеннями функцій всіх органів.

Найчастіше синдром виникає при прийомі антибіотиків пеніцилінової групи, ненаркотичних анальгетиків (частіше піразолонового ряду), сульфаніламідів (частіше пролонгованих форм) на тлі вірусних або, рідше, бактеріальних інфекцій (стафілококова інфекція).

Клінічні прояви: зовнішній вигляд шкіри нагадує опік III ступеня.



Мал.8. Синдром Лайєла

Епідермальний некроліз охоплює більше 10% шкіри (епідерміс, слизові оболонки відшаровуються у вигляді рукавичок і шкарпеток з утворенням великих цианотично-червоних, ерозованих, різко болючих поверхонь, що кровлять при дотику, через які пропотіває велика кількість рідини).

У 90% випадків розвиваються ерозивно-виразкові ураження слизових оболонок в різних органах (очі, органи ШКТ, сечостатевої системи).

На більш пізніх термінах у зв'язку з втратою захисної функції шкіри і слизових оболонок приєднуються інфекційні ускладнення.

Характерна інтоксикація - головний біль, нудота, гіпертермія (38-40°C), сплутаність свідомості.

Гематологічні порушення: лейкоцитоз або лейкопенія (аж до агранулоцитозу).

Порушення водно-електролітного і білкового балансу.

Розвиток больового і токсико-алергічного шоку, поліорганної недостатності.

**Синдром Стівена-Джонсона (багатоформна еритема з ураженням шкіри і слизових).**

Синдром Стівена-Джонсона - найбільш важка форма бульозної поліморфної еритема, при якій поряд з ураженням шкіри відзначається ураження слизових оболонок, як мінімум двох органів.

Причиною захворювання можуть бути пеніциліни, сульфаніламіді, нестероїдні протизапальні засоби, антиконвульсанти, рідко - вакцини та препарати крові.

Існує тенденція пов'язувати захворювання з вірусною (особливо herpes simplex), мікоплазменною інфекцією, кокцидіомікозом, гістоплазмозом.

Клінічна картина: гострий початок, висока лихоманка, слабкість.

Іноді може бути продромальний грипоподібний синдром за кілька днів до розгорнутої клінічної картини захворювання, іноді бронхопневмонія.

Характерно ураження слизової оболонки рота у вигляді бульбашок, ерозій з білястим нальотом або покритих геморагічними корками.



Мал.9. Синдром Стівена-Джонсона

Ураження очей у вигляді катарального або гнійного кератокон'юнктивіта з ерозивними або виразковим ураженням кон'юнктиви і/або рогівки.

У половині випадків відзначають ерозивне ураження слизових оболонок сечостатевої системи, яке може ускладнюватися формуванням стриктур уретри у чоловіків, кровотечами з сечового міхура, вульвовагінітами у жінок.

Рідко виникають бронхіоліти, коліти, проктити.

При розвитку синдрому Стівена-Джонсона летальний результат можливий у 5-15% випадків, при синдромі Лайєлла - від 30 до 50%.

Причиною смерті може бути розвиток сепсису, кровотеча, перитоніт, пневмонії, поліорганна недостатність.

#### **Ураження суглобового апарату.**

Найбільш часто спостерігається алергічний артрит, який супроводжує сироваткову хворобу, рідше - анафілактичний шок, набряк Квінке та інші стани. Алергічні артрити виникають частіше при застосуванні антибіотиків пеніцилінового ряду, сульфаніламідів, піразолонових похідних. Описані окремі випадки виникнення артрити при прийомі ізоніазиду, норфлуксацину, хінідину, левамизолу. Зазвичай алергічний артрит супроводжується еритематозними

висипаннями або кропив'янкою, збільшенням лімфовузлів. Симетрично уражаються колінні, гомілковостопні і променезап'ясткові суглоби, а також дрібні суглоби кистей і стоп. Характерний швидкий зворотний розвиток процесу після скасування препарату, що викликав лікарський артрит. Проте є спостереження про тривале ураження суглобів, що зникає після досить тривалого лікування глюкокортикостероїдами.

## ЛІКУВАННЯ

**Гостра медикаментозна реакція.** Анафілактичний шок повинен лікуватися терміново і належним чином, згідно міжнародним критеріям діагностики та стандартам лікування. Слід вжити заходів для запобігання подальшій реакції. Необхідно зібрати всі відомості для встановлення причин реакції. Повинно бути швидко обране безпечне альтернативне ЛЗ, щоб забезпечити спадковість медичної допомоги, і в гострій стадії це часто більш важливо, ніж точно встановити причинний препарат. У менш важких випадках, коли альтернативи підозрюваному препарату немає, може бути розглянута можливість усунення симптомів з використанням кортикостероїдів та / або антигістамінних препаратів.

**Десенсибілізація.** Якщо медикаментозна реакція є IgE-опосередкованою і немає підходящої альтернативи, можливо десенсибілізувати пацієнта за один курс лікування. Це рідко виявляється необхідним, однак така тактика застосовувалася щодо пеніциліну, деяких інших антибіотиків, таксанів та хіміотерапевтичних препаратів на основі платини. Десенсибілізація починається з меншої дози (10-1000-кратне зменшення), ніж та, яка призвела до позитивної внутрішньошкірної реакції, доза постійно збільшується через рівні проміжки часу (кожні 20-30-45 хвилин або кожні 60-90 хвилин для перорального введення), поки не буде досягнута терапевтична доза. Необхідно суворо дотримуватися протоколів для конкретних препаратів, якщо такі є. Ця процедура може зайняти від 6 годин до декількох днів залежно від початкової дози, шляху введення і виникаючих симптомів, що вимагають модифікації дозування та режиму введення. Пероральна десенсибілізація рідко викликає тяжкі реакції, але іноді може бути необхідна внутрішньовенна десенсибілізація, наприклад при застосуванні цефалоспоринів. Десенсибілізація буває не завжди успішною, і стан десенсибілізації зникає, коли припиняється прийом препарату. АСК викликає не-IgE-опосередковані реакції з розвитком важкого бронхоспазму, але пероральна толерантність (традиційно звана



десенсибілізацією) можлива, якщо застосування цих препаратів необхідне або якщо у пацієнта симптоми риносинуситу, і носові поліпи резистентні до інших методів лікування. Десенсибілізація повинна здійснюватися в умовах стаціонару досвідченим персоналом за наявності повного реанімаційного обладнання. В даний час прийнято кілька протоколів десенсибілізації пеніциліном.

### **Ключові моменти допомоги при гострій реакції**

- Припинити введення підозрюваного причинного препарату.
- Лікування реакції.
- Встановити перехресно реагуючі препарати і уникати їх введення.
- Точно зафіксувати прояв реакції і проведене лікування.
- Якщо можливо, визначити безпечну альтернативу.
- Якщо необхідно – провести десенсибілізацію (використовується рідко).

## **ПЕРША ЛІНІЯ ЛІКУВАННЯ**

### **Адреналін (епінефрин)**

Адреналін впливає на альфа-1-рецептори і викликає звуження периферичних судин, тим самим спричиняє реверсію гіпотензії та набряку слизової оболонки, посилюючи частоту і силу серцевих скорочень. Це потенційно може врятувати життя пацієнта і тому адреналін повинен вводитись усім пацієнтам з анафілаксією; а також пацієнтам з клінічними ознаками, які можуть перерости в анафілаксію. Не існує абсолютних протипоказань до лікування адреналіном у пацієнтів з анафілаксією; переваги переважають ризики у літніх людей і пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Адреналін слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна. Введення адреналіну внутрішньом'язово має хороший профіль безпеки, хоча пацієнти можуть відчувати тимчасову блідість, серцебиття і головний біль. Адреналін внутрішньом'язово (1 мг/мл) слід вводити в дозі 0,01 мл/кг маси тіла до максимальної сумарної дози 0,5 мл. При використанні аутоін'єктора з адреналіном, пацієнти вагою від 7,5-25 кг повинні отримати

0,15 мг; 25-30 кг – 0,3 мг [66]. Доза може бути повторена принаймні після 5-хвилинного інтервалу.

На пацієнтів, яким необхідна повторна внутрішньом'язова доза адреналіну, добре діє вливання адреналіну. Вливання адреналіну повинно бути обмежене тими пацієнтами, які не можуть бути стабілізовані за допомогою повторних доз адреналіну внутрішньом'язово, вливання повинно здійснюватися спеціалістами з відділень інтенсивної терапії, анестезіологами тощо. Введення адреналіну внутрішньовенно у пацієнтів з нормальним кровообігом може призвести до небезпечних для життя гіпертонії, ішемії міокарда і аритмій. Пацієнти, яким вводять адреналін внутрішньовенно, повинні перебувати під наглядом з ЕКГ і пульсоксиметром.

Використання адреналіну підшкірно або інгаляційно при лікуванні анафілаксії не рекомендується. При стридорі від набряку гортані, розпилений адреналін (2-5 мл, 1 мг/мл) може бути використаний на додаток до адреналіну внутрішньом'язово.

**Таблиця 7**

**Особливості дозування епінефрину в Україні**

	<b>Україна</b>	<b>Країни СНД</b>	<b>Країни Європи та США</b>
Форма випуску препарату	Епінефрину гідротартрат 0,18 % - 1 мл	Епінефрину гідрохлорид 0,1 % - 1 мл	Епінефрину гідрохлорид 0,1 % - 1 мл
Молекулярна маса медикаментозної форми	333,3 Молекулярна маса збільшена за рахунок гідротартрата, не епінефрину	219,66	219,66
Кількість препарату в одному мілілітрі	1,8 мг	1 мг	1 мг
Назва та доза препарату	Епінефрин	Епінефрин	Епінефрин

	<b>Україна</b>	<b>Країни СНД</b>	<b>Країни Європи та США</b>
по протоколу при анафілаксії	0,5 мг	0,5 мг	0,5 мг
Назва та доза препарату при проведенні серцево-легеневої реанімації	Епінефрин 1 мг	Епінефрин 1 мг	Епінефрин 1 мг
Коефіцієнт переліку для використання міжнародного протоколу виходячи із молекулярної маси медикаментозної форми, що виготовляється	1,8	1	1

## **ДРУГА ЛІНІЯ ЛІКУВАННЯ**

### **Видалення тригера і виклик допомоги**

Ймовірний тригер анафілаксії повинен бути негайно вилучений, якщо це можливо. Слід викликати службу швидкої медичної допомоги або реанімаційну бригаду з лікарні.

### **Поза**

Пацієнтів з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо вони виявляють нестабільність кровообігу, перевести у позицію «сидячи» пацієнтів, якщо вони виявляють дихальну недостатність, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість.

### **Кисень**

Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску.

### **Рідинна підтримка**

Внутрішньовенні рідини повинні бути введені пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю. Рідини, які слід обирати в даному випадку, це кристалоїди, і вони повинні бути введені у болюсах 20 мл/кг.

### **Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії**

Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії можуть бути додатково введені для полегшення симптомів бронхоспазму у пацієнтів з анафілаксією. Хоча адреналін внутрішньом'язово входить до першої лінії лікування в екстрених ситуаціях, в контрольованих умовах в лікарні у присутності медичних співробітників, що мають досвід в лікуванні анафілаксії (наприклад, пероральний провокаційний тест в клініці алергії), незначні хрипи можуть спочатку лікуватися інгаляційними бета-2-агоністами короткої дії; адреналін внутрішньом'язово слід вводити, якщо реакції немає протягом 5 хвилин.

## **ТРЕТЯ ЛІНІЯ ЛІКУВАННЯ**

### **H1- і H2-антигістамінні препарати**

Системні антигістамінні препарати зазвичай використовуються при анафілаксії, але були відзначені тільки як такі, що полегшують шкірні симптоми у дослідженнях, в яких лише невелика частина учасників страждала від анафілаксії. Поєднання системних H1- і H2-антигістамінних препаратів може надавати додаткові переваги над системними H1-антигістамінними препаратами у полегшенні деяких шкірних симптомів у пацієнтів, які страждають від гострої алергічної реакції. Існують задокументовані випадки, коли внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів призводило до гіпотонії, що може бути пов'язано зі швидкістю введення.

### **Таблиця 8**

#### **Локалізація H1-рецепторів і ефекти гістаміну, опосередковувані через них**

<i>Локалізація H1-рецепторів в органах і тканинах</i>	<i>Ефекти гістаміну</i>
Серце	Позитивний інітропний ефект, уповільнення АВ-провідності, тахікардія, збільшення коронарного кровообігу

ЦНС	Седативний ефект, тахікардія, збільшення АТ, блювання центрального походження
Гіпофіз	Підвищення секреції вазопресину, АКТГ, пролактину
Крупні артерії	Скорочення
Дрібні артерії	Звуження (скорочення гладких м'язів)
Бронхи	Скорочення
Шлунок (гладкі м'язи)	Скорочення
Клітини підшлункової залози	Підвищення секреції панкреатичного поліпептиду

Вибір антигістамінного препарату залежить від вираженості ефекту, тривалості дії, а також від властивих йому небажаних реакцій. Ідеальний антигістамінний препарат повинен мати високою антигістамінну активність при мінімально виражених побічних ефектах (седативних, холінолітичних). Антигістамінні препарати II покоління більшою мірою відповідають цим вимогам, їх відрізняє велика селективність відносно периферичних рецепторів гістаміну, відсутність вираженого седативного ефекту. Такими препаратами є лоратадин, цетиризин, ебастин.

**Таблиця 9**

**Порівняльна ефективність антигістамінних лікарських засобів за ступенем блокади H1-рецепторів гістаміну**

<i>Препарати</i>	<i>Ступінь блокади H1-рецепторів гістаміну</i>
Дифенгідрамін	+
Прометазін	++
Хлорпірамін	+++
Клемастин	++++
Цетиризин, лоратадін	+++++
Акривастин, ебастин	++++++

Суттєвою відмінністю новітніх антигістамінних препаратів фексофенадину і дезлоратадину є те, що вони не є "проліками", і для розвитку ефекту не

потрібен їх попередній метаболізм в печінці. Останнє положення зумовлює не тільки більшу швидкість розвитку протиалергічного ефекту, скільки робить дані препарати засобом вибору при токсико-алергічних реакціях.

За ступенем тропності до гістамінових рецепторів, а отже, і за ефективністю препарати можна розташувати наступним чином: дезлоратадін, цетиризин, фексофенадін.

Препарати 2-го покоління зручні. Приймаються одноразово, дозування може бути збільшено в 2 рази, побічні ефекти при цьому не спостерігаються.

**Таблиця 10**

**Антигістамінні препарати 1-го покоління, що рекомендовані для лікування алергічної патології**

Параметр дії	Димедрол	Тавегил	Супрастин	Хіфенадин	Діазолін	Перитол	Піпольфен
Седативний ефект	++	+/-	+	--	--	-	+++
М-холінергіч. ефект	+	+	+	--	+	+/-	+
Початок дії	2 год	2 год	2 год	2 год	2 год	2 год	20 хв.
Час напіввиведення	4-6 годин	1-2 години	6-8 годин	4-6 годин	6-8 годин	4-6 годин	8-12 годин
Частота прийому в день	3-4 рази	2 рази	2-3 рази	3-4 рази	1-3 рази	3-4 рази	2-3 рази
Час застосування	після їжі	після їжі	під час їжі	після їжі	після їжі	після їжі	після їжі
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	посилює дію снодійних, нейролептиків, протисудомних	посилює дію снодійних та інгібіторів MAO	помірно посилює дію снодійних та нейролептиків	знижує вміст гістаміну в тканинах, має антиаритмічний ефект		має антисеротоніновий ефект, зменшує секрецію АКТГ	підсилює дію наркотичних, снодійних, місцевознезбочуючих засобів

Побічні ефекти	збудження, падіння артеріального тиску, сухість у роті, утруднення дихання	не призначається до 1 року, бронхоспазм, обструкція сечовипускання, закріпи	сухість у роті, підвищення рівня трансаміназ, подразнення слизової оболонки шлунка і 12-перст. кишки	сухість у роті, іноді нудота	сухість у роті, подразнення слизової оболонки шлунка і 12-перст. кишки	сухість у роті, сонливість, нудота	короткочасне падіння артеріального тиску, підвищення рівня трансаміназ, Фотосенсбілізуючий ефект
----------------	--	---	--	------------------------------	--	------------------------------------	--

**Таблиця 11**

**Антигістамінні препарати 2-го покоління, що рекомендовані для лікування алергічної патології**

Параметри дії	Терфенадин	Астемізол	Кларитин	Зіртек	Кестин
Седативний ефект	немає	може бути	ні	може бути	ні
М-холінергіч. ефект	є	є	немає	немає	немає
Початок дії	1-3 години	2-5 доби	30 хвилин	30 хвилин	30 хвилин
Час напіввиведення	4-6 годин	8-10 діб	12-20 годин	7-9 годин	24 години
Частота прийому в день	1-2 рази	1-2 рази	1 раз	1 раз	1 раз
Зв'язок з прийомом їжі	ні	так	ні	ні	ні
Час застосування	в будь-який час, краще натщесерце	натщесерце або за 1 годину до їжі	в будь-який час у 2-й половині дня	краще перед сном	в будь-який час
Фармакологічна несумісність з іншими лікарськими засобами	Еритроміцин, олеандоміцин, кларитроміцин, мікозолон	Еритроміцин, олеандоміцин, кларитроміцин, мікозолон			Еритроміцин, кенолон
Побічні ефекти	Шлуночкові аритмії, подовження інтервалу QT,	Шлуночкові аритмії, брадикардія, непритомність,	Сухість по роті (рідко)	Сухість по роті (іноді)	Сухість по роті (рідко), біль в животі

	брадикардія, непритомність, бронхоспазм, гіпокаліємія, гіпомагніємія, збільшення активності трансаміназ	бронхоспазм, збільшення активності трансаміназ, не показаний дітям до 12 років			(рідко)
Ефективність використання при					
атопічному дерматит	+/-	+/-	++	++	++
при кропив`янці	+/-	+/-	+++	++	+++
Збільшення маси тіла	немає	до 5-8 кг за 2 місяці	немає	немає	немає

### Глюкокортикостероїди

Глюкокортикостероїди широко використовуються при анафілаксії і, як вважається, можуть запобігти затяжним симптомам анафілаксії, особливо у пацієнтів з супутньою астмою, а також з двофазною реакцією, проте це ще не було доведено, і вони мають повільний початок дії. Пероральне або парентеральне введення глюкокортикостероїдів може бути призначене, як тільки були проведені перша і друга лінії лікування.

### Глюкагон

Парентеральне введення глюкагону може бути корисним при лікуванні пацієнтів з анафілаксією, які не реагують на адреналін, особливо для тих, хто приймає бета-блокатори.

### Моніторинг.

Пацієнтів, які виявляли дихальну недостатність, слід ретельно оглядати принаймні 6-8 годин; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, слід оглядати протягом 12-24 годин. Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій, аутоін`ектор з адреналіном має бути призначений для осіб, які піддаються ризику рецидиву.

Пацієнтів слід забезпечити листом-випискою з рекомендаціями, включаючи заходи щодо уникнення алергену (якщо це можливо) та інструкцією щодо застосування аутоін`ектора з адреналіном. Слід організувати



огляд спеціаліста-алерголога та спеціаліста-дієтолога, якщо в алергічній реакції задіяна їжа, а також надати контактну інформацію групи підтримки пацієнтів.

**Контрольний бланк виписки:**

- Оцінити ризик анафілаксії у майбутньому
- Призначити аутоін'єктор, якщо є ризик рецидиву
- Надати пацієнту лист-виписку з рекомендаціями з приводу уникнення алергену (якщо це можливо), а також інструкції з використання аутоін'єктора
- Організувати огляд спеціаліста-алерголога та спеціаліста-дієтолога, якщо в алергічній реакції задіяна їжа
- Надати контактну інформацію групи підтримки пацієнтів
- Надіслати листа сімейному лікарю пацієнта

# Протокол початкового лікування анафілаксії

Оглянути дихальні шляхи, оцінити частоту дихання та особливості кровообігу

Розглянути можливість встановлення нижчого порогу для адреналіну, якщо:

- Були прецеденти тяжких реакцій
- Вплив відомого / ймовірного алергену
- Супутня астма

**Зупинка серця**

Лікувати згідно з протоколом

Усунути вплив алергену, якщо це можливо  
Покликати на допомогу

Симптоми ураження верхніх, нижніх дихальних шляхів, серцево-судинні симптоми – можлива анафілаксія –  
**вести внутрішньом'язово АДРЕНАЛІН**

Першочергове лікування

**Внутрішньом'язова доза адреналіну**  
0,01 мл/кг адреналіну (1 мг/мл) АБО від 7,5 до 25 кг:  
0,15 мг адреналіну (шприц-ручка);  
≥ 25 кг:  
0,3 мг адреналіну (шприц-ручка)

**Гіпотонія або непритомність**  
Висока концентрація кисню  
Лягти, кінцівки – у припіднятій позиції  
0,9% розчин хлориду натрію,  
20 мл/кг внутрішньовенно або внутрішньокістково  
Звернутися до відділення інтенсивної терапії

**Стридор (свистяче шумне дихання)**  
Висока концентрація кисню  
Підвестися і сісти (зайняти сидяче положення)  
Розпилений адреналін

**Задихка**  
Висока концентрація кисню  
Підвестися і сісти (зайняти сидяче положення)  
Розпилений бета-2-агоніст

**Ангіоневротичний набряк або тільки уртикарний висип**

- Антигістамін перорально
- Якщо відомо про астму у пацієнта, ввести інгаляційний бета-2-агоніст
- Спостерігати протягом наступних 4 годин, оскільки це може бути раннім проявом анафілаксії

## Спостереження

Пацієнти з респіраторними симптомами або ознаками повинні спостерігатися впродовж 6-8 год в лікарні перед випискою. Ті, у кого гіпертензія або колапс, потребують моніторингу 12-24 год

## Виписка

- Оцінити ризик анафілаксії в майбутньому
- Призначити адреналін, якщо є ризик повторення
- Надайте рекомендації:

Другочергове лікування

**Якщо немає жодної реакції протягом 5-10 хвилин**  
Повторно ввести адреналін внутрішньом'язово  
Повторна інфузійна терапія адреналіну

**Якщо утруднене дихання або немає жодної реакції протягом 5-10 хвилин**  
Вести адреналін внутрішньом'язово  
Внутрішньовенне вливання  
Звернутися до відділення інтенсивної терапії

**Якщо утруднене дихання або немає жодної реакції протягом 5-10 хвилин**  
Вести адреналін внутрішньом'язово  
Внутрішньовенне вливання

**Якщо немає жодної реакції протягом 5-10 хвилин**  
Повторне введення розпиленого бета-2-агоністу  
Розглянути можливість подальшого введення адреналіну внутрішньом'язово  
Звернутися до відділення інтенсивної терапії

**Якщо немає жодної реакції протягом 5-10 хвилин**  
Повторне введення розпиленого адреналіну  
Розглянути можливість подальшого введення адреналіну внутрішньом'язово

При наявності безперервної блювоти і/або абдомінального болу розглянути можливість введення адреналіну внутрішньом'язово

## ДОВГОСТРОКОВЕ ЛІКУВАННЯ АНАФІЛАКСІЇ

Довгострокове лікування пацієнтів з анафілаксією засноване на підтвердженні тригера (тригерів) з використанням даних, отриманих під час тестів у клінічних умовах та / або в лабораторних умовах. Воно також включає профілактику рецидивів, зокрема уникнення алергенів, імунотерапію алергенами, якщо це можливо, роз'яснювальну роботу для самостійного лікування анафілаксії при її повторенні, лікування відповідних супутніх захворювань.

- Надання індивідуального плану лікування, написаного простою, немедичною мовою. Цей план повинен включати в себе:
  - Персональні ідентифікаційні дані: ім'я та адресу; контактні дані батьків, опікуна або найближчих родичів, алерголога, сімейного лікаря і місцевих служб швидкої допомоги, а також фотографію пацієнта;
  - Чітке визначення джерел алергенів, яких слід уникати;
  - Чітке визначення будь-якого НЕ-алергенного тригера або супутніх факторів, таких як фізичні вправи, а також поради щодо їх уникнення;
  - Надзвичайний план дій при анафілаксії.
- Надання аварійного комплекту з копією надзвичайного плану дій при анафілаксії і ліків для самостійного лікування, наприклад:
  - Аутоін'єктор з адреналіном для лікування анафілаксії, у разі необхідності;
  - Швидкодіючі, неседативні, антигістамінні препарати для лікування шкірних алергічних реакцій, у разі необхідності.
- Імунотерапія отрутами та десенсибілізація при медикаментозній алергії, якщо це доцільно.
- Навчання пацієнтів і медперсоналу, що повинно включати:

- Інструктаж про відповідні заходи уникнення алергену, в тому числі консультації з дієтологом, за необхідності;
  - Інструктаж зі швидкого визначення симптомів анафілаксії;
  - Роз'яснювальна робота з приводу того, коли і як використовувати аутоін'єктор з адреналіном.
- Психологічна підтримка, за необхідності.

Спеціаліст алерголог-дієтолог може допомогти визначити продукти, що викликають анафілаксію, і порадити, яких продуктів потрібно уникати. Пацієнтів слід ретельно інструктувати про приховані алергени, перехресні реакції на інші алергени і ситуації, які становлять особливу небезпеку, наприклад, харчування поза домом.

### **План ведення при анафілаксії**

План ведення при анафілаксії повинен охоплювати рекомендації з приводу уникнення алергену, контактні дані для отримання рекомендацій, а також план надзвичайних дій при анафілаксії з усіма можливими симптомами і вказівками, як реагувати на кожен із них. Дослідження показали, що після створення плану ведення анафілаксії, випадкові реакції трапляються значно рідше, принаймні у дітей з алергією на арахіс або лісовий горіх. Плани ведення, використані у міждисциплінарних клініках алергії, значно розширили знання батьків щодо запобігання і екстреного лікування анафілактичних реакцій. Плани ведення анафілаксії повинні бути використані з моменту постановки діагнозу, для того щоб сприяти виявленню та лікуванню будь-яких подальших реакцій, і тому вони повинні регулярно оновлюватися [79, 80] (С) (табл. 6.10).

## Приклад індивідуального плану надзвичайних дій при анафілаксії

1. негайно введіть адреналін з аутоін'єктора за будь-якої з таких обставин:
  - Ви вважаєте, що у Вас виникла анафілактична реакція
  - Ваше горло стиснуте **або** Ви відчуваєте хрип або свист у грудях **або** Вам важко дихати
  - Ви відчуєте слабкість **або** відчуваєте, що Ви ось-ось знепритомнієте
  - У Вас є серйозні шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичний біль у животі, блювота), **а також** раптові шкірні симптоми (наприклад, кропив'янка, свербіж, набряк губ або язика)
2. Викличте невідкладну медичну допомогу
3. Якщо Ви не відчуєте слабкості, сядьте; якщо Ви відчуваєте, що зараз знепритомнієте – ляжте і тримайте ноги піднятими до грудей
4. Якщо Ви відчуваєте набряк обличчя або свербіж, прийміть перорально антигістамінний препарат
5. Через 5 хвилин, якщо порушення дихання не зникли або посилилися, якщо Ви досі відчуваєте слабкість, Ви можете використовувати другий аутоін'єктор з адреналіном

## Показання для призначення аутоін'єктора з адреналіном

Існує шість абсолютних показань до призначення аутоін'єктора з адреналіном :

1. анафілаксія, пов'язана з їжею, латексом, аероалергенами;
2. анафілаксія, викликана фізичним навантаженням;
3. ідіопатична анафілаксія;
4. супутня нестабільна астма з харчовою алергією;
5. алергія на отрути у дорослих пацієнтів із системними реакціями (якщо їм не вводять підшкірної імунотерапії отрутами), у дітей з іншими системними реакціями, окрім шкірних;
6. порушення мастоцитів та інші попередні системні реакції.

Присутність одного із симптомів повинна стати підставою для розгляду можливості призначення аутоін'єктора з адреналіном. За умови присутності двох або більше симптомів призначенню аутоін'єктора повинна бути приділена значна увага; відгук фахівця з алергії може допомогти збалансувати переваги і недоліки такого призначення.

### **Десенсибілізація препаратами**

Десенсибілізація препаратами визначається як індукція тимчасового стану клінічної толерантності до сполуки, що викликає реакцію гіперчутливості. Це здійснюється шляхом введення зростаючих доз ліків (наприклад, антибіотики, інсуліни, сульфаніламід, хіміотерапевтичні і біологічні агенти), задіяних протягом короткого періоду часу (від декількох годин до декількох днів), поки загальна сукупність терапевтичної дози не досягнута і не починає добре переноситись. Десенсибілізація повинна використовуватися тільки кваліфікованими лікарями, коли альтернативи є менш ефективними, не доступними або протипоказаними. Десенсибілізація в основному здійснюється для IgE-опосередкованої реакції, але також і у випадку реакції, в яких специфічний IgE НЕ був виявлений (наприклад, ацетилсаліцилова кислота). Десенсибілізація викликає тимчасову переносимість, яка може бути досягнута тільки шляхом безперервного прийому ліків.

### **Лікування медикаментозної алергії**

**Елімінація ЛЗ-алергенів.** Якщо пацієнту, у якого виникли явища МА, проводилося лікування декількома ЛЗ, відміняються всі (виключаючи життєво необхідні, якщо немає переконання, що вони є алергенами). Після цього проводять лабораторні тести і призначення найменш вірогідних у плані алергії ЛЗ, відновлюють лікування, з врахуванням перехресних властивостей ЛЗ. Необхідно здійснити заходи щодо мінімізації впливу на пацієнта інших АГ (гіпоалергенна дієта, безлатексне середовище для пацієнтів з алергією на латекс).

## **Тактика ведення пацієнтів з медикаментозною алергією в алергологічному відділенні (призначення ЛЗ за показаннями):**

- глюкокортикостероїдна терапія (парентеральне введення), доза – від 8 до 20 мг дексаметазону (у дітей 1-2 мг/кг за преднізолоном) в залежності від інтенсивності симптоматики;
- антигістамінні препарати II, III покоління, добова доза від 5 до 20 мг протягом від 14 до 90 днів у залежності від інтенсивності симптоматики (дезлоратадин, левоцетиризин) (у дітей – стандартні вікові дози);
- антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) 10 мг 1 раз на добу (у дітей – стандартні вікові дози);
- циклоспорин (за дуже чітко обмеженим показанням) в дозі 3 мг/кг внутрішньовенно з послідовним переходом на пероральне введення та зниженням дози протягом 1-го місяця;
- топічне лікування уражених ділянок шкіри;
- топічне лікування уражених очей, носа, геніталій;
- інгаляційна терапія топічними та інгаляційними ГКС та бета-2-агоністами при проявах МА у вигляді бронхоспазму (флютиказон, будесонід в небулах в дозі від 500 до 4000 мкг в залежності від ступеня тяжкості, сальбутамол в небулах в дозі 2,5-5 мкг в залежності від ступеня тяжкості).

Лікування МА з клінічними проявами алергічних реакцій II типу, що мають перебіг переважно у вигляді цитопенії (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія), здійснюється в ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу та має проводитися під наглядом лікаря-гематолога та лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого відповідно до технології лікування цих захворювань (введення системних ГКС, колонійстимулюючого фактора).

Лікування МА з клінічними проявами алергічних реакцій III типу (сироваткова хвороба, екзема, ураження імунними комплексами внутрішніх органів, екзогенний алергічний альвеоліт, артусоподібні реакції, анемія,

агранулоцитоз, васкуліти) проводиться відповідно до технології лікування цих захворювань, з введенням системних ГКС, інгібіторів протеаз, за необхідності – плазмаферезу тощо (лікарі-алергологи, лікарі-алергологи дитячі, лікарі-анестезіологи в ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу).

### **Алгоритм лікувальних заходів при ГоТАР**

- Неспецифічна гіпоалергенна дієта, при III-IV ступенях тяжкості – стіл протертий (1А стіл) чи парентеральне харчування.
- ГКС: парентеральне введення, доза індивідуальна – до 32 мг дексаметазону на добу та місцеве застосування бетаметазону, виходячи з мінімально необхідної дози, особливо при III-IV ступенях тяжкості, з поступовим її зниженням при стабілізації стану до повного скасування.

Застосування ГКС може призвести до ускладнень, тому необхідно застосовувати переважно пульс-терапію дексаметазоном в дозі 1-1,5 мг/кг внутрішньовенно протягом 3-х днів, а далі – за показаннями.

Тривале використання системних ГКС є суперечливим і, як вважають багато експертів, може підвищувати смертність через збільшення частоти інфекцій та ризик маскування сепсису. Тим не менш, недавні звіти показали поліпшення очних симптомів при ранньому застосуванні пульс-терапії ГКС.

- Застосування циклоспорину повинно проводитись під контролем функції нирок (особливо рівня креатиніну, та визначення функціонального стану клубочкового апарату нирок) в дозі 3 мг/кг внутрішньовенно з послідуєчим переходом на пероральне введення та зниженням дози протягом 1-го місяця. Необхідно підтримувати рівень циклоспорину в плазмі на рівні  $71,5 \pm 39,7$  мг/кг.
- Слід відзначити, що лікування циклоспорином залишається досить суперечливим. Доведено, що в дозі від 3-х до 5-ти мг/кг перорально один раз/день він здатний інгібувати CD8 клітини і, як було показано, зменшує тривалість активного захворювання від 2-х до 3-х днів в деяких випадках і, можливо, знижує смертність.
- Розчини електролітів (розчин глюкози різної концентрації).



- Плазмозамінні розчини.
- Замісна терапія – препарати крові:
  - Альбумін.
  - Плазма нативна.
  - Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ). Доза ІГВВ при токсичному епідермальному некролізі повинна складати: мінімальна 0,4-0,75 г/кг, найчастіше використовується доза – 1-2 г/кг (можлива і більша доза) 2-4 дні (рівень доказовості В).
  - Переливання свіжої донорської крові у пацієнтів III-IV ступеня тяжкості, при розвитку лейкопенії та агранулоцитозу – колонійстимулюючий фактор.
- Симптоматична терапія:
  - Антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини – еноксапарин, далтепарин, надропарин або нефракційований гепарин в профілактичних дозах у відповідності до клінічної симптоматики).
  - Діуретичні препарати (петльові діуретики за показаннями).
  - Норепінефрин або його комбінація з допаміном або добутаміном) (при порушенні гемодинаміки).
  - Анальгетичні засоби (блокатори опіатних рецепторів ЦНС або наркотичні анальгетики; НППЗ суворо протипоказані) (строго за показаннями) за наявності больового синдрому.
  - Інгібітори протонної помпи (для запобігання стероїдним та стресовим виразкам: омепразол, пантопразол, рабепразол).
  - Серцеві глікозиди.
  - Седативні ЛЗ.
- Додаткові методи детоксикації можуть бути застосовані при стабільній гемодинаміці та адекватній замісній терапії:
  - Лікувальний плазмаферез за показаннями.
- Антибактеріальна терапія – антибіотики широкого спектру дії з урахуванням фармакологічного анамнезу і результатів бактеріологічного дослідження.

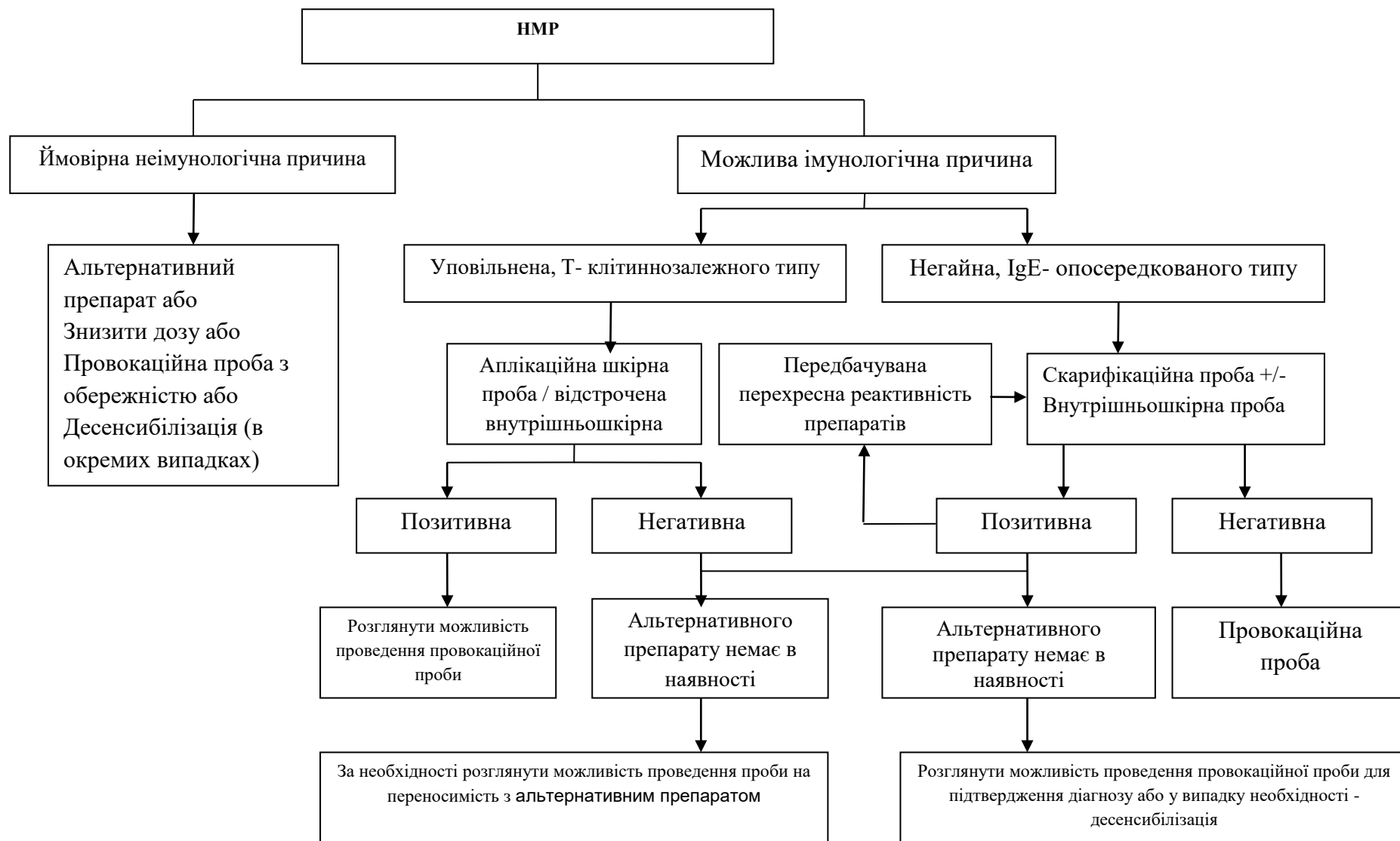
Категорично заборонено використання антибіотиків пеніцилінового ряду і їхніх похідних, при необхідності – інші антимікробні і протигрибкові препарати.

- Корекція дисбактеріозу (пребіотики, пробіотики, симбіотики в сполученні з ферментними препаратами).
- При необхідності – штучна вентиляція легень, лікувальна бронхоскопія.

### **Догляд за пацієнтами з ГоТАР на лікарські засоби (III-IV ступеня тяжкості)**

Лікування пацієнтів з ГоТАР на ЛЗ III-IV ступеня тяжкості необхідно проводити в спеціально створених стерильних умовах відкритим способом (використання стерильних палат або аеротерапевтичних установок з подачею підігрітого стерильного повітря) з індивідуальним сестринським постом. У випадку ексудативного компонента шкіру необхідно підсушувати і дезінфікувати розчинами, не застосовуючи мазевих основ; поступово в процесі епітелізації розчини можуть бути замінені на креми і мазі.

- Обробка слизових очей при III-IV ступенях тяжкості повинна проводитися 6 разів на добу за рекомендацією лікаря-офтальмолога.
- Обробка порожнини рота після кожного прийому їжі (полоскання декстраном, обробка розчином водню пероксиду, дезінфікуючими розчинами; з початком епітелізації і відсутністю протипоказань можливе використання пробіотиків для місцевого застосування, декспантенол для порожнини рота).
- Обробка слизових оболонок сечостатевої системи 3-4 рази на день дезінфікуючими розчинами, солкосериловою маззю чи кремом, що містить глюкокортикостероїди.
- Обробка шкіри – використання препаратів срібла, декспантенолу.



**Алгоритм дій при підозрі на НМР**

## **Лікування DRESS-синдрому (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS))**

Необхідно гарантовано припинити використання всіх ЛЗ, що спричинили МА.

Для зменшення симптомів слід застосовувати блокатори H1-гістамінових рецепторів.

Впродовж багатьох років для лікування DRESS-синдрому застосовуються системні ГКС: преднізолон в дозі 1-1,5 мг/кг або більше або еквівалентна доза іншого ГКС. Дозу системних ГКС можна зменшувати після покращення клінічних та лабораторних показників захворювання, але повільно, протягом 6-8 тижнів. Швидке зменшення дози системних ГКС може призвести до повернення симптомів захворювання.

Якщо симптоми зменшуються дуже повільно можна застосовувати пульс-терапію ГКС (30 мг/кг метилпреднізолону внутрішньовенно протягом 3-х днів).

Застосування ІГВВ в високих дозах (мінімум 0,75 к/кг) спричиняють імунні ефекти: підвищують концентрацію імуноглобулінів крові та покращують імунний захист проти вірусів герпесу HHV6 та цитомегаловірусу, які досить часто персистують у пацієнтів з DRESS-синдромом.

Виражений ефект дає застосування комбінації ГКС та ІГВВ.

Позитивний ефект дає застосування плазмаферезу.

Застосування внутрішньовенно високих доз ацетилцистеїну дає ефект при розвитку DRESS-синдрому на протисудомні засоби та алопуринол.

Необхідна симптоматична органна терапія (особливо при підвищенні трансаміназ, а також при гіперурикемії).

Прогноз лікування кращий в дитячому віці ніж у літніх пацієнтів.

## ДІАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ.

**Основні відомості, які необхідно з'ясувати у пацієнта при підозрі на МА**

- Детальний опис реакції
  - Послідовність виникнення симптомів і їх тривалість:
- Проведене лікування (під час реакції)
- Результат
- Послідовність появи симптомів після введення ЛЗ
  - Чи вводився підозрюваний препарат раніше, ще до даного курсу лікування?
  - Як довго приймався препарат перед початком проявів побічної реакції?
  - Коли прийом препарату (препаратів) припинився? Яким був ефект?
  - Опис очевидців (пацієнт, родич, лікар)
  - Чи є фотографія проявів зворотньої реакції?
  - Захворювання, для лікування якого приймався підозрюваний препарат, тобто основне захворювання (яке може стати причиною виникнення симптомів, а не підозрюваний препарат)
  - Перелік препаратів, які приймалися під час виникнення побічної реакції (включаючи регулярно вживані препарати, а також препарати, що продаються без рецепту, і засоби нетрадиційної медицини)
  - Анамнез життя
  - Алергічна реакція на інші ЛЗ
  - Інші алергічні реакції
  - Інші захворювання

**Дослідження. Негайні дослідження триптази крові.** Сироваткова триптаза, серинова протеаза, що вивільняється з тучних клітин, є єдиним в даний час показником крові для діагностики гострих алергічних реакцій. Вивільнення триптази є специфічним для дегрануляції тучних клітин, але не

дозволяє відрізнити IgE-опосередковану і не-IgE-опосередковану / пряму дегрануляцію тучних клітин. Таким чином, рівень сироваткової триптази підвищується при активації тучних клітин як при анафілактичних, так і анафілактоїдних реакціях. Підвищення рівня сироваткової триптази має неоціненне значення і свідчить про анафілаксію, але не дозволяє визначити конкретні причини. Піки сироваткової триптази спостерігаються протягом 1-2 годин від початку реакції, отже 5 мл зразка крові (без цитрату) повинні бути взяті в цей період. Мінімального обсягу (1 мл крові), як правило, достатньо для аналізу. У деяких випадках анафілаксії, викликаній введенням ЛЗ, рівень сироваткової триптази вище відразу після її початку, ніж через 1 годину (не опубліковано), і, отже, краще взяти дві проби крові: першу – відразу після реанімації пацієнта, другу – протягом 2 годин після неї. Проте, рівень триптази може залишатися підвищеним протягом декількох годин після початку реакції, тому забір крові через 6 годин ще може мати значення. Дуже важливо фіксувати час забору кожного зразка. Відокремлена від згустку сироватка повинна бути заморожена (оптимально), але якщо потрібно, зразки можна зберігати при температурі 4°C протягом 24-48 годин в лабораторії клінічної біохімії і відправити в лабораторію імунології у вигляді або цільної крові або сироватки. Аналіз доступний для більшості регіональних імунологічних лабораторій. Базовий рівень триптази необхідний для інтерпретації результатів, може бути встановлений або через 24 годин після реакції або коли пацієнта надалі направляють для дослідження. У дослідженні 789 пацієнтів з алергічними реакціями під час анестезії позитивна прогностична цінність визначення рівня триптази в діагностиці анафілаксії під час анестезії склала 93 %, негативна прогностична цінність – 54 %. Існують дані, які дозволяють припустити, що підвищення рівня триптази не завжди спостерігається при анафілаксії, а її рівень може залежати від клінічних особливостей. Наприклад, при гіпотонії зазвичай спостерігається підвищення рівня триптази в сироватці. Таким чином, одноразове визначення нормального рівня триптази тучних клітин не виключає анафілаксії, і результати завжди слід інтерпретувати з

урахуванням клінічних проявів і тяжкості реакції. Посмертні рівні триптази можуть бути підвищені протягом 72 годин після смерті при підозрі на анафілаксію. У дослідженні рівня триптази в 193 посмертних зразках, серед яких сім – від пацієнтів, які померли від анафілактичних або анафілактоїдних реакцій, чутливість і специфічність використання порогового значення в 10 мг/л склали 86 % і 88 % відповідно. Вихідні рівні триптази можуть бути підвищені при деяких порушеннях, включаючи мастоцитоз: пацієнти з цим захворюванням більш сприйнятливі до медикаментозної анафілаксії.

Визначення активності триптази в сироватці використовується в діагностиці та прогнозу розвитку анафілактичних реакцій.

У практичній діяльності до 15 % стаціонарних пацієнтів переносять несприятливі реакції на лікарські препарати. Місцевий, особливо шкірний шлях введення, тривале або часте використання препаратів, супутні гострі вірусні процеси призводять до сенсibilізації.

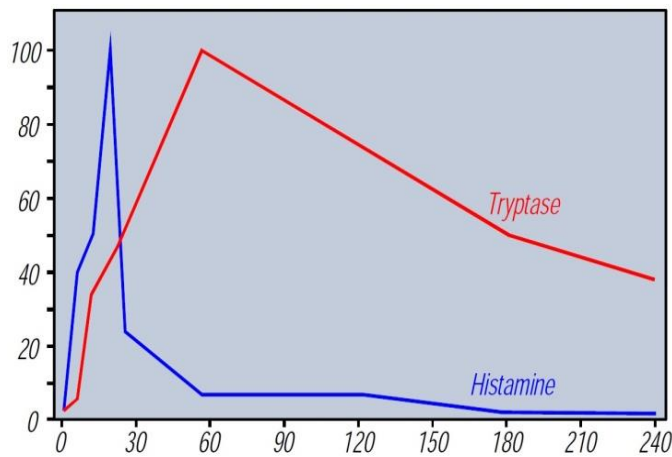
Справжні реакції гіперчутливості є імунологічними IgE або Т-клітинно опосередкованими, але їх важливо відрізнити від побічних проявів, спричинених неправильним використанням медикаментів.

90 % алергічних реакцій розвивалися до 10 хвилин після застосування препарату.

Сироваткова триптаза, яка звільняється при дегрануляції тучних клітин, на сьогоднішній день в міжнародній клінічній практиці є єдиним маркером гострої алергічної реакції і дозволяє відрізнити анафілаксію від деяких схожих станів: септичного шоку, вазовагальної реакції, міокардіального шоку, карциноїдного синдрому.

Для підтвердження гострої IgE-опосередкованої алергічної реакції необхідно тричі зробити забір крові у пацієнта з гострою несприятливою медикаментозною реакцією, заповнити відповідну медичну документацію і при позитивному результаті дослідження на триптазу направити пацієнта на консультацію до алерголога.

**Алгоритм забору крові на дослідження:**



- Візьміть 3 проби крові (3 мл) в сироваткову пробірку для визначення триптази огрядних клітин:
- перша проба відразу, наскільки можливо, після початку допомоги пацієнту.

- друга – через 1 - 2 години від появи симптомів. У цей час відзначається пік рівня триптази.
- третя – також через 24 години або при одужанні (наприклад, при подальшому диспансерному спостереженні в алергологічній клініці). Це оцінка вихідного рівня триптази, оскільки в окремих пацієнтів він буває підвищеним.
- Переконайтеся, що на кожній пробі відзначені дата і час забору.
- Надішліть проби крові в лабораторію 1, 2.

Тест «триптаза» вимірює загальний рівень альфа- і бета- триптази в сироватці.

Триптаза, фермент групи протеаз, який діє через широко поширені PAR-рецептори. Готова бета-триптаза міститься в гранулах тучних клітин, і вивільняється при анафілаксії і активації тучних клітин через кальцій-залежний механізм. Альфа-триптаза секретується в основному огрядними клітинами і виявляється в нормі в крові здорових людей. Триптаза досить довго зберігається в крові. Максимальний рівень сироваткової триптази спостерігається протягом 3-х годин після початку реакції і зберігається підвищеним протягом 24 годин.

Пороговим значенням триптази в сироватці крові вважається рівень до 10 на 1 л сироватки (kU / l).

Чутливість та специфічність визначення триптази залежать від відправної точки, визначальною початок анафілаксії. Через широкі варіації базового рівня триптази у кожного конкретного пацієнта в діагностиці істинної (на відміну від псевдо) алергічної реакції важливо динамічне дослідження крові на зміну



концентрації (2-3 дослідження крові на триптазу в динаміці), а не її абсолютне значення.

Постійний підвищений базальний рівень альфа-триптази служить маркером ризику розвитку анафілактичних реакцій для деяких сенсibiliзованих пацієнтів, наприклад, після укусу бджіл / ос або тривалого введення ліків, також спостерігається у пацієнтів системним мастоцитозом. Патологічний рівень триптази відображає підвищене навантаження на гладкі клітини при ряді гематологічних захворювань.

Результати досліджень завжди необхідно інтерпретувати з урахуванням клінічних проявів і тяжкості реакції.

**Таким чином:**

- Всі пацієнти потенційно належать до групи ризику розвитку гострих генералізованих реакцій при контакті з лікарськими препаратами.
- Визначення в динаміці активності триптази в сироватці дозволяє діагностувати анафілаксію і визначати схильність до її розвитку.

**Важливо:** триптази необхідно вимірювати перед початком імунотерапії. Перед проведенням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) обов'язково потрібно оцінити загальну неспецифічну реактивність пацієнта за рівнем триптази, щоб уникнути гострих реакцій. При рівні триптази крові  $> 10$  мкг/л – висока ймовірність розвитку гострих реакцій на АСІТ, при рівні триптази крові  $\leq 10$  мкг/л – низька ймовірність розвитку гострих реакцій під час АСІТ.

Необхідно досліджувати чутливість пацієнтів і до наступних чинників при підозрі на Приховану МА:

- sIgE до латексу (норма до 0,35 kU/l)
- sIgE до хлоргексидину (норма до 0,35 kU/l)
- sIgE до желатину (норма до 0,35 kU/l)
- sIgE до міорелаксантів (норма до 0,35 kU/l)

**Пізнiшi дослідження.** У багатьох випадках ніяких подальших досліджень проводити негайно не потрібно. Визначення показників функції нирок, мікроскопія сечі, дослідження функції печінки, загальний і розгорнутий аналіз

крові, ШОЕ, СРБ, а також ЕКГ і рентгенографія можуть бути показані пацієнтам відповідно до клінічних проявів або причинних ЛЗ. Наявність антинуклеарних антитіл або низького рівня загального комплементу або його компонентів, може свідчити про медикаментозний СЧВ, хоча багато випадків залишається серонегативними. Позитивні рівні АНЦА підтверджують діагноз системного васкуліту, а наявність кріоглобулінів вказує на додатковий його імунокомплексний процес.

**Шкірні проби.** Шкірні проби дозволяють виявити сенсibilізацію до конкретних ЛЗ, але завжди повинні бути інтерпретовані в контексті відповідних клінічних проявів та ні в якому разі не використовуються для скринінгу МА (панель 3, табл. 1.5) [70, 71]. Відносно пеніциліну, міорелаксантів та карбоплатину шкірні проби можуть надати корисну інформацію. Однак для більшості ЛЗ відповідні імуногени (проміжні метаболіти) невідомі, отже, прогностична цінність шкірної проби залишається невизначеною, адже можуть спостерігатися хибнопозитивні і хибнонегативні результати. З етичних причин прогностична цінність позитивної шкірної проби стосовно багатьох ЛЗ не може бути точно визначена, так як тестування може спровокувати виникнення загрозливих для життя реакцій.

### **Алергічні шкірні проби**

- Надають допоміжні дані (з історією хвороби) для діагностики (або виключення) IgE-опосередкованої або Т-залежної (в разі запізнілих позитивних шкірних, особливо внутрішньошкірних тестів) алергічної реакції.

- Інформативна цінність: надають наочний прояв, який може підкріпити словесні рекомендації для пацієнтів.

- Потрібне навчання як для отримання результату, так і для його аналізу.

### **Практичні аспекти ШПТ**

- Повинен бути проведений контроль: позитивний (гістамін) і негативний (розчинник).

- Позитивний контроль – пухир діаметром  $\geq 3$  мм; обширніший, ніж при негативному контролі, оточений дерматографічною реакцією.
- Результати повинні бути зафіксовані протягом 10-15 хвилин.
- Необхідно відмінити (перед проведенням проби) прийом антигістамінних препаратів протягом 3 днів.
- Пероральні кортикостероїди не перешкоджають (суттєво) проведенню ШПТ.
- Існує ймовірність отримання хибнопозитивних і хибнонегативних результатів шкірних проб, особливо при застосуванні препаратів, здатність яких провокувати IgE-опосередковану алергію не встановлена, або при невстановленій концентрації алергену для ШПТ.
- Дерматографізм може знизити вірогідність результатів.
- Не повинні проводитися на ділянках, уражених екземою важкого ступеня.
- ШПТ – більш точні, безпечні, зручні для інтерпретації результатів, однак менш чутливі, ніж внутрішньошкірні проби.

## Таблиця

### Шкірна проба уколом (прик-тест) ШПТ і внутрішньошкірна проба

Показані	Не показані
Можуть застосовуватися (відстрочене зчитування результатів внутрішньошкірних проб) для встановлення IgE-залежного механізму реакції	Для ідентифікації IgG / M-опосередкованих імунних станів при ССД, ТЕН і DRESS, однак аплікаційні шкірні проби можуть застосовуватися при документуванні ГУТ

Коли в якості причини негайної реакції підозрюється пеніцилін, шкірні проби з основною детермінантою пеніциллоїл полілізином (ППЛ) і малими детермінантами – пеніллоатом, пеніциллоатом і бензилпеніциліном (суміш

мінорних детермінант (СМД)), а також амоксициліном можуть надати корисну інформацію у випадку позитивної реакції.

### **Показання до обстеження пацієнтів з алергією до пеніциліну**

- Пацієнти з алергічними реакціями на прийом безлічі ЛЗ в анамнезі.
- Пацієнти з алергічними реакціями на численну кількість антибіотиків.
- Пацієнти з абсолютною необхідністю лікування пеніциліном (наприклад, сифіліс центральної нервової системи, імунодефіцит після спленектомії або кардіологічні захворювання, які вимагають профілактики ураження клапанів).

Користь проведення шкірних проб при діагностиці гіперчутливості до солей платини була підтверджена недавно. Для карбоплатину прогностична цінність негативної шкірної проби є високою, оскільки у проведеному дослідженні тільки у 4 % пацієнтів спостерігалися алергічні реакції після негативної шкірної проби.

### **ШПТ для діагностики реакцій, опосередкованих специфічними IgE.**

Ці проби корисні для діагностики IgE-опосередкованих реакцій на препарати як з низькою, так і з високою молекулярною масою. Якщо препарат має внутрішню гістамінвивільнюючу активність (наприклад, атракурій і мівакурій), тестування, як правило, здійснюється в терапевтичних концентраціях. Щоб уникнути хибнопозитивних результатів, має застосовуватися відповідне розведення  $10^{-3}$ - $10^{-1}$ . Іноді проведення проби може бути доцільним для перевірки препаратів у терапевтичних концентраціях, але необхідно проводити порівняння результатів з відповіддю у «нормальних» або неекспонованих суб'єктів, для того щоб виключити «токсичну» відповідь. У будь-якій ситуації, коли механізм НМР невідомий, негативний результат шкірної проби ненадійний. Препарат для парентерального застосування також повинен пройти шкірне прик-тестування. Якщо це неможливо, то можна використовувати лікарську форму у вигляді оральної суспензії або сиропу або розчинити

таблетку (для розчинних лікарських речовин), хоча забезпечити надійний результат малоімовірно.

**Внутрішньошкірні проби.** Внутрішньошкірні тести більш чутливі, але менш специфічні при однакових використовуваних концентраціях порівняно з ШПТ. Внутрішньошкірний тест вимагає значного досвіду як у техніці виконання, так і в оцінці результатів. Якщо ШПТ негативний, внутрішньошкірні проби проводять шляхом введення 0,02-0,03 мл відповідного препарату внутрішньошкірно з початковою концентрацією  $10^{-5}$ - $10^{-1}$  від тієї, яка використовувалася для ШПТ залежно від клінічної ситуації (при важких анафілаксіях початкова концентрація має бути  $10^{-6}$ ). Якщо тест негативний, то концентрація послідовно десятикратно збільшується до досягнення позитивної реакції або максимальної подразливої концентрації. Внутрішньошкірні тести повинні бути оцінені через 15-20 хвилин і вимагають інтерпретації фахівцем, щоб відрізнити справжню реакцію від подразливої дії і зрозуміти значення негативного тесту. Водорозчинні препарати готують з парентеральних препаратів шляхом розведення в стерильному розчині натрію хлориду 0,9 %. Внутрішньошкірні тести частіше можуть викликати системні алергічні реакції і, отже, повинні виконуватися тільки після проведення ШПТ досвідченим персоналом в умовах стаціонару з обладнанням для реанімації. Всі результати повинні бути зіставлені з відповідними негативними контролями, а в ідеалі дані багаточисленних тестів контрольної групи повинні бути доступні як для ШПТ, так і внутрішньошкірних тестів, щоб виключити хибнопозитивні реакції, обумовлені подразливими властивостями і власною здатністю препаратів вивільняти гістамін, наприклад опіатів і деяких міорелаксантів. За таким же шляхом повинні бути визначені подразнюючі концентрації препаратів, в той же час для деяких препаратів такі дози вже встановлені. Важливо проводити контроль результатів внутрішньошкірних реакцій протягом перших 48-72 годин (пацієнт повинен сповістити у разі виникнення місцевих або системних реакцій), адже затримка розвитку позитивних внутрішньошкірних реакцій

протягом 48-72 годин може свідчити про ГУТ і бути використана в поєднанні з аплікаційними тестуваннями для документування реакції ГУТ на антибіотики.

**Патч-тести для дослідження Т-клітинної сенсibiliзації.** Патч-тестом є розміщення тестованих потенційних алергенів в не подразнюючих концентраціях на спині пацієнта протягом 48 годин у спеціальних алюмінієвих дисках, закріплених гіпоалергенною стрічкою. Оцінку результатів проводять через 48 і 96 годин. Необхідний певний досвід, для того щоб відрізнити справжні алергічні реакції від хибнопозитивних реакцій внаслідок подразнення. Хибнонегативні реакції спостерігаються через погане проникнення через шкіру великих молекул ЛЗ або у зв'язку з використанням низької дози препарату. Діапазон чутливості складає від 11 до 43 % для різних популяцій, у яких проводилися аплікаційні проби. У пацієнтів з макулопапульозною екзантемою найбільш ймовірно можуть спостерігатися позитивні результати патч-тесту. Препаратами, які варто досліджувати, є протимікробні засоби (особливо бета-лактами, кліндаміцин і триметоприм), гіпотензивні та протисудомні засоби. При дослідженні ФМУ аплікаційний тест також може бути корисний, але дає позитивну реакцію, тільки якщо проба проводиться на ділянках ураження. Цінність аплікаційних проб при інших типах шкірних реакцій, таких як DRESS-синдром, БЕ, ССД, ТЕН і фоточутливість, не дуже добре підтверджена, проби мають низьку чутливість при ССД / ТЕН, але в окремих випадках можуть бути корисними. Допоміжні речовини пероральних, парентеральних або місцевих препаратів – це потенційні алергени, але, як правило, причиною є активний агент. Зазвичай тестування починається з 1 % чистого препарату в білому м'якому парафіні; якщо відповіді на 1 % концентрацію не спостерігається, то наступні проби виконуються в концентраціях від 5 до 10 %. Ймовірність спровокувати аплікаційною пробю розвиток ССД або ТЕН дуже мала, хоча зрідка можуть виникнути помірні висипання, які відображають деяке системне всмоктування з патчів. Якщо є підозри на хибнонегативні реакції аплікаційних проб і доступна підходяща ін'єкційна форма, може бути корисним внутрішньошкірне тестування з алергеном. При ССД та ТЕН це повільний

процес, оскільки тестування повинне починатися з дуже низьких концентрацій препарату. При уповільнених алергічних реакціях на пеніциліни внутрішньошкірне тестування може бути більш чутливим, ніж патч-тести [107, 108]. Тим не менш, для визнання високої інформативності цього тесту при МА необхідні його широке застосування і подальше вивчення.

**Препарати, для яких значущість шкірних проб не була достатньо доведена**

- Антигіпертензивні засоби;
- Біологічні препарати, за винятком анти-ФНП препаратів та омалізумабу (МАТ до IgE);
- Гормони, кортикостероїди та інсуліни;
- Антибіотики, окрім бета-лактамних;
- Неплатинові хімотерапевтичні препарати;
- НППЗ, за винятком піразолонів для алергічних реакцій негайного типу;
- Опіоїди;
- Сироватка, імуноглобуліни і вакцини.

**Протипоказання для проведення прик-тестування та внутрішньошкірного тестування з ЛЗ:**

1. Перенесена у минулому анафілаксія (підтверджена документально) на введення певного ЛЗ / або його хімічного аналогу може бути протипоказанням для шкірного прик-тесту та внутрішньошкірного тестування із даним ЛЗ або його хімічними аналогами. Але не є протипоказанням для шкірних тестів з альтернативним ЛЗ.
2. Синдроми Лайєлла, Стівенса-Джонсона, клінічна смерть внаслідок застосування ЛЗ, сироваткова хвороба, тяжкий перебіг ангіоневротичного набряку.
3. Ідентифікована алергічна реакція в минулому на ЛЗ (чи його хімічний

аналог), з яким має проводитися тестування.

4. Алергічні, інфекційні, шкірні захворювання у стадії загострення.
5. Психічні захворювання у стадії загострення.
6. Злоякісні захворювання не є повним протипоказанням, адже у випадках з реакціями гіперчутливості до препаратів хіміотерапії необхідно проводити шкірне тестування з альтернативним ЛЗ.
7. Системні захворювання сполучної системи не є повним протипоказанням, адже в разі необхідності підбору НППЗ необхідно проводити шкірне тестування або провокаційні тести з альтернативним НППЗ; аналогічно – за необхідності тестування зі стероїдними препаратами в цієї групи пацієнтів.
8. Вагітність не є повним протипоказанням, адже в разі необхідності виявити переносимість до місцевих анестетиків можна шкірними тестами, які проводять після 38-го тижня вагітності, або ж у передпологовий період.
9. Дитячий вік менше 3-х років (старше 3-х років дозволяється проводити тестування не більше, як з двома ЛЗ одночасно).
10. Декомпенсовані тяжкі хронічні захворювання серця, нирок, печінки та тяжка форма цукрового діабету.
11. Лікування антигістамінними засобами для системного застосування та протягом 10-ти діб після їх відміни (отримання хибнонегативних результатів, необхідний період «відмивки»).
12. Лікування глюкокортикостероїдами для системного застосування та протягом 14-ти діб після їх відміни; місцеве застосування ГКС місцевої дії (креми, мазі) та протягом 20-ти діб після їх відміни (отримання хибнонегативних результатів, необхідний період «відмивки»).

**Специфічні імуноглобуліни сироватки крові.** Визначення специфічних IgE в сироватці є доступним тільки щодо обмеженого числа ЛЗ. Чутливість і специфічність цих тестів не встановлені, оскільки вони вимагають порівняння з



сироваткою пацієнтів з реакціями на конкретні ЛЗ. Діагностичну цінність має виявлення високих концентрацій специфічних IgE, але негативні результати важко інтерпретувати. Ще одним недоліком є те, що потенційно перехресно реагуючі препарати та інші можливі препарати і реагенти не можуть бути перевірені одночасно, отже, шкірні проби для тестування МА є більш ефективними. Ми рекомендуємо як шкірні проби, так і визначення сироваткових специфічних IgE для нестандартизованих (невалідованих) препаратів лікарських речовин проводити тільки в експертних центрах, де результати можуть бути оцінені з плином часу в добре вивчених випадках.

**Інші тести in vitro.** Для дослідження алергічної реакції на ЛЗ запропоновано ряд інших тестів in vitro: тест клітинної стимуляції алергеном (CAST) для вимірювання секреції лейкотрієнів після стимуляції лейкоцитів периферичної крові, тести вивільнення гістаміну базофілами і тест активації базофілів. Незважаючи на те, що CAST є комерційно доступним (і в Україні також), він є недостатньо доказово вивчений, для того щоб рекомендувати його в якості стандартного дослідження без урахування результатів проспективних досліджень. Маркери активації базофілів, які визначаються за допомогою флуоресцентного клітинного сортувального аналізу (FACS), в даний час застосовуються для визначення деяких видів алергічних реакцій на препарати, але на сьогоднішній день немає доказів переваги цих тестів в порівнянні зі шкірними пробами. Бласттрансформація лімфоцитів і тести цитотоксичності лімфоцитів не є достатньо стандартизованими, щоб бути корисними в клінічній практиці, і в даний час недоступні за межами дослідницьких центрів. Тим не менш, через нестачу методів тестування in vitro ми рекомендуємо використовувати ці тести у великих центрах МА, щоб забезпечити всебічну оцінку і стандартизацію.

**Тести з медикаментозною провокацією.** Провокаційні проби з конкретними препаратами можуть здійснюватися після того, як інші діагностичні можливості вичерпані і діагноз залишається під сумнівом. У кожному випадку повинна бути проведена точна оцінка пацієнтом і лікарем

співвідношення ризику і користі, і у випадках високого ризику слід прийти до консенсусу з родичами. Основною метою провокаційного тесту є виключення чутливості до ЛЗ, але він також може бути використаний для підтвердження діагнозу. У більшості випадків недоцільно проводити провокаційну пробу, якщо попередня реакція призвела до небезпечних для життя наслідків. Навіть за менш серйозної реакції підстави для провокації повинні бути ретельно зважені, і тільки тоді проба може проводитися персоналом, який має досвід проведення таких проб, і за наявності відповідних засобів реанімації. Провокаційні тести проводяться також при сповільненій реакції. У цьому випадку необхідне тривале дослідження пацієнта після початкової негативної проби до підозрюваного препарату в клініці. Провокаційні тести можуть виконуватися також протягом декількох днів, у разі проведення плацебо контролю, або при подвійних сліпих тестуваннях. Повинен бути розроблений план заходів при надзвичайних ситуаціях, що забезпечує пацієнту можливість надання самостійної невідкладної допомоги при алергічній реакції. Провокаційні проби протипоказані при деяких типах реакцій, таких як ССД, ТЕН, DRESS і БЕ, а також у пацієнтів з важкими супутніми захворюваннями. Для бета-лактамів, як правило, достатньо позитивного анамнезу, підтвердженого шкірною пробю. Якщо шкірні проби негативні, провокаційна проба може бути показана, щоб виключити хибнонегативні шкірні тести, які можуть спостерігатися у пацієнтів з реакцією на пеніцилін і, більш ймовірно, у пацієнтів з реакцією на амоксицилін. Шкірні тести майже завжди марні щодо таких препаратів, як АСК та НППЗ, і, отже, провокація підозрюваним препаратом необхідна, якщо є сумніви в анамнезі або кілька препаратів застосовувалися спільно. Провокаційна проба повинна бути проведена або для встановлення або для виключення причетності конкретного ЛЗ до розвитку реакції або для пошуку відповідного альтернативного препарату, який потенційно може перехресно реагувати з підозрюваним препаратом, наприклад тестування з використанням цефалоспоринів (до яких шкірні проби негативні) у пацієнтів з алергією на пеніцилін. При місцевих реакціях на анестетики ймовірність істинних

алергічних реакцій низька, при цьому провокаційна проба показана, так як діагностична цінність шкірних проб залишається недоведеною. Провокація також здійснюється у випадках, якщо не можна уникнути прийому препарату або при відсутності підходящої альтернативи, наприклад у випадку опіатів і деяких антибіотиків, для остаточного доведення непереносимості. До проведення провокаційної проби має бути отримана письмова інформована згода. У випадках, якщо попередня реакція на препарат може пояснюватися суб'єктивними симптомами, може бути доцільним почати провокаційну пробу з плацебо (пацієнт «засліплений»), щоб звести до мінімуму можливість хибнопозитивних результатів. Початкова доза препарату для провокації буде варіювати залежно від тяжкості попередньої реакції, що викликала її, дози і виду провокації (пероральна або парентеральна). При деяких парентеральних провокаціях це може бути  $10^{-9}$  від терапевтичної дози з подальшим її підвищенням (у 2-10 разів) до досягнення терапевтичної дози. Для того щоб звести до мінімуму ризик анафілаксії, є більш доцільним застосовувати пероральний, а не парентеральний спосіб, якщо це можливо. Негативна реакція вказує, що пацієнт не чутливий до провокації.

Тим не менш, хибнонегативні реакції можуть іноді виникати через супутні фактори, такі як вірусні інфекції або фізичні навантаження, використання для провокації занадто низьких доз, поточний або попередній прийом протиалергічних ЛЗ (антигістамінні препарати, кортикостероїди або антилейкотрієни), або, ймовірно, через десенсибілізацію, викликану під час проведення провокаційної проби. Теоретично можливо, що медикаментозна провокація призводить до ресенсибілізації, хоча докази того, що це відбувається за провокації пеніциліном, відсутні. У пацієнтів, які приймають кортикостероїди, антигістамінні препарати або трициклічні антидепресанти, може відзначатися змінена відповідь на провокацію. Прийом бета-блокаторів слід припинити за 24 години до медикаментозної провокації. Доза для проби повинна бути адаптована для конкретного пацієнта залежно від характеру попередньої реакції і фармакокінетичного профілю препарату. Вагітність, як

правило, вважається протипоказанням для проведення провокаційної медикаментозної проби, навіть якщо препарат необхідний під час вагітності або пологів. Хоча у виняткових випадках з місцевими анестетиками – можливо проведення ШПТ, внутрішньошкірних та провокаційної проб після 38 тижня вагітності або безпосередньо (за необхідності) у передпологовій палаті – досвідченим фахівцем у галузі МА.

**Медикаментозні провокаційні тести (МПТ)** є надзвичайно відповідальною процедурою під час діагностики медикаментозної алергії (МА) та пошуків альтернативних препаратів. Провокаційні тести з медикаментами є «золотим стандартом» для підтвердження або виключення гіперчутливості до певних лікарських засобів (ЛЗ) адже вони відтворюють не лише алергічні симптоми, але й інші несприятливі прояви, незалежно від їх патомеханізмів. МПТ є кінцевим пунктом в поетапному підході діагностики МА.

Враховуючи можливість потенційної небезпеки (шкідливості) та співвідношення ризик-користь від тестування, остаточне рішення щодо його проведення повинно ретельно зважуватися у кожного індивідуального хворого.

МПТ – це контрольоване введення препарату з метою діагностування реакцій гіперчутливості. МПТ проводиться під медичним наглядом, незалежно від того, чи є даний препарат альтернативним, або структурно / фармакологічно пов'язаним із підозрюваним препаратом, чи вводиться сам підозрюваний препарат. МПТ іноді називають контрольованою провокацією або повторним впливом, медикаментозною провокацією, градуйованою або зростаючою провокацією, підбором дози, повторною провокацією, або тестуванням на толерантність.

МПТ власне можуть допомогти оптимізувати фармакотерапію відносно кожного індивідуального хворого, вони є шляхом до визначення терапії вибору для майбутніх пацієнтів, а також надають нові наукові знання в галузі МА.

### **Показання до МПТ**

Перед виконанням будь-яких МПТ необхідно оцінити індивідуальне співвідношення ризику і користі. Обережність, уважність та спостереження є обов'язковими умовами. Тяжкі реакції в історії хвороби, пацієнти з ослабленим здоров'ям вимагають особливої уваги і критичної оцінки. Слід уникати проведення МПТ з препаратами, необхідність використання яких у майбутньому конкретним пацієнтом є обмеженою. Показання до МПТ можна розділити на чотири, частково перехресні, групи:

1. Для того щоб виключити гіперчутливість з анамнезу, що не передбачає медикаментозної гіперчутливості, а також у пацієнтів з неспецифічними симптомами, такими як вагальні симптоми при місцевій анестезії,

2. Для забезпечення безпечними фармакологічно і / або структурно незв'язаними препаратами при діагностованій гіперчутливості, наприклад, застосування альтернативних антибіотиків для пацієнтів з алергією на бета-лактами,

3. Для того щоб виключити перехресну реактивність структурно пов'язаних препаратів в умовах діагностованої гіперчутливості, наприклад цефалоспорицини для пацієнта з алергією на пеніцилін або альтернативний НППЗ в чутливих до АСК пацієнтів з астмою,

4. Для того щоб встановити точний діагноз в історії хвороби, що передбачає медикаментозну гіперчутливість з негативними, непереконливими або недоступними алергологічними тестами, наприклад, макулопапулярний висип під час лікування амінопеніциліном з негативними алергологічними тестами.

### **Протипоказання до МПТ**

МПТ із запідозреним препаратом не повинен проводитися у вагітних жінок або у пацієнтів із підвищеним ризиком через супутні захворювання, такі як гострі інфекції або неконтрольована астма або захворювання серця, печінки, нирок чи інші захворювання, чий вплив може спровокувати ситуацію, яка знаходиться поза межами медичного контролю. Тим не менш, можуть бути зроблені виключення, якщо запідозрений препарат має важливе значення для

пацієнта, наприклад, нейросифіліс і пеніцилінотерапія. Вагітні жінки з підозрою на гіперчутливість до місцевого анестетика із запланованою епідуральною анестезією / знеболюванням під час пологів, і з негативними результатами ВШП, виконаних у пологовому залі, можуть піддаватися МПТ з місцевим анестетиком у пологовому залі анестезіологом перед введенням епідурального катетера. У більшості випадків важко виправдати МПТ з препаратами, які в даний час здебільшого застарілі, такі як сульфаніламід (за винятком ВІЛ-інфікованих осіб) або речовини суперечливого значення, як і багато продуктів рослинного походження або препарати, пов'язані зі способом життя. МПТ ніколи не повинні виконуватися пацієнтам, які раніше страждали від небезпечних для життя імуноцитотоксичних реакцій, судинних синдромів, ексфоліативного дерматиту, БЕ, ССД, медикаментозно індукованих реакцій гіперчутливості (з еозинофілією) / DRESS та ТЕН [2, 23].

За деяких умов, література виявляє різноманітні рекомендації: наприклад, при медикаментозному висипі пероральні медикаментозні провокації видаються безпечними у дітей, якщо пацієнт страждав лише на одне з порушень, однак МПТ не повинен проводитися у пацієнтів, що виявляють генералізовану бульозну реакцію, яку іноді важко відрізнити від ССД.

**Медикаментозно-індуковані реакції, при яких МПТ зазвичай не рекомендується або протипоказаний**

Генералізований бульозний висип

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз

Тяжкі, небезпечні для життя імуноцитотоксичні реакції

Токсичний епідермальний некроліз

Синдром Стівенса-Джонсона

Синдром медикаментозної гіперчутливості (з еозинофілією) / DRESS

Системний васкуліт

Конкретні прояви уражень органів, наприклад,

- Цитопенія крові

- Гепатит
- Нефрит
- Пневмоніт

Тяжкі анафілаксії

Медикаментозно-індуковане аутоімунне захворювання (системна червона вовчанка, пухирчатка звичайна, бульозний пемфігоїд і т.д.)

Патч-тести виправдані в особливих умовах, але не пероральний прийом.

## **Методи випробувань**

### *Спосіб введення*

Різні шляхи введення включають пероральний, парентеральний (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно) і місцевий (назальний), бронхіальний, кон'юнктивальний, шкірний та ін.

Хоча препарат в принципі повинен бути введений аналогічним шляхом тому, при якому сталася реакція, надається перевага пероральному шляху введення, якщо це можливо, так як всмоктування відбувається повільніше і розвиток побічних реакцій, таким чином, може лікуватися раніше порівняно з МПТ, виконаним парентеральним шляхом.

### *Агенти випробувань*

Як правило, використовуються комерційні препарати. У разі комбінації ЛЗ, наприклад у деяких препаратах, що відпускаються без рецепта, одне з'єднання повинно бути випробувано окремо. Слід взяти до уваги окремі випробування активних інгредієнтів і добавок, оскільки реакції можуть бути викликані цими сполуками. Доказ переносимості препарату, однак, повинен бути оцінений з комерційним препаратом.

### *Дозування випробовуваних препаратів і часові інтервали*

Вони залежать від багатьох факторів, включаючи безпосередньо тип препарату, тяжкість реакції гіперчутливості, шлях введення, очікуваний час затримки між прийомом і реакцією, стан здоров'я конкретного пацієнта, а

також його / її супутні захворювання, а також застосування інших ЛЗ під час тестування.

Зазвичай слід починати з низьких доз, поступово збільшуючи їх і роблячи зупинки, як тільки проявляються перші цільові симптоми.

При попередньому негайному типі реакцій (що відбуваються протягом до 1 години з моменту застосування причинного ЛЗ) початкова доза повинна бути між 1:10,000 та 1:10 в залежності від важкості реакції. Часовий інтервал між дозами становить щонайменше 30 хвилин, хоча велика кількість медикаментів потребує більш подовжених інтервалів.

При попередньому сповільненому типі реакцій (що відбуваються протягом більше 1 години з моменту останнього застосування причинного ЛЗ) початкова доза не повинна перебільшувати 1:100 терапевтичної дози.

В залежності від медикамента та ступеню (порогу) відповіді пацієнта на тестування, МПТ можуть бути проведені на протязі годин, днів та інколи, тижнів.

Якщо МПТ проводяться з метою визначення альтернативного ЛЗ, необхідно досягти максимальної разової терапевтичної дози; в деяких випадках важливо досягнення добової дози протягом більш тривалого періоду часу.

#### *Часовий інтервал між реакцією та проведенням МРТ*

Щонайменше п'ятикратний період напівжиття ЛЗ необхідно припустити перед проведенням МПТ.

Досліджувана реакція повинна повністю скінчитися, клінічно і відповідно до лабораторних результатів – якщо спочатку результати були незадовільними. Будь-який коригуючий препарат або супутній препарат, які могли б вплинути на результат тесту (табл. 5.2) повинні бути повністю виведені.

Це відбувається протягом декількох днів для антигістамінних препаратів або стероїдів внутрішньовенного введення для лікування системних реакцій. Виведення місцевих стероїдів для лікування контактної алергії може тривати до 4 тижнів. Як правило, МПТ повинен бути виконаний не раніше, ніж через 4 тижні після цього. Однак, немає певної межі чи загального правила щодо цієї



проблеми. Так, наприклад, антитіла до пеніциліну можуть зникнути з сироватки протягом 6-12 місяців, і реактивність шкіри зменшується, однак залишається гіперчутливість.

З цієї причини деякі автори рекомендують повторення шкірних проб або навіть повторних провокаційних тестів через 4 тижні, хоча ця точка зору не є загальноприйнятною.

**Таблиця 12. Послідовність збільшення дози лікарських препаратів протягом провокаційного тестування**

Лікарський засіб / препарат	Група	Дози	Шлях введення	Добова доза для дорослих‡
Амоксицилін	Пеніцилін	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Перорально	1000-2000 мг
Ампіцилін	Пеніцилін	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Перорально	2000 мг
Клоксацилін	Пеніцилін	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Перорально	2000 мг
Цефаклор	Цефалоспорин	1, 5, 25, 125, 500	Перорально	750 мг
Цефадроксіл	Цефалоспорин	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Перорально	2000 мг
Цефатризін	Цефалоспорин	1, 5, 25, 50, 250, 700	Перорально	1000 мг
Цефазолін	Цефалоспорин	1, 5, 25, 100, 500, 2000	Внутрішньовенно	1500-3000 мг
Цефуросим	Цефалоспорин	1, 5, 20, 80, 400	Перорально	500 мг
Цефтрізидін	Цефалоспорин	1, 5, 25, 100, 500, 2000	Внутрішньовенно	3000 мг
Цефіксим	Цефалоспорин	1, 5, 25, 100, 225	Перорально	400 мг
Цефтріаксон	Цефалоспорин	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Внутрішньовенно	1000-2000 мг
Диклофенак	Цефалоспорин	1, 5, 20, 80	Перорально	100-150 мг
Ібупрофен	НППЗ	1, 5, 20, 80, 150, 300	Перорально	200-1200 мг
Кетопрофен	НППЗ	1, 5, 20, 80	Перорально	100-200 мг
Тіапрофенова кислота	НППЗ	1, 5, 20, 80, 200	Перорально	300-400 мг
Мелоксикам	НППЗ	1, 3, 7,5	Перорально	7,5-15 мг
Піроксикам	НППЗ	1, 3, 6, 10	Перорально	20 мг
Ніфлумова кислота	НППЗ	1, 5, 25, 125, 625	Перорально	750-1000 мг
Аспірин	НППЗ	1, 5, 20, 50, 100, 200, 500	Перорально	500-3000 мг
Парацетамол	НППЗ	1, 10, 50, 250, 500, 1000	Перорально	500-4000 мг
Азитроміцин	Макроліди	1, 5, 25, 75, 125, 250	Перорально	500 мг

<b>Лікарський засіб / препарат</b>	<b>Група</b>	<b>Дози</b>	<b>Шлях введення</b>	<b>Добова доза для дорослих‡</b>
Кларитроміцин	Макроліди	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Перорально	1500-2000 мг
Еритроміцин	Макроліди	1, 5, 25, 100, 500, 1500	Перорально	2000-3000 мг
Джозаміцин	Макроліди	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Перорально	1000-2000 мг
Рокситроміцин	Макроліди	1, 5, 25, 100, 150	Перорально	300 мг
Ципрофлоксацин	Квінолони	1, 5, 25, 100, 500	Перорально	500-1500 мг
Офлоксацин	Квінолони	2, 10, 50, 100, 200	Перорально	400 мг
Рефлуксацин	Квінолони	4, 20, 100, 200, 400	Перорально	800 мг
Бетаметазон	Стероїди	0,2, 1, 2, 4	Перорально	3-12 мг
Метилпреднізолон	Стероїди	1,6, 8, 16, 32	Перорально	16-64 мг
Преднізолон	Стероїди	2, 10, 20, 40	Перорально	20-80 мг
Омепразол	Інгібітор протонної помпи	1, 5, 10, 20	Перорально	20-40 мг
Прістінаміцин	Сінергістин	1, 5, 25, 100, 500, 1500	Перорально	2000-3000 мг
Тетразепам	Бензодіазеріни	1, 2,5, 25, 50	Перорально	50-100 мг
Вакцини (будь-які)	Вакцини	0,1, 0,4, (0,5)	Підшкірно	0,5 (1,0) мл
Лідокаїн, Артикаїн	Місцевий анестетик	0,1, 1, 2	Підшкірно	1-3 мл

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби

‡ Згідно з рекомендаціями Британського Національного Формуляра

**Таблиця 13. Препарати, які можуть змінити реакційну здатність і таким чином впливати на результат тесту, якщо приймати їх одночасно (адаптовано з [6, 18])**

Препарат	Шлях введення	Негайна реакція	Відстрочена реакція	Вільний від препарату інтервал
Антигістамінні препарати	перорально, внутрішньовенно	+	-	5 днів
Антидепресанти (іміпраміни, фенотіазини)	перорально, внутрішньовенно	+	-	5 днів
Глюкокортикостероїди*	місцево	-	?**	?**
Довгострокові	перорально, внутрішньовенно	±	+	3 тижні
Короткострокові, висока доза (>5D мг)	перорально, внутрішньовенно ±	±	+	1 тиждень
Короткострокові, низька доза (<5D мг)	перорально, внутрішньовенно ±	±	-	3 дні
Бета-блокатори	перорально	+	+	1 день
	місцево (очі)	-	-	
Інгібітори АПФ ***	перорально	+	+	1 день

\* припинення прийому може бути неможливим;

\*\* ймовірно, не актуальний у більшості випадків;

\*\*\* суперечливі дискусії, див. текст.

## **Підготовка до провокаційних процедур**

### *Етичні міркування*

Співвідношення ризику і користі повинно бути сприятливим: препарат повинен бути важливим для пацієнта, а саме, істотно бути більш ефективним ніж інші альтернативні ЛЗ. Стани, що підлягають лікуванню, повинні бути серйозними, жодні інші альтернативні методи випробувань не доступні (в тому числі *in vitro*) або результати не є остаточними (*in vitro* та *in vivo*). Пацієнт повинен бути поінформований про наслідки застосування альтернативних методів лікування і можливі ризики та реакції під час проведення МПТ. Пацієнт повинен дати усну, а ще краще письмову інформовану згоду на проходження тестування.

### *Гарантії для МПТ*

Точні та комплексні записи повинні включати достатній опис першого епізоду лікування, експозицію препарату, а також докладний опис побічних ефектів. Для кожного пацієнта повинен бути складений індивідуальний протокол процедури МПТ та провокаційні тести з ЛЗ в обов'язковому порядку повинні проводитися досвідченим фахівцем / експертом у галузі МА.

Обладнання для реанімації повинне бути в швидкому доступі на випадок надзвичайних ситуацій. Слід організувати моніторинг таким чином, щоб перші ознаки відповідних розладів, пов'язаних з МПТ, були виявлені одразу.

Протипоказані певні супутні препарати, які можуть ускладнити екстрене лікування, якщо це буде необхідним, наприклад, адреноблокатори, або такі, що можуть навіть посилити негайні реакції, такі як інгібітори АПФ. Уникнення інгібіторів АПФ, однак, в ході обговорення залишається спірним питанням: з посиленням на звіти про реакцію гіперчутливості у пацієнтів на гемодіалізі з інгібіторами АПФ, і в зв'язку з можливою участю брадикініну в реакціях гіперчутливості, які можуть бути посилені інгібіторами АПФ, уникнення таких препаратів під час МПТ видається доцільним.

## *Документація*

МПТ слід розглядати як серйозний і потенційно небезпечний тест. Тому важливо задокументувати особисті дані пацієнта, історію хвороби та супутню медикаментозну терапію перед МПТ. До і після провокації, всі відповідні фізичні ознаки, зміни лабораторних показників, спірометрія та інші показники, що мають значення для конкретного пацієнта, такі як зміни ЕКГ – мають бути записані і збережені.

## **Практичні аспекти**

Дуже важливо мати добре навчений медичний персонал і обладнання для безперервного моніторингу стану пацієнта. Внутрішньовенний доступ та лікування в палаті інтенсивної терапії повинні бути доступні в залежності від тяжкості попередньої реакції і типу препарату. Такі процедури як спірометрія, моніторування АТ, пульсу і життєво важливих функцій повинні виконуватися відповідно до індивідуальної ситуації пацієнта.

Розвиток небезпечних для життя реакцій зумовлює необхідність швидкого доступу до інтубації. МПТ має бути виконаний як плацебо-контрольовані, односторонньо сліпі дослідження, і в деяких ситуаціях, коли переважають психологічні аспекти, навіть подвійні сліпі дослідження.

Це має першорядне значення, так як навіть серед здорових студентів і персоналу лікарні без будь-яких препаратів, крім капсули плацебо, 41 % повідомили про симптоми (в основному суб'єктивні), такі як седативний ефект, роздратування і навіть закладеність носа, лихоманка, кропив'янка, екзантема протягом 3-денного періоду спостереження.

Стан здоров'я суб'єкта має бути добрим у день тестування, без будь-яких ознак алергії або вірусної інфекції, які могли б стимулювати імунну відповідь – навіть якщо це було потенційним супутнім фактором для початкової реакції. Пацієнти повинні перебувати під наглядом до тих пір, поки можна очікувати важкої реакції. Це залежить від типу попередньої реакції на препарат, досліджуваний препарат і від конкретної ситуації пацієнта.

Якщо відбулися слабкі реакції, рекомендується спостереження після стабілізації протягом не менше 2 годин. Після важкої реакції госпіталізація є обов'язковою, у зв'язку з можливістю двофазних епізодів, які можуть призвести до летального результату, якщо вони не виявлені на ранній стадії і залишилися без належного лікування. Після виписки пацієнт повинен бути оснащений засобами лікування у випадку надзвичайної ситуації, якщо подальші симптоми, такі як кропив'янка, видаються можливими (антигістамінні препарати, бета-міметики, глюкокортикостероїди).

В цілому слід дотримуватися політики безпеки і в багатьох випадках бажаним є період спостереження протягом 24 годин. На виконання цих процедур може вплинути місцеве законодавство.

Декілька факторів впливають на рішення щодо прийняттого виконання процедури, найбільш важливими з яких є сам препарат і / або його компоненти, тип попередньої несприятливої реакції, стан пацієнта на момент МПТ та наявність / надійність загальних клінічних та специфічних тестів *in vitro* та *in vivo*.

Далі надаються загальні рекомендації, з особливими прикладами відповідно до вказівок для тестування, як визначено вище:

1. Виключити гіперчутливість до лікарського/их засобу/ів з історії хвороби, в разі відсутності наявного анамнезу.

Багато пацієнтів помилково визначаються як алергики на основі історії хвороби та недоведених тестах або доведених тестах з обмеженою прогностичною цінністю, такі як шкірні проби з опіатами, виявлення IgE при гіперчутливості до АСК або інших, не підтверджених біологічних тестах. У таких випадках МПТ може бути найбільш цінним або навіть єдиним способом звільнити пацієнта від його «алергії». Як приклад, багато побічних реакцій на місцеві анестетики спричинені неалергічними факторами, які включають вазовагальні або адренергічні реакції. Щоб виключити рідкісну можливість імунної опосередкованої реакції, повинен бути виконаний градуйований вплив експозиція певного ЛЗ (МПТ).

Однак, так як пацієнт може бути емоційно пригнічений через свій минулий досвід під час важких клінічних реакцій, плацебо тестування або навіть зворотна провокація плацебо контролем (кроком) виявляється необхідною для деяких пацієнтів, у яких переважають суб'єктивні симптоми.

2. Забезпечити безпечні альтернативи для пацієнтів з алергією і довести переносимість: вважається, що пацієнти з алергією на пеніцилін зазнають приблизно в десять разів більше ризику виникнення алергічної реакції до класів протимікробних препаратів, відмінних від пеніцилінів і цефалоспоринів. Загальний підхід полягає у виборі агента, що структурно відрізняється від агента, який викликав реакцію, а потім ввести препарат під ретельним наглядом.

Експозиція в контрольованих умовах також може бути корисною для стривожених пацієнтів або під час тестів з різними агентами (наприклад, інші класи антибіотиків після імунологічно опосередкованої реакції) або аналогічних препаратів при попередній дії препаратів для профілактики (наприклад, радіоконтрастних речовин), однак на цей рахунок мають місце спірні дискусії.

3. Виключити перехресну реактивність пов'язаних препаратів у перевірених реакціях гіперчутливості: Пацієнти з історією алергії на пеніцилін і позитивними шкірними пробами зазнають втричі більшого ризику, якщо вводиться цефалоспорин, тому МПТ в контрольованих умовах – після виконання шкірних тестів – є необхідним, перш ніж обирати цефалоспорини в якості альтернативи або класифікувати їх як заборонені речовини.

Те ж саме є правомірним для реакції гіперчутливості до НППЗ в цілому і особливо для чутливих до АСК астматиків, оскільки немає жодних достовірних шкірних проб або тестів *in vitro* для виявлення пацієнтів, які можуть реагувати на АСК, з іншими НППЗ або до антагоністів 5-НТЗ рецептора. Ретельно проведений МПТ може бути корисним під час пошуку безпечних альтернатив і підтвердження діагнозу.



4. Встановити діагноз у випадках історії хвороби, що передбачає реакцію гіперчутливості, якщо шкірні проби і тести *in vitro* негативні: Для уточнення зазвичай проводять шкірні проби на підозрюваний препарат, однак часто з негативними результатами.

Збудник може бути визначений лише шляхом МПТ, як описано у випадку з пацієнтом з макулопапулярним висипом після прийому деяких лікарських препаратів. МПТ можуть бути виконані в той же день разом із діагностичними шкірними тестами, якщо досліджувана реакція була негайною. Оцінку результатів випробувань МПТ можна назвати позитивною, якщо вона відтворює початкові симптоми. Якщо вихідна реакція проявляється тільки суб'єктивними симптомами і провокаційне тестування знову призводить до аналогічних симптомів, які неможливо перевірити, слід виконати провокаційний тест із плацебо.

Якщо результати цього тесту негативні, настійно рекомендується повторення попереднього дозування препарату під наглядом. Завжди слід намагатися об'єктивувати результат тесту точним спостереженням за змінами шкіри (наприклад, за допомогою фото) та іншими ознаками початкової медикаментозної реакції. Наприклад, *in vivo* тести, які можуть бути застосовані, – це риноманометрія (у деяких випадках з професійним ринітом) і максимальна швидкість видиху та / або спірометрія для респіраторних симптомів, а також визначення параметрів для серцево-судинних анафілактичних симптомів. Важливість тестів *in vitro* часто завищується серед недосвідчених лікарів.

Загальноклінічні аналізи, такі як загальний аналіз крові, загальний аналіз тромбоцитів або еозинофілія, визначення вивільнення медіаторів (гістамін в крові або метилгістамін в сечі; еозинофільний катіонний білок і сироваткова триптаза) іноді можуть бути корисними. Вимірювання цитокінів, імунних комплексів, компонентів комплементу та інші поповнюють ряд дослідницьких інструментів невизначеної надійності для клінічного використання.

#### **Системи оцінки та документування побічних ефектів**

Усі клінічні ознаки і симптоми, незалежно від їх патогенезу повинні бути зазначені в протоколі випробувань, в тому числі тип і тяжкість реакції, ознаки, суб'єктивні та об'єктивні симптоми, кінетика, параметри системної реакції (наприклад, параметри крові і печінки), провокуючі речовини і їх дозування. В деяких випадках можуть бути корисними системи оцінок, вони, однак, не є загальноприйнятими, і не є легкими для застосування в клінічних умовах.

Шкірні симптоми найкраще задокументувати фотографічно. Гістологічне дослідження медикаментозного висипу не є патогномонічним у більшості випадків, і тому в цілому не може бути рекомендовано.

У деяких випадках, наприклад, при ліхеноїдній екзантемі, еритемі і шкірному васкуліті, гістологічне дослідження може допомогти підтримати клінічний діагноз. Коригуюче лікування реакцій на МПТ також повинно бути зазначено в протоколі випробувань.

**Таблиця 14 Простий алгоритм інтерпретації результатів тестування**

Запитання	Оцінка									
	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Відповідний інтервал агент-подія	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Реакція, відомий агент	-	Ні	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Інцидент пояснюється клінічним станом або іншою (не меликаментозною) терапією	-	Так	Ні	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
Спроба відміни препарату	-	-	-	-	-	Ні	Так	Так	Так	Так
Покращена спроба з відміною препарату	-	-	-	-	-	-	Ні	Так	Так	Так
Спроба повторної провокації	-	-	-	-	-	-	-	Ні	Так	Так
Повторна провокація	-	-	-	Так	Ні	-	-	-	Ні	Так
Точні										ПВ
Ймовірні				ПВ		ПВ		ПВ		
Можливі					ПВ				ПВ	
Умовні / сумнівні			ПВ							
Непов'язані (жодних негативних реакцій на препарат)	ПВ	ПВ					ПВ			

ПВ = у процесі визначення

**Таблиця 15 Критерії оцінки результатів МПТ**

Симптоми, реакція	Оцінка				
	Так	Так	Так	Ні	Ні
Ідентична реакція	Так	Так	Так	Ні	Ні
Тяжкість і протяжність вищі, період часу коротший	Так	Ні	Ні	-	-
Тяжкість, локалізація і період часу ідентичні	-	Так	Ні	-	-
Провісник	-	-	-	Так	Ні
Інтерпретація результату	П3	П2	П1	ЙS	Н

П = позитивна оцінка

П3 – П1 = підгрупи позитивної оцінки

ЙS = ймовірна, але не остаточна

Н = негативна оцінка

## **Лікування несприятливих реакцій**

Лікування побічних ефектів під час провокаційних тестів залежить від типу реакції і її тяжкості. Першим кроком є припинення подальшого введення препаратів під час тесту, після цього слідує загальні і специфічні процедури відповідно до лікування анафілактичних реакцій.

Впровадження пригнічуючої терапії слід, однак, розпочинати тільки тоді, коли симптоми є достатньо конкретними, щоб дозволити обґрунтувати переконливий позитивний результат МПТ. Коригуюче лікування не може слідувати за стандартними процедурами, однак повинно бути індивідуалізованим у відповідності з загальними правилами невідкладної допомоги.

## **Інтерпретація результатів тестування і наслідки**

Прогностична цінність МПТ в основному залежить від типу / механізму реакції і виду препарату. Наприклад, при пеніцилінотерапії часто відтворюється кропив'янка, в той час як після введення ампіциліну кіроподібний висип відсутній – ймовірно, через відсутність ко-факторів.

Лікар, який виконує МПТ на визначення реакції медикаментозної гіперчутливості, повинен бути добре ознайомлений зі спеціальною літературою і потребує значного досвіду для того, щоб мати можливість розрізняти велику кількість причин хибнонегативних і хибнопозитивних результатів випробувань. Ці причини численні, однак у більшості випадків їх можна оцінити і уникнути. Спонтанну десенсибілізацію / індукцію переносимості слід розглядати як пояснення несподіваного негативного результату МПТ – хоча це і не було зазначено в літературі.

Нарешті, пацієнт потребує адекватного забезпечення документацією стосовно препаратів, які він більше не повинен приймати, і тих, які він приймав під час тесту.

## **Особисте користування**

Слід заохочувати носіння міток-сповіщень / або браслетів алергика. Перед тим як відпустити будь-який рецепт, слід надати паспорт алергика. Він

має містити наступну інформацію: фірмова назва ліків, назва компанії, назва діючої речовини, тип реакції і ступінь її тяжкості, метод, що використовується для її оцінки (наприклад, історії хвороби, шкірні проби, виявлення IgE, тест вивільнення ЛТ або МПТ), у тому числі дата та коментарі; рекомендовані безпечні альтернативи і переносима доза (в МПТ).

### **Обмеження МПТ**

Багато людей приймають не тільки один препарат за один раз, і деякі побічні ефекти є характерними, однак не є специфічними для певної речовини. МПТ допомагає виявити етіологію, але майже ніколи не сприяє виявленню патогенезу реакції, і лише близько 15 % небажаних реакцій препарату обумовлені імунологічно опосередкованими механізмами. При виконанні МПТ, слід враховувати значне число хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Негативний тест не доводить переносимості препарату в майбутньому, у той час як позитивний результат не може вказувати на постійну гіперчутливість.

**Таблиця 16**

### **Важливі міркування під час інтерпретації результатів МПТ**

<b>Потенційні причини</b>	
<b>хибнопозитивні реакції</b>	<b>хибнонегативні реакції</b>
Психологічні симптоми	Застосування протиалергічних препаратів
Попередні симптоми (напр., кропив'янка)	Відсутні супутні фактори (світло, супутня медикація, вірусні інфекції, фізичні вправи)
Медикаментозно-індуковане загострення попереднього захворювання	
Самозаподіяння	Експозиція та / або спостереження занадто короткий проміжок часу
	Занадто короткий / надто довгий проміжок часу після реакції
	Занадто низька доза

<b>Потенційні причини</b>	
<b>хибнопозитивні реакції</b>	<b>хибнонегативні реакції</b>
	«Десенсибілізація» шляхом тестування
	Занадто короткий / надто довгий проміжок часу після реакції

### **Ризики і недоліки МПТ**

- потенційно небезпечні
- зчитування може бути утруднене (якщо переважають суб'єктивні, неспецифічні симптоми)
  - не прояснює патогенетичний механізм реакції
  - можуть бути отримані хибнонегативні результати
  - можуть бути отримані хибнопозитивні результати
  - супутні фактори, які є істотними для клінічних симптомів, можуть бути відсутніми
    - не виявляє простої сенсибілізації, яка може перерости у позитивну реакцію за певних обставин.

МПТ допомагає виявити етіологію, але навряд чи патогенез реакції, та власне лише близько 15 % від небажаних реакцій на ліки обумовлені імунологічно опосередкованими механізмами.

При виконанні МПТ потрібно зауважувати на значну кількість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Негативний тест не доводить толерантності до препарату в майбутньому, а позитивний результат не може вказувати на наявність довічної гіперчутливості до певного препарату.

Позитивні реакції тесту можуть виявитися недоречними, якщо пацієнти контрольної групи не можуть бути досліджені з етичних міркувань. Негативний тест також не виключає ймовірності, що препарат є тригером реакцій, оскільки важливі супутні фактори можуть бути відсутніми в ході процедури випробування: в оточенні процедури випробування можуть бракувати деякі компоненти, які переважають, коли препарат вводиться звичним способом,

наприклад, стривоженість часто присутня перед стоматологічною процедурою або супутнє запальне захворювання, такі як латентна астма, кропив'янка або вірусні інфекції. Таким чином, немає абсолютної впевненості для моделювання майбутніх ситуацій.

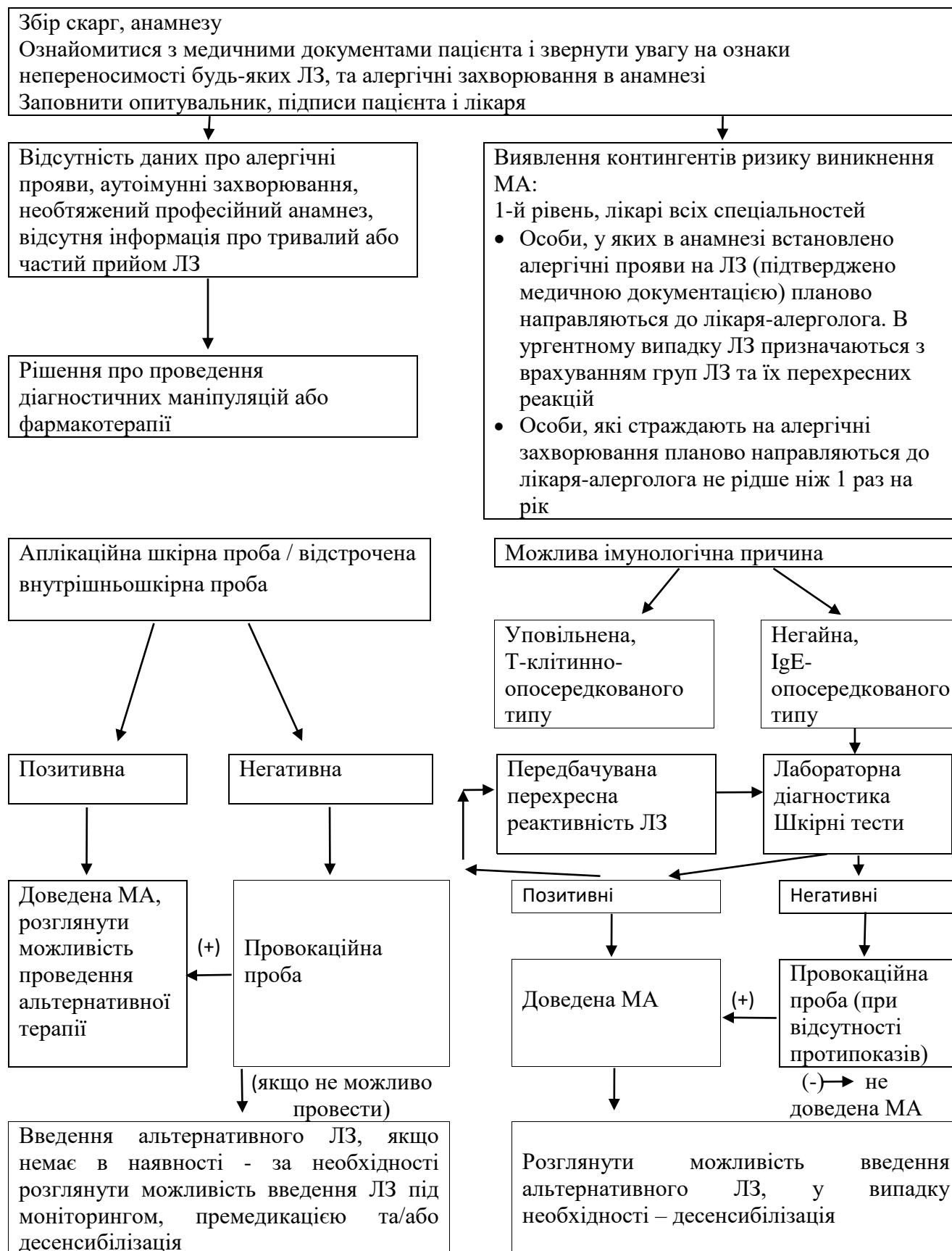
Оскільки інтенсивність реакції після реакції медикаментозної гіперчутливості є зовсім непередбачуваною, важливою є ретельна оцінка необхідності і доцільності МПТ, дозування також має величезне значення. Прогностична цінність МПТ залежить від типу реакції і навіть більше – від типу препарату.

Неоднорідність побічних ефектів одного певного препарату, а також величезна кількість ліків на ринку ускладнює визначення конкретних процедур випробувань для кожної ситуації; і це ще більше ускладнює стандартизацію провокаційних тестів з медикаментами.

Однак безпека – на першому місці: незважаючи на розвиток ряду серологічних і клітинних тестів, щоб роз'яснити імунологічну сенсibilізацію пацієнта до пеніциліну, вони не дозволяють, у більшості випадків, зробити абсолютно перспективне судження про ризик, пов'язаний з відновленням лікуванням пеніциліном [13]. Провокаційні тести можуть скоротити розрив, однак не знищити його. Причинність реакції вимагає жорстких критеріїв. Тест з високою чутливістю необхідний при пошуку пояснень підозрюваної реакції медикаментозної гіперчутливості, але для того, щоб довести причинність, висока специфічність буде мати важливе значення. У клінічній практиці більш корисним може бути пошук безпечних альтернатив ніж доказ того, що препарат був остаточною причиною проблеми.



## Алгоритм діагностики медикаментозної алергії



## ПРОФІЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ

I Первинна профілактика - спрямована на попередження розвитку медикаментозної алергії:

- Медичні працівники всіх рівнів повинні вивчати інформацію про несприятливі побічні реакції на ліки (в тому числі алергічні реакції) і методи їх лікування.

- Необхідно формувати у пацієнта грамотне ставлення до лікарських засобів повсякденного використання, а також до безрецептурних лікарських засобів і нутрицевтиків.

- Слід уникати поліпрагмазії, дози препаратів строго повинні відповідати віку і масі тіла хворого.

- Обов'язково суворе дотримання інструкції по методиці введення лікарського засобу.

- Необхідне підвищення якості виробництва вітчизняних лікарських препаратів;

- Зміна порядку роботи аптечних закладів.

- Зміна порядку призначення лікарського засобу в амбулаторних і стаціонарних установах, ретельний облік і контроль лікарських засобів.

- Підвищення якості підготовки лікарів з питань лікарської алергії.

- Заборона на використання лікарських препаратів в якості консервантів.

II Вторинна профілактика - попередження лікарської алергії у осіб, що приймають лікарські засоби

- Ретельний збір і аналіз фармакологічного анамнезу.

- Не можна призначати лікарські засоби (і комплексні препарати, що їх містять), які раніше викликали істинну алергічну реакцію.

- При призначенні лікарських засобів необхідно упевнитися в тому, що вони не володіють перехресними антигенними властивостями з

медикаментозним алергеном, який викликав у даного пацієнта алергічну реакцію.

- Уточнювати синоніми лікарських засобів, тому що різні фармакологічні фірми застосовують різні торгові назви одних і тих же препаратів.

- Не слід рекомендувати застосування лікарських засобів з властивостями гістамінолібераторів особам із захворюваннями ШКТ і гепатобіліарної системи, обміну речовин.

- По можливості обмежити призначення парентеральних, пролонгованих і полікомпонентних форм лікарських препаратів.

- Не слід призначати фітотерапію особам з пилкової алергією.

- Пацієнтам з існуючими в анамнезі реакціями непереносимості рентгенконтрастних речовин призначати інші методи обстеження.

- У кабінетах, де проводять дослідження і лікування із застосуванням лікарських засобів з сенсibiliзуючими і гістаміноліберуючими властивостями, обов'язкова наявність протишокового набору інструкції з надання першої невідкладної допомоги при реакціях на медикаменти.

- При необхідності екстреного оперативного втручання, екстракції зубів, введення рентгенконтрастних речовин особам з обтяженим фармакологічним анамнезом слід проводити премедикацію: за 1ч. до втручання в/в крапельно ввести 4-8 мг дексаметазону або 30-60 мг преднізолону на фізрозчині і 2 мл клемастина на фізрозчині або 5% глюкози.

- На титульному аркуші амбулаторної та/або стаціонарної карти вказати ліки, що викликало алергічну реакцію, її вид і дату реакції.

III. Для осіб, які перенесли анафілактичний шок, с-м Лайєла або інші тяжкі прояви лікарської алергії - довготривалий контроль для попередження їх виникнення:

- Скасування ліків і обмеження самолікування.

- Заповнення паспорта хворого з алергічним захворюванням.

- Наявність у хворого письмового плану лікування.

- Навчання та тренінг пацієнтів, у тому числі в алергошколі.

Збір алергологічного анамнезу повинен бути ретельним. При виявленні у хворого лікарської алергії в амбулаторній історії хвороби слід зазначити, до яких лікарських засобів раніше розвивалася алергія, які були її прояви і застосування яких препаратів неприпустимо (з урахуванням можливих перехресних реакцій). Якщо в анамнезі є вказівка на алергічну реакцію на той чи інший препарат, то його слід замінити іншим, які не мають спільних антигенних властивостей, тобто виключивши можливість перехресної алергії.

Якщо ліки життєво необхідно для хворого, алерголог повинен провести комплексне обстеження, по можливості підтвердивши або відкинувши алергію до даного препарату. Проте в даний час не існує жодного методу *in vitro*, що дозволяє встановити наявність або відсутність алергії до конкретного медичного препарату. Шкірні діагностичні проби, під'язикова проба проводяться тільки алергологом за суворими показаннями. Слід підкреслити, що постановка проб з медикаментом, який раніше викликав розвиток анафілактичного шоку у даного хворого, категорично протипоказана.

Необхідно враховувати наступні положення при призначенні препаратів:

1. Неприпустима поліпрагмація.
2. У хворих з алергічними реакціями на ліки в анамнезі слід уникати парентерального і особливо внутрішньовенного введення лікарських засобів.
3. Обережне застосування пролонгованих препаратів.
4. Важливо з'ясувати, чи страждає хворий або його родичі яким-небудь алергічним захворюванням. Наявність у хворого бронхіальної астми, полінозу, алергічного риніту, кропив'янки та інших алергічних захворювань є протипоказанням для призначення препаратів з вираженими алергенними властивостями, наприклад пеніциліну.
5. Якщо хворий страждає на будь-яке грибкове захворювання шкіри (епідермофітія, трихофітія), не слід призначати йому пеніцилін, так як у 7-8%

хворих при цьому розвиваються гострі алергічні реакції при першому введенні пеніциліну.

6. Відмова від прийому антибіотиків з профілактичною метою.
7. Уникати призначення полікомпонентних препаратів.

### **Навчання пацієнтів**

- Роз'яснити пацієнту, що саме він / вона несе відповідальність за подальше виключення препарату-алергену.
- Рекомендувати пацієнтам носити браслет алергика із зазначенням причини алергічної реакції.
- Застерегти пацієнта від застосування препаратів, що продаються без рецепту, якщо відсутній чіткий опис їх компонентів.

Спеціаліст повинен надати ясний та інформативний текст для гравіювання. Аутоін'єктори з епінефрином, як правило, не потрібні, якщо причина реакції була встановлена та застосування препарату легко виключити. Кожен випадок алергічної реакції повинен бути доведений до відома національного агентства з використанням жовтої карти-схеми або за допомогою онлайн-системи на <http://www.yellowcard.gov.uk>.

### **Перехресні реакції як причина лікарської алергії і заходи їх профілактики.**

Алергічні реакції зазвичай високоспецифічні. Причини перехресних реакцій на ліки різні. Насамперед це наявність подібних хімічних детермінант в препараті, що індуціюють алергію, і в тому, чи використовують його замінник першого або за іншим призначенням. Ліки, які мають спільне джерело походження (біологічний або хімічний), зазвичай також викликають перехресні алергічні реакції.

Ретельна оцінка та підбір препарату - основа профілактики можливих ускладнень медикаментозної алергії.

Перехресні реакції виникають і при використанні таких складних лікарських форм, як таблетки, мікстури, аерозолі, до складу яких може входити препарат, який не переноситься хворим.

Перехресні реакції іноді зустрічаються між препаратами, що не мають спільності хімічної будови, пояснюються наявністю спільних алергенних детермінант в метаболітах, що утворюються в організмі в процесі біотрансформації препаратів.

Лікарські препарати із загальними детермінантами

I. - Лактами.

Пеніциліни: природні; напівсинтетичні - входять до складу препаратів амоклавін, сулацілін, амоксиклав, клавоцін, ампіокс, аугментин, уназин; дюрантних (біцилін).

Карбапенеми: меропенем (Мерон).

Тієнаміцин: іміпенем (входить до складу Ластінему)

Цефалоспорини.

Д-пеніциламін

Примітка. Немає перехресної чутливості у цефалоспоринів з монобактамами (азтреонам).

II. Бензол-сульфамідні група.

Сульфаніламідні: сульфатіазол (норсульфазол), салазосульфамід (сульфасалазин), Сульфаєтідол (етазол), сульфацетамід (сульфацил натрій, альбуцид) та ін.

Сульфаніламідні препарати комбіновані: сульфаметоксазол + триметоприм (бактрим, бісептол, ко-тримоксазол), Сульфаметрол + триметоприм (Лідапрім).

Сульфаніламідні також входять до складу препаратів: альгімаф (пластини з гелем, що містить мафенід ацетат), блефамід (містить сульфацил натрій), інгаліпт (містить стрептоцид, норсульфазол), левосин (містить сульфадиметоксин), мафенід ацетат, сульфаргін (містить сульфадіазин), сунореф (містить стрептоцид, сульфадимезин).

Сульпирид (догматів, еглоніл).

Похідні сульфонілсечовини.

Цукрознижувальні: глібенкламід (манініл), гліквідон (глюренорм), гліклазид (діабетон, діамікрон), карбутамід (букарбан) та ін.

Сульфакарбамід (уросульфам), торасемід (унат).

Діуретики, що містять сульфамідні групи, пов'язану з кільцем бензолу: індапамід (арифон, лескопрід, лорвас), клопамід (бринальдикс) та ін. - входять до складу препаратів бринердин, віскалдікс, кристепін, ксипамід (аквафор), торасемід.

Фуросемід - входить до складу комбінованих діуретиків лазілактон, фрусемен, фурезіс композитум, хлорталідон (гіфотон, оксодолін), а також до складу препаратів неокрістепін, слоу-тразітензін, тенорик, теноретік та ін.

Тіазиди.

Бутізід (сальтуцін) - входить до складу препарату альдактон-сальтуцін, гідрохлортиазид (апо-гідро, гіпотіазид, дісалуніл), до складу комбінованих діуретиків амилоретік, амітрід, апо-тріазід, гемопрес, діазід, дігноретік, а також до складу наступних комбінованих препаратів: релсідрекс, сінепрес, трирезид, трінітон, енап Н, адельфан-езідрекс, алсідрекс, гізаар, капозід, ко-ренітек, лазірос, метіклодіазід - входить до складу ізобара.

Ціклопентіазід (навідрекс, ціклометіазід).

Соталол (соталекс).

Інгібітори карбоангідрази.

Діакарб.

III. Місцеві анестетики, похідні аніліну.

A. Похідні параамінобензойної кислоти ефірного типу.

Анестезин - входить до складу препаратів: діафіллін, меновазин, павестезін, спедіан, фастін, альмагель А, ампровізоль, анестезол, беластезин, гепаринова мазь, гібітан.

Дикаїн.

Новокаїн - входить до складу препаратів: геморід, геронтікс, геріоптіл, солутан, геровітал НЗ, сульфакамфокаїн.

Тетракаїн.

Б. Заміщені аніліди (аміди).

Лідокаїн (ксилокаїн, ксілестезін) - входить до складу ауробін, прокто-глівенол, лідокатон, фенілбутазон для ін'єкцій, рідол.

Бупівакаїн (анекаїн, маркаїн).

Мепівакаїн (скандонест) - входить до складу естрадуріна.

Тримекаїн - входить до складу препаратів діоксіколь, левосин.

Примітка. Між похідними параамінобензойної кислоти ефірного типу (новокаїн та ін.) і заміщеними анілідами (лідокаїн та ін.) немає перехресних алергічних реакцій, тобто місцеві анестетики з групи заміщених анілідів можуть застосовуватися при непереносимості новокаїну.

Місцевий анестетик цінхокаїнхлорід, що входить до складу ультрапрокт, є амідом хінолінкарбоксильної кислоти; перехресної чутливості між похідними аніліну і цінхокаїнхлорідом немає.

До складу ультракаїну і септонеста входить місцевий анестетик артикаїн, що є похідним тіофенкарбоксильної кислоти, тобто не відноситься до похідних аніліну, у зв'язку з чим допустимо його застосування у хворих з алергією на парабени. Проте слід враховувати, що ультракаїн випускається в ампулах і у флаконах. Ультракаїн Д-С форте, що випускається у флаконах, містить як консервант метил-4-гідробензоат, що має гідроксильну групу в "параположні", у зв'язку з чим неприпустимо застосування Ультракаїн Д-С форте у флаконах у хворих з алергією на парабени. Таким хворим слід вводити тільки ультракаїн, що випускається в ампулах, що не містить зазначеного консерванту.

IV. Фенотіазинових група.

Нейролептики.

Антигістамінні препарати: прометазин (дипразин, піпольфен).

Азобарвники: метиленовий синій, толуїдиновий синій.

Антидепресанти (фторацізін).

Коронаророзширювачі: нонахлазін.

Антиаритмічні засоби: етацизін, етмозін.



V. Йод.

Йод і неорганічні йодиди (калію або натрію йодид, спиртовий розчин йоду, розчин Люголя).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби для внутрішньосудинного введення.

Біліскопін мінор, біліграфін форте, білігност, гексабрікс, іогексолу, йодамід, йопромід (ультравіст), ліпіодол ультрафлюїд, телебрікс, тразограф, тріомбраст, урографін.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби для перорального застосування.

Засоби для проведення бронхографії, сальпінгографії, миелографії: пропілйодон (діонозіл), йодоліпол - входить до складу препаратів хромолімфотраст, етіотраст (міоділ).

Примітка. При реакціях в анамнезі на рентгеноконтрастні засоби для внутрішньосудинного введення застосування інших рентгеноконтрастних засобів (для перорального застосування, для бронхо-, сальпінго-, миелографії) не протипоказане, оскільки реакція, що розвивається при внутрішньосудинному введенні йодованих рентгеноконтрастних препаратів, за своєю природою є псевдоалергічною (анафілактоїдною).

Попереднє призначення глюкокортикостероїдів (30 мг преднізолону за 18 годин до планованого обстеження з повторним введенням кожні 6 годин) і антигістамінних препаратів (внутрішньом'язово, за 30-60 хвилин до введення рентгеноконтрастних засобів) значно зменшує ймовірність розвитку анафілактоїдних реакцій.

Найбільш безпечними є такі рентгеноконтрастні засоби, як омніпак, візіпак, гіпак, а для проведення маготно-резонансного дослідження - омніскан.

Засоби, що застосовуються при захворюваннях щитовидної залози: антиструмин, дийодтирозин, мікрройод, тиреоидин, тіреокомб (містить тироксин, трийодтиронін, калію йодид), тіреотом (містить тироксин, трийодтиронін), L-тироксин (левотироксин, тироксин), трийодтиронін (ліотіронін).

Антисептичні засоби: йодоформ, йодінол, йодонат, йодовідон.

Йод входить також до складу таких препаратів: альвогіл (містить йодоформ), аміодарон (кордарон, седакорон), дермозолон (мазь), ідоксуридин (кересид, офтан-йоду), інадрокс (додається розчинник містить натрію йодид), комплан (препарат для парентерального харчування), локакортен-віоформ, солутан, фарматовіт, хиниофон, ентероседів.

#### VII. Аміноглікозиди.

Амікацин (амікозіт, селеміцін).

Гентаміцин (гарамицин) входить до складу препаратів: віпсогал (мазь), целестодерм В (мазь), гаразон, діпрогента (мазь).

Неоміцин - входить до складу мазей локакортен-Н, синалар); нетилміцин (нетроміцін).

Стрептоміцину сульфат.

Реакції підвищеної чутливості на аміноглікозиди частіше розвиваються при місцевому (у вигляді мазей, тощо.) їх застосуванні. У ряді країн препарати для місцевого застосування, що містять гентаміцин, вилучені з ужитку

VIII. Тетрацикліни: доксициклін (вібрамицин), метациклин (рондомицин), міноциклін (міноцін) - входить до складу мазі оксикорт, тетрациклін (апо-тетра), олететрін (тетраолеан, сігмаміцін).

IX. Левоміцетин - входить до складу гемоконсервантів, що використовуються в нашій країні при заготівлі донорської крові (ЦОЛПК 76, ЦОЛПК 12).

X. Ацетилсаліцилова кислота.

Примітка. Тартразин - кисла фарба, яка нерідко використовується у фармацевтичній промисловості. Непереносимість до тартразину виявляється у 8-20% хворих з алергією на ацетилсаліцилову кислоту. Можливі перехресні реакції ацетилсаліцилової кислоти з низкою нестероїдних протизапальних препаратів є псевдоалергічними, в їх основі - дисбаланс медіаторів алергії, а не імунологічні механізми, тобто у них немає загальної антеної детермінанти з ацетилсаліциловою кислотою, тому вони розглядаються окремо.

XI. Вітаміни групи В. Препарати, що містять вітамін В: віта-іодурол, гептавіт, інадрокс, кокарбоксілаза, еськузан, есенціале. Вітамін В також входить до складу більшості полівітамінів.

Хотілося б акцентувати увагу лікарів на те, що хворим зі схильністю до алергічних реакцій і особливо з наявністю алергічних реакцій на ліки необхідно максимально обмежити і по можливості виключити призначення будь-яких хіміотерапевтичних засобів, а використовувати фізіотерапевтичні та інші методи лікування. Одним з найважливіших заходів профілактики є запобігання можливих перехресних реакцій. Нерідко цими реакціями обумовлені ускладнення у хворих з обтяженим алергоанамнезом.

## ЛІТЕРАТУРА

### Основна

1. Баран С. В. Невідкладні стани у внутрішній медицині: підручник /С. В. Баран. - 2-ге вид. - К.:Медицина, 2012. - 136 с.
2. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина. Підручник для студентів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2011 – 926 с.
3. Імунологія. За загальною редакцією Кузнецової Л.В., Бабаджана В.Д., Харченко Н.В. Національний підручник. Вінниця: ТОВ “Меркьюрі-Поділля”, 2013. - 564 с.
4. Клінічна і лабораторна імунологія. За загальною ред. Кузнецової Л.В., Фролова В.М., Бабаджана В.Д. Національний підручник. К. ООО «Поліграф плюс», 2012. - 922 с.
5. Клінічна лабораторна діагностика: підручник. Ч.І: Лабораторна гематологія. / О.Г. Берегова. – Запоріжжя, 2013. – 400 с.
6. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога: підручник / І.С. Зозуля, В.І. Боброва, Г.Г. Роцін та ін.; за ред. І.С. Зозулі. 3-е вид., переробл. і допов. – К. : ВСВ «Медицина», 2017. – 960 с.
7. Наказ МОЗ України від 08.10.13 № 868 «Бронхіальна астма. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах».
8. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
9. Наказ МОЗ України від 30.12.2015 р. № 916 Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію
10. Невідкладна медична допомога / За ред. І.С. Зозуля, Л.Ф. Матюха, С.В. Білецький — К.: Наша родина плюс, 2015. — 496 с.

11. Невідкладні стани при гострих отруєннях / Зозуля І.С., Іващенко О.В. та інш. – Вінниця, Тов «Меркьюрі-Поділля», 2014. — 112 с.
12. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика / Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. – К.: НАМНУ, 2016. – 108 с.
13. Нові клінічні рекомендації з діагностики, класифікації та лікування хронічної хвороби нирок KDIGO 2013, 2014 роки.
14. Особливості діагностики та лікування кропив'янки в алергологічній практиці: посібник/ Кузнецова Л.В., Осипова Л.С., Назар О.В., Грем'яков В.О., Кузнецов О.Г., Грем'яков А.В. -К., 2012. -68 с.
15. Рекомендації EAACI/GALEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки. Перегляд та рекомендація 2017р. / T.Zuberbier, W.Aberer, R.Asero [et al.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.-2018.-№3.-С.39-52.
16. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії / за ред. Ю. М. Мостового – 21-е вид., доп. і перероб. – Київ: Центр ДЗК, 2016. – 688 с.
17. Сучасні методи обстеження, техніка лікарських маніпуляцій та їх оцінка в клініці внутрішньої медицини: навч. посібник / Н.І. Швець, Т.М. Бенца, О.А. Пастухова:– Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2014. – 400 с.
18. Тітов І. І. Алгоритми надання невідкладної допомоги при критичних станах:навчальний посібник / І. І. Тітов, О. В. Волошинський, О. І. Дацюк. - 5-те вид., допов. і випр. - Вінниця:Нова Книга., 2012. - 343 с.
19. Функціональна діагностика: національний підручник / за ред. О. Жарінова, Ю. Іваніва, В. Куця. – К.: Четверта хвиля, 2018. – 732 с.
20. Шкірні ознаки внутрішніх та інфекційних хвороб в практиці сімейного лікаря:навчальний посібник / Є. Х. Заремба, О. Є. Січкоріз, А. В. Циснецька [та ін.]; за ред.:Є. Х. Заремби, А. В. Циснецької. - Львів:Сорока Т. Б., 2014. - 183 с.

## Додаткова

21. Актуальні питання алергології в практиці сімейного лікаря: Навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / О. В. Назар [та ін.] ; ред.: Ю. В. Вороненко, О. Г. Шекера, Л. В. Кузнецова; М-во охорони здоров'я України, Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. П.Л. Шупика, Ін-т сімейної медицини. - К.: Вид. Заславський О.Ю., 2016. - 324 с.
22. Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря: Навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / В. І. Боброва [та ін.] ; М-во охорони здоров'я України, Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. Шупика. - К. : Вид. Заславський О.Ю., 2016. - 124 с.
23. Алгоритми діагностики і лікування невідкладних станів у терапевтичній практиці: Навчальний посібник для студ. вищ. мед. закл. / О. Є. Самогальська [та ін.]; ред. Євген Михайлович Стародуб. - 2-е изд. - Тернопіль: "Укрмедкнига", 2015. - 196 с.
24. Андрейчин С. М. Методика обстеження терапевтичного хворого: навчальний посібник / С. М. Андрейчин, Н. А. Бількевич, Т. Ю. Чернець. - Тернопіль: ТДМУ; Укрмедкнига, 2015. - 259 с.
25. Невідкладна медична допомога у загально-лікарській практиці/навчальний посібник за ред. І.С. Зозулі, Л.Ф. Матюхи, С.В. Білецького, Київ – 2015, 496 с.
26. Пороки серця в практиці сімейного лікаря:навчальний посібник / А. С. Свінціцький, І. М. Щуліпенко, О. М. Гиріна, В. І. Бульда; за ред. А. С. Свінціцького, І. М. Щуліпенка. - К.:ГОРДОН, 2010. - 443 с.
27. Сімейна медицина: Навч. посібник для студ. вищ. мед. навч. закладів та лікарів-інтернів / Н. Є. Боцюк [та ін.] ; ред.: Володимир Броніславович Гоцинський , Лілія Степанівна Бабінець , Євген Михайлович Стародуб. - 2-е вид., доп.і перероб.-Тернопіль:ТДМУ,2016.-1162с.

28. Тодоріко Л. Д. Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії: навчальний посібник / Л. Д. Тодоріко, А.В. Бойко. - К.: Медкнига, 2013. - 432 с.
29. Barbaud A, Waton J, Pinault AL, Bursztejn AC, Schmutz JL, Trechot P. Cutaneous adverse drug reactions caused by delayed sensitization to carboxymethylcellulose. *Contact Dermatitis* 2011;64:294–297.
30. Barnett J, Botting N, Gowland M, Lucas J. The strategies that peanut and nut-allergic 4 consumers employ to remain safe when travelling abroad. *Clinical and Translational Allergy* 5 2012;2(1):12.
31. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency 18 setting a€“ elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012 Nov 19 1;67(11):1451-6.
32. Bilo MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: From epidemiology to treatment. 36 *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;66:35-7.
33. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LCL, Shreffler WG, 7 Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Oral peanut immunotherapy in children with 8 peanut anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010 Jul;126(1):83-91.
34. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130: 547–549.
35. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JN. 15 Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. [Review]. *Cochrane 16 Database of Systematic Reviews* 2012;10:CD008838
36. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Current Opinion in Allergy & 24 Clinical Immunology* 2011;11:326-31.
37. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers BA, Graham ID, 36 Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J,

Zitzelsberger L. AGREE II: advancing 37 guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal* 2010 Dec 14;182(18):E839-E842.

38. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappala D, Panetta V, Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis Study Group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy & Immunology* 2011;22:813-9.

39. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, Smith VD, Li JT. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2012;129:748-52.

40. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, Guilarte M. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012 Oct 1;67(10):1316-8.

41. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, Jayamanne S, Samarakoon SB, Hittharage A, Kalupahana R, Ratnatilaka GA, Uluwathage W, Aronson JK, Armitage JM, Lalloo DG, de Silva HJ. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2011;e1000435.

42. Dhimi S, Panesar SS, Rader T, Muraro A, Roberts G, Worm M, Sheikh A. Managing anaphylaxis: a systematic review. 2013.

43. Ellis BC, Brown SG. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas* 2013 Feb 1;25(1):92-3.

44. Galera C, Pur Ozygit L, Cavigioli S, Bousquet PJ, Demoly P. Gadoteridol-induced anaphylaxis – not a class allergy. *Allergy* 2010;65:132–134.

45. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D, Joint



Task Force on Practice Parameters, 3 American Academy of Allergy A&IA, American College of Allergy A&IA, Joint Council of 4 Allergy AaI. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011 Apr;127(4):852-4.

46. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in 21 patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1098-104.

47. Grabenhenrich L, Hompes S, Gough H, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Treudler R, Mahler V, 30 Hawranek T, Nemat K, Koehli A, Keil T, Worm M. Implementation of anaphylaxis 31 management guidelines: a register-based study. *PLoS One* 2012;7:e35778.

48. Habib A. Effect of Pre-Medication on Early Adverse Reactions Following Antivenom Use in 10 Snakebite. *Drug-Safety* 2011;34(10):869-80.

49. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ. Mast cell activation syndrome: 33 A newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011 Jul;128(1):147-52.

50. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of 24 anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits 25 for anaphylaxis in Florida. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2010;126:98-104.

51. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens 37 W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wohrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test - 38 European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013;3(1):3.

52. Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J, Oyee J, Boland A, Dickson R, 24 Dundar Y, Boyle R. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 25 Pharmedin for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2012;16:III-IV, 1.

53. Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepfalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
54. Johnson MJ, Foote KD, Moyses HE, Roberts G. Practices in the prescription of adrenaline autoinjectors. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2012;23:124-7.
55. Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: A systematic review of the literature. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;65:435-44. 12.
56. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M et al. Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/ HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818–829.
57. Lager G, Pataky Z, Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic diseases and obesity. [Review] [43 refs]. *Patient Education & Counseling* 2010 Jun;79(3):283-6.
58. Lieberman P, Rahmaoui A, Wong DA. The safety and interpretability of skin tests with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:493–495.
59. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:313–318.
60. Macadam C, Barnett J, Roberts G, Stiefel G, King R, Erlewyn-Lajeunesse M, Holloway J, Lucas J. What factors affect the carriage of epinephrine auto-injectors by teenagers? *Clinical and Translational Allergy* 2012;2(1):3.
61. MacKenzie H, Roberts G, van LD, Dean T. Teenagers' experiences of living with food hypersensitivity: a qualitative study. *Pediatric Allergy & Immunology* 2010 Jun;21(4:Pt 1):t-34 602.
62. Manassis K. Managing anxiety related to anaphylaxis in childhood: A systematic review. 2012.

63. Mertes PM, Alla F, Trechot P et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366–373.
64. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Reactions 6 Anaphylactoides P. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *7 Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011;128:366-73.
65. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442–453.
66. Moneret-Vautrin DA. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults. [French] Facteurs de 11 risque d'anaphylaxie alimentaire severe Role confirme de certaines classes de medicaments. *12 Medecine/Sciences* 2010;26:719-23.
67. Monks H, Gowland MH, MacKenzie H, Erlewyn-Lajeunesse M, King R, Lucas JS, Roberts G. 36 How do teenagers manage their food allergies? *Clinical & Experimental Allergy* 2010 37 Oct;40(10):1533-40.
68. Moro Moro M, Tejedor Alonso MA, Esteban Hernandez J, Mugica Garcia MVM, Rosado 9 Ingelmo A, Vila Albelda C. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general 10 hospital emergency department. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:142-9.
69. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, Hyer W, Vance G, 6 Townshend C, Alfaham M, Arkwright PD, Rao R, Kapoor S, Summerfield A, Warner JO, 7 Roberts G. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clinical & 8 Experimental Allergy* 2012;42:284-92.
70. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of 40 Recommendation. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (accessed 25th March 2013) 41 2013.
71. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru B, Rader T, Hamadah H, Fawziah-Ibrahim D, Roberts G, 3 Muraro A, Worm M, Bellou A, Bilo MB, Brackow K, Cardona V, Dubois T, DunnGalvin A, 4 Eigenmann P, Harada L, Lack G, Niggemann B, Santos A, Timmermans F, Vlieg-Boerstra B, 5 Werfel T, Zolkipli Z, Sheikh A. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic 6 review. 2013.

72. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. *The American Journal of Emergency Medicine* 2012 Nov;30(9):1674-8.
73. Riezzo I, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medicolegal nightmare. *Allergy* 2010;65:130–131.
74. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1166–1169.
75. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of repeat 1 epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125:e711-e718.
76. Rueff F, Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, Muller U, Elberink HO, Sturm G. Immunotherapy for 33 Hymenoptera venom allergy: too expensive for European health care? *Allergy* 2013 Apr 34 1;68(4):407-8.
77. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, Vicario M, Guilarte M. Usefulness and Limitations of Sequential Serum Tryptase for the Diagnosis of 34 Anaphylaxis in 102 Patients. *International Archives of Allergy and Immunology* 35 2013;160(2):192-9.
78. Segal N, Garty BZ, Hoffer V, Levy Y. Effect of instruction on the ability to use a self-administered epinephrine injector. 2012;14:14-7.
79. Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, Christie L, Carlisle SK, Noone S, Jones SM. Development and validation of educational materials for food allergy. *Journal of Pediatrics* 2012 31 Apr;160(4):651-6.
80. Simons FE, World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Journal* 2011;4(2):13-37.
81. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M, World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012 4 Aug;12(4):389-99.

82. Simons FE, Sheikh A. Anaphylaxis: the acute episode and beyond. *BMJ* 2013;346:602.
83. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e1-e22.
84. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:597-4 606.
85. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, Brugger H, Deakin CD, Dunning J, Georgiou M, Handley AJ, Lockey DJ, Paal P, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. 17 Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, 18 accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, 19 pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81:1400-33.
86. Steele R, Camacho-Halili M, Rosenthal B, Davis-Lorton M, Aquino M, Fonacier L. Anaphylaxis 6 in the community setting: Determining risk factors for admission. *Annals of Allergy, Asthma 7 and Immunology* 2012;109:133-6
87. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of 4 anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy: European 5 Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;67:783-9.
88. Tashkandi J. My patient is allergic to eggs, can I use propofol ? A case report and review. *Saudi J Anaesth.* 2010;4:207-8.
89. Testi S, Severino M, Iorno ML et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:171–172.
90. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin- clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:502–505.

91. Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfven T, Ly DH, Hedlin G, Lilja G, Nilsson C, Wickman M. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clinical & Experimental Allergy* 2012;42:568-77.
92. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010;65:657-661.
93. Watanabe AS, Fonseca LAM, Galvao CES, Kalil J, Castro FFM. Specific immunotherapy using 22 Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Medical Journal* 2010;128:30-7.
94. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, Sperr WR, Valent P. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *International Archives of Allergy & Immunology* 2012;157(4):399-405.
95. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691-8.
96. Worth A, Regent L, Levy M, Ledford C, East M, Sheikh A. Living with severe allergy: an Anaphylaxis Campaign national survey of young people. *Clinical and Translational Allergy* 2013;3(1):2.