

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО СПЕЦІАЛІСТІВ З ІМУНОЛОГІЇ,
АЛЕРГОЛОГІЇ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ

**МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ,
ВКЛЮЧАЮЧИ АНАФІЛАКСІЮ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2015

Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання
медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги
на засадах доказової медицини при медикаментозній алергії

Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія, Імунологія, Клінічна імунологія, Лабораторна імунологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к) (заступник голови з клінічних питань);
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с. (заступник голови з методологічного супроводу);
Антипкін Юрій Геннадійович	директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», академік НАМН України, д.мед.н., професор, президент Асоціації педіатрів України;
Глумчер Фелікс Семенович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), президент Асоціації анестезіологів України;
Гогунська Інна Володимирівна	заступник директора Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України», д.мед.н.;
Господарський Ігор Ярославович	завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», д.мед.н., професор;
Дитятковська Євгенія Михайлівна	завідувач алергологічним відділенням Комунального закладу «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпропетровської обласної ради», д.мед.н., Заслужений лікар України, головний алерголог

- м. Дніпропетровська, віце-президент Асоціації алергологів України, Координатор МОЗ України з питань клінічної алергології;
- Драннік Георгій Миколайович професор кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, почесний президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації;
- Зайков Сергій Вікторович професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.;
- Кайдашев Ігор Петрович завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», проректор з наукової роботи Української медичної стоматологічної академії, д.мед.н., професор, президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології та імунореабілітації;
- Лапшин Володимир Федорович завідувач наукової групи проблем алергії та імунореабілітації дітей відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча пульмонологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к);
- Літус Олександр Іванович професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
- Ломіковська Марта Павлівна консультант, лікар алерголог Львівського регіонального центру клінічної імунології та алергології, асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
- Матюха Лариса Федорівна завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика –

сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к);

- Наконечна Алла
Анатоліївна консультант, лікар алерголог-імунолог Клініки алергології та імунології Королівського Шпиталю Університету Ліверпуля, член Європейських робочих груп з медикаментозної алергії у Європейській Академії Клінічної Алергології та Імунології, к.мед.н.;
- Осипова Людмила
Станіславівна завідувач лабораторією клінічної лікарні «Феофанія», лікар-імунолог-алерголог, к.мед.н., доцент;
- Павленко Олексій
Володимирович директор Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Стоматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к);
- Пухлик Борис
Михайлович завідувач кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор, президент асоціації алергологів України;
- Романюк Лілія
Іванівна завідувач алергологічного відділення № 1 Київської міської клінічної лікарні № 8, керівник Київського міського алергологічного центру, д.мед.н., головний позаштатний алерголог Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради;
- Степаненко Алла
Василівна професор кафедри організації медичного забезпечення збройних сил Української військово-медичної академії МЗС України, д.мед.н., професор;
- Сусідка Наталія
Леонідівна юрист Національної школи суддів України (від пацієнтів);
- Уманець Тетяна
Рудольфівна провідний науковий співробітник наукової групи проблем алергії та імунореабілітації дітей відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча алергологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.тех.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Ромашова Неля Олександрівна	експерт відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
є членом**

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

- | | |
|------------------------------|--|
| Курченко Андрій
Ігорович | завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор; |
| Літус Віктор
Іванович | завідувач кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., доцент; |
| Рекалова Олена
Михайлівна | завідувач лабораторії клінічної імунології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», д.мед.н. |

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2018 рік

ЗМІСТ

Перелік скорочень

Передмова

1. Загальні питання діагностики, лікування та профілактики медикаментозної алергії
2. Рекомендації щодо концентрацій препаратів, які вводяться системно, для шкірних проб
3. Гіперчутливість до нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів – класифікація, діагностика та лікування
4. Зниження ризику анафілаксії під час анестезії: керівні принципи
5. Медикаментозні провокаційні тести під час діагностики реакцій медикаментозної гіперчутливості
6. Організація надання допомоги пацієнтам з анафілаксією

Список літератури

Додаток 1. Протокол реєстрації медикаментозної алергічної реакції

Додаток 2. Перехресні властивості препаратів

Додаток 3. Зразок інформаційної картки основних дій при анафілаксії

Додаток 4. Анкета для визначення стану здоров'я пацієнта, наявності медикаментозної алергії та моніторингу прийому препаратів

Додаток 5. Показання для направлення пацієнта до алерголога

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЗРЗ	аспірин-загострювані респіраторні захворювання
АК	арахідонова кислота
АНФ	антинуклеарний фактор
АНЦА	антинейтрофільно-цитоплазматичні антитіла
АПФ	ангіотензин-перетворюючий фермент
АСІТ	алерген-специфічна імунотерапія
АСК	ацетилсаліцилова кислота
АТ	артеріальний тиск
БЕ	багатоформна еритема
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВНД	відділення невідкладної допомоги
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	відношення шансів
ВШП	внутрішньошкірна проба
ГГЕП	гострий генералізований екзантематозний пустульоз
ГКСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГУТ	гіперчутливість уповільненого типу
ЕДТК	етилендіамінтетраоцтова кислота
ЕКГ	електрокардіографія
ІТО	імунотерапія отрутами комах та перетинчастокрилих
КН	клінічна настанова
ЛЗ	лікарські засоби
ЛТ	лейкотрієн
МА	медикаментозна алергія
МАТ	моноклональні антитіла
МПТ	медикаментозні провокаційні тести
НМБ	нервово-м'язові блокатори
НМР	несприятливі медикаментозні реакції
НППЗ	нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби
ОГК	органи грудної клітини
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за 1 хвилину
ППЛ	пеніциллоіл полілізин
ППТ	площа поверхні тіла
РБТЛ	реакція бласттрансформації лімфоцитів
РКЗ	рентгеноконтрастні засоби
СМД	суміш мінорних детермінант
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
СРБ	С-реактивний білок
ССД	синдром Стівенса-Джонсона
СЧВ	системний червоний вовчак
ТЕН	токсичний епідермальний некроліз
ФМЕ	фіксована медикаментозна еритема
ФМУ	фіксоване медикаментозне ураження
ФНП	фактор некрозу пухлин

ФПП	функціональні проби печінки
ЦОГ	циклооксигеназа
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ШПТ	шкірний прик-тест
AGREE II	Керівні принципи для дослідження та оцінки рекомендацій
BSACI	British Society of allergy and Clinical Immunology (Британське товариство алергології та клінічної імунології)
CAST	Cellular allergen-stimulated test (клітинний алерген-стимуляційний тест)
DRESS	Drug-related eosinophilia and systemic symptoms syndrom (синдром медикаментозних реакцій з еозинофілією і системними симптомами)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Європейська академія алергії та клінічної імунології)
ENDA	European Net of Drug Allergy (Європейська мережа медикаментозної алергії)
FACS	Fluorescent Analysis and Cell Sorting (флуоресцентний клітинний сортувальний аналіз)
HHV	вірус герпесу людини
HLA	Human Leukocyte Antigens (система людських лейкоцитарних антигенів)
Ig	Immunoglobulin (імуноглобулін)
ICON	International consensus (Міжнародний консенсус)
SFA	Societe Francaise d'Allergologie (Французьке товариство алергологів)
SFAR	Societe Francaise d'Anesthesie ET DE (Французьке товариство анестезіології та інтенсивної терапії)
SOCC	Standards of Care Commeette (Комітет зі стандартів надання допомоги)
WAO	World Allergy Organization (Всесвітня організація алергії)

Передмова
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання
медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги
на засадах доказової медицини хворим на медикаментозну алергію

В останні десятиріччя у всьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та / або медичних стандартів як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це твердження, що розроблені з використанням визначеної методології, метою якої є допомога лікарю і пацієнту в прийнятті рішення щодо проведення раціональних втручань у певних клінічних ситуаціях.

Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих КН, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. КН, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту КН, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду КН;
- наявність шкали рівнів доказовості у КН;
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

Водночас, впровадження науково-доведених рекомендацій стосовно удосконалення медичної допомоги здійснюється шляхом розробки локальних протоколів в кожному закладі охорони здоров'я з урахуванням можливостей цього закладу, за необхідності – залучення ресурсів інших лікарень.

Синтез настанови

В основу даної адаптованої КН «**Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію**» покладені джерела доказової медицини та окремі положення КН, що розроблені в останні роки, зокрема:

Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P., Fernandez J., Brockow K., Pichler W. J., Demoly P. for ENDA, and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug Provocation Testing in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions: General Considerations // *Allergy*. – 2003. – 58. – P. 854-863.

- Agache I., Ryan D., Rodriguez M.R., Yusuf O., Angier E., Jutel M. Allergy management in primary care across European countries – actual status// *Allergy*. 2013 68(7): 836-843.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PMMosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper // *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702-12. doi: 10.1111/all.12142. Epub 2013 Apr 25.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-829.
- K. Brockow¹, L. H. Garvey, W. Aberer, M. Atanaskovic-Markovic, A. Barbaud, M. B. Bilo, A. Bircher, M. Blanca, B. Bonadonna, P. Campi, E. Castro, J. R. Cernadas, A. M. Chiriac, P. Demoly, M. Grosber, J. Gooi, C. Lombardo, P. M. Mertes, H. Mosbech, S. Nasser, M. Pagani, J. Ring, A. Romano, K. Scherer, B. Schnyder, S. Testi, M. Torres, A. Trautmann, I. Terreehorst. *Allergy* 2013; № 68, C. 702-712.
- Mertes P.M., Malinovsky J.M., Jouffroy L., the Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W., Terreehorst I., Brockow K., Demoly P., for ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice // *J Investig Allergol Clin Immunol* – 2011. – Vol. 21(6). – P. 442-453.
- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, English JS, Huber PA, Nasser SM; BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clin Exp Allergy*. 2009 Jan;39(1):43-61. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (in preparation) // *Allergy*. 2013.
- Simons E., Arduzzo L.R.F., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M., Lockey R.F., Sanchez-Borges M., Senna G.E., Sheikh A., Thong B.Y., Worm M. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base// *Int Arch Allergy Immunol*.-2013. 162.- P.193-204.
- Scherer K., Brockow K., Aberer W., Gooi J.H.C., Demolely P., Romano A., Schnyder B., Whitaker P., Cernadas J.S.R., Bircher A.J. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68(7): 844-852.

Крім того, робоча група також використала інші джерела наукової літератури:

Довідник з алергології.- Наук-метод. Видання // За ред. Б.М. Пухлика.- К.: Доктор-Медіа, 2011. – 394 с.

Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2010. – 522 с.

Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия. – К.: Здоров'я, 1989. – 96 с.

Зайков С.В., Богомоллов А.Є. Медикаментозні провокаційні тести: тенденція до розширення використання. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013; 64 (5): 8 - 14.

Виявлення гіперчутливості до хімічних агентів, що застосовуються у побуті (методичні рекомендації). Пухлик Б.М., Бабич В.А., Бабич С.В., Кайдашев І.П., Гонько В.М., Романовська І.І. – Київ, 2007. – 36 с.

Діагностика гіперчутливості в стоматології (Навчальний посібник). Скрипніков П.М., Шинкевич В.І., Шешукова О.В., Труфанова В.П., Кайдашев І.П. – Полтава, 2010. – 94 с.

Адаптована КН не повинна сприйматись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування в медичному закладі.

Адаптована КН «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю й пацієнту щодо прийняття раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу.

Підготовка настанови здійснена разом із Українським товариством фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації «УТІАІ», що є загальноприйнятою формою взаємодії між фахівцями медичної галузі та регуляторними державними органами. Прикладом такої плідної та демократичної взаємодії є BSACI guidelines for the management of drug allergy «Настанова з лікування медикаментозної алергії Британського товариства алергології та клінічної імунології», опублікована на сторінках журналу, що видається цим товариством. Подібна настанова, яку планується перевидати кожні 3 роки, є підставою для створення протоколів надання медичної допомоги та інших регуляторних документів. Гідне поваги і впровадження в практику роботи Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації «УТІАІ» широке обговорення проекту настанови серед членів

товариства та провідних фахівців інших дисциплін на сторінках журналу, веб-порталі та на конференціях товариства. Настанову з медикаментозної алергії створено на підставі систематичного підходу і з використанням сформованої системи поглядів. Цілком зрозуміло, що документ, який представляє систему сучасних наукових знань про етіологію, патогенез, клінічну картину, діагностику, лікування та профілактику медикаментозної алергії, має слугувати підґрунтям для інших керівних документів в цій сфері.

Адаптовану КН має бути переглянуто не пізніше 2016 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну та спеціалізовану медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників Українського товариства фахівців з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації, представників інших громадських організацій. Досвід інформування регуляторних агентств Великобританії про алергічні реакції на лікарські засоби (ЛЗ) за допомогою спеціальних карт-схем слід визнати корисним і придатним до впровадження в Україні. Абсолютно необхідним видається створення основоположних медичних регуляторних документів на основі доказової бази згідно з міжнародними стандартами з урахуванням думки національних експертів.

Перейдемо до спеціальних питань, які привертають на себе увагу в плані доцільності їх використання при створенні вітчизняного керівництва.

Настанова дає чітке визначення несприятливих реакцій на ЛЗ / медикаменти (НМР) і надто важливо чітко відмежувати його від поняття медикаментозна алергія (МА). Необхідно широко використовувати оновлену класифікацію реакцій імунної гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом (Pichler, Posadas and Pichler, 2007), оскільки вона віддзеркалює сучасне розуміння клініко-імунологічних паралелей у розвитку імунологічних реакцій, що особливо важливо для таких спеціальностей як алергологія і дерматологія. У цьому зв'язку особливо важливою видається позиція лікаря-клінічного імунолога / алерголога не тільки як консультанта, а й як активного і, в ряді випадків, провідного клініциста.

При оцінюванні епідеміології слід враховувати, що Україна не має спеціальної системи реєстрації МА, відповідно – відсутня точна інформація про кількість таких реакцій і про їх наслідки. Крім того, відсутні дані про ефективність їх лікування як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах. При цьому привертає увагу зростання МА в розвинених країнах, враховуючи, що в Україні також здійснюється і безрецептурний відпуск ЛЗ. У теперішній час в Україні є необхідність розробки рекомендацій щодо взаємодії нових ЛЗ, особливо в плані розвитку МА. Серед факторів ризику підкреслене значення вірусних інфекцій (в тому числі ВІЛ), а також ряду патологічних станів (легеневий кістофіброз), які можуть впливати на прояв алергічної реакції, що необхідно враховувати в клінічній практиці. Важлива роль відведена також АСК та інгібіторам АПФ, які сьогодні використовуються величезною кількістю кардіологічних пацієнтів.

Клінічні форми прояву МА розглянуті з двох позицій. По-перше,

підкреслено необхідність розуміння алергологами та лікарями інших спеціальностей імунологічних механізмів, для того щоб за клінічними проявами встановити тип реакції гіперчутливості, що визначає як діагностичну, так і лікувальну тактику. По-друге, необхідно ввести в клінічну практику прості, але ефективні критерії проявів алергічної реакції на ЛЗ з боку шкіри, дихальних шляхів, системні прояви, які дозволяють визначити тип імунологічної реакції. Такі критерії визначення повинні бути введені в клінічну імунологію та алергологію поряд з критеріями ураження внутрішніх органів: печінки, нирок, кісткового мозку і т.д., за аналогією з описом наданим класиками радянської та української алергології.

Аналіз діагностичних підходів розкриває величезний пласт проблем. Перш за все слід сфокусувати увагу на триптазному тесті. Цілком обґрунтованим є розгляд цього тесту як підтвердження активації тучних клітин, в разі збільшення рівня триптази в сироватці крові. Але слід особливо зауважити, що даний тест не розкриває механізмів реакції: імунологічних (IgE-залежних) або анафілактоїдних (псевдоалергічних) реакцій.

Не варто й говорити, що визначення антинуклеарних антитіл або низьких рівнів факторів комплементу в разі МА відноситься швидше до виключень, ніж до правил. Сучасний погляд на шкірні проби, які близькі і зрозумілі кожному алергологу, також змушує замислитися. По-перше, дуже чітко потрібно визначити різницю в застосуванні прик-тестів, внутрішньошкірних проб та провокаційних тестів з ЛЗ. По-друге, необхідно визнати, що без знання типу імунологічних реакцій неможливо правильно вибрати діагностичний алгоритм. По-третє, виникає проблема діагностичних препаратів для тестування МА, що наочно показано на прикладі алергії до пеніцилінів: необхідність тестування на пеніцилін, пеніциллоїл і т.д., тобто потрібно знати і про метаболіти, які виступають алергенами. Нарешті, проблема аплікаційних проб (патч-тестів), яка в Україні досить мало опрацьована і пов'язана, насамперед, з тим, що в Україні до сьогодні не зареєстровані широко використовувані у світі камери (алюмінієві тарілочки) для нанесення препаратів, комерційні системи у вигляді пластирів з лікарськими та промисловими алергенами.

Окремим розділом вбачається інформація щодо тестів *in vitro*, серед яких провідне місце займає визначення специфічних IgE до медикаментів. При всій сучасності і перспективності цих досліджень слід визнати їх недостатню доказову базу щодо достовірної діагностики МА та відсутність тестів специфічних IgE до багатьох ЛЗ. Щодо таких досліджень, як клітинні алерген-стимуляційні тести (CAST), цитотоксичні тести, реакція бласттрансформації, а також тест активації базофілів (BAT) та тест вивільнення гістаміну (HRT), то їх відносять до сфери діяльності великих центрів МА, які повинні їх валідувати, стандартизувати і досліджувати в порівнянні з клінічними проявами. Сьогодні ж в Україні склалася ситуація, коли регіональні лабораторії (в ряді випадків – центральні) на підставі таких тестів прирікають пацієнтів на діагноз МА, що не може не викликати занепокоєння.

Провокаційні проби, для яких визначені показання та протипоказання, в багатьох випадках є методом остаточного підтвердження чи виключення МА. В

даній настанові надаються принципи проведення провокаційних тестів, показання та протипоказання до їх застосування.

Особливо важливим постає питання правильної інтерпретації тестів (як шкіряних так і провокаційних) та надання подальших рекомендацій пацієнту та лікарям інших спеціальностей щодо ведення пацієнта з МА.

Вражають літературні дані про велику кількість необ'єктивних діагнозів МА, встановлюваних дітям у Великобританії та інших країнах без урахування результатів провокаційних проб [11]. Окремим питанням є МА у дітей. Специфіка педіатричної практики зачасту передбачає прагматичний підхід, коли краще прийняти діагноз МА апіорі, ніж займатися його доказом. Можливо для умов рутинної педіатричної практики в Україні цей підхід можна було б вважати оптимальним, але він зовсім не є ідеальним. Адже досить часто діагноз МА стає перешкодою в разі необхідності призначення життєво-необхідних ЛЗ (наприклад, антибіотиків – при сепсисі, менінгіті, пневмонії, муковісцидозі). Тим не менш, для вирішення таких питань потрібно створювати спеціалізовані центри, і, мабуть, не на республіканському, а на обласному рівні. Особливу увагу приділено діагностиці алергії на нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби (НППЗ) – АСК, парацетамол і т.д.

Підходи до лікування МА в настанові викладені лаконічно і в цілому відповідають практиці, яка склалася в Україні. Незвичайним є те, що велика увага приділяється вибору альтернативного препарату або можливості десенсибілізації до причинного препарату. Це пов'язано з жорсткими протокольними підходами, коли вводиться препарат, що рекомендується протоколами з доказовою базою або є безальтернативним (опіати, м'язові релаксанти і т.д.). Така ситуація вимагає проведення десенсибілізації, якій присвячена велика кількість практичних вказівок; останні можуть використовуватися фахівцями в Україні при включенні до відповідних протоколів.

Економічні витрати на лікування МА, наведені в настанові, вражають. Відсутність подібних фармакоеконічних розрахунків в Україні не дозволяє привернути увагу регуляторних органів до цієї проблеми. Але це не робить витрати на лікування наслідків МА або на виключення неправильно діагностованих причинних ЛЗ менш значними. Запобігання виникненню МА в Україні в майбутньому на тлі матеріалів Британського Керівництва виглядає оптимістично. І пацієнти, і лікарі надлишково інформовані про передбачувані реакції, які не завжди обгрунтовані. Для частини пацієнтів можуть бути рекомендовані браслети алергіків. І, нарешті, цілком обгрунтованою виглядає система реєстрації МА на веб-сайтах. Перспективні напрямки, представлені Британським Керівництвом, важливі з точки зору як лікарів-клініцистів, так і вчених. Створення фармако-генетичних баз даних не вимагає значних капіталовкладень, але має величезний гносеологічний потенціал. Скорочення фінансування досліджень в Україні не повинно торкатися цієї галузі медицини, так як без великих фінансових витрат можливо отримати ефективний інструмент вивчення МА.

Розділ 1. Загальні питання діагностики, лікування та профілактики медикаментозної алергії

Даний розділ настанови базується на Керівництві, підготованому Комітетом зі стандартів надання допомоги (SOCC) Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI), і призначений для алергологів та інших фахівців, які цікавляться питаннями алергії. Так як звичайні або підтверджуючі тести недоступні для більшості препаратів, необхідний значний досвід для дослідження МА і проведення медикаментозних провокаційних тестів. Невстановлені або неправильно встановлені діагнози МА можуть мати серйозні наслідки. Таким чином, дослідження і лікування МА найкраще проводити в спеціалізованих центрах з великою кількістю пацієнтів, компетентним персоналом і достатніми ресурсами для надання допомоги в складних випадках. Рекомендації побудовані на принципах доказової медицини, але у випадках, де докази відсутні, вони ґрунтуються на колективній думці фахівців комітету. Документ описує епідеміологію, фактори ризику, клінічні форми МА, діагностику і лікувальні процедури. Для того, щоб домогтися правильної діагностики, особливий акцент зроблено на з'ясуванні точної історії захворювання і на фізикальному обстеженні, адже це має вирішальне значення для вибору шкірних проб і наступних провокуючих препаратів. Встановлено, що повідомлення результатів діагностики МА і навчання пацієнта є життєво важливими компонентами комплексного лікування. Керівництво фокусується на важких проблемах, з якими стикаються лікарі в повсякденній практиці – діагностиці та лікуванні МА. Рутинні і затверджені тести недоступні при багатьох алергічних реакціях на ЛЗ, але значний обсяг знань був отриманий провідними центрами завдяки великій кількості спостережень пацієнтів з несприятливими реакціями на ряд класів препаратів, особливо бета-лактамів, нервово-м'язових блокаторів (НМБ), АСК / НППЗ, місцевих анестетиків і опіатів. Необхідний значний досвід для організації надання допомоги, інтерпретації результатів досліджень та проведення медикаментозних проб. Для деяких препаратів (наприклад, не-бета-лактамі антибіотики, інсулін, патентований синій барвник, плазмозамінники) недостатньо опублікованих даних та / або дані отримані для невеликого числа пацієнтів. У кожному випадку оцінка та лікування повинні проводитися індивідуально. З цих причин дослідження МА краще зосереджувати в спеціалізованих центрах з персоналом з відповідним досвідом, який регулярно має справу зі складними комплексними проблемами, і компетентним у проведенні шкірних проб і медикаментозних тестів. Даний розділ містить загальний огляд дослідження МА, і наступні рекомендації будуть зосереджені на конкретних класах препаратів. У ході розробки цих керівних принципів були проведені консультації з усіма членами BSACI з використанням веб-системи, і їх зауваження та пропозиції були ретельно розглянуті SOCC. У разі відсутності доказової бази наведена узгоджена думка експертів. Конфлікти інтересів зафіксовані BSACI. Ніщо не впливало на неупередженість у створенні Керівництва.

Основні висновки. Класи рекомендацій визначені згідно з описом Пауелла та ін. [1]. НМР становлять близько 6,5 % всіх госпіталізацій. До 15 % стаціонарних хворих перебувають у лікарні триваліший період в результаті НМР. НМР впливають на якість життя, можуть призвести до затримки лікування, проведення непотрібних досліджень або навіть до смерті. Статистика НМР, в тому числі з наступним летальним результатом, ймовірно, не відображає їх дійсну частоту як у дорослих, так і у дітей. Місцевий, і особливо шкірний, шлях введення, а також тривале або часте застосування найчастіше призводять до сенсibilізації. Атопія не є чинником ризику для більшості алергічних реакцій на ЛЗ, але може викликати більш важку реакцію. Шкірні реакції є одними з найбільш поширених серед різних проявів НМР. Деякі інфекції, наприклад зумовлені герпесвірусами (EBV, CMV та ін.), а також ВІЛ, підвищують вірогідність розвитку медикаментозних реакцій, так само як і повторне часте використання антибіотиків, наприклад, при кістозному фіброзі. Детальна історія захворювання необхідна для точної діагностики медикаментозної реакції і повинна включати відомості про ЛЗ, дозу, оцінку часу та клінічну картину реакції. Це може свідчити про імунологічний механізм і визначати діагностичний процес і лікування (*рівень рекомендації А*). При дослідженні реакцій під час загальної анестезії особливо важливо вивчити графік введення анестетика (наркозні карти), медичні записи, листи призначень ЛЗ, записи показників життєво важливих функцій (*рівень рекомендації С*). Шкірна проба уколком, так званий шкірний прик-тест (ШПТ), і внутрішньошкірні проби підтверджують IgE-опосередкований характер сенсibilізації; аплікаційні проби (патч-тести) або відстрочені результати внутрішньошкірних тестів – свідчать про сповільнене реагування або Т-клітиннозалежний процес, спрямований на конкретний ЛЗ. Тим не менш, всі результати шкірних проб повинні завжди інтерпретуватися в рамках відповідних клінічних проявів (*рівень рекомендації В*). Якщо реакція не є IgE-опосередкованою, негативні результати шкірних проб не виключають причетність препарату до розвитку реакції; тому необхідно продовжувати подальше дослідження (*рівень рекомендації С*). Шкірні проби можуть бути хибнонегативними, навіть якщо реакція є IgE-опосередкованою через обмежену доступність відповідних реагентів для кожного тестування та інші впливові фактори (دوزи ЛЗ для тестування, техніка проведення тестування, застосування пацієнтом інших ЛЗ, котрі можуть впливати на результати тестування). Шкірні тести особливо тяжкі для інтерпретації ЛЗ, які є прямими лібераторами гістаміну, наприклад, опіати і деякі міорелаксанти, або якщо препарат був використаний у концентрації, що викликає місцеве ураження шкіри. Шкірні проби не повинні застосовуватися для виявлення МА при відсутності клінічного анамнезу, що припускає IgE-опосередковану МА (*рівень рекомендації С*). Шкірне тестування гіперчутливості негайного типу не показане для реакції III типу (сироваткова хвороба) або Т-клітиннозалежних реакцій, включаючи тяжкі реакції, такі як шкірний синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) і медикаментозна реакція / висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS) (*рівень*

рекомендації В). Шкірні проби на гіперчутливість сповільненого типу з допомогою патч-тестів можуть бути корисні при гіперчутливості, опосередкованої Т-клітинами, DRESS-синдромі і ССД/ТЕН (*рівень рекомендації С*). Серійні зразки крові для дослідження рівня сироваткової триптази повинні бути взяті при підозрі на анафілаксію впродовж перших 1-2 годин від початку розвитку симптомів, коли відбувається пік вивільнення триптази з тучних клітин (хоча навіть протягом до 6 годин рівень все ще буде підвищеним) та обов'язково через 12 і 24 години, а також пізніше (базовий зразок) після прояву анафілаксії (*рівень рекомендації С*). Можливість проведення провокаційного медикаментозного тесту повинна розглядатися тільки після того, як інші дослідження були вичерпані і діагноз залишається під сумнівом. Основною метою медикаментозної провокації має бути виключення лікарської чутливості / непереносимості, але вона також може бути використана для діагностики або підтвердження переносимості альтернативних препаратів (*рівень рекомендації В*). Зазвичай не рекомендується проводити провокаційну пробу з певним ЛЗ, якщо попередня реакція на нього була небезпечною для життя пацієнта, хоча можна проводити провокаційні тести з альтернативними ЛЗ. Медикаментозна провокація повинна проводитись персоналом, який має досвід її проведення за наявності відповідних засобів реанімації (*рівень рекомендації С*). Якщо немає відповідної альтернативи, медикаментозна десенсибілізація може бути проведена для одного курсу лікування, особливо антибіотиками, АСК, таксанами і хіміотерапевтичними препаратами на основі платини (*рівень рекомендації В*). Попередження наступних реакцій є важливою частиною лікування пацієнта. Йому повинна бути надана письмова інформація про те, застосування яких ЛЗ необхідно уникати. Такі препарати необхідно підкреслити у виписці з лікарні та інформувати лікаря загальної практики / сімейної медицини (*рівень рекомендації В*). Корисними є браслети алергіків, коли є ризик внутрішньовенного введення препаратів в екстрених випадках, наприклад міорелаксантів, опіатів або пеніциліну, або коли препарати, наприклад НППЗ, доступні без рецепта (*рівень рекомендації В*). Фахівці охорони здоров'я повинні повідомляти про НМР за допомогою заповнення спеціальних жовтих карт, що випускаються Агентством з регулювання лікарських засобів і медичних виробів з відправленням їх у Комісію з лікарських засобів.

Коментар робочої групи: В Україні існує система фармаконагляду, яка функціонує відповідно до наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 29.01.2007 за № 73/13340.

ВООЗ визначила НМР як помітно шкідливу або несприятливу реакцію, що є результатом застосування ЛЗ, призначеного для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, що пророкує подальший ризик при повторному використанні препарату і вимагає проведення специфічної терапії, зміни дози ЛЗ або його відміни [2]. Класифікація і дослідження НМР є складним завданням, оскільки для багатьох захворювань ЛЗ є основним патогенетичним

препаратом, який може вплинути на механізм патогенезу захворювання. Часто цю патогенетичну дію до кінця не можна встановити. У практичному сенсі НМР можна розділити на реакції, які можуть торкнутися кожного (тип А), і реакції, які розвиваються тільки у сприйнятливих осіб (тип В) [3]. У цьому документі термін «медикаментозна алергія» був застосований до НМР з встановленими імунологічними механізмами [4]. Однак представлений механізм не може бути прозорим з історії хвороби, і, отже, відмінності в алергічних і неалергічних механізмах не завжди можуть бути встановлені без відповідного дослідження. Слід зазначити, що НМР відрізняються від побічних ефектів ЛЗ. До останніх відносяться реакції, викликані ненавмисним неправильним призначенням або застосуванням препаратів. Справжні реакції гіперчутливості є імунними і поділяються на категорії за Джеллом і Кумбсом (табл. 1.1) [5]. Зовсім недавно реакції гіперчутливості IV типу були переглянуті з метою включення медикаментозно-індукованої екзантеми. У цій класифікації зроблено спробу клінічно враховувати механізм, що лежить в основі даного типу гіперчутливості, відповідно до підтипів Т-клітин [6]. МА вимагає попереднього впливу такої ж або перехресно реагуючої сполуки (сенсibilізація) у дозі, яка переноситься більшістю людей, хоча у пацієнтів в анамнезі є вказівки про попередній вплив препарату [7, 8]. Симптоми виникають зазвичай протягом наступних курсів за різними механізмами, багато з яких до цього часу не визначені.

Таблиця 1.1. Вивчення реакцій МА / гіперчутливості відповідно до імунологічних механізмів (Gell and Coombs [5], Pichler [6]; Posadas and Pichler (2007) [149])

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
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

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
Тип IVa	Th1 активують моноцит / макрофаги через інтерферон- γ і ФНП- α	Контактний дерматит, бульозна екзантема	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVb	Th2 провокують еозинофільні запалення через ІЛ -5,-4,-13, еотаксин	Макулопапульозні і бульозні висипання і т.д.	Аплікаційні 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	T-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокіни CXCL8, ГКСФ	Пустульозна ксантома	Аплікаційні шкірні проби

Примітка: *можуть бути також неіммунно опосередкованими.

Коментар робочої групи: На сучасному рівні є доцільним впровадження уточненої класифікації реакцій гіперчутливості як в навчальний процес, так і в клінічну практику. Для реєстрації реакцій гіперчутливості до медикаментів рекомендується використовувати протокол, який наведений у додатку 1 і який застосовується в багатьох країнах. Необхідно звернути увагу на необхідність докладання максимуму зусиль для встановлення виду реакції гіперчутливості.

Передумови і епідеміологія. На частку НМР припадає приблизно 6,5 % всіх госпіталізацій [9-11], і до 15 % стаціонарних хворих перебувають у лікарні більш тривалий термін в результаті НМР [12]. У період між 1998 і 2005 рр. число серйозних побічних явищ збільшилося в 2,6 рази [13]. НМР не тільки впливають на якість життя, але і можуть призводити до запізнілого, вимушено відтермінованого по часу лікування, невідповідного обстеження і навіть до смерті. Таким чином, витрати на службу охорони здоров'я є досить істотними. Незважаючи на це, точні статистичні дані залишаються невідомими, оскільки спостерігається недостатність або відсутність діагностики [14] і зниження показників смертності в результаті НМР. У Сполученому Королівстві є спеціальна система звітності НМР «жовтими картками», але статистична інформація з цих повідомлень носить тільки якісний характер і не дозволяє оцінити рівень захворюваності [15]. Про це свідчить недавнє дослідження (за допомогою госпітальних статистичних баз даних), в якому наводяться дані про 8,3 госпіталізацій, обумовлених НМР, на 10 тис. [16], що є набагато нижчим рівнем, ніж процитовано вище – 6,5 %. У дослідженні, проведеному у Великобританії, встановлено, що 0,32 % серйозних НМР мали летальний

результат [17]. Згідно з дослідженням, проведеним у Норвегії, 18 % всіх смертей у лікарнях протягом дворічного періоду можуть бути викликані одним або більше ЛЗ, що відповідає 9,5 смертей на 1 000 госпіталізованих пацієнтів [18]. Ще одне дослідження продемонструвало, що серед 164 смертей від анафілаксії 39 % були обумовлені НМР [19]. Більшість реакцій на ЛЗ вважаються передбачуваними або в результаті токсичної дії (передозування або зниження екскреції), побічних ефектів (низький поріг для небажаних фармакологічних ефектів), або за рахунок взаємодії препаратів. Решта вважаються своєрідними (ідіосинкразія), є менш поширеними, непередбачуваними і менш пов'язані з фармакодинамікою препаратів [15]. До 1/3 всіх НМР, що спостерігаються у госпіталізованих пацієнтів, є алергічними або клінічно імітують алергічні реакції [20]. Фактори ризику наведені в таблицях 1.2, 1.3. Найбільш важливим фактором ризику є наявність в анамнезі реакції на ту ж або подібну сполуку. Парентеральний і місцевий шляхи введення найбільш часто призводять до сенсibiliзації [21, 22]. Велика разова доза з меншою ймовірністю викличе сенсibiliзацію, ніж тривале або часте застосування [23, 24]. У жінок відзначається на 35 % більш висока частота побічних шкіряних реакцій і в два рази більш висока частота анафілактичних реакцій після введення радіоконтрастних речовин [23, 25, 26]. Люди молодого віку більш схильні до розвитку НМР, ніж діти чи літні люди [23]. Атопічна схильність не збільшує ймовірність реакції, але може сприяти більш важким алергічним реакціям [21, 27-29]. Білки, поліпептиди з високою молекулярною масою (41 кДа) і препарати, які можуть зв'язуватися з білками сироватки крові і виступати гаптенами, більш ймовірно викликають IgE-опосередковані реакції [23].

Таблиця 1.2. 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 препарату
Пов'язані з препаратом	
Хімічні властивості ЛЗ	бета-лактамі сполуки, НМБ, радіоконтрастні речовини, НППЗ зустрічаються найбільш часто [46, 150]. Високомолекулярні сполуки / гаптенформуючі препарати більш імуногенні

З боку пацієнта	Характеристика
Спосіб застосування	Зовнішнє застосування > парентеральне / пероральне
Дозування	Часте або тривале застосування

Таблиця 1.3. ЛЗ, застосування яких необхідно уникати при генетичних захворюваннях, що впливають на їх метаболізм

Генетичне захворювання	ЛЗ, який слід уникати
Злоякісна гіперпірексія	Пароподібні (інгаляційні) анестетики, суксаметоній
Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	Дапсон (та інші сульфони), нітрофурантоїн, метиленовий синій, примахін, хінолони, сульфаміди. Дотримуватися обережності: АСК, хлорохін, вітамін К ₃ , хінідин, хінін
Порфірія	Амфетаміни, анаболічні стероїди, антидепресанти, деякі антигістамінні препарати, барбітурати, деякі бензодіазепіни, цефалоспорини, деякі пероральні протизапальні засоби, діуретики, похідні ріжків, тетрахлоро – золото-кислий натрій, гормонозамісна терапія, прогестогени, сульфаміди, сульфонілсечовина
Недостатність псевдохолінестерази	Суксаметоній
Повільні ацетилятори	Прокаїнамід, гідралазин, сульфасалазин
Недостатність тіопурин-S-метилтрансферази [151]	Азатиоприн (виявляє токсичну дію на кістковий мозок)

Генетичний поліморфізм. HLA може призводити до гіперчутливості до препаратів [30-32]. Вірусні інфекції, зумовлені ВІЛ, герпесвірусами і вірусами Епштейна-Барр, збільшують ймовірність медикаментозних реакцій [33, 34]. Такі стани, як кістозний фіброз, пов'язані з підвищеним ризиком реакції на антибіотики, можливо, через повторювані застосування антибіотиків у таких пацієнтів [35]. АСК і НППЗ можуть призвести до загострення хронічної кропив'янки [36], у той час як інгібітори АПФ можуть посилити ангіонабряк у сприйнятливих людей [37-40].

Клінічні форми МА. У таблиці 1.4 наведені клінічні форми імунологічних та неімунологічних НМР, на панелі 1 перераховані препарати, що викликають реакції, які зазвичай спостерігаються в клініці алергології. Медикаментозні алергічні реакції можуть включати в себе ураження одного або декількох органів з найбільш частим ураженням шкіри.

Ангіонабряк та гострі системні реакції. У більшості випадків пеніцилін, міорелаксанти, інсулін та інші гормони діють через IgE-опосередкований механізм, в той час як опіати, інгібітори АПФ, НППЗ, радіоконтрастні засоби та плазмозамінники викликають ангіонабряк або анафілаксію через не-IgE-опосередковані механізми, хоча в деяких випадках дегрануляція тучних клітин все одно відбувається. Парентеральне введення часто викликає тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок [41]. Пеніцилін був, як повідомляється, причиною до 75 % фатальних реакцій на ЛЗ [42]. Проте вивчення медикаментозної анафілаксії у Великобританії показало, що тільки 12 з 67 фатальних реакцій були пов'язані з антибіотиками [43]. У 6 з 12 пацієнтів НМР виникли після першої дози цефалоспоринів; у 4 з цих 6 пацієнтів раніше відзначалися реакції на пеніциліни (див. панель 1).

Коментар робочої групи: За даними фармаконагляду багатьох країн [2, 14, 20], за частотою алергічних реакцій, які індукуються ЛЗ, лідерами виступають препарати: НППЗ, антибіотики, загальні анестетики і міорелаксанти, вітаміни, місцеві анестетики.

Шкірні реакції. Приблизно 30 % НМР є шкірними і зустрічаються у 2-3 % госпіталізованих пацієнтів [44-46]. Є багато клінічних форм шкірних висипань, які лікар-недерматолог може легко сплутати між собою. Таким чином, раціональним підходом є знання основних імунних механізмів. Наприклад, гостра кропив'янка проявляється у вигляді еритематозних пухирів, які зберігаються протягом 2-12 годин. Імунологічно опосередковані уртикарії в результаті IgE-залежних механізмів (I тип) розвиваються рано, якщо цьому передував вплив причинного ЛЗ, але в рідкісних випадках – протягом 7-14 днів після початку першого курсу лікування. Кропив'янка, що є не-IgE-опосередкованою, наприклад, на АСК, НППЗ, опіати, ванкоміцин або хінолони, може розвинутися незабаром після першого впливу. Клінічно реакції, опосередковані Т-клітинами (IV тип), можуть бути схожі і найчастіше розвиваються в результаті впливу антибіотиків, протисудомних, протитуберкульозних препаратів, інгібіторів АПФ і НППЗ [47].

Панель 1.

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

Таблиця 1.4. Клінічні моделі імунологічних та неімунологічних НМР

Реакції	ЛЗ
Загальні системні реакції організму	
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
	Протисудомні препарати, НППЗ, алопуринол, кортикостероїди, моксифлоксацин [154, 156]
ССД	Антибактеріальні препарати: сульфаміди, невірапін

Реакції	ЛЗ
	Протисудомні препарати, алопуринол, кортикостероїди, карбамазепін, модафиніл, НППЗ (особливо піроксикам) – найвищий ризик в початковій стадії терапії, ламотригін, фенітоїн, міноциклін* [157]
Орган-специфічні реакції	
Шкірні	
Алергічні висипання / ангіоедема	Антибіотики, рекомбінантні білки (наприклад, омалізумаб), інгібітори АПФ, антиконвульсанти, НППЗ, НМБ, саліцилати, статини, наркотичні анальгетики, азольні фунгіциди [44]
Ексфоліативна 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), антимікотики (наприклад, гризеофульвін, ністатин, ітраконазол), АСК, парацетамол, алопуринол, блокатори кальцієвих каналів [158]
Локальні (фіксовані) лікарські висипання	Антимікробні засоби (наприклад, сульфаніламідні і тетрациклінові антибіотики), НППЗ (наприклад, 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]

Реакції	ЛЗ
Нефрогенний системний фіброз	Гадолінійвмісний контрастний агент для отримання зображення методом магнітного резонансу [159]
Легеневі	
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
Печінкові	
Холестатичний гепатит	Фенотіазини, карбамазепін, еритроміцин, протитуберкульозні засоби
Печінково-клітинний гепатит	Метилдопа, галотан*, ізоніазид, препарати золота, алопуринол
Ниркові	
Інтерстиціальний нефрит	Метицилін, НППЗ, сульфаміди, інгібітори протонної помпи [57]
Мембранозний нефрит	Препарати золота, пеніциламін, інгібітори АПФ, НППЗ, циклоспорин, гентаміцин
Гематологічні	
Гемолітична анемія	Пеніцилін, цефалоспорини, мефенамінова кислота, метилдопа
Тромбоцитопенія	Гепарин, хінін, сульфаміди, цефалоспорини, тіазиди, препарати золота
Нейтропенія	Пеніцилін, цефалоспорини, антиконвульсанти, тіоурацили*, препарати золота
Серцеві	
Ураження клапанів	Ерготамін, агоністи допаміну (каберголін, перголід*)
Опорно-рухові / неврологічні	
Поліміозит	Тіоурацили*
Міастенія гравіс	Пеніциламін
Асептичний менінгіт	НППЗ, антибактеріальні препарати, вакцини

Коментар робочої групи: Під клінічними моделями мається на увазі найбільш відповідні клінічні прояви реакції гіперчутливості. Наприклад, клінічні прояви реакції гіперчутливості на піразолони, які зв'язуються з білками сироватки крові пацієнта, найбільш подібні клінічній картині сироваткової хвороби.

** – ЛЗ не зареєстрований в Україні станом на 01.04.2014 рік.*

Так звані токсичні еритеми нагадують пухирі при кропив'янці, але є проявами гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ), опосередкованої Т-клітинами. Індивідуальні ураження виникають на наступний день, а не через години, і розвиваються протягом 2-4 днів після початку прийому причинного препарату. Макулопапульозні висипання, які також є результатом Т-клітиннозалежного механізму, симетричні і можуть ставати зливними, не зачіпаючи долоні і підшви [48]. Ці висипання можуть виникати у пацієнтів з хронічними вірусними інфекціями [23] і спонтанно регресувати навіть при продовженні використання ЛЗ, що викликав ураження. Раніше багатформна еритема (БЕ) розглядалася як формування безперервного спектру єдиного патоморфологічного процесу з більш важкими випадками ураження слизової оболонки (ССД) та шкіри з формуванням папул, які можуть зумовлювати розвиток ТЕН. Тим не менш, у даний час переважає точка зору, що це клінічно окремі стани. БЕ проявляється елементами круглої форми у вигляді мішеней, поширюється від кінцівок на обличчя і тулуб, включаючи долоні і підшви. Первісне ураження викликає відчуття опіку, біль, але не свербіж. Ураження відрізняються від кропив'янки і токсичної еритеми тим, що центри елементів при БЕ мають темно-червоний колір. Пошкодження при бульозній БЕ разом з елементами у вигляді мішеней і папулами займають менше 10 % площі поверхні тіла (ППТ); ССД характеризується поширеними ураженнями у вигляді еритеми або пурпури, плоскими атиповими елементами і папулами менше 10 % ППТ; перехресні ССД / ТЕН являють собою ураження, які подібні ССД, але епідермальне прикріплення страждає у 10-30 % ППТ; ТЕН може бути представлений висипаннями, подібними попереднім, але втрата епідермального прикріплення перевищує 30 %, альтернативно ТЕН може не супроводжуватися появою висипань та інших елементів, але втрата епідермального прикріплення спостерігається у вигляді великих «листіків», вражаючи більше 10 % ППТ [49]. Більш тяжкі синдроми можуть бути небезпечними для життя, і застосування ЛЗ необхідно негайно припинити. Шкірний некроз пов'язаний з масивним апоптозом клітин епідермісу, який дуже важко зупинити. При підозрі на розвиток цього стану, перш ніж він досягне важкого ступеня, дуже важливо помістити пацієнта в блок інтенсивної терапії, де є досвідчений кваліфікований медперсонал, а за відсутності такого – в опікове відділення. Додаткова клінічна модель, опосередкована Т-клітинами, включає фіксоване медикаментозне ураження (ФМУ) і ГГЕП. При ФМУ червоні або бурі округлі плями або папули розвиваються на одному і тому ж місці після кожного впливу причинних ЛЗ. Іноді такі ушкодження можуть бути дуже великими, до утворення пухиря, коли їх тяжко відрізнити від ССД / ТЕН. Проте, в цілому, системні прояви відсутні, і

прогноз більш сприятливий. Препаратами, які часто викликають ці порушення, є: фенолфталеїнвмісні проносні, НППЗ, антибіотики, сульфаніаміди. За незрозумілих причин Т-клітини пам'яті, специфічні до ЛЗ, мігрують в пошкоджені ділянки шкіри. При ГГЕП обширні висипання у вигляді дрібних пустул виникають на ділянках еритеми. Медикаментозно специфічні Т-клітини виділяють велику кількість ІЛ-8, який індукує утворення стерильних пустул, що містять нейтрофіли. Тип ІІ реакцій включає міхурчатку і пемфігоїд-аутоімунні захворювання з утворенням міхурів, при яких аутоантитіла спрямовані на конкретні антигенні структури міжклітинних контактів в епідермісі (міхурчатка) або дермо-епідермальній базальній мембрані (пемфігоїд). Пурпура / точкові висипання можуть свідчити про розвиток васкуліту (тип ІІІ гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом) і необхідності подальших досліджень, включаючи визначення кількості тромбоцитів, функції нирок, рівнів С3 / С4-компонентів комплементу, антинуклеарних антитіл, можливо знадобитися біопсія шкіри (див. табл. 1.1). У деяких випадках шкірні реакції з'являються в результаті введення препарату, хоча надалі той же препарат може нормально переноситися [45]. Наприклад, висока частота висипань описана у пацієнтів, які страждали мононуклеозом і отримували лікування амоксициліном / ампіциліном; також шкірні реакції частіше виникають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували триметоприм-сульфаметоксазол (див. огляд в [45]). Це говорить про те, що для деяких ЛЗ наявність системної вірусної інфекції, зумовленої герпесвірусами (вірус Епштейна-Барр) або ВІЛ, може виступати в якості ко-фактора розвитку НМР. Немає переконливої інформації про те, чи може їжа або фізичні навантаження виступати в якості супутніх чинників розвитку НМР, так само як віруси.

Респіраторні реакції. Участь дихальних шляхів в медикаментозній анафілаксії може виявлятися або у вигляді набряку гортані, що викликає обструкцію верхніх дихальних шляхів, або спазму бронхів, або у їх поєднанні. Ангіонабряк, викликаний інгібіторами АПФ, розвивається в результаті пригнічення інактивації брадикініну [50]. Одна третина всіх набутих ангіонабряків у пацієнтів є результатом використання інгібіторів АПФ [51]. У сприйнятливих осіб загострення бронхіальної астми та риніту можуть виникнути в результаті прийому АСК / НППЗ внаслідок інгібування циклооксигенази-1 [47, 52]. Кашель зазвичай спостерігається при застосуванні інгібіторів АПФ, частіше у жінок [50, 53]. Легенева еозинофілія характеризується лихоманкою, висипаннями, еозинофілією периферичної крові і наявністю інфільтратів в легенях, які видно на рентгенограмі ОГК в якості транзиторних тіней. Цей стан може бути викликаний рядом препаратів, таких як НППЗ, пеніцилін, міноциклін, нітрофурантоїн і сульфасалазин. У основі патогенезу пневмонії, альвеоліту, легеневого фіброзу може лежати МА (див. табл. 1.4) [54]. Інтерстиціальне захворювання легень із залученням плеври має насторожити лікаря відносно можливої медикаментозної причини.

Інші реакції. Гепатит можуть викликати багато препаратів, наприклад, протитуберкульозні засоби, фенотіазини, карбамазепін або індометацин. Імунний гепатоцелюлярний некроз був описаний після застосування

метилдопи, галотана, алопуринолу, ізоніазиду і солей золота [55, 56]. Інтерстиціальна нефропатія може виникнути в результаті застосування бета-лактамних антибіотиків, інгібіторів протонної помпи [57], сульфаніламідів та НППЗ. Гемолітична анемія може бути викликана пеніциліном і метил допою; тромбоцитопенія - гепарином, хініном, сульфаніламидами, тіазидами і солями золота; нейтропенія - пеніциліном, протисудомними препаратами, тіоурацилом і солями золота. Синдром DRESS може бути результатом лікування протисудомними препаратами і призводити до небезпечних для життя реакцій з симптомами лихоманки, лімфаденопатії, гепатиту, нефриту, ангіонабряку і еозинофілії [23, 58]. DRESS може бути також викликаний дапсоном, міноцикліном, сульфасалазином, стронцію ранелатом і алопуринолом. Нещодавно описаним ускладненням є реактивація вірусів герпесу (HHV-6, HHV-7), вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу [59, 60]. Підтвердження вірусної реактивації здійснюється при аналізі крові методом ПЛР для конкретних вірусів.

Діагностика. Анамнез і дослідження. Детально зібраний анамнез є важливим першим кроком на шляху до точної діагностики медикаментозно-індукованої реакції. Він повинен включати відомості про препарат (препарат, доза, спосіб і терміни введення) разом з природою / характеристикою, часом початку, особливостями розвитку (прогресії) та зникнення симптомів (панель 2) [61]. Ретельне вивчення історії захворювання особливо важливо, коли пацієнти приймають кілька препаратів. Побічні реакції можуть виникати після прийому препарату протягом багатьох років, однак можуть розвиватися і через кілька днів після припинення прийому. Діагноз заснований на детальному знанні типових реакцій для кожного препарату (див. табл. 1.4), хоча у багатьох випадках є великим випробуванням для лікаря, адже в одного пацієнта (особливо при одночасному застосуванні декількох ЛЗ) можуть одночасно спостерігатися симптоми різних типів імунної відповіді. Це безумовно ускладнює як тактику вибору необхідних діагностичних критеріїв, так і подальшу стратегію щодо проведення тестування та визначення остаточного діагнозу і надання рекомендацій пацієнту. Для підтвердження НМР і причинних ЛЗ необхідно брати до уваги дані медичної документації, листів призначень, позначки медсестер, а також фотографії та свідчення очевидців.

При дослідженні реакцій під час загальної анестезії необхідно ретельно вивчити графік введення анестетика, а також всіх інших ЛЗ (згідно наркозної карти), з чітким визначенням часу введення кожного медичного препарату та взаємозв'язку з виникненням симптомів, а також детальним їх описом (як розвитку, так і регресії) [62]. Дуже важливим є співпраця алерголога / імунолога з анестезіологом на етапі обстеження пацієнта з періоперативною МА. Також слід визначити, чи приймав пацієнт такий же або аналогічний препарат раніше чи згодом. Пошук даних літератури для всіх потенційно підозрюваних ЛЗ може виявитися необхідним. На додаток до історії хвороби ретельне фізичне обстеження може допомогти визначити можливі механізми, що лежать в основі НМР, і хід подальшого обстеження. Наприклад, кропив'янка може бути пов'язана з IgE-опосередкованими процесами,

викликаними антибіотиками, в той час як при застосуванні НППЗ можуть спостерігатися не-IgE-опосередковані механізми, тому необхідно встановити характер висипань (кропив'янка, макулопапульозні висипання, пурпура, бульозні висипання або екзема).

Панель 2.

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 [63-65]. Вивільнення триптази є специфічним для дегрануляції тучних клітин, але не дозволяє відрізнити IgE-опосередковану і не-IgE-опосередковану / пряму дегрануляцію тучних клітин [63, 66]. 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 % [67]. 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 склала 86 % і 88 % відповідно [68]. Вихідні рівні триптази можуть бути підвищені при деяких порушеннях, включаючи мастоцитоз: пацієнти з цим захворюванням більш сприйнятливі до медикаментозної анафілаксії [69].

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 сенсibiliзації.

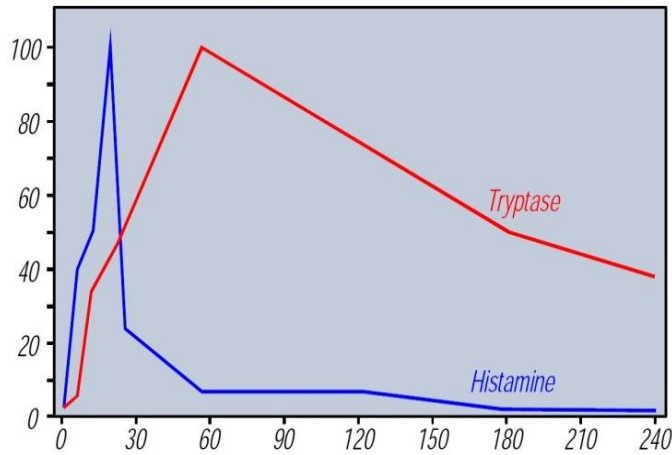
Справжні реакції гіперчутливості є імунологічними IgE або T-клітинно опосередкованими, але їх важливо відрізнити від побічних проявів, спричинених неправильним використанням медикаментів.

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 сенсibilізованих 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 ≤ 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)

Коментар робочої групи: Сьогодні в Україні існують можливості в ряді областей визначення рівнів сироваткової триптази, що необхідно широко використовувати для її оцінки в клінічній практиці.

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 (див. табл. 1.1). Наявність антинуклеарних антитіл або низького рівня загального комплекменту або його компонентів, може свідчити про медикаментозний СЧВ, хоча багато випадків залишається серонегативними. Позитивні рівні АНЦА підтверджують діагноз системного васкуліту, а наявність криоглобулінів 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 [70, 72-75]. 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 загрозованих для життя реакцій.

Панель 3.

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 ≥ 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 1.5. 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 [76-78]. Спроба стандартизації реагентів для шкірного тесту була зроблена щодо пеніциліну з ППЛ і СМД з подальшим створенням комерційного набору. При порівнянні існуючих і нових

комерційних реагентів на підставі даних пацієнтів з встановленою алергією на пеніцилін отримані зіставні результати [79]. До теперішнього консенсусу, в основному згідно з документом США, визначено, що за наявності позитивного аналізу щодо бета-лактамної алергії і негативних шкірних тестів з ППЛ і СМД пацієнти мали тільки 0-6 % ризик розвитку реакції при пероральному прийомі ЛЗ [77, 78, 80-83] і близько 6 % – при подальшому застосуванні препарату [76-78, 81, 83, 84]. Така позиція була оскаржена Європейською групою лікарської алергії в документі з викладенням позиції стосовно того, що негативні шкірні тести для основних і другорядних компонентів пеніциліну, амоксициліну і для ампіциліну є недостатніми для виключення бета-лактамної алергії і необхідні провокаційні тести з конкретними бета-лактамними препаратами [84, 85]. Нещодавно була знову підкреслена необхідність пероральної провокації у пацієнтів з позитивним анамнезом і негативними шкірними тестами з бета-лактамами. У цьому дослідженні у 32,9 % пацієнтів з алергією відзначалися негативні шкірні проби, але спостерігалася позитивна реакція при провокації [86]. У подальшому дослідженні 17,4 % пацієнтів з негативними шкірними тестами до основних і мінорних компонентів пеніциліну позитивно реагували на бета-лактамні провокації [87]. Позиція BSACI полягає в наступному: пацієнти з позитивним анамнезом і негативним шкірним тестом повинні пройти провокаційну пробу з бета-лактамом, передбачуваним як причинний агент. Деякі пацієнти реагують на бічні ланцюги бета-лактамних кілець, і, отже, шкірні тести повинні включати в себе конкретні бета-лактамні сполуки (наприклад цефалоспорини), що беруть участь у реакції [88-90]. У деяких пацієнтів відзначалися позитивні негайні реакції на кілька бета-лактамів, звичайно в межах одного сімейства, в інших пацієнтів спостерігалися вибірккові реакції. Пеніцилін може бути безпечно введений окремим пацієнтам з алергією до цефалоспоринів, але тільки після негативних результатів шкірних тестів до детермінант пеніциліну і після негативного провокаційного тесту з пеніциліном (панель 4) [91, 92]. Навпаки, пацієнтам з негайною реакцією на пеніцилін в анамнезі, які мають негативні шкірні тести і негативний провокаційний тест з пеніциліном, можна призначати цефалоспорини II або III покоління, при цьому в подальшому реакція виникає менш ніж у 1 % пацієнтів [80]. Шкірні проби з міорелаксантами як за допомогою ШПТ, так і внутрішньошкірних тестів мають неоціненне значення для діагностики алергічної реакції під час загальної анестезії. Проте, специфічність позитивних тестів з міорелаксантами, ймовірно, буде низькою, оскільки при вивченні результатів скринінгу пацієнтів перед операцією виявлено, що серед осіб, у яких відзначалися позитивні проби з міорелаксантами, у 9 % пацієнтів спостерігалися позитивні шкірні проби або виявлялися специфічні IgE до іонів четвертинного амонію [93]. Завжди необхідно з обережністю інтерпретувати результати, так як повідомлялося про розвиток анафілаксії внаслідок застосування міорелаксантів, незважаючи на негативні шкірні проби [94, 95].

Панель 4.

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 [96, 97]. Для карбоплатину прогностична цінність негативної шкірної проби є високою, оскільки у проведеному дослідженні тільки у 4 % пацієнтів спостерігалися алергічні реакції після негативної шкірної проби [75].

ШПТ для діагностики реакцій, опосередкованих специфічними IgE.

Ці проби корисні для діагностики IgE-опосередкованих реакцій на препарати як з низькою [77, 98, 99], так і з високою молекулярною масою [24, 99-102]. 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 [103]. 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 малоймовірно [102].

Коментар робочої групи: На сьогодні доступність спеціальних препаратів лікарських речовин для проведення шкірних проб обмежена. За наявності треба використовувати для проведення проб спеціальні препарати (наприклад, ППЛ та СМД). Якщо такі препарати відсутні, треба використовувати фармакологічні препарати, беручи до уваги їх складові та можливість розвитку алергічної реакції до них. Треба користуватися концентраціями препаратів, які базуються на доказах (див. відповідні розділи цих настанов). Необхідно звернути увагу, що алергічні реакції можуть бути викликані метаболітами препаратів, і такі реакції проявляються негативними шкірними пробами. Розвиток таких алергічних реакцій не виключається при негативних результатах шкірних тестів. За таких випадків мають бути проведені провокаційні проби (див. розділ 5). Також при проведенні діагностики та тестування необхідно та дуже важливо враховувати перекресну реактивність (див. додаток 2).

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 неподразливої концентрації [104]. 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 [104, 105]. 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 [104]. 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 [107, 108].

Патч-тести для дослідження Т-клітинної сенсibiliзації. Патч-тестом є розміщення тестованих потенційних алергенів в неподразнюючих 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 [107]. Діапазон чутливості складає від 11 до 43 % для різних популяцій, у яких проводилися аплікаційні проби [109, 110]. 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 [111], 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.

Коментар робочої групи: В Україні на момент підготовки настанови відсутні спеціальні засоби для проведення патч-тестів. Можливою альтернативою є застосування пластирів з поліетиленовою плівкою для нанесення та фіксації розчинів ЛЗ. При цьому необхідно використання додаткових негативних контролів. Можливо використання розчинів ЛЗ у вазеліні.

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 [112]. Ще одним недоліком є те, що потенційно перехресно реагуючи 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.

Коментар робочої групи: В теперішній час існують можливості визначення рівнів специфічних IgE до окремих препаратів (лідоканін, пеніцилін тощо) і це має широко застосовуватися в клінічній практиці. Слід звернути увагу, лабораторне тестування не повинне проводитися без врахування анамнезу алергічних реакцій, клінічної картини, вивчення медичної документації. Використання таких тестів ізольовано призводить до необґрунтованої гіпердіагностики медикаментозної гіперчутливості.

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 [113, 114]. 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.

Коментар робочої групи: Слід не допускати використання в клінічній практиці нестандартизованих методів.

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 [115], 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 [84, 86, 87, 116]. Шкірні тести майже завжди марні щодо таких препаратів, як АСК та НППЗ [117], 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 [91, 118]. 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. Огляд протоколів проведення провокаційних проб представлений у ретроспективному дослідженні за участю 898 пацієнтів [119]. 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 [115]. 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 [70, 120, 121].

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 [115]. Теоретично можливо, що медикаментозна провокація призводить до ресенсибілізації, хоча докази того, що це відбувається за провокації пеніциліном, відсутні [122]. 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. Алгоритм надання допомоги при підозрюваній реакції на ЛЗ зображений на рис. 1.1.

Коментар робочої групи: Провокаційні тести є важливою частиною ведення пацієнтів з МА (див. розділ 5). Ці тести мають проводитися кваліфікованим персоналом, в спеціалізованих центрах за наявності обладнання для інтенсивної терапії.

МА у дітей. Епідеміологія. Встановлений у дітей діагноз МА є загальною і частою причиною довічного виключення застосування деяких ЛЗ, особливо антибіотиків [123]. Проведення досліджень у дітей є важким завданням через складність постановки внутрішньошкірних тестів. З цієї причини діагноз МА зазвичай не підтверджується відповідними дослідженнями, і часто застосовується прагматичний підхід, що полягає у виключенні підозрюваного препарату. Це призводить до завищення діагностованих алергічних реакцій на ЛЗ, тому що в більшості досліджень не робилося жодних спроб з'ясувати, чи є реакція алергічною, шляхом проведення шкірних і/або провокаційних проб. Тому дослідження поширеності гіперчутливості до ЛЗ у дітей нечисленні [124]. У трьох великих поперечних клінічних дослідженнях з використанням опитувальників для батьків за результатами самооцінки, поширеність МА коливалася в межах від 2,8 до 7,5 % [125-127]. Тим не менш, у дослідженні, де повідомляється про поширеність 7,5 % (108 / 1447), тільки в 4,2 % (61 / 1447) випадків була вказівка на алергічний механізм [127], але це не було підтверджено шкірними пробами. Після проведення ШПТ, внутрішньошкірних тестів і пероральної провокаційної проби у дітей з МА в анамнезі, 94 % з них були в змозі продовжувати прийом ЛЗ, передбачуваних як причина алергії [125]. Таким чином, багато дітей можуть отримати непотрібний довічний «ярлик» МА, що може призвести до призначення менш ефективної і більш дорогої терапії [123, 128].

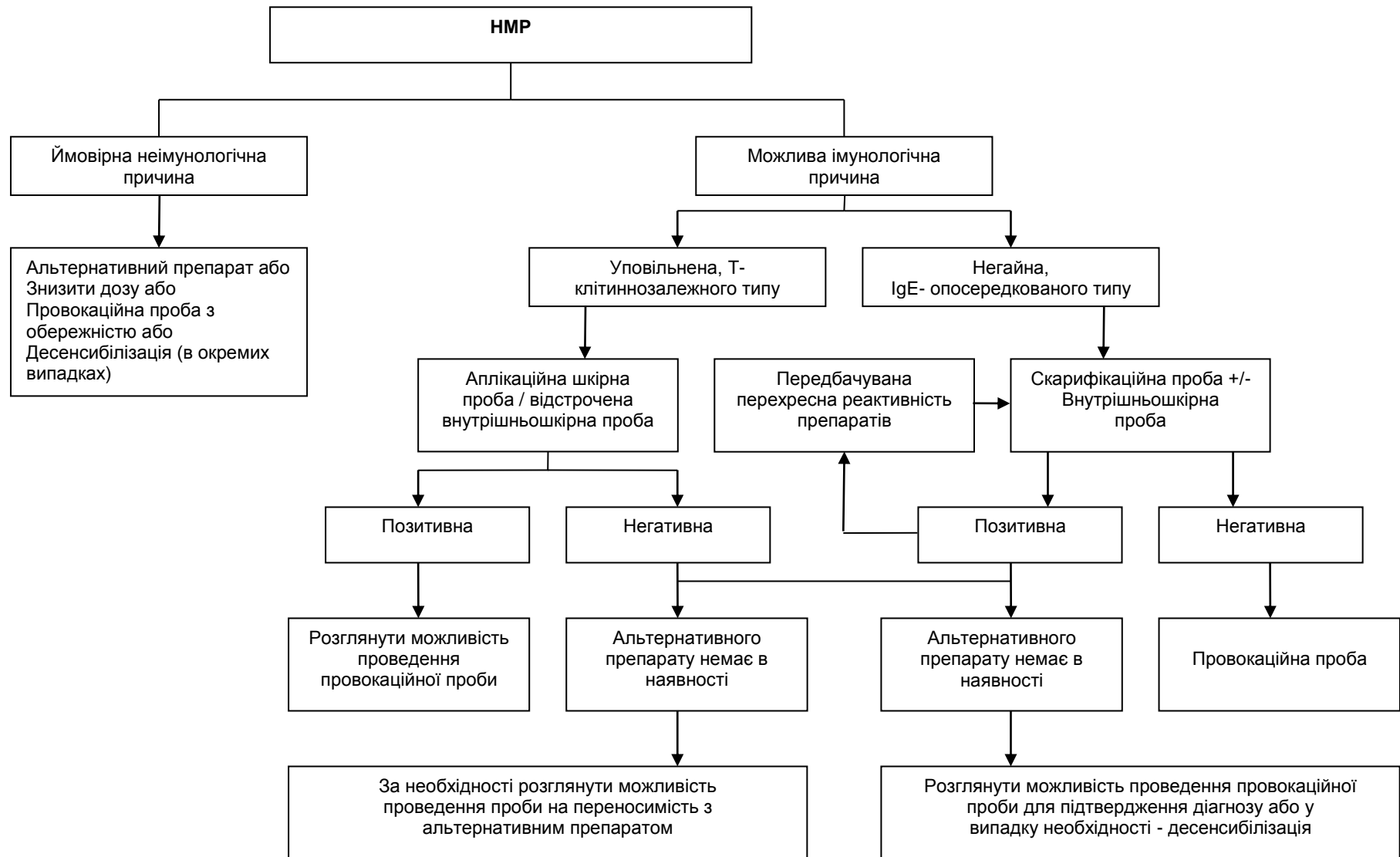


Рис. 1.1. Алгоритм дій при підозрі на НМР

Існує недостатня кількість досліджень про розвиток алергічної реакції на ЛЗ у дітей, в основному представлені тільки цифри загальної кількості НМР. У мета-аналізі 17 проспективних досліджень частка госпіталізацій у зв'язку з НМР становить 2,1 %, 39,3 % з яких – з розвитком небезпечних для життя реакцій. У госпіталізованих дітей частота НМР склала 9,5 %, в той час як захворюваність в амбулаторних умовах – 1,5 % [129] з важкими реакціями, що відбуваються в 12,3 %. У результаті ретроспективного когортного дослідження, що проводилося більше 10 років, було виявлено, що тяжкі НМР відзначалися у невеликої кількості дітей, і тільки 11 % вимагали або спеціального догляду або були небезпечними для життя. Легкі реакції були звичайно пов'язані із застосуванням антибіотиків, найбільш тяжкі реакції – із застосуванням протипухлинних і протисудомних препаратів [130]. Виходячи з даних цих досліджень, неможливо було визначити питому вагу дітей з реакціями гіперчутливості, хоча загальні цифри показують, що реакції на препарати є однією з основних причин поганого стану здоров'я у дітей, і це становить істотну частину витрат на охорону здоров'я. Очевидно, що потрібне проведення надійних проспективних досліджень.

Шкірні реакції. Шкірні реакції є одними з найбільш поширених серед усіх НМР, що проявляються у 2,5 % дітей, які отримували будь-які ЛЗ, і у 12 % – які приймали антибіотики. Проте цілком ймовірно, що частина шкірних реакцій пов'язана з перебігом основної інфекції, а не із застосуванням антибіотиків як таких. Алерголог повинен розпізнати різні клінічні симптоми, обумовлені НМР, так як більшість шкірних реакцій не є алергічними за своєю природою. ШПТ і внутрішньошкірний тест можуть підтвердити IgE-опосередковані реакції негайного типу, такі як кропив'янка / ангіонабряк та анафілаксія, відстрочений облік результатів цих проб може підтвердити наявність ГУТ. Для інтерпретації результатів цих проб необхідний великий досвід і зіставлення з клінічними проявами. Шкірні проби не показані для виявлення реакції III типу (сироваткової хвороби), оскільки можуть викликати серйозні шкірні реакції, такі як ССД, ТЕН і DRESS [131].

Алергія на бета-лактами. Пеніциліни і цефалоспорини, як правило, часто призначаються дітям і є «відповідальними» за розвиток IgE-опосередкованих реакцій. Алергічні симптоми можуть також бути наслідком впливу інфекційного агента або взаємодії між інфекційним агентом і бета-лактамами, наприклад при інфекційному мононуклеозі. Якщо необхідне призначення бета-лактамів, практичний підхід до діагностики алергії вимагає ретельного вивчення клінічного анамнезу, проведення ШПТ і внутрішньошкірного тестування. Діти з негативними пробами повинні пройти пероральну провокаційну пробу для виявлення хибнонегативних шкірних проб. Це особливо важливо для прискорених і уповільнених реакцій, які навряд чи будуть IgE-опосередкованими [27, 132]. У дітей, у яких діагноз бета-лактамною алергії був виключений раніше після проведення шкірних проб і/або провокаційної проби, відзначається низька частота розвитку подальших несприятливих реакцій на бета-лактами, і наступні шкірні проби на бета-лактами не є необхідними [133]. У великому проспективному дослідженні

протягом 8-річного періоду за участю дітей з алергічними реакціями негайного типу, викликаними пеніциліном і / або цефалоспоринами в анамнезі, пацієнтів обстежували за допомогою ШПТ і внутрішньошкірних проб з ППЛ, СМД, бензилпеніциліном, амоксициліном, ампіциліном і з рядом цефалоспоринів, а також проводили лабораторні дослідження. Пероральні провокаційні проби були виконані в разі негативних шкірних проб. Дивно, що 58,3 % дітей були визнані такими, що позитивно реагують (94 % – для пеніциліну і 35,3 % – для цефалоспоринів) [134]. Хоча результати згодом були визнані сумнівними з технічних причин, дослідження нагадує нам про те, що частка позитивних результатів шкірних проб визначається попередніми відомостями з історії захворювання [135]. Структурна гомологія, особливо бічного ланцюга, може допомогти в прогнозуванні перехресної реактивності між пеніцилінами та цефалоспоринами, і найбільш часто – цефалоспоринами I покоління. Проте в кожному конкретному випадку важливо уважно вивчити історію хвороби, результати шкірних проб з підозрюваним препаратом і потенційно перехресно реагуючими ЛЗ [136].

Гіперчутливість до нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів. Незважаючи на відносно широке використання НППЗ у дітей, існує тільки кілька повідомлень про тестування на чутливість до НППЗ, зокрема через складність проведення пероральних провокаційних проб у дітей. Тим не менш, на основі доказової медицини створені протоколи для проведення пероральної провокаційної проби з НППЗ [137]. В оглядах відповідних досліджень НППЗ-індукованих шкірних реакцій у дітей повідомляється про їх поширеність на рівні 0,3-7,8 % залежно від того, чи проводилося дослідження у дітей без atopії, або у дітей, які відвідують алергологічні клініки, або у дітей, які страждають на харчову алергію. У дітей з atopією був присутній ризик розвитку шкірної реакції на НППЗ [138]. Частота респіраторних реакцій на НППЗ варіює в різних дослідженнях від 0 до 28 % залежно від параметрів проведеного обстеження (наприклад, вид / група досліджуваного НППЗ, стать пацієнтів і т.д.) [138]. У більшості дітей виявлялися реакції на більш, ніж один НППЗ. Механізм такої реакції не-IgE-опосередкований, і ШПТ, як правило, марні [138]. Непереносимість парацетамолу є рідкісним явищем, але коли присутня – часто пов'язана з непереносимістю інших НППЗ [139]. Серед дітей азійської раси, які знаходилися у стаціонарі, непереносимість НППЗ була другою найбільш поширеною причиною НМР. У цьому дослідженні діти з діагнозом НППЗ-непереносимості, підтвердженої модифікованою пероральною провокацією, виявилися старше (середній вік – 7,4 років порівняно з 4,8), і, швидше за все, велика частина була представлена астматиками, ніж тими, хто реагував на антибіотики [140].

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 (панель 5). 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.

Коментар робочої групи: Алгоритм надання екстреної допомоги при анафілактичній реакції та пов'язані питання висвітлені у відповідному розділі цієї настанови. Слід зазначити, що ведення пацієнтів з анафілаксією не обмежується наданням екстреної допомоги та стаціонарним періодом. Необхідно впроваджувати у клінічну практику ВСІ етапи ведення пацієнта з анафілаксією від екстреної допомоги до складання індивідуального плану дій пацієнта при анафілаксії.

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 [141-143]. 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 [101]. 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 [22, 141], 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 [144, 145]. Десенсибілізація повинна здійснюватися в умовах стаціонару досвідченим персоналом за наявності повного реанімаційного обладнання. В даний час прийнято кілька протоколів десенсибілізації пеніциліном [146].

Коментар робочої групи: Враховуючи національні особливості системи охорони здоров'я проведення десенсибілізації може обмежуватися лише життєво необхідними препаратами та має проводитися в центрах з спеціально підготованим персоналом і забезпечених обладнанням і засобами інтенсивної терапії (виключення можуть складати хворі на риносинусит і носові поліпи, які резистентні до іншого лікування).

Панель 5.

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).

Економічні аспекти МА. Точна оцінка економічних витрат, обумовлених МА, є складною. У дослідженнях витрат у зв'язку з НМР враховуються як прямі витрати на лікування гострих реакцій і в зв'язку з затримкою виписки зі стаціонару, так і непрямі витрати, пов'язані з використанням альтернативних, більш дорогих препаратів [20]. Зберігається необхідність врахування проспективних даних про витрати, обумовлених МА, щоб точно визначити потенційні вигоди від експертної оцінки згідно з фармакоекономічним поняттям. Фінансові витрати на НМР в системі охорони здоров'я вражають. В одному дослідженні повідомлялося, що пацієнти з НМР залишалися в лікарні на 1,9 дні довше, ніж пацієнти контрольної групи, з додатковими витратами у розмірі \$ 2 262 на людину [147]. У більш пізньому дослідженні, проведеному у Великобританії, госпіталізація протягом 6-місячного періоду через НМР склала 6,5 %, з середньою зайнятістю 4 % лікарняних ліжок. Прогнозовані щорічні витрати на такі госпіталізації склали 466 млн. фунтів стерлінгів з летальністю до 0,15 % [10]. У систематичному огляді досліджень НМР у госпіталізованих пацієнтів вартість НМР для національної системи охорони здоров'я в Англії, як повідомляється, становить 380 млн. фунтів на рік з використанням 4 % наявних ліжок [26]. Таким чином, експертна оцінка пацієнтів з діагнозом МА допоможе виявити значну частку пацієнтів, у яких алергія може бути виключена, і можна буде уникнути призначення більш дорогих альтернативних препаратів і методів лікування. Це, наприклад, стосується пацієнтів з несприятливими реакціями на місцеві анестетики, у яких альтернативою є загальна анестезія, а також виключення алергії до пеніциліну у пацієнтів, що вимагають більш дорогих і менш ефективних альтернативних препаратів.

Запобігання розвитку реакцій в майбутньому. Це є важливим і часто випускається з фокусу уваги. Пацієнту повинна бути представлена відповідна письмова інформація про те, застосування яких ЛЗ необхідно уникати (панель 6). Препарати повинні бути виділені в історії хвороби, в електронних документах за їх наявності та у виписці для лікаря загальної практики / сімейної медицини. Браслети алергиків, наприклад, як ті, що передбачені Medic Alert ([http://www. Medicalert.org.uk](http://www.Medicalert.org.uk)), особливо корисні, коли існує ризик внутрішньовенного введення препарату в екстрених випадках, наприклад, міорелаксантів, опіатів або пеніциліну або коли препарати, наприклад НППЗ, доступні без рецепта.

Панель 6.

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>.

Коментар робочої групи: В Україні вже існує власна ефективна система рапортування про НМР зокрема, алергічні реакції, що викладено в наказі МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 29.01.2007 за № 73/13340.

Перспективні дослідження: фармакогенетика. Застосування геномних технологій у галузі НМР почало надавати клінічно корисну інформацію. Це може сприяти виявленню побічних реакцій або алергічних реакцій на препарат у сприйнятливих осіб або груп осіб. Етнічний фактор, як повідомлялося, є важливим щодо схильності до НМР на карбамазепін. В азійській популяції всі пацієнти, у яких розвинувся ССД після лікування карбамазепіном, несли HLA-B*1502 аллель [148], тоді як в європейській популяції тільки 1/3 (4 / 12) пацієнтів мали цей аллель. В іншому дослідженні HLA-B*5701 аллель був пов'язаний з підвищеною чутливістю до абакавіру у осіб європеїдної раси, латиноамериканців, але не у представників негроїдної раси [30].

Подяка. При підготовці даного документа були використані матеріали обширної дискусії в рамках комітету BSACI, і ми хочемо висловити подяку всім членам цього комітету за їх цінний внесок: Steven Jolles (особливо розділ про триптазу), Andrew Clark, Tina Dixon, Sophie Farooque, Nasreen Khan, Susan Leech, Ian Pollock, Richard Powell, Glenis Scadding, Nasir Siddique, Angela Simpson і Samantha Walker.

Ми також хотіли б подякувати за цінні коментарі Madeleine Ennis, Jackie Parkin, Clive Grattan і William Egner. Нарешті, ми хотіли б відзначити, що дуже цінні міркування і корисні поради ми отримали від багатьох членів BSACI в ході процесу консультацій. Дане Керівництво інформує про принципи надання допомоги при МА. Дотримання цих принципів не означає автоматичного захисту від недбалості, і навпаки, недотримання – не свідчить про недбалість. Передбачається, що ці керівні принципи будуть переглядатися 1 раз на 5 років.

Коментар робочої групи: В Україні, згідно Методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів)

медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, клінічні настанови переглядаються кожні 3 роки, а за необхідності частіше.

Розділ 2. Рекомендації щодо концентрацій препаратів, які вводяться системно, для шкірних проб

Розділ базується на рекомендаціях Європейської мережі медикаментозної алергії (ENDA) та Групи з медикаментозної алергії Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), опублікованих в оригіналі: «Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper» [K. Brockow, L. H. Garvey, W. Aberer, M. Atanaskovic-Markovic, A. Barbaud, M. B. Bilo, A. Bircher, M. Blanca, B. Bonadonna, P. Campi, E. Castro, J. R. Cernadas, A. M. Chiriac, P. Demoly, M. Grosber, J. Gooi, C. Lombardo, P. M. Mertes, H. Mosbech, S. Nasser, M. Pagani, J. Ring, A. Romano, K. Scherer, B. Schnyder, S. Testi, M. Torres, A. Trautmann, I. Terreehorst у виданні «Allergy» (2013) № 68, С. 702–712].

Враховуючи надзвичайну актуальність проблеми, Всесвітня організація алергії (WAO) провела роботу щодо створення Міжнародних консенсусів (International Consensus – ICON) – ICON «Анафілаксія» та ICON «Медикаментозна алергія».

Близько 5 % госпіталізованих пацієнтів страждає від гіперчутливості до препаратів, що спричиняє високу захворюваність і смертність [1]. Реакції гіперчутливості до препаратів, опосередковані специфічними імунними механізмами, класифікуються як медикаментозні алергії (МА). В залежності від часового проміжку між експозицією препарату та появою симптомів, реакції поділяються на негайні та відстрочені реакції гіперчутливості. Механізм, що лежить в основі першого типу реакцій, вважається IgE-опосередкованим, у той час як механізм в основі другого типу – опосередкований у першу чергу Т-лімфоцитами.

Не існує міжнародного консенсусу з приводу процедури виконання та зчитування результатів шкірних проб з препаратами. Досі не було здійснено багатоцентрового дослідження з метою визначення концентрації препарату, протоколу випробування, встановлення специфічності, чутливості та безпечності. Для більшості препаратів відсутні перевірені процедури випробування для діагностики гіперчутливості до препаратів, включаючи випробувальні концентрації. Як наслідок, багато лікарів не досліджують реакції на препарати і спираються виключно на історію хвороби для того, щоб діагностувати МА та неправомірне застосування / уникнення зазначених препаратів. Європейська мережа з медикаментозної алергії (European Network on Drug Allergy, ENDA) і Європейська академія алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) вже опублікували рекомендації та меморандуми з приводу таких процедур як з'ясування анамнезу, загальний підхід до шкірних проб, провокаційні тести, рекомендації з менеджменту бета-лактамною гіперчутливості, периопераційної анафілаксії, реакцій на рентгеноконтрастні засоби (РКЗ), підвищеної чутливості до НППЗ, а також з приводу швидкої десенсибілізації.

Класифікація якості доказів і рівнів доказовості. Класифікація якості доказів і рівнів доказовості для ключових висновків і концентрацій шкірних

проб здійснювалася з використанням Шкали оцінки, розробки та аналізу рекомендацій. Докази були оцінені як **високоякісні (А)**, якщо подальші дослідження малоімовірно змінять впевненість в оцінці впливу; **помірні (В)**, якщо подальші дослідження, ймовірно, істотно вплинуть на впевненість в оцінці впливу і можуть змінити цю оцінку; **низькоякісні (С)**, якщо подальші дослідження, швидше за все, значно впливають на впевненість в оцінці впливу, що може змінити оцінку; **дуже низькоякісні (D)**, якщо будь-яка оцінка впливу є дуже сумнівною. Сила рекомендацій є сильною, якщо лікарі впевнені у тому, що переваги перевищують ризики. Рівень доказовості є низьким, якщо переваги та ризики тонко збалансовані, або існує помітна невизначеність щодо величини ризику. Визначення по тексту «високі / сильні» слід розуміти як «висока якість доказів та велика сила рекомендацій».

Коментар робочої групи: В цьому документі для оцінки рекомендацій застосовані підходи докладно викладені в роботі Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendation BMJ 2004; 328: 1490.

Шкала оцінки, розробки та аналізу рекомендацій (GRADE)

Код	Якість доказів	Визначення
А	Висока	Подальші дослідження дуже малоімовірно змінять нашу впевненість в оцінці ефекту. <ul style="list-style-type: none"> • Кілька високоякісних досліджень з послідовними результатами • В особливих випадках: одне велике якісне багатоцентрове дослідження
В	Помірна	Подальші дослідження, ймовірно, значно вплинуть на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку. <ul style="list-style-type: none"> • Одне дослідження високої якості • Кілька досліджень з деякими обмеженнями
С	Низька	Подальші дослідження, швидше за все, мають важливий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і, ймовірно, змінять оцінку. <ul style="list-style-type: none"> • Одне або декілька досліджень із серйозними обмеженнями
Д	Дуже низька	Будь-яка оцінка ефекту дуже невизначена. <ul style="list-style-type: none"> • Експертний висновок • Немає прямого дослідження доказів • Один або декілька досліджень з дуже серйозними обмеженнями

Джерело: GRADE (Шкала оцінки, розробки та аналізу рекомендацій) Робоча група 2007 1 (зі змінами редакційної групи ЕВМ).

Антибіотики. Нещодавно були оновлені рекомендації з діагностики бета-лактамною гіперчутливості, неподразнюючі концентрації шкірних проб наведені в таблиці 2.1 (помірні / сильні) [2].

Таблиця 2.1. Неподразнюючі концентрації проб для бета-лактамних антибіотиків

Препарат	Шкірна проба (прик-тест)	Інтрадермальна проба	Аплікаційна проба (патч-тест)
Пеніцилоїл полі-L-лізин	5×10^{-5} ммоль	5×10^{-5} ммоль	Не застосовується
Суміш малих детермінант	2×10^{-2} ммоль	2×10^{-2} ммоль	Не застосовується
Бензилпеніцилін	10,000 МО	10,000 МО	5 %
Амоксицилін	20 мг/мл	20 мг/мл	5 %
Ампіцилін	20 мг/мл	20 мг/мл	5 %
Цефалоспорин	2 мг/мл	2 мг/мл	5 %

Однак, згідно деяких досліджень, для цефуроксиму, цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму, цефазоліну, цефалексину, цефаклору і цефатризину, але не цефепіму, концентрації до 20 мг/мл, ймовірно, не є подразнюючими і можуть поліпшити чутливість, не впливаючи на специфічність [3, 4]. Діагноз гіперчутливості до пеніциліну підтверджується тільки у частини пацієнтів, що виявляють такі реакції, особливо коли батьки описують історію хвороби своїх дітей (високі / слабкі) [5]. Спочатку визначається специфічний IgE для підтвердження. Проте, шкірні проби залишаються найважливішим методом для підтвердження бета-лактамної алергії. Негайна реакція гіперчутливості до бета-лактаму може бути пов'язана з реактивністю до бета-лактамної складової або бічного ланцюга. Тестування за допомогою пеніцилінполілізину і СМД виявляється достатнім для встановлення діагнозу, коли бензилпеніцилін є підозрюваним антибіотиком і реактивність спрямована проти бета-лактамної складової. Тим не менш, реактивність може бути проти бічного ланцюга (наприклад, амінопеніциліновий бічний ланцюг в амоксициліні), у цьому випадку показники тестів на пеніцилоїл полілізин і СМД є негативні, однак на підозрюваний бета-лактама – позитивні. Амоксицилін замінив пеніцилінполілізин та СМД як найбільш важливий фактор, що визначає алергію на пеніцилоїл [6, 7]. Для оптимальної чутливості, ми рекомендуємо ШПТ та інтрадермальні проби з пеніцилоїл полілізином, СМД, бензилпеніциліном, амоксициліном і підозрюваним бета-лактамом (високі / сильні) [2]. Бета-лактама може бути використаний у поєднанні з інгібіторами бета-лактамази, наприклад, амоксицилін та клавуланова кислота.

Таким чином, отримана реакція до комбінованого препарату може бути пов'язана з алергією до клавуланової кислоти, а не до амоксициліну [8]. Шкірні проби слід проводити до початкового підозрюваного препарату та до окремого компоненту комбінації антибіотика. Як і для пеніциліну, шкірні проби з подразнюючою концентрацією цефалоспорину мають більш високу чутливість у порівнянні з неіммунними реакціями гіперчутливості (високі / слабкі). Для дослідження побічної реакції на цефалоспорини

рекомендується використовувати підозрюваний цефалоспорин, пеніцилоїл полілізин, СМД та бета-лактами зі схожими бічними ланцюгами (помірні / сильні) [2].

У випадку тяжких реакцій (анафілаксія, тяжкі системні симптоми) на антибіотики, настійно рекомендується проводити ШПТ після тестування IgE. Якщо реакція ШПТ негативна, слід розпочати інтрадермальну пробу з антибіотиком при розчиненні 1/1000 і 1/100. Це робиться для зниження ризику, що провокує системні симптоми (високі / сильні) [2].

При неімунних реакціях гіперчутливості шкірні проби з пеніцилоїл полілізином і СМД приносять сумнівну користь (помірні / сильні). Інтрадермальні проби з відстроченим зчитуванням, як правило, виявляються більш чутливими, ніж шкірні проби зі схожою специфічністю (низькі / слабкі) [9]. Значення аплікаційних шкірних проб у доповненні до інтрадермальних проб залишається суперечливим. Негативні результати інтрадермальних проб при позитивних результатах шкірних аплікаційних проб були відзначені деякими членами групи при неімунній гіперчутливості до бета-лактаму; у цьому випадку було рекомендовано провести додаткову шкірну аплікаційну пробу (низькі / слабкі). Чутливість прик-тестів на бета-лактами відрізняється в дослідженнях (висока) і може досягати 70 % під час негайної реакції і 10-30 % в неімунних реакціях гіперчутливості (низька / слабка) [10, 11].

Якщо результат шкірної проби негативний, діагноз не може бути встановлений без провокаційної проби на препарат (сильна). Для більшості не-бета-лактамних антибіотиків показники шкірних проб залишаються недостатньо визначеними (помірні / слабкі), і можуть мати місце хибнопозитивні реакції, коли антибіотик випробовується при високих концентраціях. ШПТ та інтрадермальні проби з нерозбавленими внутрішньовенними розчинами для більшості не-бета-лактамних антибіотиків можуть бути подразнюючими, тому слід використовувати розбавлені розчини (високі / сильні) [12, 13]. У науковій літературі відомості про найбільші неподразнюючі розведення сильно відрізняються і чутливість виявляється низькою (помірна / сильна) [12, 14]. Сьогодні відсутні рекомендації щодо цих концентрацій. Відстрочені реакції гіперчутливості до не-бета-лактамних антибіотиків, вивчені за допомогою шкірних аплікаційних проб з різними концентраціями подрібнених таблеток у вазеліні, встановили неподразнюючі концентрації (помірні / сильні) [15].

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Переважна більшість негайних реакцій підвищеної чутливості до НППЗ (за винятком піразолону) не пов'язані з IgE-опосередкованими механізмами, але, як вважається, пов'язані з порушенням метаболізмом арахідонової кислоти (АК) (високий / сильний) [16]. У цих випадках, результати прик-тестів та інтрадермальних проб, як правило, негативні (високі / сильні). Таким чином, використовувати непіразолонові НППЗ в клінічній практиці під час проведення шкірних проб не рекомендується (помірний / сильний). Замість цього рекомендується провести провокаційну пробу з підозрюваним НППЗ, що цілком відповідає Рекомендаціям ENDA [17, 16]. Подразнюючий потенціал всіх

НППЗ виявляється достатньо низьким під час ШПТ проб, і, таким чином, їх специфічність є високою (>95 %). Для інтрадермальних проб концентрація 0,1 мг/мл виявляється неподразнюючою для шкіри (помірні / слабкі; табл. 2.3). Більш високі концентрації НППЗ виявляються подразнюючими (низькі / слабкі). Позитивні реакції на шкірні і / або лабораторні випробування виявляють до 40 % пацієнтів з негайною реакцією гіперчутливості до піразолону (високі / сильні) [18]. Винятковими є IgE-опосередковані анафілактичні реакції з непіразолоновими НППЗ, такими як диклофенак або ібупрофен. Всі НППЗ можуть викликати неімунну реакцію гіперчутливості, і це може бути виявлено під час отримання позитивної реакції на шкірну пробу (високі / сильні) [19]. Відносна частота алергічних і неалергічних реакцій не достатньо вивчена (помірні / слабкі). Шкірні аплікаційні проби з НППЗ до 10 % у вазеліні, як видається, не є подразнюючими для шкіри (табл. 2.3) (помірні / сильні). Можуть допускатися концентрації до 30 % (низькі / слабкі), хоча додаткове значення використання більш високої концентрації є сумнівним (помірні / слабкі). Нерозчинений целекоксиб виявляється подразнюючим, і це може бути характерно для інших НППЗ (помірні / слабкі) [20].

Опіоїди. Значення шкірних проб з опіатами залишається недоведеним, і оптимальні концентрації невідомі (помірні / сильні) [21]. Для фентанілу та його похідних рекомендовано нерозбавлений розчин (табл. 2.2) (помірні / сильні), а для ШПТ з морфіном пропонується розчин 1 мг/мл (низькі / слабкі). У неопублікованому дослідженні 16 нормальних контрольних суб'єктів було виявлено, що 0,1 мкг/мл морфіну, 0,01 мкг/мл кодеїну, 0,5 мкг/мл петидину і 1,7 мкг/мл трамадолу неподразнюючі для шкіри. Були описані позитивні реакції шкірних аплікаційних проб на опіоїди при неімунних реакціях гіперчутливості.

Не існує узгодженості щодо оптимального середовища (вода, вазелін, етанол) або концентрації (високі). 3 % і 5 % діацетилморфін у вазеліні виявився неподразнюючим (низькі / слабкі) [22]. 5 % морфіну у вазеліні є неподразнюючим і викликав позитивну реакцію (низькі / слабкі) [23]. Між морфіном і 5 % фосфатом кодеїну, але не між 5 % пентазоцином і 5 % трамадолом (низькі / слабкі) виявляється перехресна реактивність. Для оптимальних умов застосування кодеїну або бупренорфіну (високі) не може бути надано ніяких рекомендацій.

Периопераційні препарати. Рекомендована концентрація периопераційних препаратів під час проведення шкірних проб надана в таблиці 2.2, дані якої взяті з літератури, опублікованої у 2002-2009 роках і, ймовірно, це максимальні неподразнюючі концентрації препарату.

Таблиця 2.2. Неподразнюючі концентрації проб для періопераційних препаратів

Препарат		Шкірна проба (прик-тест)		Інтрадермальна проба	
Найменування	Нерозчинена концентрація (мг/мл)	Розчинення	Максимальна концентрація (мг/мл)	Розчинення	Максимальна концентрація (мг/мл)
Тіопентал	25	Нерозчинена	25	1/10	2,5
Пропофол	10	Нерозчинена	10	1/10	1
Кетамін	10	Нерозчинена	10	1/10	1
Етомідат	2	Нерозчинена	2	1/10	0,2
Мідазолам	5	Нерозчинена	5	1/10	0,5
Фентаніл	0,05	Нерозчинена	0,05	1/10	0,005
Альфентаніл	0,5	Нерозчинена	0,5	1/10	0,05
Суфентаніл	0,005	Нерозчинена	0,005	1/10	0,0005
Реміфентаніл	0,05	Нерозчинена	0,05	1/10	0,005
Морфін	10	1/10	1	1/1000	0,01
Атракурій	10	1/10	1	1/1000	0,01
Цисатракурій	2	Нерозчинена	2	1/100	0,02
Мівакурій	2	1/10	0,2	1/1000	0,002
Рокуроній	10	Нерозчинена	10	1/200	0,05
Векуроній	4	Нерозчинена	4	1/10	0,4
Панкуроній	2	Нерозчинена	2	1/10	0,2
Суксаметоній	50	1/5	10	1/500	0,1

У Франції були проведені численні багатоцентрові дослідження під егідою Французького Товариства Анестезії та Реанімації [24], рекомендації якого були нещодавно оновлені [25] і схвалені дослідниками ENDA. Тим не менше, їхні критерії шкірних проб відрізняються, і необхідні подальші дослідження, переважно багатоцентрові, для погодження і стандартизації критеріїв випробування (помірні / сильні). Між міорелаксантами була виявлена перехресна реактивність до 60-70 % випадків (помірні / сильні) [26]. Хлоргексидин є невід'ємною частиною періопераційної вимірювальної панелі в деяких центрах. Затверджені неподразнюючі концентрації хлоргексидину наведені в таблиці 2.3 (високі / сильні) [27, 28]. Специфічні IgE на латекс, хлоргексидин, пеніцилінові детермінанти, фолкодін і міорелаксанти є добре впорядкованими і широко доступними і повинні бути невід'ємною частиною досліджень.

Коментар робочої групи: В теперішній час в Україні є доступним вимірювання специфічних IgE до частини перелічених ЛЗ. Необхідне широке впровадження цих вимірювань в клінічну практику.

Місцеві анестетики. Підтверджені негайні реакції підвищеної чутливості до анестетиків місцевої дії зустрічаються рідко. Нерозчинені анестетики місцевої дії виявляються неподразнюючими під час ШПТ. Відзначалися негативні реакції на інтрадермальні проби з нерозчиненими анестетиками місцевої дії у 90-95 % пацієнтів, і у > 90 % пацієнтів контрольної групи [29, 30]. Інтрадермальні проби з 1/10 розчиненими анестетиками місцевої дії виявилися неподразнюючими.

Рекомендується застосовувати бездомішкові анестетики місцевої дії для ШПТ і розведені 1/10 анестетики місцевої дії для інтрадермальних проб (табл. 2.3) (високі / сильні).

ШПТ та інтрадермальна проби не слід проводити із застосуванням анестетиків місцевої дії із судинозвужувальними засобами типу адреналіну, оскільки вони маскують алергічну реакцію з яскравою шкірною симптоматикою (високі / сильні). Наповнювачі в анестетиках місцевої дії, наприклад, бісульфіти, викликали анафілаксію і реакції ГУТ. Для діагностики цих реакцій шкірні проби на бісульфіт не мають діагностичного значення і пероральна провокаційна проба з метабісульфітом є необхідною для підтвердження / виключення діагнозу (помірні / сильні). Відзначалися випадки перехресної реактивності між анестетиками місцевої дії складноефірного типу, але не між амідними анестетиками місцевої дії. При неімунних реакціях гіперчутливості на анестетики місцевої дії рекомендується провести інтрадермальну пробу з розчиненим 1/10 анестетиком місцевої дії і шкірні аплікаційні проби з бездомішковими анестетиками місцевої дії (високі / сильні).

Коментар робочої групи: Шкірні тести з місцевими анестетиками згідно доказів мають проводитися у осіб, що мали підтверджені реакції на ці препарати. Особливу увагу необхідно приділяти при тестуванні місцевих анестетиків, що містять в своєму складі адреналін, внаслідок підвищення частоти хибнонегативних реакцій. Рекомендується проводити провокаційні проби в разі отримання негативних результатів шкірних проб. Тестування пацієнтів із доведеною алергічною реакцією на місцеві анестетики мають проводити тільки алергологи, котрі мають досвід у галузі МА.

Гепарини, гепариноїди та інші антикоагулянтні препарати. Бездомішкові гепарини виявляються неподразнюючими і можуть бути використані для ШПТ (високі / сильні). Інтрадермальна проба з розчином 1/10 виявляється подразнюючою [31]. Якщо був використаний розчин 1/10, подальші випробування проводитимуться з 1/100 і 1/1000 розчинами для того, щоб виключити подразнюючу реакцію (помірні / слабкі). Реакції негативного типу на інтрадермальні проби можуть бути викликані хондроїтин сульфатом через неповне очищення гепаринів (низькі / слабкі).

Відстрочені реакції гіперчутливості до підшкірної ін'єкції гепарину присутні у вигляді еритематозних або екзематозних бляшок в місцях ін'єкцій (високі / сильні). Якщо лікування гепарином продовжується, існує ризик

генералізованої екземи або висипу (високі / слабкі). Шкірні аплікаційні проби можуть бути виконані з використанням гепарину або нерозбавленого гепариноїду для підшкірного або внутрішньовенного введення (високі / сильні). Розведення 1/10 рекомендується для гепарину і гепариноїду при інтрадермальному тестуванні (табл. 2.3) (помірні / сильні).

Таблиця 2.3. Неподразнюючі концентрації проб для інших окремих препаратів та класів препаратів

Препарат або клас препарату	ШПТ	Інтрадермальна проба	Шкірна аплікаційна проба
Антикоагулянти			
Гепарини*	Нерозчинена	Розчин 1/10	Нерозчинена
Гепариноїди†	Нерозчинена	Розчин 1/10	Нерозчинена
Солі платини			
Карбоплатин	10 мг/мл	1 мг/мл	Неприйнятно
Оксалиплатин	1 мг/мл	0,1 мг/мл	Неприйнятно
Цисплатин	1 мг/мл	0,1 мг/мл	Неприйнятно
НППЗ			
Піразолони‡	У порошку	0,1 мг/мл	10 %
Коксиби§	У порошку		10 %
Інші НППЗ↑	У порошку	0,1 мг/мл	10 %
Біологічні препарати			
Адаліумаб	50 мг/мл	50 мг/мл	Нерозчинена
Етанерцепт	25 мг/мл	5 мг/мл	Неприйнятно
Інфліксимаб	10 мг/мл	10 мг/мл	Неприйнятно
Омаліумаб	1,25 мкг/мл	1,25 мкг/мл	Неприйнятно
Інші			
Анестетики місцевої дії	Нерозчинена	Розчин 1/10	Нерозчинена
Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби	Нерозчинена	Розчин 1/10	Нерозчинена
Гадолінієві хелати	Нерозчинена	Розчин 1/10	Неприйнятно
Патентований синій	Нерозчинена	Розчин 1/10	Неприйнятно
Метиленовий синій		Розчин 1/100	
Флюоресцеїн	Нерозчинена	Розчин 1/10	Нерозчинена
Інгібітори протонної помпи**	Нерозчинена	40 мг/мл	10 %
Антиконвульсанти††	Неприйнятно	Неприйнятно	10 %
Хлоргексидин диглюконат	5 мг/мл	0,002 мг/мл	1 %

*Гепарини: гепарин натрій, надропарин, далтепарин та еноксапарин.

† Гепариноїди: данапароїд та фондапаринукс.

‡ Піразолони: метамізол, парацетамол, пропіфеназон, амінопірин,

феназон та фенілбутазон.

§ Коксиби: целекоксиб, еторикоксиб і валдекоксиб.

† Інші НППЗ: наприклад, АСК, ібупрофен, напроксен, індометацин, диклофенак, фенпрофен, мелоксикам, мефенамінова кислота і німесулід.

** Для лансопрозолу та рабепрозолу відсутні внутрішньовенні розчини: ШПТ – з порошками, інтрадермальна проба – неможлива.

†† У випадку гострої реакції в анамнезі, спочатку спробувати 1 % розчин.

Більш низькі концентрації зменшують чутливість інтрадермальної проби (високі / сильні) [31]. Шкірні проби з гепарином протипоказані пацієнтам з гепариніндукованою тромбоцитопенією (високі / сильні). Література містить незначну кількість інформації щодо шкірних проб з антагоністами вітаміну К, і тому неможливо надати будь-які конкретні рекомендації. Шкірні проби повинні бути виконані з використанням нерозбавленого розчину.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби, гадолінієві хелати та барвники. Прик-тести та аплікаційні проби слід проводити з нерозведеними розчинами (високі / сильні). Для інтрадермальних проб рекомендується 1/10 розчин йодовмісних РКЗ, оскільки нерозбавлені контрастні препарати можуть виявитися подразнюючими (слабкі / високі; табл. 2.3). У відстрочених реакціях для підвищення чутливості повинне проводитися відстрочене зчитування інтрадермальних проб (середні / високі). Існує ризик хибнонегативних шкірних проб при неімунній реакції гіперчутливості [32]. Неможливо рекомендувати точну концентрацію проб для гадолінієвих хелатів. Під час ШПТ бездомішкові розчини виявляються неподразнюючими (помірні / слабкі). Під час інтрадермальних проб бездомішкові розчини гадолінію спричинили хибнопозитивні реакції у групі контролю, таким чином, був використаний розчин 1/10 [33]. Немає жодної інформації щодо неімунних реакцій гіперчутливості на хелати гадолінію. Досвід використання синіх барвників (синьки) також є достатньо обмеженим [34]. ШПТ проводився за допомогою нерозбавленого розчину (табл. 2.3), інтрадермальна проба – використовуючи розчин патентованого синього до 1/10 і метиленового синього, розбавленого 1/100 (помірні / слабкі). Перехресна чутливість вже була описана, і тому ми рекомендуємо перевірити інші барвники (низькі / сильні).

У науковій літературі шкірні проби на флуоресцеїн висвітлені недостатньо. В діагностиці алергії бездомішковий флуоресцеїн був використаний для скарифікаційних проб, і розчин 1/10 – для інтрадермальних проб (низькі / слабкі) [35].

Антиконвульсанти. IgE-опосередковані негайні реакції гіперчутливості на протисудомні препарати, ймовірно, не існують. Для неімунних реакцій гіперчутливості шкірні аплікаційні проби з концентрацією до 10 % чистої речовини не подразнюють шкіру (помірний / сильний) (табл. 2.3). У випадках тяжких реакцій гіперчутливості на протисудомні препарати, шкірна аплікаційна проба може призвести до загострення хвороби. У таких випадках початкова концентрація препаратів для проб повинна бути розведена до 1 % (помірні / сильні). Найбільша чутливість для карбамазепіну і фенітоїну, і нижча чутливість до фенобарбіталу та ламотриджину (помірні / слабкі).

Абакавір. Шкірні алергічні проби з 10 % абакавіром виявили специфічність 100 % і чутливість 79 % для пацієнтів з підтвердженим генотипом HLA-B*5701 [36].

Хіміотерапевтичні препарати. За винятком солей платини, IgE-опосередкована гіперчутливість до хіміотерапевтичних препаратів виявлена не була (помірна / сильна). Шкірні проби є корисними у контексті негайних реакцій гіперчутливості, пов'язаних із солями платини (помірний / сильний) [37], в той час як для інших хіміотерапевтичних препаратів досвід їхнього застосування є достатньо обмеженим і результати випробувань зазвичай негативні (низькі / слабкі).

Біологічні агенти. Наукова література містить незначну кількість даних про шкірне тестування із біологічними агентами. Однак, існує достатня кількість інформації з приводу неподразнюючих концентрацій препаратів моноклональних антитіл – адаліумабу, етанерцепту, інфліксимабу і омаліумабу. Найбільше опублікованих даних присвячено неподразнюючим концентраціям адаліумабу (прик-тест – 50 мг/мл, інтрадермальна проба – 5 мг/мл) [38], етанерцепту (прик-тест – 25 мг/мл, інтрадермальна проба – 5 мг/мл) [38], інфліксимабу (10 мг/мл) [39] і омаліумабу (12,5 мкг/мл) [40], які можуть бути використані для шкірних проб (помірні / слабкі). Шкірна аплікаційна проба проводилася за допомогою нерозчиненого адаліумабу і рекомендується для неімунних реакцій гіперчутливості (низькі / слабкі).

Гормони. Глюкокортикоїди можуть бути скомбіновані з іншими лікарськими препаратами, наприклад, анестетиками місцевої дії, і містити наповнювачі, наприклад, макрогол. Шкірна проба повинна включати додатковий препарат(и) і наповнювач.

Проводилися шкірні проби з метилпреднізолоном (прик-тест – 2 мг/мл і 20 мг/мл, інтрадермальна проба – 0,2 мг/мл і 2 мг/мл) і триамцинолоном (прик-тест – 4 мг/мл і 40 мг/мл, інтрадермальна проба – 0,4 мг/мл і 4 мг/мл). Реакція гіперчутливості до глюкокортикостероїдів, як правило, неімунна (високі / сильні). Глюкокортикоїди можуть пригнічувати реактивність шкіри [41] і спричинити парадоксальне зчитування більш високої реактивності при нижчій концентрації тесту і на більш пізніх етапах дослідження (помірні / сильні) [42]. Таким чином, пацієнт повинен бути проінструктований щодо необхідності повторного відвідування лікаря, якщо реакції розвиваються через 4-7 днів. Значення дози, наповнювача, часу впливу і зчитування були оцінені тільки частково (помірні / сильні) [42].

Два стероїди (будесонід і тіксокортол) добре вивчені і використані в дозі 0,1 мг/мл (висока / сильна) в стандартній аплікаційній пробі. Між різними глюкокортикоїдами існує перехресна реактивність, в неімунній реакції гіперчутливості були запропоновані 4 перехресно-реактивних групи (високі / сильні) [41]. Перехресна реактивність глюкокортикоїдів була також описана для негайної реакції гіперчутливості [43].

До 28 % безсимптомних споживачів інсуліну під час інтрадермальної проби можуть виявляти позитивну реакцію до розчину інсуліну 1/10 [44]. Клінічне значення позитивних шкірних проб на інсулін повинне бути підтверджене провокаційними пробами на препарати (помірні / слабкі). Домішки інсуліну, такі як протамін, повинні бути розглянуті і протестовані. Дані про шкірні проби на інші терапевтичні гормони практично не відображені у літературі. Конкретні рекомендації з цього приводу надати неможливо (низькі / слабкі), і шкірні проби залишаються на експериментальному етапі (низькі / слабкі).

Препарати крові, що містять імуноглобуліни. Препарати крові, що містять імуноглобуліни, можуть викликати негайні реакції гіперчутливості. Вони є результатом попередньо існуючих IgG-антитіл до людських білків та активації комплементу і виявляються у вигляді гемолітичної анемії / шоку (антитіла до антигенів груп крові, анти-IgA), лихоманки (цитотоксичні антитіла).

Вакцини. Несприятливі реакції на вакцини можуть бути обумовлені підвищеною чутливістю до самої вакцини, наповнювача (наприклад, желатину), доданих антибактеріальних препаратів (неоміцин) або білків в залежності від методу культивування (овальбумін із жовткового мішечка для вакцин проти грипу, вірусу простого герпесу і жовтої лихоманки, але не для вакцин проти кору, свинки, краснухи або вакцини проти сказу) і може виявлятися як гостра кропив'янка, ангіонабряк та анафілаксія [45]. Хоча й дуже рідко, компоненти вакцини, такі як агенти імунізації, яєчні білки, желатин та інші потенційні алергени, можуть викликати негайні реакції гіперчутливості, такі як кропив'янка, ангіонабряк і анафілаксія [45]. ШПТ із бездомішковою вакциною та інтрадермальна проба з розчином 1/100 виявилися неподразнюючими, і ці концентрації рекомендується використовувати (низькі / слабкі) [46]. ШПТ та / або інтрадермальні проби з негайним зчитуванням слід проводити при запідозрених реакціях з використанням підозрюваних вакцин, наповнювачів, таких як желатин, і неоміцину при наявності показань. Для осіб з історією хвороби із тяжкою системною реакцією на яйце та з необхідністю введення вакцини, виробленої з використанням яєць (наприклад, жовта лихоманка, вірус простого герпесу), в ході дослідження слід включити оцінку ризику алергії на овальбумін (низькі / слабкі). Відзначалося, що наповнювачі вакцини викликають екземи або неімунну реакцію гіперчутливості (гідроксид алюмінію, тімеросал, феноксіетанол і формальдегід). Патогенез кропив'янки з пізнім початком ангіоневротичного набряку і неуртикарного висипу не вивчений.

Домішки. Було описано декілька випадків анафілаксії на домішки, такі як полісорбат 80, карбоксиметилцелюлоза і макрогол / поліетиленгліколь. В рідкісних випадках слід розглядати можливість гіперчутливості, якщо пацієнт виявляє реакцію на різні препарати, пов'язані однією домішкою (високі / сильні). У таких випадках рекомендуються шкірні проби з активними препаратами, а також із домішками (помірні / сильні). У ШПТ та інтрадермальних пробах 0,5-1,0 мг/мл полісорбат 80 і 5-10 мг/мл карбоксиметилцелюлоза, як відзначено, є неподразнюючими (слабкі / низькі).

Під час неімунних реакцій гіперчутливості на карбоксиметилцелюлозу, 1 мг/мл карбоксиметилцелюлози викликає позитивне значення при відстроченому зчитуванні інтрадермальної проби і виявився неподразнюючим в 6 контрольних випадках [47]. Нерозчинений поліетиленгліколь 400 було використано в дослідженні негайних реакцій підвищеної чутливості до макроголу / поліетиленгліколю, і він виявився неподразнюючим [48].

Тим не менш, інтрадермальна проба з метилцелюлозою і макроголом може бути ускладнена важкими системними реакціями [49]. Повідомлялися випадки ШПТ з нерозчинним макроголом / поліетиленгліколем 4000 [50]. В даний час неможливо рекомендувати оптимальну концентрацію шкірних проб для цих домішок.

Інгібітори протонної помпи і H₂-антигістаміни. Більшість відзначених реакцій на інгібітори протонної помпи і антагоністи H₂ є негайними реакціями гіперчутливості [51]. Однак слід визначити специфічність шкірних проб (низькі / слабкі). У нерозбавленому вигляді і у розчині 1/10 парентеральні інгібітори протонної помпи виявилися неподразнюючими (помірні / слабкі) [51]. Слід відзначити відсутність необхідних даних щодо концентрації антагоніста H₂ для шкірної проби (низькі / слабкі): розчин 1/100 виявляється неподразнюючим, однак розчин 1/10 є подразнюючим, особливо для нізатідіну.

Антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивні препарати рідко викликають негайні реакції гіперчутливості, а шкірні проби з блокаторами кальцієвих каналів і бета-блокаторами не видаються корисними у дослідженні підвищеної чутливості до цих препаратів (помірні / слабкі). Більшість підтверджених реакцій гіперчутливості на антигіпертензивні препарати (бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів) є неімунними реакціями гіперчутливості з екзантемою (високі / сильні), і в деяких випадках були описані позитивні реакції при шкірних аплікаційних пробах. Шкірні аплікаційні проби з 1-30 % блокаторами кальцієвих каналів і бета-блокаторами у вазеліні виявляються неподразнюючими (помірні / слабкі).

Обговорення. Шкірні проби надають можливість локального відтворення IgE-опосередкованої або Т-клітинної МА в природних умовах. Інтерпретовані у клінічному контексті, шкірні проби з використанням неподразнюючих концентрацій препарату можуть підтвердити або виключити діагноз МА. Лабораторні тести *in vitro* можуть бути недоступні, обмежені у своєму діапазоні, не достатньо перевірені або на стадії вивчення. Провокаційні проби вимагають великої кількості часу, пов'язані з помітним ризиком для пацієнта і не є стандартизованими для неімунних реакцій гіперчутливості. У нашому огляді ми відзначаємо брак літератури, присвяченої концентраціям і методам шкірних проб. Тим не менш, на основі консенсусу вдалося узгодити і рекомендувати концентрації проб для багатьох препаратів, перелічених у таблицях 2.1-2.3 (помірні / сильні). Для багатьох препаратів, опис яких у літературі відсутній або ж обмежується дослідженням окремих випадків, історіями хвороб, особистим досвідом, конкретні рекомендації не вироблені або ж їх слід розглядати як експериментальні й відкладені до подальшого розгляду.

Для деяких препаратів значення шкірних проб не було достатньо обґрунтовано (табл. 2.4).

Таблиця 2.4. 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 хіміотерапевтичні препарати;
- НППЗ, за винятком піразолонів для алергічних реакцій негайного типу;
- Опіоїди;
- Сироватка, імуноглобуліни і вакцини.

ШПТ є відносно простим у виконанні і виявляє прийнятну конкретність результатів для більшості розглянутих препаратів, за винятком препаратів з подразнюючими властивостями або препаратів, схильних до вивільнення гістаміну, таких як хінолони і опіоїди (високі / сильні). Звичайною і доцільною практикою є перш за все визначення специфічних IgE, якщо є такі можливості, потім проведення ШПТ, особливо в осіб з тяжкими системними реакціями, і тільки у випадку, якщо реакція негативна, можливий перехід до інтрадермальної проби. Інтрадермальні проби без попереднього проведення ШПТ неодноразово ставали причиною системної анафілаксії з летальним результатом [52]. У випадках негативних результатів шкірних проб, МА не може бути виключена, і слід розглянути необхідність проведення провокаційної проби. Група дослідників ENDA розробила загальний протокол проведення шкірних проб, зчитування та інтерпретації результатів [53], який був прийнятий у кількох центрах. Таблиці 2.1-2.4, а також рекомендації у цій публікації, базуються на цьому методі. На закінчення варто зазначити, що конкретні рекомендації можливо отримати тільки для окремих препаратів. Для більшості інших препаратів існує гостра необхідність у багатоцентрових дослідженнях концентрацій для шкірних проб. Рекомендації потребуватимуть регулярного перегляду і стандартизації. У спеціалізованих центрах, ми рекомендуємо тестування всіх пацієнтів, історії хвороби яких викликають підозру на МА.

Розділ 3. Гіперчутливість до нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів – класифікація, діагностика та лікування

При підготовці цього розділу використана публікація EAACI/ENDA щодо гіперчутливості, викликаної НППЗ. В теперішній час ще не розроблені клінічні керівництва, які б регламентували стандартизоване ведення таких пацієнтів. Дана публікація критично розглядає питання класифікації, діагностики та лікування гіперчутливості до НППЗ, наводить основні принципи ведення пацієнтів і може бути використана для створення національних настанов [Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011; 66: 818 – 829].

Після першого опису реакції гіперчутливості до аспірину (АСК) Хіршбергом в 1902 році, були описані кілька типів реакцій гіперчутливості до НППЗ. НППЗ-індуковані реакції гіперчутливості включають різні механізми і представляють широкий спектр клінічних проявів від анафілаксії до тяжкого бронхоспазму, розвиваються протягом кількох хвилин після прийому препаратів, а уповільнені типи відповідей з'являються після днів і тижнів. Метою даного огляду, підготовленого групою експертів, що представляють EAACI/ENDA групу і GA2LEN мережу, є надати передову та актуальну інформацію про патомеханізми і клінічний спектр реакцій гіперчутливості, викликаної НППЗ. Крім того, запропоновані практичні рекомендації для правильної діагностики та лікування пацієнтів з підвищеною чутливістю до НППЗ.

Визначення та класифікація

Деякі терміни, які використовуються для опису непередбачуваних побічних реакцій на НППЗ, не пов'язаних із відомими фармакологічними ефектами препарату, включають: чутливість, псевдоалергію, індивідуальну непереносимість або нетерпимість, але термін гіперчутливості, здається, найбільш підходящий і погоджується з поточними міжнародними рекомендаціями з номенклатури [1]. Залежно від моменту появи, симптоматики і передбачуваного механізму реакції, були визначені кілька підтипів гіперчутливості до НППЗ [2, 3] (табл. 3.1). Крім того, деякі пацієнти представляють змішані реакції, які не потрапляють чітко в будь-яку із запропонованих категорій.

Таблиця 3.1. Класифікація реакцій гіперчутливості до АСК та інших НППЗ (модифіковано з [3])

Час розвитку реакції	Клінічні прояви	Тип реакції	Супутні захворювання	Передбачуваний механізм
Гостра (від негайної до кількох годин після введення)	Риніт / астма	Перехресна реактивність	Астма / риносинусит / назальні поліпи	Інгібування ЦОГ-1
	Уртикарія / ангіоневротичний набряк	Перехресна реактивність	Хронічна уртикарія	Інгібування ЦОГ-1
	Уртикарія / ангіоневротичний набряк	Множинна НППЗ індукована	Відсутні фонові захворювання (у окремих пацієнтів реакції можуть передувати розвитку хронічної уртикарії)	Невідомий можливо інгібування ЦОГ-1
	Уртикарія / ангіоневротичний набряк / анафілаксія	Індукована одним препаратом	Атопія, харчова алергія, медикаментозна алергія	IgE-залежний
Уповільнена (більше 24 г після впливу)	Тяжкі бульозні шкірні реакції. Фіксовані медикаментозні висипки.	Індукована одним або багатьма препаратами	Зазвичай відсутні	T-клітиннозалежна (IV тип)
	Макулопапулярні медикаментозні висипки			Цитотоксичні T-клітини
	Пневмоніт			NK-клітини
	Асептичний менінгіт			Інші
	Нефрит			
	Контактний та фотоконтактний дерматит			

Епідеміологія

За повідомленнями НППЗ є другою за частотою поширеною причиною медикаментозних реакцій гіперчутливості [4]. Аспіринова гіперчутливість вражає 0,5-1,9 % від загальної чисельності населення [5, 6]. Поширеність підвищеної чутливості до НППЗ серед пацієнтів з астмою за анкетуванням або за оцінкою медичних записів становить від 4,3 % до 11 % [7] і може досягати 21 %, якщо діагноз включає провокаційні тести [8]. Серед пацієнтів з бронхіальною астмою та поліпами носа, поширеність гіперчутливості до АСК може досягати 25,6 % [9]. Шкірні реакції на НППЗ зустрічаються в 3,5 % від загальної популяції [5], поширеність гіперчутливості до АСК може досягати 27-35 % пацієнтів з хронічною кропив'янкою [10]. НППЗ є основною [11] або другою за частотою групою препаратів [12], відповідальних за розвиток анафілактичних реакцій.

Алергічні реакції до практично всіх НППЗ спостерігаються незалежно від їх хімічної структури і/або протизапального потенціалу. НППЗ з групи гетероарильної оцтової кислоти (наприклад, напроксен, диклофенак,

ібупрофен), можливо, мають більший ризик розвитку анафілактичних реакцій, ніж інші групи (ВШ 19,7) [13]. Піразолони швидше за всі НППЗ викликають реакції гіперчутливості негайного типу [14]. Нещодавно розроблені селективні інгібітори циклооксигенази-2 можуть також викликати алергічні реакції, хоча і з дуже низькою частотою 0,008 % [15].

Поширеність шкірних реакцій уповільненого типу або системних реакцій на НППЗ не відома, але небезпечні для життя шкірні реакції, такі як БЕ, ТЕН, ССД або DRESS зустрічаються рідко [16]. Захворюваність на ТЕН серед населення в цілому була оцінена в 0,4-1,2 і на ССД - 1-6 випадків на мільйон чоловік у рік [15].

Перехресні типи реакцій гіперчутливості на НППЗ

Визначення

Співіснування гіперчутливості до АСК (та інших НППЗ) з захворюваннями верхніх (риносинусит / носові поліпи) і нижніх (астма) дихальних шляхів називають аспіриноюю тріадою, астматичною тріадою, синдромом Відаля, синдромом Самтера (Samter), аспірин-індукованою астмою, астмою з непереносимістю АСК або синдромом чутливих до АСК риносинуситу / астми [17]. Останнім часом був запропонований термін аспірин-загострювані респіраторні захворювання (АЗРЗ) для підкреслення факту, що основна проблема у цих пацієнтів не медикаментозна гіперчутливість, а основне хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке лише посилюється / індукується АСК або іншими НППЗ [18].

Патомеханізми

Механізм підвищеної чутливості до АСК та інших НППЗ у пацієнтів з бронхіальною астмою неімунологічний, але за даними Szczeklik та співавт. [19] залежить від фармакологічних властивостей препаратів, а саме від інгібування циклооксигенази (ЦОГ), фермента, який метаболізує АК до простагландинів, тромбоксанів і простагландинів. Відповідно до «циклооксигеназної» гіпотези, інгібування ЦОГ-1 (але не ЦОГ-2) АСК або іншими НППЗ призводить до астматичного нападу і/або назальних симптомів [20]. Було висловлено припущення, що в пацієнтів з АЗРЗ зменшення рівня PGE2 може призвести до активації запальних процесів, включаючи підвищення місцевої та системної продукції цистеїнових лейкотрієнів (ЛТ). Тим не менш, порушення ліпоксигеназного шляху метаболізму АК є базовим і характеризується підвищенням рівнів ЛТ в сечі, активації ЛТ-С4 синтази, рецепторів цистеїнових ЛТ в тканинах дихальних шляхів. Кілька генетичних поліморфізмів (більшість пов'язаних з ферментами метаболізму АК) були характерними для АЗРЗ.

Клінічні прояви

У пацієнтів з АЗРЗ прийом всередину АСК або інших НППЗ індукує протягом 30 - 120 хвилин закладеність носа і водянистий нежить з подальшим утрудненням дихання і швидко прогресуючою бронхіальною обструкцією [21]. Респіраторні симптоми, як правило, супроводжуються іншими симптомами, включаючи екстрабронхіальні очні, шкірні (висипи, кропив'янка та / або набряк Квінке) або шлункові симптоми. Порогова доза АСК під час перорального

прийому визначається як найменша доза, здатна викликати значне зниження ОФВ1, яка може бути індивідуальною для пацієнта і варіює від 10 мг (або навіть більш низькі дози) до 600 мг [21-23].

Супутні захворювання

Типовий пацієнт з АЗРЗ – це 30 - 40-річна жінка з історією астми та / або хронічного риносинуситу, ускладнених рецидивуючими носовими поліпами [2, 18, 21]. Пацієнти з непереносимістю АСК страждають від персистуючої астми, більш важкого перебігу, яка потребує більш інтенсивного лікування, в тому числі, залежної від кортикостероїдів та зазвичай у високих дозах. Гіперчутливість до АСК є не тільки значним фактором ризику для розвитку важкої хронічної астми, але також міцно пов'язана з майже фатальною астмою [24].

Більшість пацієнтів з АЗРЗ страждають від хронічного, як правило, важкого риносинуситу і носових поліпів, які мають високу тенденцію до повторного утворення після операції. Ступінь поліпної гіпертрофії слизової оболонки синусів і тяжкості запалення є більш виразною у пацієнтів з гіперчутливістю до АСК в порівнянні з пацієнтами без гіперчутливості [25].

Діагностика

Діагноз гіперчутливості до АСК базується на попередньому анамнезі розвитку побічних реакцій на АСК та / або інші НППЗ. У пацієнтів без чіткої історії провокаційні тести необхідні для підтвердження або виключення гіперчутливості [26]. В останні роки з'явилися нові методи тестування *in vitro*, але їх корисність для діагностики гіперчутливості до НППЗ все ще обговорюється [27].

Провокаційні тести з НППЗ

Найбільш надійним методом для підтвердження діагнозу підвищеної чутливості до НППЗ у пацієнтів з АЗРЗ є провокаційна проба з АСК [28]. Нещодавно були опубліковані європейські [28] та американські [29] керівництва щодо проведення провокаційних тестів з АСК. Хоча чутливість перорального, інгаляційного і назального тестів з АСК істотно не відрізняється (89 %, 77-90 % і 80-86,7 % відповідно), пероральне введення вважається «золотим стандартом» при підтвердженні НППЗ гіперчутливості [28-30]. Прийом всередину й інгаляційна проба повинні виконуватися під наглядом лікаря, який є фахівцем в проведенні провокаційних тестів, а також за наявності обладнання для невідкладної допомоги. Протипоказане проведення пероральної та інгаляційної провокацій у пацієнтів з нестабільною астмою або якщо ОФВ1 нижче, ніж 70 % від належного значення [28], або нижче, ніж 1,5 л відповідно з американськими керівництвами [31]. Носові провокації з АСК особливо рекомендуються для пацієнтів з тяжкою астмою і можуть бути виконані в поліклініці [27].

Відповідно до протоколу EAACI / GA2LEN, пероральна провокаційна проба з АСК займає 2 дні: у перший день вводяться 4 капсули плацебо, і на другий день – 4 зростаючі дози АСК до досягнення максимальної разової дози 500 мг або до розвитку клінічної реакції [28]. Інші протоколи рекомендують 325 мг як максимальну дозу, виключаючи гіперчутливість до АСК [31]. Як

плацебо, так і АСК вводять з 1,5-2-годинним інтервалом, і ОФВ1 вимірюється на початку дослідження і через кожні 30 хвилин. Зниження ОФВ1 $\geq 20\%$ від початкового рівня та / або поява клінічних симптомів після прийому АСК розглядаються як позитивна реакція. Вдихання провокуючого агента включає введення зростаючих доз лізин-аспірину (L-АСК) за допомогою небулайзера з дозиметром кожні 30 хвилин, з вимірюванням ОФВ1 кожні 10 хвилин після кожного введення АСК. Критерії позитивної реакції такі ж, як для перорального призначення АСК, і будується крива, що відображає параметри доза – відповідь для розрахунку PC20. При назальному введенні із збільшенням дози лізин-аспірину, відповідь оцінюється назальними симптомами кількісно за допомогою 10-см візуальної аналогової шкали і, крім того, одним з об'єктивних методів: акустична ринометрія, активна передня риноманометрія або піковий носовий вдих [28].

Діагностика in vitro

Були запропоновані кілька тестів для **in vitro** підтвердження гіперчутливості до АСК у пацієнтів з АЗРЗ, але жоден не може бути рекомендованим для рутинної діагностики [27]. Зовсім недавно було запропоновано ще три таких тести для визначення АСК / НППЗ-специфічної активації периферійних лейкоцитів крові.

Аналіз вивільнення сульфідолейкотрієнів

АСК може викликати вивільнення ЛТ-С4 з лейкоцитів периферичної крові чутливих пацієнтів, а вимірювання приросту концентрації сульфідолейкотрієнів було використано для діагностики АЗРЗ. Тим не менш, результати досліджень суперечливі [32, 33]. Чутливість цього тесту може бути поліпшена, якщо на додаток до АСК випробують інші НППЗ і аналізують всі отримані результати [34]. Але у рутинній клінічній практиці виконання цих тестів потребує тривалого часу та не є доцільним.

Тест активації базофілів

Вимірювання експресії молекули CD63 на клітинній поверхні після внесення провокуючого агента було запропоноване для лабораторного діагнозу АЗРЗ [35]. Проте, повідомляється про різну чутливість та специфічність цього тесту і не надано переконливих доказів надійності цього тесту, отже він не може бути запропонований для рутинної практики [36].

Аналіз утворення 15-НЕТЕ (ASPITest)

АСК може викликати специфічну активацію продукції *in vitro* 15-гідроксилейкозатетраєнової кислоти (15-НЕТЕ) - метаболіту АК, епітеліальними клітинами назальних поліпів і лейкоцитами периферичної крові АСК-чутливих пацієнтів, але не астматиків, нечутливих до АСК або здорових людей [37]. Ґрунтуючись на цьому спостереженні, вимірювання продукції 15-НЕТЕ лейкоцитами периферичної крові було запропоновано для виявлення пацієнтів з АСК гіперчутливістю (ASPITest®) [38]. Клінічна корисність цього тесту досі не підтверджена великими дослідженнями.

Ведення пацієнтів з АЗРЗ

Уникнення причинного та пошук альтернативних препаратів

НППЗ, такі як індометацин, напроксен, диклофенак або ібупрофен, які є сильними інгібіторами ЦОГ з переважною спрямованістю на активність ЦОГ-1, складають значну частку побічних реакцій (у межах від 30 % до 80 %) у АСК-гіперчутливих пацієнтів [19] (табл. 3.2). Таким чином, наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до одного НППЗ повинна спонукати уникання інших НППЗ з відомою помірною або сильною інгібіторною активністю щодо ЦОГ. З іншого боку, НППЗ з більш слабкою інгібуючою здатністю щодо простагландин-синтетази (наприклад, ацетамінофен) і селективні інгібітори ЦОГ-2, схоже, можуть переноситися пацієнтами з АЗРЗ [39] (табл. 3.2).

Таблиця 3.2. НППЗ толерантність у пацієнтів з гострою перехресно реактивною гіперчутливістю до АСК

Група А: НППЗ перехресно-реагуючи у більшості гіперчутливих пацієнтів (60–100 %)	
Ібупрофен	Етололак
Індометацин	Діклофенак
Суліндак	Кетопрофен
Напроксен	Флурбіпрофен
Фенопрофен	Піроксикам
Меклофенамат	Набуметон
Кеторолак	Мефенамінова кислота
Група В: НППЗ перехресно-реагуючи у невеликій кількості гіперчутливих пацієнтів (2–10 %)	
Риніт / астма тип	
Ацетамінофен (دوزи нижчі 1000 мг)	
Мелоксикам	
Німесулід	
Уртикарія / набряк тип	
Ацетамінофен	
Мелоксикам	
Німесулід	
Селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофікоксиб)	
Група С: НППЗ, які добре переносяться всіма гіперчутливими пацієнтами*	
Риніт / астма тип	
Селективні інгібітори ЦОГ (целекоксиб, парвококсиб)	
Трисаліцилат, сальсалат	
Уртикарія / набряк тип	
Нові селективні інгібітори ЦОГ-2 (еторикоксиб, павококсиб)	
*Окремі випадки гіперчутливості	

Низькі дози парацетамолу (нижче 500 мг) є відносно безпечними, розповсюдженість несприятливих реакцій складає від 0 % до 8,4 % НППЗ-чутливих пацієнтів [19, 40]. Однак збільшення дози парацетамолу при провокаційному тесті було пов'язано із збільшенням поширеності бронхіальної реакції до 30 % після використання 1000 мг парацетамолу [41]. У клінічній практиці пероральний тест на толерантність повинен бути виконаний з 500 мг парацетамолу, перш ніж препарат рекомендується для регулярного використання.

Переважні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам і німесулід досить добре переносяться більшістю (86-96 %) пацієнтів з АЗРЗ [42]. Тим не менш, високі дози інгібіторів ЦОГ-2 з низькою селективністю можуть призвести до втрати толерантності й індукувати алергічні реакції [43]. Застосуванню німесуліду та мелоксикаму повинен передувати тест на толерантність. Селективні інгібітори ЦОГ-2, як правило, добре переносяться [39, 42].

Десенсибілізація

Повторне введення АСК може викликати толерантність до нього. Для підтримки десенсибілізації пацієнт повинен приймати АСК регулярно, як правило, щодня, бо стан толерантності зникає протягом 2-5 днів після того, як лікування АСК було перервано [44]. Десенсибілізація АСК може бути призначена пацієнтам, які потребують щоденного лікування АСК і НППЗ через інші захворювання (наприклад, ішемічна хвороба коронарних судин або ревматичні хвороби). Крім того, хронічне лікування АСК з наступною десенсибілізацією полегшує симптоми риносинуситу і меншою мірою астми, зменшуючи потребу в системних кортикостероїдах та зменшує кількість поліпектомій [45, 46]. Таким чином, для деяких пацієнтів хронічне лікування АСК, що призводить до десенсибілізації, можна розглядати в якості додаткового компонента фармакологічної терапії АЗРЗ.

Ведення фонових хронічних захворювань

Хоча уникнення причинного НППЗ має вирішальне значення для запобігання медикаментозних загострень, воно не полегшує клінічний перебіг основного захворювання нижніх і верхніх дихальних шляхів. Астма та синусити повинні розглядатися у відповідності з діючими керівництвами. Лікування астми у більшості пацієнтів потребує комбінованої терапії високими дозами інгаляційних кортикостероїдів і тривало діючими бета-2-агоністами (2). Багато пацієнтів вимагають довгострокової терапії пероральними глюкокортикостероїдами для досягнення контролю астми. Антагоністи рецепторів ЛТ та інгібітори синтезу можуть приносити клінічну користь, хоча величина поліпшення після застосування антагоністів ЛТ здається не перевищує спостережуваної в АСК-нечутливих пацієнтів [47].

Лікування хронічних риносинуситів і назальних поліпів (медичне та хірургічне за необхідності) обов'язкове і може бути передумовою поліпшення стану бронхів, повинне проводитися в тісній співпраці з лікарем-отоларингологом [22, 48].

Уртикарія / ангіонабряк, загострення котрих викликане прийомом НППЗ

Визначення

У деяких пацієнтів з хронічною кропив'янкою прийом АСК або іншого НППЗ, який інгібує ЦОГ, може посилювати основну хворобу і викликати висип з або без ангіонабряку.

Патомеханізми

Оскільки пацієнти з НППЗ-індукованою кропив'янкою / ангіонабряком перехресно реагують тільки з інгібіторами ЦОГ-1, було припущено, що механізм реакції є аналогічним до АЗРЗ [19]. Відповідно до цієї гіпотези, інгібування ЦОГ НППЗ може призвести до зниження продукції захисних простагландинів, що призводить до активації вивільнення медіаторів з запальних клітин у шкірі. Ця гіпотеза підкріплюється спостереженнями, що шкірні висипання після перорального прийому АСК супроводжується виділенням лейкозаноїдів подібно, як у пацієнтів з АЗРЗ [49, 50].

Клінічні прояви

Симптоми кропив'янки та / або набряку Квінке з'являються зазвичай за 1-4 години після прийому препарату, хоча були описані як негайні (протягом 15 хвилин після прийому), так і пізні (до 24 годин) реакції. Висипання на шкірі зазвичай зникають протягом декількох годин, але можуть зберігатися протягом декількох днів. Ступінь чутливості до НППЗ може тимчасово коливатися залежно від перебігу основних хронічних захворювань, і навіть чутливість може зникнути у деяких пацієнтів [50]. Певна частка пацієнтів з шкірними побічними реакціями може також проявляти респіраторні симптоми. Ґрунтуючись на останніх дослідженнях, частота захворювання астмою і носовими поліпами підвищена у пацієнтів з хронічною кропив'янкою з підвищеною чутливістю до НППЗ в порівнянні з тими, які мають тільки хронічну кропив'янку [51].

Фонові хронічні захворювання

Шкірний перехресно-реактивний тип гіперчутливості до НППЗ виникає у пацієнтів з хронічною кропив'янкою. Так як до 90 % з цих пацієнтів мають або позитивну реакцію в шкірному тесті з аутологічною сироваткою [10] або з аутологічною плазмою, було висловлено припущення щодо аутоімунного типу фонові хронічної кропив'янки [52].

Діагностика

Шкірні проби з НППЗ не показані.

Провокаційні тести.

Пероральні провокації є «золотим стандартом» для діагностики, але не повинні виконуватися під час загострення кропив'янки [28]. Директива EAACI / GA2LEN пропонує [28], що пацієнт повинен тестуватися в одинарних сліпих, плацебо-контрольованих умовах, після того, як принаймні 1-2 тижні він перебуває без будь-яких висипань на шкірі. У пацієнтів зі стійкими шкірними симптомами лікування, в тому числі оральні кортикостероїди в дозах ≤ 0 мг на день преднізолону, повинно продовжуватися і під час проведення тестувань. У цій директиві рекомендується 2-денна провокація АСК - в перший день

призначається 4 капсули плацебо, і на другий день - експоненціально зростаючі дози АСК (71, 117, 312 і 500 мг) з 1,5-2-годинними інтервалами до сумарної дози 1000 мг АСК. Проте, слід зазначити, що більшість членів ENDA використовують в клінічній практиці різні протоколи, що потребує подальшої стандартизації. Процедура провокації переривається при появі шкірних реакцій або при виникненні інших симптомів зумовлених гіперчутливістю НППЗ. Протоколи провокаційних проб для НППЗ, інших за АСК, наведені в літературі [53].

Більшість пацієнтів реагують на певну дозу АСК від 325 до 650 мг, АСК з інтервалом часу між прийомом більш ніж одна година і розвитком кропив'янки. Чутливість провокаційних проб не є 100 %, негативні результати проб з підозрюваними НППЗ реєструються, навіть у перехресно-реактивних пацієнтів [54].

Лабораторне тестування. Не дивлячись на те, що пропонувалися тести визначення сульфідолейкотрієнів лейкоцитами та тести активації базофілів, не існує тестів, схвалених для рутинної діагностики шкірного типу гіперчутливості до НППЗ [49, 55].

Лікування пацієнтів з шкірною гіперчутливістю до НППЗ

Уникнення та альтернативні препарати

Уникнення прийому та рекомендації щодо альтернативних препаратів у цих пацієнтів аналогічні тим, що наведені для пацієнтів з перехресно-реактивним АЗРЗ [3, 42]. ЦОГ-1 селективних НППЗ слід уникати. Парацетамол, як було показано, переноситься 89,8 % пацієнтів [56]. З іншого боку, переносимість селективних інгібіторів ЦОГ-2 у пацієнтів з перехресно-реактивною шкірною чутливістю до НППЗ варіюється в широких межах. У більшості досліджень, рофекоксиб, целекоксиб і еторикоксиб добре переносився усіма пацієнтами [55]. Тим не менш, в деяких дослідженнях шкірні реакції, індуковані в контрольованих провокаційних тестах целекоксибом і рофікоксибом, виявлялися у 7-33 % пацієнтів [57]. Ці дані переконливо свідчать, що перед призначенням альтернативного препарату для лікування болю і запалення повинні проводитися плацебо-контрольовані провокаційні проби.

Десенсибілізація

Можливість десенсибілізації до АСК у осіб з перехресно-реактивним типом викликаної АСК кропив'янки / набряку Квінке є спірною і через обмежене число обстежених пацієнтів будь-які рекомендації не представляються можливими [58, 59].

Лікування хронічної кропив'янки

Ретельне уникання АСК і НППЗ не покращує клінічний перебіг хронічних шкірних симптомів. Таким чином, хронічна кропив'янка / набряк Квінке в НППЗ-чутливих пацієнтів повинні розглядатися за загальними правилами і принципами [60]. Антагоністи рецепторів ЛТ, застосовані окремо або у поєднанні з антигістамінними препаратами, можуть мати деяку користь

для лікування хронічних симптомів у пацієнтів з АСК-чутливою кропив'янкою [61].

Множинні НППЗ-індуковані кропив'янка / набряк Квінке

Визначення

Кропив'янка і набряк Квінке, індуковані різними НППЗ, у практично здорових осіб без анамнезу хронічних шкірних і/або респіраторних захворювань.

Патомеханізми

Механізм множинних лікарських-хімічних реакцій не ясний. Участь ІgЕ-опосередкованих механізмів представляється малоюмовірною, адже пацієнти можуть реагувати на НППЗ з абсолютно різною хімічною структурою. Були запропоновані, як і у випадку перехресно реагуючого типу гіперчутливості до НППЗ, механізми, пов'язані з інгібуванням ЦОГ-1 [56].

Клінічні прояви

Найбільш часті реакції – кропив'янка та набряк Квінке, що відбуваються протягом від декількох хвилин до 24 годин після прийому різних НППЗ [62].

Фонові захворювання

У недавньому дослідженні, пов'язаному з контрольованими провокаційними пробами у пацієнтів з анамнезом шкірних реакцій на НППЗ, 86 з 110 (79 %) не мали основних хронічних захворювань шкіри, що передбачає, що ця форма гіперчутливості може бути більш поширеною, ніж повідомлялося раніше [13]. Хоча на момент проведення проб пацієнти не мали основного хронічного захворювання шкіри, було повідомлено, що до 37 % цих пацієнтів можуть виявити хронічну кропив'янку в майбутньому [63].

Діагностика

Діагноз заснований на наявності в анамнезі реакції на більш ніж один НППЗ у здорових осіб. Оскільки ці реакції не є результатом алергічної гіперчутливості, шкірні проби з НППЗ не показані і не повинні проводитися, якщо історія перехресної реактивності чітко встановлена. Проте, шкірні проби можуть бути корисними для диференціальної діагностики, якщо реакція на один препарат в анамнезі не може бути виключеною. Хоча діагноз може бути підтверджений пероральним введенням, показання до провокації і діагностичне значення провокаційних тестів у цих пацієнтів не були встановлені. Діагностичне значення лабораторних тестів не доведено.

Лікування

До 80 % пацієнтів з гіперчутливістю до кількох НППЗ (включаючи АСК) переносять парацетамол і німесулід. Таким чином, слабкі інгібітори ЦОГ можуть бути рекомендовані у якості альтернативних препаратів, якщо толерантність до них підтверджується негативною провокаційною пробю [57]. Про успішну десенсибілізацію до АСК у пацієнтів з гіперчутливістю до НППЗ без основного хронічного захворювання шкіри не повідомлялося [59].

Реакції, викликані тільки одним НППЗ

Визначення

Кропив'янка, ангіоневротичний набряк та / або анафілаксія, індуковані тільки одним НППЗ або групою тісно хімічно споріднених сполук. За винятком підвищеної чутливості до піразолонів, більшість випадків, що спостерігалися, відносилися тільки до одного препарату. Дослідження провокаційних проб з іншими сильнодіючими ЦОГ-1 інгібіторами показали, що до 30 % пацієнтів з історією гіперчутливості до НППЗ проявляли реакції до одного препарату [13]. З практичної точки зору диференціювання реакції, викликані тільки одним препаратом, від реакції перехресно-реактивної гіперчутливості до НППЗ є важливим, оскільки в першому випадку причинний препарат може бути безпечно замінений іншим НППЗ з відмінною хімічною структурою, але аналогічним за протизапальною дією.

Патомеханізми

Пацієнти з цим типом гіперчутливості стійкі до інших хімічно подібних НППЗ з сильною протизапальною дією, що не підтверджує участі механізмів, пов'язаних із інгібуванням ЦОГ-1. Симптоми клінічної картини, а також час реакції наводять на думку щодо імунологічної IgE-опосередкованої реакції. Позитивні шкірні проби до причинного ЛЗ або наявність специфічних сироваткових IgE до препарату виявляються у значної частини пацієнтів з не-перехресно-реактивною гіперчутливістю до піразолону [64]. Однак тільки окремі повідомлення змогли виявити наявність специфічних IgE до інших НППЗ, що призводили до реакції, викликані тільки одним НППЗ [65]. У пацієнтів з гіперчутливістю до піразолонових препаратів було знайдено сильну асоціацію з HLA-DQ і HLA-DR локусами [66].

Клінічні прояви

Загальна кропив'янка та / або набряк Квінке з'являються протягом кількох хвилин після перорального або внутрішньовенного введення причинного препарату. Можуть спостерігатися набряк шкіри та слизових (гортані) і ангіоневротичний набряк, і описані реакції з анафілактичним шоком й смертю [67, 68]. Анафілактичний шок спостерігався в 18-30 % пацієнтів з гіперчутливістю до піразолонів (наприклад, метамізол) [67, 68]. Інші симптоми, такі як генералізований свербіж, риніт і бронхоспазм можуть також бути присутніми в деяких пацієнтів. Для реакцій, викликаних тільки одним ацетамінофеном, характерні генералізована кропив'янка і набряк Квінке, описаний також розвиток анафілактичного шоку [69]. НППЗ, які найчастіше викликають цей тип реакції, це піразолони [67, 68], парацетамол, ібупрофен, диклофенак, напроксен. Дані з Нідерландів (1974-1994 роки) показали, що НППЗ, які найбільш часто викликали анафілаксію, були глафенін (відкликаний з ринку з цієї причини), піразолони, диклофенак та ібупрофен [70].

Фонові захворювання

Більшість пацієнтів з гіперчутливістю до НППЗ не-перехресно-реактивного типу не мають основного хронічного захворювання шкіри. Проте, за даними Asero [63], можлива більша розповсюдженість хронічної кропив'янки (30 %), що аналогічно поширеності у пацієнтів з гіперчутливістю

до кількох НППЗ (37 %). Крім того, у деяких пацієнтів гіперчутливість до одного НППЗ може передувати початку хронічної кропив'янки по роках [63]. Наявність високої поширеності atopічного фону знайдена у пацієнтів з підвищеною чутливістю до піразолонів (78 %) та інших НППЗ (86 %) [71].

Діагностика

Шкірні проби

Стандарти шкірних проб не були прийняті, і повідомляється про значну мінливість в специфічності й чутливості проб для різних НППЗ. Прик-тести і внутрішньошкірні тести з різними розведеннями нораінофеназону, пропіфеназону або амінофеназону були використані у пацієнтів з підозрою на гіперчутливість до піразолонів [67, 68]. Діагностика алергії до пропіфеназону може бути проведена за допомогою комбінації шкірних тестів та внутрішньошкірного тесту у більшості пацієнтів [68]. Це дослідження продемонструвало відсутність повної перехресної реактивності між різними похідними піразолону, припускаючи, що саме причинне похідне піразолону повинно бути використане для шкірного тестування. Відомо про прогресуючу втрату шкірної чутливості при проведенні шкірної проби з часом, що минув після медикаментозної реакції [67]. Ці спостереження показують, що надійна діагностика за допомогою шкірних проб повинна бути виконана якнайшвидше після усунення реакції і закінчення протиалергічного лікування. Тільки декілька досліджень, в тому числі невеликого числа пацієнтів, оцінили діагностичну цінність шкірних проб у пацієнтів з підозрою на алергію негайного типу на парацетамол або інші НППЗ [69, 72].

Провокаційні тести

Пероральні провокаційні проби з причинними препаратами є суперечливими. Деякі центри рекомендують пероральні провокаційні проби з причинними препаратами, а інші остерігаються ризику розвитку важкої анафілактичної реакції (зокрема, для піразолонів), що досить виправдано. У пацієнтів з історією важкої реакції (анафілактичний шок і / або набряк Квінке) необхідно серйозно зіставляти ризик та користь від пероральних провокаційних проб з причинними препаратами. Пероральні провокаційні проби з АСК та іншими НППЗ повинні бути виконані, щоб виключити перехресно-реактивний тип гіперчутливості та підтвердити безпеку альтернативного препарату. При використанні цього підходу можна уникнути необґрунтованого виключення потенційно корисних НППЗ.

Визначення специфічних IgE в сироватці

Оцінка специфічних IgE за допомогою комерційно доступного імунологічного аналізу здається менш корисною ніж шкірні проби. Для більшості НППЗ даних оцінки чутливості і специфічності цих тестів не наведено. В одному дослідженні з використанням комерційно доступного імуноаналізу, ніяких специфічних IgE для нораінофеназону не було виявлено в групі з 28 пацієнтів [67]. Специфічні IgE до пропіфеназону, виявлені саморобною системою для радіоімуноаналізу, були зареєстровані в 58 % пацієнтів [68] і специфічні IgE до нораінофеназону та пропіфеназону – в 41,5 % пацієнтів [73].

Тести активації клітин

Оцінка нораінофеназон-індукованої експресії CD63 базофілами може бути чутливою для виявлення гіперчутливості до піразолонів, але тестування одразу після реакції здається критичним для позитивності тесту [74, 75].

Лікування

Необхідно рекомендувати строге уникання причинного препарату і потенційно перехресно-реактивних хімічно подібних сполук. Альтернативні НППЗ можуть бути запропоновані, але цьому має передувати пероральний провокаційний тест для підтвердження безпечності. Можливість десенсибілізації причинним препаратом у пацієнтів з IgE-опосередкованою гіперчутливістю до НППЗ не-перехресно-реактивного типу не було задокументовано.

Уповільнені реакції на НППЗ

Визначення

Шкірні та / або системні реакції за участю інших органів, що розвиваються після більш ніж 24 годин після впливу препарату. Симптоми зазвичай проявляються за кілька днів (або навіть тижнів) після початку застосування нового препарату, у той же час симптоми, викликані повторним введенням препарату, можуть розвинути раніше.

Патомеханізми

Реакції ГУТ до НППЗ пов'язані з імунологічними механізмами, класифікованими як IV тип реакції, з домінуючою участю ефекторних цитотоксичних Т-клітин, специфічних до причинного препарату. Різні підтипи IV типу реакцій з встановленими конкретними клінічними проявами були описані і підтвержені в невеликій групі пацієнтів і для окремих НППЗ [76, 77]. Проте ніяких систематичних досліджень НППЗ-індукованих реакцій уповільненого типу до цих пір не було опубліковано.

Клінічні прояви

Шкірні симптоми є найбільш частими проявами ГУТ до НППЗ. Значно рідше були зареєстровані реакції, характерні для інших органів та / або системних форм реакції [78].

Фіксована медикаментозна еритема

Фіксована медикаментозна еритема (ФМЕ) складає близько 10 % всіх медикаментозних реакцій і НППЗ є одними з найпоширеніших причин ФМЕ [79]. Піразолони, піроксикам, фенілбутазон, парацетамол, АСК, мефенамінова кислота, диклофенак, індометацин, ібупрофен, дифлунізал, напроксен і німесулід були пов'язані з розвитком ФМЕ. Повідомляється про перехресну чутливість між піроксикамом, теноксикамом і дроксикамом [80], в той час, як відсутня перехресна реактивність між напроксом та іншими похідними пропіонової кислоти [81].

Тяжкі бульозні шкірні реакції

Синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і ТЕН рідкісні, але тяжкі шкірні реакції, пов'язані з високою смертністю. Симптоми можуть виникати за 1-8 тижнів після введення причинних препаратів [16]. Оксиками мабуть є

найбільш поширеними НППЗ, що індукують реакції цього типу, але також їх можуть індукувати фенілбутазон та оксифенбутазон [16, 82]. Останнім часом повідомляється про асоціацію ССД/ТЕН з використанням селективних інгібіторів ЦОГ-2 [15, 83]. Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) є рідкісним захворюванням, але існують повідомлення про НППЗ-індукований ГГЕП. Були описані поодинокі випадки DRESS, викликані целекоксибом та ібупрофеном [84].

Макулопапульозна медикаментозна висипка

Макулопапульозна (екзантематозна) висипка є одним з найбільш поширених уповільнених шкірних побічних ефектів НППЗ. Ібупрофен, піразолони, флурбіпрофен, диклофенак і, зовсім недавно доведено, целекоксиб найбільш часто викликають такі реакції. Екзантематозні реакції на НППЗ можуть викликатися специфічними Т-клітинами [85].

Пневмоніт

Кілька НППЗ, включаючи суліндак, ібупрофен і напроксен, підозрюються у здатності викликати алергічний пневмоніт [79, 86]. Диференціальний діагноз повинен бути ретельно продуманий. Стан більшості пацієнтів покращується після відміни препарату, хоча у важких випадках може бути необхідним застосування кортикостероїдів.

Асептичний менінгіт

Деякі НППЗ, такі як ібупрофен (найбільш поширений, особливо у пацієнтів із захворюваннями сполучної тканини), суліндак, напроксен, толметін, диклофенак, кетопрофен, піроксикам, індометацин і, зовсім недавно з'ясовано, рофікоксиб і целекоксиб можуть бути пов'язані з розвитком асептичного менінгіту [80, 87]. Патомеханізми НППЗ-індукованого менінгіту не відомі, але не пов'язані з інгібуванням простагландинів, тому що більшість пацієнтів переносять альтернативні препарати, що інгібують ЦОГ [87].

Нефрит

У літніх пацієнтів з нормальною функцією нирок НППЗ можуть викликати раптове порушення функції нирок, можливо пов'язане з імунологічно-опосередкованим інтерстиціальним нефритом. Клінічні симптоми гострої ниркової недостатності, протеїнурії і нефротичного синдрому розвиваються зазвичай через 2-3 тижні після початку лікування. НППЗ може також викликати гломерулопатії, включаючи нефропатію з мінімальними змінами, мембранозний гломерулонефрит і фокальний склероз [88]. В периферичній крові еозинофілія присутня майже у половини пацієнтів. Повідомляється, що і ЦОГ-1, і нові ЦОГ-2-специфічні НППЗ (рофікоксиб, валдекоксиб) можуть викликати нефрит [89].

Контактний і фотоконтактний дерматит

Контакт з НППЗ може викликати свербіж, контактний і фотоконтактний дерматит. Диклофенак, індометацин, флурбіпрофен, буфексамак, етофенамат, флуфенамова кислота, ібупрофен, кетопрофен і тіапрофенова кислота є найбільш поширеними індукторами цих дерматозів і спостерігається перехресна реактивність між деякими хімічно пов'язаними НППЗ [90]. Топічні препарати кетопрофену часто відповідають за контактну і фотоконтактну

алергію з частотою 0,008/1000 - 0,023/1000 застосувань [91]. У пацієнтів, чутливих до топічних препаратів, можливий розвиток тяжких шкірних реакцій при системному застосуванні того ж препарату, клінічна картина відповідає системному контактному дерматиту.

Фонові захворювання

Не описані.

Діагностика

Діагноз уповільненої реакції на НППЗ заснований на клінічній картині, яка включає рецидивуючі симптоми, морфологію і розташування ушкоджень шкіри і/або залучення інших органів. Нашкірні тести з причинним препаратом є простими і безпечними методами для діагностики реакції уповільненого типу, хоча вони не стандартизовані, а чутливість і специфічність для конкретної реакції залишаються невідомими [92]. Коли підозрюється фотоалергія, показані фото-патч-тести [93]. Біопсія шкіри і гістопатологічна оцінка можуть бути корисними для диференціальної діагностики більш складних реакцій. Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) може бути використана для лабораторного тестування, щоб оцінити проліферативну відповідь Т-клітин на препарат. Проте, придатність РБТЛ для перевірки більшості ліків не доведена [94]. Пероральні провокаційні тести з препаратами, вважаються «золотим стандартом» для діагностики медикаментозної гіперчутливості, але протипоказані пацієнтам з важкими системними реакціями [95].

Лікування

Рекомендується відповідне припинення прийому препарату, що підозрюється, так як дострокове вилучення пов'язано зі зниженням ризику нещасних випадків. Симптоматичне лікування включає в себе системні кортикостероїди та антигістамінні препарати. Пацієнти з ССД / ТЕН повинні лікуватися у відділеннях інтенсивної терапії, керуючись типовими принципами, як при опіках. Специфічне фармакологічне лікування відсутнє, а застосування кортикостероїдів, плазмаферезу, внутрішньовенних імуноглобулінів або імуносупресивних препаратів залишається спірним [96]. Останнім часом повідомляється про анти-ФНП- α терапію інфліксімабом, як альтернативну терапію ТЕН [97].

Гіперчутливості до НППЗ у дітей

Реакції гіперчутливості до НППЗ у дітей, про які повідомляється, не так часто, як у дорослих, займають друге місце за самооцінкою і входять до трійки препаратів, що найбільш часто викликають побічні реакції у педіатричних пацієнтів [98]. За даними, поширеність гіперчутливості до НППЗ серед здорових дітей становить близько 0,3 % [5, 8], і поширеність АСК-чутливості у дітей-астматиків становить близько 5 % за оцінкою провокаційними тестами [8]. Всі прояви гіперчутливості до НППЗ, описані в зрілому віці, спостерігаються у дітей. Поява ізольованого періорбітального набряку Квінке особливо часто зустрічається серед школярів, підлітків і молодих людей [99]. Це, здається, пов'язано з атопією в цих групах населення [71].

Діагностика

Необхідність чіткого діагнозу гіперчутливості до НППЗ у дітей особливо важлива, оскільки більшість нових специфічних інгібіторів ЦОГ-2 зазвичай використовуються в якості альтернативи у дорослих з перехресно-реактивним типом гіперчутливості до НППЗ, і не схвалені для застосування в педіатрії та не мають рідкі лікарські форми [99]. Досліджень їх переносимості та безпеки у дітей дуже мало, і слід рекомендувати проведення таких досліджень надалі.

Поетапний підхід до діагностики гіперчутливості до НППЗ

Оскільки кілька різних механізмів (імунологічні та неімунологічні) можуть відповідати за розвиток гіперчутливості до НППЗ, на даному етапі знань не представляється можливим запропонувати простий і універсальний алгоритм для ідентифікації та підтвердження причинного препарату. Проте, спрощений поетапний підхід до діагностики гіперчутливості до НППЗ включає клінічні ознаки, лабораторні тестування та/або провокаційні проби з підозрюваним та альтернативним препаратами (рис. 3.1).

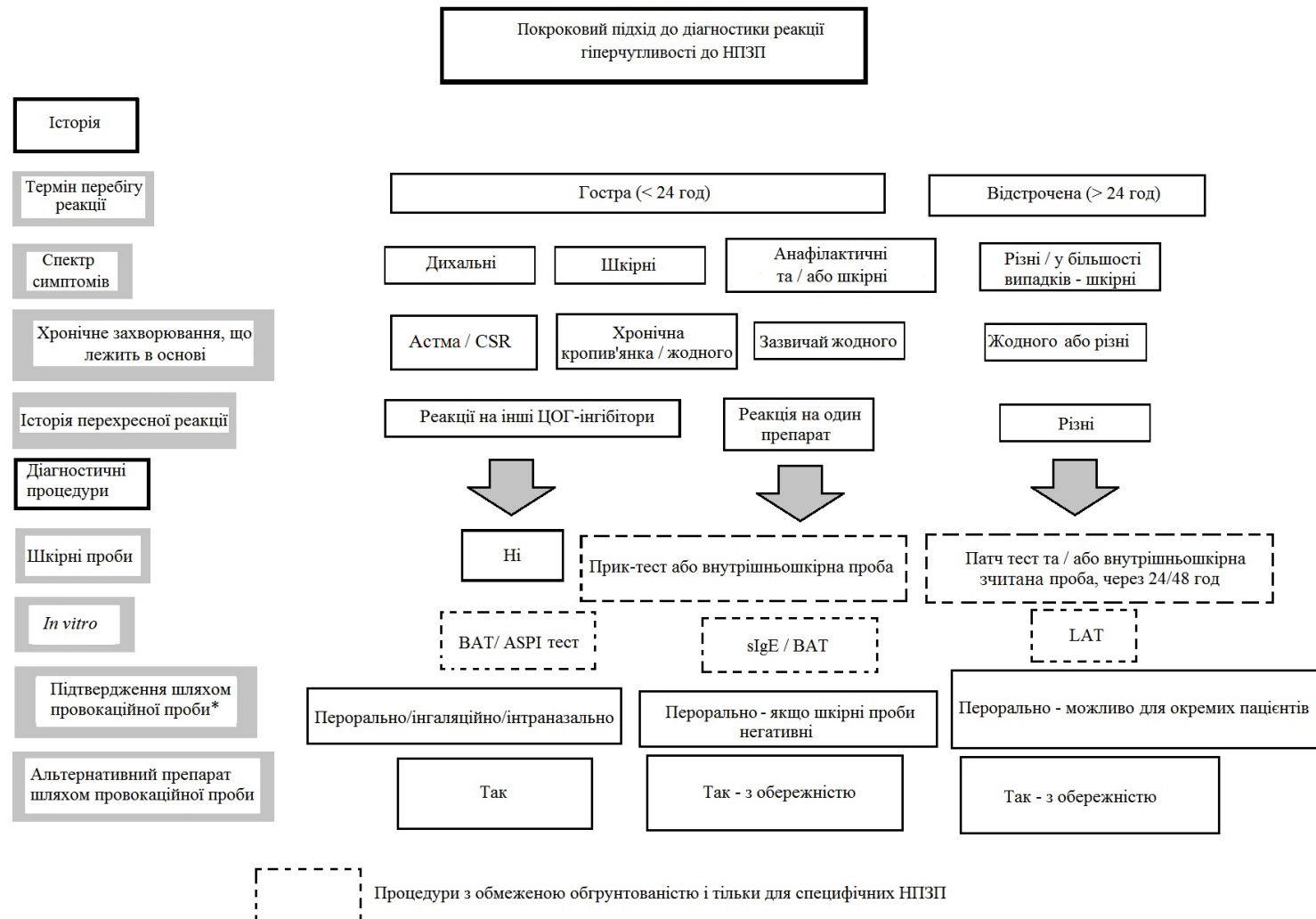


Рисунок 3.1. Поетапний підхід до діагностики гіперчутливості до НПЗП (CRS - хронічний риносинусит; SPT – шкірний тест уколком; IDT - внутрішньошкірні тести; LAT - тести активації лімфоцитів; BAT - базofilні тести активацій; ASPI Test – тест АСК-чутливості).

У пацієнтів з історією виникнення тяжких системних реакцій провокаційні тести з причинним препаратом протипоказані.

У пацієнтів з відомою історією гіперчутливості до НППЗ ретельний аналіз має починатися з вивчення клінічної картини несприятливих симптомів і термінів розвитку реакції. Повинні бути також проаналізовані історія перехресних реакцій або переносимості інших НППЗ і наявність супутніх хронічних захворювань.

Рішення про здійснення діагностичних процедур (шкірні проби, лабораторні тестування та / або провокаційні проби з підозрюваним / альтернативним препаратом) повинні бути засновані на результатах клінічної оцінки і залежатиме від підозрюваних типів гіперчутливості. Відсутність стандартизації та обмежена доступність контрольованих досліджень не дозволяє рекомендувати конкретні шкірні проби або лабораторні тестування. Група EAACI / GA2LEN підкреслює необхідність мати точний діагноз перед проведенням провокаційного тесту. Позитивний діагноз гіперчутливості до НППЗ має супроводжуватися пропозицією пацієнту альтернативного препарату, та толерантність до альтернативних сполук повинна бути підтверджена пероральним провокаційним тестом. Зрештою, діагностичні зусилля повинні призвести до забезпечення пацієнта письмовою інформацією, яка повинна включати список заборонених та альтернативних препаратів. Основні рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з історією реакції гіперчутливості на НППЗ, перераховані в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. Рекомендації EAACI / ENDA і GA2LEN / HANNA для діагностики та лікування підвищеної чутливості до НППЗ

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Діагностика та лікування повинні змінюватися в залежності від підтверджених або підозрюваних механізмів реакції 2. Шкірні тести (прик-тест / інтрадермальний тест) та in vitro-тестування мають бути обмежені підозрюваними IgE-опосередкованими реакціями (не-перехресно-реактивними) 3. У випадку необхідності діагноз повинен бути підтверджений провокаційною пробою з підозрюваним препаратом 4. Безпека альтернативного препарату повинна бути підтверджена пероральним провокаційним тестом 5. Заходи уникнення повинні завжди слідувати за діагнозом 6. Ведення пацієнта повинне супроводжуватися письмовою інформацією пацієнту щодо альтернативного НППЗ |
|--|

В останній час опублікована оновлена позиція EAACI щодо гіперчутливості до НППЗ [Kowalski M.L., Asero L., Bavbek S., Blanca M., Blanka-Lopez N., Bochenek G., Brokow K., Campo P., Celik G., Cernadas J., Cortellini G., Gomes E., Nizankowska-Mogilnicka E., Romano A., Szczeklik A., Testi S., Torres M.J., Wohrl S., Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 12-19-1232]. Ця робота має за мету подальшу

уніфікацію класифікації та номенклатури, використовуючи доказову платформу, там де це можливо, або консенсусу вчених, та де доказової бази бракує.

Нижче коротко наведемо дані, які суттєво відрізняються від попередніх, або є уточненими та узгодженими.

Реакції гіперчутливості до НППЗ відносяться до типу В-побічних реакцій за визначенням ВООЗ. Згідно ревізованої номенклатури ЕААСІ / WAO, реакції гіперчутливості до НППЗ поділяються на алергічні (імунологічно опосередковані) та неалергічні. Відповідно, рекомендується уникати термінів, що раніше використовувались для неалергічних (неімунологічно опосередкованих) реакцій на НППЗ – нетолерантність, псевдоалергія, ідіосинкразія. На ґрунті того, що не тільки АСК, але й інші НППЗ викликають реакції гіперчутливості, рекомендується використовувати термін – гіперчутливість до НППЗ.

Наведено сучасне групування НППЗ за хімічною структурою, що важливо з огляду на те, що окремі пацієнти, які мають гіперчутливість до одного НППЗ, можуть добре переносити препарати, що належать до іншої групи (табл. 3.4).

Таблиця 3.4. Класифікація НППЗ у відповідності до хімічної структури

Хімічна група	Препарат
Похідні саліцилової кислоти	Аспірин (ацетилсаліцилова кислота) Саліцилат натрію Сальсалат Діфлунізал Сульфасалазін
Пара-амінофенол	Ацетамінофен (парацетамол)
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен Напроксен Фенопрофен Флурбіпрофен Кетопрофен Оксапрозін
Похідні оцтової кислоти	Диклофенак Етодолак Кеторолак Індометацин Суліндак Толметін Набуметон
Похідні енолової кислоти	Піразолони: фенілбутазон діпірон Оксиками: піроксикам мелоксикам

Хімічна група	Препарат
	теноксикам лорноксикам
Похідні фенамінової кислоти (феномати)	Мефенамінова кислота Меклофенамова кислота Флуфенамова кислота Толфенамова кислота
Селективні інгібітори ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб (видалений з ринку) Вальдекоксиб (видалений з ринку)

Оновлені визначення типів гіперчутливості до НППЗ, які не мають принципових відмінностей за винятком номенклатури, наведені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5. Нова класифікація реакцій гіперчутливості до НППЗ

Тип реакції	Клінічні прояви	Час розвитку реакції	Супутні захворювання	Перехресна реактивність	Передбачуваний механізм	
НППЗ-загострювані респіраторні захворювання (NERD)	Бронхіальна обструкція, диспное та / або закладеність носа / ринорея	Гостра (зазвичай негайно або до кількох годин після впливу)	Астма / риносинусит	Перехресно-реактивна	Неалергічний	Інгібування ЦОГ-1
НППЗ-загострювані шкірні захворювання (NECD)	Пухир та / або ангіонабряк		Хронічна кропив'янка		Інгібування ЦОГ-1	
НППЗ-індукована кропив'янка / ангіонабряк (NIUA)	Пухир та / або ангіонабряк		Супутні хронічні захворювання відсутні		Невідомий, можливо інгібування ЦОГ-1	
Одним-НППЗ-індукована кропив'янка / ангіонабряк або анафілаксія (SNIUAA)	Пухир / ангіонабряк / анафілаксія	Відстрочений розвиток реакції (зазвичай більше 24 годин після впливу)	Супутні хронічні захворювання відсутні	Не перехресно-реактивна	Алергічний	IgE-опосередкований
Одним-НППЗ-індуковані уповільнені реакції (SNIDR)	Численні симптоми ураження різних органів (такі як фіксована медикаментозна висипка, ТЕН / ССД, нефрит)		Супутні хронічні захворювання відсутні		Опосередкований Т-клітинами	

Таблиця 3.6. Діагностичні процедури при уповільненому типі гіперчутливості до НПЗ

Тип реакції	Патч-тест	Внутрішньошкірний тест з відтермінованим зчитуванням	Оральний провокаційний тест з підозрюваним препаратом	Оральний провокаційний тест з альтернативним препаратом
Фіксована медикаментозна висипка	На пошкодженій та непошкодженій ділянках	Так	Так / Ні	Так
Макулопапулярна висипка	Так	Так	Так	Так
Алергічна фоточутливість	Так (фото-патч-тест)	Ні	Так / Ні	Так / Ні
Контактний дерматит	Так	Ні	Ні	Ні
ГГЕП	Так	Так (виконувати обережно)	Ні	Так
ССД / ТЕН	Так	Так (виконувати обережно)	Ні	Так

В оновленій редакції чітко зазначено, що на теперішній час відсутні універсальні тести *in vitro* для діагностики гіперчутливості до НППЗ. Запропоноване вимірювання специфічного IgE при гіперчутливості до одного єдиного НППЗ, але воно не валідоване.

У пацієнтів з гострими формами реакцій на НППЗ можуть застосовуватися клітинні активаційні тести (тест активації базофілів, тест стимуляції клітин алергеном CAST-ELISE або тест ідентифікації АСК-чутливих пацієнтів ASPITest), у пацієнтів із уповільненими реакціями на НППЗ – лейкотрієновий тест. Жоден з цих тестів не валідований настільки, щоб рекомендувати його для рутинної діагностики НППЗ-гіперчутливості.

Алгоритм діагностики гострих форм гіперчутливості до НППЗ наданий на рисунку 3.2.

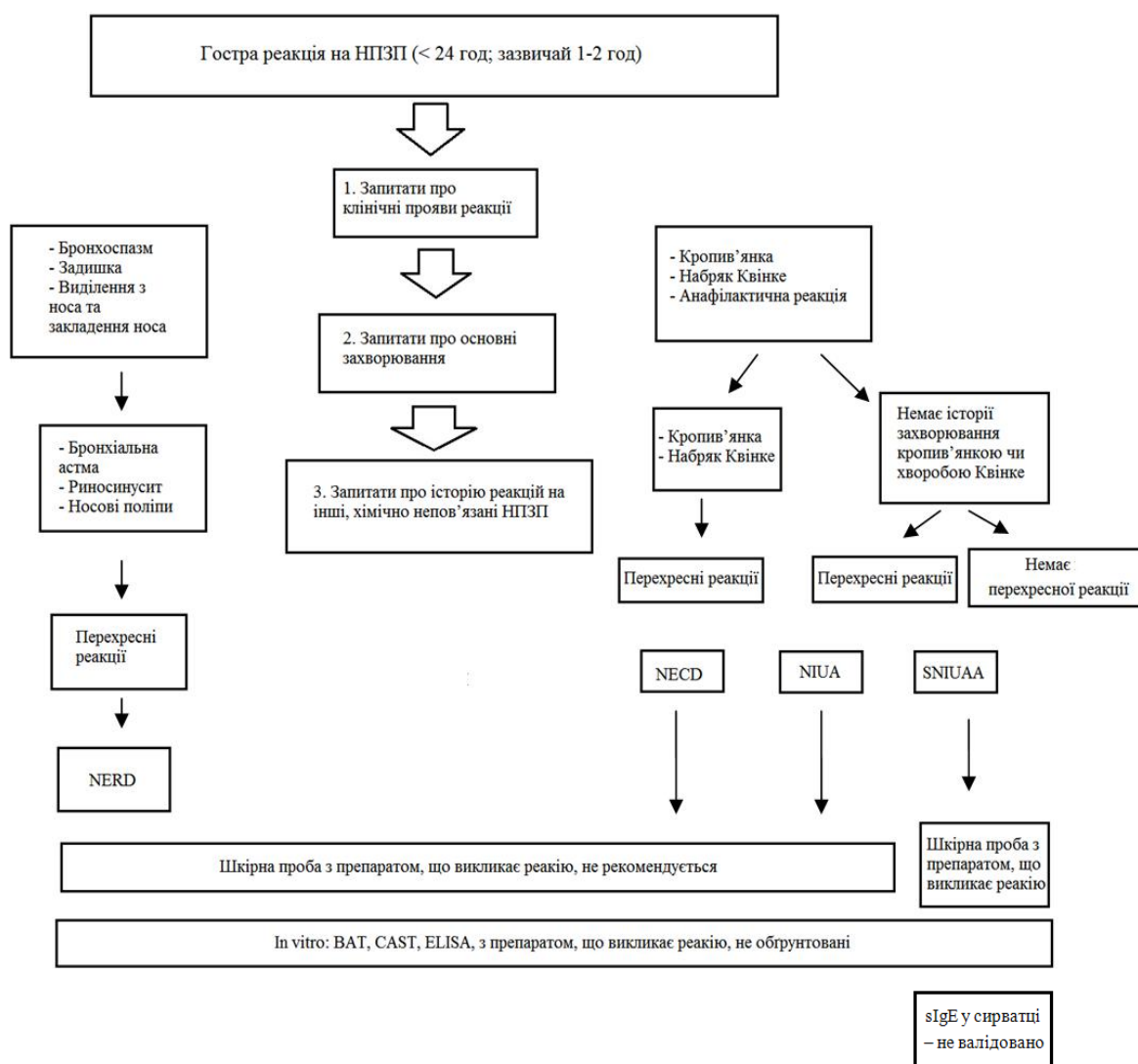


Рисунок 3.2. Алгоритм діагностики гострих форм гіперчутливості до НППЗ. Типи реакцій дивись в таблиці вище.

Провокаційні тести з НППЗ залишаються «золотим стандартом» при діагностиці гіперчутливості до НППЗ та підтвердженні безпеки застосування альтернативного препарату. Алгоритм застосування цих проб наведений на рисунку 3.3.

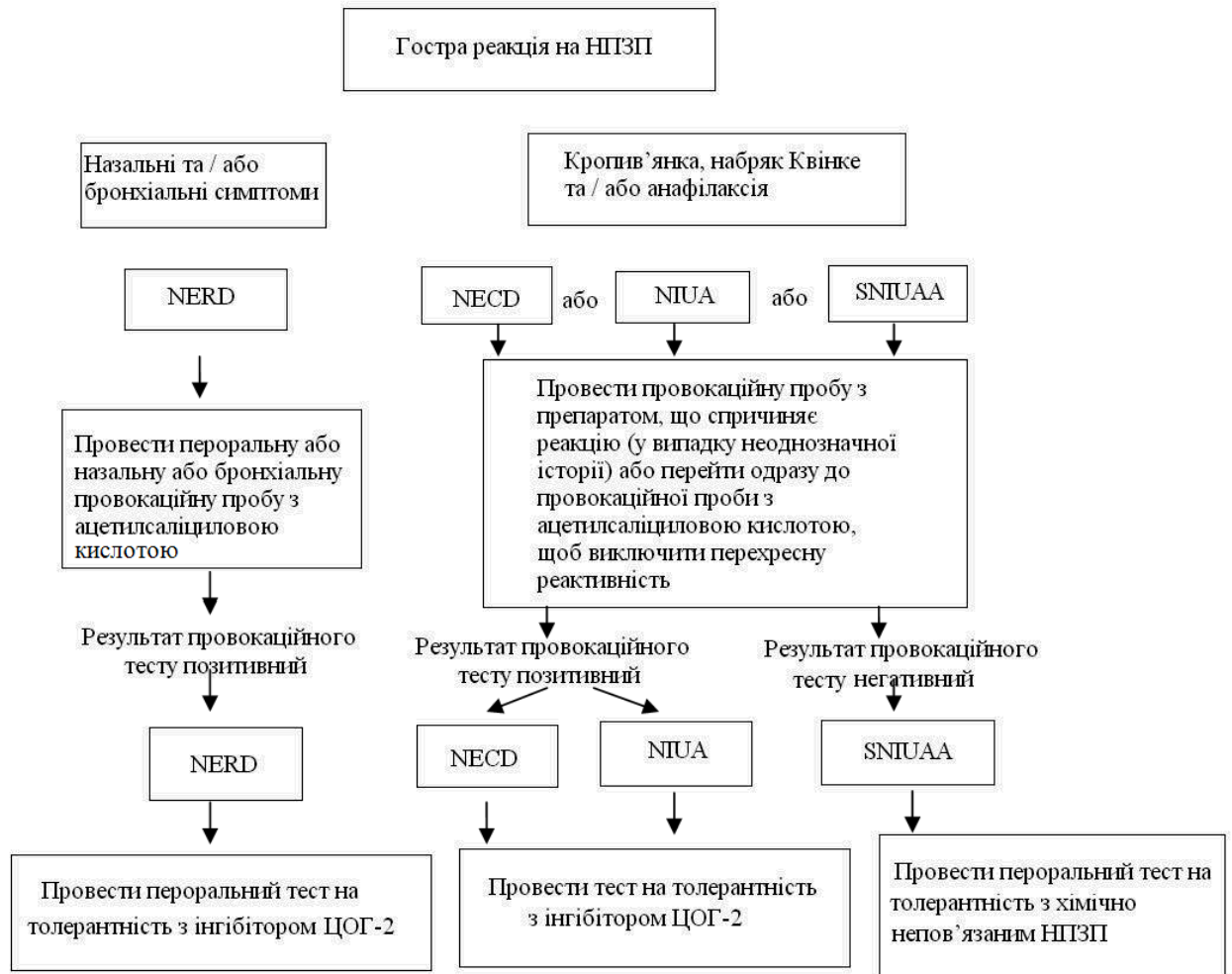


Рисунок 3.3. Провокаційні проби у пацієнтів з історією гострих реакцій на НППЗ.

Ведення пацієнтів із гіперчутливістю до НППЗ

- Основні правила ведення пацієнтів із медикаментозною гіперчутливістю застосовуються і для НППЗ гіперчутливості, вони включають негайне припинення підозрюваного препарату та суворе уникання його прийому в майбутньому (рівень рекомендацій D).
- Всі пацієнти із підтвердженим діагнозом НППЗ-гіперчутливості мають бути забезпечені інформацією про потенційні перехресно-реагуючі препарати, а також переліком альтернативних НППЗ (рівень рекомендацій D).
- Рекомендується підтвердити безпечність альтернативних препаратів провокаційним тестом (рівень рекомендацій D).

- Особливості ведення пацієнтів існують тільки для перехресно-реактивної медикаментозної десенсибілізації (зазвичай, АСК), яка може проводитися, якщо діагностований специфічний тип НППЗ гіперчутливості (рівень рекомендацій С).
- Супутні хронічні захворювання (такі як астма або хронічна кропив'янка) мають лікуватися у відповідності до загальних керівництв (рівень рекомендацій С).

Розділ 4. Зниження ризику анафілаксії під час анестезії: керівні принципи

Даний розділ відображає оновлений консенсус експертів у царині негайної реакції гіперчутливості, що відбувається під час анестезії. Вони забезпечують ряд правомірних, широко поширених, ефективних та легко засвоєваних керівних принципів, розроблених на основі сучасних знань, досліджень і досвіду. Рекомендації засновані на здобутках міжнародних наукових досліджень і були впроваджені у Франції під егідою Французького товариства анестезіології та інтенсивної терапії (Societe Francaise d'Anesthesie ET DE Реанімація [SFAR]) та Французького товариства алергологів (Societe Francaise d'Allergologie [SFA]). Керівні принципи були схвалені членами Європейської мережі з медикаментозної алергії. У даній публікації представлені найбільш актуальні клінічні висновки цих керівних принципів [Mertes P.M., Malinovsky J.M., Jouffroy L., the Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W., Terreehorst I., Brockow K., Demoly P., for ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice // J Investig Allergol Clin Immunol – 2011. – Vol. 21(6). – P. 442-453].

Ці керівні принципи є скороченим варіантом настанови з клінічної практики для зниження ризику анафілаксії під час анестезії, останнім часом розроблених і впроваджених у Франції під егідою Французького товариства анестезіології та інтенсивної терапії, Societe Francaise d'Anesthesie ET DE (SFAR), Французького товариства алергологів, Societe Francaise d'Allergologie (SFA) [1-3]. Керівні принципи репрезентують одноставну думку експертів з різних дисциплін, включаючи анестезіологів, фахівців з алергії, біологів і фізіологів, і засновані на здобутках міжнародних наукових досліджень. Вони забезпечують ряд правомірних, широко поширених, ефективних та легко засвоєваних керівних принципів, розроблених на основі сучасних знань, досліджень і досвіду.

Для досягнення цієї мети експертам слід було відповісти на низку задалегідь встановлених запитань. Учасники використовували науково обґрунтовані критерії для визначення і оцінки наукових публікацій, що індексуються в MEDLINE, Pascal і Excerpta Medica. Всі експерти застосовували інструменти та принципи доказової медицини, що стосуються рівня доказовості і класи рекомендацій, запропоновані системою GRADE і затверджені настановами та посиланнями комітету SFAR (табл. 4.1) [4-6]. Експерти надали аналіз широкої бази літератури на підтримку рекомендацій. Рівень впевненості в області периопераційної реакції гіперчутливості обмежений, тому що провокаційні тести, які виступають «золотим стандартом» в діагностиці медикаментозної алергії (МА), є протипоказаними з багатьма анестетиками, наприклад, міорелаксантами.

Таблиця 4.1. Рівні доказовості досліджень і класи рекомендацій

Рівень I Високий рівень доказовості

- Рандомізовані контрольовані випробування.
- Мета-аналіз.

Рівень II Низький рівень доказовості

- Дослідження типу «все або нічого».
- Перевірка діагностичного тестування.
- Проспективні групові дослідження, паралельні дослідження (сліпі дослідження; несліпі проспективні дослідження), дослідження «випадок-контроль».

Рівень III Дуже низький рівень доказовості

- Інші типи досліджень.

Клас 1 Вагомі докази (майбутні дослідження навряд чи вплинуть на впевненість під час оцінки ризику або впливу):

- Відповідність між мета-аналізами.
- Принаймні 1 передове дослідження, в якому результати не суперечать іншим передовим дослідженням або дослідженням нижчого рівня.
- Принаймні два дослідження низького рівня доказовості, в яких не існує протиріччя і які демонструють відносний ризик > 2 або $< 0,5$ у всіх таких дослідженнях.

Клас 2 Помірна доказовість (є ймовірність, що майбутні дослідження змінять очікувані впливи і ризики або вплинуть на оцінку передбачених впливів і ризиків):

- Два або більше несуперечливих досліджень низького рівня доказовості з відносним ризиком > 2 або $< 0,5$ у всіх або всі, крім одного дослідження.

Клас 3 Слабка доказовість (є ймовірність, що майбутні дослідження змінять очікувані впливи і ризики або вплинуть на оцінку передбачених впливів і ризиків):

- Кілька досліджень низького рівня, в яких може виникнути ряд протиріч, і немає чіткої позиції по відношенню до гіпотези.

Клас 4 Дуже слабка доказовість (всі оцінки впливу або ризиків лікувального або профілактичного втручання є невизначеними):

- Передові суперечливі дослідження.
- Тільки дослідження дуже низького рівня, незалежно від узгодженості між ними.

У зв'язку з цим велика кількість повідомлень залишається недоведеною, проте ці рекомендації виявилися корисними у повсякденній клінічній практиці. Для підвищення достовірності отриманих результатів ця версія була надана на розгляд 90 експертів (фахівці з дисциплін, пов'язаних з алергією і анестезіологією, інтенсивною терапією, хірургією) для досягнення наукової однозначності, а також для можливих майбутніх наслідків стосовно безпеки, вартості, ефективності, навчання пацієнтів. Дана версія є скороченим варіантом повного тексту французькою мовою [7]. У даній роботі представлені основні витяги з рекомендацій з найбільш актуальними клінічними проявами після

внесення незначних змін, які були запропоновані групою експертів Європейської мережі з медикаментозної алергії (ENDA) і Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI), а також робочими групами з медикаментозної алергії [8, 9].

1. Наскільки реальним є ризик алергічної реакції гіперчутливості при анестезії? Класифікація, захворюваність, клінічні аспекти (короткочасні і довготривалі), смертність і речовини, що спричиняють реакцію.

1.1. Близько 60-70 % випадків негайної реакції гіперчутливості, які відбуваються під час анестезії, є IgE-опосередкованими (алергічні реакції гіперчутливості негайного типу) (*клас рекомендації 2*).

1.2. Більше 7000 випадків негайних IgE-залежних реакцій гіперчутливості до препаратів, що використовуються при анестезії, були зафіксовані за останні 25 років (*клас рекомендації 2*).

1.3. Більшість випадків у Франції, Австралії, Новій Зеландії, і, зовсім недавно, у Скандинавії відображені у світовій медичній літературі завдяки системі діагностики та звітності, встановленій цими країнами, а також завдяки комунікації в рамках міжнародного медичного співтовариства.

1.4. Необхідний системний підхід до дослідження та звітності щодо реакції гіперчутливості до фармацевтичних препаратів і речовин. Слід встановити пункти реєстрації та спеціалізовані мережі консультування.

1.5. Смертність, пов'язана з реакцією гіперчутливості негайного типу під час анестезії варіює від 3 до 9 %, залежно від країни. Найважча захворюваність спостерігається у пацієнтів, які страждають від гіпоксичних травм мозку.

1.6. Захворюваність негайної алергічної реакції гіперчутливості при анестезії варіює в різних країнах від 1/10 000 до 1/20 000 (*клас рекомендації 2*). У 1996 році, коли загальну і місцеву анестезію (а також препарати, що використовуються) розглядали разом, захворюваність у Франції була 1/13 000. Частота анафілаксії, пов'язаної з використанням міорелаксантів, також варіює від країни до країни, наприклад, 1/5500 у Франції та 1/5200 в Норвегії (*клас рекомендації 2*).

1.7. Речовини, які спричиняють негайну алергічну реакцію під час анестезії, були визнані у франко- та англійській літературі, присвяченій анафілаксії з 1980 року. НМБ спричиняють 63 % реакцій, латекс – 14 %, снодійні – 7 %, антибіотики – 6 %, плазмозамінники – 3 % і морфіноподібні речовини – 2 % (*клас рекомендації 2*). Частота реакцій на латекс знижується, завдяки ефективним заходам уникнення. Алергічні реакції на місцеві анестетики є дуже рідкісними, особливо якщо врахувати, наскільки часто вони використовуються.

Дані про анафілактичні реакції на галогеновані анестетики не були опубліковані. Інші речовини, які можуть призвести до негайної алергії під час анестезії включають аprotинін, хлоргексидин, папаїн, гепарин, патентований або метиленовий синій, і НППЗ.

1.8. Всі релаксанти можуть викликати негайні реакції гіперчутливості, навіть при першому впливі, і найбільш часто залученим є суксаметоній (*клас рекомендації 2*). Частою є перехресна чутливість між різними релаксантами.

1.9. Описані чотири класи негайного клінічного прояву (табл. 4.2), залежно від тяжкості реакції.

1.10. Клінічні прояви є часто більш інтенсивними і тривалими у разі негайної алергічної реакції гіперчутливості, ніж при безпосередній неалергічній реакції гіперчутливості (клас рекомендації 2). Відсутність шкірних симптомів не виключає діагноз анафілаксії (клас рекомендації 2). Симптоми реакції на анестетики з'являються відразу ж після ін'єкції для анестезії, проте, якщо вони з'являються пізніше (до 1 години і більше), то вони, ймовірно, спричинені латексом або барвниками.

1.11. Речовини, які спричиняють анафілактичний шок у дітей, є аналогічними до тих препаратів, які використовуються для дорослих, хоча латекс є найбільш поширеним алергеном у дітей, особливо тих, хто часто переносить операції (наприклад, у пацієнтів зі *spina bifida*). Для запобігання сенсibilізації латексом необхідно дотримуватися первинної стратегії уникнення (клас рекомендації 1).

1.12. Реакції уповільненої гіперчутливості, викликані анестетиками, зустрічаються рідше. Вони пов'язані в основному з місцевими анестетиками (клас рекомендації 2), гепарином, антибіотиками, антисептиками, і такими речовинами, як йодовмісні РКЗ (клас рекомендації 2).

Таблиця 4.2. Класи тяжкості для кількісного визначення негайної реакції гіперчутливості

Клас	Симптоми
I	Шкірні симптоми: генералізована еритема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк
II	Помітні симптоми, які не загрожують життю Шкірні симптоми, гіпотензія, тахікардія. Порушення дихання: кашель, утруднене вдихання
III	Симптоми, що загрожують життю: непритомність, тахікардія або брадикардія, аритмія, бронхоспазм
IV	Зупинка серця та / або дихання

2. Механізми чутливості та гіперчутливості, пов'язані з анестезією

2.1. Негайні реакції гіперчутливості у пацієнтів з алергією є специфічною імунною відповіддю на алерген. Це впливає з розпізнавання алергену ефекторами імунної системи пацієнта. Антигенний профіль визначить алергічну відповідь ефектора (CD4 лімфоцити, Т-хелпери 1 чи 2 типів, CD8 цитотоксичні лімфоцити, В-клітини, що продукують IgE). Толерантність є наслідком диференціювання лімфоцитів у Т-регуляторні лімфоцити (клас рекомендації 2).

2.2. Негайна алергічна гіперчутливість ініціюється активацією Th2 лімфоцитів, що призводить до сенсibilізації. Ця реакція пов'язана з продукуванням IgE. На сьогоднішній день ідентифікована незначна кількість медикаментозних антигенів.

2.3. Сповільнена алергічна гіперчутливість пов'язана з активацією лімфоцитів, переважно Тх1 лімфоцитів, які виробляють інтерферон γ . Ця активація являє собою початок цитотоксичного процесу (*клас рекомендації 2*).

2.4. В ЛЗ частина молекули, відома як епітоп, відповідає за алергічну реакцію. Нативна молекула або її метаболіти можуть діяти в якості гаптена і зв'язуються з білком. Частина цього комплексу зв'язується з молекулою головного комплексу гістосумісності при процесінгу в антигенпрезентуючий. Таким чином, сформована комбінація специфічним способом розпізнається і викликає алергічну реакцію (*клас рекомендації 2*). Інший механізм сенсibiliзації, фармакологічна взаємодія з імунними рецепторами, є унікальною і специфічною для МА, включаючи в себе не-ковалентне зв'язування гаптена з головним комплексом гістосумісності молекул із Т-клітинним рецептором, не проходячи процесінгу в антигенпрезентуючій клітині (*клас рекомендації 3*).

2.5. Механізми, що призводять до клінічних проявів гіперчутливості негайного типу.

2.5.1. Негайні алергічні реакції гіперчутливості відбуваються внаслідок активації тучних клітин і базофілів алергеном, розпізнаним через IgE, прикріплений до поверхні цих клітин (*клас рекомендації 2*). Медіатори, що вивільняються, включають гістамін, триптазу та інші преформовані медіатори в гранулах, ліпідні метаболіти АК і цитокіни, такі як ФНП. Ці зміни викликають підвищення проникності капілярів (кропив'янка, набряк), розширення судин, бронхоспазм, артеріальну гіпотензію з тахікардією, а також інші ознаки і симптоми, які спостерігаються при анафілаксії (*клас рекомендації 1*).

2.5.2. Реакції гіперчутливості негайного неалергічного типу (раніше – анафілактоїдна гіперчутливість) мають тенденцію викликати менш агресивні прояви, ніж ті, що пов'язані з негайною алергічною реакцією. Вони виникають в результаті активації базофілів і тучних клітин стимулом, який не залежить від специфічного IgE.

2.5.3. Перший етап анафілактичного шоку відповідає гіперкінетичному шоку з тахікардією, із зникненням системного судинного опору і периферичною вазодилатацією артеріол, що призводить до зменшення венозного відтоку і зниження серцевого викиду. Цей етап змінюється або гіпотензивним, або гіповолемічним шоком, який розвивається після міжкапілярної екстравазації плазми. Вплив метаболітів АК шляхом їхньої дії на гладкі судинні м'язи і тромбоцити посилює порушення кровообігу (*клас рекомендації 2*). Затримки в лікуванні або неправильне ведення пацієнта може призвести до гіпоксії тканин, що веде до синдрому поліорганної недостатності, кульмінація якого – незворотний шок.

2.5.4. Попереднє довгострокове введення бета-блокаторів може знизити ефективність лікування (*клас рекомендації 2*).

3. Діагностичні процедури при негайній реакції гіперчутливості

3.1. Пацієнти з реакцією гіперчутливості негайного типу під час анестезії повинні бути одразу оглянуті. Наступні дії повинні включати визначення типу реакції (IgE-залежна чи ні) і агенту. За необхідності, слід дослідити перехресну чутливість.

3.2. Обов'язки анестезіолога / реаніматолога включають наступне:

3.2.1. Переконатися, що здійснюється сумісне дослідження спеціалістами у сфері анестезії та алергії.

3.2.2. Інформувати пацієнта про природу реакції при анестезії і абсолютну необхідність проходження обстеження у алергологічних центрах. Копія звіту проведення анестезії повинна бути надана разом з картою алергії.

3.2.3. Повідомити про НМР до регіонального центру фармаконагляду, (якщо запідозрено препарат) або до відповідного органу контролю за матеріалами (якщо запідозрено латекс).

3.3. Відразу після реакції гіперчутливості до анестетика слід запропонувати біологічні дослідження, які сприятимуть діагностиці.

3.3.1. Ймовірність того, що симптоми пов'язані з негайною реакцією гіперчутливості, збільшується за умов присутності підвищених рівнів маркерів, таких як сироваткова триптаза та плазмовий гістамін (*клас рекомендації 1*). Нормальний рівень не обов'язково виключає діагноз (*клас рекомендації 3*).

3.3.2. Рівні сироваткової триптази.

3.3.2.1. Збільшення концентрації сироваткової триптази (> 25 мкг/л) припускає IgE-опосередкований механізм (*клас рекомендації 2*). У разі реакції з боку слизових оболонок (ступінь 1), концентрації часто є нормальними і, як правило, лише злегка підвищеними, якщо системні реакції є помірними (клас 2).

3.3.2.2. Оптимальний час для відбору проб: 15-60 хвилин для 1 і 2 класів, і від 30 хвилин до 2 годин для класів 3 і 4. Результати залишаються позитивними протягом більше ніж 6 годин у важких випадках (*клас рекомендації 3*).

3.3.2.3. Внаслідок широкого діапазону нормальних базальних значень серед людей, необхідно взяти пробу після повного завершення реакції, для того щоб проінтерпретувати невеликі збільшення.

3.3.2.4. Збільшення концентрації базальної триптази, не пов'язаної з частотою алергії, може спостерігатися у пацієнтів з системним мастоцитозом, синдромом активації тучних клітин або гематологічними захворюваннями (*клас рекомендації 2*).

3.3.3. Плазмовий рівень гістаміну.

3.3.3.1. Наявні дані показують, що підвищення концентрації гістаміну без підйому триптази в плазмі крові може бути пов'язане з негайними алергічними або неалергічними реакціями гіперчутливості, активованими виключно базофілами.

3.3.3.2. Пік гістаміну спостерігається в перші п'ять хвилин після реакції, тяжкість яких збільшується у міру підвищення піку гістаміну. Період напіввиведення становить 15-20 хвилин.

3.3.3.3. Концентрація в плазмі крові гістаміну, якщо такий є, повинна бути виміряна за першої ж можливості після початку реакції, особливо коли реакція слабка (хоча подібне оцінювання реакції є недоступним в деяких країнах). Для ізольованих шкірно-слизових (клас 1) реакцій, в ідеалі, затримка повинна бути менше 15 хвилин після реакції, для реакції 2 класу – протягом 30 хвилин, а для більш важких реакцій – протягом 2 годин.

3.3.3.4. Спонтанний лізис або лізис, спровокований базофілами в пробовідбірній пробірці, призводить до хибнопозитивних показань. Збільшення вмісту може бути вимірним, навіть коли кров зберігалася протягом ночі при 4°C і протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після центрифугування плазма повинна бути аспірована з обережністю, для того щоб уникнути аспірування базофілів (*клас рекомендації 2*) і потім має бути заморожена при температурі -20°C.

3.3.3.5. Вимірювання плазмового гістаміну не слід проводити в клінічних ситуаціях, пов'язаних з помилковими позитивними показаннями, наприклад, жінки більше ніж 6 місяців вагітності (у зв'язку з плацентарним синтезом діаміноксидази) і пацієнти з реакцією на гепарин (збільшення діаміноксидази прямо пропорційне дозі гепарину, що вводиться).

3.3.3.6. Діагностична точність цих аналізів збільшується, коли вимірювання гістаміну і триптази проводяться разом.

3.3.4. Вміст ЛТ в сечі. Хоча це вимірювання є доступним, його доцільність для реакцій при анестезії досі не визначена.

3.3.5. IgE вимірювання.

3.3.5.1. Вимірювання загального IgE не має діагностичного значення.

3.3.5.2. Пошуки специфічного IgE в сироватці крові в основному застосовуються для іонів четвертинного амонію (відображають IgE до міорелаксантів, тіопенталу), а також специфічного IgE до латексу, лактамів і хлоргексидину. Це є корисним для дослідження цих медикаментозно-специфічних IgE під час вивчення негайної реакції гіперчутливості або коли виникає ускладнення в інтерпретації негативного шкірного тесту з клінічними симптомами негайної реакції гіперчутливості (*клас рекомендації 2*).

3.3.5.3. Можливим є дослідження специфічних IgE до іонів четвертинного амонію, коли негайна реакція гіперчутливості згасає – дослідження негайно на початку шоку або відразу після індукції, коли запідозрений НМБ – або під час оцінки спеціалістом з алергії / анестезіологом в іншому місці. Цей тест не є заміною шкірного тестування. Наявність специфічного IgE до іонів четвертинного амонію може бути виявлена через кілька років після негайної реакції гіперчутливості до НМБ (*клас рекомендації 1*).

3.3.5.4. Повинні бути використані найбільш чутливі методи, в даний час такими є специфічний анти-четвертинний тест (SAQ) або Р-амінофеніл фосфорил-холін радіоімуноаналіз (РАРРС – RIA) (*клас рекомендації 2*). Якщо результат позитивний, слід провести тест специфічного інгібування з НМБ, що використовується під час анестезії. Результати діагностики ImmunoCAP C260 (специфічні анти-четвертинні сполуки амонію IgE) наближені до результатів SAQ, РАРРС – RIA і RIA.

3.3.5.5. IgE до іонів четвертинного амонію був також виявлений у 3-10 % пацієнтів контрольної групи / пацієнтів без попередніх реакцій, тим самим обмежуючи специфічність. З іншого боку, виявилось, що у 65-88 % пацієнтів з реакцією гіперчутливості були ці антитіла. Оскільки провокація з релаксантами є неможливою, виявлення специфічних IgE залишається дуже корисним для діагностики.

3.3.5.6. Методи пошуку і вимірювання латекс-специфічного IgE є надзвичайно чутливими (*клас рекомендації 2*). Помилкові позитивні показники можуть бути записані і вимагають подальших досліджень (тобто вимірювання IgE до рекомбінантного алергену).

3.3.5.7. В даний час доступні вимірювання антибіотик-специфічних IgE обмежені такими антибіотиками як пеніцилін G і V, амоксицилін, ампіцилін і цефаклор. Вони зазвичай не досліджувалися. Враховуючи низьку чутливість цих тестів, алерголог, відповідальний у конкретному випадку, може вимагати проведення і здійснювати інтерпретацію цих тестів, які можуть допомогти в визначенні алергії до медикаменту. Особливо коли шкірні проби негативні, а клінічні симптоми та ознаки вказують на гіперчутливість негайного типу до цих препаратів (*клас рекомендації 2*).

Коментар робочої групи: У теперішній час в Україні є можливість вимірювань стандартизованим імунохемолумінесцентним методом специфічних IgE до амоксициллолу, ампіциллолу, цефаклору, пеніциліну G та V, АКТГ, хлоргексидину, хімопапаїну, желатину, інсуліну бичачому, свинячому, людському, фалкодину, суксаметоніуму (сукцинілхоміну), правцевого анатоксину, морфіну, латексу.

3.3.6. Процедури відбору проб.

3.3.6.1. У практиці Французького товариства анестезіології та інтенсивної терапії, Societe Francaise d'Anesthesie ET DE (SFAR) і Французького товариства алергологів, Societe Francaise d'Allergologie (SFA) для аналізу на гістамін необхідно 5 мл крові в пробірці, що містить ЕДТК, а для аналізу триптази необхідна суха пробірка або пробірка з ЕДТК. Пробірка з ЕДТК для аналізу триптази також може бути використана для аналізу на гістамін. IgE визначення вимагає 7 мл крові у сухій пробірці. Пробірка повинна бути відправлена в місцеву лабораторію протягом 2 годин. Якщо це неможливо, позитивні значення можуть бути виміряні в зразках, що зберігалися в холодильнику при температурі 4°C протягом 12 годин. Після центрифугування плазма і сироватка повинні бути заморожені при -20°C в декількох аліквотах. Плазма повинна бути зібрана поверх лейкоцитів без включень цього клітинного шару (*клас рекомендації 2*).

3.3.6.2. Якщо реакція важка, кров має бути взята для аналізу триптази навіть за межами оптимального терміну (позитивний результат для триптази може залишатися більше 6 годин) (*клас рекомендації 2*).

3.3.6.3. У разі реакції після ін'єкції НМБ можна виміряти IgE до четвертинних амонієвих іонів, не очікуючи результатів шкірних проб, однак чутливість у такому випадку буде нижчою (*клас рекомендації 2*).

3.3.6.4. У разі реакції з летальним результатом зразки крові для визначення триптази і специфічного IgE, пов'язаних з передбачуваними алергенами, бажано взяти до відмови від реанімації, а не після смерті (*клас рекомендації 4*). Відбір проб повинен здійснюватися зі стегнової області (*клас рекомендації 3*).

3.3.6.5. Через ризик надзвичайно важкої ситуації, і через те, що низка медіаторів плазми мають короткий термін напіврозпаду, бажано мати в операційній наступні предмети: контейнер пробовідбірних пробірок, протокол відбору проб та файл з відповідними клінічними даними.

3.3.6.6. Зразки для визначення гістаміну, триптази, та IgE (3 проби крові повинні бути зібрані в рекомендовані терміни (табл. 4.3).

3.4. Шкірні проби.

В даний час шкірні проби, включаючи прик-тести (ШПТ) і внутрішньошкірні проби (ВШП), є непрямими засобами для діагностики IgE-залежної алергії. Алерголог, який виконує відповідні тести, повинен бути ознайомлений з методами, які використовуються при МА.

3.4.1. Для відновлення базофілів, опосередуючих алергію, із стовбурових клітин, шкірні проби повинні проводитися через 4-6 тижнів після реакції гіперчутливості (негайного типу) (*клас рекомендації 3*). При необхідності вони можуть бути виконані раніше. Це, однак, збільшує ризик хибнонегативних результатів, у той час як враховуються лише позитивні результати (*клас рекомендації 4*). Рання оцінка не замінює тестів, що виконуються після терміну від 4 до 6 тижнів.

3.4.2. Для визначення етіології реакції, слід виконати наступні умови:

3.4.2.1. Обов'язковим є навчання та регулярне оновлення знань щодо пов'язаної з анестезією алергії для алергологів і анестезіологів, які досліджують та інтерпретують результати.

3.4.2.2. Поставка продукції, необхідної для виконання шкірних проб і складські приміщення у відповідності з найвищими стандартами у фармацевтичній промисловості, а також високими стандартами гігієни і дезінфекції.

3.4.2.3. Приміщення, призначені для швидкої реанімації пацієнтів.

3.4.3. Діагноз негайної реакції гіперчутливості заснований на комбінації клінічних ознак, вимірюванні медіаторів і алергічних шкірних пробах, лабораторних аналізах.

3.4.4. Коли проводяться шкірні проби, вони можуть бути інтерпретовані тільки разом з детальною клінічною інформацією, в тому числі – хронологія подій, які надаються анестезіологом. В ідеалі, ця інформація повинна включати копію запису анестезіолога, запис з післяопераційної палати, і результати аналізів триптази і гістаміну, узятих, коли реакція згасла.

3.4.5. Перед виконанням шкірних проб, слід отримати інформовану згоду пацієнта, а також слід припинити прийом препаратів, які можуть інгібувати реакції шкіри (наприклад, антигістамінні препарати і деякі психотропні препарати) (*клас рекомендації 2*).

Таблиця 4.3. Час відбору проб гістаміну, триптази і специфічного імуноглобуліну Е при реакції на іони четвертинного амонію

Параметр	Тип пробірки	Відбір проб	Відбір проб	Відбір проб
		<30 хв	1-2 год	>24 год
Гістамін	ЕДТК	+	(+)	
Триптаза	ЕДТК / суха	+	+	+
Анти-QA IgE	суха	+	(+)	(+)

Абревіатури:

QA – четвертинний амоній

+ рекомендовано; (+) якщо не зібрано під час реакції

ЕДТК – етилендіамінтетраоцтова кислота

3.4.6. Наступні умови не є протипоказанням до виконання шкірних проб SFAR – SFA: пацієнт молодого віку, лікування з бета-блокаторами (за виключенням бета-лактамів), підтримуюча доза – від середньої до високої або короткострокові високі дози оральних кортикостероїдів та інгібіторів АПФ (клас рекомендації 3).

3.4.7. Рекомендується проведення шкірних тестів для препаратів, перерахованих у записі: латекс та інші ліки або речовини, що вводилися в перианестетичний період. Консультації між алергологами та анестезіологами сприятимуть прийняттю рішення стосовно того, що повинно бути перевірено. У деяких виняткових випадках слід досліджувати невраховані продукти, які, можливо, використовувалися протягом процедури і повинні бути перевірені.

3.4.8. Процедури шкірних проб.

Таблиця 4.4. Концентрації анестетиків та міорелаксантів, які зазвичай нереактивні під час шкірних проб

Доступні агенти	Прик-тести		Інтрадермальні проби		
	мг/мл	Розведення	мг/мл	Розведення	мкг/мл
Атракурій	10	1/10	1	1/1000	10
Цисатракурій	2	Нерозведений	2	1/100	20
Мівакурію хлорид	2	1/10	0,2	1/1000	2
Панкуроній	2	Нерозведений	2	1/10	200
Рокуроній	10	Нерозведений	10	1/200	50
Суксаметоній	50	1/5	10	1/500	100
Векуроній	4	Нерозведений	4	1/10	400
Етомідат	2	Нерозведений	2	1/10	200
Мідазолам	5	Нерозведений	5	1/10	500

Доступні агенти	Прик-тести		Інтрадермальні проби		
	мг/мл	Розведення	мг/мл	Розведе- ння	мкг/мл
Пропофол	10	Нерозведений	10	1/10	1000
Тіопентал	25	Нерозведений	25	1/10	2500
Кетамін	10	1/10	10	1/10	1000
Алфентаніл	0,5	Нерозведений	0,5	1/10	50
Фентаніл	0,05	Нерозведений	0,05	1/10	5
Морфін	10	1/10	1	1/1000	10
Реміфентаніл	0,05	Нерозведений	0,05	1/10	5
Суфентаніл	0,005	Нерозведений	0,005	1/10	0,5
Бупівакаїн	2,5	Нерозведений	2,5	1/10	250
Лідокаїн	10	Нерозведений	10	1/10	1000
Мепівакаїн	10	Нерозведений	10	1/10	1000
Ропівакаїн	2	Нерозведений	2	1/10	200

Таблиця 4.5. Концентрації антисептиків та контрастів, які зазвичай не реактивні під час шкірних проб

Доступні агенти	Прик-тест		Інтрадермальна проба	
	Розведення	мг/мл	Розведення	мкг/мл
Хлоргексидин	Нерозведений	0,5	1/100	5
Повідон-йод	Нерозведений	100	1/10	10000
Патентований синій	Нерозведений	25	1/10	2500
Метиленовий синій	Нерозведений	10	1/100	100

3.4.8.1. Для більшості препаратів шкірні проби (ШПТ і ВШП) є еталонними тестами для діагностики негайної алергічної реакції гіперчутливості (табл. 4.4 і 4.5) (клас рекомендації 1). Коли вони не доступні, повинні проводитися інші алергічні проби (клас рекомендації 2).

3.4.8.2. Рекомендується використовувати ШПТ (клас рекомендації 2) при вивченні анафілаксії, спричиненої латексом.

3.4.8.3. Негайна реакція гіперчутливості до знеболюючих препаратів досліджується з використанням ШПТ і ВШП у промислових розчинах. Вони можуть бути у чистому вигляді або розведеними у фізіологічному розчині або додаванням фенолу.

3.4.8.4. Чутливість при ШПТ нижча, ніж при ВШП (клас рекомендації 4).

3.4.8.5. Результат ШПТ визначає вибір першої концентрації, протестованої з ВШП. Якщо ШПТ є негативним, ВШП починається в розведенні 1/1000 для міорелаксантів і 1/10 000 для морфіну. Якщо ВШП є негативною, використовується наступна концентрація (в 10 разів сильніше) з

20-хвилинним інтервалом між кожним випробуванням. Максимальні концентрації не повинні бути перевищені, для того щоб уникнути помилкових показань, показаних в таблицях 4.4 і 4.5 (клас рекомендації 2). У випадку реакції IV класу, перевіряється підозрюваний препарат, починаючи з концентрації 1/100 вихідного розчину, який використовували для ШПТ.

3.4.8.6. Інтерпретація шкірних проб вимагає верифікації нормальної реактивності шкіри з позитивним контролем (ШПТ з кодеїн фосфатом 9 % або з гістаміном 10 мг/мл) і негативний контроль (ШПТ і ВШП при тому ж обсязі розчинника) (клас рекомендації 2).

3.4.8.7. Позитивні результати шкірних проб з релаксантами є специфічними. Позитивні реакції на шкірну пробу в нормальних контролях в концентраціях, зазначених в таблиці 4.4, є нижчими 5 %, згідно з методом SFAR – SFA.

3.4.8.8. Алерголог визначає місце для виконання шкірних проб (спина, руки або передпліччя), забезпечуючи інтерпретацію результатів, враховується нормальна реактивність шкіри і розмір пухирів після внутрішньошкірної ін'єкції досліджуваної речовини (клас рекомендації 2).

3.4.8.9. Згідно з критеріями SFAR – SFA, позитивний результат ПТ визначається через 20 хвилин, за зовнішнім виглядом пухиря, діаметр якого на 3 мм більше, ніж негативний контроль або діаметр не менше половини діаметра пухиря позитивного контролю (клас рекомендації 2).

3.4.8.10. Необхідно, щоб екстракт ВШП вводився в шкіру в об'ємі від 0,02 до 0,05 мл розведеного розчину для створення пухиря до 4 мм в діаметрі. SFAR – SFA критерій для позитивного результату ВШП – це зовнішній вигляд еритематозного пухиря після 20 хвилин (часто сверблячий), діаметр якого щонайменше вдвічі перевищує діаметр постін'єкційних пухирів (клас рекомендації 2).

3.4.8.11. Обов'язковим є дослідження перехресної чутливості з іншими міорелаксантами у разі позитивного результату ШПТ або ВШП для конкретного нервово-блокуючого агента. Потенційне підвищення чутливості повинно бути досліджено з використанням усіх інших комерційно доступних міорелаксантів, беручи до уваги необхідність запобігання перевищення максимальної рекомендованої концентрації (табл. 4.4) (клас рекомендації 2).

3.4.8.12. Рекомендується досліджувати перехресну чутливість з новими міорелаксантами у разі попередніх анафілактичних реакцій до нервово-м'язового агента під час анестезії, за умови, що це було підтверджено позитивним результатом шкірного тесту (клас рекомендації 3). Максимальна концентрація, яка має бути створена в здорових контролях, не повинна бути перевищена з новим нервово-блокуючим агентом (або будь-яким новим анестетиком, представленим на ринку).

3.4.8.13. У разі алергічної реакції, яка відбувається більш ніж через 24 години після анестезії, рекомендується виконувати патч-тести пізніше, особливо якщо є екзема шкіри і присутні відстрочені шкірні симптоми. Ймовірними алергенами є антибіотики, йодовані контрастні агенти і контактні алергени (метали, гума, барвники, антисептики) (клас рекомендації 3).

Процедура патч-тестування та інтерпретації викладена в настанові ENDA / EAACI.

3.4.8.14. Результати шкірного тесту повинні бути чітко позитивними або негативними (НЕ сумнівними). Якщо необхідно, повторіть тест на деякій відстані від спочатку обраної ділянки (*клас рекомендації 4*).

3.4.8.15. Чутливість шкірних проб може зменшуватися з плином часу, в залежності від препаратів. Чутливість є досить стабільною з міорелаксантами, однак є зниженою з антибіотиками (*клас рекомендації 2*).

3.5. Клітинні дослідження.

3.5.1. Наявні в даний час клітинні дослідження: вимірювання вивільнення гістаміну, активації базофілів (проточна цитометрія) і вивільнення ЛТ (антигенна стимуляція клітин).

3.5.2. Немає загальної доказової бази того, що будь-яке з цих вимірювань явно перевершує два інших. Початкові дослідження виявляють багатообіцяючі результати для тесту активації базофілів.

3.5.3. Ці тести можуть доповнювати шкірні проби, але вони не є їх заміною (*клас рекомендації 4*). Такі аналізи не потрібні, якщо діагноз встановлений при шкірних пробах або пробах на специфічний IgE.

3.5.4. У разі реакції класу II або вище з негативними результатами шкірних проб для всіх передбачуваних речовин можуть бути здійснені клітинні дослідження.

3.5.5. Клітинні дослідження виконуються, коли результати шкірних проб складно інтерпретувати (як у пацієнтів з дермографізмом, у дуже молодих і літніх пацієнтів, пацієнтів з обширним atopічним ураженням шкіри або у пацієнтів, які приймають антидепресанти та антигістамінні препарати, і прийом цих препаратів неможливо припинити).

3.5.6. У разі негайної реакції гіперчутливості до нервово-блокуючого агента, клітинні дослідження можуть підтвердити причетність агента, навіть якщо шкірні проби негативні (*клас рекомендації 3*).

3.5.7. Підвищена чутливість до НППЗ може бути діагностована за допомогою проточної цитометрії або тесту на вивільнення ЛТ (*клас рекомендації 3*).

3.6. Провокаційні проби.

3.6.1. Провокаційні проби мають обмежені показання при перианестетичній анафілаксії. Коли історія хвороби має інформацію про негайну реакцію гіперчутливості, ці тести можуть бути виконані з препаратами, для яких шкірні проби не можуть бути проведені або коли шкірні проби негативні (місцеві анестетики, антибіотики, або, у виняткових випадках, латекс) або не підтверджені (НППЗ). Для анестезіології цей «золотий стандарт» для виявлення алергії зазвичай не може бути використаний, у зв'язку з фармакологічним впливом препаратів. Таким чином, можливо продемонструвати чутливість до препарату тільки опосередковано, наприклад, шляхом позитивного результату шкірної проби або демонстрації специфічного IgE, без остаточного підтвердження.

3.6.2. Коли алерген не присутній в достатньо реакційно здатній формі (метаболіти препарату), тільки провокаційні тести можуть надати впевненості у діагнозі. Це особливо правомірно, коли шкірні проби на лактами є негативними, а також для деяких інших, не-лактамних антибіотиків і НППЗ (*клас рекомендації 2*).

3.6.3. Випробування проводять принаймні протягом 1 місяця після реакції гіперчутливості з використанням того ж препарату, часто застосовуючи той же шлях введення (якщо шлях пероральної провокації не підходить). Вони мають здійснюватися під суворим контролем і лише в спеціалізованих центрах моніторингу та реанімації (*клас рекомендації 1*).

3.6.4. Перед отриманням інформованої згоди, пацієнт повинен бути повністю інформований про тести та пов'язані з ними ризики і отримати вичерпний інформаційний лист (и).

3.6.5. Сприятливе співвідношення ризику та користі є необхідною умовою для проведення цих тестів (*клас рекомендації 3*).

3.6.6. У провокаційних тестах з використанням місцевих анестетиків вводять підшкірно дозу від 0,5 до 1 мл нерозбавленого розчину місцевого анестетика (без адреналіну). Результат вважається негативним, якщо негайної реакції гіперчутливості не відбувається протягом 30 хвилин після ін'єкції. У вагітних це випробування повинно проводитися у пологовому відділенні за 30 хвилин до епідуральної анестезії і після інформування акушерської команди (*клас рекомендації 4*). У надзвичайній ситуації провокаційне випробування може бути виконане, якщо негативний результат шкірної проби не був підтверджений і якщо історія хвороби не наводить на думку про серйозну реакцію. Проте, шкірні тестування є пріоритетним завданням для алерголога.

3.6.7. У провокаційних тестах на латекс натуральний латекс носить протягом 15 хвилин (перевірте, щоб рукавички були без тальку і мали латексно багатий склад). Тест вважається негативним, якщо не з'являться жодних ознак негайної реакції гіперчутливості, тобто протягом 30 хвилин носіння рукавичок. Якщо відбувається бронхоспазм під час первісної реакції, слід розглянути можливість використання бронхопровокаційного тесту (*клас рекомендації 3*).

3.7. Результати дослідження алергії.

3.7.1. Позитивний діагноз негайної реакції алергічної гіперчутливості заснований на позитивному результаті шкірної проби, результатах лабораторних досліджень, узгодженості між результатами та клінічною картиною і протоколами анестезії.

3.7.2. Тісна співпраця та консультації між алергологом та анестезіологом є ключовим завданням при дослідженні алергії.

3.7.3. Звіт алерголога повинен бути направлений до анестезіолога і повинен бути включений в медичну карту пацієнта. Дублікат повинен бути направлений до алерголога в регіональний центр фармаконагляду, разом з клінічним описом інциденту, що також має бути надіслано до лікаря. Нарешті, пацієнту слід надати дублікат запису анестезіолога і карти алергії (наприклад, медичний браслет або мітка).

3.7.4. Пацієнт проінформований у листі і у картці алергії щодо висновків алерголога / анестезіолога. Консультації з питань, пов'язаних з анестезією, можуть виходити тільки від анестезіолога.

3.7.5. Пацієнта слід стимулювати носити з собою листа і картку алергії в будь-який час, наприклад, серед особистих документів пацієнта. Слід заохочувати носіння медичних попереджувальних браслетів або міток.

3.7.6. Якщо інтерпретація результатів тестів викликає труднощі, і беручи до уваги наслідки для пацієнта, який може згодом отримати анестезію, є можливою консультація з групою підготовлених місцевих (або регіональних) алергологів і анестезіологів, які регулярно оновлюють свої знання про алергію під час анестезії. Список цих ключових осіб або груп повинен бути легко доступним для практиків, які потребують консультації.

3.8. Частота реакцій гіперчутливості під час анестезії повинна регулярно контролюватися.

3.8.1. Моніторинг включає в себе збір даних з регіональних центрів фармаконагляду.

3.8.2. Моніторинг також включає перевірку результатів національних обстежень, у тому числі французької мережі (Groupe d'Etude Des Anaphylactiques Peranesthésiques [Група з вивчення перианестезіологічних анафілактичних реакцій]) для даних по смертності і захворюваності, що стосуються анестезії.

Коментар робочої групи:

В Україні відсутня та потребує створення група з моніторингу реакції гіперчутливості під час анестезії. Отже, можна вважати бажаним створення в Україні подібної групи з вивчення перианестезіологічних анафілактичних реакцій, яка б складалась з анестезіологів, алергологів, клінічних фармакологів.

4. Фактори, що сприяють реакції гіперчутливості, та роль дослідження алергії на анестетики

4.1. Типи пацієнтів з ризиком розвитку реакції гіперчутливості:

4.1.1. Пацієнти з діагностованою алергією на препарати (або продукти, які, швидше за все, були використані під час анестезії), що було встановлено за допомогою попереднього дослідження.

4.1.2. Пацієнти, які виявили клінічні ознаки алергії під час попередньої анестезії.

4.1.3. Пацієнти, які виявляють клінічні симптоми алергії на вплив латексу (клас рекомендації 2), незалежно від впливу обставин.

4.1.4. Діти, які перенесли кілька операцій (зокрема, spina bifida або грижа спинного мозку) знаходяться в небезпеці через високу частоту сенсibilізації до латексу (клас рекомендації 1) і високу частоту негайної реакції гіперчутливості на латекс (клас рекомендації 1).

4.1.5. Пацієнти, які виявляють симптоми після вживання в їжу продуктів, таких як авокадо, ківі, банан, каштан і гречка або під час впливу фікусу Бенджаміна (висока частота перехресної чутливості між харчовими продуктами або рослинами і латексом) (клас рекомендації 2).

4.2. Попереднє тестування анестетика, який викликає алергічні реакції.

4.2.1. Фактори ризику розвитку алергії повинні бути систематично досліджені перед процедурою, пов'язаною з анестезією.

4.2.2. У загальній популяції немає необхідності виконувати плановий скринінг перед наркозом на сенсibiliзацію до препарату(тів) та / або продукту(тів), що використовуються в анестезії. Аргументом є недостатність знань щодо прогнозних значень позитивних і негативних шкірних проб та лабораторних тестів в загальній популяції. Дійсно, і хибнонегативні і хибнопозитивні значення можуть мати несприятливий вплив на анестезію, викликаючи зміну техніки, що може бути не доцільно. Фактично співвідношення ризику та користі цієї практики залишається невідомим.

4.2.3. У пацієнтів з atopією або пацієнтів з алергією на ЛЗ, який не використовується при анестезії, не є необхідним тестування препаратів або інших речовин, що використовуються при анестезії.

4.2.4. Для пацієнтів, які раніше визначалися як група ризику (п. 4.1), необхідні дослідження для виявлення алергічної сенсibiliзації до введення анестетика. Коли випробування проводять через 6 або більше місяців після реакції, існує ризик хибнонегативних результатів.

4.2.4.1. Дослідження для тих пацієнтів, що зазначені у п. 4.1.1.:

- Збереження результатів попередніх досліджень алергії.
- У разі попередньої алергічної реакції на міорелаксанти повинні бути перевірені нещодавно доступні міорелаксанти.

4.2.4.2. Дослідження для тих пацієнтів, що зазначені у п. 4.1.2.:

Залежно від обставин втручання, перелік процедур наводиться на рисунку 4.1.

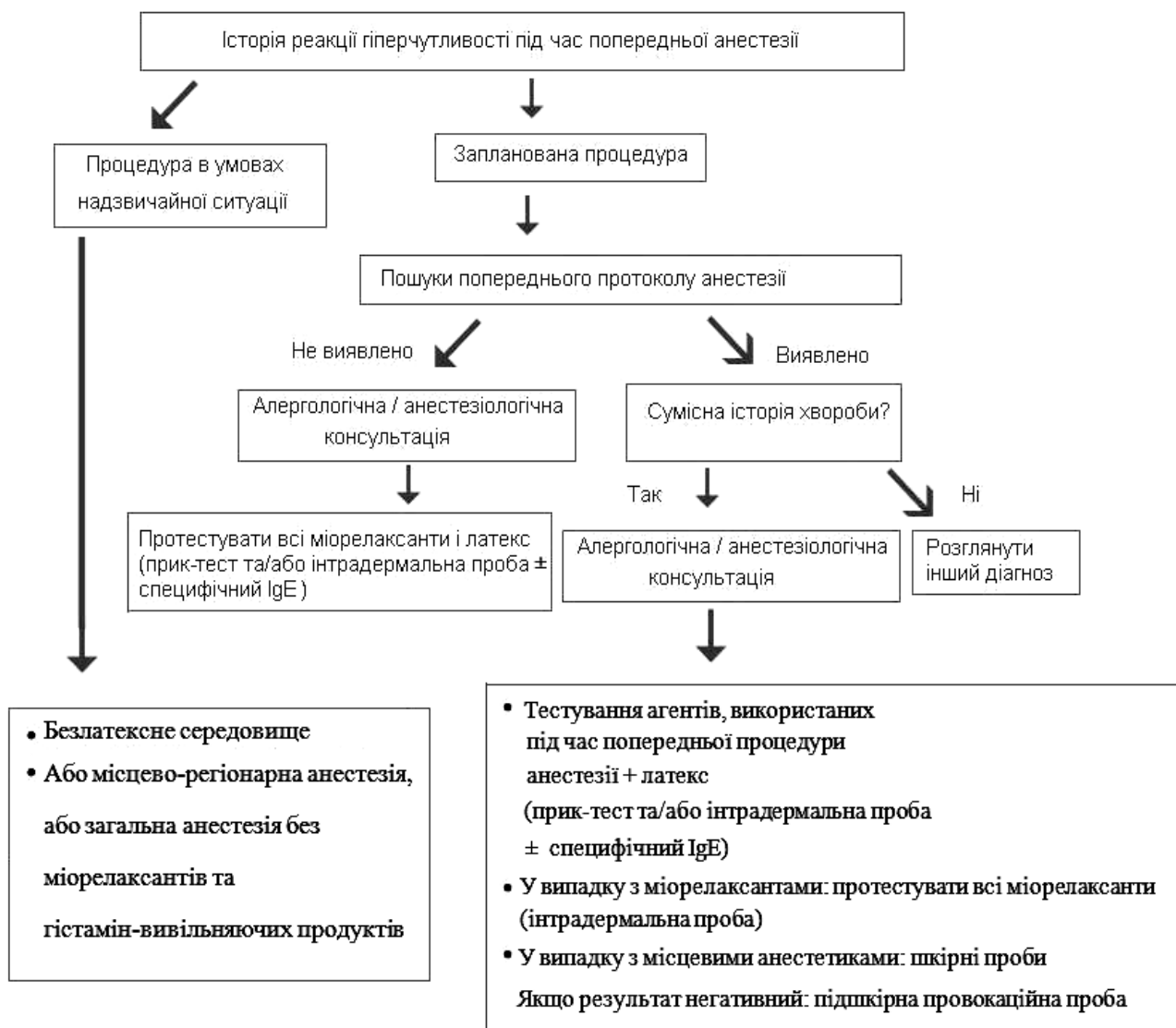
4.2.4.2.1. У разі встановленої реакції, анестезіолог повинен вивчити процедури анестезії і направити ці дані до алерголога, який буде виконувати відповідні тести.

- Процедура анестезії невідома:

Перевірте всі міорелаксанти і латекс (шкірні проби, специфічний IgE або обидва).

- Процедура анестезії відома: тестування наведених препаратів у протоколі анестезії та латексу (шкірні проби, специфічний IgE або обидва). Якщо була використана локальна анестезія, проводять провокаційний тест із навантаженням, але спершу слід пересвідчитися, що результати шкірних проб негативні.

Рис. 4.1. Алгоритм рішень для пацієнта, який повідомляє про реакцію гіперчутливості під час попередньої анестезії, але який не проходив дослідження на алергію



4.2.4.2.2. У разі надзвичайної ситуації було б доцільно виключити латекс із навколишнього середовища пацієнта і використовувати блокадну анестезію. Якщо обрали загальну анестезію, уникайте міорелаксантів і гістамін-вивільняючих препаратів (клас рекомендації 4).

4.2.4.3. Дослідження у пацієнтів, визначених в п. 4.1.3, 4.1.5:

ШПТ до екстракту комерційного латексу, визначення латекс-специфічного IgE в сироватці або обидва тести.

4.3. Особливі ситуації, що зумовлюють проведення тестування алергії.

4.3.1. Негайні реакції гіперчутливості, пов'язані з гіперчутливістю до блокаторів ЦОГ-1.

4.3.1.1. Якщо втручання не є терміновим, оцінки алергії, включаючи медикаментозні провокаційні тести, повинні проводитися в умовах стаціонару.

4.3.1.2. У надзвичайній ситуації не слід вводити НППЗ (неселективні блокатори ЦОГ-1). Навпаки, пацієнти зазвичай добре переносять інгібітори ЦОГ-1 (целекоксиб і парекоксиб). Крім того, зазвичай можна вводити парацетамол при зниженій дозі (блокада ЦОГ-1 можлива при високих дозах) (*клас рекомендації 2*).

4.3.2. У випадках, коли є підозра на гіперчутливість до парацетамолу і ситуація не є надзвичайною, дослідження повинні проводитися в лікарні, яка спеціалізується на дослідженнях МА, в тому числі на проведенні провокаційних тестів.

4.3.3. У випадку реакції на морфін або кодеїн, не слід вводити ні морфін, ні кодеїн, у той час як дозволяється введення всіх інших опіоїдів.

4.3.4. У разі харчової алергії на яйця або сою, пацієнтам з алергією на яйця можна вводити пропофол. Крім того, присутність очищеної соєвої олії у наповнювачі пропофолу не протипоказана його використанню у пацієнтів з харчовою алергією на сою (*клас рекомендації 4*). У літературі зазначено одиничний випадок гіперчутливості до пропофолу у пацієнта з алергією на яйця [10].

4.3.5. При алергії на морепродукти або рибу, йодовмісні препарати не протипоказані (*клас рекомендації 3*).

4.3.6. У разі задокументованої алергії на протамін, протамін протипоказаний. Хоча повідомлялося про анафілактичні реакції на протамін у пацієнта з алергією на рибу, нещодавній огляд літератури не виправдовує його заборону у випадках алергії на рибу [11] (*клас рекомендації 2*).

5. Первинна і вторинна профілактика. Премедикація та анестезія: підготовка пацієнта

5.1. Первинна профілактика.

5.1.1. Первинна профілактика сенсibilізації досягається за рахунок усунення впливу препарату або речовини.

5.1.2. Первинна профілактика неможлива для анестетиків, але може бути запропонована для таких матеріалів, як латекс. Вибір препаратів для анестезії повинен бути здійснений раціонально. Зокрема, введення міорелаксантів повинно відбуватися у відповідності з показаннями для нервово-м'язової блокади при анестезії (*клас рекомендації 4*).

5.1.3. Для того щоб зменшити ризик сенсibilізації пацієнтів до латексу, слід запобігти контакту з ним. Рішення установи створити безлатексне середовище являє собою ефективну ланку первинної профілактики (*клас рекомендації 1*).

5.2. Вторинна профілактика.

5.2.1. Оптимальний режим вторинної профілактики – це уникнення препаратів, до яких чутливий пацієнт. Алерген, який спричинив негайну реакцію гіперчутливості, має бути ідентифікований задля подальшого уникнення подібної реакції при подальшому застосуванні препарату (*клас рекомендації 2*).

5.2.2. Фактори ризику сенсibilізації до латексу: атопічні умови, професійний або періодичний контакт з латексом, аномалії сечової системи

(наприклад, *spina bifida* та неврогенний сечовий міхур), і потреба в кількох хірургічних втручаннях. Такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку алергічних реакцій гіперчутливості на латекс.

5.2.3. Пацієнти, чутливі до латексу, повинні бути внесені на початок операційного списку, і в безлатексному середовищі. Має бути надане достатнє попередження щодо чутливості пацієнта до латексу всім відповідним сторонам на період перебування в стаціонарі (стаціонарне відділення, операційні кімнати, післяопераційна палата) (*клас рекомендації 3*).

5.2.4. Доопераційна анкета може бути використана для виявлення алергії на латекс в ході попередньої консультації. Це може знизити частоту реакції на латекс (*клас рекомендації 4*).

5.2.5. Якщо підозрюється сенсibilізація до латексу, пацієнт повинен бути направлений на консультацію до алергологічного відділення до операції (*клас рекомендації 3*).

5.2.6. У співпраці з аптекою у відділеннях анестезіології повинні бути доступні регулярно оновлювані списки латексвмісних матеріалів (*клас рекомендації 3*).

5.2.7. Немає необхідності систематично досліджувати чутливість до анестетиків, за винятком пацієнтів у визначених групах ризику (*клас рекомендації 2*).

5.2.8. Перед анестезією повинні здійснюватися консультації в алергологічних відділеннях у пацієнтів з ризиком розвитку алергічної реакції на препарати та матеріали, використовувані під час периопераційного періоду, а саме:

- Пацієнти, у яких були неочікувані реакції на невизначений алерген під час попередньої анестезії.
- Особи з алергією на класи препаратів, які будуть використані в період анестезії і пацієнти з ризиком алергії на латекс.

5.2.9. Внутрішньовенний шлях введення не повинен використовуватися, щоб ввести тест-دوزи на чутливість до анестетиків (*клас рекомендації 4*).

5.3. Премедикація.

5.3.1. Премедикація не є ефективною в запобіганні негайної алергічної реакції гіперчутливості.

5.3.2. Цілком можливо, що ефекти зв'язування гістаміну з його H1-рецепторами буде скорочено за рахунок попереднього введення H1-антигістамінних препаратів. Використання H1-антигістамінних препаратів знизило захворюваність і інтенсивність негайної неалергічної реакції гіперчутливості (*клас рекомендації 2*).

5.3.3. Поєднання антигістамінних препаратів H1 і H2 не перевищує антигістамінні препарати H1 в запобіганні периферичних ефектів гістаміну (*клас рекомендації 3*).

5.3.4. Немає жодних доказів, що премедикація однією дозою кортикостероїдів є ефективною в запобіганні негайної реакції гіперчутливості (*клас рекомендації 4*). Пацієнти з бронхіальною астмою на довгостроковій

терапії кортикостероїдами виявляють знижену бронхіальну гіперреактивність під час наркозу (*клас рекомендації 3*).

5.4. Анестезія для пацієнтів з розвитком або пацієнтів з ризиком розвитку алергії.

5.4.1. Антибіотикопрфілактику перед операцією слід проводити в операційній перед індукцією анестезії до контрольованого пробудження пацієнта. У даному випадку легше визначити роль антибіотика в розвитку симптомів. Серцево-судинна реанімація є легшою у пацієнтів, які не були на анестетиках, що можуть змінити функцію серцево-судинної системи (*клас рекомендації 4*).

5.4.2. Вибір методу анестезії залежатиме від пацієнта та хірургічної процедури. У разі надзвичайної ситуації, а також при відсутності методів дослідження алергії, оптимальними є місцеві та регіональні методи анестезії. Слід уникати міорелаксантів і гістамін-вивільняючих препаратів, і операція повинна бути проведена в безлатексному середовищі (*клас рекомендації 3*).

5.4.3. Вибір анестетика відбуватиметься на основі історії хвороби пацієнта і результатів оцінки алергії (*клас рекомендації 2*).

5.4.3.1. У групі снодійних засобів галогеновані препарати ніколи не брали участі в негайній реакції гіперчутливості. В порядку виключення, може бути алергія на пропофол і бензодіазепіни.

5.4.3.2. Реакції гіперчутливості до опіатів в основному описані у зв'язку з морфіном і кодеїном. Найчастіше це неалергічні негайні реакції гіперчутливості.

5.4.3.3. Всі міорелаксанти можуть викликати миттєві алергічні реакції гіперчутливості. Вибір нервово-м'язового агента буде ґрунтуватися на свідченнях про нервово-м'язову блокаду і шкірні проби (*клас рекомендації 3*).

5.4.3.4. Пацієнта з негайною реакцією гіперчутливості до нервово-блокуючих агентів слід систематично обстежувати на присутність перехресної чутливості до інших міорелаксантів із шкірними пробями. Вони дозволяють обрати відповідні НМБ для подальшого хірургічного втручання (*клас рекомендації 3*).

6. Лікування негайної реакції гіперчутливості, що відбувається під час анестезії, з акцентом на анафілактичний шок

6.1. Рекомендації для лікування негайної реакції гіперчутливості під час анестезії повинні бути шаблонними та негнучкими. Навпаки, лікування повинно проводитися з урахуванням клінічної тяжкості, історії хвороби пацієнта, доступності та реагування на невідкладне лікування. Моніторинг, як і з будь-яким анестетиком, є обов'язковим (*клас рекомендації 4*).

6.2. Загальні реанімаційні заходи застосовуються у всіх випадках (*клас рекомендації 4*).

6.2.1. Підозрювані препарати повинні бути вилучені.

6.2.2. Слід повідомити хірургічну бригаду і запропонувати відповідний план дій. Це залежатиме від того, чи операція скасована, спрощена, прискорена або припинена.

6.2.3. Введення 100 % кисню (*клас рекомендації 4*).

6.3. При реакціях I класу заходів, зазначених у пункті 6.2, як правило, достатньо. Деякі міжнародні настанови рекомендують введення H1-антигістамінних препаратів (димедрол в дозі 25-50 мг або від 0,5 до 1 мг/кг внутрішньовенно) спільно з H2-антигістамінними препаратами (ранітидин 50 мг розбавляють і вводять протягом 5 хвилин). Ці ліки можуть бути недоступними у багатьох країнах, у тому числі Франції. В якості заміни, дексхлорфенірамін 5 мг внутрішньовенно можна вводити і повторно (один раз).

6.4. Більш тяжкі випадки (клас реакції II або III) (*клас рекомендації 3*).

6.4.1. Оксигенація і швидкий контроль дихальних шляхів.

6.4.2. Введіть адреналін (епінефрин) у внутрішньовенних болюсах. Початкова доза залежить від тяжкості гіпотензії (10-20 мкг для класу II, 100-200 мкг для класу III). Це необхідно повторювати кожні 1-2 хвилини, щоб встановити відповідний кров'яний тиск. Якщо відповідь недостатня, дози повинні бути збільшені поступово без затримок. Внутрішньовенна інфузія в дозі від 0,05 до 0,1 мкг/кг/хв усуває необхідність в повторних болюсах адреналіну (епінефрину). За відсутності ефективного внутрішньовенного доступу, може бути використаний внутрішньом'язовий шлях введення (від 0,3 до 0,5 мг), який повторюють через 5-10 хвилин, залежно від гемодинамічних ефектів. Аналогічно, інтратрахеальне введення може бути використане при інтубації пацієнта (у цьому випадку слід розуміти, що тільки одна третина від дози, введена таким шляхом, досягає кровотоку). Моніторинг частоти серцевих скорочень і артеріального тиску (АТ) є обов'язковим після ін'єкції адреналіну (епінефрину).

6.4.3. Запит допомоги кваліфікованого персоналу.

6.4.4. Підніміть нижні кінцівки.

6.4.5. Поповніть судинний простір швидким вливанням ізотонічних кристалоїдних розчинів. Заміщення колоїдами досягається, коли обсяг введених кристалоїдів перевищує 30 мл/кг, однак продуктів, що ймовірно викликають алергічну реакцію, слід уникати.

6.4.6. У разі бронхоспазму без артеріальної гіпотензії, слід застосовувати інгаляційний бета-2-адренергічний агоніст рецепторів, такий як сальбутамол (використовуючи дозуючий інгалятор) або розпилений адреналін.

При повторних випадках або у пацієнтів з важкими симптомами можливе болюсне введення внутрішньовенного агоніста (100-200 мкг) з подальшою безперервною інфузією (5-25 мкг/хв). Симптоми ще більшої тяжкості можуть бути полегшені за допомогою постійного введення адреналіну.

6.4.7. Для пацієнтів, що приймають бета-блокатори, доза адреналіну повинна бути збільшена без затримки. Якщо це не ефективно, після першої дози 100 мкг слід ввести по 1 мг з 1-2 хвилинними інтервалами. У разі стійких повторюваних реакцій, 1-2 мг глюкагону слід вводити внутрішньовенно з повторами кожні 5 хвилин. Безперервну перфузію глюкагону можна проводити в дозі 5-15 мкг/хв або 0,3-1 мг/год.

6.4.8. У випадках крайніх реакцій до високих доз адреналіну були запропоновані інші препарати, судинозвужувальні або агоністи, зокрема норадреналін в початковій дозі 0,1 мкг/кг/хв або інші, такі як терліпресин

(синтетичний аналог вазопресину, який може не бути зареєстрований у всіх країнах) в болюсі 2 мг.

Коментар робочої групи:

В Україні адреналін – це торгова назва ЛЗ з міжнародною непатентованою назвою епінефрин.

6.5. Зупинка серця (реакція класу IV) (клас рекомендації 4).

6.5.1. Почати масаж серця.

6.5.2. Введення болюсу адреналіну 1 мг кожні 1-2 хвилини.

6.5.3. Вжити звичайні реанімаційні заходи для відновлення кровообігу.

6.6. Препарати другого ряду під час тяжких реакцій (клас рекомендації 4).

6.6.1. Кортикостероїди можуть послаблювати кінцеві прояви шоку: вводити 200 мг гідрокортизону внутрішньовенно кожні 6 годин.

6.6.2. Оскільки є ризик лабільного АТ, слід дотримуватись інтенсивного спостереження протягом не менше 24 годин.

6.7. Характеристики зупинки серця у вагітних жінок.

6.7.1. Реанімація плоду досягається за рахунок стабілізації гемодинамічного стану матері. Алгоритм ведення пацієнтки з зупинкою серця з точки зору лікарської терапії, інтубація, і дефібриляція залишаються незмінними.

6.7.2. Немає жодних помітних особливостей у лікуванні реакцій класу I. У деяких випадках були використані бета-2-адренергічні агоністи, H1- і H2-антигістамінні препарати і кортикостероїди.

6.7.3. Особливості ведення анафілактичного шоку можуть бути застосовані до вагітної жінки (клас рекомендації 3), а саме:

6.7.3.1. Забезпечення дихальних шляхів матері збагаченим киснем без затримки, із урахуванням анатомічних та фізіологічних змін, що впливають на дихальну систему під час вагітності.

6.7.3.2. Положення пацієнтки на лівому боці (15 °), або вручну змістити матку вліво, щоб зменшити аортокавальне стиснення.

6.7.3.3. Якщо недостатність кровообігу зберігається протягом більше 5 хвилин, незважаючи на добре проведені заходи реанімації (усунення аортокавального стиску та інші процедури реанімації), слід розглянути можливість здійснення кесарівого розтину при терміні 25 тижнів.

6.7.4. Адреналін використовується таким же чином для лікування анафілактичного шоку у вагітних пацієнток, так само як і у невагітних пацієнток (послідовність, шлях введення, дозування) (клас рекомендації 3).

6.7.5. Можна використовувати для поповнення судинного об'єму гідроксиетилкрохмаль (клас рекомендації 3).

6.8. Характерні риси анафілаксії у дитини.

6.8.1. Принципи лікування анафілактичної реакції у дітей є ідентичними тим, які описані у дорослих. Однією особливістю є акцент на дозування.

6.8.2. У разі зупинки кровообігу (клас IV), як правило, рекомендується ударна доза адреналіну (10 мкг/кг), (клас рекомендації 1). Повторні болюси можуть бути замінені безперервною інфузією, як і у дорослих. Початкова доза становить 0,1 мкг/кг/хв.

6.8.3. Для анафілактичних реакцій класу II і III бажано титрувати дозу адреналіну за гемодинамічною відповіддю, так як відсутні дані про точні дози і режим. Титрування адреналіну для відновлення відповідного для певного віку тиску крові повинно бути ефективним (*клас рекомендації 4*). У той час як доза 1 мкг/кг може бути достатньою, можуть бути необхідними більш високі дози (5-10 мкг/кг).

6.8.4. Гіпотонія розглядається як систолічний АТ такого значення: < 70 мм рт.ст. у дітей у віці до 12 місяців, 70 мм + 2 рази вік (в роках) у дітей віком від 1 до 10 років, і < 90 мм рт.ст. у дітям у віці старше 10 років.

6.8.5. Судинний об'єм поповнюється кристалоїдами (20 мл/кг) і колоїдами (10 мл/кг). Може бути необхідною кумулятивна доза 60 мл/кг.

6.8.6. Кортикостероїди можуть бути використані в якості лікування другої лінії, як і у дорослих. Для дітей з бронхіальною астмою з анафілактичним шоком, корисним, як і для дорослих, є раннє призначення кортикостероїдів. У літературі не існує доказів з приводу оптимальної дози при анафілаксії. Рекомендовані дози аналогічні тим, які вводять у випадках важкого загострення астми, тобто, від 1 до 2 мг/кг метилпреднізолону і гідрокортизону в дозі 200 мг у дітей віком > 12 років, 100 мг у дітей у віці від 6 до 12 років, 50 мг у дітей у віці від 6 місяців до 6 років, і 25 мг у дітей віком < 6 місяців (*клас рекомендації 4*).

6.8.7. У випадках анафілаксії з перевагою симптомів ураження дихальних шляхів рекомендована доза сальбутамолу становить 50 мкг/кг до максимуму 1000-1500 мкг, що приблизно еквівалентно 4-15 інгаляційних доз сальбутамолу. Це повинно повторюватися кожні 10-15 хвилин (*клас рекомендації 4*). Внутрішньовенне введення є ефективною альтернативою при тяжкій гострій астмі (*клас рекомендації 4*). Рекомендована доза становить 5 мкг/кг (протягом 5 хвилин), з наступним безперервним вливанням від 0,1 до 0,3 мкг/кг/хв. Однак на практиці ці показники здаються недостатніми, і дози від 0,5 до 2 мкг/кг/хв, можуть бути введені відповідно до реакції пацієнта. Немає очевидної переваги при збільшенні дози більше ніж 5 мкг/кг/хв (*клас рекомендації 4*).

6.8.8. Для дітей. Глюкагон може бути використаний в дозі 20-30 мкг/кг. Це може бути здійснено шляхом інфузії зі швидкістю 5-15 мкг/хв залежно від АТ, однак швидкості не повинні перевищувати в цілому 1 мг внутрішньовенно протягом 5 хвилин.

6.8.9. В літературі немає даних, що припускають використання вазопресину у дітей.

Коментар робочої групи: На сучасному етапі удосконалення медичної допомоги пацієнтам з МА та перехресними алергічними реакціями повинно здійснюватися шляхом організації взаємодії лікарів, насамперед анестезіологів, які першими стикаються з розвитком реакції гіперчутливості до препаратів, що використовуються під час анестезії, з лікарями алергологами. Необхідним є впровадження системи ведення пацієнтів з гіперчутливістю до ліків мультидисциплінарною командою, яка повинна включати всі етапи, наведені у настанові.

Розділ 5. Медикаментозні провокаційні тести під час діагностики реакцій медикаментозної гіперчутливості

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.

На сьогодні відсутні єдині стандартизовані підходи для проведення такого тестування. Проблемна група Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) розробила основні принципи проведення медикаментозних провокаційних проб, які можуть бути застосовані в клінічній практиці [Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P., Fernandez J., Brockow K., Pichler W.J., Demoly P. for ENDA, and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug Provocation Testing in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions: General Considerations // *Allergy*. – 2003. – 58. – P. 854–863].

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 [1], медикаментозною провокацією [2], градуйованою [2] або зростаючою провокацією [3], підбором дози [2], повторною провокацією [4], або тестуванням на толерантність [5].

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.

Незважаючи на численні позитивні переваги, МПТ рекомендувалося переважною кількістю спеціалізованих центрів [6-9], товариств алергії [2], підручниками [6, 10], тоді як інші товариства не рекомендували використання МПТ [11], і деякі оглядові статті [12] та підручники [13] навіть не згадували про цей метод.

Отже, наприкінці 1990-х- початку 2000-х років питання МПТ було досить суперечливим у цілому і процедури випробувань у більшості випадків не були достатньо узгоджені.

У зв'язку з цим, виникала необхідність розробки загальних принципів для виконання МПТ. Доцільною була розробка конкретних протоколів для кожного окремого препарату або принаймні групи препаратів, із визначеними

вказівками, протипоказаннями, речовинами, дозуваннями, згрупованими реакціями, а також критеріями.

Тим не менш, розробка окремих протоколів МПТ виявилася недоцільною, у зв'язку з великою кількістю препаратів, які можуть призвести до різноманітних видів реакцій гіперчутливості, алергічних і неалергічних, з різним періодом дії, ступенем тяжкості і результатом, індивідуальною ситуацією для кожного пацієнта, та з іншими факторами, що ймовірно впливають на реакцію. Даний документ встановлює загальні принципи для МПТ, які можуть бути адаптовані для конкретної розглянутої проблеми.

Цілі Проблемної групи

Наші цілі – визначення обґрунтованості й загальних принципів МПТ та запропонувати рекомендації, засновані на даних з опублікованих джерел наукової літератури, а також на клінічному досвіді членів ENDA (European Network for Drug Allergy – Європейська мережа з лікарської алергії). МПТ можуть допомогти оптимізувати фармакотерапію для кожного пацієнта, спрямовувати вибір терапії для майбутніх пацієнтів або генерувати нові наукові знання, темою даної статті є тільки перша вказана причина для повторної провокації [14].

Принципи тестування на медикаментозну гіперчутливість

Реакції медикаментозної гіперчутливості, що містять як алергічні, так і неалергічні реакції [15], поширені в клінічній практиці і складають близько 15 % всіх побічних реакцій на ліки та складають 5 % серед госпіталізованих пацієнтів [7, 16]. Точна ідентифікація причинного агента є важливою для майбутнього лікування. Дослідження підозрюваних препаратів включає в себе докладний анамнез і фізичне обстеження [17], за яким слідує одна або більше з наступних процедур: шкірні проби, якщо це можливо і доцільно [18], лабораторні аналізи, і в кінцевому рахунку, провокаційні тести [19]. Незважаючи на свою обмеженість, МПТ більшістю вважаються «золотим стандартом» під час встановлення або виключення діагнозу гіперчутливості до певних речовин, оскільки МПТ не тільки відтворюють алергічні симптоми, але і будь-які інші несприятливі клінічні прояви незалежно від механізму. Таким чином, МПТ мають переваги перед усіма іншими процедурами і навіть можуть довести або спростувати клінічне значення результатів випробувань, отриманих *in vivo* та *in vitro*. Однак МПТ мають бути виконані тільки тоді, коли інші, менш небезпечні методи випробувань не дозволяють зробити відповідні висновки і, якщо результат МПТ зможе допомогти прояснити незрозумілий патологічний стан. Точний діагноз, звичайно, оптимізує уникнення алергену, і тому МПТ можуть бути необхідні для оцінки реакції гіперчутливості до певних препаратів, метаболітів препаратів та лікарських інгредієнтів. Однак, МПТ слід розглядати тільки після зваженого аналізу співвідношення ризику і користі для конкретного пацієнта.

МПТ – це контрольоване введення під медичним наглядом з метою встановлення або виключення діагнозу реакції медикаментозної гіперчутливості і, в окремих випадках, з метою забезпечення пацієнта альтернативними препаратами, якщо це необхідно. Необхідно розрізняти

діагностичну та терапевтичну МПТ, десенсибілізацію або процедури індукції толерантності (невідповідності), котра триває на протязі введення препарату та зникає протягом днів після його відміни [21].

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 цефалоспориної 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 [22]. 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 [2]) або речовини суперечливого значення, як і багато продуктів рослинного походження або препарати, пов'язані зі способом життя [14]. 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] (табл. 5.1).

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 [24, 25].

Таблиця 5.1. 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) [26], бронхіальний [27], кон'юнктивальний [28], шкірний [29] та ін.

Хоча препарат в принципі повинен бути введений аналогічним шляхом тому, при якому сталася реакція, надається перевага пероральному шляху введення, якщо це можливо [2], 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 [30], 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 (табл. 5.1).

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.

Таблиця 5.1. 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
Цефтріаксон	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
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

Лікарський засіб / препарат	Група	Дози	Шлях введення	Добова доза для дорослих‡
Ципрофлоксацин	Квінолони	1, 5, 25, 100, 500	Перорально	500-1500 мг
Офлоксацин	Квінолони	2, 10, 50, 100, 200	Перорально	400 мг
Рефлксацин	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 5.2. 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.

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 [32]. 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 [33], однак залишається гіперчутливість.

З цієї причини деякі автори рекомендують повторення шкірних проб або навіть повторних провокаційних тестів через 4 тижні [34], хоча ця точка зору не є загальноприйнятною [35].

Підготовка до провокаційних процедур

Етичні міркування

Співвідношення ризику і користі повинно бути сприятливим [14]: 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 [33].

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 [36], або такі, що можуть навіть посилити негайні реакції, такі як інгібітори АПФ. Уникнення інгібіторів АПФ [37, 38], однак, в ході обговорення залишається спірним питанням: з посиланням на звіти про реакцію гіперчутливості у пацієнтів на гемодіалізі з інгібіторами АПФ [39], і в зв'язку з можливою участю

брадикініну в реакціях гіперчутливості, які можуть бути посилені інгібіторами АПФ [40], 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 [41].

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 [42] 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 [43]. 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.

Випробування

Декілька факторів впливають на рішення щодо прийнятного 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 [44] 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) [2].

Однак, так як пацієнт може бути емоційно пригнічений через свій минулий досвід під час важких клінічних реакцій, плацебо тестування [45] або навіть зворотна провокація плацебо контролем (кроком) [46] 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 [47]. 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 [48].

3. Виключити перехресну реактивність пов'язаних препаратів у перевіренних 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 [44], з іншими НППЗ або до антагоністів 5-НТЗ рецептора [49].

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 [18, 32], 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 [50]. 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.

Специфічні тести, такі як тест на трансформацію лімфоцитів [51], CAST – ELISA [52 за, 53 проти] і 15-НЕТЕ-визначення [54], проточна цитометрія активації базофілів [55] або вимірювання цитотоксичності лейкоцитів [56] незабаром також зможуть відігравати певну роль у веденні пацієнта, однак негативна прогностична цінність повинна бути необхідно систематично досліджена в першу чергу. Тим не менш, не можна не визнати, що це однаково вірно і для МПТ як такого.

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 (табл. 5.3 а, 5.3 б), і не є легкими для застосування в клінічних умовах.

У той час як деякі методи, такі як Французька система фармакологічного нагляду [59], засновані на внутрішніх, пов'язаних з пацієнтами критеріях, і зовнішніх критеріях, пов'язаних з літературою, які оцінюються окремо, інші методи засновані на статистичних моделях або стандартних схемах прийняття рішень. 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 5.3 а. Простий алгоритм інтерпретації результатів тестування (адаптовано з [57])

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 медикаментозною) 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 5.3 б. Критерії оцінки результатів МПТ (адаптовано з [58])

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 [43, 60].

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 [35].

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 (табл. 5.4). 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

Здавалося б, проста процедура МПТ має кілька обмежень (табл. 5.5): 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 5.4. Важливі міркування під час інтерпретації результатів МПТ

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

Таблиця 5.5. 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 [58]. 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 [45, 61]. 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. Таким чином, за результатами дослідження на 204 пацієнтах з історією анафілактоїдної реакції після радіоконтрастних агентів, лише 24 % з однозначною історією відреагували на тест-дозу, 67 % з них виявили симптоми захворювання, незважаючи на протиалергічну премедикацію, в той час як 20 % пацієнтів з негативними результатами провокаційного тесту знову відреагували після повторного впливу [62].

Аналогічно, позитивні шкірні проби спостерігалися у 2 з 216 (0,9 %) [63] і в 26 з 247 (10,5 %) [64] дітей і підлітків, які пройшли повторне тестування більше ніж через 3 тижні після негативного результату МПТ, із наступним курсом підозрюваного бета-лактаму.

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.

Добре контрольовані протоколи існують тільки для алергічного контактного дерматиту [29], фіксованого медикаментозного висипу [25], макуло-папулярного висипу після амінопеніцилінів і цефалоспоринів [65, 66], негайної [67] і уповільненої реакції на бета-лактамі антибіотики [20], кропив'янки і набряку Квінке після НППЗ [45], місцевих анестетиків [46], і ще кількох випадків [68].

Однак безпека – на першому місці: незважаючи на розвиток ряду серологічних і клітинних тестів, щоб роз'яснити імунологічну сенсibilізацію пацієнта до пеніциліну [69], 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.

Висновок

Важливою є точна ідентифікація агента / ЛЗ, який індукує реакцію гіперчутливості пацієнта. Оцінка повинна бути заснована в основному на спостереженні за клінічними ознаками, періодом дії і, звичайно, їх реакції на протиалергічне лікування, і, найголовніше, на результатах тестів, у тому числі МПТ в деяких випадках. Підтвердження передбачуваного діагнозу за допомогою МПТ часто є єдиним надійним способом встановлення діагнозу, якщо інші діагностичні процедури, такі як шкірні проби *in vivo* та лабораторні випробування *in vitro* не призводять до переконливих результатів. Процедура МПТ повинна проводитися з великою обережністю і за нагальної необхідності, оскільки МПТ також може викликати тяжкі або смертельні реакції. Плани уникнення побічних реакцій у майбутньому і забезпечення безпечними альтернативними препаратами повинні бути сформульовані як заключний етап ведення пацієнтів з підозрою на медикаментозні реакції; для цієї мети необхідний однозначний причинно-наслідковий зв'язок – це часто включає в себе МПТ. В будь-якому випадку мають бути зроблені розрахунки індивідуального ризику і користі; слід брати до уваги протипоказання і етичні міркування.

Таким чином, МПТ не повинні бути виконані у пацієнтів з доведеною сенсibiliзацією, за винятком окремих специфічних досліджень. Проведення тестів повинно слідувати встановленим критеріям, мають бути встановлені обмеження, що можуть потенційно призвести до хибнопозитивних або хибнонегативних результатів випробувань; слід мати на увазі, що навіть негативний МПТ не є гарантією переносимості препарату у майбутньому.

Причинність і оцінювання повинні слідувати певним правилам; ВООЗ передбачає і рекомендує наступні терміни: безсумнівно, ймовірно / можливо, навряд чи, обумовлено / не піддається оцінюванню / не піддається класифікації [70]. Було визначено кілька алгоритмів, але жоден із них не відповідає всім очікуванням (табл. 5.3 а, 5.3 б), і у зв'язку з цим вони рідко використовуються в клінічній практиці [57, 58, 70]. Визначення загальних принципів МПТ у цій публікації повинні допомогти встановити конкретні протоколи для різних груп препаратів, з одного боку, і для різних клінічних ознак гіперчутливості з іншого боку. Що стосується алгоритмів для тестування препаратів, МПТ повинні доводити або спростовувати сумнівний результат, отриманий під час інших, менш потенційно небезпечних методів, таких як шкірні проби або тести *in vitro* – і, отже, являють собою «золотий стандарт» тестування препаратів у багатьох клінічних ситуаціях. На жаль, навіть негативний МПТ не може ні абсолютно передбачити переносимість під час впливу речовини у майбутньому (як це

доведено при дослідженні харчової алергії) [71], ні довести непереносимості. Отже, за мету слід поставити розробку таких методів дослідження, щоб виконання провокаційних тестів можна було уникнути – однак ця ситуація поки що не досягнута.

Коментар робочої групи: В Україні в теперішній час відсутня нормативна база, відповідно навчені кадри для проведення МПТ.

Розділ 6. Організація надання допомоги пацієнтам з анафілаксією

Цей розділ ґрунтується на настанові, підготовленій Європейською академією алергології та клінічної імунології (ЕААСІ), групою фахівців з анафілаксії. Керівництво спрямоване на надання науково обґрунтованих рекомендацій для діагностики, оцінки факторів ризику та ведення пацієнтів, які перебувають в групі ризику, відчувають або зазнавали анафілаксії.

Також при підготовці розділу було використано керівництво з анафілаксії Всесвітньої організації алергії, доказова база якого оновлена в 2013 р. [Simons E., Arduzzo L.R.F., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M., Lockey R.F., Sanchez-Borges M., Senna G.E., Sheikh A., Thong B.Y., Worm M. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base// Int. Arch. Allergy Immunol.-2013. 162 - P.193-204].

Основна аудиторія – це алергологи, однак ці керівні принципи також можуть бути актуальні для всіх інших працівників охорони здоров'я у відділеннях невідкладної допомоги (ВНД), відділеннях стаціонарної й первинної допомоги. Розробники керівництва в основному спиралися на два систематичні огляди з епідеміології та клінічної терапії анафілаксії [1, 2].

Анафілактичний шок є потенційно небезпечним для життя станом, клінічна діагностика якого заснована на розпізнанні сукупності присутніх симптомів. Перша лінія лікування анафілаксії – це насамперед введення адреналіну (МНН – епінефрину) внутрішньом'язово. Доцільними заходами другої лінії втручання є видалення тригера, виклик колег на допомогу, правильна позиція пацієнта, високий потік кисню, внутрішньовенне введення рідини, вдихання короткодіючих бронхолітиків і розпиленого адреналіну. Організація виписки пацієнта повинна включати оцінку ризику подальших реакцій, складання плану невідкладних дій при анафілаксії і, при необхідності, призначення аутоін'єктора з адреналіном (епінефрином). В разі призначення аутоін'єктора з адреналіном проводять навчання пацієнта щодо того, коли і як використовувати пристрій. Наступна оцінка спеціаліста має проводитись для дослідження можливих тригерів, для виконання комплексної оцінки й запобігання майбутнім епізодам шляхом розробки персоналізованої стратегії зниження ризиків, включаючи, якщо це можливо, специфічну імунотерапію алергенами. Навчання пацієнта і всіх, хто надає допомогу, має важливе значення. Доказова база ведення анафілаксії досі містить значну кількість прогалин.

Коментар робочої групи: Міжнародна непатентована назва адреналін – епінефрин.

ПРОВІДНІ ВИЗНАЧЕННЯ

Анафілаксія

Важка, загрозлива для життя генералізована або системна реакція гіперчутливості [6, 7], яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання і кровообігу, і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках.

Адреналін (епінефрин)

Препарат з комбінованим альфа- і бета-агоністичним ефектом, який призводить до звуження периферичних судин, протидіючи гіпотензії та набряку слизової оболонки, збільшує частоту і силу серцевих скорочень, тим самим протидіючи гіпотензії та бронхоспазму, знижуючи вивільнення медіаторів запалення.

Аутоін'єктор з адреналіном

Пристрій, призначений для використання людиною, яка не має медичної підготовки, для забезпечення пацієнта певною дозою адреналіну (епінефрину) заздалегідь.

Ко-фактори

Зовнішні обставини або обставини, що залежать від пацієнта, і які пов'язані з більш важкими алергічними реакціями. Вони також відомі як провокуючі, підсилюючі фактори.

План ведення

Обґрунтоване резюме плану клінічних дій, якому пацієнти повинні слідувати. Пацієнт повинен мати план надзвичайних дій з можливими симптомами і приписами, як реагувати на кожен із них. Слід також надати додаткову інформацію щодо уникання факторів, що викликають анафілаксію, контактні дані для отримання подальших рекомендацій з клініки алергії і груп підтримки пацієнтів.

Анафілактичний шок був визначений як «важка, загрозлива життю генералізована або системна реакція гіперчутливості» [7] (табл. 6.1), яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання і кровообігу, і зазвичай, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках [5]. Ці керівні принципи зосереджені головним чином на алергічній анафілаксії, пов'язаній зі специфічним імуноглобуліном Е (IgE), однак вони також стосуються анафілаксії за участю інших механізмів.

Таблиця 6.1. Ключові визначення

Анафілаксія	Важка загрозлива для життя генералізована або системна реакція гіперчутливості [6, 7], яка характеризується швидким початком загрозливих для життя порушень дихальних шляхів, дихання та кровообігу, які зазвичай супроводжуються реакціями з боку шкіри та слизових.
Адреналін (епінефрин)	Медикамент з комбінованою альфа- та бета-адренергічною дією, який здійснює периферичну вазоконстрикцію, тим самим відвертаючи гіпотензію та набряк слизових, підвищує силу та частоту серцевих скорочень, запобігаючи гіпотензії, відміння бронхоконстрикцію та знижує продукцію запальних медіаторів.
Аутоін'єктор з адреналіном	Пристрій, розроблений для використання немедичним персоналом, для забезпечення введення наперед визначеної дози адреналіну.

Ко-фактори	Обставини, пов'язані з зовнішніми причинами та станом пацієнта, які асоційовані з більш тяжкими алергічними реакціями.
План ведення пацієнта	Розвернутий висновок плану лікування, якому має слідувати пацієнт. Повинен містити план дій невідкладної допомоги з наведенням симптомів, які спостерігаються, і як реагувати на них. Також наводиться додаткова інформація про поради щодо уникання, якщо це можливо, та контактні деталі для отримання порад від алергологічних клінік та груп підтримки пацієнтів.

МЕТОДИ

Дане керівництво отримане з використанням підходу, виробленого опитувальником AGREE II (Керівні Принципи для Дослідження та Оцінки Рекомендацій) [8, 9]. Це структурований підхід, спрямований на забезпечення належної представленості широкого кола зацікавлених сторін, ретельного пошуку і критичної оцінки відповідної літератури. Далі ми подаємо огляд використаного підходу.

Уточнення обсягу та мети керівництва

Цей процес розпочався у січні 2012 року із зустрічі, метою якої було обговорення загального підходу до розробки керівництва, а також докладне обговорення основних цілей, їхніх умов, узгодження передбачуваної цільової групи користувачів, а також забезпечення адекватного професійного і непрофесійного представництва в процесі розробки керівництва.

Забезпечення відповідної участі зацікавлених сторін

Цільова робоча група з анафілаксії включає учасників з цілої низки європейських країн, представників освітньої та клінічної кваліфікацій (в тому числі медичної сфери та медсестринської справи, представників лікарень та первинної медичної допомоги), а також групи пацієнтів. Цільова робоча група з анафілаксії продовжувала працювати протягом наступних 18 місяців шляхом дискусій по електронній пошті, через телеконференції і кілька особистих зустрічей.

Систематичний аналіз фактичних даних

Початковий спектр питань, які вважалися важливими, було обґрунтовано шляхом декількох повторних спроб узгодження трьох ключових питань, які згодом були досліджені за рахунок двох офіційних систематичних оглядів фактичних даних [1, 2] (див. табл. 6.2).

Формулювання керівництва

Ми оцінювали силу і послідовність ключових висновків з цих систематичних оглядів, для того щоб сформулювати доказове керівництво по лікуванню [10] (табл. 6.3). Цей процес включав розробку чітких рекомендацій із вказанням сили доказів, що лежать в основі кожної рекомендації. Експерти визначили наслідки, перешкоди і посередників для виконання кожної рекомендації, поради щодо того чи іншого підходу.

Експертна оцінка

Проект цього керівництва був рецензований запрошеними зовнішніми експертами – представниками різних організацій, країн, фахівців із різним професійним досвідом. Крім того, проект керівництва протягом 2 тижнів був розміщений на веб-сайті ЕААСІ у травні 2013 року для отримання коментарів від усіх зацікавлених сторін. Всі форми зворотнього зв'язку були розглянуті цільовою групою з анафілаксії, і остаточні зміни були внесені з урахуванням отриманих зауважень, якщо це було доцільно. Ми будемо раді й надалі отримувати відгуки та побажання з приводу цього керівництва, які слід направляти на адресу відповідного автора.

Ідентифікація доказових прогалин

У процесі розробки цього керівництва було виявлено ряд доказових прогалин, і у майбутньому ми плануємо офіційно визначити їх як пріоритетні. Крім того, ми плануємо, щоб проект плану досліджень надавав короткий виклад даних, який могли б використовувати спонсори.

Редакційна незалежність та управління конфліктами інтересів

Розробка цього керівництва фінансується і підтримується ЕААСІ. Спонсори не мають впливу на процес розробки керівництва, його зміст або на рішення щодо публікації. Конфлікти інтересів між членами цільової групи були враховані Президією робочої групи.

Оновлення керівництва

Ми плануємо оновити це керівництво у 2017 році, якщо до цього часу не будуть здійснені важливі досягнення.

Таблиця 6.2. Загальні ключові питання, які вирішуються в рамках двох систематичних оглядів [1, 2]

- Що таке епідеміологія (тобто частота, фактори ризику та результати) анафілаксії і як вона залежить від часу, місця і власне людини?
- Наскільки ефективною є невідкладна допомога при анафілаксії?
- Наскільки ефективним є довгострокове лікування людей, схильних до рецидивів анафілаксії?

Таблиця 6.3. Присвоєння рівня доказовості та рекомендації [10]

Рівень доказовості

Рівень I – систематичні огляди, мета-аналіз рандомізованих контрольованих випробувань

Рівень II – дві групи, нерандомізовані дослідження (наприклад, група дослідників, дослідження типу «випадок-контроль»)

Рівень III – нерандомізовані дослідження у межах однієї групи (наприклад, до і після випробування)

Рівень IV – описові дослідження, які включають аналіз результатів (однопредметний проект, тематична серія)

Рівень V – історії хвороби, думки експертів, які включають літературу, огляди та спільні висновки

Класи рекомендацій

Клас А – систематичні та обґрунтовані дослідження Рівня I

Клас В – систематичні та обґрунтовані дослідження Рівня II або III або поширення висновків, одержаних із досліджень Рівня I

Клас С – дослідження Рівня IV або поширення висновків, одержаних із досліджень Рівня II або III

Клас D – докази Рівня V або суперечливі та необґрунтовані дані з будь-якого рівня.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Детальний опис епідеміології анафілаксії можна знайти в систематичному огляді, про який було згадано вище [1]. Визначення точної захворюваності та поширеності анафілаксії в Європі – завдання складне і важливе для встановлення зв'язку з низкою факторів. Сучасне визначення анафілаксії є достатньо складним і його важко використовувати в епідеміологічних дослідженнях [11]. Крім того, Міжнародна класифікація хвороб Всесвітньої організації охорони здоров'я (МКХ-9 і поточна МКХ-10), фокусується на анафілактичному шоці, однак не охоплює весь спектр тригерів. Це означає, що не всі випадки алергії, ймовірно, будуть оцінені в рамках традиційних баз даних.

МКХ-11 знаходиться в розробці, однак вочевидь, також оміне основні тригери [12]. Крім того, анафілаксія має гострий і несподіваний початок, може варіювати за ступенем тяжкості, може проходити самостійно або із супутніми реакціями [13]. З усіх цих причин обсяг діагностики та обліку випадків анафілаксії є недостатніми, і як наслідок, недостатньою є епідеміологічна оцінка реальної значущості хвороби.

Результати 10 європейських досліджень показують частоту від 1,5 до 7,9 на 100 000 людино-років [1]; дослідження, проведені у Великобританії, свідчать про збільшення госпіталізацій з анафілаксією протягом останніх двох десятиліть [1]. На основі трьох європейських популяційних досліджень, поширеність оцінюється в 0,3 % (95 % ДІ 0,1-0,5) [1]. У цілому, летальність у випадках анафілаксії є низькою, тобто нижче 0,001 % [1].

Коментар робочої групи:

Проведений аналіз у 2006 році провідними працівниками фармаконагляду України (О.П.Вікторов, О.В.Матвєєва, 2007) показав, що серед системних проявів побічної дії ЛЗ найчастіше були алергічні реакції (62,3 %). У структурі ЛЗ, які викликають МА, на 1-му місці знаходяться протимікробні засоби для місцевого застосування – 31 %; на 2-му – одразу три групи ЛЗ:

- *засоби, які впливають на систему крові та гемопоез - 13,7 %;*
- *засоби, які впливають на серцево-судинну систему - 13,1 %;*
- *засоби, які діють на нервову систему - 12,2 %; на 3-му місці знаходяться ЛЗ, що впливають на систему травлення і метаболізм (11 %); на 4-му – ЛЗ, які впливають на опорно-руховий апарат - 7,4 %.* Ці особливості потребують детального аналізу, бо відрізняються від даних представлених у світовій практиці щодо причин МА.

За період з 01.01.2011 р. по 31.12.2013 р. ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» зареєстровано 15 890 випадків реакцій гіперчутливості, а саме:

<i>Побічна реакція</i>	<i>Кількість повідомлень</i>
<i>Анафілактичний шок</i>	<i>121</i>
<i>Ангіоневротичний набряк</i>	<i>939</i>
<i>Кропив'янка</i>	<i>3000</i>
<i>Висипання різного характеру</i>	<i>10698</i>
<i>Свербіж</i>	<i>9699</i>
<i>Анафілактична реакція</i>	<i>21</i>

Основні тригери анафілаксії включають продукти, ліки і жалючих комах, а в 20 % активатора неможливо ідентифікувати. Вивчена відносна важливість цих тригерів змінюється з віком та місцем проживання пацієнтів. За даними ВНД, продукти харчування є найбільш частою причиною анафілаксії у дітей, при чому пилкова алергія та астма є важливими факторами ризику [1]. Ліки та отрута перетинчастокрилих комах частіше викликають анафілаксію у дорослих, ніж у дітей. У порівнянні з чоловіками, дорослі жінки виявляють більш високу частоту анафілаксії [1] в цілому, а також підвищену чутливість до рослинної їжі і НППЗ зокрема [1]. Препарати є найбільш поширеною причиною анафілаксії у госпіталізованих пацієнтів [1]. Міорелаксанти є найбільш поширеними тригерами анафілаксії під час анестезії у дорослих пацієнтів, частіше у жінок [1].

КЛІНІЧНА КАРТИНА І ДІАГНОЗ

Клінічні прояви анафілаксії залежать від того, які системи органів задіяні. Існують загальноприйняті критерії, для того щоб допомогти лікарям визначити ймовірність анафілаксії [15, 16] (табл. 6.4). Ці критерії значно поліпшили діагностику анафілаксії [17], а також продемонстрували високу точність (96,7 %) під час діагностики анафілаксії в ретроспективному дослідженні ВНД [18]. Симптоми і ознаки анафілаксії зазвичай відбуваються протягом двох годин після контакту з алергеном [19], протягом 30 хвилин при харчовій алергії і менше ніж 30 хвилин при алергії на парентеральні ліки або отруту комах.

Серед симптомів анафілаксії в більшості випадків виникають шкірні прояви [20, 21]. У нещодавньому дослідженні, яке описало групу з 2012 дітей і дорослих, пацієнтів з анафілаксією, шкіра була найбільш часто ураженим органом (84 %), далі йшли серцево-судинні симптоми (72 %) та респіраторні симптоми (68 %) [22]. Анафілактичний шок також може розвиватися за відсутності шкірних проявів. Потенційно небезпечними для життя особливостями анафілаксії є респіраторні і серцево-судинні симптоми та порушення [23]. Респіраторні симптоми частіше виникають у дітей, у той час як серцево-судинні симптоми переважають у дорослих [22-28]. Стійкі шлунково-кишкові симптоми також можуть бути пов'язані з анафілаксією [29].

Як повідомляється, двофазні анафілактичні реакції розвивалися у 20 % пацієнтів [30-32], хоча фактичний ризик двофазної реакції, ймовірно, значно

нижчий. Двофазні анафілактичні реакції зазвичай відбуваються протягом 4-12 годин після появи перших симптомів або ознак і можуть бути набагато серйознішими. Затримка у введенні адреналіну (епінефрину), недостатня доза адреналіну або непризначення глюкокортикостероїдів може збільшити ризик розвитку двофазних реакцій [31-35].

Анафілактичний шок – це клінічний діагноз, який ґрунтується на критеріях, наведених у таблиці 6.4.

Таблиця 6.4. 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.

Дані відтворюються з дозволу Sampson et al [15].

* Низький систолічний АТ для дітей визначається як менше 70 мм рт.ст. для дітей від 1 місяця до 1 року; менше ніж (70 мм рт.ст. + [2*вік]) для дітей від 1 до 10 років; менше 90 мм рт.ст. для дітей від 11 до 17 років.

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, особливо при харчовій алергії у дітей [36]. Визначення IgE-

сенсibilізації прик-тестом [37] або визначення специфічного IgE in vitro також може сприяти встановленню діагнозу. Загалом, провокаційні тести з будь-якими потенційними ко-факторами [38] можуть виявитися продуктивними для підтвердження діагнозу [23]. Оскільки деякі діти переростають свою харчову алергію, навіть якщо вона є важкою, провокаційні проби можуть бути негативними [39].

Диференціальний діагноз анафілаксії включає в себе захворювання органів і систем, які найчастіше уражені при анафілаксії (табл. 6.5).

Таблиця 6.5. Диференціальна діагностика анафілаксії (D)

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

ФАКТОРИ, ЯКІ ПІДВИЩУЮТЬ РИЗИК ВАЖКИХ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Фактори ризику розвитку анафілаксії включають індивідуальні чинники, пов'язані з пацієнтом, а також зовнішні обставини [22, 23, 40-44] (табл. 6.6). У нас немає точних даних про величину ризику, пов'язаного з кожним фактором.

Таблиця 6.6. 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 [45, 46]. 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 [29, 47, 48].

Специфічні алергени

Пацієнти з алергією на арахіс і лісовий горіх піддаються підвищеному ризику важкої реакції [49]. 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 [50], підвищеної базальної концентрації сироваткової триптази, супутнього лікування бета-адреноблокаторами та / або інгібіторами АПФ і попередньої важкої реакції [51-54].

Супутні фактори

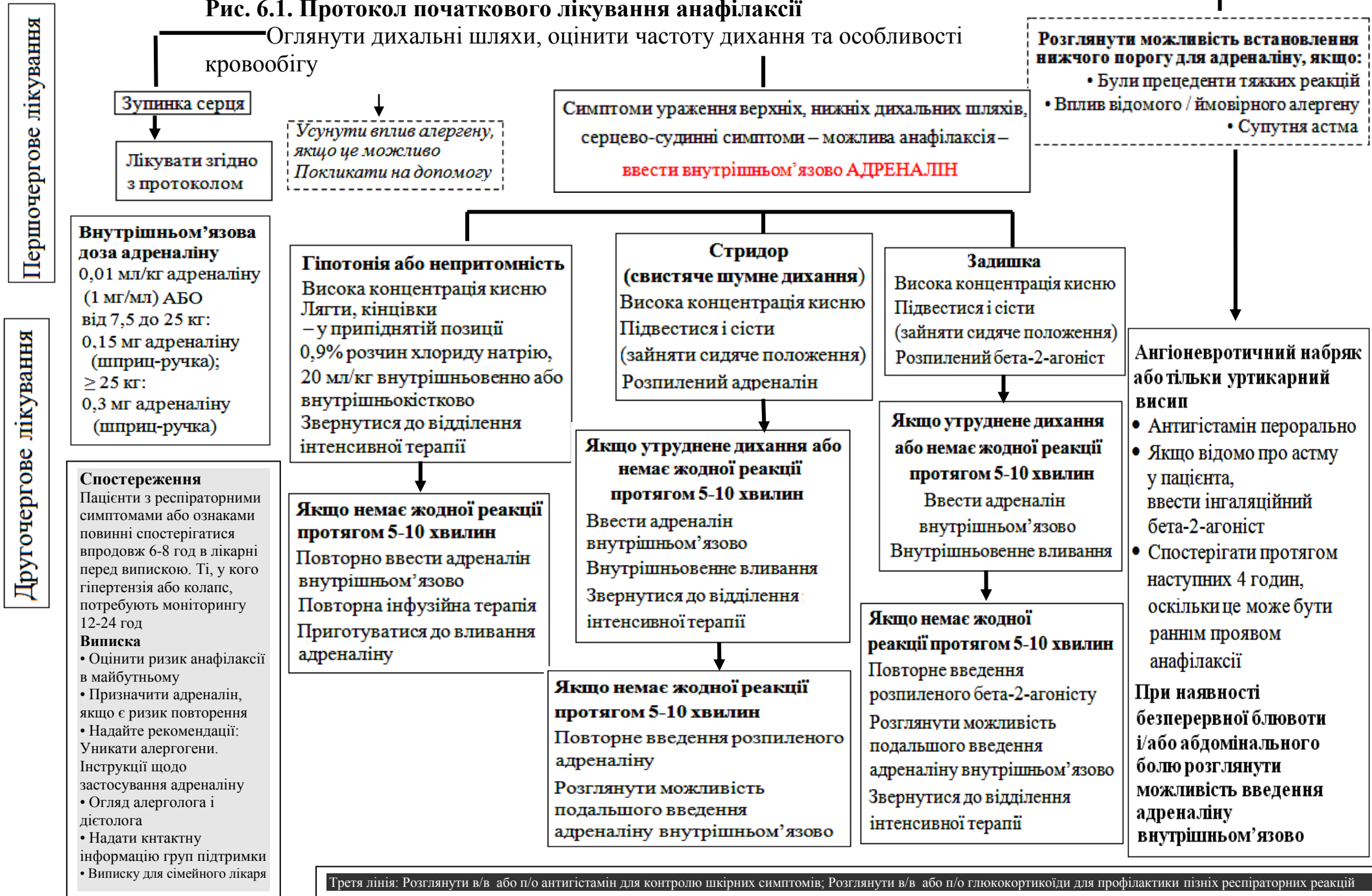
Супутні фактори підвищують ризик виникнення алергічної реакції, а також впливають на рівень її тяжкості. Вони були описані у майже 20 %

молодих пацієнтів у проспективному дослідженні реєстру [25] (табл. 6.1) і включають в себе фізичні навантаження, лихоманку, гостру інфекцію, передменструальний статус та емоційний стрес. НППЗ і алкоголь, як видається, також посилюють деякі харчові алергічні реакції [38]. 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 [55-59].

ЕКСТРЕНА ДОПОМОГА ПРИ АНАФІЛАКСІЇ

У пацієнтів з анафілаксією слід негайно оцінити функціонування дихальних шляхів, дихання, кровообігу. Смерть настає в результаті ураження верхніх дихальних шляхів, нижніх дихальних шляхів та/або внаслідок серцево-судинних порушень. Ми рекомендуємо першу лінію лікування з адреналіном внутрішньом'язово. При зупинці серця має бути негайно призначена серцево-легенева реанімація. Огляд представлений на рис. 6.1.

Рис. 6.1. Протокол початкового лікування анафілаксії



Примітка до Рис. 6.1.

Третя лінія лікування

Розглянути можливість введення антигістаміну внутрішньовенно або перорально, для того щоб контролювати шкірні симптоми.

Розглянути можливість введення глюкокортикоїдів внутрішньовенно або перорально, для того щоб запобігти пізній фазі респіраторних реакцій.

Огляд пацієнтів:

Пацієнти з респіраторними симптомами повинні бути обстежені щонайменше протягом 6-8 годин перед випискою з лікарні.

Пацієнти, у яких виявлена гіпотонія або непритомність, повинні перебувати під пильним наглядом протягом 12-24 годин.

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

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 [60]. Це потенційно може врятувати життя пацієнта і тому адреналін повинен вводиться усім пацієнтам з анафілаксією; а також пацієнтам з клінічними ознаками, які можуть перерости в анафілаксію [43, 44, 61-63] (С). Не існує абсолютних протипоказань до лікування адреналіном у пацієнтів з анафілаксією; переваги переважають ризики у літніх людей і пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [6].

Адреналін слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна [64, 65] (А). 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 [3]. 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 (D).

На пацієнтів, яким необхідна повторна внутрішньом'язова доза адреналіну, добре діє вливання адреналіну [62] (D). 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 [65, 67, 68]. При стридорі від набряку гортані, розпилений адреналін (2-5 мл, 1 мг/мл) може бути використаний на додаток до адреналіну внутрішньом'язово [3].

Коментар робочої групи: Робоча група вважає за необхідне надати інформацію щодо особливості дозування для медичного застосування епінефрину в Україні. При цьому наголошується, що необхідно вводити дозу чистого епінефрину згідно клінічного протоколу!

Особливості дозування епінефрину в Україні

	Україна	Країни СНГ	Країни Європи та США
Форма випуску препарату	Епінефрину гідротартрат 0,18 % - 1 мл	Епінефрину гідрохлорид 0,1 % - 1 мл	Епінефрину гідрохлорид 0,1 % - 1 мл

	Україна	Країни СНГ	Країни Європи та США
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 по протоколу при анафілаксії	Епінефрин 0,5 мг	Епінефрин 0,5 мг	Епінефрин 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 [69] (D). Слід викликати службу швидкої медичної допомоги або реанімаційну бригаду з лікарні [69] (D).

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 (D).

Рідинна підтримка

Внутрішньовенні рідини повинні бути введені пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю [71] (D). Рідини, які слід обирати в даному випадку, це кристалоїди, і вони повинні бути введені у болюсах 20 мл/кг (D).

Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії

Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії можуть бути додатково введені для полегшення симптомів бронхоспазму у пацієнтів з анафілаксією [63] (D). 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 (D).

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 [72, 73] (B). Існують задокументовані випадки, коли внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів призводило до гіпотонії, що може бути пов'язано зі швидкістю введення [74].

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 (D).

Глюкагон

Парентеральне введення глюкагону може бути корисним при лікуванні пацієнтів з анафілаксією, які не реагують на адреналін, особливо для тих, хто приймає бета-блокатори [75] (D).

Моніторинг та виписка

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

Пацієнтів слід забезпечити листом-випискою з рекомендаціями, включаючи заходи щодо уникнення алергену (якщо це можливо) та інструкцією щодо застосування аутоін'єктора з адреналіном. Слід організувати огляд спеціаліста-алерголога та спеціаліста-дієтолога, якщо в алергічній реакції задіяна їжа, а також надати контактну інформацію групи підтримки пацієнтів.

Таблиця 6.7. Невідкладна допомога: рекомендації

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
<i>Першочергове лікування: адреналін</i>			
Адреналін може врятувати життя пацієнта, тому повинен бути негайно введений у вигляді першої лінії лікування для невідкладної допомоги при анафілаксії	IV	C	[62]; [61]; [63]; [44]; [43]
Раннє введення адреналіну повинне проводитися в індивідуальному порядку, коли алергічна реакція, ймовірно, переросте в анафілаксію	V	D	Узгоджений висновок експертів
Адреналін слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна	I	B	[64]; [65]
У пацієнтів, що потребують повторних доз адреналіну, введення повинні здійснюватися принаймні через кожні 5 хвилин	V	D	[65]; Узгоджений висновок експертів
У випадку неадекватної реакції на 2 або більше доз адреналіну внутрішньом'язово, його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) у відділенні невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, у супроводі лікарів, з відповідним кардіомоніторингом	IV	D	[62]
<i>Другочергове лікування</i>			
Слід видалити тригер анафілактичної реакції	V	D	Узгоджений висновок експертів

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
Слід викликати допомогу оперативно і одночасно з оцінкою стану пацієнта	V	D	Узгоджений висновок експертів
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	V	D	[43]
Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску	V	D	Узгоджений висновок експертів
Внутрішньовенні рідини (кристалоїди) слід вводити (болюси 20 мл/кг) пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю	V	D	Узгоджений висновок експертів
Слід додатково ввести інгаляційні агоністи бета-2 для полегшення симптомів бронхоспазму	V	D	[63]
<i>Третьючергове лікування</i>			
Системні H1- (і H2)-антигістамінні препарати можуть полегшити шкірні симптоми анафілаксії	I	B	[73]; [72]
Системні глюкокортикостероїди можуть бути	V	D	Висновок експерта

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
використані, оскільки вони можуть знизити ризик респіраторних симптомів пізньої фази			
Моніторинг та виписка			
Пацієнтів, які виявляли дихальну недостатність, слід ретельно оглядати принаймні 6-8 годин; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, слід оглядати протягом 12-24 годин	V	D	Висновок експерта
Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій, аутоін'єктор з адреналіном має бути призначений для осіб, що піддаються ризику рецидиву	V	D	Висновок експерта

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 [6] (табл. 6.8).

Таблиця 6.8. Резюме довгострокового лікування пацієнтів з ризиком анафілаксії

• 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.

Копія плану повинна зберігатися у пацієнта, його батьків, опікуна, співробітників школи і сімейного лікаря.

- 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.
- Імуноterapia 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 (для отримання докладної інформації див. Керівні принципи харчової алергії). Більшість рекомендацій засновані на думках експертів (табл. 6.9).

Таблиця 6.9. Довгострокове лікування: рекомендації

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
План ведення при анафілаксії			
План ведення при анафілаксії слід використовувати з моменту встановлення діагнозу для запобігання майбутнім реакціям, а також для лікування будь-яких подальших реакцій.	III	C	[125]; [78]
Імуноterapia отрутами			
Підшкірна імуноterapia отрутами рекомендується при алергії на отрути у пацієнтів із анафілаксією і у дорослих із системними шкірними реакціями.	I	A	[53]; [90]; [91]; [89]; [92]

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
Навчання пацієнтів			
Інструктаж для забезпечення належного розуміння та усвідомлення ризику анафілаксії, а також рекомендації по її лікуванню має бути запропонований для всіх пацієнтів і батьків хворих дітей, яким загрожує анафілаксія, з моменту встановлення діагнозу.	V	D	[3]; [6]
Інструктаж для забезпечення належного розуміння та усвідомлення ризику анафілаксії, включаючи рекомендації по використанню аутоін'єктора з адреналіном, має бути доступним для всіх спеціалістів, що працюють з пацієнтами, яким загрожує анафілаксія.	IV	C	[115]
Комплект засобів навчання пацієнтів повинен бути розроблений у відповідності до вимог цільової аудиторії.	V	D	Думка експертів
Навчання пацієнта має охоплювати рекомендації по уникненню алергену, по визначенню симптомів алергічних реакцій, поради з приводу того, коли і як використовувати аутоін'єктор з адреналіном, а також інші заходи в рамках плану дій при анафілаксії.	V	D	[3]; [6]; [126]
Навчання пацієнта може включати більше однієї сесії, для того щоб уможливити перегляд матеріалу навчання, забезпечити інтерактивний підхід до пацієнта, узгодити стандартну теоретичну	V	D	[127]; [3]

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
програму зі спектром навчальних матеріалів та інструментів моделювання. Зміст і мова навчальних сесій повинні бути зрозумілими і простими для запам'ятовування.			
Психологічна допомога			
Навчальні заходи повинні включати психологічні засади і методи усунення занепокоєння задля успішного соціального функціонування дітей та їхніх сімей вдома, в школі / на роботі, незважаючи на ризик майбутніх реакцій, і це повинно бути частиною підготовки пацієнтів. Це може бути зроблено в груповому форматі. Деякі пацієнти з серйозними ознаками тривалого занепокоєння, можливо, будуть потребувати більш ретельної психологічної допомоги.	V	D	[124]; [123]; [110]

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 [76, 77]. Плани ведення, використані у міждисциплінарних клініках алергії, значно розширили знання батьків щодо запобігання і екстреного лікування анафілактичних реакцій [78]. 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).

Таблиця 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 (табл. 6.11): (I) анафілаксія, пов'язана з їжею, латексом, аероалергенами (С); (II) анафілаксія, викликана фізичним навантаженням (С); (III) ідіопатична анафілаксія (С); (IV) супутня нестабільна астма з харчовою алергією (С); (V) алергія на отрути у дорослих пацієнтів із системними реакціями (якщо їм не вводять підшкірної імунотерапії отрутами), у дітей з іншими системними реакціями, окрім шкірних (С) і (VI) порушення мастоцитів та інші попередні системні реакції (С).

Симптоми астми екстрапольовані з даних, отриманих з ретроспективних досліджень [13, 81-84]. Є велика кількість відносних показань, заснованих на серії випадків або думках експертів (табл. 6.11).

Таблиця 6.11. Показання для призначення аутоін'єктора з адреналіном

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
Абсолютні показники для призначення щонайменше одного аутоін'єктора з адреналіном			
1. Попередня анафілаксія, пов'язана з їжею, латексом, аероалергенами	IV	C	[128, 129]; [125]
2. Анафілаксія індукована фізичним навантаженням	IV	C	[55]
3. Ідіопатична анафілаксія	IV	C	[86]
4. Супутня нестабільна астма з харчовою алергією	IV	C	[81]; [82]; [83]; [13]; [84]
5. Алергія на отрути у дорослих пацієнтів із системними реакціями (якщо їм не вводять підшкірної імунотерапії отрутами) і у дітей з іншими системними реакціями, окрім шкірних (C)	IV	C	[130]; [53]; [131]
6. Порушення мастоцитів та інші попередні системні реакції (C) або підвищена базова концентрація сироваткової триптази, разом із будь-якими попередніми системними реакціями на укуси комах (навіть у пацієнтів, яким вводять підшкірну імунотерапію отрутами)	IV	C	[97]; [100]; [53]; [131]
Відносні показники для призначення щонайменше одного аутоін'єктора з адреналіном можуть бути доцільними у поєднанні з наступними додатковими факторами (особливо якщо присутній більше ніж один із факторів):			
Слабка або помірна реакція на арахіс і / або лісовий горіх	IV	C	[49]; [125]; [77]
Підліток або молодий дорослий з харчовою алергією	IV	C	[61]; [44]; [63]; [43]; [132]

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас	Посилання
Пацієнт, віддалений від медичної допомоги, або пацієнт з попередніми слабкими або помірними реакціями на їжу, латекс, отруту або аероалергени	V	D	[132]; Висновок експерта
Слабка або помірна реакція на дуже малу кількість їжі	V	D	[61]; [44]; [63]; [43]; [132]

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. Практики призначення значно різняться [85] і можуть вимагати додаткових місцевих показників, таких як сенсibilізації ліпідними білками-переносниками в Середземноморському регіоні.

Не існує достовірних даних, щоб визначити, наскільки аутоін'єктори з адреналіном повинні бути доступні для окремих пацієнтів. Відсоток пацієнтів, які потребують подальшої дози адреналіну внутрішньом'язово після введення аутоін'єктора варіюється 0-15-32 % в різних групах пацієнтів [13, 81, 38, 82, 86-88] (табл. 6.12) з додатковою дозою адреналіну у понад 80 % випадків.

Таблиця 6.12. Процент використання пацієнтами аутоін'єктора з адреналіном

Посилання	План дослідження	Призначення аутоін'єктора	Використання аутоін'єктора протягом подальшого огляду пацієнта*	Реакції, коли після початкової дози адреналіну внутрішньом'язово вводилася додаткова доза**
[86]	Ретроспективне дослідження	Всі	4 % (41/969) за 12 місяців	32 % (13/41)
[87]	Ретроспективне дослідження	Всі	22 % (15/68) за 20 місяців	15 % (2/13)
[88]	Ретроспективне дослідження	Не всі	3 % (23/785) в середньому за 48 місяців	0 % (0/23)
[82]	Ретроспективне дослідження	Не всі	19 % (78/413) в середньому за 24 місяці	19 % (18/95)

Посилання	План дослідження	Призначення аутоін'єктора	Використання аутоін'єктора протягом подальшого огляду пацієнта*	Реакції, коли після початкової дози адреналіну внутрішньо-м'язово вводилася додаткова доза**
[13]	Опитування пацієнтів	Не всі	27 % (500/1885)	18 % (90/500)
[81]	Опитування пацієнтів	Не всі	35 % (22/63)	18 % (4/22)

*Стосується індивідуальних пацієнтів.
 **Стосується індивідуальних алергічних реакцій. Додаткові дози зазвичай вводилися медичним працівником.

Завдання полягає у виявленні пацієнтів, яким необхідно мати доступ до більш ніж одного аутоін'єктора. Показання для двох аутоін'єкторів запропоновані у таблиці. Також можуть мати місце практичні, психологічні чи концептуальні дискусії з приводу міркувань, чому конкретний пацієнт потребує більш ніж одного аутоін'єктора.

Імуномодуючі підходи. Імуноterapia отрутами

Систематичний огляд [89-91] і мета-аналіз [92] продемонстрували ефективність підшкірної імуноtherapiї отрутами комах та перетинчастокрилих (ІТО) у дітей та дорослих (А). У пацієнтів, які отримували підшкірну імуноtherapiю отрутами, відзначена вища якість життя, у порівнянні з тими, хто забезпечений тільки аутоін'єктором з адреналіном [93, 94]. Тому підшкірна ІТО рекомендується при алергії на отрути у дітей та дорослих з анафілаксією, а також у дорослих із системними шкірними реакціями (А). Нещодавній систематичний огляд виявив, що підшкірна імуноtherapiя отрутами є економічно ефективною в групах населення з високим ризиком впливу алергену, однак аналіз не включав дані про якість життя пацієнтів [95].

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 ІgЕ-опосередкованої реакції, але також і у випадку реакції, в яких специфічний ІgЕ НЕ був виявлений (наприклад, ацетилсаліцилова кислота). Десенсибілізація викликає тимчасову

переносимість, яка може бути досягнута тільки шляхом безперервного прийому ліків.

Харчова пероральна імуноterapia

На сьогоднішній день протоколи лікування для харчової анафілаксії шляхом пероральної імунотерапии не розроблені. Останні дані свідчать про те, що імуноterapia з часом може збільшити кількість переносимої дози [99]. Можуть мати місце значні системні побічні ефекти, і в даний час ці протоколи не рекомендується використовувати в клінічній практиці (див. відповідні Керівні принципи харчової алергії).

ПРОФІЛАКТИКА

Адреналінові суміші з антидотом зміїної отрути

Використання адреналіну підшкірно у якості премедикації з антидотом зміїної отрути зменшує ризик анафілаксії на введення антидоту [100, 101] (A). Використання гідрокортизону не зменшує тяжкої побічної реакції на антидот зміїної отрути [102] (A).

Фармакологічні втручання для профілактики анафілаксії на йодовмісні рентгеноконтрастні засоби

Застосування профілактичної системної премедикації (H1- і/або H2-антигістамінні препарати або глюкокортикостероїди) не може бути рекомендоване у пацієнтів, які проходять процедури з радіоконтрастними речовинами, оскільки вони не запобігають реакціям, небезпечним для життя [103] (A). Немає даних на підтримку використання премедикації у пацієнтів з попередньою реакцією на інший алерген [104].

НАВЧАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Кого слід навчати

Оскільки анафілактичний шок зазвичай стається в оточенні людей [105-107], всі пацієнти під загрозою анафілаксії та люди, що опікуються ними, повинні бути забезпечені освітніми ресурсами, щоб мати можливість самостійно надавати допомогу при анафілаксії з моменту постановки діагнозу (D) (табл. 6.9). Підлітки вимагають особливої уваги у зв'язку з проблемами, пов'язаними з цим періодом життя [108-111].

Що повинно включати навчання пацієнта

Навчання має охоплювати специфічні стратегії уникнення алергену в домашніх умовах, в соціальному середовищі і під час подорожей [112] (D), розпізнавання симптомів і попереджувачих сигналів, інформацію з приводу того, коли і як вводити ін'єкції адреналіну самостійно, а також інші заходи, необхідні для лікування реакції (наприклад, виклик допомоги) (D). Інструктаж пацієнта повинен акцентувати увагу на необхідності постійно носити з собою аутоін'єктор з адреналіном, якщо такий було призначено [113] (D).

Як повинні бути проінструктовані пацієнти

Деякі дослідження показують, що для більшості пацієнтів стандартний рецепт і формальні інструкції з профілактики і лікування анафілаксії є недостатніми для дотримання відповідних практичних заходів, включаючи

введення адреналіну з аутоін'єктора [114] і його використання належним чином [86]. Це ускладнюється нездатністю багатьох клініцистів правильно використовувати аутоін'єктор з адреналіном [3, 28, 115]. Навчання має бути доступним для всіх фахівців, що працюють з пацієнтами, яким загрожує анафілаксія (С). Така підготовка виявилася клінічно ефективною при хронічних алергічних захворюваннях, таких як астма і atopічна екзема або дерматит [116, 117]. Освітні програми для пацієнтів особливо ефективні при застосуванні письмового плану дій [118], багатовимірною та міждисциплінарного підходу [119]. Мультидисциплінарний підхід [78] і надання інформативних друкованих та інтернет-матеріалів для пацієнтів з харчовою алергією [121] виявилися ефективними для поліпшення знань, для забезпечення правильного користування аутоін'єктором.

Психологічна допомога

Інформація про майбутній ризик анафілаксії може призвести до стресу і занепокоєння пацієнтів та людей, що ними опікуються [110, 123, 124]. Дослідження показують, що ця проблема має вирішуватися за рахунок ослаблення почуття невизначеності пацієнта, з використанням психологічних принципів і методів максимізації якості життя [123] (табл. 6.11), (D). Це може здійснюватися у груповому форматі. Деякі пацієнти з серйозними ознаками тривалого занепокоєння, можливо, будуть потребувати більш ретельної психологічної допомоги.

Таблиця 6.13. Запропоновані показання для призначення другого аутоін'єктора з адреналіном

Запропоновані показання для призначення другого аутоін'єктора з адреналіном включають:			
Рівень доказовості	Клас		Посилання
Супутня нестабільна астма або харчова алергія*	IV	C	[133]
Супутній мастоцитоз або підвищена базова концентрація сироваткової триптази	IV	C	[130]; [131]
Відсутність швидкого доступу до медичної допомоги внаслідок географічного або мовного бар'єру	V	D	Висновок експерта
Попередні випадки анафілаксії, що мало не призвела до летального результату або / та потребували введення повторної дози адреналіну	V	D	Висновок експерта
Якщо доступна доза ін'єктора з адреналіном набагато менша за масу тіла пацієнта	V	D	Висновок експерта
*за винятком синдрому харчової алергії			

РЕЗЮМЕ ТА ПЕРСПЕКТИВИ НА МАЙБУТНЄ

Доказова база ведення анафілаксії досі містить значну кількість прогалин. Важливо, щоб ці прогалини набули пріоритетного значення з метою максимізації ефективності догляду за пацієнтами [134]. Дослідження, присвячені ризикам анафілаксії у пацієнтів в реальних умовах, повинні надавати більш чіткого розуміння масштабів ризику, пов'язаного з кожним фактором, для того щоб максимально індивідуалізувати рекомендації по уникненню алергенів та призначення аутоін'єктора з адреналіном (табл. 6.14).

Таблиця 6.14. Епідеміологія і клінічна картина анафілаксії: доказові прогалини

Прогалина	План дій	Пріоритетність
Клінічне визначення та критерії діагностики алергічної анафілаксії, які можна легко використовувати у практиці невідкладної допомоги медичного персоналу	Узгодження з метою розробки поточного визначення і критеріїв таким чином, щоб вони могли бути використані персоналом невідкладної медичної допомоги	2
Загальновизнане, епідеміологічне визначення	Узгодження з метою розробки епідеміологічного визначення та пов'язаних з ним критеріїв кодування, для того щоб уможливити точне моделювання випадків анафілаксії	3
Точна оцінка захворюваності, поширеності і смертності від анафілаксії в різних групах населення у всій Європі	Застосування нового визначення та критеріїв для загальноєвропейського епідеміологічного дослідження, а також дослідження поточних клініко-діагностичних даних	4
Чітке уявлення про фактори ризику у випадку рецидиву анафілаксії у майбутньому	Масштабне перспективне дослідження пацієнтів, які перебувають у групі ризику	1

Для пацієнтів, які страждають від анафілаксії, необхідні подальші фармакокінетичні дослідження для визначення оптимальної дози та інтервалу дозування, особливо для дорослих пацієнтів (табл. 6.15).

Таблиця 6.15. Невідкладна допомога при анафілаксії: доказові прогалини

Прогалина	План дій	Пріоритетність
Перша лінія лікування: адреналін Оптимальні дози та інтервали дозування адреналіну внутрішньом'язово	Фармакокінетичні дослідження	1
Роль інших шляхів введення адреналіну (наприклад, інгаляційний, під'язиковий) при анафілаксії	Рандомізовані контрольовані дослідження	2
Дані порівняння фармакокінетики різних пристроїв-аутоін'єкторів адреналіну	Рандомізовані контрольовані дослідження	4
Друга лінія лікування Роль препаратів другого ряду при лікуванні анафілаксії, а саме кисню та інгаляційних бета-2-агоністів	Рандомізовані контрольовані дослідження	5
Порівняння ефективності кристалоїдів і колоїдів в лікуванні серцево-судинної нестабільності при анафілаксії	Рандомізовані контрольовані дослідження	6
Третя лінія лікування Роль третьої лінії лікування при анафілаксії, а саме H1-антигістамінні препарати і системні глюкокортикостероїди	Рандомізовані контрольовані дослідження	3

Подальша робота над іншими шляхами введення адреналіну повинна стимулюватися за рахунок розробки допоміжних речовин для внутрішньом'язового введення адреналіну. Крім того, рандомізовані контрольовані дослідження необхідні для оцінки ефективності глюкокортикостероїдів у запобіганні пізнім проявам анафілаксії і визначенню того, чи покращує додавання антигістамінних препаратів дихальну та / або серцево-судинну діяльність під час перебігу анафілаксії. Нарешті, нам потрібні докази для оцінки ефективності навчання пацієнтів і розробки планів ведення анафілаксії (табл. 6.16).

Таблиця 6.16. Довгострокове лікування, навчання пацієнтів та психологічна допомога: доказові прогалини

План ведення при анафілаксії	План дій	Пріоритетність
Кілька різних діючих планів ведення анафілаксії та планів надзвичайних дій	Розробка невеликої кількості планів на основі колективного узгодження усіх зацікавлених осіб з метою покриття усіх тригерів та ситуацій	5
Дані щодо ефективності планів ведення анафілаксії, зокрема, в різних підгрупах (наприклад, вік, тип алергії, різні рівні ризику)	Прагматичні масштабні рандомізовані контрольовані дослідження	2
Дані щодо ефективності планів ведення (наприклад, опитувальники якості життя)	Прагматичні рандомізовані контрольовані дослідження	7
Аутоін'єктор з адреналіном		
Хто повинен мати аутоін'єктор з адреналіном і у якій кількості?	Масштабні перспективні дослідження з добре фенотипованими учасниками і чіткими критеріями для анафілаксії	1
Чи можуть запаси аутоін'єкторів з адреналіном в таких місцях, як школи, поліпшити процес ведення анафілаксії?	Великі сумісні рандомізовані контрольовані дослідження	8
Імунотерапія отрутами		
Невідомо, чи здатна імунотерапія отрутами запобігти смертельній реакції, у зв'язку з тим, що такий результат є достатньо рідкісним. Однак контрольовані дослідження були б неетичними		-
Економічне оцінювання лікування щодо якості життя, а не виживання пацієнтів	Економічна оцінка здоров'я	9

План ведення при анафілаксії	План дій	Пріоритетність
Порівняльні дослідження впливу різних протоколів (у порівнянні з традиційними) з тим же екстрактом, фокусуючись на безпеці	Рандомізоване контрольоване дослідження з метою порівняння підходів	10
Профілактика		
Дослідження, спрямовані на порівняння ефективності профілактичної премедикації, для того щоб запобігти небезпечним для життя реакціям, які обумовлені водовмісними контрастними препаратами у пацієнтів з історією попередньої негайної реакції або потенційними факторами ризику	Масштабне рандомізоване контрольоване дослідження	11
Навчання пацієнта		
Дані щодо ефективності навчання пацієнтів і людей, що ними опікуються / батьків дітей та інших груп людей, таких як вчителі, медсестри і лікарі	Рандомізовані контрольовані дослідження з метою визначення ефективності навчання пацієнта	3
Дані щодо оптимального змісту навчання, щодо інструкторів (наприклад, лікарі, дієтолог-алерголог), щодо тривалості, повторення і формату навчання, і чи повинен процес навчання відрізнятися для пацієнтів різного віку і різних майбутніх ризиків	Розробка навчальної програми разом із зацікавленими сторонами і формальне оцінювання її ефективності	4
Психологічна допомога		
Короткострокова і довгострокова ефективність різних психологічних заходів та їхній вплив на якість життя, знання, тривогу пацієнта, дотримання умов використання аутоін'єктора з адреналіном, його продуктивність у надзвичайній ситуації і в соціальному функціонуванні пацієнтів та людей, що ними опікуються	Рандомізовані контрольовані дослідження з метою визначення ефективності підходу	

Коментар робочої групи: Необхідно звернути увагу на вивчення досвіду використання аутоін'єкторів з епінефрином та глюкозагом під час надання екстреної допомоги пацієнтам із анафілаксією. Практичне застосування таких ін'єкторів має визначатися наявністю таких засобів на ринку України. Надзвичайно важливим є навчання пацієнтів, їх родичів, найближчого оточення користуванню цими простими приладами. Важливим є широке впровадження в до- та післядипломну підготовку лікарів принципів використання епінефрину (ін'єкційних препаратів адреналіну) як основного препарату в лікуванні анафілаксії, в тому числі у вигляді інгаляцій. Корисною може стати картка, розроблена Всесвітньою організацією алергії, яка містить основні заходи при анафілаксії, і може бути широко розповсюджена серед медичного персоналу та широких верств населення (додаток 3).

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Під час опрацювання керівних документів, установчих статей, керівництв та інших документів робоча група керувалась принципами доказової медицини. В коментарях наводились тлумачення деяких термінів, які зазвичай не є загальновикористовувані в українському інформаційному просторі. Разом із тим, залишена термінологія яка є уніфікованою в розвинутих країнах і яку доцільно використовувати в клінічній практиці.

Враховуючи світовий медичний досвід, рекомендується для використання анкета пацієнта для визначення стану здоров'я, наявності МА та моніторингу прийому препаратів (додаток 4), яка застосовується в США та адаптована для умов України. Основна мета використання анкети – виявити МА та фактори, що її провокують або виступають обтяжуючими при розвитку МА реакції.

Мультидисциплінарність протоколу вимагає визначення клінічних ситуацій, в яких спеціальні знання та уміння алерголога є необхідними для ведення пацієнтів. В додатку 5 наведені покази для призначення консультації алерголога, які розроблені Американською академією астми, алергії та імунології.

Список літератури, яка була використана під час адаптації клінічної настанови

ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ 1

1. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631–50.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356:1255–9.
3. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1991; 18–45.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813–24.
5. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*, 3rd Edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
6. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139:683–93.
7. Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62:1445–50.
8. Chung CH, Mirakhor B, Chan E et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358:1109–17.
9. Bonn D. Adverse drug reactions remain a major cause of death. *Lancet* 1998; 351:1183.
10. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15–9.
11. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200–5.
12. Bowman L, Carlstedt BC, Black CD. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. *Can J Hosp Pharm* 1994; 47:209–16.
13. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med* 2007; 167:1752–9.
14. Demoly P, Gomes ER. Drug hypersensitivities: definition, epidemiology and risk factors. *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37:202–6.
15. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316:1295–8.
16. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for ‘drug-induced’ disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:213–9.

17. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 355–61.
18. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161:2317–23.
19. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144–50.
20. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:305–10.
21. Adkinson Jr. NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:567–72.
22. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316:1511–4.
23. deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278:1895–906.
24. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 475–88.
25. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:813–7.
26. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra (Online)* June 2002: 1–15, www/jr2.ox.ac.uk/bandolier/extra.html
27. Ponvert C, Le CL, de BJ, Le BM, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45.
28. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:466–8.
29. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990; 45:236–9.
30. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004; 5:203–11.
31. Adams LE, Mongey AB. Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. *Lupus* 1994; 3:443–7.
32. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J* 2006; 8:E20–6.
33. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100: 495–9.
34. Van Arsdell Jr P. Pseudoallergic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11:635–44.
35. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:517–20.

36. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30:19–23.
37. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24:599–606.
38. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18:171–88.
39. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005; 165:1637–42.
40. Slater EE, Merrill DD, Guess HA et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988; 260:967–70.
41. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:S483–S523.
42. Delage C, Irely NS. Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. *J Forensic Sci* 1972; 17:525–40.
43. Pumphrey RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet* 1999; 353:1157–8.
44. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2000; 53:357–79.
45. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER et al. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:458–61.
46. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256:3358–63.
47. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 773–98.
48. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272–85.
49. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92–6.
50. Molinaro G, Cugno M, Perez M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303:232–7.
51. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo Jr CA. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:327–32.
52. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:913–21.

53. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al. Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Gen Intern Med* 2004; 19:684–91.
54. Rosenow III EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992; 102: 239–50.
55. Podevin P, Biour M. Drug-induced “allergic hepatitis”. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995; 13:223–44.
56. Castell JV, Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:258–65.
57. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:381–5.
58. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:250–7.
59. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55:1–8.
60. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155:344–9.
61. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000; 356:1505–11.
62. Nimmo W, Bogod D, McNicol L et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia, 3rd Edn. Report by the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2003.
63. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316:1622–6.
64. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83:1551–5.
65. Schwartz LB, Kepley C. Development of markers for human basophils and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:1231–40.
66. Schwartz LB. Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils. *Novartis Found Symp* 2004; 257:65–74.
67. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536–45.
68. Edston E, van Hage-Hamsten M. Beta-tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998; 93:135–42.
69. Brockow K, Jofer C, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis – a prospective study on prevalence, severity and trigger factors in 121 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S307.

70. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354:601–9.
71. Tamayo E, Alvarez FJ, Rodriguez-Ceron G, Gomez-Herreras JI, Castrodeza J. Prevalence of positive prick test to anaesthetic drugs in the surgical population. *Allergy* 2006; 61:952–3.
72. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003; 21:4611–4.
73. Tamayo E, Rodriguez-Ceron G, Gomez-Herreras JI, Fernandez A, Castrodeza J, Alvarez FJ. Prick-test evaluation to anaesthetics in patients attending a general allergy clinic. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:1031–6.
74. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to muscle relaxants: rationale for skin tests. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34:233–40.
75. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3126–9.
76. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy* 2002; 57:1151–8.
77. Sogn DD, Evans III R, Shepherd GM et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152:1025–32.
78. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloylpolylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:339–45.
79. Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. *Allergy* 2006; 61:947–51.
80. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:201–20.
81. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1111–5.
82. Bittner A, Greenberger PA. Incidence of re-sensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:161–4.
83. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson Jr. NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270:2456–63.
84. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 270–6.
85. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961–72.

86. Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2007; 62:872–6.
87. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:185–90.
88. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S548–59.
89. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Valluzzi RL, Romano A. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3335–45.
90. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1234–42.
91. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:404–10.
92. Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3327–33.
93. Porri F, Lemiere C, Birnbaum J et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:72–5.
94. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:816–9.
95. Fisher MM, Merefild D, Baldo B. Failure to prevent an anaphylactic reaction to a second neuromuscular blocking drug during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:770–3.
96. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:726–30.
97. Enrique E, Malek T, Castello JV, de Mateo JA. Usefulness of skin testing with platinum salts to demonstrate lack of crossreactivity between carboplatin and cisplatin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:86.
98. Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM, Dry J. Prick tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59:683–9.
99. Weiss ME, Adkinson NF, Tilles SA. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 731–44.
100. Demoly P, Michel F-B, Bousquet J. In-vivo methods for study of allergy, skin tests: techniques and interpretation. In: Middleton EJ, Reed C, Ellis EF, Yunginger JW, eds. *Allergy: principles and practice*. London: Mosby, 1998; 430–9.
101. Bernstein IL, Gruchalla R, Lee R et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 1999; 83:665–700.
102. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:45–51.

103. Maria Y, Grosdidier R, Haberer JP, Moneret-Vautrin DA. Prospective preoperative survey of 300 patients using prick tests with muscle relaxants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989; 8:301–5.
104. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:629–30.
105. Weber-Mani U, Pichler WJ. Anaphylactic shock after intradermal testing with betalactam antibiotics. *Allergy* 2008; 63:785.
106. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S637–44.
107. Romano A, BlancaM, Torres MJ et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153–60.
108. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59:219–24.
109. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152:968–74.
110. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139:49–58.
111. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35:234–6.
112. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62:47–52.
113. Primeau MN, Adkinson Jr. NF Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 337–41.
114. Hamilton RG, Franklin Adkinson J. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:213–25.
115. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:854–63.
116. Torres MJ, Romano A, Mayorga C et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56:850–6.
117. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111–8.
118. Greenberger PA, Tilles SA. Drug Challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 759–72.
119. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140:1001–6.

120. Ewan PW, Ackroyd JF. Allergic reactions to drugs. In: Wright DJM, ed. *Immunology of sexually transmitted diseases*. London: Kluwer Academic Publisher, 1988; 237–60.
121. Greenberger PA. Immunotherapy update: mechanisms of action. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:373–6.
122. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002; 162:822–6.
123. Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. *Clin Invest Med* 2002; 25:181–4.
124. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol* 2007; 14:e45–57.
125. Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:191–8.
126. Orhan F, Karakas T, Cakir M et al. Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:82–5.
127. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:634–8.
128. Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9:172–7.
129. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77–83.
130. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118:555–62.
131. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007; 120:e1082–96.
132. Rosario NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:S181–8.
133. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007; 62:42–6.
134. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:341–7.
135. Perez-Rodriguez E, Martin-Conde L, Sanchez-Machin I, Garcia-Robaina JC, de la TF, Matheu V. Beta-lactam allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:236–7.

136. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005; 115:1048–57.
137. Stevenson DD, Woessner KM, Simon RA, Namazy JA, Lang DM. Evidence-based protocols for oral NSAID challenges. *J Pediatr* 2006; 148:704–5.
138. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:376–80.
139. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005; 60:1174–7.
140. Kidon MI, Kang LW, Chin CW et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005; 116:e675–80.
141. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:523–32.
142. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004; 95:370–6.
143. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96:824–9.
144. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization–treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:59–65.
145. Macy E, Bernstein JA, Castells MC et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 172–4.
146. Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton E, ed. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis MO: Mosby, 1993; 1726–46.
147. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277:301–6.
148. Chung WH, Hung SI, Hong HS et al. Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
149. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:989–99.
150. Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997; 52:388–93.
151. Cooper SC, Ford LT, Berg JD, Lewis MJ. Ethnic variation of thiopurine S-methyltransferase activity: a large, prospective population study. *Pharmacogenomics* 2008; 9:303–9.

152. MHRA. Pabrinex: allergic reactions. Claire Tilstone, Vol. 1, Issue 2, 8. Report by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines, Drug Safety Update, 2008.

153. Lenler-Petersen P, Hansen D, Andersen M, Sorensen HT, Bille H. Drug-related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968– 1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1185–8.

154. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600–7.

155. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137:357–64.

156. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8:5.

157. Peyriere H, Dereure O, Breton H et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155:422–8.

158. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28:113–9.

159. Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: early recognition and treatment. *Semin Dial* 2008; 21:123–8.

ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ 2

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–316.

2. BlancaM, Romano A, TorresMJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183–193.

3. Testi S, Severino M, Iorno ML et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:171–172.

4. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1166–1169.

5. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–1601.

6. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, DeWeck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2007;37:166–173.

7. 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.

8. 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.

9. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822–828.
10. Torres MJ, Romano A, Mayorga C et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56: 850–856.
11. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185–190.
12. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1738–1745.
13. Schmid DA, Campi P, Pichler WJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Pharm Des* 2006;12:3313–3326.
14. Gonzalez I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:146–149.
15. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629–630.
16. 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.
17. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–863.
18. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 1217–1224.
19. Macias E, Ruiz A, Moreno E, Laffond E, Davila I, Lorente F. Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol. *Allergy* 2007;62:1462–1464.
20. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002;47:100–102.
21. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31: 1014–1020.
22. Hogen Esch AJ, van der Heide S, van den Brink W, van Ree JM, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Contact allergy and respiratory/mucosal complaints from heroin (diacetylmorphine). *Contact Dermatitis* 2006;54:42–49.
23. Rodriguez F, Fernandez L, Garcia-Abujeta JL, Maquiera E, Llaca HF, Jerez J. Generalized dermatitis due to codeine. *Contact Dermatitis* 1995;32:120.
24. 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.

25. 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.
26. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:429–451.
27. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, Husum B. Danish anaesthesia allergy centre – preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1204–1209.
28. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:409–415.
29. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933–937.
30. deShazo RD, Nelson HS. An approach to the patient with a history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:387–394.
31. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61:1432–1440.
32. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359–366.
33. Galera C, Pur Ozygit L, Cavigioli S, Bousquet PJ, Demoly P. Gadoteridol-induced anaphylaxis – not a class allergy. *Allergy* 2010;65:132–134.
34. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:348–352.
35. Knowles SR, Weber EA, Berbrayer CS. Allergic reaction to fluorescein dye: successful one-day desensitization. *Can J Ophthalmol* 2007;42:329–330.
36. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with Allergy 68 (2013) 702–712 © 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd 711 Brockow et al. Skin test concentrations for drugs hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002;16:2223–2225.
37. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:726–730.
38. Benucci M, Manfredi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-alpha blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138–139.
39. 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.
40. Lieberman P, Rahmaoui A, Wong DA. The safety and interpretability of skin tests with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:493–495.
41. Baeck M, Chemelle JA, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61:163–175.

42. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999;40:24–31.
43. Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, Gonzalez I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51–56.
44. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148–155.
45. Wood RA, Berger M, Dreskin SC et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;122:e771–e777.
46. Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:478–481.
47. 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.
48. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Anaphylaxis to macrogol 4000 after a parenteral corticoid injection. *Allergy* 2005;60:705–706.
49. Vincent D, Ben Naoum Y, Chi HC, Hentschel V, Pradalier A. Systemic anaphylaxis induced by intradermal testing. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34:45–46.
50. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Anaphylaxis to macrogol 4000 after a parenteral corticoid injection. *Allergy* 2005;60:705–706.
51. 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.
52. 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.
53. Brockow K, Romano A, Blanca M et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.

ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ 3

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI.
2. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson N, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER & Lemanske RF editors. *Middleton's Allergy 7th Edition*. London: Mosby Elsevier, 2009:1227–1243.
3. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177–179.
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–316.

5. Setticone RA, Constantine HP, Setticone GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980;35:149–154.
6. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–1601.
7. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003;58:1064–1066.
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
9. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007;86:396–399.
10. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004;31:376–382.
11. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033–1040.
12. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985–1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27–32.
13. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcantara M, Castillo R et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:182–188.
14. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005;35:713–716.
15. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006;29:687–696.
16. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234–2240.
17. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975–983.
18. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474–478.
19. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1:67–69.

20. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;533:145–155.
21. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432–436.
22. Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:147–175.
23. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:574–579.
24. Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, Terada M, Koya T, Kondoh A et al. Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. *Respirology* 2005;10:477–484.
25. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P. Nasal polyposis in aspirin-hypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2003;6:246–250.
26. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420–425.
27. Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics*. Tokyo, Berlin Heidelberg, New York: Springer, 2009:349–372.
28. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111–1118.
29. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:172–174.
30. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581–586.
31. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:406–410.
32. Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1615–1622.
33. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M, Zazula M, Szczeklik A. A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1785–1791.
34. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful

for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58–72.

35. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepará I, Esparza R et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1448–1457.

36. Sanz ML, Gamboa PM, Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:298–304.

37. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1108–1116.

38. Kowalski ML, Ptasińska A, Jedrzejczak M, Bienkiewicz B, Cieslak M, Grzegorzczak J et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPITest). *Allergy* 2005;60:1139–1145.

39. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005;42:127–131.

40. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276–284.

41. Settiple RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480–485.

42. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity : safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5:399–406.

43. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scuri M, Pieroni MG, Refini RM et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):115–120.

44. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:11–19.

45. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:155–163.

46. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008;63:1228–1234.

47. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1385–1391.

48. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol* 2008;22:197–203.
49. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771–775.
50. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:174–178.
51. Isik SR, Karakaya G, Celikel S, Demir AU, Kalyoncu AF. Association between asthma, rhinitis and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:299–306.
52. Asero R. Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:226–230.
53. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001–1006.
54. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005;15:164–167.
55. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003;139:1577–1582.
56. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554–558.
57. Sanchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201–204.
58. Simon RA. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:189–198.
59. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:997–1001.
60. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427–1443.
61. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:156–157.
62. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:678–685.

63. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095–1098.
64. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy* 1981;36:381–384.
65. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:293–297.
66. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1153–1158.
67. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:347–352.
68. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882–888.
69. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:508–511.
70. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974–1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1355–1363.
71. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101–106.
72. del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy* 2000;55:412–413.
73. Rubio M, Herrero T, De Barrio M. Alergia a pirazolonas. *Allergol Immunopathol* 1994;22:104–106.
74. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003;58:312–317.
75. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyron: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1217–1224.
76. Pichler WJ. Drug hypersensitivity. *Karger*, 2007:176–187.
77. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989–999.
78. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Risk of skin reactions when using ibuprofen-based medicines. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:837–848.
79. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;145:667–668.

80. Gastaminza G, Echechipia S, Navarro JA, Fernandez de Corres L. Fixed drug eruption from piroxicam. *Contact Dermatitis* 1993;28:43–44.
81. Gonzalo MA, Alvarado MI, Fernandez L, Rosendo R, Gonzalez G. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. *Br J Dermatol* 2001;144:1291–1292.
82. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35–44.
83. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous hypersensitivity reactions to inhibitors of cyclooxygenase-2. Results of 307 oral provocation tests and review of the literature. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2007;19:44–49.
84. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521–525.
85. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:80–90.
86. Weber JC, Essigman WK. Pulmonary alveolitis and NSAIDs – fact or fiction? *Br J Rheumatol* 1986;25:5–6.
87. Ashwath ML, Katner HP. Recurrent aseptic meningitis due to different non-steroidal anti-inflammatory drugs including rofecoxib. *Postgrad Med J* 2003;79:295–296.
88. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:203–210.
89. Esteve JB, Launay-Vacher V, Brocheriou I, Grimaldi A, Izzedine H. COX-2 inhibitors and acute interstitial nephritis: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;63:385–389.
90. Pigatto PD, Mozzanica N, Bigardi AS, Legori A, Valsecchi R, Cusano F et al. Topical NSAID allergic contact dermatitis. Italian experience. *Contact Dermatitis* 1993;29:39–41.
91. Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N. Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 2000;22:339–349.
92. Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R, Boehncke WH. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis* 2002;46:352–353.
93. Hasan T, Jansen CT. Photopatch test reactivity: effect of photoallergen concentration and UVA dosaging. *Contact Dermatitis* 1996;34:383–386.
94. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809–820.

95. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–863.

96. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543–549.

97. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:923–924.

98. Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:172–177.

99. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376–380.

ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ 4

1. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21 Suppl 1:7s-23s.

2. Prevention du risque allergique peranesthesique. recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21 Suppl 1:1s-180s.

3. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, SFAR, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P for ENDA/EAACI. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005;15:91-101.

4. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

5. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schunemann HJ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy.* 2009;64:669-77.

6. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest.* 2006;129:174-81.

7. Prevention du risque allergique peranesthesique. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;3 (in press).

8. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; European Network for Drug Allergy (ENDA);

EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-63.

9. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.

10. Tashkandi J. My patient is allergic to eggs, can I use propofol ? A case report and review. *Saudi J Anaesth*. 2010;4:207-8.

11. Levy JH, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg*. 2008;106:392-403.

ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ 5

1. Bennin B, Apgar JT, Callen JP, McDonald CJ. Guidelines of care for cutaneous adverse drug. *J Am Acad Derm* 1996;35:458-461.

2. Bernstein L, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz MS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83: 665-700.

3. Wasserfallen JB, Frei PC. Long-term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge tests in patients with history of adverse reaction to local anesthetics. *Allergy* 1995;50:162-165.

4. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:637-644.

5. Blanca M, Ferna ´ndez J, Robaina CG, Juste S, Lo ´pez Serrano CL, Marti ´guando EM, Marti ´nez Melero IM. Consentimiento informado en alergia a medicamentos. *Rev Espan Alergol Inmunol Clin* 1996;5:256-258.

6. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, eds. 5th edn. *Allergy, Principles and Practice*. Mosby Co, New York 1998;430-439.

7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opinion Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-310.

8. Ring J, Brockow K. Adverse drug reactions: Mechanisms and assessment. *Eur Surg Res* 2002;34:170-175.

9. Vieluf D, Przybilla B, Schwerbrock U, Ring J. Oral provocation test in the diagnosis of anaphylactoid reactions to mild analgesic preparations. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:268-271.

10. Bircher AJ. *Arzneimittelallergie und Haut*. Thieme Verlag Stuttgart 1996.

11. SIAIC (Societa ` Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica). Memorandum SIAIC sulla diagnosi di allergia/ intolleranza a farmaci. *Giornale Ital Allergol Immunol Clin* 1998;8:573-575.

12. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;28:1505-1511.

13. Provocation testing for drug hypersensitivity 86113. de Weck AL. Penicillins and cephalo- sporins. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 63, Chapter 16, ed.de Weck, Bundgaard H. Springer Verlag, Berlin 1983:423-482.

14. Li Wan Po A, Kendall MJ. Causality assessment of adverse effects. When is re-challenge ethically acceptable? *Drug Safety* 2001;24:793–799.
15. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–824.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–1205.
17. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;54:999–1003.
18. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
19. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(Suppl. 72):73–60.
20. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186–1190.
21. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:523–532.
22. Gleckman RA, Borrego F. Adverse reactions to antibiotics. *Postgrad Med* 1997;101:97–108.
23. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. *Drug Safety* 1995;13:56–68.
24. Kanwar AJ, Bharija SC, Belhaj MS. Fixed drug eruptions in children: a series of 23 cases with provocative tests. *Dermatologica* 1986;172:315–320.
25. Kauppinen K, Stubb S. Fixed eruptions – causative drugs and challenge tests. *Br J Dermatol* 1985;112:575–578.
26. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921–924.
27. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863–869.
28. Lehner T. Lignocaine hypersensitivity. *Lancet* 1971;10:127.
29. Hannuksela M, Salu H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14:221–227.
30. Caduff C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. Allergische Sofortreaktionen auf parenterale Glukokortikosteroide? Analyse von 14 Fällen. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:977–983.

31. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966;275:1115–1125.
32. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–328.
33. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramaon E, Vega JM, Miranda A, Juarez C. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918–924.
34. Lopez Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to betalactam antibiotics. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:30–35.
35. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Int Med* 2002;162:822–826.
36. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving b-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1–5.
37. Verresen L, Waer M, Vanrenterghem Y, Michielsen P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990;336:1360–1362.
38. Rueff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D, für die Arbeitsgruppe Insektengiftallergie. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergologie* 2001;24:78–92.
39. Kammerl MC, Schaefer RM, Schweda F, Schreiber M, Riegger GA, Kramer BK. Extracorporeal therapy with AN69 membranes in combination with ACE inhibition causing severe anaphylactoid reactions: still a current problem? *Clin Nephrol* 2000;53: 486–488.
40. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195–209.
41. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med* 1968;279:678–679.
42. Idsoe G, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull WHO* 1968;38:159–180.
43. Drain KL, Volcheck GW. Preventing and managing drug-induced anaphylaxis. *Drug Safety* 2001;24:843–853.
44. Rieger-Ziegler V, Kranke B, Aberer W. Vergleich der Wertigkeit von in-vitro-Diagnostik, Hauttest und oralem Provokationstest bei Patienten mit Überempfindlichkeit auf Acetylsalicylsäure. *Allergologie* 1999;22:645–649.
45. Hein UR, Chantraine-Hess S, Worm M, Zuberbier T, Henz BM. Evaluation of systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions. *Acta Derm Venereol* 1999;79:139–142.
46. Ring L, Galosi A, Przybilla B. Reverse placebo provocation in the diagnosis of anaphylactoid reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:225.

47. Sullivan TJ, Ong RC, Gillian LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
48. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisser M, Beaudouine E, Renaudin JM. Reactions anaphylactoides et cutanées tardives aux produits de contraste iodés: état actuel de la question – évolution des idées. *Rev Med Interne* 2001;22:969–977.
49. Kanny G, Beaudouin E, Moneret-Vautrin DA. IgE-mediated allergy to granisetron and safe use of ondansetron. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 1059–1060.
50. Bredlich RO, Gall H, Peter RU. Arzneimittelexanthem auf Metamizol-Na. *Allergologie* 1999;22:624–626.
51. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175–181.
52. Aberer et al. 86252. de Weck AL, Stadler BM, Urwyler A, Wehner HU, Bühlmann RP. Cellular allergen stimulation test (CAST). *Allergy Clin Immunol News* 1993;5: 9–14.
53. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–692.
54. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-intolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:391–398.
55. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C, Chazot M, de Weck AL. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1–10.
56. Spielberg SP. In vitro assessment of pharmacogenetic susceptibility to toxic drug metabolites in humans. *Fed Proc* 1984;43:2303–2313.
57. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 1997;21:247–254.
58. Girard M. Conclusiveness of challenge in the interpretation of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:73–79.
59. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Bégaud B, Boismare F, Royer RJ. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985;II:1056–1058.
60. Ahnefeld FW, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H, Laubenthal H, Lollgen H, Lorenz W, Mehrkens HH, Meuret GH, Mollmann H, Piepenbrock S, Przybilla B, Ring J, Schmutzler W, Schultze-Werninghaus G, Schüttler J, Schuster HP, Sefrin P, Tryba M, Zander J, Zenz M. Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. *Internist* 1994;35:401–412.
61. Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW. A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J Clin Invest* 1994;94:2200–2208.

62. Yocum MW, Heller AM, Abels RI. Efficacy of intravenous pretesting and antihistamine prophylaxis in radiocontrast media-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:309–313.

63. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:76–81.

64. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatrics* 1998;132:137–143.

65. Blanca M, Fernandez J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ, Vega JM, Avila MJ, Perez E, Garcia JJ, Suau R. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins; clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:381–385.

66. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, Venuti A. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113–118.

67. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-Garcia JA, Juarez C, Blanca M. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002;32:270–276.

68. Moneret-Vautrin DA, Gueant JL, Kamel L, Laxenaire MC, El Kholty S, Nicolas JP. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross-sensitivity studied by radioimmunoassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:745–752.

69. de Weck AL. Critical evaluation of diagnostic methods in drug allergy. In: *Allergology, Proc 8th Europ Congr Allergol, Int Congr Series 251*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971, pp. 23–30.

70. Venulet J. Role and place of causality assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992;1:225–234.

71. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Bucher CH, Luttkopf D, Wuthrich B. Hazelnut allergy. Validation of diagnostic procedures on the basis of double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergologie* 2000;23:285–291.

ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ 6

1. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru B, Rader T, Hamadah H, Fawziah-Ibrahim D, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bellou A, Bilo MB, Brackow K, Cardona V, Dubois T, DunnGalvin A, Eigenmann P, Harada L, Lack G, Niggemann B, Santos A, Timmermans F, Vlieg-Boerstra B, Werfel T, Zolkipli Z, Sheikh A. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. 2013.

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

3. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rance F. The management of anaphylaxis in childhood: Position paper of the 13 European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.

4. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, Brugger H, Deakin CD, 15 Dunning J, Georgiou M, Handley AJ, Lockey DJ, Paal P, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, 16 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.

5. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foex B, Gabbott D, 21 Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, 22 Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D, Working Group of the Resuscitation C. Emergency 23 treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 24 2008;77:157-69.

6. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, 26 Senna GE, Sheikh A, Thong BY. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. 27 *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e1-e22.

7. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega 29 Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, van Cauwenberge P, Williams HC. Revised 30 nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of 31 the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.

8. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the 33 quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care* 34 2003 Feb 1;12(1):18-20.

9. 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* 38 *Association Journal* 2010 Dec 14;182(18):E839-E842.

10. 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.

11. Simons FE ALBME-GYLDRJS-BMSGSTB, World Allergy Organization. World allergy 1 organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy* 2 *Organ J* 2011;4(2):13-37.

12. 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.

13. Simons FE, Clark S, Camargo CA, Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the 7 survivors. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2009;124:301-6.

14. 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.

15. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown 12 SGA, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD, Jr., Hepner DL, 13 Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer 14 D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and 15 management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and 16 Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.[Reprint in *Ann Emerg 17 Med.* 2006 Apr;47(4):373-80; PMID: 16546624]. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.

16. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, Decker WW, 19 Furlong TJ, Galli SJ, Golden DB, Gruchalla RS, Harlor Jr AD, Hepner DL, Howarth M, Kaplan AP, 20 Levy JH, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, Murphy R, Pollart SM, Pumphrey RS, 21 Rosenwasser LJ, Simons FE, Wood JP, Camargo Jr CA. Symposium on the definition and 22 management of anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-91.

17. 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.

18. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, Smith VD, Li 27 JTC. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and 28 anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department 29 patients. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2012;129:748-52.

19. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang MLK. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. 31 *Allergy* 2008;63:1071-6.

20. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of 33 anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. 34 *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.

21. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy & Clinical 36 Immunology* 2004;114:371-6.

22. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, 38 Koehli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central 39 Europe. *Allergy* 2012;67:691-8.

23. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, 1 Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M, World Allergy 2 Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and 3 management of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012 4 Aug;12(4):389-99.

24. 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.

25. Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepefalusi Z, 9 Schwerek N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M. Provoking allergens and treatment 10 of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-11 speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
26. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DRL, Peake JE, Brown AFT. Paediatric emergency 13 department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159-63.
27. Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfven T, Ly DH, Hedlin G, Lilja G, Nilsson C, 15 Wickman M. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study 16 of emergency department visits. *Clinical & Experimental Allergy* 2012;42:568-77.
28. 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.
29. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and 21 Clinical Immunology* 2004 Aug;114(2):371-6.
30. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient 23 and outpatient study. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1994;93:977-85.
31. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: A prospective 25 evaluation of 103 patients. 2007;98:64-9.
32. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000;106:762-6.
33. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy* 1998;53:125-30.
34. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 29 2005;95:217.
35. Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang MLK. Clinical predictors for biphasic reactions in children 31 presenting with anaphylaxis. *Clinical & Experimental Allergy* 2009;39:1390-6.
36. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, Vicario M, 33 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.
37. 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.
38. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, 1 Guilarte M. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012 Oct 1;67(10):1316-8.
39. Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, Van Der Heide S, Bijleveld CMA, Kukler J, Dubois AEJ. Should 3 children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clinical & 4 Experimental Allergy* 2008 Dec 1;38(12):1935-42.

40. 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.
41. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. *The American Journal of 9 Emergency Medicine* 2012 Nov;30(9):1674-8.
42. 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.
43. Pumphrey RSH GM. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-14 2006. *2007;119:1018-9.*
44. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions 16 to food, 2001-2006. *2007;119:1016-8.*
45. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappala D, Panetta V, Italian 18 Society of Pediatric A, Immunology Anaphylaxis' Study G. Risk factors for severe pediatric 19 food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy & Immunology* 2011;22:813-9.
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 22 Immunol* 2010;125:1098-104.
47. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular 24 system. *Clinical & Experimental Immunology* 2008 Sep 1;153:7-11.
48. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, Sperr WR, Valent P. Severe life-threatening or disabling 26 anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *International 27 Archives of Allergy & Immunology* 2012;157(4):399-405.
49. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy 29 in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *The Journal of 30 pediatrics* 137[6], 749-755. 1-12-2000.
50. 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 34 Clinical Immunology* 2011 Jul;128(1):147-52.
51. Biló MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: From epidemiology to treatment. *36 Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;66:35-7.
52. Rueff F, Przybilla B, Dugas-Breit S. Mastocytosis - clinical symptoms. *Allergologie* 38 2009;32:214-23.
53. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, 1 Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, 2 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 5 Allergy & Clinical Immunology* 2011 Apr;127(4):852-4.

54. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on 7 history, clinical features and risk factors in 120 patients. 2008;63:226-32.
55. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, Sheffer AL. The natural 9 history of exercise-induced anaphylaxis: Survey results from a 10-year follow-up study. *J 10 Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-7.
56. van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, Vivie-Kipp YC, Struyvenberg A, van der Zwan JK. 12 Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and 13 mast cell activation. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1992;90:110-8.
57. Tewari A, Du TG, Lack G. The difficulties of diagnosing food-dependent exercise-induced 15 anaphylaxis in childhood -- a case study and review. [Review] [13 refs]. *Pediatric Allergy & 16 Immunology* 2006 Mar;17(2):157-60.
58. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, Ikezawa Z, Yokota S. Frequency 18 of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J 19 Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035-9.
59. Wang DY, Forslund C, Persson U, Wiholm BE. Drug-attributed anaphylaxis. 21 *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 1998;7:269-74.
60. Westfall TC. Adrenergic agonists and antagonists. Goodman and GilmanOs the 23 pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw-Hill, 2006: 215-68.
61. Bock SA, Muoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J 25 Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3. 26.
62. Soreide E B. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and 27 treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:339-42.
63. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin 29 Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
64. Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of 31 anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33-7.
65. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus 33 subcutaneous injection. 2001;108:871-3.
66. Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 35 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;171-5.
67. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of 37 anaphylaxis. 1998;101:33-7.
68. Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ. Can epinephrine inhalations be substituted for 1 epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? 2000;106:1040-4.
69. Simons FE, Sheikh A. Anaphylaxis: the acute episode and beyond. *BMJ* 2013;346:602.
70. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:597-4 606.
71. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. 6 [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev.

2011;(3):CD000567; PMID: 21412866]. 7 Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;6:CD000567.

72. Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC. Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. *Ann Emerg Med* 1992;21:237-42.

73. Lin RY CA. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 2000;36:462-8.

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

75. Thomas M. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in 15 patients on beta-blockers. 2005;22:272-3.

76. Ewan PW, Clark AT. Long-term prospective observational study of patients with peanut and nut allergy after participation in a management plan. *Lancet* 2001 Jan 13;357(9250):111-5.

77. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in 19 longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: Proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 2005;35:751-6.

78. Kapoor S, Roberts G, Bynoe Y, Gaughan M, Habibi P, Lack G. Influence of a multidisciplinary paediatric allergy clinic on parental knowledge and rate of subsequent allergic reactions. *Allergy* 2004 Feb;59(2):185-91.

79. Choo K, Sheikh A. Action plans for the long-term management of anaphylaxis: Systematic review of effectiveness. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1090-4.

80. Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:353-61.

81. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, Briggs D, Clarke S, Reading D, Hourihane J. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clinical & Experimental Allergy* 2005;35:746-50.

82. Jarvinen KM, SSSHN-W. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in 32 children. 2008;122:133-8.

83. Manivannan V, Campbell RL, Belloio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2009;103:395-400.

84. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125:e711-e718.

85. 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.

86. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, Hyer W, Vance G, Townshend C, Alfaham M, Arkwright PD, Rao R, Kapoor S,

Summerfield A, Warner JO, Roberts G. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clinical & Experimental Allergy* 2012;42:284-92.

87. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an 10 epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171-6.

88. Clark AT, Ewan PW. Good prognosis, clinical features, and circumstances of peanut and tree nut reactions in children treated by a specialist allergy center. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2008 Aug;122(2):286-9.

89. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;10:CD008838.

90. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. *Clinical therapeutics* 22[3], 351-358. 19 1-3-2000.

91. Watanabe AS, Fonseca LAM, Galvao CES, Kalil J, Castro FFM. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Medical Journal* 2010;128:30-7.

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

93. Oude Elberink JNG, De Monchy JGR, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2002;110:174-82.

94. Oude Elberink JNG, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. 2006;118:699-704.

95. Rueff F, Biló MB, Cichocka-Jarosz E, Müller U, Elberink HO, Sturm G. Immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: too expensive for European health care? *Allergy* 2013 Apr 34 1;68(4):407-8.

96. GOLDEN DBK, Valentine MD, KAGEY-SOBOTKA ANNE, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera Venom Immunotherapy. *Annals of Internal Medicine* 1980 May 1;92(5):620-4.

97. Rueff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haerberli G, Hawranek T, Korner M, Kucharewicz I, Kuchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wuthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2009;124:1047-54.

98. Mosbech H, MAller U, Behalf Of The Study Group*. Side-effects of insect venom 5 immunotherapy:results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000 Nov 1;55(11):1005-10.
99. 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.
100. Habib A. Effect of Pre-Medication on Early Adverse Reactions Following Antivenom Use in 10 Snakebite. *Drug-Safety* 2011;34(10):869-80.
101. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, Jayamanne S, Samarakoon SB, Hittharage A, 12 Kalupahana R, Ratnatilaka GA, Uluwathage W, Aronson JK, Armitage JM, Laloo DG, de Silva 13 HJ. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute 14 adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-15 controlled trial. *PLoS medicine* 2011;e1000435.
102. Gawarammana IB, Kularatne SA, Dissanayake WP, Kumarasiri RP, Senanayake N, Ariyasena H. 17 Parallel infusion of hydrocortisone +/- chlorpheniramine bolus injection to prevent acute 18 adverse reactions to antivenom for snakebites.[Erratum appears in *Med J Aust.* 2004 Apr 19 19;180(8):428]. *Medical Journal of Australia* 2004 Jan 5;180(1):20-3.
103. Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious 21 anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review (Structured 22 abstract). *BMJ* 2006;675.
104. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Current Opinion in Allergy & 24 Clinical Immunology* 2011;11:326-31.
105. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based 26 survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440-5.
106. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of 28 emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:347-52.
107. 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.
108. MacKenzie H, Roberts G, van LD, Dean T. Teenagers' experiences of living with food 33 hypersensitivity: a qualitative study. *Pediatric Allergy & Immunology* 2010 Jun;21(4:Pt 1):t-34 602.
109. 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.
110. DunnGalvin A, Gaffney A, Hourihane JOB. Developmental pathways in food allergy: a new 39 theoretical framework. *Allergy* 2009 Apr 1;64(4):560-8.
111. Worth A, Regent L, Levy M, Ledford C, East M, Sheikh A. Living with severe allergy: an 1 Anaphylaxis Campaign national survey of young people. *Clinical and Translational Allergy* 2 2013;3(1):2.

112. 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.

113. 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.

114. Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of 10 physicians, patients, and the community: A systematic review of the literature. *Allergy: 11 European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;65:435-44. 12.

115. Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among 13 food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359-62.

116. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self 15 management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. 16 [Review] [18 refs]. *BMJ* 2003 Jun 14;326(7402):1308-9.

117. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, 18 Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age 19 related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in 20 children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006 Apr 21 22;332(7547):933-8.

118. Ducharme FM, Bhogal SK. The role of written action plans in childhood asthma. [Review] [89 23 refs]. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2008 Apr;8(2):177-88.

119. Lager G, Pataky Z, Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic diseases and 25 obesity. [Review] [43 refs]. *Patient Education & Counseling* 2010 Jun;79(3):283-6.

120. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. 27 [Review] [97 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD004107, 2003 28 2003;(1):CD004107.

121. Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, Christie L, Carlisle SK, Noone S, Jones SM. Development 30 and validation of educational materials for food allergy. *Journal of Pediatrics* 2012 31 Apr;160(4):651-6.

122. Segal N, Garty BZ, Hoffer V, Levy Y. Effect of instruction on the ability to use a self-33 administered epinephrine injector. 2012;14:14-7.

123. Manassis K. Managing anxiety related to anaphylaxis in childhood: A systematic review. 2012.

124. Akeson N, Worth A, Sheikh A. The psychosocial impact of anaphylaxis on young people and 36 their parents. *Clinical & Experimental Allergy* 2007;37:1213-20.

125. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in 1 longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good 2 practice. *Clinical & Experimental Allergy* 2005 Jun;35(6):751-6.

126. Vickers DW, Maynard L, Ewan PW. Management of children with potential anaphylactic reactions in the community: a training package and proposal for good practice. *Clinical & Experimental Allergy* 1997;27:898-903.
127. Patel BM, Bansal PJ, Tobin MC. Management of anaphylaxis in child care centers: Evaluation 7 6 and 12 months after an intervention program. *2006;97:813-5.*
128. Anagnostou K, Harrison B, Iles R, Nasser S. Risk factors for childhood asthma deaths from the 9 UK Eastern Region Confidential Enquiry 2001-2006. *Primary Care Respiratory Journal* 2012 10 Mar;21(1):71-7.
129. Hourihane JO, Kilburn SA, Dean P, Warner JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *12 Clinical & Experimental Allergy* 1997 Jun;27(6):634-9.
130. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U, Hypersensitivity EIGoIV. Prevention and 14 treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 15 2005;60:1459-70.
131. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, Nasser SM, British Society 17 for Allergy and Clinical Immunology. Diagnosis and management of hymenoptera venom 18 allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy* 2011 Sep;41(9):1201-20.
132. Sicherer SH, Simons FER. Quandaries in prescribing an emergency action plan and self-21 injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:575-83.
133. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of 24 epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133-8.
134. Papadopoulos N, Agache I, Bavbek S, Bilo B, Braido F, Cardona V, Custovic A, deMonchy J, 26 Demoly P, Eigenmann P, Gayraud J, Grattan C, Heffler E, Hellings P, Jutel M, Knol E, Lotvall J, 27 Muraro A, Poulsen L, Roberts G, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Triggiani M, vanRee R, 28 Werfel T, Flood B, Palkonen S, Savli R, Allegri P, Annesi-Maesano I. Research needs in allergy: 29 an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clinical and Translational Allergy* 30 2012;2(1):21.
135. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus 32 subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871-3.

Картка реєстрації медикаментозної алергічної реакції

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО МЕДИКАМЕНТІВ

Картка №:

ДОСЛІДНИК: Дата складання
Прізвище: Зклад охорони здоров'я:
Адреса: Тел/факс/Е-mail:

ПАЦІЄНТ:

Прізвище: Дата народження: Вік: років
Вага: кг Зріст: см
Професія: Стать: Ч Ж
Група ризику: Медичний працівник Фармацевтична індустрія (промисловість) Фермер Інші/Визначити

СКАРГИ (протягом останнього часу):

РЕАКЦІЇ НА МЕДИКАМЕНТИ:

(Більш ніж один пункт може бути визначений; підкресліть визначене, якщо необхідно; хронологія може бути визначена шляхом нумерації)

■ **ШКІРНІ СИМПТОМИ:**

- Макуло-папулярна екзантема
- Макулярна екзантема
- Уртикарна (за типом кропив'янки) екзантема
- Гострий генералізований екзематозний пустулоз
- Екзематоїдна екзантема
- Мультиформна ексудативна еритема
- Бульозна екзантема
- Синдром Стівенса-Джонсона
- Токсичний епідермальний некроліз (Синдром Лайєлла)
- Фіксована медикаментозна екзантема / еритема (пігментна)
- Пурпура -> кількість тромбоцитів:.....
 - відчутна на дотик геморагічно - некротизуюча
 - ураження вісцеральних органів:.....
- Контактний дерматит Топічні чинники
 - Гематогенні чинники
 - Інші.....
- Уртикарний васкуліт
- Свербіж шкіри (**ТІЛЬКИ**)
- Кропив'янка
- Ангіоневротичний набряк / локалізація:
- Кон'юнктивіт
- Інші уточнення:.....
- Морфологія / локалізація:.....

ДАТА РЕАКЦІЇ:

■ **ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ:**

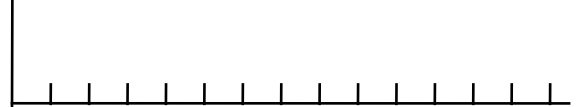
-
-
-

■ **СУПУТНІ ФАКТОРИ:**

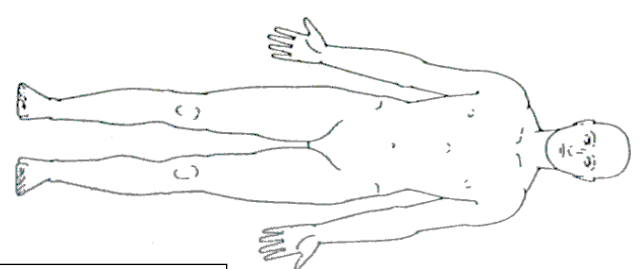
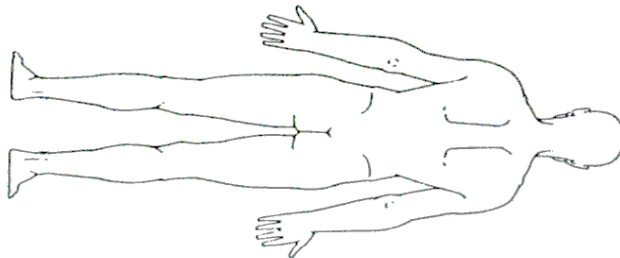
- Вірусна інфекція: ОРЗ (грип) Інше:
- Лихоманка
- Наявність фоточутливості Ні Так Невідомо
- Стрес
- Фізичне навантаження
- Інші уточнення:

■ **РОЗВИТОК:**

Інтенсивність



■ **ВИСИПКА:** поширеність / динаміка (↑↓)



генералізоване ураження

■ **СИМПТОМИ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ:**

- Нудота / блювота
- Діарея
- Шлунково-кишкові спазми
- Кашель
- Дисфонія

■ **АСОЦІЙОВАНІ СИМПТОМИ:**

- Приєднання до процесу: Печінки Нирок
 - Інше / уточнити:
- Лихоманка°C
- Висипка
- Біль Локалізація:
- Печія Локалізація:

- Задишка FEV1:.....
 Хрипи / бронхоспазм
 Риніт
 Ринорея
 Чихання
 Назальна обструкція
 Інші уточнення:.....

■ ПСИХІЧНІ СИМПТОМИ:

- Жахливість / Паніка
 Запаморочення
 Непритомність
 Парестезія / Гіпервентиляція
 Потовиділення
 Інші / Уточнення:.....

■ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ:

.....

■ Перелік (лист) всіх медикаментів (ліків), включаючи:

- ті, що купуються без рецептів
- продукти з натуральної сировини та домішки
- продукти харчування, що містять харчові добавки та барвники, якщо вони приймалися водночас із ліками

.....

■ ПІДОЗРЛІ МЕДИКАМЕНТИ:

Ліки – хімічна / комерційна назва ± домішки / Показання:	Добова доза / Шлях застосування / Тривалість застосування:	Інтервал часу між прийомом і реакцією	Попереднє лікування даним препаратом:
1.мг/д;; д		<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо <input type="checkbox"/> Так -> Симптоми:.....
2.мг/д;; д		<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо <input type="checkbox"/> Так -> Симптоми:.....
3.мг/д;; д		<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо <input type="checkbox"/> Так -> Симптоми:.....
4.мг/д;; д		<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо <input type="checkbox"/> Так -> Симптоми:.....
5.мг/д;; д		<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо <input type="checkbox"/> Так -> Симптоми:.....
6.мг/д;; д		<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо <input type="checkbox"/> Так -> Симптоми:.....

- ЛІКИ, КОТРІ ПАЦІЄНТ ЗАСТОСОВУЄ В ДАНИЙ ЧАС:
 Антигістамінні
 β-блокатори

■ ЛІКУВАННЯ ТА МОНИТОРИНГ (СПОСТЕРЕЖЕННЯ) ПАЦІЄНТА ПІСЛЯ ГОСТРОЇ РЕАКЦІЇ НА ЛІКИ:

- Лікування не потребувалося / не проводилося
 Припинення вживання підозрілих медикаментів №. #
 Антигістамінні засоби локальні системні
 Кортикостероїди локальні системні
 Бронходилататори локальні системні
 Лікування шоку Епінефрин Плазмозамінники Інше:
 Заміна медикамента на альтернативний:
 Тип / Назва:
 Толерантність:
 Інші / уточнити:
 Зниження дози (Медикамент.....).
 Інші уточнення

ІСТОРІЯ ХВОРОБИ:

- 1) ЧИ СПОСТЕРІГАЛИСЯ ПОДІБНІ СИМПТОМИ БЕЗ ВЖИВАННЯ МЕДИКАМЕНТІВ, ДО ЯКИХ Є ПІДОЗРА НА АЛЕРГІЮ?

Продовження додатка 1

- набряк Локалізація:
 Артралгія Локалізація:
 Міалгія
 Лімфоаденопатія
 Інші уточнення:.....

■ СИМПТОМИ З БОКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ:

- Тахікардія Частота пульсу: / хвил.
 Гіпотензія Кров'яний тиск: мм рт.ст.
 Колапс
 Аритмія
 Інші уточнення:

■ ПРИЄДНАННЯ ДО ПРОЦЕСУ ІНШИХ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ:

- (напр. периферична нейропатія, цитопенія та інше)

Так Ні Невідомо

2) АЛЕРГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:
(напр., бронхіальна астма, поліноз, атопічний дерматит, харчова алергія, інсектна алергія, алергія до латексу, гостра кропив'янка, набряк, хронічна кропив'янка та інше)

3) ІНШІ ХВОРОБИ:

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Поліпоз носа | <input type="checkbox"/> Хвороби щитовидної залози | <input type="checkbox"/> ВІЛ-позитивний/а |
| <input type="checkbox"/> Муковісцидоз | <input type="checkbox"/> Аутоімунні системні хвороби (СЧВ, синдром Шегрена та інше) | <input type="checkbox"/> Печінка:..... |
| <input type="checkbox"/> Системний мастоцитоз | <input type="checkbox"/> Лімфопроліферативні хвороби (ГЛЛ, ХЛЛ, Ходжкіна та інше) | <input type="checkbox"/> Нирки:..... |
| <input type="checkbox"/> Діабет | | |
| <input type="checkbox"/> Інші уточнення: | | |

4) РЕАКЦІЇ ДО МЕДИКАМЕНТІВ ПІД ЧАС ПОПЕРЕДНІХ ХІРУРГІЧНИХ / ДІАГНОСТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ:

- Лікар-стоматолог Місцева анестезія
 Загальна анестезія (.....)
 Інші

5) РЕАКЦІЇ ПІД ЧАС ПОПЕРЕДНІХ ВАКЦИНАЦІЙ: Поліомієліт Правець Краснуха Кір Гепатит В

Дифтерія Інші:..... Невідомо

СІМЕЙНИЙ АНАМНЕЗ: Алергії / Медикаментозна алергія:

ПРИМІТКИ:

.....
.....
.....

Перехресні властивості препаратів

Перехресні алергічні реакції між ЛЗ, які мають загальні антигенні детермінанти – одна із складних проблем у клініці. В молекулі медикаментозного препарату роль антигенної детермінанти, тобто такої ділянки, в якій іде утворення антитіла, виконує як правило, лиш частина молекули. Ці ділянки можуть статися однаковими у різних медикаментозних препаратів (загальні чи перехресно реагуючі детермінанти). При сенсibiliзації до одного препарату можуть виникати алергологічні реакції на всі інші ЛЗ, які мають таку ж детермінанту. Перехресні реакції можуть виникати між препаратами, які не мають загальної хімічної будови, та пояснюються вони наявністю загальних детермінант в метаболітах, які утворюються при біотрансформації препаратів.

I. Група Пеніциліну

1. Пеніцилін

- природні – бензилпеніцилін;
- напівсинтетичні – ампіцилін, амоксицилін, корбеницилін, оксацилін та інші;

Напівсинтетичні пеніциліни входять до складу ряду комплексних препаратів (амоксиклов, ампіокс, аугментин та інші).

2. Дюрантні пеніциліни:

- бензатин-бензилпеніцилін, біцилін

3. Карбапенеми

- меропенем

4. Тіенаміцини

- іміпенем

5. Цефалоспорини

6. Д-пеніцилламін

Між пеніциліном, карбапенемами, тіенаміцином відмічена виражена перехресна реактивність. Представник монобактамов азтреонам слабо імуногенний антибіотик, антитіло створюється до бокових ланцюжків, а не до бета-лактамного кільця. Його можна призначати пацієнтам з алергією на інші бета-лактамі антибіотики.

II. Група Тетрацикліну

Препарати цієї групи відносяться до антибактеріальних засобів з широким спектром дії. Частота алергічних реакцій близько 6,2 %.

При застосуванні препаратів цієї групи можливий розвиток фоточутливості, також можливий розвиток як фототоксичних, так і фотоалергічних реакцій.

III. Група хлорамфениколу (левоміцетин, синтоміцин)

IV. Група аміноглікозидів

При лікуванні препаратами цієї групи описані такі побічні ефекти, як ототоксичність, нефротоксичність. Імунологічно залежні реакції зустрічаються досить рідко, проявляються різними екзантемами, медикаментозною лихоманкою. Описані анафілактичні реакції, які рідко виникають при застосуванні тобраміцину і стрептоміцину.

Існують перехресні алергічні властивості між стрептоміцином та іншими представниками групи аміноглікозидів.

V. Група макролідів

VI. Група лінкоміцину

Клиндамицин

VII. Група фторхінолонів і хінолони

VIII. Сульфаніламід

Алергічні реакції на сульфаніламід зустрічаються досить часто у 4-6 % пацієнтів, у хворих на СНІД до 50-60 %.

Бензолсульфамідна група

$\text{H}_2\text{NO}_2\text{S}$

1. Сульфаніламід
2. Сульпірид
3. Похідні сульфонілсечовини:
 - цукровознижуючі;
 - сульфакарбамід;
 - торасемід
4. Діуретики, які містять сульфамідну групу, зв'язану з кільцем бензолу.
5. Тіазинові діуретики
6. Інгібітори карбоангідрази.
7. Соталол

Перехресні властивості має група препаратів, які відносяться до ароматичних амінів з аміногрупою в параположенні.

До цієї групи, крім сульфаніламідів, відносяться похідні параамінобензойної та парааміносаліцилової кислоти.

Таким чином, при алергії на сульфаніламід не можна використовувати місцеві анестетики, які відносяться до похідних параамінобензойної кислоти (прокаїн, диксин, тетракаїн, хлоропрокаїн, бензокаїн, бутиламінобензоат, бутакаїн, пропаракаїн, беноксинет) і парааміносаліцилової кислоти.

Місцеві анестетики

Більшість побічних ефектів при використанні місцевих анестетиків пов'язано з вегетативними розладами.

IX. Протизапальні засоби

Основні нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби

Карбоксильні кислоти:

- Ацетилсаліцилова кислота
- Сальсалат (дисальцид)
- Дифлунисал (долобід)
- Холін-магnezіум трисаліцилат (трилісат)

- Бенорилат

Похідні пропіонової кислоти:

- Ібупрофен
- Напроксен (напросин, анапрокс)
- Фенопрофен (налфон)
- Кетопрофен (орудис, орувейл)
- Флурбіпрофен (ансайд)
- Оксапрозин (дайпро)
- Тіапрофенова кислота (сургам)

Похідні оцтової кислоти, індоли

- Індометацин (індацин)
- Толметин (толектин)
- Сулиндок (клинорил)
- Диклофенак (вольтарен, катафлам)
- Диклофенак+мізопростол (артротек)
- Етодолак (лодин)
- Кеторолак

Похідні антранілової кислоти, фенамати

- Меклофенамат (мекломен)
- Мефенамінова кислота (понстел)
- Флуфенамова кислота
- Ніфлумова кислота

Похідні піразолону

- Бутадіон (фенілбутазон, бутазолідин)

Оксиками

- Піроксикам (фелдене)
- Мелоксикам (моваліс)
- Теноксикам
- Лорноксикам (ксефокам)

Нафтилканони

- Набуметон (релафен)

Коксиби (селективні інгібітори ЦОГ-2)

- Рофекоксиб
- Целекоксиб (Целебрекс)
- Лумиракоксиб
- Парекоксиб (Династат)

Істинні перехресні алергічні реакції звичайно розвиваються в середині груп (похідних піразолону і піразолідину) та рідко між ними, однак, псевдоалергічні реакції виникають часто.

Ацетилсаліцилова кислота має загальні властивості з тартразином, який входить до складу препаратів, жовтого кольору.

Х. Рентгеноконтрастні засоби

Рентгеноконтрастні діагностичні засоби

Засоби для магнітної резонансної томографії **головного та спинного мозку**

- Гадодіамід (омніскан)

- Гадопентетова кислота (магневіст)

Засоби для внутрішньосудинного та внутрішньопорожнинного введення

Йодні препарати

- Мономерні (гопак, ренографін, урографін, верографін);
- Тріомбраст, ізопак, йодамід, амідотризоат, тразограф;

Дімерні (адипіодам, білігност, холеграфін, білевистан, біліграм)

Нейодні препарати

- мономерні (йогексол, омніпак, ніопам, оптірей)
- димерні (йопромід, ультравіст, йодиксанол, вазипак)

Йод має перехрести:

1. Йод та неорганічні йодиди (йодистий калій, йодистий натрій, спиртовий розчин йоду, р-н Люголя)
2. РКЗ, що містять йод, для внутрішньосудинного введення;
3. РКЗ, що містять йод, для перорального застосування;
4. Засоби для проведення бронхографії, сальпінгографії, мієлографії та інші;
5. Засоби для лікування хвороб щитовидної залози;
6. Антисептичні засоби (йодоформ, йодинол, йодонат, йодовідон);
7. Йод входить до складу препаратів:
 - альвагіл
 - аміодарон
 - бетадин
 - віта-йодурол
 - дермозолон (мазь)
 - ідоксуридин
 - інадрокс (в доданий розчинник входить NaI)
 - комплан
 - локакортен-віофарм (мазь, крем)
 - солутан, фарматавіт, хинофом, ентероседив



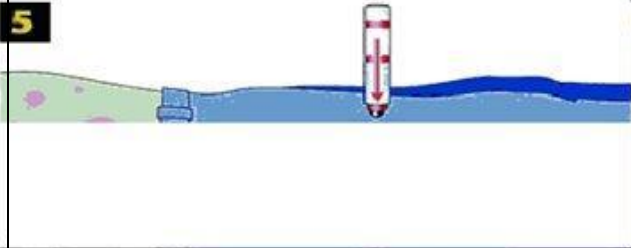
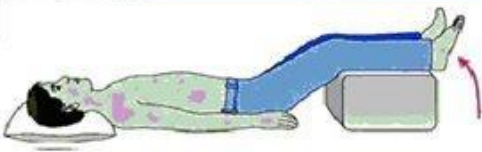
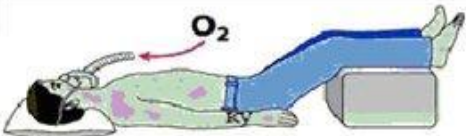
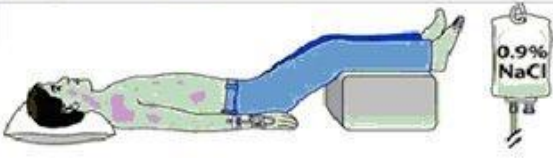
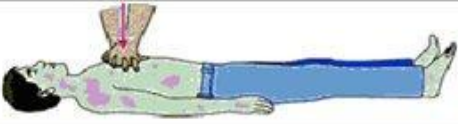

При справжній алергії до йоду протипоказано використання як йодних так і нейодних низькоосмолярних РКЗ.

В нинішній час обговорюється відсутність перехресних алергічних реакцій між ЛЗ, які містять вільний та зв'язаний йод.

XI. Еуфілін та супрастин

XII. Дипразин та амінірин

Зразок інформаційної картки основних дій при анафілаксії

1	Необхідно мати при собі протокол невідкладних дій для розпізнавання та лікування анафілаксії, регулярно повторювати зміст протоколу	
2	Припиніть дію подразника, наприклад, внутрішньовенну ін'єкцію або терапевтичний агент, що міг спричинити симптоми	
3		Оцініть кровообіг, дихання, психічний стан та вагу пацієнта
Швидко і одночасно здійснити кроки 4, 5 і 6		
4		Зверніться за допомогою до служби невідкладної (екстреної) допомоги
5		Ввести епінефрин внутрішньом'язово у передньолатеральну ділянку стегна, 0,01 мг/кг розчину 1:1,000 (1 мг/мл), максимум 0,5 мг (дорослі) або 0,3 мг (діти); записати час введення дози і повторити введення через 5-15 хв, якщо це необхідно. Більшість пацієнтів реагують на введення після 1-2 доз
6		Покласти пацієнта на спину або помістити в іншу зручну позицію, якщо є порушення дихання та / або блювання; підняти нижні кінцівки; якщо пацієнт різко встане або сяде, може настати смерть
7		За наявності показань, ввести додаткову високу концентрацію кисню (6-8 л/хв) через маску або ротоглотку
8		Встановити внутрішньовенний доступ, використовуючи голки або катетери з широкими канюлями (14-16 калібр). За наявності показань, швидко ввести 1-2 л розчину натрію хлориду 0,9 %; наприклад, 5-10 мл/кг протягом перших 5-10 хв для дорослого; 10 мл/кг для дитини
9		За наявності показань у будь-який час, провести серцево-легеневу реанімацію із закритим масажем серця
10		Крім того, стежити за тиском, пульсом, диханням та оксигенацією пацієнта з частими, рівномірними інтервалами (якщо це можливо, слід стежити постійно)

**АНКЕТА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТА, НАЯВНОСТІ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ ТА МОНІТОРИНГУ ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТІВ**

Ваші відповіді на запитання, подані нижче, допоможуть захистити Вас від потенційно шкідливих взаємодій і побічних ефектів лікарських засобів. Для Вашої ж безпеки, ми повинні знати, чи маєте Ви медикаментозну алергію, а також яким є стан Вашого здоров'я. Ми також повинні знати, які ліки Ви регулярно приймаєте (це стосується як ліків, що відпускаються за рецептом, так і ліків, що відпускаються без рецепта).

Ваша конфіденційність дуже важлива для нас. Діяльність лікаря цілком відповідає законодавчим вимогам конфіденційності та захисту цієї інформації.

Дотримуйтесь інструкцій, наведених нижче.

Крок 1: Перевірте і заповніть інформацію в РОЗДІЛІ 1.

Крок 2: Заповніть всі розділи, подані нижче, використовуючи сині або чорні чорнила. Будь ласка, пишiть друкованими літерами.

Крок 3: Підпишіть заповнену анкету і віддайте її лікуючому лікарю.

РОЗДІЛ 1: Інформація про пацієнта

Ім'я пацієнта: _____ Стать: _____

Місяць / рік народження: _____ Контактний телефон: □□□ □□□ □□□□

Адреса пацієнта: _____

РОЗДІЛ 2: Історія Ваших медикаментозних алергій

Повністю зафарбуйте овальний символ, якщо Ви мали алергію або серйозну реакцію на будь-який з цих препаратів:

<input type="radio"/>	Саліцилати (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, сульфасалазин)
<input type="radio"/>	Кодеїн, інші:
<input type="radio"/>	Еритроміцин
<input type="radio"/>	НПЗ (наприклад: Ібупрофен, Диклофенак, Індометацин, Піроксикам, Мелоксикам, Мефенамінова кислота), інші:
<input type="radio"/>	Пеніциліни / цефалоспорины (наприклад: Амоксицилін, Ампіцилін, Бензилпеніцилін, Цефазолін, Цефтриаксон, Цефалексин), інші:
<input type="radio"/>	Сульфаніламідні препарати (наприклад: Триметоприм, Сульфаметоксазол)
<input type="radio"/>	Антибіотики тетрациклінового ряду

Якщо у Вас є алергія на ліки, які не перераховані вище, напишіть назву цього препарату друкованими літерами у вільній секції нижче.

Інші: Приклад, Морфін

Інші:

(Будь ласка, перегорніть сторінку)

РОЗДІЛ 3: Стан Вашого здоров'я

Чи діагностували у Вас коли-небудь медичні стани, перераховані нижче? Якщо так, повністю зафарбуйте овальний символ навпроти всіх станів, які Вас стосуються.

<input type="radio"/>	Алергія, сінна лихоманка (алергічний риніт)	<input type="radio"/>	Серцева недостатність (ХСН)
<input type="radio"/>	Артрит	<input type="radio"/>	Гемофілія і стани, подібні до гемофілії
<input type="radio"/>	Астма	<input type="radio"/>	Високий кров'яний тиск (гіпертонія)
<input type="radio"/>	Проблеми з контролюванням сечового міхура (нетримання сечі)	<input type="radio"/>	Високий рівень цукру в крові (діабет)
<input type="radio"/>	Крихкі кістки (остеопороз)	<input type="radio"/>	Високий рівень холестерину (гіперхолестеринемія)
<input type="radio"/>	Біль у грудях (стенокардія)	<input type="radio"/>	Запальні захворювання кишечника
<input type="radio"/>	Хвороба Крона	<input type="radio"/>	Мігрені
<input type="radio"/>	Депресія	<input type="radio"/>	Підвищена активність щитовидної залози (гіпертиреоз)
<input type="radio"/>	Емфізема легенів (ХОЗЛ, хронічний бронхіт)	<input type="radio"/>	Пептична виразка, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки
<input type="radio"/>	Збільшена простата (доброякісна гіперплазія передміхурової залози)	<input type="radio"/>	Недостатня циркуляція крові в нижніх кінцівках (периферійне захворювання судин)
<input type="radio"/>	Шлунковий рефлюкс, печія, або езофагіт	<input type="radio"/>	Судоми (епілепсія)
<input type="radio"/>	Глаукома	<input type="radio"/>	Інсульт (минуще ішемічне порушення)
<input type="radio"/>	Серцевий напад (інфаркт міокарда)	<input type="radio"/>	Знижена активність щитовидної залози (гіпотиреоз)

Якщо у Вас виявлено медичні стани, які не перераховані вище, напишіть назву цього стану друкованими літерами у вільній секції нижче.

Інші: Приклад, рак молочної залози

Інші:

РОЗДІЛ 4: Ваші препарати, що відпускаються без рецепта

Повністю зафарбуйте овальний символ навпроти кожного препарату, що відпускається без рецепта, які Ви в даний час приймаєте.

<input type="radio"/>	Ібупрофен	<input type="radio"/>	Омепразол
<input type="radio"/>	Напроксен	<input type="radio"/>	Дифенгідрамін
<input type="radio"/>	Ацетилсаліцилова кислота	<input type="radio"/>	Циметидин
<input type="radio"/>	Кетопрофен	<input type="radio"/>	Парацетамол
<input type="radio"/>	Фамотидин	<input type="radio"/>	Ранітидин

Якщо Ви в даний час приймаєте препарат, що відпускається без рецепта, який не зазначено вище, напишіть назву цього препарату друкованими літерами у вільній секції нижче.

Інші:

Інші:

РОЗДІЛ 5: Препарати, призначені пацієнту за рецептом

Будь ласка, перерахуйте нижче ліки, які Ви приймаєте в даний час за рецептом. Інформацію про ліки можна знайти на рецептурних етикетках. Якщо Ви в даний час не приймаєте таких ліків, будь ласка, поставте позначку тут [] **ЖОДЕН**

Показання для направлення пацієнта до алерголога

- Пацієнти, які мають в анамнезі алергію на пеніцилін, і ймовірно, потребуватимуть подальшої антибіотикотерапії.
- Пацієнти з алергією на пеніцилін, для яких антибіотик групи пеніциліну є препаратом вибору.
- Пацієнти з множинною медикаментозною алергією / непереносимістю.
- Пацієнти, які могли б мати алергію на біотерапевтичні агенти білкової природи і потребують введення цих речовин.
- Пацієнти, які мають в анамнезі побічні реакції на НППЗ, і потребують використання АСК або інших НППЗ.
- Пацієнти, які потребують хіміотерапії від раку або інших тяжких станів і виявляли попередні реакції гіперчутливості до цих препаратів.
- Пацієнти з можливими алергічними реакціями на місцеві анестетики.
- ВІЛ-інфіковані пацієнти з побічними реакціями на ко-тримоксазол, у випадках коли цей препарат є необхідним під час лікування.
- Пацієнти, які мають в анамнезі реакції на індукційні агенти або непеніцилінові антибіотики.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Consultation and referral guidelines citing the evidence: How the allergist-immunologist can help. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2 suppl consultation): S495–S523.