

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

А. П. РУБАН

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2015

УДК 616-056.3:615.015(075.9)

ББК 52.81:54.1я73

Р 82

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 22.09. 2015г.

Автор:

канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии *А.П. Рубан*

Рецензенты:

2-я кафедра детских болезней БГМУ

к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней БГМУ В.Д. Юшко

Рубан А.П.

Р 82

Лекарственная гиперчувствительность: учеб-метод пособие
/А.П. Рубан. – Минск.: БелМАПО, 2015.-42с.

ISBN 978-985-499-928-9

В учебно-методическом пособии освещены вопросы лекарственной гиперчувствительности с учетом новейших данных, согласно международному согласительному документу (ICON on Drug Allergy 2014). Определены основные дефиниционные подходы, вопросы патогенеза и патофизиологии реакций лекарственной гиперчувствительности, алгоритмы диагностики, дифференциально-диагностические подходы, а также принципы лечения и ведения пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе.

Учебно-методическое пособие предназначено для всех специальностей врачей. Пособие может быть использовано в учебном процессе на этапах преддипломного и последипломного образования для студентов медицинских университетов, слушателей курсов повышения квалификации БелМАПО.

УДК 616-056.3:615.015(075.9)

ББК 52.81:54.1я73

ISBN 978-985-499-928-9

© Рубан А.П., 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений и сокращений.....	4
Введение.....	5
Определение лекарственной гиперчувствительности	6
Классификация лекарственной гиперчувствительности.....	7
Патогенез и патофизиология лекарственной гиперчувствительности ...	9
Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности	15
Синдром множественной лекарственной гиперчувствительности.....	17
Диагностика лекарственной гиперчувствительности.....	19
Оценка клинического анамнеза заболевания.....	21
Кожные тесты.....	24
Лекарственные провокационные тесты.....	27
Биологические тесты (методы лабораторной диагностики).....	31
Принципы ведения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью.....	35
Индивидуальные профилактические меры	35
Общие профилактические меры.....	37
Заключение.....	38
Приложение	40
Список литературы.....	42

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

AGEP - острый генерализованный экзантематозный пустулез

DRESS - лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами

DRHs – реакции лекарственной гиперчувствительности

DPTs – лекарственные провокационные тесты

iCAALL – Международное Сотрудничество по Астме, Аллергии и Иммунологии

ICON – Международный КОНсенсус по лекарственной аллергии (International CONsensus on Drug Allergy)

EAACI – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

MDH - множественная лекарственная гиперчувствительность

NMBA - блокаторы нервно-мышечной передачи (миорелаксанты)

SJS – синдром Стивенса-Джонсона

TEN – токсический эпидермальный некролиз

АГ – антиген

АТ – антитело

ВЭБ – вирус Эбштейна-Барра

ЛС – лекарственное средство

ЛГЧ – лекарственная гиперчувствительность

МПЭ – макуло-папулезная экзантема

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

РБТЛ - реакция бластной трансформации лейкоцитов

РТМЛ - реакция торможения миграции лейкоцитов

ВВЕДЕНИЕ

Врач любой специальности в своей практике неоднократно встречается с реакциями ЛГЧ, зачастую такие реакции носят фатальный характер. ЛГЧ имеет место более чем у 7% от общей популяции населения и, таким образом, отражает важную проблему общественного здравоохранения. При этом распространенность ЛГЧ неуклонно растет, что обусловлено увеличением потребления ЛС населением, ростом фальсификации препаратов, а также множеством неблагоприятных воздействий современной урбанизированной среды на иммунную систему человека. Зачастую реакции ЛГЧ являются серьезным основанием для постмаркетингового отзыва ЛС.

Как гиподиагностика ЛГЧ, связанная с недостаточной отчетностью, так и её гипердиагностика (из-за эффекта частого использования термина «аллергия») имеют место повсеместно и являются причиной потенциальных проблем. Диагностика, основанная лишь на анамнезе ЛГЧ без дальнейшего обследования пациента на предмет лекарственной аллергии может неблагоприятно повлиять на дальнейшую тактику его лечения (применение в последующем периоде более дорогих или не столь эффективных ЛС). Кроме того, всего один эпизод ЛГЧ может привести к ошибочному мнению, что пациент является алергопозитивным и к другим ЛС.

В этой связи назрела необходимость применения общих систематизированных подходов для диагностики и лечения ЛГЧ, а также последующего ведения пациентов с лекарственной аллергией. По этой причине, iCAALL в 2014 году предложила Международный КОНсенсус по лекарственной аллергии (ICON on Drug Allergy) [1]. Целью этого документа является выделение ключевых моментов, которые являются общими для многих существующих руководств по ЛГЧ, и, таким образом предоставить всеобъемлющий справочный документ для диагностики и лечения ЛГЧ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Лекарственная гиперчувствительность - это побочные эффекты фармакологических средств (включая действующие вещества и наполнители), клинически проявляющиеся аллергическими реакциями.

Всемирная организация здравоохранения относит реакции ЛГЧ к типу В побочных лекарственных реакций, которые являются доза-независимыми и поэтому непредсказуемыми, а по своей сути вредными и непреднамеренными ответами на прием ЛС в стандартной для пациента дозировке. Реакции А-типа являются доза-зависимыми и предсказуемыми, к ним относят передозировки ЛС.

ЛС способны индуцировать различные типы иммунологических реакций, которые вместе с неаллергической ЛГЧ составляют около 15% всех побочных действий препаратов. Реакции ЛГЧ подразделяют на реакции аллергической и неаллергической природы. Только в случае наличия определенного иммунологического механизма (наработки специфических лекарственных АТ или активации Т-клеток) эти реакции следует рассматривать как проявления аллергической ЛГЧ. Такие реакции чаще всего являются непредсказуемыми, часто жизнеугрожающими и могут потребовать или длительной госпитализации или же кардинальной коррекции последующей терапии. Неаллергическая ЛГЧ напоминают аллергию, но не имеет каких-либо доказанных иммунологических механизмов.

Клинически истинную лекарственную аллергию и неаллергическую ЛГЧ бывает трудно отдифференцировать, особенно при тяжелой реакции. В этой связи в случае подозрения на аллергическую реакцию предпочтителен термин «реакция лекарственной гиперчувствительности» (DHR).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Подходы к классификации ЛГЧ сложны, так как лежащие в её основе механизмы развития DHRs на многие ЛС плохо понятны, а различные клинические проявления очень гетерогенны.

Предложенная ICON классификация должна облегчить оценку и сравнение различных исследований в области ЛГЧ, а также помочь улучшить и утвердить диагностические техники. Два основных принципа лежат в основе классификации – клинические проявления и патогенетические механизмы ЛГЧ (Табл. 1). При этом обе классификационные линии часто пересекаются.

Таблица 1.

Классификация реакций лекарственной гиперчувствительности

Классификационный подход	Вид	Предположительный механизм
Клинические проявления	Немедленные Немоментальные/отсроченные	IgE – зависимый Т-клеточный
Патогенетический	Иммунные /аллергические Неиммунные/неаллергические	IgE – зависимый Не IgE – зависимый Т-клеточный см. стр 11.

Клинически реакции ЛГЧ обычно классифицируются как немедленные и отсроченные, в зависимости от времени их проявления от начала приема ЛС.

Немедленные DHRs происходят в пределах 1-6 часов после последнего приема ЛС и, вероятнее всего, индуцируются IgE-зависимыми механизмами. (Рис.1). Чаще всего они происходят в течение первых 4 последовательных приемов нового ЛС. Манифестируют немедленные DHRs обычно в виде изолированных симптомов: крапивницы, ангионевротического отека,

конъюнктивитов, ринитов, бронхоспазма, гастроэнтеральных проявлений (тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль) или анафилаксии. В некоторых руководствах встречается термин «анафилактиодные» реакции. Он соответствует не-IgE-зависимым механизмам при наличии системных симптомов ЛГЧ, т.е. мимикрируют анафилаксию. В таком случае предпочтительнее использовать термин «неаллергическая DHRs».

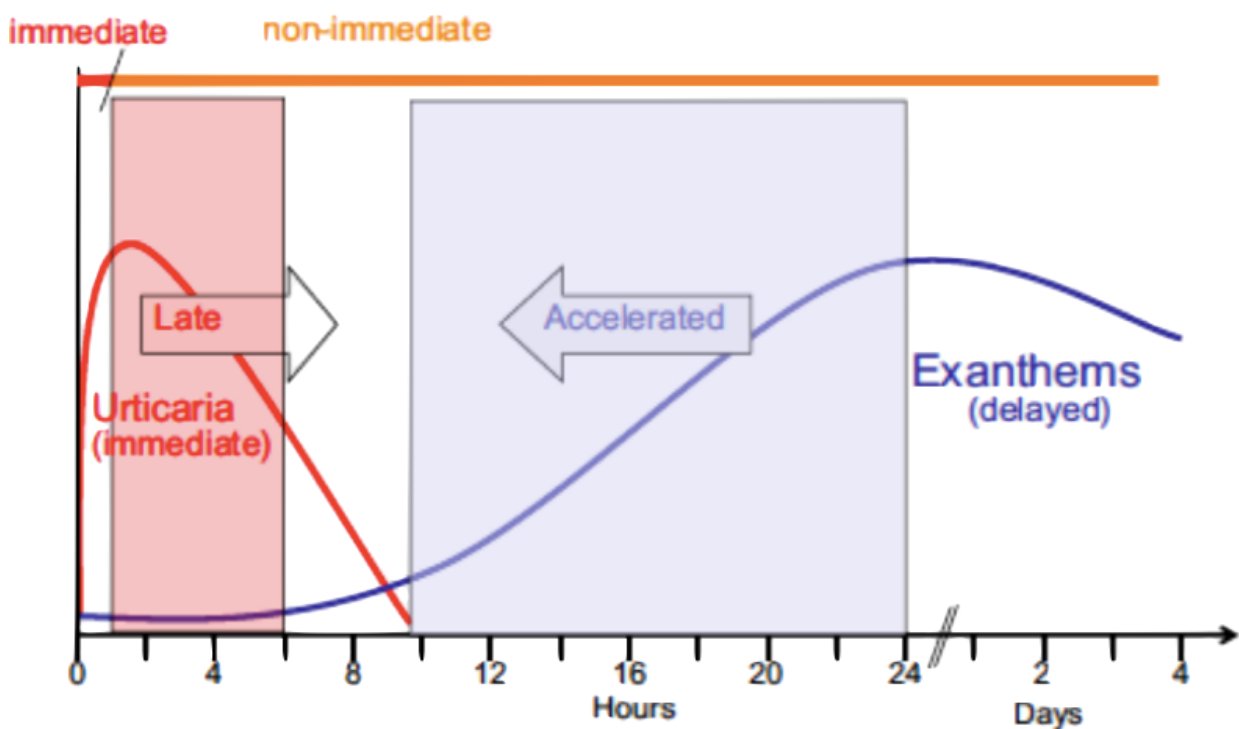


Рис. 1 . Хронология DHRs [1].

Немоментальные (отсроченные) реакции ЛГЧ могут манифестировать в любое время после 1 часа от приема ЛС. Но обычно они проявляются после многих дней терапии и могут быть ассоциированы с отсроченным Т-клеточным типом реакции гиперчувствительности. Их наиболее частые клинические проявления - МПЭ и запоздалая крапивница.

Разделение на 1ч для немедленных или отсроченных реакций условно, так как не может в достаточной степени отражать патофизиологию иммунореактивных механизмов. Так, немедленные реакции могут быть поздними (вплоть до 6 ч), а отсроченные реакции при клинической манифестации через 8-12 ч - ускоренными.

Такая классификация очень важна при планировании диагностической тактики в клинической практике. Обязательным является точное описание морфологии и хронологии реакции. Однако, следует учитывать, что многие факторы, такие как способ введения, одновременный прием других ЛС и т.д. могут ускорять или замедлять метаболизм препарата и соответственно способствовать прогрессии или замедлению реакции.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Патогенетически реакции ЛГЧ классифицируются как иммунные/аллергические и неиммунные/неаллергические.

ЛС или их метаболиты способны индуцировать все классические типы иммунологических реакций, но наиболее характерными для ЛГЧ являются IgE и Т-клеточные механизмы (Табл. 2). Некоторые противосудорожные средства и аллопуринол в основном вызывают Т-клеточные реакции, в то время как NMBA провоцируют в основном IgE-обусловленные реакции. Некоторые ЛС (β -лактамы) могут провоцировать оба типа реакций.

Множество реакций с предположительно аллергическими симптомами часто ошибочно рассматриваются как настоящие DHRs. Выделяют следующие предполагаемые патомеханизмы этих неиммунных/неаллергических реакций:

Типы иммунологических реакций при различных вариантах DHRs

Тип	Тип иммунологического ответа	Патофизиология	Клинические симптомы	Типичная хронология реакции
I	IgE	Дегрануляция тучных клеток и базофилов	Анафилаксия Ангioneвротический отек Бронхоспазм	От 1 до 6 часов после приема ЛС
II	IgG и комплемент	IgG и комплемент-зависимая цитотоксичность	Цитопения	5-15 дней после приема ЛС
III	IgM или IgG и комплемент или FcR	Отложение иммунных комплексов	Сывороточная болезнь Крапивница	7-8 дней после приема ЛС
			Васкулиты	7-21 день после приема ЛС
IVa	Th1 (IFN γ)	Моноцитарное воспаление	Экзема	1-21 день после приема ЛС
IVb	Th2 (IL-4 и IL-5)	Эозинофильное воспаление	МПЭ	От 1 до нескольких дней после начала приема ЛС
			DRESS	2-6 недель после начала приема ЛС
IVc	Цитотоксические Т-клетки (перфорины, гранзимы B, FasL)	Смерть кератиноцитов, вызванная CD4 или CD8	МПЭ, Пустулезная экзантема	1-2 дня после приема ЛС
			SJS/TEN	4-28 дней после начала приема ЛС
IVd	Т-клетки (IL-8/CXCL8)	Нейтрофильное воспаление	AGEP	Типично 1-2 дня после начала приема ЛС (но не может быть дольше)

1. неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток или базофилов (опиаты, рентгеноконтрастные средства или ванкомицин);
2. аккумуляция брадикинина (ингибиторы ангиотензин-1 превращающего фермента);
3. активация комплемента (протамин);
4. возможные изменения в метаболизме арахидоновой кислоты (аспирин или другие НПВС);
5. фармакологическое действие определенных субстанций, индуцирующих бронхоспазм (например β -блокаторы или сульфодиоксид, высвобождаемый из фармакологических субстратов, содержащих сульфиты).

Немедленные аллергические DHRs

Патогенез немедленных аллергических реакций ЛГЧ запускается в результате продукции IgE АГ-специфическими В-лимфоцитами после их сенсibilизации. IgE-АТ фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов, создавая мультивалентные связывающие участки для лекарственных АГ. После повторного воздействия ЛС, АГ связывается с фиксированным на тучных клетках IgE-АТ, чем стимулирует высвобождение предварительно сформированных медиаторов (гистамина, триптазы, ФНО- α) и продукцию новых цитокинов (лейкотриенов, простагландинов, кининов и др.). Предварительно сформированные медиаторы обеспечивают стимуляцию ответа в течение минут, а цитокиновый воспалительный компонент развивается через несколько часов (требуется время для белкового синтеза и рекрутинга иммунных клеток). Примером IgE-зависимой ЛГЧ является β -лактазная анафилаксия.

Немоментальные/отсроченные DHRs

Большинство немоментальных/отсроченных аллергических DHRs обусловлено Т-клеточными реакциями. Наиболее частой мишенью лекарственно-опосредованных действий Т-клеток является кожа, но при этом любой орган также может быть вовлечен в патологический процесс (диклофенак может вызвать иммуно-опосредованное поражение печени в связи с избирательной модификацией печеночных ферментов в процессе его метаболизма в печени). Важно отметить, что одно и то же ЛС у разных пациентов может провоцировать различные клинические симптомы и признаки, несмотря на его прием в аналогичных дозировках, режиме и способе введения.

Имеются две версии сценария патогенеза отсроченных ЛГЧ. Первый вариант - макрофаги захватывают лекарственный АГ, который затем усваивается и транспортируется в региональные лимфатические узлы, где презентруется наивным Т-клеткам, что приводит к их активации. По другой версии, некоторые лекарственные АГ могут напрямую стимулировать патоген-специфические Т-клетки. Затем АГ-специфические Т-клетки мигрируют к органам-мишеням, где, подвергаясь повторному воздействию АГ, секретируют цитокины и цитотоксины (перфорины, гранзимы и гранулизины), вызывающие повреждение тканей.

Химические основы лекарственных аллергий.

В настоящий момент существуют две теории, объясняющие химические основы лекарственной аллергии.

Гаптенная теория: для запуска реакции ЛГЧ, лекарство должно действовать как гаптен, связываясь необратимо с протеинами с образованием

АГ. Гаптены - простые химические молекулы небольшой молекулярной массы, не способные самостоятельно запускать иммунный ответ. Но, соединяясь с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекулами-носителями организма, гаптены модифицируют их, создавая высокоиммунногенные комплексы — чужеродное или измененное вещество самого организма, которое и вступает в реакцию специфического взаимодействия с гомологичными АГ. Гаптенная теория актуальна для простых химических компонентов, но не для сложных молекул белковых или углеводных субстратов ЛС (ферменты, инсулин, моноклональные АГ и рекомбинантные протеины). Эта теория работает для пероральных форм ЛС, которые связываются с протеинами желудочного сока, функцией которых является сборка и инактивация гаптен-протеиновых комплексов.

Согласно альтернативной гипотезе (концепции фармакологического взаимодействия с иммунными рецепторами), ЛС могут напрямую связывать и активировать Т-клетки или связываться с HLA-молекулами, которые затем активируют Т-клетки.

Генетико-иммунологические основы лекарственной гиперчувствительности

В некоторых тяжелых, отсроченных аллергических DHRs включаются оба, как иммунный, так и неиммунный механизмы с сильным генетическим взаимодействием. В настоящее время имеется информация о доказанной связи между некоторыми клиническими проявлениями ЛГЧ на определенные ЛС в различных популяциях [2]. Некоторые генетические варианты, ассоциированные с DHRs указаны в Табл. 3.

Таблица 3.

Фармакогенетические маркеры-предикторы тяжелых DHRs

Аллель или ген	HLA частота встречаемости	Соответствующее ЛС	% пациентов с ADR	% ассоциациями и контролем	Соотв. ADR и этнос	Отношение шансов	Отриц. прогностическое значение %	Полож. прогностическое значение %
HLA-B*5701	6-8% европеоидов <1% афроазиатов 2,5% афроамериканцев	Абакавир	5-8	100	SCAR	960	100, если аппликационный тест отрицательный	55
HLA-B*1502	10-15% ханьские китайцы <0,1% европеиды и японцы	Карбамазепим		100-8,6	SJS-ханьские китайцы	2504	100 у ханьских китайцев	3
HLA-B*5801	9-11% ханьские китайцы 1-6% европеиды	Аллопуринол		100-15 55	SCAR-ханьские китайцы SJS-европеиды	580 50	100 у ханьских китайцев	3
HLA-A*3101	2-5% северные европейцы	Карбамазепин	1-6/ 10000	60,7-12,5 37/41,7-2 до 5	SCAR-японцы DRESS/SJS-европеиды	10.8 12.4/25.9		

Роль вирусов в патогенезе DHRs

Вирусная инфекция может мимикрировать DHRs, провоцируя кожные проявления, если прием ЛС (чаще антибиотика) происходит в тот же период. Вирусный агент также может взаимодействовать с ЛС, приводя к повреждениям кожи, как в случае «ампициллиновой сыпи» связанной с инфекцией ВЭБ и тяжелым реакциям во время DRESS. Первый вирус, который подтвержденно реактивировался у DRESS пациентов был вирус герпеса человека HHV-6. Другие вирусы также могут быть вовлечены в патологические механизмы. Кроме того, было доказано, что репликация вируса HHV-6 может быть индуцирована *in vitro* амоксициллином [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Наиболее часто ЛГЧ представлена тяжелыми уртикарными и макулопапулезными высыпаниями, но существует также множество других её клинических проявлений. Принято выделять немедленные и отсроченные проявления DHRs.

Немедленные DHRs обычно представлены изолированной крапивницей, ангионевротическим отеком, ринитом, конъюнктивитом, бронхоспазмом, гастроинтерстициальными симптомами (тошнота, рвота, диарея) или анафилаксией с присущей ей кардиоваскулярным коллапсом.

Отсроченные DHRs чаще всего поражают кожу с такими симптомами, как поздняя или отсроченная крапивница, макулопапулезные высыпания, фиксированные лекарственные сыпи, васкулиты, пузырьные дерматозы (такие как TEN, SJS и генерализованные буллезные фиксированные лекарственные сыпи), AGEP, и симметричные лекарственно-опосредованные опрелости и флексоральные экзантемы.

Поражение внутренних органов (гепатиты, почечная недостаточность, пневмонии) может происходить как изолированно, так и с кожными симптомами (DRESS, SJS/TEN, васкулиты) или с гематологическими изменениями (анемии, нейтропении и тромбоцитопении).

Опасные/тяжелые признаки лекарственной гиперчувствительности

Правильная тактика ведения пациента при подозрении на ЛГЧ в острой фазе включает следующие подходы:

1. тщательный анамнез приема ЛС (типы, дозы, длительность приема);
2. детальное описание симптомов и признаков DHRs (типы, начало, локализация и динамика);

3. полный осмотр кожи и слизистых оболочек (рот, глаза, гениталии);
4. поиск опасных/тяжелых признаков, которые включают клинические симптомы, а так же некоторые лабораторные параметры. (Рис. 2).

Оповещающие знаки	Симптомы	Диагноз
Внезапное появление мультисистемных симптомов (респираторных, кожных и слизистых)	↓ Артериального давления	Анафилаксия
Инспираторная одышка Дисфония Слюнотечение		Отек гортани
Болезненность кожи Атипичные мишеневидные элементы Эрозия слизистых (↑ 2 слизистых оболочек)	Кожные волдыри, буллы Симптом Никольского Анализ крови (лейкопения, тромбоцитопения) Функция почек (↑ мочевины, креатинина)	SJS/TEN
Лихорадка ↑38,5С Площадь поражения кожи – более 50% Отек лица	Лимфаденопатия (≥ 2 групп) Анализ крови (эозинофилия, атипичные лимфоциты) Функция печени (↑ печеночных трансаминаз) Протеинурия	DRESS
Инфильтративно-папулезная пурпура Некроз	Анализ крови (исключить тромбоцитопению) Функция почек (протеинурия, ↑ мочевины, креатинина) Гипокомплементемия	Васкулиты

Рис. 2. Клинические и лабораторные признаки, предполагающие наличие тяжелых кожных и/или системных реакций [1].

Такая тактика способствует правильной диагностике, основанной на корректном выборе необходимых аллергологических тестов как во время, так и после острой фазы ЛГЧ, помогает принять решение в плане

целесообразности отмены приема препарата. В случае наличия опасных/тяжелых признаков, подозреваемое в их развитии ЛС должно быть отменено незамедлительно.

Синдром множественной лекарственной гиперчувствительности

У трети пациентов отмечается ЛГЧ к двум или более химически различным ЛС, так называемая множественная лекарственная гиперчувствительность (MDH). При MDH степень тяжести реакций ЛГЧ оценивается от умеренной до тяжелой. Для MDH свойственна активация Т-клеточного звена, при этом лекарственно-реактивные Т-клетки относятся к преактивированной клеточной фракции, что делает их очень чувствительными к Т-клеточной стимуляции.

Выделяют следующие формы MDH:

- перекрестная реактивность (кросс-реактивность) - из-за структурных схожестей препаратов, их общих метаболических путей или фармакологических механизмов;
- вспыхивающие реакции (усугубление проявлений уже существующей ЛГЧ после недавно переключенной терапии на новый препарат);
- синдром множественной непереносимости лекарств (при наличии непереносимости трех или более ни структурно, ни фармакологически родственных препаратов).

Синдром множественной непереносимости лекарств чаще всего не подтверждается результатами обследования, и, возможно, обусловлен субъективными факторами (тревогой пациента) [4].

Возможные вариации патогенеза DHRs

Патогенетические особенности ЛГЧ у разных пациентов зависят от индивидуального ответа организма на то или иное ЛС, вызвавшего DHR. Так, IgE сенсibilизация к препаратам пенициллинового ряда, может наблюдаться в течение нескольких месяцев и лет, также как может иметь место длительная персистенция (годы) низкого уровня АТ к таким ЛС, как NMBA. У некоторых пациентов с ЛГЧ на амоксициллин имеется толерантность к другим близко родственным пенициллинам.

Часть пациентов с позитивными тестами в анамнезе и негативными в последствии, могут снова становиться положительными после терапевтического назначения препаратов (эффект ресенсибилизации). Таким образом, IgE-обусловленный ответ не является постоянным. Тем не менее имеются рекомендации пожизненного избегания ЛС и перекрестно-реактивных препаратов, если в анамнезе имела место лекарственно-индуцированная анафилаксия [5]. Для отсроченных DHRs более актуальными являются Т-клеточные патогенетические механизмы.

Скорость развития сенсibilизации зависит от пути введения препарата. Наиболее часто и быстро сенсibilизирует местное применение (аппликационное и ингаляционное) ЛС, но оно реже приводит к развитию опасных для жизни состояний. Из парентеральных способов введения внутривенное вызывает сенсibilизацию несколько меньше, чем внутримышечное и подкожное. Парентеральный способ применения β -лактамов вызывает развитие анафилаксии с большей частотой, чем перорально применяемые средства.

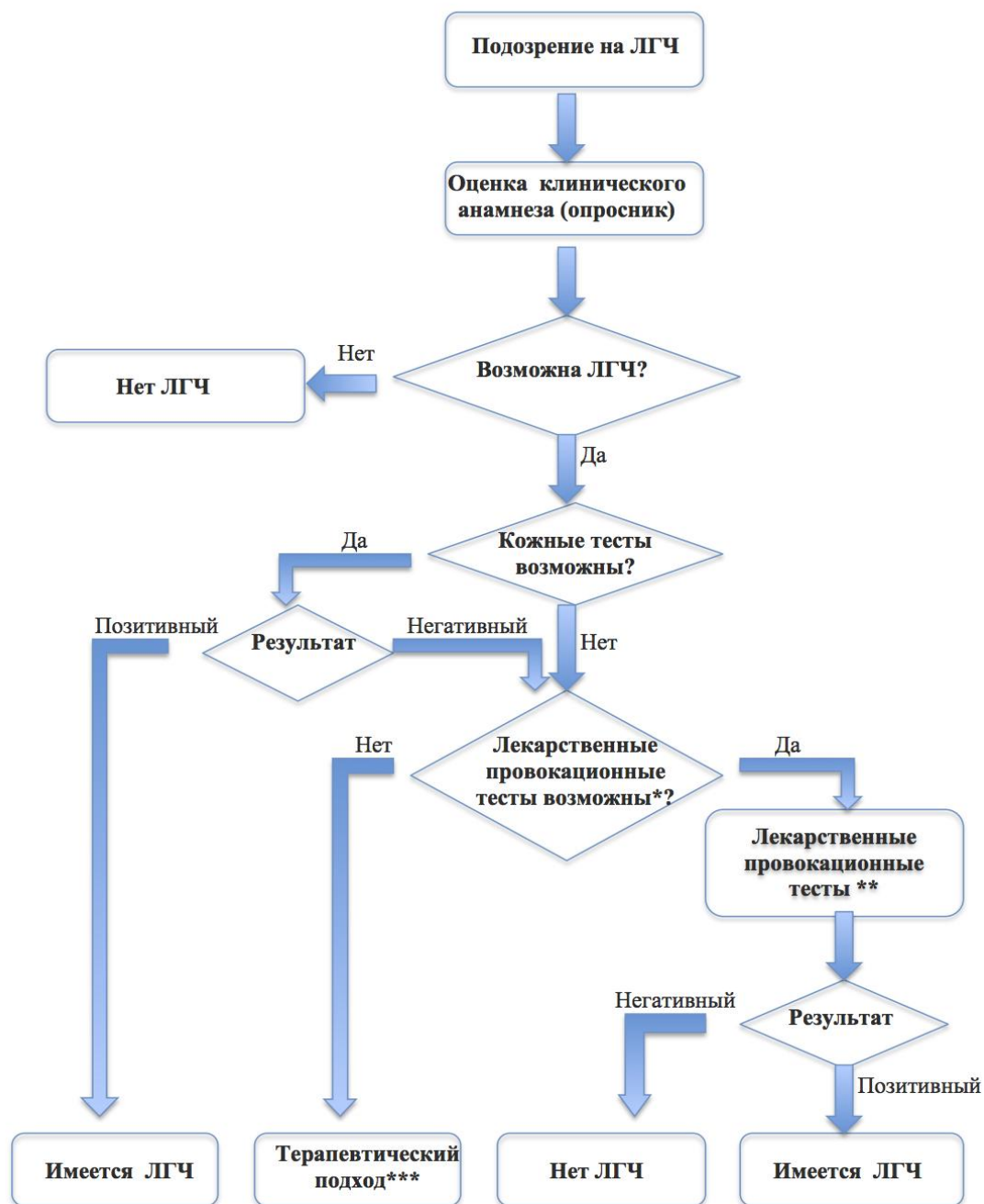
ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Диагностика ЛГЧ основывается на оценке данных анамнеза, клинической картины и, по возможности, тестах *in vivo* и *in vitro*. В настоящее время лишь несколько видов провокационных и биологических (лабораторных) тестов доступны и полностью надежны. Точный диагноз DHRs необходим для того, чтобы принять надлежащие индивидуальные профилактические меры в будущем. Оптимально, если врач имеет возможность получить информацию из Medline и непосредственно из докладов Комитета по Безопасности Медицины и Embase о последних представленных данных по побочному действию подозреваемых в развитии DHRs препаратов. При этом отсутствие исследований, подтверждающих наличие такого действия у отдельных ЛС не означает, что они не могут вызывать реакции ЛГЧ. В помощь практическим специалистам ICON предлагает ряд алгоритмов, позволяющих выбрать правильную тактику в ведении пациентов с ЛГЧ. (Табл. 4, Рис. 3).

Таблица 4

Ключевые моменты диагностики DHRs

1. Точная диагностика DHRs требуется для назначения необходимых профилактических мероприятий на последующих этапах ведения пациентов.
2. Диагностика, основанная только на данных анамнеза DHR может быть более вредной для пациентов, чем полное клиническое обследование, так как может привести к необоснованным подходам в индивидуальном подборе терапии.
3. Основными клиническими инструментами, позволяющими поставить диагноз, являются: тщательный сбор анамнеза, включающий оценку особенностей и динамики клинических проявлений; стандартизированные кожные тесты; надежные тесты <i>in vitro</i> ; лекарственные провокационные тесты.
4. Точная диагностика ЛГЧ в большинстве случаев возможна при правильном проведении её в специализированных центрах, по результатам которой может быть назначена безопасная альтернативная терапия.
5. Без предварительного сбора анамнеза отбор пациентов на обследование на предмет ЛГЧ не рекомендуется.



*В настоящий момент доступные биологические тесты для диагностики ЛГЧ являются недостаточно чувствительными.

**Если нет противопоказаний (Табл. 7).

***Если отсутствуют доступные альтернативные препараты, возможно повторное назначение препарата под строгим надзором при условии проведения премедикации и/или десенсибилизации.

Рис. 3. Блок-схема для оценки DHRs.

Оценка клинического анамнеза заболевания

Anamnes morbi должен быть тщательно собран и включать описание симптомов (не важно, являющихся ли совместимыми с DHR), их хронологию (первое появление, время между приемом последней дозы препарата и манифестацией симптомов, ответ на стоп-терапию), прием других ЛС (как до реакции, так во время её и после) и уровень медицинского образования пациентов (оценивать любые предположения по предыдущим аллергическим реакциям, ассоциации их или нет с приемом предполагаемого причинно-значимого ЛС, или описание таких клинических симптомов, как хроническая крапивница, хронические риносинуситы, которые могут усиливаться при приеме определенных ЛС типа аспирина и не ЦОГ-2 селективных НПВП). Диагностика бывает затруднена, если пациенты не наблюдаются в симптоматическую фазу, в таких случаях очень полезными могут быть фотографии, снятые медперсоналом, родственниками или самим пациентом. В идеале собранная информация должна быть записана в едином формате, оптимально, если это будет заполнение бланка специального опросника [1], разработанного экспертами для упорядочения процедуры диагностики DHR (см. приложение).

Если пациенты наблюдаются во время реакции ЛГЧ, подозреваемое ЛС должно быть отменено после анализа соотношения польза/риск, особенно при наличии опасных/тяжелых признаков и симптомов (Рис. 2).

При тщательном обследовании часто выясняется, что большое число реакций, предположительно имеющих лекарственно-аллергический генез, не являются таковыми. Анамнез бывает часто не надежен, так как несколько ЛС принимаются одновременно и каждое из них может быть причинно-значимым, вызывая при этом определенные симптомы. Эффекты от прекращения приема препарата не всегда бывают своевременными

(например, рецидивы уртикарных высыпаний после отмены препарата возможны на протяжении нескольких часов) и нет методов лабораторного тестирования являющихся абсолютно надежными и специфичными. Anamnes morbi во многих случаях может быть неточным. Часто имеет место отсутствие детализации информации (неточная хронология, пациент не помнит правильное название препарата или сопутствующую терапию), что делает оценку нежелательных реакций трудными для определения. Также следует учитывать, что клиническая картина DHRs очень гетерогенна, поскольку отражает множество различных лежащих в их основе патогенетических механизмов. (Табл. 2). Поэтому, для исключения ошибок в процессе диагностики ЛГЧ, эксперты ICON составили список ситуаций, когда при подозрении на DHR необходимо обследовать пациента, а когда нет (Табл. 5 и 6).

Таблица 5

DHR клиническое обследование: когда проводить?

1. Когда в анамнезе имеется DHR и требуемое ЛС не эквивалентно эффективно, структурно не связано, и риск/возможная польза положителен: А) для большинства пациентов с DHRs на β-лактамы, НПВС, местные анестетики. Б) для других ЛС, когда они жизненно необходимы (в зависимости от индивидуальных медицинских нужд).
2. Когда в анамнезе имелаась тяжелая DHR на другие препараты (лучший способ обезопасить пациента – найти виновный агент)

DHR клинические обследования: когда не проводить?

1. В случаях, когда причина реакции не лекарственная: А. несовместимая симптоматика Б. несовместимая хронология В. прием ЛС и отсутствие симптоматики Г. реакции без приема ЛС Д. имеется альтернативный диагноз (герпетическое поражение, хроническая крапивница и т.д.)
2. Для проведения лекарственных провокационных тестов - если имеются противопоказания (Табл. 7).

Такой подход к диагностике DHRs позволит избежать многих ошибок. Так, неправильная тактика может привести к определению новых противопоказаний к препаратам, которые не всегда приводят к ЛГЧ и которые широко применяются. Или же наоборот, неправильная диагностика может привести к ложному чувству безопасности по поводу развития ЛГЧ на тот или иной препарат. Для часто применяемых препаратов (β -лактамы, антибиотики, НПВС, местные анестетики) простое избегание их применения не является достаточным. Тем не менее, это допустимая тактика до детального обследования на предмет ЛГЧ.

Специфическое аллергологическое обследование должно быть проведено в течение 4-6 недель после полного разрешения всех клинических симптомов и признаков. Более раннее тестирование может иметь ложно отрицательный результат. При тестировании, проведенном после временного интервала более, чем 6-12 месяцев, некоторые лекарственные тесты могут стать отрицательными. Кроме того, они также могут иметь ложно-отрицательные (или истинно отрицательные) значения в зависимости от

результатов предшествующего лекарственного провокационного теста. В каждом конкретном клиническом случае для выбора подходящего метода обследования необходимо представлять возможные патогенетические механизмы согласно данным, представленным в Табл. 2.

Кожные тесты

В настоящее время кожные тесты – наиболее легко доступные средства для подтверждения или исключения сенсibilизации. Их диагностическое значение не полностью оценено для всех ЛС. При наличии высокой специфичности информативность кожных тестов составляет 50–60%, потому полностью исключить возможность развития аллергической реакции данный метод не может.

Кожные тесты должны проводится обученным персоналом в период от 4 до 6 недель после реакции ЛГЧ в условиях кабинета, оборудованного средствами для оказания неотложной помощи в случае развития осложнений. При постановке кожных проб следует пользоваться утвержденными протоколам, при этом обязательно проверять реакцию кожи на гистамин и стандартный растворитель.

Кожные тесты применяются в зависимости от подозреваемого патогенеза DHR и могут быть проведены в виде прик-тестов, интрадермальных тестов (в том числе поздно-читаемых), а также аппликационных тестов.

Кожные прик-тесты и интрадермальные тесты особенно актуальны в демонстрации IgE-зависимых механизмов реактивных гаптенов и рекомендуются для начального скрининга немедленных DHRs из-за их простоты, скорости, низкой стоимости и высокой специфичности. Внутридермальные тесты проводятся при отрицательных кожных прик-

тестах. Они обеспечивают большую чувствительность к лекарственно-специфическим IgE-АТ в сравнении с кожными прик-тестами. Внутридермальные тесты должны проводиться с в/в инъекционными формам ЛС, если это технически возможно. Чувствительность и прогностическое значение этих тестов различаются в зависимости от виновного препарата и клинических проявлений. Наиболее информативными они являются для немедленных DHRs к β -лактамам антибиотикам, NMBA, солям платины и гепаринам, но умеренно- и низкоинформативными для большинства других препаратов.

При постановке кожных проб следует учитывать возможность развития ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ложноотрицательные результаты кожных проб могут иметь место:

- при проведении кожных тестов на фоне приема антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и β -адреномиметиков;
- у людей пожилого возраста вследствие ареактивности кожи;
- при малочувствительной коже вследствие гистофизиологических особенностей пациента;
- при низком уровне концентрации аллергенов;
- если аллергеном является не исходное вещество, а продукт его метаболизма;
- при развившейся десенсибилизации как следствие постоянного контакта с аллергеном;
- при наличии в комбинированном ЛС эпинефрина.

Ложноположительные результаты кожных проб могут иметь место:

- если сам препарат является либератором медиаторов;
- при наличии местных раздражающих свойств ЛС, с которым проводят пробу (аминогликозиды всегда дают положительную кожную пробу);
- при постановке кожных проб в острый период аллергической реакции;
- при введении больших объемов растворов (более 0,15 мл) внутрикожно - дегрануляция тучных клеток происходит вследствие сдавления ткани;
- если ЛС содержит примеси и другие вещества, способные вызывать аллергическую реакцию.

Если ЛГЧ проявляется в виде отсроченной DHRs (МПЭ, происходящая в течение нескольких часов после последнего приема препарата или контактный аллергический дерматит) для демонстрации Т-клеточно-зависимого механизма должны быть проведены аппликационные тесты (patch-tests) и/или поздно-читаемые интрадермальные тесты.

Для проведения данного рода тестирования используются стандартизированные диагностикумы для выполнения аппликационных тестов, в том числе на ЛС. Метод заключается в нанесении аллергена, фиксированного на повязке (ленте, гипоаллергенном пластыре) в стандартизованных концентрациях на кожу спины или верхних конечностей. Реакция оценивается через 48–72 часов. К сожалению, в настоящее время для большинства лекарственных аллергенов нет стандартизованных тестовых концентраций и растворителей. Кроме того, не всегда препарат доступен в адекватно реактивной форме (иммуногенными часто являются не само ЛС, а его метаболитические производные). В таких случаях для подтверждения диагноза требуются проведение DPTs. При этом обследование пациентов без предварительного сбора аллергологического анамнеза не рекомендуются экспертами ICON, особенно в предоперационных исследованиях.

Лекарственные провокационные тесты

Лекарственные провокационные тесты (DPTs) градируются по провокационной, или тестовой дозировке, и являются золотым стандартом для выявления ЛС, вызвавшего DHR. DPTs из-за присущих им рисков являются последний шаг в поэтапном подходе к исследованию ЛГЧ (Рис.3). DPTs имеют наибольшую чувствительность и должны проводиться у тщательно отобранных пациентов в специализированных центрах, где имеется оборудование, принадлежности и хорошо обученный персонал, способный оказать неотложную помощь при тяжелых аллергических реакциях. В этой связи определены определенные меры предосторожности и противопоказания для проведения DPTs. (Табл. 7).

Общее соглашение в отношении противопоказаний к DPTs (Табл. 7) сформировано с вниманием к тяжелым начальным реакциям и возможности немедленного их лечения, позволяющей полностью и быстро их купировать. Некоторые авторы утверждают, что редкие исключения из этого перечня все же могут существовать. Это такие ситуации, когда проводится лечение жизнеугрожающих заболеваний, и польза от лечения их превышает риск потенциально возможных опасных DHRs. Аргументом против DPT может быть ситуация, когда причинно-значимый препарат применяется редко и существует несколько альтернатив ему. Как правило, тяжелые сопутствующие заболевания и беременность в целом рассматриваются как абсолютные противопоказания к DPT, только если ЛС не является необходимым для терапии сопутствующего заболевания (нейросифилис и терапия пенициллинами) или требуют приема во время беременности и родов (анестетики для эпидуральной анестезии).

Таблица 7.

Меры предосторожности и противопоказания для проведения DPTs

DPTs противопоказаны при наличии неконтролируемых и/или тяжелых жизнеугрожающих DHRs:	А. Тяжелые кожные реакции, такие как SJS, TEN, DRESS, васкулиты, AGEP; Б. Системные реакции, такие как DRESS, любые вовлечения внутренних органов, гематологические реакции; С. Анафилаксия.
DPTs не назначаются:	А. Когда вызывающий реакцию препарат маловероятно будет нужен и существует несколько структурно не связанных с ним альтернативных ЛС; Б. Тяжелое сопутствующее заболевание или беременность (если препарат не является необходимым для сопутствующего заболевания или требуется его прием во время беременности и родов)
DPTs должны проводиться в максимально безопасных для пациента условиях:	А. Обученным персоналом: информированным о тестах, способным определить ранние признаки DHRs или положительную реакцию и готовых оказать экстренную медицинскую помощь; Б. В наличии доступное реанимационное оборудование.

Патогенез реакций, протекающих при DPTs в связи с индивидуальными особенностями пациента, такими как метаболизм и генетическая предрасположенность индивида (Табл. 4) не всегда определен, поэтому они не могут быть четко дифференцированы на аллергические и неаллергические.

DPTs особенно актуальны для пациентов с реакцией на НПВС, местные анестетики, антибактериальные препараты (кроме β -лактамов при отрицательных кожных тестах). Они должны проводиться как минимум через

1 месяц после последней DHR, применяя, где это возможно, те же препараты. Иногда, когда клинически анамнез имеет благоприятный положительный прогноз, проведение DPT напрямую с альтернативным препаратом кажется более приемлемым (например, антагонисты ЦОГ-2 обычно переносятся без осложнений в случае перекрестной реактивности НПВС). Некоторые смелые авторы предлагают вариант пролонгированного DPTs (проводимого дома) у пациентов (в том числе у детей) с отсроченными и нетяжелыми реакциями, иногда без проведения предварительных кожных тестов [6]. Однако такие методики не стандартизированы.

Схема проведения DPTs зависит от подозреваемого препарата, который должен в идеале даваться таким же путем, каким он был дан при появлении нежелательной реакции. Тем не менее, большинство руководств предпочтительно указывают на пероральный прием.

Несмотря на преимущества DPT перед другими методами обследования, у него имеются еще некоторые ограничения. Так, часто пациент не всегда желает подвергаться повторному воздействию препарата, который он считает причинно-значимым. Отрицательные тесты не доказывают толерантность к лекарству в будущем, скорее всего в низких провокационных дозировках в этот промежуток времени не будет DHR. Имеются данные, говорящие о том, что высокая отрицательная прогностическая ценность DPT с β -лактамами была обнаружена в большом количестве исследований как у детей, так и у взрослых (в 94-98%), при этом большинство реакций на последующую терапевтическую дозу их, согласно результатам обследований, были мягкими и отсроченными. Аналогичным образом, отрицательная прогностическая ценность DPT с НПВС также оказалась высокой (более 96%) при этом ни у одного ложно-отрицательного пациента не было описано жизнеугрожающих реакций.

Еще одной важной проблемой является развитие у ряда пациентов эффектов десенсибилизации и ресенсибилизации тестированием. Десенсибилизация тестированием приводит к трансформации положительных кожных тестов в отрицательные и может являться причиной ложно-отрицательных DPT (упоминается в руководствах ЕААСІ и др. в отношении аллергии на β -лактамы). В нескольких исследованиях изучали ресенсибилизацию, т.е. превращение отрицательных кожных тестов в положительные после проведения DPT. Такая ситуация встречается с частотой от 0,9% до 27,9%. [7,8]

Применяют следующие виды DPTs – подъязычный тест, дозированная провокация, а также клиническая оценка симптомов при проведении РТМЛ (тест по А.Д. Адо).

Методика подъязычного теста: больному под язык кладут 1/4 - 1/8 таблетки тестируемого ЛС или 1/4 терапевтической дозы разведенного препарата, нанесенного на кусочек сахара. Больной удерживает его, не глотая. Проба является положительной, если через 5–15 мин возникает оральный аллергический синдром, отек губ, языка, зуд кожи, изжога, саливация и другие признаки аллергии. При таких симптомах необходимо удалить остатки аллергена, прополоскать рот водой, принять антигистаминный препарат или, согласно протоколам, провести необходимые терапевтические мероприятия.

Методика дозированной провокации: пациенту последовательно вводится тестируемый препарат, начиная с минимальных доз и самых поверхностных путей введения (накожного и внутрикожного). После каждого введения препарата за пациентом проводят наблюдение не менее 20 минут. При отсутствии симптомов аллергии после кожного метода введения подкожно в возрастающих дозировках вводят ЛС, доводя

суммарную дозу до терапевтической. Метод дозированной провокации отработан для бета-лактамов, местных анестетиков и некоторых других препаратов. Тест проводится согласно действующим протоколам (инструкциям по применению) в условиях реанимационной готовности.

Биологические тесты (методы лабораторной диагностики)

Лабораторные методы диагностики, или тесты *in vitro* в отношении воздействия на пациента являются самыми безопасными, поэтому начинать диагностику было бы логично с них. Однако достоверность современных методов биологических тестов варьирует в пределах 60–85% при достаточной специфичности (>90%) в зависимости от вида ЛС и механизма гиперчувствительности. В этой связи эксперты ICON не делают на них ставку и оценивают методы лабораторной диагностики как вспомогательные технологии в исследовании природы ЛГЧ. В этой связи в настоящее время стоит задача совершенствования имеющихся методик и разработки новых, к примеру таких, как прогнозирование потенциальной иммуногенности ЛС. Так же стоит помнить, что результаты должны быть интерпретированы с осторожностью - отрицательные тесты не исключают невовлеченность препарата, тогда как положительные тесты отражают наличие сенсибилизации к препарату, но не надежно подтверждают его виновность.

Несомненно, было бы очень удобно иметь различные биологические тесты (методы лабораторной диагностики) для оценки природы провоцирующего реакцию вещества. Это актуально как в случае назначения нескольких ЛС одновременно так и при тяжелых жизнеугрожающих DHRs, и когда кожные тесты отрицательны или же их провести невозможно, а DPT противопоказаны (Табл. 7).

В настоящее время для диагностики *in vitro* применяются следующие методики:

- радиоаллергосорбентный метод определения специфических к лекарству Ig классов E, M и G в сыворотке крови пациентов;
- иммуноферментный метод определения специфических к лекарству Ig классов E, M и G в сыворотке крови пациентов;
- базофильный тест Шелли и его модификации;
- РТМЛ;
- РБТЛ;
- метод хемилюминесценции;
- тест высвобождения сульфидолейкотриенов;
- тест высвобождения ионов калия;
- флюоресцентный метод аллергической альтерации лейкоцитов
- определение триптазы и хемотриптазы.

Для определения аллерген-специфических IgE-АТ методом ИФА применяются специальные тест-системы, где аллергены иммобилизованы на твердофазном носителе, в роли которого выступает нитроцеллюлозный диск (аллергодиск). Для этого исследования, которое занимает не менее 18 часов, необходим 1 мл сыворотки крови. Информативность данного метода высокая в первые 2–3 месяца после возникновения DHR и снижается с течением времени. Определение лекарственно-специфических IgM или IgG - представляет интерес лишь в случаях лекарственно-индуцированной цитопении (при типе III DHRs к вакцинам или аллергии к декстранам). К тому же, чувствительность этих тестов не известна и они не широко доступны.

На сегодняшний день определение лекарственно-специфических IgE недоступно для многих алергогенных ЛС, или же, наоборот, предлагается

множество тестов для других препаратов, не имеющих доказательной базы.

Эксперты ICON рекомендуют при соответствующих клинических признаках (типичные тяжелые немедленные реакции по IgE-зависимому механизму) IgE тестирование проводить до постановки кожных тестов к антибиотикам. При этом отмечают, что отсутствие лекарственно-специфических циркулирующих IgE не исключает диагноза немедленной лекарственной аллергии. In vitro также могут быть изучены перекрестные реактивности между несколькими ЛС с применением количественного ингибирования, однако достоверность этой методики не определена.

РТМЛ (по А.Д.Адо) является одновременно лабораторным (подсчет числа лейкоцитов в смывах из полости рта до и после контакта с аллергеном) и провокационным тестом (возможно появление микросимптомов аллергии). Данная методика имеет свои возрастные и клинические ограничения.

Оценка высвобождения гистамина цельной крови in vitro в присутствии ЛС хорошо коррелирует с кожными тестами и специфическими IgE для NMBA, но не является надежной для других препаратов. К тому же, эта методика дорога и требует высокого уровня технического оснащения.

Метод хемилюминесценции, тест Шелли, РБТЛ, а также тест высвобождения сульфидолейкотриенов из лейкоцитов являются технически сложными. Поэтому они применяются преимущественно для научных исследований. Эти методики отработаны для большого количества ЛС. Необходимый биологический материал - сыворотка в количестве не менее 5 мл. Результаты исследования могут быть готовы через несколько часов или дней. Тест высвобождения сульфидолейкотриенов, продуцируемых in vitro изолированными периферическими лейкоцитами после стимуляции аллергеном ЛС как для IgE-зависимых, так и для IgE-независимых DHRs на

сегодняшний момент требует дополнительной проверки. Увеличение уровня гистамина в крови может говорить о вовлеченности базофилов и тучных клеток при острых аллергических реакциях, вне зависимости от причины дегрануляции. Тест определения свободного связанного гистамина не является широко доступным, примером теста для определения триптазы является CAP FEIA [9]. Тесты активации базофилов в проточной цитометрии представляют перспективный интерес, и, в настоящее время, проверяется их информативность для некоторых ЛС.

Для ЛГЧ, протекающих в виде реакций II и III типов могут применяться следующие тесты: реакция Кумбса, гемолитический тест *in vitro*, определение компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов. Такие активационные тесты, как РБТЛ могут оцениваться как достоверные лишь при проведении их в нескольких лабораториях с опытом работы с DHRs, в то время как результаты коммерческих лабораторий в целом не могут быть надежными.

Поиски генетических маркеров также могут оказаться полезными, в связи с недавно открытыми сильными генетическими связями между определенными HLA и склонностью к некоторым вариантам DHRs. (Табл. 3).

Согласно действующему, наиболее соответствующему современным тенденциям, клиническому протоколу диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей [10], в РБ применяются следующие методы аллергодиагностики:

- Определение аллергенспецифических Ig E – АТ методом ИФА
- Реакция аллерген-специфического повреждения лейкоцитов
- Реакция дегрануляции тучных клеток с лекарственными аллергенами
- Реакция выброса миелопероксидазы с аллергенами

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

Помощь пациентам с анафилаксией должна быть оказана незамедлительно, надлежащим образом, в соответствии с действующими протоколами [10] а все подозреваемые в её развитии препараты должны быть отменены.

При наличии клинической картины, соответствующей острой аллергической реакции, но не вкладывающейся в рамки анафилаксии, подозреваемые препараты должны быть отменены в тех случаях, когда риски продолжения приема препарата превышают его пользу, и всегда, если присутствуют опасные/тяжелые симптомы. (Рис. 2). В период острой фазы тяжелой отсроченной DHR с целью улучшения прогноза должны быть отменены незамедлительно и предполагаемо виновный препарат, и все остальные ЛС, принимаемые не по жизненным показаниям.

Индивидуальные профилактические меры.

Целенаправленные профилактические меры зависят от точности диагноза DHRs. Впервые возникшая к определенному ЛС слабовыраженная клиническая реакция ЛГЧ в будущем может проявиться в виде более тяжелой форме.

Индивидуальные меры предполагают: оформление записи в истории болезни с указанием виновного ЛС; вставку информации по поводу ЛГЧ во вкладку электронной истории болезни; указания списка препаратов, которые не следует принимать, а также списка возможных альтернативных ЛС. Оптимально, если списки альтернатив будут подтверждены стационарно путем DPTs. Обязателен опрос пациента на предмет ЛГЧ, который должен проводиться до назначения ЛС каждым клиницистом у каждого пациента.

Это важно и в целях сбора медицинской информации, и с точки зрения закона. Кроме того, пациента просят сообщать о всех аллергических реакциях до начала хирургических операций и других манипуляций.

Такие профилактические меры, как премедикация (медленная инъекция или предварительная терапия глюкокортикостероидами и H1-антигистаминами) актуальны в основном для неаллергических DHRs (ванкомицин, некоторые NMBA, йодированные рентгеноконтрастные среды и химиотерапевтические средства). IgE-зависимую анафилаксию кортикостероиды и H1-антигистамины предотвращают не надежно. В Республике Беларусь нет утвержденных Министерством Здравоохранения протоколов премедикации, на местах пользуются локальными инструкциями.

Одним из видов индивидуальных профилактических мер является лекарственная десенсибилизация [5]. Индукция лекарственной толерантности - это индукция временного состояния клинической безответности к ЛС, виновному в DHR. Кроме аспирина, некоторые руководства предлагают десенсибилизацию только в отношении IgE-обусловленного механизма [11].

Индукция лекарственной толерантности должна рассматриваться, когда виновный в DHR препарат актуален и ему нет альтернатив. Это такие ситуации, как:

- сульфанидамины для ВИЧ-инфицированных пациентов;
- реакция на хинолоновые препараты при кистозном фиброзе;
- аллергии на бета-лактамы при тяжелых инфекциях;
- реакция на антитуберкулезные ЛС;
- гиперчувствительность к противостолбнячной вакцине;
- гемохроматоз с ЛГЧ к дефероксамину;

- таксаны и соли платины в химиотерапии рака;
- биологические агенты, используемые для терапии тяжелых неоплазий;
- аспирин и НПВС лекарственная аллергия у пациентов с кардиологическими и ревматическими заболеваниями.

Общепринятых протоколов для индукции лекарственной толерантности при DHRs не существует.

Общие профилактические меры

Общие профилактические меры основаны на действии алгоритмов фармаконадзора и включают оформление заявления об DHRs в Комитет по Безопасной Медицине.

Фармаконадзор - вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения ЛС.

В РБ уполномоченным органом/организацией, лицензированным Министерством здравоохранения Республики Беларусь на выполнение функций по фармаконадзору является государственное предприятие «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

На сайте центра на странице <http://www.rceth.by/ru/Safety> при выявлении побочной реакции на ЛС можно заполнить форму извещения on-line по описанию нежелательной реакции и оценке причинно-следственной связи. Информация должна быть представлена в логической временной последовательности, в хронологией динамики состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию (катамнез). Описание должно являться всесторонним, самостоятельным «медицинским отчетом», содержащим все

известные важные клинические и связанные с этим (лабораторные, диагностические и иные) сведения, включая характеристику пациента, подробности лечения, историю болезни, клиническое течение заболевания, диагноз, нежелательные реакции и их исход, важные лабораторные данные и любую другую информацию, которая подтверждает или опровергает подозреваемые нежелательные реакции. В случаях, когда это применимо, должны быть обобщены важные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования.

Алгоритмы фармаконадзора для диагностики DHRs в основном основываются на клиническом анамнезе; они редко дают точную диагностику, поэтому аллергологическое тестирование часто необходимо.

Заявление об DHRs в уполномоченные органы ведет к публичным расследованиям и решениям, таким как: изменения правила, касающиеся использования пенициллинов во время выращивания животных; отзыв с рынка глафенина; а также предупреждения, касающиеся абакавира, карбамазепина и невирапина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛГЧ создают определенные трудности в клинической практике, существенно влияет на вопросы разработки новых препаратов, обуславливает дополнительные затраты здравоохранения.

Диагноз DHRs часто сложен, остается в значительной мере клиническим, в связи с недоступностью аллергологических тестов для некоторых классов препаратов.

Провокационные тесты – золотой стандарт диагностики ЛГЧ, но их применение требуют тщательного отбора пациентов и определенных условий (высоко специализированные центры и опытный персонал). DPTs не могут

проводиться при тяжелых кожных реакциях.

Многие методы лабораторной диагностики, при своей высокой безопасности и достаточной специфичности (>90%) обладают низкой достоверностью (60 – 85%).

Для повышения понимания природы DHRs и развития диагностических прогностических тестов требуется проведение дополнительных эпидемиологических исследований. Распространенность DHRs не была полностью изучена, что обусловлено диагностической неопределенностью для большинства случаев ЛГЧ.

Индивидуальные факторы риска могут зависеть от национальной принадлежности пациентов в связи с генетическими различиями активности ферментов и транспортных структур, отвечающих за фармакодинамику и фармакокинетику ЛС, поэтому поиск генетических маркеров ЛГЧ остается актуальным (Табл. 3).

Важными остаются вопросы, связанные с определением частоты и факторов риска ЛГЧ как в случае монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Аллергическая детерминанта для большинства препаратов не известна, что затрудняет возможности подбора методов диагностики ЛГЧ и предположения кросс-реактивности.

Уточнение механизмов вирус-лекарственного взаимодействия также важно для понимания патогенеза DHRs, в связи с чем высока значимость вирусологической диагностики.

В связи с наличием множества неудовлетворенных клинических потребностей ЛГЧ продолжает оставаться важной интегративной проблемой для врачей разных специальностей и требует усилий большого числа специалистов для ее диагностики, лечения и профилактики.

ПРИЛОЖЕНИЕ:

DRUG HYPERSENSITIVITY

INVESTIGATOR:

Name:..... Center:.....
Address:..... Tel/Fax/E-mail:

Protocol No:

Date of protocol:

PATIENT:

Name:..... Date of birth:..... Age:..... years
Weight:..... kg Height:..... cm
Profession:..... Origin:..... Sex: ☐ M ☐ F
Riskgroups: ☐ Medical staff ☐ Pharmaceutical Industries ☐ Farmers ☐ others/specify.....

CURRENT COMPLAINTS:

.....
.....
.....

DRUG REACTION:

(Multiple boxes can be ticked; underline the choice if necessary; chronology can be characterized with numbers)

CUTANEOUS SYMPTOMS:

- ☐ Maculopapular exanthema
☐ Macular exanthema
☐ Urticarious exanthema
☐ AGEP (Acute generalized exanthematous pustulosis)
☐ Eczematoid exanthema
☐ Erythema exudativum multiforme
☐ Bullous exanthema
☐ Stevens Johnson Syndrome / TEN (M. Lyell)
☐ Fixed drug exanthema
☐ Purpura -> Thrombocyte count :.....
☐ palpable ☐ haemorrhagic-necrotizing
☐ Visceral organ involvement:.....
☐ Contact dermatitis ☐ Topic cause ☐ Haematogenous cause ☐
☐ Urticaria vasculitis
☐ ONLY Pruritus
☐ Urticaria
☐ Angioedema/Location/s:
☐ Conjunctivitis
☐ Other/Specification:.....
☐ Morphology/Location/s:.....
.....

EFFLORESCENCES: Distribution / Dynamics (↑ ↓)

DATE OF REACTION:

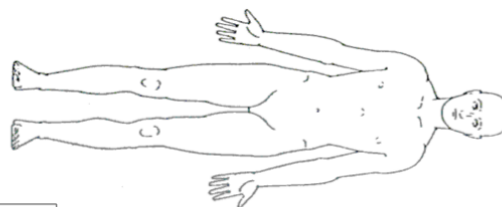
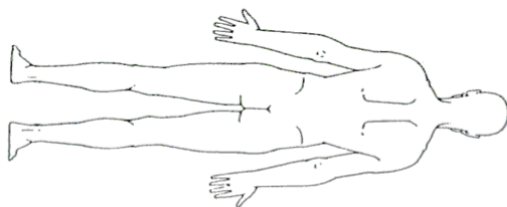
(Multiple boxes can be ticked; underline the choice if necessary; chronology can be characterized with numbers)

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS:

- ☐
☐
☐
CONTRIBUTING FACTORS:
☐ Viral infections: ☐ Flu like infection ☐ Other:.....
☐ Fever
☐ Suspicion of photosensitivity ? ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown
☐ Stress
☐ Exercise
☐ Other/Specification:

EVOLUTION:

Intensity



☐ generalized

GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY SYMPTOMS:

- ☐ Nausea/Emesis
☐ Diarrhea
☐ Gastro intestinal cramps

☐ Cough
☐ Dysphonia
☐ Dyspnea PEFR or FEV1:.....
☐ Wheezing/Bronchospasm

☐ Rhinitis
☐ Rhinorrhea
☐ Sneezing
☐ Nasal obstruction
☐ Other/Specification:.....

PSYCHIC SYMPTOMS:
☐ Fear/Panic reaction ☐ Vertigo
☐ Fainting
☐ Paraesthesia/Hyperventilation
☐ Sweating
☐ Other/Specification:.....

ASSOCIATED SYMPTOMS:

- ☐ Involvement of: ☐ Liver ☐ Kidney ☐ Other/Specification:
☐ Fever°C
☐ Malaise
☐ Pain/Burning ☐ Location/s:.....
☐ Edema ☐ Location/s:.....
☐ Arthralgia/Myalgia ☐ Location/s:.....
☐ Lymphadenopathy
☐ Other/Specification:.....

CARDIOVASCULAR SYMPTOMS:

- ☐ Tachykardia Pulse rate:/min
☐ Hypotension Blood pressure:mmHg
☐ Collapse
☐ Arrhythmia
☐ Other/Specification:

INVOLVEMENT OF OTHER ORGANS:

- (eg. peripheral neuropathy, lung involvement, cytopenia, etc.)
☐
☐
☐

CLINICAL OUTCOME:

.....
.....

■ SUSPICIOUS DRUGS:

☐ CURRENT DRUGS: ☐ Antihistamines
☐ β -Blockers

☐ No therapy

- PERSONAL HISTORY:**

2) MEDICAL HISTORY:

- 3) ALLERGIC DISEASES:
(eg. pollinosis, atopic dermatitis, food allergy, hymenoptera venom allergy, latex allergy, etc.)

5) REACTIONS DURING FORMER VACCINATIONS: ☐ Polio ☐ Tetanus ☐ Rubella ☐ Measles ☐ Hepatitis B

☐ Diphteria ☐ Other:..... ☐ Unknown

FAMILY HISTORY: Allergies / Drug allergies:

REMARKS:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. — *Allergy* 69 (2014) — P. 420–437.
2. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012;13:1285–1306.
3. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Brantlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010;20:68–73.
4. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:88–93.
5. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AaIACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259–273.
6. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822–828.
7. 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;162:822–826.
8. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:37–43.
9. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442–453.
10. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей / Жерносеков В.Ф., Василевский И.В., Новикова В.И., Ляликов С.А.: Приказ МЗ РБ № 829 от 08.08.2014.
11. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugue P, Friedmann PS et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43–61.

Учебное издание

Рубан Анна Петровна

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А.П. Рубан

Подписано в печать 22. 09. 2015. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,69. Уч.- изд. л. 2,05. Тираж 100 экз. Заказ 204.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

А. П. РУБАН

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**

Минск БелМАПО
2015