

В.І. Шинкевич
І.П. Кайдашев



НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

МЕДИКАМЕНТОЗНА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ В СТОМАТОЛОГІЇ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕТОДИЧНИЙ КАБІNET
ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
„УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”

В.І. Шинкевич
І.П. Кайдашев

МЕДИКАМЕНТОЗНА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ В СТОМАТОЛОГІЇ

Навчальний посібник

Полтава
ТОВ “АСМІ”
2015

УДК 616.31-053.2(035)

ББК 56.6

Ш62

Рекомендовано Міністерством охорони здоров'я України як навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти (протокол засідання Комісії для організації підготовки навчальної та навчально-методичної літератури для осіб, які навчаються у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах та закладах післядипломної освіти МОЗ України, від 29.10.2015 № 3).

Автори:

Шинкевич Вікторія Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Кайдашев Ігор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедрою внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Рецензенти:

Самойленко Андрій Валерійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапевтичної стоматології Дніпропетровської медичної академії.

Соколова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології Харківського національного медичного університету.

Петрушанко Тетяна Олексіївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапевтичної стоматології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Шинкевич В.І., Кайдашев І.П.

Ш62 Медикаментозна гіперчутливість в стоматології [Текст]: навч. посіб. / В.І. Шинкевич, І.П. Кайдашев. – Полтава: ТОВ “АСМІ”, 2015. – 137 с.

ISBN 978-966-182-380-7

Посібник складено відповідно до навчального плану та програми спеціалізації (інтернатури) випускників вищих медичних навчальних закладів освіти III–IV рівнів акредитації за фахом «Стоматологія», затверджених МОЗ України у 2013 році. Матеріали, викладені у навчальному посібнику, мають практичну цінність у практиці стоматологічної клініки. Рекомендований для лікарів-інтернів, які проходять навчання за спеціальністю «Стоматологія» факультетів післядипломної освіти вищих медичних навчальних закладів освіти III–IV рівнів акредитації, магістрів, клінічних ординаторів, лікарів-стоматологів, а також може стати у нагоді студентам стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів освіти III–IV рівнів акредитації.

УДК 616.31-053.2(035)

ББК 56.6

© Шинкевич В.І.,
Кайдашев І.П., 2015

© ТОВ “АСМІ”, оформлення, 2015

ISBN 978-966-182-380-7

ЗМІСТ

Перелік скорочень	4
Вступ	6
1. Несприятливі реакції на медикаменти в стоматології	7
2. Патогенетичні механізми алергії	8
3. Клінічні прояви імунних та неімунних медикаментозних реакцій гіперчутливості	14
4. Прояви у порожнині рота та приротовій ділянці несприятливих медикаментозних реакцій та принципи стоматологічної допомоги	26
5. Харчова гіперчутливість. Синдром ротової алергії	42
6. Діагностика та запобігання розвитку гіперчутливості в майбутньому	49
7. Гіперчутливість до нестероїдних протизапальних препаратів – класифікація, принципи діагностики, лікування	55
8. Гіперчутливість до анестетиків та під час анестезії	72
8.1. З'ясування природи реакції до місцевих анестетиків	72
8.2. Зниження ризику анафілаксії під час анестезії: керівні принципи	76
9. Гіперчутливість до антибіотиків у загальній стоматологічній практиці	87
10. Організація надання допомоги пацієнтам з анафілаксією	88
11. Медикаментозно-індуковані ураження шкіри та слизових оболонок. Клініка, діагностика, принципи стоматологічної допомоги	106
 <i>Додатки</i>	
Додаток 1. Відомі клінічні прояви гіперчутливості до переважно стоматологічних лікарських засобів та матеріалів	124
Додаток 2. Перехресні властивості препаратів	128
Додаток 3. Зразок інформаційної картки основних дій при анафілаксії	133
Додаток 4. Анкета для визначення стану здоров'я пацієнта, наявності медикаментозної гіперчутливості та моніторингу прийому препаратів	134
Додаток 5. Показання для направлення пацієнта до алерголога	137
 Список літератури	 138

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЗРЗ	Аспірин-загострювані респіраторні захворювання
АПФ	Ангіотензинперетворюючий фермент
АСК	Ацетилсаліцилова кислота
АТ	Артеріальний тиск
БЕ	Багатоформна еритема
ВЕБ	Вірус Епштейна-Барра
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	Відношення шансів
ГГЕП	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз
ГНТ	Гіперчутливість негайного типу
ГУТ	Гіперчутливість уповільненого типу
ДІ	Довірчий інтервал
ЕКГ	Електрокардіографія
ЛАД	Лінійний (або лінійний) ІgА-дерматоз
ЛЗ	Лікарські засоби
ЛТ	Лейкотрієн
МА	Медикаментозна алергія
МТА	Мінерал триоксид агрегат
НМБ	Нервово-м'язові блокатори
НМР	Несприятливі медикаментозні реакції
НППЗ	Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби
ППТ	Площа поверхні тіла
РБТЛ	Реакція бласттрансформації лімфоцитів
РКЗ	Рентгеноконтрастні засоби
СРБ	С-реактивний білок
ССД	Синдром Стивенса-Джонса
СЧВ	Системний червоний вовчак
СШП	Скарифікаційна шкірна проба
ТЕН	Токсичний епідермальний некроліз
ТЦПП	Тромбоцитопенічна пурпура
УТІАІ	Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації
ФМЕ	Фіксована медикаментозна еритема
ФМУ	Фіксоване медикаментозне ураження
ФНП	Фактор некрозу пухлин
ЦОГ	Циклооксигеназа

ЦМВ	Цитомегаловірус
ЧПЛІ	Червоний плаский лишай
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів
AGREE II	Керівні принципи для дослідження та оцінки рекомендацій
BSACI	British Society of allergy and Clinical Immunology (Британське товариство алергології та клінічної імунології)
DRESS	Drug-related eosinophilia and systemic symptoms syndrom (синдром медикаментозних реакцій з еозінофілією 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)
GA2LEN	Global Allergy and Asthma European Network
HANNA	European Network on hypersensitivity to Aspirin and NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs
HHV	Human Herpes Virus, вірус герпесу людини
HLA	Human Leukocyte Antigens (система лейкоцитарних антигенів людини)
Ig	Immunoglobulin (імуноглобулін)
SFA	Societe Francaise d'Allergologie, Французьке товариство алергологів
SFAR	Societe Francaise d'Anesthesie ET DE (Французьке товариство анестезіології та інтенсивної терапії)
WAO	World Allergy Organization (Всесвітня організація алергії)

ВСТУП

Негативні, несприятливі та неочікувані реакції на медикаменти, зокрема у стоматологічній практиці, становлять актуальну проблему [2]. У сучасній літературі найбільша кількість повідомлень стосується алергії на латекс, яка проявляється негайним і уповільненим типами реакцій на кофердам, латексні рукавички. На другому місці за частотою повідомлень – алергії в ортопедії і ортодонтії, де досить добре відомою є реакція на метали, пластмаси. Стурбованість викликають також анафілактичні реакції на анестетики та деякі антисептики для місцевого застосування.

Посібник побудовано за принципом надання інформації про відомі клінічні прояви несприятливих реакцій, що описані для основних лікарських засобів з переліку стоматологічної фармакопеї. Особливу увагу приділено харчовим РГЧ і проявам медикаментозних реакцій на шкірі чи сполучених ураженнях шкіри і слизових.

В основу даного навчального посібника покладено адаптовану клінічну настанову «Медикаментозна алергія» 2014р., яка щойно прийнята спеціалістами алергологами. Документ побудований на принципах доказової медицини, але у випадках, де докази відсутні, він ґрунтується на колективній думці фахівців комітету. Для досягнення правильної діагностики, особливий акцент зроблено на з'ясуванні точної історії захворювання і на фізикальному дослідженні, це має вирішальне значення для вибору діагностичних проб і тестів лікарями-алергологами. Лікарі-стоматологи усунуті від проведення будь-яких алерготестів, оскільки доведено, що скарифікаційну пробу неможливо стандартизувати, вона є небезпечною, і, головне, не гарантує безпечного подальшого застосування препарату у повній дозі. У посібнику викладено квінтесенцію значного об'єму знань, отриманого великими науково-медичними центрами завдяки великій кількості спостережень пацієнтів з несприятливими реакціями на ряд класів препаратів, особливо бета-лактами, нервово-м'язові блокатори (НМБ)/міорелаксанти, нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби (НППЗ), місцеві анестетики. Стоматологам також необхідний значний об'єм знань для власної клінічної діагностики і надання допомоги таким пацієнтам. Повідомлення результатів діагностики МА і навчання пацієнта є життєво важливими компонентами комплексного лікування.

Побічні реакції на ліки і медичні засоби відзначаються у 10–20% госпіталізованих пацієнтів і приблизно 7% з них – у амбулаторних, в США [2]. Наведена статистика, в тому числі з наступним летальним результатом, ймовірно, не відображає дійсну частоту побічних ефектів від лікарських засобів як у дорослих, так і у дітей. 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. Отже, досить скоро ми отримаємо реальну епідеміологічну картину і узнаємо про найчастіші медикаменти пов'язані з розвитком несприятливих медикаментозних реакцій, у т.ч. і алергічних, на Україні.

Посібник дає чітке визначення несприятливих реакцій на ЛЗ (НМР), гіперчутливості, і чітко відмежовує їх 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.

У навчальному посібнику приділена увага, відповідно до можливостей стоматолога, провести клінічну діагностику і обрати альтернативний безпечний медикамент, та окреслено поле діяльності, в якому стоматолог має право приймати рішення лише після консультації алерголога; наведено удосконалений алгоритм надання невідкладної допомоги при анафілаксії згідно реальним умовам клінічної діяльності і рівню практичної підготовки лікаря-стоматолога.

1. НЕСПРИЯТЛИВІ РЕАКЦІЇ НА МЕДИКАМЕНТИ

ВООЗ визначила несприятливу медикаментозну реакцію як помітно шкідливу або несприятливу реакцію, що є результатом застосування лікарського засобу, призначеного для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, що пророкує подальший ризик при повторному використанні препарату і вимагає проведення специфічної терапії, зміни дози засобу або його відміни [10]. Класифікація і дослідження НМР є складним завданням, оскільки для багатьох захворювань певний лікарський засіб є основним патогенетичним препаратом, який може вплинути на механізм 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 Б) [2, 18]. Тип А є найбільш поширеним і обумовлений відомими фармакологічними або токсичними ефектами препарату, наприклад, нудота або діарея при прийомі антибіотиків і тахікардія або серцебиття від епінефрину (адреналіну). Тип Б реакцій менш поширених і, як правило, не передбачуваних. Ці реакції включають непереносимість наркотичних препаратів, ідіосинкразію, але в основному це медикаментозні

алергії та інші реакції, які нагадують алергію, тобто псевдоалергія [2]. Важливо розрізнити ці категорії реакцій на ліки, тому що пацієнти часто повідомляють про будь-який негативний ефект як про алергію.

Термін гіперчутливість застосовується до всіх клінічних моделей імунно- і неімунноопосередкованих реакцій, викликаних не тільки медикаментами, відносно особи. *Гіперчутливість – імунно- або неімунноопосередкована реакція організму, що проявляється симптомами, які об'єктивно повторюються, і ознаками після дії певних стимулюючих чинників в дозах, до яких здорові люди толерантні.*

2. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

Існує необхідність розуміння лікарями всіх спеціальностей імунно-логічних механізмів, для того щоб за клінічними проявами встановити тип реакції гіперчутливості, що визначає як діагностичну, так і лікувальну тактику.

Тестові запитання для оцінки початкового рівня знань

1. Правильне тлумачення терміну «несприятлива медикаментозна реакція» за визначенням ВООЗ:

А. Помітно шкідлива або несприятлива реакція, що є результатом застосування лікарського засобу, призначеного для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, що пророкує подальший ризик при повторному використанні препарату і вимагає проведення специфічної терапії, зміни дози засобу або його відміни.

Б. Шкідлива або несприятлива реакція, що є результатом застосування лікарського засобу, призначеного для лікування, діагностики чи профілактики захворювання з встановленими імунологічними механізмами.

В. Шкідлива або несприятлива реакція, що є результатом застосування лікарського засобу, призначеного для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, викликана ненавмисним неправильним призначенням/застосуванням препаратів, або пов'язана з фармакокінетикою чи відомою токсичністю медикаменту.

Г. Шкідлива або несприятлива реакція, що є результатом застосування лікарського засобу, призначеного для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, алергічної природи.

2. Назвіть основні відмінності між негайною і уповільненою гіперчутливістю:

А. Відрізняються за імунно- і неімунноопосередкованими механізмами.

- Б. Відрізняються за типами імунних реакцій за Джеллом і Кумбсом.
 В. Відрізняються в залежності від часу розвитку клініки після контакту з причинним лікарським засобом.
3. Класифікація істинної за гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом включає:
- А. 4 класи
 Б. 4 типи
 В. 4 типи і 4 підтипи

Правильні відповіді. 1-А. 2-В. 3-В.

Термін «медикаментозна алергія» відповідає НМР з встановленими імунологічними механізмами. Однак імуноопосередкований механізм реакцій не можливо побачити з історії хвороби, і, отже, відмінності в алергічних і неалергічних механізмах не завжди можливо встановити без відповідного дослідження. Слід зазначити, що НМР відрізняються від побічних ефектів ЛЗ. До останніх відносяться реакції, викликані ненавмисним неправильним призначенням/застосуванням препаратів, або пов'язані з фармакокінетикою чи відомою токсичністю медикаменту. Істинна гіперчутливість є імунною і поділяється на категорії за Джеллом і Кумбсом (табл. 2.1) [11]. Зовсім недавно реакції гіперчутливості IV типу були переглянуті з метою включення медикаментозно-індукованої екзантеми. У цій класифікації зроблено спробу клінічно врахувати механізм, що лежить в основі даного типу гіперчутливості, відповідно до підтипів Т-клітин [16]. МА передбачає попередній вплив тієї ж або перехресно реагуючої сполуки (сенсibiliзація) без несприятливих реакцій. Симптоми виникають зазвичай протягом наступних курсів за різними механізмами, багато з яких до цього часу не визначені.

Таблиця 2.1

Вивчення реакцій медикаментозної алергії/гіперчутливості відповідно до імунологічних механізмів

(Gell and Coombs [11], Pichler [16]; Posadas and Pichler (2007) [17])

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження (проводить алерголог)
Тип I	IgE-опосередкована алергічна реакція негайного типу	Алергічні висипання*, ангіоEDEMA*, анафілакTична реакція*, бронхоспазм*	Прик-тест Внутрішкірна проба Визначення специфічних IgE Провокаційна проба

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження (проводить алерголог)
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, атинуклеарний фактор, антинуклеарний фактор, функціональні проби печінки, сечовина і електроліти, гістологія, рентгенографія органів грудної клітки
Тип IVa	Th1 активують моноцит / макрофаги через інтерферон- γ і ФНП- α	Контактний дерматит, бульозна екзантема	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVb	Th2 проваюють еозинофільні запалення через ІЛ -5,-4,-13, еотаксин	Макулопапульозні і бульозні висипання і т. д.	
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.	
Тип IVd	T-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокіни CXCL8, ГКСФ	Пустульозна ксантома	

Примітка: *можуть бути також неімунно-опосередкованими.

Стадії алергії:

1. Наявність першого контакту з алергеном.
2. Наявність певного інтервалу часу, що трактується як виникнення сенсibilізації та веде до утворення антитіл та/або цитотоксичних сенсibilізованих Т-лімфоцитів.
3. Наявність повторного контакту з тим самим (специфічним) алергеном.
4. Розвиток клінічних проявів.

Умовно, всі реакції гіперчутливості, в залежності від тривалості періоду від початку контакту (сенсibilізованого) організму з алергеном до розвитку клінічних проявів, поділяють на 2 типи. Алергічні реакції негайного типу – розвиваються протягом від 15–20 хв. (або раніше) до 4–6 годин (так звані відстрочені чи двофазові). Пізні реакції або реакції гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) – розвиваються через 48–72 годин, у рідкісних випадках пізніше.

Алергія – це гіперчутлива реакція організму, опосередкована імунними механізмами, як правило, поєднує кілька типів імунних реакцій за Джелом і Кумбсом. Суть у тому, що у відповідь на чужорідний агент залучаються завжди кілька систем: вроджені і адаптивні ланки імунітету, гуморальні і клітинні механізми. У певних клінічних випадках можливо встановити провідні ланки, відповідальні за патогенез, в інших ці механізми не встановлені до сьогодні. Відносно «чистими» можуть бути лише IgE-опосередковані алергії. Атопія – спадкова (або індивідуальна) схильність до продукції антитіл класу IgE і алергічних реакцій у відповідь на низькі дози алергенів, звичайно протеїнів, й до розвитку типових симптомів таких як астма, ринокон’юнктивіт або екзема/дерматит чи їх поєднання. Таким чином, при атопії переважає IgE-опосередкований тип імунних реакцій. Термін «атопія» («чужорідна хвороба») був запропонований ще в 1931 р. американським дослідником Кока (Coca). Термін з обережністю слід використовувати до тих пір, доки не встановлена сенсibilізація з IgE.

Ревізована номенклатура алергічних захворювань (ЕААСІ, 2001 р.) передбачає вирізнення алергічних процесів серед інших, схожих на них, процесів гіперчутливості, загальним терміном для всіх є – реакції гіперчутливості (РГЧ), а серед алергічних нозологій – IgE-опосередкованої алергії і не IgE-опосередковані алергії [1].

Анафілаксія, згідно рекомендованої номенклатури алергічних захворювань ЕААСІ – це тяжка системна РГЧ, що загрожує життю пацієнта.

Алергічна анафілаксія відображає стан, коли доведена участь імунних механізмів в патогенезі, наприклад участь комплексів з IgG, клітинно-опосередкованого механізму. Анафілактичні реакції, опосередковані IgE будуть становити IgE-опосередковану анафілаксію.

Ідентичні за клінікою негайні РГЧ неімунного типу можуть бути опосередковані різними механізмами: гістамінліберація (прямий вплив на базофіли по вивільненню гістаміну); пригнічення ЦОГ-1 представниками НППЗ, дефект або нестача ферменту, потрібного для метаболізму медикаменту, дефект інгібіторів системи комплементу та ін.

Властивість гістамін-ліберації притаманна ряду препаратів: алкалоїди (атропін, папаверин); йодмісні рентгеноконтрасти для внутрішньосу-

динного введення (можливі також реакції через активізацію комплементу); поліміксин В (целорин, неоміцин, гентаміцин, амікацин); но-шпа; декстран, поліглюкін і деякі інші кровозамінники; опіати (опій, кодеїн, морфін, фентаніл і ін.).

Клінічно, медикаментозні алергії, як і всі інші РГЧ, можна розглядати як негайні (або пізньофазові) – IgE-опосередковані, і уповільнені, Т-клітинні, (клас IV), в залежності від розвитку реакції після повторного контакту з алергеном.

Важливо розуміти, що всі РГЧ, зокрема, стоматит як прояв РГЧ, можуть бути неімуноопосередкованими (наприклад, при індивідуальній підвищеній проникності СОПР внаслідок відомих причин, починаючи від сухості, запалення і закінчуючи генетичними особливостями структурних протеїнів), і являти собою по суті хімічне подразнення.

Незалежно від точного механізму, патогенез гіперчутливості залежить від синтезу і вивільнення хімічних медіаторів.

Т-лімфоцити є посередниками реакцій IV класу, і джерелом лімфокинів, які індукують прямі цитотоксичні ефекти, або активують макрофаги та інші лімфоцити для реалізації їх функцій.

Під час IgE-реакції, В-лімфоцити виробляють імуноглобуліни, зокрема IgE, що зв'язуються з тучними клітинами і базофілами. При (повторному) потрапленні, антиген взаємодіє з мембранозв'язаними антитілами, і базофіли й тучні клітини (або опасисті клітини, або мастоцити) дегранулюють, вивільняючи гістамін й інші медіатори (тобто, фізіологічно активні речовини). Ці посередники не тільки ініціюють термінове реагування тканини, а й залучають лейкоцити, які розвивають пізньофазові реакції, початок яких може бути відкладений на кілька годин. Тучні клітини розподілені по всій сполучній тканині, але особливо численні підшкірно і уздовж слизових оболонок, в тому числі верхніх і нижніх дихальних шляхів, де часто і проявляються реакції гіперчутливості. Дегрануляцію опасистих клітин можуть викликати, як вже зазначено, імунні та неімунні механізми. Клінічні ефекти гістаміну неможливо відрізнити від алергічної IgE-опосередкованої реакції (раніше використовували термін «псевдоалергія» для вирізнення реакцій, для яких імунний механізм не доведений). Ці реакції можуть розвиватися в тканинах у безпосередній близькості від місця введення антигену і включають набряк Квінке (або ангіоедему), кропив'янку (або уртикарію), контактний дерматит/екзему, різновиди контактного стоматиту. Ступінь клінічних проявів неімунних РГЧ залежить від дози введеного препарату. Тож, реакції можуть бути системними і серйозними, залучати кілька систем органів, що призводить до гіпотензії, бронхоспазму і набряку гортані, аж до анафілаксії. Визначення алергічних і псевдоалергічних анафілаксій більш теоретичне, ніж

прагматичне. Клінічні ознаки та симптоми є результатом дії різних фізіологічно активних речовин, не залежно від механізму вивільнення. Зараз відома велика кількість фізіологічно активних речовин, які разом з їх функціями наведені в таблиці 2.2.

Інші фізіологічно активні речовини беруть участь в уповільнених чи пізньофазових реакціях: еозинофільні і нейтрофільні хемотаксичні фактори, тромбоцит-активуєчий фактор та ряд протеаз.

Таблиця 2.2

Хімічні медіатори та їх ефекти

Фізіологічно активні речовини	Тканинна відповідь	Клінічні ознаки/симптоми
Гістамін, лейкотрієни, простагландини	Підвищення судинної проникності	Уртикарія (кропивниця), набряк гортані, ангіоедема
	Скорочення гладеньких м'язів	Бронхоспазм
	Вазодилатація	Виділення секретів
	Секреція слизу	Гіпотензія Ринорея, бронхорея

На сучасному рівні є доцільним впровадження уточненої класифікації реакцій гіперчутливості як в навчальний процес, так і в клінічну практику.

Необхідно звернути увагу на необхідність докладання максимуму зусиль для встановлення виду РГЧ: негайного чи уповільненого, у клініці стоматології.

Тести контролю знань до розділу

- Вкажіть відомі механізми імуніопосередкованої гіперчутливості.
 - Гістамінліберація.
 - Вивільнення брадикініну.
 - Підвищення проникності судинної стінки.
 - 4 типи й 4 підтипи імунних реакцій за Джеллом і Кумбсом.
- Вкажіть відомі механізми НЕімуніопосередкованої гіперчутливості.
 - Гістамінліберація.
 - Пригнічення синтезу ЦОГ 1.
 - 4 типи й 4 підтипи імунних реакцій за Джеллом і Кумбсом.
 - Підвищення проникності судинної стінки.
- Термін алергія означає:
 - Гіперчутлива реакція організму, опосередкована імунними механізмами яка може поєднувати кілька типів імунних реакцій за Джеллом і Кумбсом.

- Б. Гіперчутлива реакція організму, опосередкована імунними механізмами тільки I типу за Джеллом і Кумбсом.
В. Гіперчутлива реакція організму, опосередкована імунними та неімунними механізмами.

Правильні відповіді. 1-Г. 2-А, Б. 3-А.

3. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ІМУННИХ ТА НЕІМУННИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

Розділ має практичне значення з огляду на можливості в стоматології проводити діагностику переважно клінічними методами, також важливість зумовлена необхідною вчасною діагностикою особливо негайних небезпечних анафілактичних станів чи їх ризику у стоматологічного пацієнта для розгорання заходів своєчасної невідкладної допомоги. Остаточної діагностики всіх клінічних моделей гіперчутливості від стоматолога не вимагається, однак у розділі наведено відомі зв'язки деяких клінічних моделей РГЧ з певними причинними ЛЗ, що має наводити стоматолога на рішення про необхідність консультації саме з алергологом.

Розділ підготований на основі матеріалів дискусії в рамках комітету BSACI Британського товариства алергології і клінічної імунології [4].

Тести вихідного рівня знань

1. Чи існують спільні ознаки, якими клінічно проявляються абсолютно всі різновиди алергій?
А. Так.
Б. Ні.
2. Чи однакові види гіперчутливості викликає один і той самий препарат у різних пацієнтів?
А. Так.
Б. Ні.
3. Чи може ангіоневротичний набряк розвиватися без шкірних симптомів у хворого?
А. Так.
Б. Ні.

Правильні відповіді. 1-Б. 2-Б. 3-А.

Сприятливі фактори і епідеміологія. НМР впливають на якість життя, можуть призводити до неправильного обстеження, запізненого лікування, і навіть до летальних наслідків. На долю НМР припадає приблизно 6,5% всіх госпіталізацій, і до 15% стаціонарних хворих перебувають у лікарні більш тривалий термін в результаті НМР. У період між 1998

і 2005 рр. число серйозних побічних явищ збільшилося в 2,6 рази. Точні статистичні дані залишаються невідомими, оскільки спостерігається недостатність або відсутність діагностики і зниження показників смертності в результаті НМР.

Більшість реакцій на ЛЗ вважаються передбачуваними і є наслідком токсичної дії (передозування або зниження екскреції), побічних ефектів (низький поріг для небажаних фармакологічних ефектів), взаємодії препаратів. Решта вважаються своєрідними (ідіосинкразія), є менш поширеними, непередбачуваними і менше пов'язані з фармакодинамікою. До 1/3 всіх НМР, що спостерігаються у госпіталізованих пацієнтів, є алергічними, або клінічно імітують алергічні реакції. Але у науковій літературі й клінічних звітах можуть характеризуватися разом, якщо специфічна діагностика не проводилася чи була неможливою.

Фактори ризику для виникнення НМР підсумовані в таблицях 3.1, 3.2.

Найбільш важливим фактором ризику є наявність в анамнезі відповідної клінічної реакції на той самий, або подібний медикамент. Парентеральний і місцевий шляхи введення частіше призводять до сенсibiliзації.

Таблиця 3.1

Фактори ризику розвитку несприятливих медикаментозних реакцій на лікарські засоби

З боку пацієнта	Характеристика
Вік	Молоді повнолітні > діти / люди похилого віку
Стать	Жінки > чоловіки
Спадковість	Атопія може пророкувати більш тяжкі реакції. Генетичний поліморфізм. Супутнє захворювання ВІЛ, герпесвірусні інфекції (ВЕБ, ЦМВ та ін.), кістозний фіброз (через часте використання антибіотиків)
Імунний статус	Попередня МА або попередня позитивна алергічна шкірна проба
Пов'язані з препаратом	Характеристика
Хімічні властивості ЛЗ	Бета-лактаміні сполуки, нейром'язові блокатори (НМБ), радіоконтрастні речовини, НППЗ зустрічаються найбільш часто. Високомолекулярні сполуки / гаптенформуючі препарати більш імуногенні
Спосіб застосування	Зовнішнє застосування > парентеральне / пероральне
Дозування	Часте або тривале застосування

Велика разова доза з меншою ймовірністю викличе сенсиплізацію, ніж тривале або часте застосування. У жінок відзначається на 35% більш висока частота побічних шкірних реакцій і в два рази більш висока частота анафілактичних реакцій після введення радіоконтрастних речовин.

Молоді люди більш схильні до розвитку НМР, ніж діти чи літні люди.

Атопічна схильність не збільшує ймовірність медикаментозної реакції, але може бути фоном більш тяжких алергічних реакцій, зокрема на ліки білкової природи.

Білки, поліпептиди з високою молекулярною масою (41 кДа) і препарати, які можуть зв'язуватися з білками сироватки крові і виступати гаптенами, більш імовірно викликають ІgE-опосередковані реакції.

Таблиця 3.2

Лікарські засоби, 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, примахин, 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 протизаплідні 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	Азатиоприн (виявляє токсичну дію на кістковий мозок)

Генетичний поліморфізм HLA може сприяти розвитку гіперчутливості до препаратів. Вірусні інфекції, зумовлені ВІЛ, герпесвірусами і ВЕБ, збільшують ймовірність лікарських реакцій. Такі стани, як кістозний фіброз, пов'язані з підвищеним ризиком реакції на антибіотики, можливо, через повторювані застосування антибіотиків у таких хворих. Ацетілса-

ліцилова кислота (АСК) і НППЗ можуть призвести до загострення хронічної кропив'янки, у той час як інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) можуть посилити ангіонабряк у сприйнятливих осіб.

Епідеміологія медикаментозної гіперчутливості у дітей. Встановлений у дітей діагноз «медикаментозна алергія» є загальною і частою причиною довічного виключення застосування деяких ЛЗ, особливо антибіотиків. Проведення досліджень у дітей є важким завданням через складність і обмеженість виконання алерготестів. З цієї причини діагноз МА зазвичай не підтверджується відповідними дослідженнями, і часто застосовується підхід виключення підозрюваного препарату. Це призводить до гіпердіагностики алергічних реакцій на ЛЗ, тому що в більшості досліджень природа реакцій не підтверджується специфічною алергодіагностикою.

Дослідження поширеності гіперчутливості до ЛЗ у дітей нечисленні. Повідомляється про поширеність МА у дітей в межах від 2,8 до 7,5%. Але при встановленні поширеності 7,5%, тільки в 4,2% випадків була вказівка на алергічний механізм, який не був підтверджений шкірними пробами. Після проведення специфічного алерготестування у дітей з МА в анамнезі, 94% з них були в змозі продовжувати прийом ЛЗ, передбачуваних як причина алергії. Таким чином, багато дітей можуть отримати непотрібний довічний «ярлик» МА, що може призвести до призначення менш ефективної і більш дорогої терапії.

Існує недостатня кількість досліджень розвитку алергічної реакції на ЛЗ у дітей, в основному представлені тільки цифри загальної кількості НМР. Ретроспективне дослідження, що тривало більше 10 років, показало, що важкі 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 важкі реакції – із застосуванням протипухлинних і протисудомних препаратів. Однак, ці дослідження не дають змоги визначити у дітей долю реакцій гіперчутливості, хоча загальні цифри показують, що реакції на препарати є однією з основних причин поганого стану здоров'я у дітей. Очевидно, що потрібне проведення надійних проспективних досліджень.

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 імовірно, що частина шкірних реакцій пов'язана з перебігом основної інфекції, а не із застосуванням безпосередньо антибіотиків.

Алергія на бета-лактами у дітей. Пеніциліни і цефалоспорини, як правило, часто призначаються дітям і є «відповідальними» за розвиток IgE-опосередкованих реакцій. Алергічні симптоми можуть також бути на-

слідком впливу інфекційного агенту, 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 алергологом шкірних прик-тестів (ШПТ) і внутрішкірного тестування. Діти з негативними пробами повинні пройти пероральну провокаційну пробу для виключення хибнонегативних шкірних проб. Це особливо важливо для відсрочених і уповільнених реакцій, які навряд чи будуть IgE-опосередкованими.

Гіперчутливість до нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів у дітей. 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. 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 описаний ризик розвитку шкірної реакції на НППЗ. Частота респіраторних реакцій на НППЗ варіює в різних дослідженнях від 0 до 28% залежно від параметрів проведеного обстеження (наприклад, виду досліджуваного НППЗ, статі пацієнтів і т. д.). У більшості дітей виявлялися реакції на більш, ніж один НППЗ. Механізм такої реакції не-IgE-опосередкований, і ШПТ, як правило, не придатні для його виявлення.

Непереносимість парацетамолу є рідкісним явищем, але, коли присутня, – часто пов'язана з непереносимістю інших НППЗ. 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.

Клінічні форми гіперчутливості. У табл. 3.3 наведені описані в науковій літературі клінічні форми імунологічних та неімунологічних НМР. Медикаментозна реакція гіперчутливості може включати в себе ураження одного або декількох органів з найбільш частим ураженням шкіри. За даними фармаконагляду багатьох країн, за частотою РГЧ, які індукуються ЛЗ, лідерами виступають препарати: НППЗ, антибіотики, загальні анестетики, міорелаксанти, вітаміни, місцеві анестетики.

Таблиця 3.3

**Клінічні моделі імунологічних та неімунологічних негативних
медикаментозних реакцій**

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), екстракти алергенів
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, так звані синдроми лікарської непереносимості (СЛН)	Антиконвульсанти (особливо карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), алопуринол, сульфаміди, дапсон*, міноциклін*, препарати золота, стронцію ранелат
ТЕН	Антибактеріальні препарати: сульфаміди, невірапін Протисудомні препарати, НППЗ, алопуринол, кортикостероїди, моксифлоксацин
ССД	Антибактеріальні препарати: сульфаміди, невірапін Протисудомні препарати, алопуринол, кортикостероїди, карбамазепін, модафініл, НППЗ (особливо піроксикам) – найвищий ризик в початковій стадії терапії, ламотригін, фенітоїн, міноциклін*
Органоспецифічні реакції	
Шкірні	
Алергічні висипання / ангіоедема	Антибіотики, рекомбінантні білки (наприклад, омалізумаб), інгібітори АПФ, антиконвульсанти, НППЗ, нервово-м'язові блокатори, саліцилати, статини, наркотичні анагетіки, азольні фунгіциди
Ексфолювативна пухирчатка	Пеніциламін

Реакції	ЛЗ
Геморагічні висипи (пурпура)	НППЗ, сульфаміди, алопуринол, карбамазепін, варфарин, кортикостероїди, міноциклін*, фенобарбітал
Макулопапульозні 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, сульфонаміди, тетрациклін, амідодарон, ізотретиноїн, фуросемід, нейролептики, барбітурати, інгібітори АПФ, ніфедипін, піроксикам
Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП)	Антибіотики (наприклад, бета-лактами, макроліди, цефалоспорини, тетрацикліни), антимікотики (наприклад, гризеофульвін, ністатин, ітраконазол), АСК, парацетамол, алопуринол, блокатори кальцієвих каналів
Локальні (фіксовані) лікарські ураження/ висипання	Антимікробні засоби (наприклад сульфаніламідні і тетрациклінові антибіотики), НППЗ (наприклад, ібупрофен), парацетамол, АСК, седативні засоби (наприклад, барбітурати, бензодіазепіни), фенолфталейн, дапсон*, гіосціну бутилбромід (бутилскололамін), цитокіни, хіміопрепарати, антиконвульсанти, психотропні препарати, місцеві анестетики похідні амідів
Багатоформна еритема	Карбамазепін, фенітоїн, абакавір
Нефрогенний системний фіброз	Гадолінійвмісний контрастний агент для отримання зображення методом магнітного резонансу
Легеневі	
Астма	АСК / НППЗ, бета-блокатори, інгібітори АПФ, опіати
Кашель	Інгібітори АПФ
Інтерстиціальний пневмоніт	Блеоміцин, метотрексат, циклофосфамід, препарати золота, пеніциламін, нитрофурантоїн, НППЗ, амідодарон, інгібітори АПФ, бета-блокатори, фенітоїн, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ)

Реакції	ЛЗ
Легенева еозинфілія	НППЗ, пеніцилін, міноциклін*, нитрофурантоїн, 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	Фенотіазіни, карбамазепін, еритроміцин, протитуберкульозні засоби
Гепатоцитарний гепатит	Метилдопа, галотан*, ізоніазид, препарати золота, алопуринол
Ниркові	
Інтерстиціальний нефрит	Метицилін, НППЗ, сульфаміди, інгібітори протонного насоса
Мембранозний нефрит	Препарати золота, пеніциламін, інгібітори АПФ, НППЗ, циклоспорин, гентаміцин
Гематологічні	
Гемолітична анемія	Пеніцилін, цефалоспорины, мефенамінова кислота, метилдопа
Тромбоцитопенія	Гепарин, хінін, сульфаміди, цефалоспорины, тіазиди, препарати золота
Нейтропенія	Пеніцилін, цефалоспорины, 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

Під клінічними моделями мається на увазі найбільш відповідні клінічні прояви реакції гіперчутливості. Наприклад, клінічні прояви реакції гіперчутливості на пірозолони, які зв'язуються з білками сироватки крові хворого, найбільш подібні клінічній картині сироваткової хвороби.

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

Ангіонабряк та гострі системні реакції. Незайні клінічні прояви неімунної гіперчутливості (псевдоалергій) і істинних алергій практично од-

накові. Для стоматолога більш корисно класифікувати реакції гіперчутливості як «незначні» або «значні» [2]. Шкірні прояви зазвичай «незначні» і не загрожують життю пацієнта, в той час як прояви із залученням верхніх та нижніх дихальних шляхів і серцево-судинної системи є «значними» і можуть загрозувати життю. Шкірні реакції включають свербіж та шкірні висипи у вигляді уртикарії. Ці прояви є наслідком вивільнення гістаміну і можуть бути усунені за допомогою антигістамінних препаратів.

«Значні» (або анафілактичні) залучають дихальну систему і, у важких випадках, серцево-судинну систему. Ці реакції опосередковані фізіологічно активними речовинами окрім гістаміну, і їх безпосередніх антагоністів не існує, тому протидіяти їх ефектам можливо лише за допомогою введення адреналіну.

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 важкі реакції, включаючи анафілактичний шок. Пеніцилін був, як повідомляється, причиною до 75% фатальних реакцій на ЛЗ. За іншими даними, тільки 12 з 67 фатальних реакцій були пов'язані з антибіотиками.

Шкірні реакції. Близько 30% НМР є шкірними і зустрічаються у 2–3% госпіталізованих хворих. Шкірні прояви алергій найбільш різноманітні. Багато клінічних форм шкірних висипань лікар не дерматолог 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 год. Імуноопосередкована уртикарія в результаті IgE-залежних механізмів (I тип) розвиваються рано після експозиції причинного ЛЗ, але в рідкісних випадках – протягом 7–14 днів після початку *першого* курсу лікування. Кропив'янка, що є не-IgE-опосередкована, наприклад, на ацетилсаліцилову кислоту, НППЗ, опіати, ванкоміцин, хінолони, може розвинути недовзі після першого впливу.

Дерматологічний діагноз atopічна екзема/дерматит є клінічним і встановлюється без проведення алерготестів, тож він може не відобразити залучення у процес IgE, і, з точки зору алергології, не є класичним atopічним процесом. В даному випадку, цей термін може відобразити певну схильність до розвитку екземи/дерматиту, і EAACI рекомендує називати синдромом atopічної екземи/дерматиту. При дійсній atopії дерматит буває не єдиним проявом захворювання. Доведено, що у пацієнтів, патогенез екземи/дерматиту яких пов'язаний з IgE, внесок роблять і специфічні

Т-клітини, і аутоалергічні феномени. Тому, при встановленні внеску в патогенез IgE, вважають синдром атопічної екземи/дерматиту, *асоційованим з IgE*. Роль антитіл класу IgE в патогенезі синдрому атопічної екземи/дерматиту досліджена менше, порівняно з іншими алергіями.

Клінічно, реакції, опосередковані Т-клітинами (IV тип), можуть бути схожі і найчастіше розвиваються під впливом антибіотиків, протисудомних, протитуберкульозних препаратів, інгібіторів АПФ і НППЗ.

Так звані токсичні еритеми нагадують елементи ураження при уртикарії, але є проявами гіперчутливості уповільненого типу, 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. Ці висипання можуть виникати у пацієнтів з хронічними вірусними інфекціями і спонтанно регресувати навіть при продовженні використання ЛЗ, що викликав ураження.

Ураження шкіри при багатоформній еритемі (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 в вигляді великих «листіків», вражаючи більше 10% ППТ. ССД і ТЕН небезпечні для життя, і застосування ЛЗ необхідно негайно припинити. Шкірний некроз за цих синдромів пов'язаний з масивним апоптозом клітин епідермісу, який дуже важко зупинити. При підозрі на розвиток такого стану, перш ніж він досягне важкого ступеня, дуже важливо помістити пацієнта до блоку 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 більш глибокими, до утворення пухиря, коли елемент схожий на ССД/ТЕН. Проте, в цілому, системні прояви відсутні, і прогноз відносно сприятливий. Препаратами, які часто викликають ці порушення, є: фенолфталеїн-місні проносні, НППЗ, антибіотики, сульфаніламіді.

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 індукуює утворення стерильних пустул, що містять нейтрофіли.

ГГЕП являє собою скарлатино-подібний висип численних пустул, діаметром 1–5 мм, які типово розвиваються через 1–5 днів після початку прийому медикаменту, найчастіше антибіотику. Пацієнти можуть повідомити про сверблячі або печучі болісні висипання з лихоманкою, нездужанням, і станом прострації. набряк обличчя супроводжується появою точкових гнійників, зазвичай на лобі і середній частині шкіри щік. Можуть розвиватися пурпура, бульозні зливні ураження і ураження у вигляді мішеней. *Поширене ураження слизових оболонок.* Загальний аналіз крові виявляє нейтрофіліоз і, іноді, еозинофілію. Прогноз зазвичай добрий, і в більшості випадків, усунення причинного препарату призводить до підсихання і лущення елементів протягом 2 тижнів. Важливо диференціювати ГГЕП з генералізованим гнійничковим псоріазом, який має менш оптимістичний прогноз. Гострий початок, а також відсутність в анамнезі псоріазу та інших клінічних ознак корисні для диференційного діагнозу.

Тип II реакцій включає пухирчатку і пемфігоїд-аутоімунні захворювання з утворенням міхурів, при яких аутоантитіла спрямовані на конкретні антигенні структури міжклітинних контактів в епідермісі (пухирчатка) або дермо-епідермальної базальної мембрани (пемфігоїд).

Пурпура/точкові висипання можуть свідчити про розвиток васкуліту, тромбоцитопенії (тип III гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом) і необхідності подальших досліджень (див. табл. 2.1).

У деяких випадках шкірні реакції з'являються в результаті введення препарату, хоча надалі той же препарат може нормально переноситися. Наприклад, висока частота висипань описана у пацієнтів, які страждали мононуклеозом і отримували амоксцилін/ампіцилін; також шкірні реакції частіше виникають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували триметоприм-сульфаметоксазол. *Це говорить про те, що для деяких ЛЗ наявність системної вірусної інфекції, зумовленої герпесвірусами або ВІЛ, може виступати в якості кофактору розвитку РГЧ.* 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. Одна третина всіх набутих ангіонабряків у пацієнтів є результатом використання інгібіторів АПФ.

У сприйнятливих осіб загострення бронхіальної астми та риніту можуть виникнути в результаті прийому АСК / НППЗ внаслідок пригнічення циклооксигенази-1 (ЦОГ-1).

Кашель зазвичай спостерігається при застосуванні інгібіторів АПФ, частіше у жінок.

Легенева еозинофілія характеризується лихоманкою, висипаннями, еозинофілією периферичної крові і наявністю інфільтратів в легенях. 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. 3.3). Інтерстиційне захворювання легень із залученням плеври має насторожити лікаря відносно можливої медикаментозної причини.

Інші реакції. Гепатит можуть викликати багато препаратів, наприклад, протитуберкульозні засоби, фенотіазини, карбамазепін, індометацин. Імунний гепатоцелюлярний некроз був описаний після застосування метилдопи, галотана, алопуринолу, ізоніазиду і солей золота.

Інтерстиційна нефропатія може виникнути в результаті застосування бета-лактамних антибіотиків, інгібіторів протонної помпи, сульфаніламідів та НППЗ.

Гемолітичну анемію можуть викликати пеніциліни і метілдопа, тромбоцитопенію – гепарин, хінін, сульфаніламід, тіазиди і солі золота; нейтропенію – пеніциліни, протисудомні, тіоурацил і солі золота.

Синдром DRESS може бути результатом лікування протисудомними препаратами і призводити до небезпечних для життя реакцій з лихоманкою, лімфаденопатією, гепатитом, нефритом, ангіонабряком і еозинофілією. DRESS може бути також викликаний дапсоном, міноцикліном, сульфасалазином, стронцію ранелатом і алопуринолом. Нещодавно описаним ускладненням DRESS є реактивація вірусів герпесу (HHV-6, HHV-7), вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ) та цитомегаловірусу (ЦМВ). Підтвердження вірусної реактивації здійснюється при аналізі крові методом ПЛР для конкретних вірусів.

DRESS синдром є небезпечною для життя реакцією на лікарський препарат, який розвивається до 8 тижнів після прийому деяких медикаментів. Протисудомні препарати можуть викликати класичну тріаду: лихоманку, генералізовану екзантему та поліорганну недостатність. Багато інших препаратів можуть бути причиною DRESS, серед них протитуберкульозні препарати, блокатори кальцієвих каналів, НППЗ, карбамазепін,

сульфаміди. Дапсон маловірогідно може викликати еозинофілію; алопуринол, швидше за все викликає ураження нирок, міноциклін може викликати реакцію подібну до вовчака з центральним залученням легень і серця. Пацієнт може померти від некрозу печінки, якщо прийом причинного препарату не зупинити, не призначити адекватні дози кортикостероїдів, і без підтримуючого лікування.

Тести контролю знань до розділу

1. Оберіть найбільш важливий фактор ризику РГЧ (з наведених).
 - А. Дитячий вік.
 - Б. Гіперчутливість на даний чи подібний препарат в анамнезі.
 - В. Атопія.
2. Найбезпечніший з поданих НППЗ для дітей?
 - А. Ібупрофен.
 - Б. Парацетамол.
 - В. Аспірин.
3. Які з перелічених проявів РГЧ можуть загрожувати життю пацієнта?
 - А. Антгіоневротичний набряк.
 - Б. Багатоформна еритема.
 - В. Уртикарія

Правильні відповіді. 1-Б. 2-Б. 3-А.

4. ПРОЯВИ У ПОРОЖНИНІ РОТА ТА ПРИРОТОВІЙ ДІЛЯНЦІ НЕСПРИЯТЛИВИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ РЕАКЦІЙ ТА ПРИНЦИПИ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

У підрозділі подані *всі види несприятливих реакцій на медикаменти, описаних у порожнині рота*, що має безпосереднє практичне значення для стоматолога будь-якої спеціальності, що становить основу для побудови алгоритмів діагностики зокрема при захворюваннях СОПР.

Шкірно-слизові симптоми часто мають центральне місце при несприятливих реакціях, і постійно розширюється перелік препаратів, пов'язаних з патологічними реакціями у ротовій та навколоротовій області. В цілому, побічні реакції мають широкий спектр клінічних проявів, можуть імітувати ті або інші хвороби й стани, у тому числі місцеві та системні захворювання.

Охарактеризовані кілька клінічних моделей проявів у порожнині рота медикаментозних реакцій, що покликано допомогти лікарю у визначенні можливого причинно-наслідкового зв'язку з конкретним ЛЗ/медикаментом, або групою препаратів.

Тести вихідного рівня знань

1. Чи можна вважати гіпертофічний гінгівіт прикладом прояву алергії?
 А. Так.
 Б. Ні.
2. Чи можна вважати окремі випадки рецидивуючої афти слизової оболонки рота алергічним захворюванням?
 А. Так.
 Б. Ні.

Правильні відповіді. 1-Б. 2-А.

Отже, клінічні картини несприятливих реакцій на ліки (всі, у тому числі і істинні алергічні РГЧ) в порожнині рота включають: *сухість у роті, набряк, неспецифічне виразкування, везикуло-бульозний або виразковий мукозит, який імітує інші патологічні стани, неспецифічний везикуло-виразковий мукозит, пігментацію, розростання тканини ясен (табл. 4.1). та медикаментозно-індукований остеонекроз щелеп.*

Стоматологічна клініка гіперчутливості негайного типу може проявлятися у вигляді набряку губ та СОПР (набряку Квінке), уртикарії локалізованої на губах, язиці, шкірі обличчя, анафілаксії.

Стоматологічна клініка гіперчутливості уповільненого типу може проявлятися у вигляді: везикуло-бульозного або виразкового мукозиту (стоматиту), який імітує інші патологічні стани (ФМУ, афтозні ураження і виразкування СОПР по типу СЧВ, БЕ, ССД, ТЕН, пухирчатки; ліхеноїдні ураження), катаральних форм стоматиту, стоматитах які проявляються петехіальними висипами при медикаментозно-індукованій тромбоцитопенії, папульозно-геморагічними поліморфними висипами при медикаментозних васкулітах (і супроводжують шкірні аналогічні ураження та інші. відповідні симптоми); дифузним плазмоклітинним гінгівітом, атопічним/екзематозним хейлітом/дерматитом; глибоким виразкуванням при медикаментозних нейтропенії/агранулоцитозі.

Таблиця 4.1

Приклади клінічних моделей несприятливих медикаментозних реакцій у порожнині рота та їх зв'язок з препаратами та класами препаратів [14].

Клінічна модель	Препарати
<i>Ксеростомія</i>	Антидепресанти і нейролептики, гіпотензивні засоби, антигістамінні препарати, антихолінергічні та проти-набрякові
<i>Набряки</i>	Пеніциліни, аспірин, сульфонаміди, інгібітори АПФ

<i>Неспецифічне вираження і мукозит</i>	Протипухлинні (метотрексат, 5-фторурацил, доксорубіцин, мелфалан); барбітурати; дапсон; похідні феназону; фенолфталеїн; сульфонаміди; тетрациклін; НППЗ (індометацин, саліцилати, солі золота, напроксен); ме-пробамат; метилдопа; пеніциламін; фенілбутазон; про-пранолол; спиронолактон; тіазиди; толбутамід; ален-дронат; каптоприл; фенітоїн; <i>і (при прямому контакті) сполуки, що містять аспірин, перекис водню, фенол</i>
Везикуло-бульозний або виразковий мукозит, який імітує інші патологічні стани. Клінічна модель включає: ліхенізацію – стан, подібний до червоного плаского лишая (ЧПЛ), ураження, подібні до багатоклітинної еритеми (БЕ); пемфігоїд-, пемфігус- подібні ураження; системний червоний вовчак (СЧВ) -подібні реакції	
Клінічна модель	Препарати
ЧПЛ-подібні ураження СОПР	<ul style="list-style-type: none"> • Протиалкоголічні засоби (цианамід) • Антибіотики (аміносаліцилат натрію, ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, тетрациклін) • Протисудомні (карбамазепін, оксакарбазепін, фенітоїн, вальпроат) • Протидіабетичні (хлорпропамід, гліпізид, інсулін, толбутамід) • Антидіарейні препарати (вісмут) • Протигрибкові (амфотерицин В, кетоконазол) • Антигістамінні (циметидин, циннарізін, трипролідин) • Антигіпертензивні (атенолол, каптоприл, хлоротіазид,
ЧПЛ-подібні ураження СОПР	<ul style="list-style-type: none"> • Еналаприл, фуросемід, гідрохлортіазид, метилдопа, метопролол, окспренолол, пропранолол, спиронолактон) • Антигіперуремічні (алопуринол)
ЧПЛ-подібні ураження СОПР	<ul style="list-style-type: none"> • Протималярійні (хлорохін, гідроксихлорохін, піриметамін, хінакрін, хінідин) • Препарати антиретровірусної терапії (зидовудин) • Блокатор кальцієвих каналів (флунаризин) • Хіміотерапевтичні (дакціноміцин, іматиніб, паладій) • Сечогінні (фуросемід) • Імуномодулятори (дапсон, солі золота, інтерферон альфа, левамізол, пеніциламін) • НППЗ (ацетилсаліцилова кислота, пара-аміносаліцилова кислота, діфлунізал, ібупрофен, індометацин, напроксен, рофекоксиб, суліндак)

ЧПЛ-подібні ураження СОПР (продовж.)	<ul style="list-style-type: none"> • Психіатричні (бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти, левопромазин, літій, лоразепам, фенотіазини, піритинол) 	
БЕ-подібні ураження СОПР	<ul style="list-style-type: none"> • Антибіотики (протималярійні, пеніциліни, сульфонаміди, тетрацикліни) • Алопуринол • Барбітурати • Інгібітори протеаз • НППЗ 	
Пемфігоїд-подібні ураження СОПР	<ul style="list-style-type: none"> • Протиревматичні (пеніциламін, ібупрофен, фенацетин) • Серцево-судинні препарати (фуросемід, каптоприл, клонідин) • Антибіотики (пеніциліни, сульфаніламід) • Протимікроби • Тіол-місні препарати • Похідні сульфонамідів 	
Пемфігус-подібні ураження СОПР	<ul style="list-style-type: none"> • Альфа-меркаптопропіоніглїцин • Ампіцилін • Каптоприл • Цефалексин • Етамбутол • Глібенсламід • Золото • Героїн • Ібупрофен 	<ul style="list-style-type: none"> • Пеніциламін • Фенобарбітал • Фенілбутазон • Піроксикам • Практолол • Пропранолол • Піритинол хлоргідрат • Рифампіцин • Теобромін
Ураження СОПР, подібні системному червоному вовчаку	<ul style="list-style-type: none"> • Карбамазепін • Хлорпромазин • Етосуксимід • Золото • Грізофульвін • Гідантоїни 	<ul style="list-style-type: none"> • Метилдопа • Пеніциламін • Прімідон • Прокаїнамід • Хінідин • Резерпін
Ураження СОПР, подібні системному червоному вовчаку	<ul style="list-style-type: none"> • Гідралазин • Ізоніазид • Літій 	<ul style="list-style-type: none"> • Стрептоміцин • Тіоурацили • Триметадіон
Пігментації	Амідарон; протималярійні препарати (хлорохін, гідрохлорохін, гідроксихлорохін, хінакрін, хінідин); бусульфан; клофазимін; циклофосфамід; естроген; іматиніб; кетоконазол; міноциклін; фенолфталеїн; аміназин; зидовудин	

Розростання ясен (гіпертрофічний гінгівіт)	Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, бепридил, дилтіазем, фелодипін, ісрадипін, нікардипін, ніфедипін, німодипін, нізолдипін, нітрендипін, оксидипін, верапаміл); інші дигідропіридини (блеоміцин); циклоспорин; фенітоїн; вальпроат натрію
Остеонекроз щелеп	Бісфосфонати у онкологічних хворих; деносумаб бевацизумаб, сунітітіб, сорафеніб у онкологічних хворих

Ряд з перерахованих клінічних моделей можуть сполучатися зі шкірними аналогічними ураженнями: везикуло-бульозні або екзематозні ураження шкіри, а саме, медикаментозно-індуковані пухирчатки; ЛЗ-індукований лінійний IgA-дерматоз, ЛЗ-індукована псевдопорфірія, БЕ, ССД, ТЕН, пігментації, ФМУ, васкуліт, ЛЗ-індукований червоний вовчак.

Медикаментозно-індукований набряк СОПР. Набряк Квінке (ангіоєдема). Негайна РГЧ. М'яка безболісна припухлість, що не супроводжується свербжем, і, частіше, охоплює губи, язик або слизову оболонку щік. Як правило, швидко поширюється і може стати серйозною подією, що вимагає екстреного лікування у випадку розповсюдження на гортань і утруднення дихання.

Деякі медикаменти можуть викликати І тип РГЧ (опосередковані IgE) у вигляді ангіонабряку. При цьому, вважається, найчастіше залучаються навколоротові ділянки, губи, рідше, язик. Серед найбільш поширених причин – інгібітори АПФ, пеніцилін і його похідні цефалоспорини, барбітурати, аспірин та інші НППЗ. Уражена слизова оболонка через кілька хвилин чи годин після впливу причинних медикаментів, набуває вигляду набряклої і еритематозної (гіперемованої). Такі контактні реакції на латекс становили значні проблеми в стоматологічних закладах США до недавнього переходу до безлатексних альтернативних матеріалів, таких як вінілова або нітрилова гума.

Інгібітори АПФ пов'язані з розвитком набряку СОПР неалергічної природи. Ця реакція може бути наслідком змін у місцевому рівні брадікініну, або порушеної функції інгібітору комплементу – C1-естерази, і охоплює менш ніж 1 % пацієнтів з підвищеним ризиком серед чорношкірих осіб у Сполучених Штатах. Набряк найчастіше розвивається в перші тижні терапії, але може виникнути і через кілька годин після первинного впливу, або після тривалого періоду використання медикаментів. Як і при І типі РГЧ, найчастіше уражуються губи. Язик, ротоглотка, гортань також можуть залучатися, що несе загрозу для життя пацієнта.

Стоматит як прояв негайної РГЧ може включати, окрім набряку Квінке, ще і кропив'янку слизової губ та язика, що описанні у відповідь на

експозицію латексу при стоматологічних втручаннях. Дуже рідко харчові продукти можуть викликати контактний стоматит. У дітей з atopічним дерматитом та харчовою алергією за умов алергії на пилок, може розвиватися контактна уртикарія з припуханням губ та стоматитом після контакту з їжею, особливо з фруктами (так звані фрукти родини Rosaceae (яблука, персик, груша) (див. підрозділ 5). Галлати в маргарині та інших жиромісних продуктах можуть викликати алергічний контактний стоматит і хейліт (РГЧ уповільненого типу).

Неспецифічне виразкування слизової оболонки рота і мукозит. Епітеліальний некроз і виразки можуть виникнути в результаті безпосереднього застосування ЛЗ таких як аспірин, перекис водню, пігулки калію і фенольні сполуки, безпосередньо на слизову оболонку. Аспірин, наприклад, можуть використовувати пацієнти щоб заспокоїти зубний біль. Ділянки ураженої слизової набувають білуватого гофрованого вигляду з ерозуванням і виразкуванням у більш серйозний випадках. Пов'язаний дискомфорт може бути досить важким, потребує лікування сильним анальгетиком та/або місцевої анестезії.

Фіксоване медикаментозне ураження в порожнині рота або на губах часто спочатку проявляється як зона набряку і почервоніння, що розвивається надалі у локалізовану неспецифічну виразку. Слизова оболонка губ найчастіше залучається у процес, і рецидив в тому ж місці після вживання ЛЗ є діагностично корисним, але не завжди легко встановлюваним. Можлива позаротова локалізація таких уражень, в тому числі на шкірній поверхні та інших слизових.

Багато різних ЛЗ причетні до розвитку неспецифічного виразкування та мукозиту СОПР, але при біопсії всі ураження мають однаково неспецифічну гістологічну картину. Серед препаратів: барбітурати, бета-блокатори, дапсон, НППЗ, похідні феназону, тіазидні похідні, фенолфталеїн, сульфонаміди, тетрациклін. Останнім часом, повідомлено про мукозит СОПР, що був локалізований на слизовій щік та піднебінні і пов'язаний з використанням тадалафілу. Виразкування СОПР є загальним побічним ефектом широкого спектру протипухлинних агентів, в тому числі метотрексату, 5-фторурацилу, доксорубіцину, і мелфалану, що може призводити до відміни хіміотерапевтичного препарату.

Везикуло-бульозні або виразкові ураження СОПР, які імітують інші імунологічні хвороби. Реакції на ліки, які проявляються у порожнині рота на СОПР, вражають не тільки клінічною, гістопатологічною, але навіть імунопатологічною схожістю з ідіопатичними червоним пласким лишаям, багатоформною еритемою, пемфігоїдом, пухирчатками (пемфігус) і червоним вовчаком. Перелік епізодів кожної з цих реакцій продовжує поповнюватися новими випадками. Клінічно, ці прояви можуть локалізу-

ватися у будь-якому відділі СОПР, однак, задні відділи слизової (щоки), бічні поверхні язика, і альвеолярна слизова оболонка – уражуються найчастіше. Елементи ураження описують частіше як окремі та поодинокі; рідше – двосторонні чи симетричні.

ЧПЛ-подібні (ліхеноїдні) ураження СОПР. Вогнища ураження нагадують червоний плаский лишай. Спочатку були описані у зв'язку з протималярійними препаратами. Згодом, про ЧПЛ та ліхеноїдні реакції на ліки на СОПР, повідомлялося у зв'язку з багатьма іншими агентами. Ураження СОПР описано у вигляді папуло-ретикулярних та ерозивних елементів; останні характеризуються дрібними розмірами, неправильної форми виразками або ерозіями, периферично обмежованими тонкими лініями зроговіння, які часто починаються від центру ушкодження. Медикаментозно-індуковані ліхеноїдні реакції, як правило, мають тенденцію до ерозивних та односторонніх уражень, порівняно з типовою двосторонньою локалізацією при ідіопатичному червоному пласкому лишай.

В даний час НППЗ та інгібітори АПФ – серед найбільш часто цитованих причинних препаратів. Цікаво, що засоби, які використовуються при лікуванні ЧПЛ (наприклад, гідроксихлорохін, дапсон, левамізол) здатні самі призводити до несприятливих ліхеноїдних уражень.

Подібні до багатформної еритема ураження СОПР. Медикаментозна БЕ становить приблизно 25% від усіх зареєстрованих випадків за американськими даними. Як в ідіопатичному випадку, так і при вірусно-індукованому (часто через ВПГ), хвороба має стрімкий початок з різними проявами, які можуть варіювати від обмеженого ураження СОПР, до поширення по всій шкірі і слизовим оболонкам. Медикаментозна БЕ часто пов'язана з такими агентами: сульфонаміди, сульфонілсечовина, барбітурати та інші.

Багатформна еритема у порожнині рота починається як еритематозні макули (плями) або папули/петчі (плями, що підвищується на рівнем інтактною поверхні), які розвиваються в короткоживучі везикули (пухирці), або булли (пухирі), а потім у полігональні і дрібні виразки, що можуть збільшуватися. Геморагічні кірки у зоні губ Клейна є частим явищем. Уражуватися може будь-який відділ СОПР, але прикріплені ясна і піднебіння частіше залишаються неураженими. Пошкодження можуть призвести до зневоднення.

На шкірі БЕ може проявлятися різноманітними елементами ураження, в тому числі у вигляді класичних «мішені», або «радужки», що мають вигляд концентричних кілець почервоніння, оточених зоною шкіри нормального кольору. Тяжкість загального стану може вимагати госпіталізації.

Більш важкі ступені хвороби відносять до *великої БЕ*, синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу (ТЕН, або

синдрому Лайєлла). На додаток до ураження порожнини рота і шкіри, при тяжкій БЕ уражаються кон'юнктива і слизова оболонка дихальних шляхів та статевих органів, що вважається типовим проявом у пацієнтів з великою БЕ. *Більше ¼ випадків тяжкої БЕ та всі випадки ТЕН викликані медикаментами.* При ТЕН, поширений слизово-шкірний епідермоліз призводить до дифузного відшарування. Сильне зневоднення, електролітний дисбаланс, і вторинні інфекції становлять потенційну загрозу для життя, і навіть при інтенсивній терапії, смертність досягає 30%.

Пемфігоїд-подібні медикаментозні ураження СОПР можуть бути обмежені СОПР, або залучати інші слизові і шкірні ділянки. Клінічно ураження з'являються як відносно міцні везикули або булли, які розвиваються у дрібні виразки. Може спостерігатися генералізоване або мультифокальне залучення ясен зі значною еритемою та ерозією поверхневого шару ясен, за типом десквамативного гінгівіту. Тіол-вміщуючі медикаменти та сульфонамідні похідні є одними з найпоширеніших причинних ЛЗ, поряд з окремими класами НППЗ, серцево-судинних засобів, протимікробних препаратів.

При дослідженні крові можуть виявлятися або не виявлятися циркулюючі аутоантитіла до компонентів базальної мембрани. Відносно молодий вік пацієнтів на момент початку захворювання (як правило, молодше 70 років) може допомогти відрізнити це захворювання від ідіопатичного бульозного пемфігоїду, або від ідіопатичного рубцюючого пемфігоїду, бо останні хвороби зазвичай з'являються в осіб у віці 60–80 років. Крім того, залучення саме СОПР дещо більше поширені при лікарсько-індукованому бульозному пемфігоїді, ніж при ідіопатичному.

Подібні до пухирчатки медикаментозні ураження СОПР можуть мати риси, або звичайної (pemphigus vulgaris), або листовидної пухирчатки (pemphigus foliaceus), хоча листовидна пухирчатка рідко розвивається в порожнині рота. Тіол-місні препарати є найбільш поширеною причиною пухирчатко-подібних реакцій на СОПР. При медикаментозно-індукованій вульгарній пухирчатці, везикули рідко спостерігаються при клінічному обстеженні, і в більшості випадків наявні нерегулярні виразки з нерівними контурами, які можуть зливатися, залучати великі ділянки слизової оболонки. У пацієнтів можуть виявляти циркулюючі аутоантитіла до компонентів десмосом.

Медикаментозно-індуковані ураження СОПР, подібні до червоного вовчака є добре відомою негативною реакцією, яка найчастіше асоціюється з прокаїнамідом і гідралазином, хоча описано більше 70 препаратів, які можуть бути причинними. Клінічно, ураження ротової порожнини при медикаментозно-індукованому СЧВ може імітувати ерозивну форму ЧПЛ, з елементами ураження у вигляді еритем або виразок неправильної

форми, обмежованих радіальними зроговіваючими стріями. Ураження можуть локалізуватися на піднебінні, слизовій щік, альвеолярних відростків. Те, що ЧПЛ рідко локалізується на твердому піднебінні може бути корисним для диференціації його від медикаментозно-індукованого СЧВ.

Остеонекроз щелеп, індукований медикаментами. Клінічно характеризується тривалим розвитком і некрозом ділянок щелепи. Бісфосфонати значно знижують швидкість обміну кісткової тканини, в першу чергу за рахунок інгібування остеокластів. Враховуючи високі метаболічні потреби щелеп, вважається, що надмірне використання препаратів може пригнітити здатність щелеп до виконання звичайних функцій і репарації, особливо в присутності складної мікробної біоплівки.

Бісфосфонати широко використовують для лікування остеопорозу та інших метаболічних кісткових розладів. Найбільший ризик остеонекрозу щелеп встановлено серед онкохворих. Визнано, що багато злоякісних новоутворень, множинна мієлома, карцинома молочної залози, простати мають здатність залучати кісткову тканину. Бісфосфонати значно зменшують локальне і метастатичне поширення цих скелетних уражень. Але такі пацієнти отримують внутрішні ін'єкції бісфосфонатів у вищих дозах, ніж при лікуванні метаболічних хвороб. Це пояснює, що більше 90% опублікованих звітів про остеонекроз щелеп стосується терапії онкологічних хвороб.

Остеонекроз щелеп також був пов'язаний з деносумабом, моноклональними антитілами, які пригнічують RANK-ліганд, що стимулює функції та життєздатність остеокластів. Більшість випадків застосування цього препарату були зареєстровані у онкопацієнтів, ніж в осіб з остеопорозом. Про остеонекроз щелеп повідомлялося у онкологічних хворих, які приймали антиангіогенні агенти: бевацизумаб, сунітігіб і сорafenіб, і при комбінованому застосуванні антирезорбтивних і антиангіогенних препаратів.

Діагноз алергічних форм контактної дерматиту/екземи, контактної хейліту та контактної стоматиту найчастіше допускається в клініці стоматології коли вони спричинені стоматологічними лікарськими засобами, матеріалами, відомими як алергени, і розвиваються при безпосередньому контакті: акрилати, барвники у складі протезів, метали, зокрема нікель, та латекс. Контактні алергічні ураження можуть охоплювати СОПР, шкіру навколо губ, очей, повіки і руки.

Контактна алергія у порожнині рота та навколоротовій ділянці може бути проявом I або IV типу імунологічних реакцій і розвиватися при контактній та системній експозиції ЛЗ. Серед можливих алергенів, латекс може викликати і негайний (I тип), і уповільнений тип (IV тип) РГЧ; інші хімічні агенти частіше викликають ГУТ (IV тип).

Очевидно, що використання у формулюванні діагнозу терміну «контактний» не відображає тип імунної реакції, що лежить в основі патогенезу, алергічну або неалергічну природу ураження (так само як і «гострий/хронічний»), але відображає лише спосіб експозиції можливого алергену. Однак, інша класифікація в стоматології відсутня.

Стоматит як прояв уповільненої РГЧ. Ознаки стоматиту – почервоніння і набряк, що супроводжуються сухістю СОПР, відчуттям печії, свербіжу, порушенням смаку, підвищеної чутливості у порожнині рота від холодної, гарячої і гострої їжі. Ураження можуть охоплювати будь-яку ділянку рота (язик, піднебіння, щоки та губи). Можливе утворення пухирів, ерозій, виразок та вогнищ некрозу як описано вище.

Метакрилати та їх компаундами (2-гідроксietил метакрилат (2-HEMA), триетилен гліколь диметакрилат (TREGDMA) (DMABEE), дрометризол, 1,7,7 – триметилбіцикло /2,2,1/ гептан, 2,2-диметокси /1,2/ діфенілетанон (DMBZ), етиленгліколь диметакрилат (EGDMA), три етиленгліколь диметакрилат (TEGDMA), BIS-GMA (бісфенол-А0 гліциділ диметакрилат) є потенційними хімічними алергенами у стоматологічного пацієнта, розвиваються за типом гіперчутливості уповільненого (IV) типу (додаток 1).

Алергічний контактний стоматит вважається рідким захворюванням, яке не зустрічали більшість клініцистів. Контактна алергія, що локалізується на слизовій порожнині рота, може помилково прийматися за хронічну травму, спричинену дефектними зубами, пломбами/реставраціями, неправильно підігнаними протезами, порушеними функціями чи шкідливими ротовими звичками, або за інфекційний стоматит, наприклад хронічний кандидоз. Важливо, що ці ураження СОПР клінічно можуть проявлятися однаково.

При залученні всієї СОПР, контактний стоматит слід відрізнити від хімічного опіку, по суті, від токсичного впливу медикаменту, шляхом виключення за даними анамнезу. Важливо при встановленні алергічної природи захворювання виключити відомі інші механізми та правильно документувати відомості для консультації у алерголога.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС). За малий афтоз захворювання вважається коли діаметр афти становить 1–10 мм, і трапляється у 80% спостережень; загоєння афт триває 7–10 діб, без рубців. Елементи локалізуються частіше на дні порожнини рота, слизовій щік, вентральній та латеральних поверхнях язика.

Великий афтоз – коли діаметр афт перебільшує 1 см, становить $\approx 15\%$ випадків, і зазвичай асоційований із системними захворюваннями. Частіша локалізація: на губах, м'якому піднебінні, зіві; можуть локалізуватися і на інших слизових. Загоюється за 10–40 діб з рубцями.

Герпгіформний афтоз – рідкісна форма, коли елементи ураження множинні, з діаметром менше 5 мм, частіше зустрічається у літніх осіб. Загоєння відбувається за 7–10 діб, без рубців.

За найчастішу причину ХРАС вважають фармакологічні агенти. Серед них: НППЗ, блокатори калієвих каналів, інгібітори АПФ, сульфонаміди, кокаїн. Але серед механізмів впливу – токсична дія, гістамінліберация, і активація Т-клітин, зокрема нітрузо-модифікованими метаболітами медикаментів – отже медикаментозний ХРАС може бути алергічний і неалергічний (тобто неспецифічне виразування СОПР). Очевидно алергічний ХРАС може бути приватним випадком ФМУ на СОПР. Однакова локалізація при рецидивах, викликаних застосуванням причинного ЛЗ, може бути корисною для диференційної діагностики.

Генетична схильність до ХРАС не виключена; імунологічна схильність може простежуватися у 33–42% випадків.

У 80% ХРАС виникає в дитинстві та підлітковому віці і поступово загасає за частотою і тяжкістю, зникаючи к 40 рокам.

Інша причина ХРАС – спільний патогенез асоційованих системних захворювань: синдроми Бехчета, Шегрена, ВІЛ/СНІД (афти – індикатор тяжкості та прогресування), СЧВ, запальні захворювання кишечника (целякія, хвороба Крона), перніціозна анемія. При системних захворюваннях констатують афтозо-подібні ураження.

Менеджмент хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Оскільки до патогенезу афтозного стоматиту можуть бути залучені системні захворювання, його медикаментозне лікування залишається в значній мірі емпіричним і включає в себе місцеві або системні кортикостероїди та/або імуносупресорні препарати. Сприяти рецидиву може травма, тому будь-які потенційні зубні джерела подразнення мають бути усунуті. Мають враховуватися інші сприятливі фактори: стрес та харчова алергія, якщо вони визнані причетними, то застосовують антистресові підходи і дієтичні обмеження.

Ряд стратегій лікування по пригніченню уражень визнані ефективними в зниженні тривалості захворювання і болісності афт. Тим не менш, вони не змінюють частоту рецидивів і не підтримують ремісію. Застосування засобів, що містять складний рослинний екстракт солодки *Glycyrrhiza* є ефективним у зниженні тривалості ураження і болю. Пасти, що містять рослинні екстракти мируту *Myrtilus communis* також продемонстрували вплив на розмір афт і тяжкість болю у пацієнтів з афтозними ураженнями. В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, ополіскувачі для рота з екстрактом рози *Rosa damascena* також показали ефективність.

Лише кілька препаратів здатні зменшити частоту і тяжкість рецидивів ХРАС. Серед них препарати для лікування гастриту і виразкової хвороби, які досліджені при ХРАС на фоні синдрому Бехчета. Ще в одному дослідженні, ірсогладін (досліджуваний інгібітор фосфодіестерази-4), що застосовували по 2–4 мг/добу, виявився ефективним у зниженні числа виразок і запобіганні рецидивам.

В іншому дослідженні (рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому), ребаміпід (досліджуваний похідний хінолонів) застосували по 300 мг/добу у 35 пацієнтів з хворобою Бехчета, і препарат добре переносився, зменшував кількість елементів ураження та зменшував біль.

ХРАС може бути пов'язаний з дефіцитом вітаміну В12 і фолієвої кислоти, хоча В12-дефіцит як причина ХРАС залишається спірним. Тим не менше, харчові добавки вітаміну В12 зменшують частоту рецидивів, навіть за відсутності клінічних ознак дефіциту.

Імуномодуючі засоби: тетрациклін, сіролімус, при місцевому застосуванні, проявляють певну протизапальну дію на афту. Застосування тетрацикліну може також зменшити вторинну інфекцію, яка може ускладнити загоєння і посилити біль.

Нижче наведено список актуальних стероїдів, які сполучають у співвідношенні 1:1 з гелевою чи інш. основою для СОПР, щоб збільшити час утримання на слизовій оболонці. Корисно злегка просушити слизову оболонку перед їх нанесенням. Таблиця 4.2 перераховує стероїдні протизапальні препарати в порядку зменшення їх сили.

Таблиця 4.2

Місьцеве використання стероїдів для лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту (в порядку зменшення сили їх дії)

Препарат	Дозування	Інструкція для пацієнта
1	2	3
Триамцинолон ацетоні «Kenalog in Orabase»	0,1%	Наносити малу кількість економно після кожного прийому їжі і перед сном
Флуцинонід («Lidex gel» «Lidex ointment»)	0,05%	Наносити економно після кожного прийому їжі і перед сном
Клобетазол пропіонат («Temovate gel», «Temovate ointment»)	0,05%	Наносити малу кількість економно після кожного прийому їжі і перед сном 3 дні

Дексаметазон «Decadron elixir»	0,5 мл/5 мл	Ополіскувати рот 5 мл 3–4 хв. 4 рази на день і спльовувати
Метилпреднізолон («Medrol Dosepak»)	4 мг/ таблетка	Дотримуйтесь інструкцій на упаковці для початкового дозування і потім поступово знижуйте дози

При використанні стероїдів пацієнт має перебувати під ретельним наглядом щодо кандидозу, та отримувати відповідне протигрибкове лікування якщо інфекція встановлена.

Виснажливі рецидиви афтозного стоматиту можуть вимагати системного призначення преднізолону у більш високих дозах. Такі призначення розглядають тільки лікарі-інтерністи у співпраці із стоматологом.

Афтозний стоматит на фоні ВІЛ лікують талідомідом, якщо місцеві стероїди є неефективними. Ротовий прийом колхіцину також поєднують з дапсоном і талідомідом в якості терапії ВІЛ-асоційованого афтозного стоматиту.

Плазмоклітинний гінгівіт як прояв контактної РГЧ з'являється у вигляді яскравого почервоніння і набряку ясен без виразкування (втрата клітин епітелію). Це характерний зовнішній вигляд через зосередження плазматичних клітин в яснах. Можуть залучатися інші ділянки СОПР, язик та губи. Цей зворотний стан відрізняється від інших захворювань ясен, і симптоми зникають, як тільки причина усунена.

Таким чином, ураження СОПР та хейліти як прояви ГРЧ можуть розвиватися як після контактної, так і після системного застосування ЛЗ. Знання медикаментів і відомих клінічних проявів гіперчутливості у відповідь на них є основою клінічної діагностики таких станів, поряд з анамнезом.

Наступні 2 форми клінічних проявів з боку СОПР імунних РГЧ, переважно II–III типів пов'язані виключно з системним використанням медикаментів.

Тромбоцитопенічна пурпура. Тромбоцитопенічна пурпура (ТЦПП) це розлад із зменшенням числа тромбоцитів внаслідок їх передчасного руйнування та пригнічення утворення, опосередкованого аутоантитілами, що зумовлює схильність до кровотеч. Серед різних форм ТЦПП, ідіопатичну та імунну пов'язують з впливом різних ЛЗ, серед яких похідні тієнопіридинів (антиагреганти), цитостатики, антикоагулянти, вакцини, професійні шкідливості. Серед можливостей діагностики стоматолога у напрямку даної патології – збір анамнезу та скарг з боку системи гемостазу: наявність підвищеної кровоточивості, дрібні крововиливи (екхімози (синці), петехії) в шкіру, слизові оболонки та внутрішні органи; носові,

маткові, ниркові тривалі та профузні кровотечі, виникають після невеликої травми чи операції та/або спонтанно.

Візуальні ознаки хвороби, доступні стоматологу: наявність петехій, екхімозів на СОПР, губах, шкірі згинаючих поверхонь рук, шиї; кровоточивість ясен; блідість шкірних та слизових покривів як ознак анемії у хворого; сухість СОПР, вогнища атрофії ниткоподібних сосочків язика і наявність петехій в цих ділянках (характерно для ТЦПП).

Необхідно пам'ятати про можливість кровотеч, що загрожують життю такого пацієнта після звичайного амбулаторного оперативного стоматологічного втручання.

При підозрі на наявність у пацієнта ТЦПП, необхідно направити хворого на обстеження: загальний аналіз крові, рівень тромбоцитів, час згортання крові та тривалість кровотечі, оцінити їх результати і в разі необхідності направити до гематолога. Провести втручання в наступний раз, в разі отриманого відповідного заключення гематолога. За необхідності термінового стоматологічного оперативного втручання, хворого слід направити до гематологічного відділення, де лікар-стоматолог, який входить до штату стаціонару, після аналізів крові і відповідної підготовки хворого, проведе хірургічне втручання. Або направити хворого в щелепно-лицеве відділення, де, після аналізів крові і консультації гематолога чи терапевта, проводять необхідне втручання.

До та після хірургічного втручання (3–5 днів) пацієнт знаходиться в стаціонарі, під наглядом стоматолога і гематолога.

Геморагічний васкуліт (пурпура Шенляйна-Геноха). У патогенезі геморагічного васкуліту лежить імунне запалення стінок дрібних судин – мікротромбоваскуліт, з підвищенням їхньої проникності. Нерідко початок пов'язують з проведенням профілактичних щеплень, уживанням ліків або алергенних продуктів, перенесеною інфекцією, наявністю вогнищ хронічної інфекції. Переважна локалізація патологічного вогнища визначає форму хвороби: шкірна, суглобова, абдомінальна, ниркова, змішана.

Шкірні прояви дуже характерні: папульозно-геморагічні, поліморфні, зливного характеру висипання з чіткими краями, дещо підвищуються над поверхнею шкіри і не зникають/не бліднуть при натисканні. Їх колір з часом змінюється: спочатку вони є яскраво-червоними, через 2–3 дні – червоно-коричневі, надалі утримується пігментація. На СОПР можливе утворення крововиливів у вигляді папул, що підвищуються на рівнем слизової. При тяжкій формі хвороби утворюються вогнищеві некрози. Висипи, як правило, симетричні, частіше в ділянках гомілок, стегон, сідниць, передпліч, рідко на тулубі і дуже рідко на обличчі.

При підозрі стоматолога на геморагічний васкуліт, хворого слід направити на обстеження: загальний аналіз крові, рівень тромбоцитів, час

згортання крові та тривалість кровотечі, оцінити їх результати і в разі необхідності направити до гематолога. Прийти в наступний раз із заключенням гематолога, ревматолога.

В разі виявлення геморагічного васкуліту у хворого та необхідності ургентного стоматологічного інвазивного втручання треба направити хворого в ревматологічне відділення, де лікар-стоматолог, що входить до штату стаціонару, після відповідних аналізів і підготовки хворого, проведе хірургічне втручання в присутності ревматолога. Або хворого направляють до щелепно-лицевого відділення, де після аналізів і консультації ревматолога, терапевта, проводять необхідне втручання.

До та після хірургічного втручання (3–5 днів) пацієнт знаходиться в стаціонарі, під наглядом стоматолога і ревматолога; час перебування залежить від динаміки гематологічних показників.

Принципи стоматологічної допомоги при алергічних ураженнях СОПР. Серед проявів РГЧ у щелепно-лицевій ділянці, які видимі для стоматолога на прийомі, негайні РГЧ, такі як анафілаксія, бронхіальна астма, і уповільнена гіперчутливість (так звані «токсикоалергічні реакції») у вигляді БЕ, ССД і ТЕН – практично завжди мають достатньо важкий клінічний перебіг, а у ряді випадків можуть загрожувати працездатності і навіть життю пацієнта. Генералізовані та гематологічні форми медикаментозних несприятливих реакцій лікують відповідні спеціалісти. Наданню допомоги при анафілаксії присвячено розділ 9, інші принципи наведено нижче.

Основним моментом стоматологічної допомоги є з'ясування причинно-наслідкових взаємозв'язків між ЛЗ і синдромом, що розвинувся, встановлення причинного агенту і вилучення його з контакту пацієнта, або заміна на безпечний лікарський засіб.

У випадку легкої форми, клінічні прояви зникають самостійно, без стоматологічних втручань.

В ряді випадків необхідна консультація спеціаліста алерголога-імунолога, після відповідного анкетування пацієнта (анкета наведена у додатку 4) та ретельного збору даних стоматологом за алгоритмом (див. розділ 5, табл. 5.1) для обґрунтування направлення до алерголога [5].

Після з'ясування ЛЗ, у відповідь на який розвинулася РГЧ, пацієнту слід надати спеціальну інформацію у вигляді навчання за алгоритмом, наведеним у розділі 6, табл. 6.2. Навчання пацієнтів допомагає запобігти повторному розвитку РГЧ.

При виборі місцевих препаратів для полегшення симптомів таких як біль, печія при алергічному чи іншому медикаментозно-індукованому ураженні СОПР, слід звертати увагу на можливість перехресних алергічних реакцій та врахувати відомі несприятливі ефекти медикаментів. Недопустима поліпрагмація (тобто призначення кількох або багатьох ме-

дикаментів з подібними напрямками дії). Слід також уникати полікомпонентних препаратів.

Препарати для стоматологічного ведення: антисептики, знеболюючі, кератопластики та ін. – описані у стандартах надання стоматологічної допомоги, затверджених МОЗ України.

При тяжких ураженнях всієї слизової порожнини рота показана дієта, особливий щадний індивідуальний догляд за порожниною рота: м'які антисептичні зрошення, іригації; пінки для очистки поверхні зубів.

У відділеннях реанімації пацієнтам застосовують методи по ротовому місцевому знеболению: полоскання фізіологічним розчином, місцево препарати лідокаїну, та димедрол також у вигляді полоскань чи зрошень. Ротове застосування антацидних препаратів може полегшувати стан при окремих виразках на СОПР.

Стосовно ГКС – їх використання обмежене місцевим застосуванням на шкіру. Системного призначення кортикостероїдів при необтяжених формах БЕ уникають. Але навіть у важких випадках їх використання є спірним, тому що ці препарати не покращують прогноз, але можуть збільшити ризик ускладнень.

Контрольні запитання до розділу

1. Які з наведених несприятливих медикаментозних реакцій можуть бути опосередковані IgE механізмами: (1) ангіоневротичний набряк гортані, (2) макулопапульозний висип, (3) уртикарія (кропив'янка).

А. 1 і 2

Б. 1 і 3

В. 2 і 3

Г. 1, 2 і 3

2. Чи можна анестезин (бензокаїн) вважати безпечним препаратом для пацієнта з численними алергіями на нез'ясовані лікарські засоби?

А. Так.

Б. Ні.

3. Чи вважаються ГКС препаратами першої лінії лікування батоформної еритеми, що локалізується на слизовій порожнини рота?

А. Так.

Б. Ні.

4. Чи може ксеростомія бути провідним симптомом гіперчутливості на слизовій оболонці рота?

А. Так.

Б. Ні.

Правильні відповіді. 1, 2, 3, 4 – Б.

5. ХАРЧОВА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ. СИНДРОМ РОТОВОЇ АЛЕРГІЇ

Синдром ротової алергії заслуговує на ретельну увагу стоматологів, хоча є виключно алергологічною проблемою [22]. Але випадки слабких проявів цього синдрому можуть ставати причиною помилкової діагностики стоматиту з подальшим неефективним і навіть шкідливим для пацієнта стоматологічним лікуванням.

У цій главі також наведені відмінності істинної харчової алергії, приватним випадком яких є синдром ротової алергії, від харчової непереносимості. Деякі харчові алергії можуть бути небезпечними для життя і заслуговують на ретельне дослідження для їх детального розуміння, лікування та профілактики. Харчова непереносимість визнана менш шкідливою і не завжди має чітке пояснення, однак, велика кількість пацієнтів з функціональними розладами вимагає необхідності докладання великих зусиль до виявлення несприятливого впливу продуктів при функціональних розладах.

Тести вихідного рівня знань

1. Зазначте відомі харчові алергени:
 - А. Арахіс та інші горіхи.
 - Б. Кориця.
 - В. Мед, прополіс.
2. Харчова непереносимість це:
 - А. Неалергічні реакції на продукти харчування, які не залучають імунну систему.
 - Б. Непереносимість лактози в результаті дефіциту ферменту, який її розщеплює.
 - В. Запальне захворювання кишечника.

Правильні відповіді. 1-А,Б,В. 2-А,Б.

Сторонні реакції на їжу можна поділити на ті, що мають імунний механізм – алергії та целиакія, та неімунні реакції – харчова непереносимість (рис. 5.1). В основі патогенезу целиакії лежить Т-клітинна імунна відповідь (тип IV) на глютен, але вона не класифікується як харчова алергія.

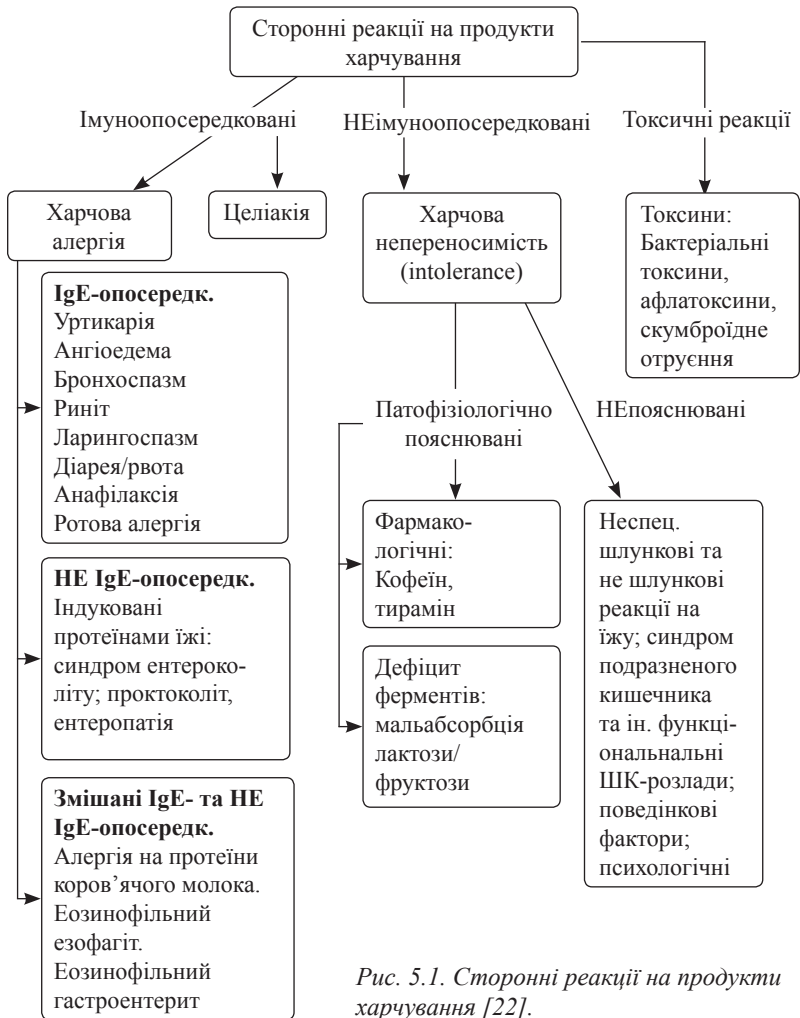


Рис. 5.1. Сторонні реакції на продукти харчування [22].

Сторонні реакції на продукти харчування різняться за тяжкістю, клінікою та етіологією. Пацієнти, громадськість, лікарі та медпрацівники часто плутають неалергічні реакції на їжу з харчовою алергією, що обґрунтовує актуальність введення даного розділу до навчального посібника.

Синдром ротової алергії або тилково-харчовий алергічний синдром – це локалізована IgE-опосередкована харчова алергія, яку запускають певні фрукти та овочі. Симптоми, що охоплюють губи, рот та горло, зазви-

чай слабкі, без будь-яких системних реакцій. Феномен ротової алергії є наслідком наявності спільних епітопів у фруктах, овочах та поширеному пилку, наприклад берези і амброзії. Сенсibiliзовані пишком особи, часто з чіткими симптомами сезонного риніту, можуть розвивати IgE-відповідь до структурно подібних фруктових й овочевих алергенів при пероральному контакті. При цьому симптоми харчової алергії, як правило, погіршуються під час цвітіння відповідних рослин та поширення їх пилку. Повідомляється, що близько у 2% випадків можуть розвиватися супутні системні симптоми і, навіть, анафілаксія.

Поширеність синдрому ротової алергії складає близько 2% серед населення Великої Британії, серед яких 50–90% мають алергію на пилок берези [6]. Синдром частіше уражує дорослих, ніж дітей. Вплив харчових продуктів-тригерів викликає розвиток негайної контактної кропив'янки, з пов'язаними свербіжем і відчуттям поколювання губ, язика, у горлі. Дуже рідко трапляються більш серйозні порушення: явний набряк Квінке, або утворення пухирів. Найчастіші тригери: диня, банан, яблуко, ківі, помідори і селера. Реакції викликає тільки сирі продукти, але термічна обробка ослаблює ці алергени.

Отже, певні алергії на пилок пов'язані з відповідною групою харчових алергенів. Приклади ідентифікованих на сьогодні співпадаючих антигенів включають *Bet v 1*-перехреснореактивні антигени пилку берези; гомологічні білки знайдені в яблуках (*Mal d 1*), вишні (*Pru av 1*) і селері (*Api g 1*). За відсутності пилку, коли розвивається синдром ротової алергії, причинними алергенами є, ймовірно, неспецифічні білки – переносчики ліпідів. Вони часто сконцентровані в шкірці, наприклад, яблука (*Mal d 3*), вишні (*Pru av 3*) і помаранча (*Cit s 3*). Тестування на специфічні IgE при синдромі оральної алергії виконує алерголог.

Ведення пацієнтів з синдромом оральної алергії включає в себе запобігання вживання сирих продуктів-тригерів, поряд з антигістамінним лікуванням сезонного алергічного риніту. Оскільки більшість імуногенних білків знаходяться у шкірці фруктів/овочів, їх очищення може знизити реакцію. Особи з легкими ротовими симптомами мають вибір щодо продовження вживання причинних продуктів. Меншість людей, які відчувають системні РГЧ, повинні строго уникати причинних харчових продуктів і носити при собі аутоін'єктори з адреналіном.

Потенційно стоматологічними пацієнтами можуть бути особи з м'якими ротовими симптомами при синдромі ротової алергії, стан у яких стоматолог, помилково, може прийняти за звичайне запалення і лікувати тривалий час неправильно.

Перехресна реактивність при синдромі оральної алергії також розвивається при алергії на латекс. 30–50% людей, які розвивають алергічні

реакції при контакті з латексом, мають одночасно і підвищену ймовірність харчової алергії на банан, авокадо, каштан, ківі, помідори, паприку та деякі інші фрукти. Гевеїн – це латексний білок, що містить перекресні епітопи з деякими фруктами.

Оскільки синдром ротової алергії це приватний випадок IgE-опосередкованої харчової алергії, то стоматологу необхідно розібратися в основних поняттях харчової алергії. Повертаючись до рис. 5.1. – харчова алергія – це стороння імуніопосередкована відповідь, яка відновлюється і повторюється на певну їжу і відсутня під час уникання цієї їжі. Імунна відповідь при харчовій алергії класифікована на IgE-опосередковану, не-IgE-опосередковану та змішану (рис. 5.1). IgE-опосередкована харчова алергія передбачає сенсibiлізацію харчовим алергеном (з розвитком в сироватці крові специфічних IgE-антитіл до харчових алергенів), і, потім, розвиток клінічних симптомів при впливі цієї їжі. При не-IgE-опосередкованій харчовій алергії, переважають Т-клітинно-опосередковані процеси і гістологічні свідчення відображають картину еозинофільного запалення у ШКТ.

Інші типи небажаних реакцій на їжу, називаються харчовою непереносимістю. Ці неалергічні реакції на продукти харчування не залучають імунну систему. Деякі випадки харчової непереносимості включають органічний патофізіологічний процес, наприклад, непереносимість лактози розвивається в результаті дефіциту ферменту, який розщеплює лактозу. Тим не менше, не всі випадки харчової непереносимості можливо легко пояснити, зокрема, багато з них описують як синдром роздратованого кишечника у пацієнтів.

Поширеність харчової алергії та інших побічних реакцій на їжу.

Повідомлення про несприятливі реакції на їжу, будь то алергія, або непереносимість, є загальними. В результаті досліджень у Сполученому Королівстві, повідомлено про поширеність харчової непереносимості у 20% населення. Однак, після подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, поширеність істинних реакцій на їжу виявилася менше 2%. У німецькому дослідженні, третина респондентів при опитуванні повідомили про несприятливі реакції на їжу, але подальше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження визначило справжню поширеність 3,6%, з яких більше двох третин були IgE-опосередкованими. Жінки частіше ніж чоловіки і повідомляють про симптоми, і дійсно мають їх.

Поширеність істинної імуніопосередкованої харчової алергії важко виміряти. Дослідження дуже відрізняються за методологією. Абсолютно ясно, що харчова алергія частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих, і, здається, її поширеність зростає у багатьох країнах. Поширеність харчової алергії серед населення США становить близько 2,5–3% за об'єктивними показниками, наприклад, на ґрунті серологічних тестувань

і харчових провокаційних проб. У той час як, схильні до перебільшення програми опитування населення, повідомляють про поширеність харчової алергії серед дітей від 4% до 8% в іншому популяційному дослідженні американських дітей. Більш об'єктивні серологічні дані National Health and Nutrition Examination Survey 2005 р., встановили, що 4,2% американських дітей у віці 1–5 років мали у своїй сироватці специфічні IgE до харчових алергенів: арахісу, молока, яєчного білку, або морепродуктів. Поширеність підвищених титрів специфічного IgE зменшується з віком до 3,8% – у 6–19-річних, і до 1,3% – у осіб старше 60 років.

Так як лише у кількох епідеміологічних дослідженнях використано золотий стандарт діагностики – подвійний сліпий плацебо-контрольований дизайн дослідження, то справжня поширеність харчової алергії залишається невловимою, і мета-аналіз досліджень в США 2010 визнав її розмах від 1 до 10%.

IgE-опосередкована харчова алергія. Симптоми харчової алергії зазвичай починаються протягом від декількох хвилин після контакту з їжею до 2 годин, і тоді вони класифікуються як негайні IgE-опосередковані РГЧ. Може зустрічатися будь-яка комбінація місцевих симптомів: з боку рота, шкіри, ШКТ і дихальних шляхів. Найбільш важкі реакції мають системний характер, призводячи до потенційно фатальної анафілаксії. Клінічно, шкірні реакції є найбільш поширеними і відзначені у 80% спостережень. Респіраторні симптоми зазвичай розвиваються при загальній реакції; а наявність ізольованих респіраторних симптомів повинна спонукати до перегляду діагнозу харчової алергії. Шлунково-кишкові симптоми можуть бути проявом негайної шлунково-кишкової РГЧ.

Харчова анафілаксія, індукована фізичними вправами є рідкісним розладом, що уражує дорослих і дітей, в яких алергічні симптоми виникають під час або після тренування. Симптоми варіюють від кропив'янки, набряку Квінке, дихальних та шлунково-кишкових розладів до анафілактичного шоку. В одній третині пацієнтів спостерігаються асоціації цих розладів з певними продуктами харчування, і тоді набуває чинності діагноз: харчова анафілаксія, індукована фізичними вправами.

Менеджмент IgE-опосередкованої харчової алергії має двосдиний підхід уникнення та підготовки до випадкового впливу причинного продукту харчування. Існує величезна кількість інформації, щоб надати пацієнту та/або його родині, що, як правило, виходить за рамки типових амбулаторних призначень. Робота мультидисциплінарної команди, а також письмова інформація та плани невідкладних дій мають величезне значення.

Не-IgE-опосередкована харчова алергія. Існує три основних нозологічних форми не-IgE опосередкованої алергії. Серед них: синдром ен-

тероколіту, індукований білковою їжею; проктоколіт, індукований харчовим білком і ентеропатія, індукована білками їжі. Імунні механізми, що лежать в основі цих патологічних станів не дуже добре зрозумілі наразі, хоча відомо про причетність до механізмів ФНП- α . Недавнє дослідження виявило можливий зв'язок з Тх2 відповіддю, але без продукції IgE. Високі рівні IL-13 і ФНП- α підозрюють у якості ключових факторів пошкодження кишкових епітеліоцитів та еозинофільної інфільтрації, тому що вони спрацьовують через активацію ланцюгу ФНП-подібного слабкого індуктора апоптозу – фактор-росту-фібробластів (FGF)-індукуєму молекулу 14 (TEAK-Fn14). Не-IgE-опосередковані харчові алергії майже завжди виявляються у дитинстві, і менше визначаються у дорослих.

Синдром ентероколіту, індукований білковою їжею – є рідкісною харчовою алергією, при якому розвивається тяжка реакція на їжу: виключно у вигляді шлунково-кишкових симптомів – блювота з, або без діареї. Однак ці симптоми можуть раптово погіршуватися, імітуючи гострі захворювання, такі як сепсис, або «гострий живіт». По суті, ці стани неможливо відрізнити. Патофізіологічні механізми не визначені чітко, але, як вважають, відіграють ключову роль у стимуляції Т-клітин слизових оболонок, що призводить до уповільненої клітинно-опосередкованої імунної відповіді. До механізмів причетні ФНП- α і відносна недостатність експресії ФНП- β . В результаті імунного запалення, як вважають, збільшується проникність слизової оболонки, що призводить до швидкого перерозподілу рідини, чим і пояснюють клінічні ефекти.

Синдром ентероколіту, індукований білковою їжею, вважається хворобою немовлят і маленьких дітей, оскільки більшість дітей позбавляються хвороби до 3 років. Ізраїльські дослідження показали поширеність захворювання 0,34% серед новонароджених. Поява симптомів у новонароджених може спостерігатися вже протягом декількох тижнів життя, але і пізніше, приблизно у 5 місяців, у немовлят при грудному вигодовуванні. Три найбільш поширених продукти, що викликають хворобу: коров'яче молоко, соя і рис.

Проктоколіт, індукований харчовим білком, є доброякісним перехідним станом, що часто зустрічається зокрема у новонароджених, у яких виявляють кров і слиз у випорожненнях. Білок коров'ячого молока – найчастіший харчовий тригер. Оскільки він присутній в грудному молоці, то тільки малята на грудному вигодовуванні можуть розвинути проктоколіт, індукований харчовим білком. При цьому стані клітинно-опосередкована відповідь на харчові білки призводить до змішаного еозинофільного і лімфоцитарного запалення товстої і прямої кишки. Існує дуже низький ризик шкоди від короткого повторного впливу молочних протеїнів, в той час як обмежена дієта для матері та малюка наносить більше шкоди.

Ентеропатія, індукована білками їжі – вперше була описана в 1960-х роках після ідентифікації групи дітей з порушенням всмоктування, пов'язаного з коров'ячим молоком. У цих немовлят розвивався хронічний пронос, стеаторея і поганий набір ваги протягом перших місяців життя, що призводило до анемії і гіпоальбумінемії. Найбільш поширеними тригерами ідентифіковані коров'яче молоко і соя, але подібні реакції також повідомлялися у відповідь на вживання курятини, рису, риби. Ці продукти викликали Т-клітинно-опосередковану імунну відповідь в тонкому кишечнику, з неспецифічною атрофією ворсинок і лімфоцитарною інфільтрацією. При целиакії відзначають подібні патологічні механізми, але диференціювання, зазвичай, не складає проблем, так як симптоми ентеропатії частіше починаються до відлучення від грудного вигодовування і введення харчових клейковин. Діагноз ставлять на підставі клінічних симптомів і їх зникнення після уникнення алергену. Інколи прибігають до ендоскопічної біопсії тонкого кишечника. Ентеропатія, індукована білками їжі, рідко триває більше 3 років життя дитини.

Змішані IgE- і не-IgE-опосередковані харчової алергії включають в себе алергію на білок коров'ячого молока, еозинофільний езофагіт і еозинофільний гастроентерит. При еозинофільних запальних захворюваннях з'являється все більше доказів того, що саме харчова алергія бере участь в їх патогенезі, хоча прийом причинних харчових алергенів не завжди пов'язаний з появою симптомів.

Харчова непереносимість – побічна реакція на продукти харчування, що не пов'язана з імунною системою. Вони трапляються частіше, ніж харчова алергія. Деякі види харчової непереносимості являють собою органічний патофізіологічний процес, наприклад, непереносимість лактози і фруктози. Інші продукти, які можуть викликати з'ясовні реакції непереносимості у чутливих осіб – це кофеїн у складі напоїв, тирамін та інші вазоактивні аміни, знайдені в сирах. Однак, більшість випадків непереносимості пояснити важче. Симптоми можуть з'являтися протягом від декількох годин до декількох днів після споживання їжі і тривати протягом декількох годин. Визначення причинного продукту може бути складним, оскільки кілька груп продуктів можуть бути причетними у однієї особи. Харчові добавки, такі як глутамат натрію і сульфіти можуть також викликати непереносимість. Респіраторні симптоми, риніт, кропив'янка і набряк Квінке, якими проявляється харчова непереносимість схожі на ті, що виникають при харчовій алергії. Однак, на відміну від істинної харчової алергії, при непереносимості є затримка в появі симптомів, тривала симптоматична фаза і негативний серологічний аналіз на sIgE [12]. Інші симптоми можуть включати: шлунково-кишкові розлади, головні болі і мігрень, втому, проблеми опорно-рухового апарату та поведінкові зміни.

Контрольні запитання до розділу

1. Вкажіть можливу перехресну реактивність при синдромі оральної алергії.
 - А. На латекс та банан, авокадо, каштан, ківі, помідори, паприку.
 - Б. На пилок берези та яблуко.
 - В. На пилок амброзії та на диню, банан, яблуко, ківі, помідори і селеру.
2. Назвіть відомі механізми і причини харчової непереносимості.
 - А. Глутамат натрію і сульфіти
 - Б. Кофеїн у складі напоїв, тирамін та інші вазоактивні аміни, знайдені в сирах
 - В. Різні типи імунних реакцій за Джеллом і Кубсом.
 - Г. Тільки I тип реакцій за Джеллом і Кубсом.
3. Чи може IgE-опосередкована харчова алергія призводити до розвитку анафілаксії?
 - А. Так
 - Б. Ні.

Правильні відповіді. 1-А,Б,В. 2-А,Б. 3-А.

6. ДІАГНОСТИКА ТА ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ В МАЙБУТЬОМУ

У розділі наведені особливості клінічної діагностики при РГЧ, яка, по-перше, впливає саме з клініки РГЧ, і може бути корисна для стоматолога, оскільки РГЧ в стоматології вважаються рідким явищем і діагностика не є рутинною. Обізнаність стоматолога щодо сучасних можливостей спеціальної алергодіагностики є важливим аспектом післядипломної освіти, що забезпечує стоматолога інформацією відносно наданої хворому консультації і впевненістю у наступному стоматологічному медикаментозному лікуванні. Лікарі-стоматологи наразі усунуті від проведення будь-яких алерготестів, оскільки отримані переконливі докази, що скарифікаційна і проба ротаційним прик-тестом не гарантує безпечного подальшого застосування препарату у повній дозі.

Тести вихідного рівня знань

1. Чи можливо лише за даними анамнезу і клінічною картиною, без додаткових лабораторних досліджень встановити діагноз алергічного захворювання, яке проявляється на СОПР?
 - А. Так.
 - Б. Ні.

2. Чи є негативна скарифікаційна проба вичерпною гарантією безпечності застосування місцевого анестетика.

А. Так.

Б. Ні.

3. Чи зобов'язаний стоматолог надавати документальний опис реакції гіперчутливості в історії хвороби стоматологічного хворого для направлення до алерголога?

А. Так.

Б. Ні.

Правильні відповіді. 1-А. 2-Б. 3-А.

Анамнез і об'єктивне обстеження. 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, часом початку і зникнення симптомів. Ретельне вивчення історії хвороби 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. Особливу увагу приділяє стоматолог вивченню анамнезу з приводу переносимості препарату, який планує застосувати (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Основні відомості, які необхідно з'ясувати у пацієнта при підозрі на медикаментозну алергію

№	Запитання, що мають бути вирішені при обстеженні
1	Детальний опис реакції
2	Послідовність виникнення симптомів і їх тривалість: а) проведене лікування, б) результат
3	Послідовність появи симптомів після введення ЛЗ.
4	Чи вводився підозрюваний препарат раніше, ще до даного курсу лікування?
5	Як довго приймався препарат перед початком проявів алергії?
6	Коли прийом препарату (препаратів) припинився? Яким був ефект?
7	Опис очевидців (хворий, родич, лікар). Чи є фотографія проявів алергії?
8	Захворювання, для лікування якого приймався підозрюваний препарат, тобто основне захворювання (яке може стати причиною виникнення симптомів, а не підозрюваний препарат)

9	Перелік препаратів, які приймалися під час виникнення алергії (включаючи регулярно вживані препарати, а також препарати, що продаються без рецепту, і засоби нетрадиційної медицини)
10	Анамнез життя
11	Алергічна реакція на інші ЛЗ
12	Інші алергічні реакції
13	Інші захворювання

Стоматологу корисно застосовувати у практиці спеціальну анкету для визначення стану здоров'я пацієнта, наявності медикаментозної алергії та моніторингу прийому препаратів, яка наведена у додатку 4.

Діагноз неможливо обґрунтувати без детального знання відомих типових реакцій для кожного препарату (див. табл. 3.3, 4.1 і додаток 1). Для підтвердження РГЧ 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 вивчити графік введення анестетика. Також слід визначити, чи приймав пацієнт такий же, або аналогічний препарат раніше. Пошук даних літератури для всіх потенційно підозрюваних ЛЗ може виявитися необхідним. На додаток до історії хвороби ретельне клінічне обстеження може допомогти визначити можливі механізми, що лежать в основі РГЧ, і хід подальшого обстеження.

Про наступну лабораторну й специфічну діагностику лікарю-стоматологу досить бути обізнаним. Сироваткова триптаза – серинова протеаза, що вивільняється з тучних клітин, є єдиним в даний час показником крові для діагностики гострих алергічних реакцій. Вивільнення триптази є специфічним для дегрануляції тучних клітин, але не дозволяє відрізнити IgE-опосередковану і не-IgE-опосередковану / пряму дегрануляцію тучних клітин. Таким чином, рівень сироваткової триптази підвищується при активації тучних клітин як при анафілактичних, так і при анафілактоїдних реакціях. У багатьох випадках ніяких подальших досліджень проводити негайно не потрібно.

Визначення показників функції нирок, мікроскопія сечі, дослідження функції печінки, загальний і розгорнутий аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок, а також ЕКГ і рентгенографія можуть бути показані пацієнтам відповідно до клінічних проявів або причинних ЛЗ. Наявність антинуклеарних антитіл, або низького рівня загального комплементу, або його компонентів, може свідчити про медикаментозний СЧВ, хоча багато випадків залишаються серонегативними. Позитивні рівні антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл підтвер-

джують діагноз системного васкуліту, а наявність кріоглобулінів вказує на додатковий його імунокомплексний характер.

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

Зокрема *шкірний прик-тест і внутрішньошкірна проба* можуть застосовуватися для встановлення IgE-залежного механізму реакції. Не показані для ідентифікації IgG / IgM-опосередкованих імунних станів при ССД, ТЕН і DRESS.

Аплікаційні шкірні проби (петч-тест) можуть застосовуватися при документуванні гіперчутливості уповільненого типу. Препаратами, які досліджують, є протимікробні засоби (особливо бета-лактами, кліндаміцин і триметоприм), гіпотензивні та протисудомні засоби. Цінність аплікаційних проб при інших типах шкірних реакцій, таких як DRESS-синдром, БЕ, ССД, ТЕН і фоточутливість не дуже добре підтверджена, проби мають низьку чутливість при ССД / ТЕН, але в окремих випадках можуть бути корисними.

Провокаційні тести 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. Нещодавно була знову підкреслена необхідність *пероральної провокації* у хворих з позитивним анамнезом і негативними шкірними тестами з бета-лактамами.

Для непіразолонів НППЗ рекомендується проводити провокаційну пробу з підозрюваним НППЗ, що відповідає Рекомендаціям ENDA [13].

Провокаційні тести інколи проводять при сповільненій реакції (ГУТ). У цьому випадку необхідне тривале дослідження підозрюваного препарату після початкової негативної проби в клініці.

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 за відсутності альтернативи, наприклад у випадку деяких антибіотиків.

Хибнонегативні результати провокаційної проби 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, імовірно, через десенсибілізацію, викликану самою провокаційною пробою. У пацієнтів, які приймають кортикостероїди, антигістамінні препарати або трициклічні антидепресанти, може відзначатися змінена відповідь на провокацію.

Провокаційні проби *протипоказані* при БЕ, ССД, ТЕН, DRESS, а також у пацієнтів з важкими супутніми захворюваннями.

Провокаційні тести є важливою частиною ведення пацієнтів з РГЧ на медикаменти. Ці тести мають проводитися кваліфікованим персоналом, в спеціалізованих центрах за наявності обладнання для інтенсивної терапії.

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 хворих з реакціями на конкретні ЛЗ. Діагностичну цінність має виявлення високих концентрацій специфічних IgE, але негативні результати важко інтерпретувати. *В теперішній час існують можливості визначення рівнів специфічних IgE до окремих препаратів (лідоканін, пеніцилін тощо) і це необхідно широко застосовувати 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 алергічної гіперчутливості.*

При проведенні діагностики та тестування необхідно враховувати перехресну реактивність (додаток 2).

Запобігання розвитку гіперчутливості в майбутньому є важливим і часто випускається з фокусу уваги. Пацієнту необхідно надати відповідну письмову інформацію про те, застосування яких ЛЗ необхідно уникати. Препарати повинні бути виділені в історії хвороби, в електронних документах, за їх наявності, та у виписці для лікаря загальної практики/сімейної медицини. Браслети алергіків, наприклад, як ті, що передбачені Medic Alert (<http://www.Medicalert.org.uk>), особливо корисні, коли існує ризик внутрішньовенного введення препарату в екстрених випадках, наприклад, міорелаксантів, опіатів, пеніциліну, або коли препарати, наприклад НППЗ, доступні без рецепта.

Навчання пацієнтів допомагає запобігти повторному розвитку РГЧ і передбачає три основні пункти з табл. 6.2:

Таблиця 6.2

**Скорочений алгоритм навчання пацієнтів
з встановленою гіперчутливістю**

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

Кожен випадок алергічної реакції повинен бути доведений до відома національної відповідної служби: в Україні існує ефективна система рапортування про НМР зокрема, про 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.

Контрольні запитання до розділу

1. Чи має право та зобов'язання стоматолог перед рутинною анестезією проводити прик-тестування чи іншу алергопробу на анестетик?

А. Так.

Б. Ні.

2. Якою має бути тактика лікаря-стоматолога, якщо пацієнт повідомив, що попереднє тестування на алергію до анестетика за допомогою комп'ютерної діагностики або методу Фоля показало алергію на локальний анестетик.

А. Дані тестування достовірні, слід уникати цього анестетика і провести аналогічне тестування на інший анестетик, втручання відкласти.

Б. Достовірність методу не є науково доведеною. Необхідно зібрати алергологічний анамнез щодо анестетика і, при встановленій підозрі на гіперчутливість, направити пацієнта на тестування до алерголога.

3. Якщо під час стоматологічного лікування у пацієнта розвинулася помірна уртикарія на шкірі обличчя після застосування певного лікарського засобу на слизову оболонку рота, яку стоматолог зняв застосуванням лоратадину, як необхідно зареєструвати у документації дану подію?

- А. Повідомити письмово завідувачому відділення, або головному лікарю.
- Б. Проінформувати пацієнта на який медикамент розвинулася гіперчутливість і надати вичерпну інформацію де цей медикамент чи його компоненти можуть міститися для виключення з контакту у майбутньому.
- В. Задокументувати у медичній картці об'єктивні дані, діагноз, лікування та ефект від лікування; проінформувати пацієнта про гіперчутливість, що розвинулася і про причинний засіб. Направити пацієнта до алерголога із картою чи випискою з картки для подальшої діагностики, лікування і навчання пацієнта.

Правильні відповіді. 1-Б. 2-Б. 3-В.

7. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ І ПРОТИРЕВМАТИЧНИХ ЗАСОБІВ – КЛАСИФІКАЦІЯ, ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ

НППЗ широко застосовуються у медицині і в стоматології. У розділі наведені відомі клінічні рекомендації щодо принципів ведення окремих підгруп пацієнтів з гіперчутливістю до НППЗ [13].

Тести вихідного рівня знань

1. Основний механізм фармакологічної дії нестероїдних протизапальних препаратів:
 - А. Гальмування агрегації нейтрофілів, інактивація медіаторів запалення.
 - Б. Пригнічення активності циклоксигенази.
 - В. Гальмування перекисного окиснення ліпідів та стабілізація лізосомальних мембран.
2. Найвагоміші побічні ефекти парацетамолу у дорослої дюдини, це:
 - А. Гепатотоксичність.
 - Б. Диспепсія.
 - В. Ульцерогенність.
3. Поставте у порядку зростання анальгетичного ефекту наступні препарати: (1) парацетамол, (2) кетолорак (Кетанов), (3) ібупрофен (Нурофен).
 - А. Ефект розвивається індивідуально.
 - Б. 1, 3, 2.
 - В. 2, 3, 1.

Правильні відповіді. 1-Б. 2-А. 3-Б.

Реакції гіперчутливості до НППЗ відносяться до типу Б 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.

Нудота та диспепсія (розлади шлунку) є найбільш поширеними побічними ефектами НППЗ, які повідомляються пацієнтами як алергічні. ІgЕ-опосередковані реакції на аспірин і НППЗ були підтвержені, але вони рідкісні, і частіше гіперчутливість на кілька/багато груп НППЗ не пов'язана з імунологічними механізмами. Хімічна будова різних груп НППЗ дуже відрізняється, що робить перехресну-ІgЕ-реактивність малоімовірною, але всі НППЗ пригнічують циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), яка забезпечує перетворення арахідонової кислоти на простагландини (рис. 7.1).

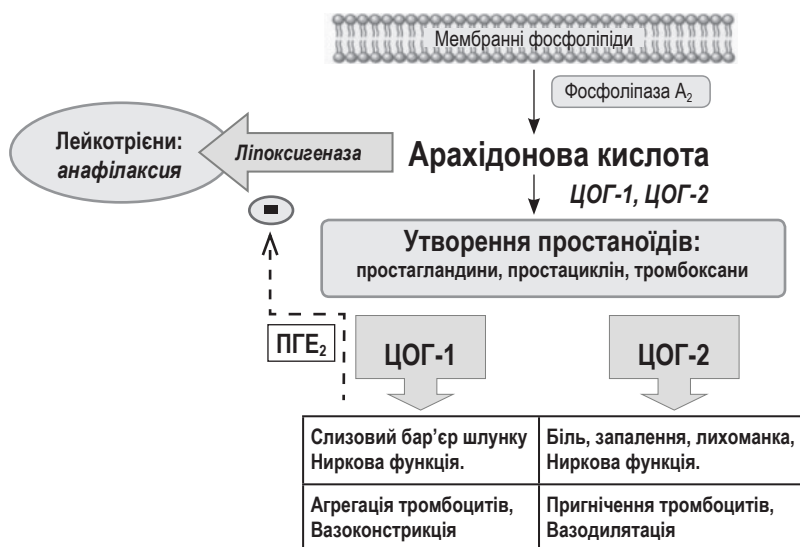


Рис. 7.1. Неімуноопосередкований механізм РГЧ на НППЗ: порушення метаболізму арахідонової кислоти. АСК та НППЗ пригнічують ЦОГ-1, 2, які необхідні для перетворення арахідонової кислоти на про-

станоїди. Це призводить до зниження рівнів їх синтезу, залишаючи більше арахідонової кислоти у якості субстрату для ліпоксигенази й утворення лейкотриєнів. В особливості пригнічення ЦОГ-1 відмінняє інгібуєчий ефект простагландину E_2 (ПГЕ₂) на активність ліпоксигенази. Посилення синтезу лейкотриєнів може проявлятися у вигляді анафілаксії (або, анафілактоїдних синдромів) у чутливих пацієнтів. Селективне пригнічення ЦОГ-2 менш імовірно призводить до таких порушень метаболізму.

Взагалі НППЗ-індуковані РГЧ включають різні механізми і представляють широкий спектр клінічних проявів від негайних: анафілаксії, тяжкого бронхоспазму, до ССД та ТЕН; розвиваються протягом кількох хвилин після прийому препаратів, а уповільнені типи відповідей з'являються після днів і тижнів.

Класифікація. Залежно від моменту появи, симптоматики і передбачуваного механізму реакції, були визначені кілька підтипів гіперчутливості до нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів (табл. 7.1). Крім того, деякі пацієнти представляють змішані реакції, які не потрапляють чітко в будь-яку із запропонованих категорій.

Таблиця 7.1

Нова класифікація реакцій гіперчутливості до НППЗ

Тип реакції	Клінічні прояви	Час розвитку реакції	Супутні захворювання	Перехресна реактивність	Предбачуваний механізм	
НППЗ-загострювані респіраторні захворювання (НЗРЗ)	Бронхіальна обструкція, диспное та / або закладеність носа / ринорея	Негайний (зазвичай негайно або до кількох годин після впливу)	Астма / риносинусит	Перехресно-реактивна	Не-алергічний	Пригнічення ЦОГ-1
НППЗ-загострювані шкірні захворювання (NECD)	Пухирта / або ангіонабряк		Хронічна кропив'янка			
НППЗ-індукована кропив'янка / ангіонабряк (NIUA)	Пухирта / або ангіонабряк		Супутні хронічні хвороби відсутні			

Тип реакції	Клінічні прояви	Час розвитку реакції	Супутні захворювання	Перехресна реактивність	Передбачуваний механізм	
Одним-НППЗ-індукована кропив'янка / ангіонабряк або анафілаксія (SNIUAA)	Пухир / ангіонабряк / анафілаксія		Супутні хронічні хвороби відсутні	Не перехресно-реактивна	Алергічний	IgE-опосередкований
Одним-НППЗ-індуковані уповільнені реакції (SNIDR)	Численні симптоми ураження різних органів (такі як фіксований медикаментозний висип, ССД/ТЕН, нефрит)	Відстрочений розвиток (зазвичай більше 24 годин після впливу)	Супутні хронічні хвороби відсутні			Опосередкований Т-клітинами

Епідеміологія. За повідомленнями інших країн НППЗ є другою за частотою причиною медикаментозних РГЧ. Аспіринова гіперчутливість охоплює 0,5–1,9% від загальної чисельності населення. Поширеність підвищеної чутливості до НППЗ серед хворих на астму становить від 4,3% до 11% і може досягати 21%, якщо діагноз включає провокаційні тести. Серед пацієнтів з бронхіальною астмою та поліпами носа, поширеність гіперчутливості до АСК може досягати 25,6%. Шкірні реакції на НППЗ зустрічаються в 3,5% від загальної популяції, поширеність гіперчутливості до АСК може досягати 27–35% пацієнтів з хронічною кропив'янкою. НППЗ є основною або другою за частотою групою препаратів, відповідальних за розвиток анафілактичних реакцій.

Алергічні реакції до практично всіх НППЗ спостерігаються незалежно від їх хімічної структури та/або протизапального потенціалу. НППЗ з групи гетероарильної оцтової кислоти (наприклад, напроксен, диклофенак, ібупрофен), можливо, мають більший ризик розвитку анафілактичних реакцій, ніж інші групи.

Пірозолони частіше за всі інші НППЗ викликають РГЧ негайного типу, опосередковану IgE.

Нещодавно розроблені селективні інгібітори циклооксигенази-2, які можуть також викликати алергічні реакції, хоча і з дуже низькою частотою 0,008%.

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. Захворюваність на ТЕН серед населення в цілому була оцінена в 0,4–1,2 і на ССД – 1–6 випадків на мільйон осіб у рік.

Перехресні типи реакцій гіперчутливості на НППЗ. Визначення. Співіснування гіперчутливості до АСК (та інших НППЗ) із захворюваннями верхніх (риносинусит / носові поліпи) і нижніх (астма) дихальних шляхів називають аспіриновою тріадою, астматичною тріадою, синдромом Відала, синдромом Самтера (Samter), аспірин-індукованою астмою, астмою з непереносимістю АСК або синдромом чутливих до АСК риносинуситу / астми. Останнім часом був запропонований термін «*аспірин-загострювані респіраторні захворювання*» (АЗРЗ) який підкреслює, що проблема у цих пацієнтів не медикаментозна гіперчутливість, а основне хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке лише посилюється аспірином чи іншими НППЗ.

Патомеханізми. Механізм підвищеної чутливості до АСК та інших НППЗ у хворих на бронхіальну астму не імунологічний і залежить від пригнічення ЦОГ-1. Відповідно до «циклооксигеназної» гіпотези, пригнічення ЦОГ-1 (але не ЦОГ-2) аспірином, чи іншими НППЗ призводить до астматичного нападу та/або назальних симптомів. Порушення ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти є базовим і характеризується підвищенням рівнів лейкотрієнів (ЛТ) в сечі, активацією ЛТ-С4 синтази, рецепторів цистеїнових ЛТ в тканинах дихальних шляхів. Було встановлено кілька генетичних поліморфізмів (більшість пов'язані з ферментами метаболізму арахідонової кислоти), асоційованих з АЗРЗ. Отже, охарактеризовані реакції є наслідком вроджених відхилень у метаболізмі арахідонової кислоти.

Клінічні прояви. У пацієнтів з АЗРЗ прийом всередину АСК або інших НППЗ індукує протягом 30–120 хв. закладеність носа і водянистий нежить з подальшим утрудненням дихання і швидко прогресуючою бронхіальною обструкцією. Респіраторні симптоми, як правило, супроводжуються іншими симптомами, включаючи екстрабронхіальні, очні, шкірні (висипи, кропив'янки та / або набряк Квінке) або шлункові симптоми. Порогова доза АСК під час перорального прийому, здатна викликати порушення функції дихання, може бути індивідуальною для пацієнта і варіює від 10 мг (або навіть більш низькі дози) до 600 мг.

Супутні захворювання. Типовий пацієнт з АЗРЗ – це 30–40-річна жінка з історією астми та / або хронічного риносинуситу, ускладнених рецидивуючими носовими поліпами. Пацієнти з непереносимістю АСК страждають від персистуючої більш тяжкої астми, і потребують більш інтенсивного лікування, у тому числі ГКС. Гіперчутливість до АСК є не тільки значним фактором ризику для розвитку важкої хронічної астми, але також пов'язана з майже фатальною астмою.

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

Принципи діагностики. Діагноз гіперчутливості до АСК базується на попередньому анамнезі розвитку відповідної клініки РГЧ на АСК та/ або інші НППЗ. У пацієнтів без чіткої історії провокаційні тести необхідні для підтвердження або виключення гіперчутливості. Існують європейські та американські керівництва щодо проведення провокаційних тестів.

Ведення пацієнтів з АЗРЗ: уникнення та альтернативні препарати. НППЗ, такі як індометацин, напроксен, диклофенак або ібупрофен, які є сильними інгібіторами циклооксигенази з переважною спрямованістю на активність ЦОГ-1, складають значну частку побічних реакцій (у межах від 30% до 80%) у АСК-гіперчутливих пацієнтів (табл. 7.2). Таким чином, наявність в анамнезі РГЧ до одного НППЗ повинна спонукати уникнення інших НППЗ з відомою помірною або сильною інгібіторною активністю ЦОГ. З іншого боку, НППЗ з більш слабким пригніченням, наприклад, ацетамінофен, і селективні інгібітори ЦОГ-2, вірогідно, будуть задовільно переноситися пацієнтами з АЗРЗ (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**НППЗ толерантність у хворих з гострою
перехресно-реактивною гіперчутливістю до АСК**

Група А: НППЗ, які перехресно реагують у більшості гіперчутливих пацієнтів (60–100%)	
Ібупрофен	Етололак
Індометацин	Діклофенак
Суліндак	Кетопрофен
Напроксен	Флурбіпрофен
Фенопрофен	Піроксикам
Меклофенамат	Набуметон
Кеторолак	Мефенамова кислота

Група В: НППЗ, які перехресно реагують у невеликій кількості гіперчутливих хворих (2–10%)			
Риніт / астма			
Ацетамінофен (دوزи нижчі 1000 мг)	Мелоксикам		Німесулід
Уртикарія / набряк Квінке			
Ацетамінофен	Мелоксикам	Німесулід	Селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофікоксиб)
Група С: НППЗ, які добре переносяться всіма гіперчутливими пацієнтами*			
Риніт / астма			
Селективні інгібітори ЦОГ 2 (целекоксиб, парвококсиб)		Трисаліцилат, сальсалат	
Уртикарія / набряк			
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% у НППЗ-чутливих пацієнтів. Однак збільшення дози парацетамолу до 1000 мг при провокаційному тесті було пов'язано із збільшенням поширеності бронхіальної реакції до 30%. У клінічній практиці пероральний тест на толерантність необхідно виконувати з 500 мг парацетамолу, перш ніж препарат рекомендують для регулярного використання.

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

Десенсибілізація. Повторне введення АСК може викликати толерантність до нього. Для підтримки десенсибілізації пацієнт має приймати АСК регулярно, як правило, щодня, оскільки стан толерантності зникає протягом 2–5 днів після того, як лікування АСК переривають. Таким чином, для деяких пацієнтів хронічне лікування АСК, що призводить до десенсибілізації, можна розглядати в якості додаткового компоненту 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. Астму та риносинусити лікують у відповідності з діючими керівництвами. Лікування хронічних риносинуситів і назальних поліпів (медичне та хірургічне за необхідності) обов'язкове і може бути передумовою поліпшення стану бронхів.

Уртикарія / ангіонабряк, які загострені НППЗ. Визначення. У деяких пацієнтів з хронічною кропив'янкою прийом АСК або іншого НППЗ, який пригнічує ЦОГ-1, 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 АЗРЗ. Відповідно до цієї гіпотези, пригнічення ЦОГ-1 може вести до зниження продукції захисних простагландинів, що призводить до активації вивільнення медіаторів із запальних клітин у шкірі. Ця гіпотеза підкріплюється спостереженнями, що шкірні висипання після перорального прийому АСК супроводжується виділенням лейкозаноїдів подібно, як у пацієнтів з АЗРЗ.

Клінічні прояви. Симптоми кропив'янки та / або набряку Квінке з'являються зазвичай протягом 1–4 годин після прийому препарату, хоча були описані негайні (протягом 15 хв. після прийому), та пізні (через 24 год.) реакції. Висипання на шкірі зазвичай зникають протягом декількох годин, але можуть зберігатися протягом декількох днів. Ступінь чутливості до НППЗ може тимчасово коливатися у зв'язку з перебігом основних хронічних захворювань, і навіть може зникнути у деяких пацієнтів. 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 і з підвищеною чутливістю до НППЗ, в порівнянні з тими, які мають тільки хронічну кропив'янку.

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, або з аутологічною плазмою, було висловлено припущення щодо аутоімунного типу фонові хронічної кропив'янки.

Діагностика. Шкірні проби з НППЗ не показані. Пероральні провокації є «золотим стандартом» для діагностики, але не повинні виконуватися під час загострення кропив'янки. Протоколи провокаційних проб для НППЗ, інших за АСК, наведені в літературі [7].

Не дивлячись на те, що пропонувалися тести визначення сульфідолейкотриєнів та тести активації базофілів, не існує лабораторних тестів, схвалених для рутинної діагностики шкірного типу гіперчутливості до НППЗ.

Лікування хворих з шкірною гіперчутливістю до НППЗ. Уникнення та альтернативні препарати. Уникнення прийому та рекомендації щодо альтернативних препаратів у цих хворих аналогічні тим, що наведені для пацієнтів з перехресно-реактивним АЗРЗ. ЦОГ-1 селективних НППЗ слід уникати. Парацетамол, як було показано, переноситься 89,8% пацієнтів. З іншого боку, переносимість селективних інгібіторів ЦОГ-2 у пацієнтів з перехресно-реактивною шкірною чутливістю до НППЗ варіює в широких межах. У більшості досліджень, рофекоксиб, целекоксиб і еторикоксиб добре переносилися усіма пацієнтами. Однак в деяких дослідженнях шкірні реакції, індуковані в контрольованих провокаційних тестах целекоксибом і рофекоксибом, виявлялися у 7–33% пацієнтів. Ці дані переконливо свідчать, що перед призначенням альтернативного препарату для знеболення і зняття 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.

Лікування хронічної кропив'янки. Ретельне уникання АСК і НППЗ не покращує клінічний перебіг хронічних шкірних симптомів. Таким чином, хронічна кропив'янка / набряк Квінке у НППЗ-чутливих пацієнтів повинні розглядатися за загальними правилами і принципами. Антагоністи рецепторів лейкотриєнів, застосовані окремо, або у поєднанні з антигістамінними препаратами, можуть мати деяку користь для лікування хронічних симптомів у пацієнтів з АСК-чутливою кропив'янкою.

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

Патомеханізми. Механізм множинних лікарсько-хімічних реакцій не ясний. Участь IgE-опосередкованих механізмів представляється малоімовірною, тому що пацієнти можуть реагувати на НППЗ з абсолютною різною хімічною структурою. Припускаються механізми, пов'язані з пригніченням ЦОГ-1.

Клінічні прояви. Найбільш часті реакції – кропив'янка та набряк Квінке, що розвиваються протягом від декількох хвилин до 24 год. після прийому різних НППЗ.

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. 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.

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 хворих не були встановлені. Діагностичне значення лабораторних тестів невідоме.

Лікування. До 80% пацієнтів з гіперчутливістю до кількох НППЗ (включаючи АСК) переносять парацетамол і німесулід. Таким чином, слабкі інгібітори ЦОГ-2 можуть бути рекомендовані у якості альтернативних препаратів, якщо толерантність до них підтверджується негативною провокаційною пробою. Про успішну десенсибілізацію до АСК у хворих з гіперчутливістю до НППЗ без основного хронічного захворювання шкіри не повідомлялося.

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. *З практичної точки зору, диференціювання реакції, викликані тільки одним препаратом, від 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 з пригніченням ЦОГ-1. Симптоми клінічної картини, а також час реакції наводять на думку щодо іму-

нологічної IgE-опосередкованої реакції. Позитивні шкірні проби до причинного лікарського засобу, або наявність специфічних сироваткових IgE до препарату виявляються у значній частини пацієнтів з неперехресно-реактивною гіперчутливістю до пірозолону. Однак тільки окремі повідомлення змогли виявити наявність специфічних IgE до інших НППЗ, що призводили до реакції, викликані тільки одним НППЗ. У пацієнтів з гіперчутливістю до пірозолонів було знайдено сильну асоціацію з HLA-DQ і HLA-DR локусами.

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 і смертю. Анафілактичний шок спостерігався в 18–30% пацієнтів з гіперчутливістю до пірозолонів (наприклад, метамізол). Інші симптоми, такі як генералізований свербіж, риніт і бронхоспазм можуть також бути присутніми в деяких пацієнтів. Для реакцій, викликаних тільки одним ацетаминофеном, характерні генералізована кропив'янка і набряк Квінке, описаний також розвиток анафілактичного шоку. *НППЗ, які найчастіше викликають цей тип реакції, це пірозолони, парацетамол, ібупрофен, диклофенак, напроксен.* Дані з Нідерландів (1974–1994 роки) показали, що НППЗ, які найбільш часто викликали анафілаксію, були: *гlaufенін* (відкликаний з ринку з цієї причини), *пірозолони, диклофенак та ібупрофен.*

Фонові захворювання. Більшість пацієнтів з гіперчутливістю до НППЗ неперехресно-реактивного типу не мають основного хронічного захворювання шкіри. Проте, 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. Наявність високої поширеності atopічного фону знайдена у пацієнтів з підвищеною чутливістю до пірозолонів (78%) та інших НППЗ (86%).

Діагностика. Стандарти шкірних проб не були прийняті, і повідомляється про значну мінливість у специфічності і чутливості проб для різних НППЗ. Прик-тести і внутрішньошкірні тести з різними розведеннями норамінофеназона, пропіфеназона або амінофеназона були використані у пацієнтів з підозрою на IgE-опосередковану гіперчутливість до пірозолонів. Відомо про поступову втрату шкірної чутливості при шкірній пробі через деякий час після медикаментозної реакції. Тільки декілька досліджень, невеликого числа пацієнтів, оцінили діагностичну цінність

шкірних проб у пацієнтів з підозрою на алергію негайного типу на парацетамол або інші НППЗ.

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 пірозолонів). У пацієнтів з історією важкої реакції (анафілактичний шок і / або набряк Квінке) необхідно серйозно співставляти 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 за допомогою комерційно доступного імунологічного аналізу здається менш корисним ніж шкірні проби. Для більшості НППЗ даних оцінки чутливості і специфічності цих тестів не наведено.

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 хворих на IgE-опосередковану гіперчутливість до НППЗ неперехресно-реактивного типу не було задокументовано.

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

Патомеханізми. Реакції гіперчутливості уповільненого типу до НППЗ пов'язані з імунологічними механізмами, класифікованими як IV тип реакції, з домінуючою роллю 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. Проте жодних систематичних досліджень НППЗ-індукованих реакцій уповільненого типу до цих пір не було опубліковано.

Клінічні прояви. Шкірні симптоми є найбільш частими проявами гіперчутливості уповільненого типу до НППЗ. Значно рідше були заре-

естровані реакції, характерні для інших органів та / або системних форм реакції.

Фіксована медикаментозна еритема. Фіксована медикаментозна еритема, або фіксоване медикаментозне ураження (ФМУ) складає близько 10% всіх медикаментозних реакцій, а НППЗ є одними з найпоширеніших причин ФМУ. Пірозолони, піроксикам, фенілбутазон, парацетамол, АСК, мефенамова кислота, диклофенак, індометацин, ібупрофен, дифлунізал, напроксен і німесулід були пов'язані з розвитком ФМУ. Повідомляється про перехресну чутливість між піроксикамом, теноксикамом і дроксикамом, в той час, як відсутня перехресна реактивність між напроксом та іншими похідними пропіонової кислоти.

Важкі бульозні шкірні реакції. Синдром Стівенса-Джонсона і ТЕН рідкісні, але пов'язані з високою смертністю. *Симптоми можуть виникати через 1–8 тижнів після введення причинних препаратів [21].* Оксиками мабуть є найбільш поширеними НППЗ, що індукують реакції цього типу, але також їх можуть індукувати *фенілбутазон та оксифенбутазон.* Останнім часом повідомляється про асоціацію ССД / ТЕН з використанням *селективних інгібіторів ЦОГ-2.* Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) є рідкісним захворюванням, але існують повідомлення про НППЗ-індукований ГГЕП. Були описані поодинокі випадки DRESS, викликані *целекоксибом та ібупрофеном.*

Макулопапульозний (екзантематозний) медикаментозний висип – є одним з найбільш поширених уповільнених шкірних несприятливих ефектів НППЗ. Ібупрофен, пірозолони, флурбіпрофен, диклофенак і, зовсім недавно доведено, *целекоксиб* найбільш часто викликають такі реакції. Екзантематозні реакції на НППЗ можуть опосередковуватися специфічними Т-клітинами.

Пневмоніт. Кілька НППЗ, включаючи суліндак, ібупрофен і напроксен, підозрюються у здатності викликати алергічний пневмоніт. Диференційний 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. Патомеханізми НППЗ-індукованого менінгіту не відомі, але не пов'язані з інгібуванням ЦОГ, тому що більшість пацієнтів переносять альтернативні препарати, що пригнічують ЦОГ.

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

Контактний і фотоконтактний дерматит. Контакт з НППЗ може викликати свербіж, контактний і фотоконтактний дерматит. *Диклофенак, індометацин, флурбіпрофен, буфексмак, етофенат, флуфенамова кислота, ібупрофен, кетопрофен і тіапрофенова кислота* є найбільш поширеними індукторами цих дерматозів і спостерігається перекресна реактивність між деякими хімічно пов'язаними НППЗ. Топічні препарати *кетопрофена* часто відповідають за контактну і фотоконтактну алергію з частотою 0,008/1000 – 0,023/1000 застосувань. У пацієнтів, чутливих до місцевих 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. Аплікаційні 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. Біопсія шкіри і гістопатологічна оцінка можуть бути корисними для диференційної діагностики більш складних реакцій. Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) може бути використана для лабораторного тестування, щоб оцінити проліферативну відповідь Т-клітин на препарат, проте, її придатність для більшості препаратів не доведена. Повторне призначення, в основному у вигляді перорального провокаційного тесту, вважається «золотим стандартом» діагностики медикаментозної гіперчутливості, але протипоказане пацієнтам з важкими системними реакціями.

Лікування. Рекомендується уникати контакту з підозрюваним препаратом. Симптоматичне лікування включає в себе системні кортикостероїди та антигістамінні препарати. Пацієнтів з ССД / ТЕН лікують у відділеннях інтенсивної терапії, керуючись типовими принципами, як при опіках. Специфічне фармакологічне лікування відсутнє, а застосування

кортикостероїдів, плазмафереза, внутрішньовенних імуноглобулінів або імуносупресивних препаратів залишається спірним. Останнім часом повідомляється про анти-ФНП- α терапію інфліксимабом як альтернативну терапію ТЕН.

Гіперчутливість до НППЗ у дітей. РГЧ до НППЗ у дітей, про які повідомляється не так часто, як у дорослих, займають друге місце за самоцінкою і входять до трійки препаратів, що найбільш часто викликають побічні реакції у педіатричних хворих. За даними, поширеність гіперчутливості до НППЗ серед здорових дітей становить близько 0,3%, і поширеність АСК-чутливості у дітей-астматиків становить близько 5% за оцінкою провокаційними тестами. Всі клінічні прояви РГЧ до НППЗ, описані в зрілому віці, спостерігаються і у дітей. Поява ізольованого періорбітального набряку Квінке особливо часто зустрічається серед школярів, підлітків і молодих людей. Це, імовірно, пов'язано з atopією серед дослідженого контингенту населення.

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 рідкої лікарської форми. Досліджень їх переносимості та безпеки у дітей дуже мало.

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

У пацієнтів з відомою історією РГЧ 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.

Для пацієнтів, які не мають фонових респіраторних захворювань, захворювань дихальної системи, або шкірних, анамнез кропив'янки, набряку Квінке, або анафілаксії після застосування НППЗ більше наводить на думку про IgE-опосередковані реакції. Для цих пацієнтів може бути запропонований альтернативний НППЗ. Нестероїдні протизапальні засо-

би належать до кількох унікальних хімічних класів, і якщо реакція дійсно IgE-опосередкована, перехресної реактивності не буде з препаратами іншого класу (табл. 7.3). Наприклад, пацієнт з реакцією до похідних пропіонової кислоти (ібупрофен або напроксен), швидше за все, буде задовільно переносити диклофенак, оцтову кислоту, або діфлунізал та саліцилову кислоту.

Таблиця 7.3

Класифікація НППЗ у відповідності до хімічної структури

Хімічна група	Препарат
Похідні саліцилової кислоти	Аспірин (ацетилсаліцилова кислота) Саліцилат натрія Сальсалат Діфлунізал (Долобід) Сульфасалазін
Пара-амінофенол	Ацетамінофен (парацетамол)
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен (Мотрін) Напроксен (Напросин) Фенопрофен Флурбіпрофен (Ансаїд) Кетопрофен Оксапрозін
Похідні оцтової кислоти	Диклофенак (Вольтарен) Етодолак (Лодін) Кеторолак (Торадол) Індометацин Суліндак Толметін Набуметон
Похідні енолової кислоти	Піразолони: фенілбутазон діпірон Оксиками: піроксикам мелоксикам (Мобік) теноксикам лорноксикам
Похідні фенамінової кислоти (феномати)	Мефенамова кислота Меклофенамова кислота Флуфенамова кислота Толфенамова кислота
Селективні інгібітори ЦОГ-2 (сульфонаміди)	Целекоксиб (Целебрекс) Рофекоксиб (відкликаний з ринку) Вальдекоксиб (відкликаний з ринку)

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. Група EAACI / GA2LEN підкреслює необхідність мати точний діагноз перед проведенням провокаційного тесту [9]. Позитивний діагноз гіперчутливості до НППЗ має супроводжуватися пропозицією пацієнту альтернативного препарату, та толерантність до альтернативних сполук повинна бути підтверджена пероральним провокаційним тестом. Діагностичні зусилля повинні призвести до забезпечення пацієнта письмовою інформацією, яка буде включати список заборонених та альтернативних препаратів. Основні рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з історією реакції гіперчутливості на НППЗ, перераховані в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

**Рекомендації EAACI / ENDA і GA2LEN / HANNA
для діагностики та лікування підвищеної чутливості до НППЗ**

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 (неперехресно-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 супроводжується письмовою інформацією щодо альтернативного НППЗ.

Провокаційні тести залишаються «золотим стандартом» при діагностиці гіперчутливості до НППЗ та підтвердженні безпеки застосування альтернативного препарату.

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 уникнення його прийому в майбутньому (рівень рекомендацій D).

Всі пацієнти із підтвердженим діагнозом НППЗ-гіперчутливість 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 десенсibiliзації (зазвичай, АСК), яка може проводитися, якщо діагностовано специфічний тип НППЗ гіперчутливості (рівень рекомендацій С).

Супутні хронічні захворювання (такі як астма, або хронічна кропив'янка) мають лікуватися у відповідності до клінічних керівництв (рівень рекомендацій С).

Контрольне питання до розділу

1. Пацієнтці 23 роки, хворіє на астму, яка контролюється препаратом фловент й рідко застосовує альбутерол. Кілька років тому після прийому ібупрофену виникло загострення астми, і зараз вона використовує ацетамінофен (парацетамол) як знеболююче. Ви плануєте видалення 4х прорізаних третіх молярів. Яке з наступних тверджень правильне?

- А. Слід уникати прийому будь-яких НППЗ.
- Б. Реакція на ібупрофен вірогідно була опосередкована IgE.
- В. Швидше за все, пацієнтка буде добре переносити НППЗ з іншої групи, ніж похідні пропіонової кислоти.
- Г. Протипоказані селективні інгібітори ЦОГ-2.

Правильна відповідь. 1-В.

8. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО АНЕСТЕТИКІВ ТА ПІД ЧАС АНЕСТЕЗІЇ

8.1. З'ясування природи реакції до місцевих анестетиків.

Вимоги до місцевих анестетиків щодо алергії дуже високі, зважаючи на першорядне значення цих агентів в стоматологічній практиці і дефіцит альтернативних варіантів.

Тести вихідного рівня знань

1. До якої хімічної групи належить ультракаїн?
 - А. Амід.
 - Б. Складні ефіри.
2. Побічні ефекти анестезину:
 - А. Контактний дерматит, алергічні реакції.
 - Б. Стійке зниження чутливості в місці застосування препарату.
 - В. Парестезії.
3. Яка концентрація адреналіну оптимальна при місцевій анестезії для дорослого.

A. 1:200 000

B. 1:100 000

B. 1:300 000

Правильні відповіді. 1-А. 2-А,Б. 3-А.

За даними [2] частота підтверджених алергій на місцеві анестетики вкрай низька (<1%), але будь-які претензії пацієнта необхідно уважно проаналізувати, враховуючи величезну кількість анестезій, що виконуються. Майже однозначно визнано які саме несприятливі реакції від місцевих анестетиків помилково вважаються за алергічні. Епізоди неприйнятності, в тому числі коротка гіперактивність і серцево-судинні розлади, викликані адреналіном, мають бути виключені шляхом ретельного опиту.

Шкірні реакції та/або залучення дихальних шляхів слід розглядати як потенційно алергічне ускладнення. У цих випадках необхідно звертатися до алерголога. Направляючи пацієнта до алерголога, доцільно обговорити безпечність застосування картриджів 3% мепівакаїну, 4% прилокаїну, чи обох. Обов'язково обговорюється раціональність тестування пацієнта на бісульфіти, оскільки вазоконстрикторні препарати також використовують, коли проби на місцеві анестетики негативні. *Препарати анестетиків з адреналіном пригнічують відповідь і не можуть бути використані для тестування.* Принципи алгоритму діагностики несприятливих реакцій на анестетики подані на рис. 8.1.1

Отже, більшість побічних ефектів місцевих анестетиків пов'язані з вегетативними розладами. До 1% РГЧ є алергіями (уртикарія, анафілаксія). Пацієнта тестує на безпечність анестезії алерголог.

Узагальнені відомості щодо алергічних реакцій на місцеві анестетики полягають в тому, що найбільш поширені причини алергій – це препарати групи похідних складних ефірів пара-амінобензойної кислоти; але амідні похідні у цій ролі – вкрай рідкі, якщо взагалі можливі. Натомість, консерванти вважають можливими алергенами.

Виключення інших реакцій	<ul style="list-style-type: none"> • Синкопа: неприйомність, коротка втрата свідомості • Епінефрин: серцебиття, тривога та ін. • Седація, зменшення або НЕ використання адреналіну
Зуд, висипи	<ul style="list-style-type: none"> • Не опосередковані IgE • Перехресна реактивність маловірогідна • Використати альтернативний засіб без адреналіну, уникаючи консервантів • Розглянути направлення до алерголога
Уртикарія, анафілаксія	<ul style="list-style-type: none"> • Направити до алерголога на перевірку чутливості до лідокаїну • Необхідне тестування на бісульфіти • Розглянути безпечність застосування мепівакаїну або прилокаїну

Рис. 8.1.1 З'ясування природи реакції до місцевого анестетика

У науковій літературі описані імунно- та неімунно-опосередковані РГЧ на ефірні і амідні місцеві анестетики, а також на консерванти метилпарабен і метабісульфіт. Між похідними амідів не виключена перехресна реактивність, що продемонстровано на клінічних прикладах у таблиці 8.1.1

Таблиця 8.1.1

Підсумки трьох клінічних випадків РГЧ до анестетиків [2]

1. Пацієнтка, 39 р., жін.	
Анамнез	Кропив'янка та зуд по всьому тілу виникли під час колоноскопії під меперидином і мідазоламом. Гостре відчуття занепокоєння, тахікардія і серцебиття розвинулися на прийомі у стоматолога, який повідомив пацієнтці, що у неї алергія на лідокаїн
Звіт алерголога	В анамнезі алергія на лідокаїн. Протестовано 4% Цитанест, наданий стоматологом. Тест негативний. Препарат може бути використаний без підвищеного ризику алергічних реакцій. Шкірний тест з меперидином провести неможливо, внаслідок його гістамінівивільнюючої здатності
Коментарі	РГЧ під час колоноскопії була викликана гістамінівивільнюючою здатністю меперидину. Реакція у стоматолога викликана ефектом адреналіну. Однак, пацієнт та стоматолог упевнилися у безпечності 4% прилокаїну
2. Пацієнтка 34 років, жін.	
Анамнез	Астма (індукована фізичними навантаженнями), контролюється альбутеролом. Алергія на молюски. Реакція на 3% мепівакаїн у стоматолога: кропив'янка на обличчі, грудній клітині, що розвинулася після закінчення візиту. Набряку горла, порушення дихання не відмічалось. Направлена до алерголога №1 для тестування на мепівакаїн. Проба негативна, але через 2 години розвинулася генералізована кропив'янка, без набряку гортані та без порушення дихання. Подальших візитів до стоматолога не було. Через 3 роки звернулася до стоматолога, який направив на консультацію до алерголога №2

Звіт алерголога №2	<p>В анамнезі РГЧ на мепівакаїн за даними стоматолога та алерголога №1.</p> <p>Тестування 4% прилокаїну: через 45 хв. з'явився зуд шії і кропив'янка на руках, без набряку гортані та без порушення дихання. Пацієнтка отримала Зіртек і преднізолон, після чого симптоми зникли.</p> <p>Вважаю, що ця уповільнена реакція більше нагадує анафілактоїдну.</p> <p>Пацієнтці можливо провести премедикацію бенадрилом та кортикостероїдами для зменшення її реакцій та попередження генералізованої алергічної реакції</p>
Коментарі	<p>Виявлені реакції відносяться до I або IV класу і термін «анафілактоїдні» не умісний. Пацієнтці було призначено дозу Медролу за добу до втручання та внутрішню седацию мідазоламом, фентанілом і діфенгідраміном. Локальну анестезію проведено 4% прилокаїном. Негативних наслідків не відмічено</p>
3. Пацієнтка 72 років, жін.	
Анамнез	<p>Листопад 2009. Акушер-гінекологом було застосовано ксилокаїн для кольпоскопії: з'явилися зуд долоней та підшв, набряк губ та язика. Було застосовано епінефрин.</p> <p>Січень 2010. Дерматолог застосував ксилокаїн при видаленні базальноклітинної карциноми на лівій щоці. Виникло почервоніння обличчя, зуд долоней та підшв. Було застосовано епінефрин.</p> <p>Квітень 2010. Ксилокаїн був застосований ортопедом при вправленні плеча: з'явилися зуд долоней та підшв, набряк губ та язика. Транспортована невідкладною допомогою. Лікування невідоме</p>
Звіт алерголога	<p>Червень 2010. В анамнезі алергія на лідокаїн. Протестовано 3% мепівакаїн перед хірургічним стомат.втручанням. Результат: еритема у місці ін'єкції, відчуття стиснутості у горлі, ускладнене ковтання, зуд. Лікування: епінефрин та цетиризин.</p> <p>Липень 2010. В анамнезі алергія до лідокаїну та мепівакаїну. Тестування 1% хлоропрокаїну. Результат негативний. Тестування підтвердило що хлоропрокаїн може переноситися без розвитку реакції негайної гіперчутливості</p>
Коментарі	<p>Незвичайний випадок, коли пацієнт реагує на 2 амідні похідні, але толерантний до місцевого анестетика із групи складних ефірів. Пацієнтка отримала стоматологічні хірургічні послуги з використанням 2% хлоропрокаїну (Несакаїн)</p>

Дифенілгидраміл (торгові назви: димедрол, бенадріл) – антигістамін, який виявляє клінічну ефективність по блокуванню натрієвих каналів периферичних нервів. Він не настільки ефективний як традиційні локальні анестетики, але може застосовуватися для інфільтрації, хоча докази його ефективності для нервової блокади не узгоджені. Дифенілгидраміл подразнює тканини, тому з даною метою, його використовують у концентрації 1% (10 мг/мл). Навіть ця концентрація більш подразнююча, ніж більшість локальних анестетиків, тому краще обмежити використання препарату одним зубом, або локалізованими втручаннями на м'яких тканинах, вводячи не більше 2 мл розчину. При збільшенні дози слід зважати також на седативний ефект, що вимагає супроводжуючих для пацієнта під час та після процедури. Тривалість цієї анестезії коротка 15–20 хв., та якщо планується триваліша процедура, можливо застосувати епінефрин/адреналін наступним чином. За допомогою туберкулінового шприця на 1 мл, вилучити 1 мл розчину з багатодозового флакону на 10 мл, 1% дифенілгидраміну, залишивши 9 мл. Далі, застосовуючи той самий шприц, відібрати 0,1 мл (100 мкг) епінефрину/адреналіну (1 : 1000) та розчинити в 1 мл ізотонічного розчину. Ввести цей 1 мл (100 мкг) у флакон з 9 мл дифенілгидраміну. Це забезпечить концентрацію 1:100 000 епінефрину/адреналіну, або 10 мкг/мл. Для місцевої анестезії використовуйте шприц на 3–5 мл з 1-дюймовою голкою 25–27 калібру для інфільтрації 1–2 мл розчину. Після процедури знищити залишки медикаменту.

У рідкісних випадках алерголог не в змозі дібрати оптимальний місцевий анестетик, тоді вдаються до загальної анестезії.

8.2. Зниження ризику анафілаксії під час анестезії: керівні принципи.

Лікарські засоби, які згадані у даному розділі – це дещо більший перелік, ніж препарати безпосередньо для забезпечення анестезії. По суті, це всі ЛЗ які застосовують при маніпуляціях під анестезією. Враховуючи особливий стан пацієнта, критеріями діагностики можливих РГЧ під анестезією можуть бути лише об'єктивні ознаки.

Даний розділ відображає оновлений консенсус експертів щодо негайної реакції гіперчутливості, що розвивається під час анестезії. Наведено ряд правомірних, поширених, ефективних та легко засвоюваних керівних принципів, розроблених на основі сучасних знань, досліджень і досвіду. Ці 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 (SFAR), Французького товариства алергологів (SFA) [3, 10, 18]. Керівні принципи репрезентують од-

носпайну думку експертів з різних дисциплін, включаючи анестезіологів, фахівців з алергії, в тому числі, Європейської мережі з медикаментозної алергії (ENDA) і Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) [8], біологів і фізіологів, і засновані на здобутках міжнародних наукових досліджень.

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; не сліпі 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 ризику 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 ризику 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.

Ступінь ризику алергічної РГЧ при анестезії. Класифіція, захворюваність, клінічні аспекти (короточасні і довготривалі), смертність і речовини, що спричиняють реакцію. Близько 60–70% випадків негайних реакцій гіперчутливості під час анестезії є IgE-опосередкованими (алергічні реакції гіперчутливості негайного типу). Більше 7000 випадків негайних IgE-залежних РГЧ до препаратів, що використовуються при анестезії, були зафіксовані за останні 25 років (*клас рекомендації 2*). 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.

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

Поширеність негайних реакцій 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*).

Речовини, які спричиняють негайну алергічну реакцію під час загальної анестезії, були визначені у франко- та англомовній літературі. Нервово-м'язові блокатори (міорелаксанти) 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 враховувати, наскільки часто вони використовуються.

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

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

Охарактеризовані чотири класи клінічного прояву негайного типу РГЧ (таблиця 8.2.1), залежно від тяжкості реакції. Клінічні прояви є часто більш інтенсивними і тривалими у разі негайної алергічної РГЧ, ніж при неалергічній РГЧ (*клас рекомендації 2*).

Таблиця 8.2.1

**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 дихання
III	Симптоми, що загрожують життю: непритомність, тахікардія або брадикардія, аритмія, бронхоспазм
IV	Зупинка серця та/або дихання

Відсутність шкірних симптомів не виключає діагноз анафілаксії (клас рекомендацій 2).

Симптоми реакції на анестетики з'являються відразу ж після ін'єкції, проте, якщо вони з'являються пізніше (до 1 години і більше), то вони, ймовірно, спричинені латексом, або барвниками.

РГЧ під час анестезії у дітей. 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 у тих, хто часто переносить операції (наприклад, у пацієнтів зі *spina bifida*). Для запобігання сенсibiliзації латексом необхідно дотримуватися первинної стратегії уникнення (клас рекомендацій 1).

Реакції уповільненої гіперчутливості на анестетики зустрічаються рідше. Вони пов'язані в основному з місцевими анестетиками (клас рекомендацій 2), гепарином, антибіотиками, антисептиками і йодомісними контрастними речовинами (клас рекомендацій 2).

Механізми чутливості та гіперчутливості, пов'язані з анестезією. Негайні алергічні РГЧ є специфічною імунною відповіддю на алерген. Це випливає з розпізнавання алергену ефекторами імунної системи пацієнта. Антигенний профіль визначає алергічну відповідь ефектора (CD4 лімфоцити, Т-хелпери 1 чи 2 типу, CD8 цитотоксичні лімфоцити, В-клітини, що продукують IgE). Толерантність є наслідком диференціювання лімфоцитів у Т-регуляторні лімфоцити (клас рекомендацій 2).

Негайна алергічна гіперчутливість ініціюється активацією Тх2 лімфоцитів, що призводить до сенсibiliзації. Ця реакція пов'язана з продукуванням IgE. На сьогоднішній день ідентифікована незначна кількість медикаментозних антигенів.

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

В лікарських засобах 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 процесингу в антигенпрезентуючій клітині. Таким чином, сформована комбінація специфічним способом розпізнається і викликає алергічну реакцію (*клас рекомендацій 2*). Інший механізм сенсibiliзації – фармакологічна взаємодія з імунними рецепторами, є унікальною і специфічною для медикаментозної алергії, включаючи в себе нековалентне зв'язування гаптена з головним комплексом молекул гістосумісності із Т-клітинним рецептором, не проходячи процесингу в антигенпрезентуючій клітині (*клас рекомендацій 3*).

Механізми, що призводять до клінічних проявів гіперчутливості негайного типу. Негайні алергічні РГЧ відбуваються внаслідок активації тучних клітин і базофілів алергеном, розпізнаним через IgE, прикріплений до поверхні цих клітин (*клас рекомендацій 2*). Медіатори, що вивільняються, включають гістамін, триптазу та інші преформовані медіатори в гранулах, ліпідні метаболіти арахідонової кислоти 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 рекомендацій 1*).

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.

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 арахідонової кислоти через дію на гладенькі судинні м'язи і тромбоцити посилює порушення кровообігу (*клас рекомендацій 2*). Затримки в лікуванні, або неправильне ведення хворого може призвести до гіпоксії тканин, що веде до синдрому поліорганної недостатності, кульмінація якого – незворотний шок.

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

Діагностичні процедури при негайній реакції гіперчутливості. Розділ наведено з рекомендацій SFAR-SFA оскільки в Україні відсутня та потребує створення група з моніторингу реакції гіперчутливості під час анестезії, яка б складалась з анестезіологів, алергологів, клінічних фармакологів.

Пацієнти з РГЧ 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.

Обов'язки анестезіолога-реаніматолога включають наступне:

1. Переконатися, що здійснюється сумісне дослідження спеціалістами у сфері анестезії та алергії.
2. Інформувати пацієнта про природу реакції при анестезії і абсолютну необхідність проходження обстеження в алергологічних центрах. Копія звіту проведення анестезії повинна бути надана разом з картою алергії.
3. Повідомити про несприятливу медикаментозну реакцію до регіонального центру фармаконагляду, (якщо запідозрено препарат), або до відповідного органу контролю за матеріалами (якщо запідозрено латекс).
4. Відразу після РГЧ до анестетика слід запропонувати біологічні дослідження, які сприятимуть діагностиці: визначення рівня сироваткової триптази та гістаміну плазми (*клас рекомендацій 1*).

Пошуки специфічного IgE в окремих випадках, коли виникає ускладнення в інтерпретації негативного шкірного тесту, можуть бути корисні для вивчення негайної РГЧ до *міорелаксантів, тіопенталу, латексу, лактамів і хлоргексидину* (*клас рекомендацій 2*). Вимірювання латекс-специфічного IgE є надзвичайно чутливими (*клас 2*).

У теперішній час в Україні є можливість вимірювань стандартизованим імунохемолумінісцентним методом IgE до *амокцициллолу, ампіциллолу, цефаклору, пеніциліну G та V, АКТГ, хлоргексидину, хімопапаїну, желатину, інсуліну бичачого, свинного, людського, фалкодину, суксаметоніуму (сукцинілхоліну), правцевого анатоксину, морфіну, латексу*.

Шкірні проби. В даний час шкірні проби, включаючи прик-тести і внутрішньошкірні проби, є непрямими засобами для діагностики IgE-залежної алергії.

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

Шкірні проби можуть бути інтерпретовані тільки разом з детальною клінічною інформацією, в тому числі – хронологією подій, записаною анестезіологом. В ідеалі, ця інформація повинна включати копію запису анестезіолога, запис з післяопераційної палати, і результати аналізів триптази і гістаміну, узятих, коли реакція згасла.

Для більшості препаратів шкірні проби є еталонними тестами для діагностики негайної алергічної реакції гіперчутливості (*клас 1*). Коли вони не доступні, повинні проводитися інші алергічні проби (*клас 2*).

Рекомендується використовувати прик-тест (*клас 2*) при вивченні анафілаксії, спричиненої латексом.

Негайна РГЧ до знеболюючих препаратів досліджується з використанням прик-тесту та внутрішкірного тесту у промислових розчинах у чистому вигляді або в спеціальних розведеннях.

У разі алергічної реакції, яка відбулася 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 3*).

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

Клітинні дослідження. Наявні в даний час клітинні дослідження: вимірювання вивільнення гістаміну, активації базофілів (проточна цитометрія) і вивільнення лейкотрієнів (антигенна стимуляція клітин). Немає загальної доказової бази того, що будь-яке з цих вимірювань явно перевершує за ефективністю два інших. Початкові дослідження виявляють багатообіцяючі результати для тесту активації базофілів. Тести можуть доповнювати шкірні проби, але вони не є їх заміною (*клас 4*). Такі аналізи не потрібні, якщо діагноз встановлений при шкірних пробах, або пробах на специфічний IgE.

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

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).

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

Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів може бути діагностована за допомогою проточної цитометрії або тесту на вивільнення лейкотрієнів (*клас 3*).

Провокаційні проби мають здійснюватися під суворим контролем і лише в спеціалізованих центрах моніторингу та реанімації (*клас I*). Мають обмежені показання при періанестетичній анафілаксії, у зв'язку з фармакологічним впливом препаратів. Можливо продемонструвати чутливість до препарату тільки опосередковано, наприклад, шляхом позитивного результату шкірної проби або демонстрації специфічного IgE, без остаточного підтвердження.

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 2). Випробування проводять принаймні протягом 1 місяця після РГЧ з використанням того ж препарату, часто застосовуючи той же шлях введення (якщо шлях пероральної провокації не підходить).

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

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

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

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

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.

Якщо інтерпретація результатів тестів викликає труднощі, а пацієнт може згодом отримати анестезію, проводять консультацію з групою підготовлених місцевих (або регіональних) алергологів і анестезіологів, які регулярно оновлюють свої знання щодо розвитку РГЧ під час анестезії. *Список цих ключових осіб або груп повинен бути легко доступним для практиків, які потребують консультації.*

Частота РГЧ під час анестезії повинна регулярно контролюватися. Моніторинг включає в себе збір даних з регіональних центрів фармаконагляду. Моніторинг також включає перевірку результатів національних обстежень, у тому числі французької мережі (Groupe d'Etude Des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques – Група з вивчення періанестезіологічних анафілактичних реакцій) для даних по смертності і захворюваності, що стосуються анестезії.

Типи пацієнтів із ризиком розвитку гіперчутливості:

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

2) пацієнти, які виявили клінічні ознаки алергії під час попередньої анестезії.

3) пацієнти, які виявляють клінічні симптоми алергії на вплив латексу (клас 2), незалежно від впливу обставин.

4) діти, які перенесли кілька операцій (зокрема, *spina bifida* або грижа спинного мозку) знаходяться в небезпеці через високу частоту сенсibiliзації до латексу (клас 1) і високу частоту негайної реакції гіперчутливості на латекс (клас 1).

5) пацієнти, які виявляють симптоми після вживання в їжу продуктів, таких як *авокадо*, *квіви*, *банан*, *каштан* і *гречка* або під час впливу фіксу *Бенджаміна* (висока частота перехресної чутливості між харчовими продуктами, рослинами і латексом) (клас 2).

Попереднє тестування анестетика, який викликає алергічні реакції. Фактори ризику алергії ретельно вивчають і досліджують перед процедурою, пов'язаною з анестезією (табл. 8.2.2).

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

Таблиця 8.2.2

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

- Процедура анестезії невідома:
Перевірте всі міорелаксанти і латекс (шкірні проби, специфічний IgE або обидва).
- Процедура анестезії відома: тестування наведених препаратів у протоколі анестезії.
- Якщо анестезію проводять у надзвичайній ситуації (ургентне втручання) було б доцільно виключити латекс із навколишнього середовища пацієнта і використовувати блокадну анестезію. Якщо обрано загальну анестезію, уникайте міорелаксантів і гістамін-вивільняючих препаратів (клас 4). Не рекомендується вводити НППЗ класу неселективних блокаторів ЦОГ-1. Навпаки, пацієнти зазвичай добре переносять інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб). Крім того, зазвичай безпечно вводити парацетамол при зниженій дозі (блокада ЦОГ-1 можлива при високих дозах) (клас 2)

Первинна і вторинна профілактика. Премедикація та анестезія: підготовка пацієнта. Первинна профілактика. Первинна профілактика сенсibiliзації досягається за рахунок усунення впливу препарату, або речовини. Первинна профілактика неможлива для анестетиків, але може бути запропонована для таких матеріалів, як латекс. Вибір препаратів для анестезії повинен здійснюватися раціонально. Зокрема, введення міорелаксантів слід здійснювати у відповідності з показаннями для нервово-м'язової блокади при анестезії (клас 4). Для того, щоб зменшити ризик сенсibiliзації пацієнтів до латексу, слід запобігати контакту з ним. *Рішення установа створити безлатексне середовище являє собою ефективну ланку первинної профілактики (клас 1).*

Вторинна профілактика. Оптимальний режим вторинної профілактики – це уникнення препаратів, до яких чутливий пацієнт. Алерген, який спричинив негайну РГЧ, має бути ідентифікований задля уникнення подібної реакції в подальшому (клас 2).

Фактори ризику сенсibiliзації до латексу: атопічні умови, професійний, або періодичний контакт з латексом, потреба в частих хірургічних втручаннях. Такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку алергічних РГЧ на латекс. Якщо підозрюється сенсibiliзація до латексу, пацієнта необхідно направити на консультацію до алергологічного відділення до операції (клас 3). У співпраці з аптекою у відділеннях анестезіології повинні бути доступні регулярно оновлювані списки латексмісних матеріалів (клас 3).

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

Перед анестезією повинні здійснюватися консультації в алергологічних відділеннях у пацієнтів з ризиком розвитку алергічної реакції на препарати та матеріали, використовувані під час анестезії, 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.

Премедикація. Премедикація не ефективна для запобігання негайної алергічної реакції гіперчутливості. Але 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 РГЧ (клас 2).

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

Немає жодних доказів, що премедикація однією дозою кортикостероїдів є ефективною в запобіганні негайної РГЧ (клас 4). Хворі на бронхіальну астму на довгостроковій терапії кортикостероїдами виявляють знижену бронхіальну гіперреактивність під час наркозу (клас 3).

Анестезія для пацієнтів з розвитком або пацієнтів з ризиком розвитку алергії. Антибіотикопрфілактику перед операцією слід проводити в операційній перед індукцією анестезії. У даному випадку легше визначити роль антибіотика в розвитку симптомів. Серцево-судинна реанімація є легкою у пацієнтів, які не були на анестетиках, що можуть змінити функцію серцево-судинної системи (клас 4).

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 безлатькесному середовищі (клас 3).

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

У групі снодійних засобів галогеновані препарати ніколи не брали участі в негайній РГЧ. В порядку виключення, може бути алергія на пропופол і бензодіазепіни. РГЧ до опіатів в основному описані у зв'язку з морфіном і кодеїном. Найчастіше це неалергічні негайні реакції гіперчутливості.

Всі міорелаксанти можуть викликати миттєві алергічні реакції гіперчутливості. Вибір нервово-м'язового агента буде базуватися на свідченнях про нервово-м'язову блокаду і шкірних пробах (клас 3).

Контрольні запитання до розділу

1. Відомі IgE-алергічні реакції можуть викликати наступні сполуки: (1) місцеві анестетики ефірної групи, (2) амідні місцеві анестетики, (3) метилпарабени.

А. 1 і 2

Б. 1 і 3

В. 2 і 3

Г. 1, 2, і 3

2. У разі надзвичайної ситуації і при відсутності методів дослідження алергії, які методи анестезії є оптимальними?

А. Місцеві та регіональні методи анестезії, уникаючи міорелаксантів і гістамін-вивільняючих препаратів, у безлатькесному оточенні.

Б. Загальний масковий наркоз, уникаючи міорелаксантів і гістамін-вивільняючих препаратів, у безлатькесному середовищі.

В. Загальна внутрівенна анестезія, уникаючи міорелаксантів і гістамін-вивільняючих препаратів, у безлатькесних умовах.

Правильні відповіді. 1-А. 2-А.

9. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ У ЗАГАЛЬНІЙ СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Тест вихідного рівня знань

1. Які препарати застосовують для антибіотикопрофілактики у разі підвищеного ризику інфекційного ендокардиту при стоматологічних втручаннях?

- А. Амоксицилін 2 г всередину за 1 год. до стоматологічного втручання.
- Б. Кліндаміцин або цефадроксил 2 г, або азитроміцин/кларитроміцин 500 мг всередину за 1 год. до стоматологічного втручання.
- В. Цефтриаксон довенно або дом'язово 1 г за 0,5 год. до стоматологічного втручання.

Правильна відповідь. 1-Б.

Пеніциліни і цефалоспорини найчастіше використовують в стоматологічній практиці [2]. Обидві групи, як підтверджено, здатні викликати ГРЧ імунного і неімунного типу, фактична захворюваність невідома. 1 з 10 пацієнтів повідомляє про алергію до пеніцилінів, але до 90% виявляються толерантними до препаратів. Більшість пацієнтів, які повідомляють про історію алергії на пеніциліни, здатні переносити цефалоспорини. Важливо враховувати час, що минув з моменту реакції. Не рідко дорослі згадують туманну історію реакції в дитинстві. Близько 50% пацієнтів з встановленими IgE-реакціями на пеніциліни втрачають цю чутливість через 5 років, і 80% – через 10 років.

Стосовно перехресної реактивності між пеніцилінами і цефалоспоринами: раніше вважалося, що вони спричинені бета-лактамним кільцем, але останні дані передбачають відповідальність у цьому процесі бічних R-ланцюгів. Прийнято вважати, що пацієнтів з історією IgE-опосередкованої реакції на пеніциліни слід вести за допомогою антибіотиків інших класів, ніж бета-лактами. Кропив'янка опосередковується IgE, але становить лише 10% від усіх екзантемагозних висипань на ліки. Переважна більшість шкірних реакцій на пеніциліни: свербіж або висипи, не є IgE-опосередковані. Будь-яка можливість для перехресної реактивності малоімовірна. Крім того, при ретельному опитуванні, більшість пацієнтів, що претендують на алергію до пеніцилінів, відчували розлад шлунку (диспепсію), нудота або пронос. Макроліди та кліндаміцин умовно вважаються альтернативою для пацієнтів з алергією на пеніциліни. Бажано замінити пеніцилін або цефалоспорин на альтернативний у пацієнта, що повідомляє про алергію до пеніциліну, за умов, що реакція була у вигляді свербіжу або макулопапульозного висипу.

Історія кропив'янка/уртикарії, або анафілаксії служить більш переконливим доказом, що реакція пацієнта на пеніцилін дійсно IgE-опосередкована, і в цьому випадку слід відмовитися від призначення будь-яких бета-лактамів (рис. 9.1)

Уртикарія чи анафілаксія	<ul style="list-style-type: none"> • IgE-опосередкована РГЧ, можлива перехресна реактивність • Уникати всіх бета-лактамів
Зуд або висип	<ul style="list-style-type: none"> • РГЧ не опосередкована IgE, перехресна реактивність малоімовірна • Використати альтернативний пеніцилін чи цефалоспорин
Диспепсія, нудота, діарея	<ul style="list-style-type: none"> • Реакція не причетна до алергії

Рис. 9.1. З'ясування природи реакції до пеніцилінів

РГЧ імунного і неімунного типу до інших класів антибіотиків, які використовуються в стоматології більш рідкі і менш зрозумілі. Тим не менше, клінічні звіти про такі реакції з'являються в літературі. Найпростіший підхід передбачає уникнення підозрюваних антибіотиків, якщо пацієнт повідомляє про реакції з боку шкіри або дихальних шляхів, пов'язаних з прийомом препарату.

Контрольне запитання до розділу

1. Як має діяти стоматолог за умов необхідності парентерального ургентного введення антибіотику групи цефалоспоринів при необтяженому алергічному анамнезі пацієнта?

- Розпочати введення препарату.
- Направити на алергодіагностику до алерголога.
- Обрати антибіотик з групи препаратів, які характеризуються найнижчим рівнем алергій.

Правильна відповідь: А.

10. ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З АНАФІЛАКСІЄЮ

Цей розділ ґрунтується на настанові, підготовленій Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI), групою фахівців з анафілаксії [25]. Керівництво спрямоване на надання науково обґрунтованих рекомендацій для діагностики, оцінки факторів ризику та ведення

пацієнтів, які перебувають в групі ризику, відчувають або зазнали анафілаксії. Також при підготовці розділу було використано керівництво з анафілаксії Всесвітньої організації алергії, доказова база якого оновлена в 2013 р. [24].

Керівні принципи актуальні для всіх працівників охорони здоров'я у відділеннях невідкладної допомоги, відділеннях стаціонарної й первинної допомоги.

Тести вихідного рівня знань

1. Чи можуть бути проявами анафілаксії симптоми, що розвинулися через 5 хв. після введення анестетика у дитини 9-ти років у вигляді колапсу і нетримання сечі?

А. Так.

Б. Ні.

2. Чи може свідчити про початок розвитку анафілаксії поява уртикарії на обличчі і шиї у пацієнта через 5 хв. після експозиції медикаменту на СОПР?

А. Так.

Б. Ні.

Вірні відповіді. 1,2-А.

Анафілаксія та анафілактичний шок є потенційно небезпечним для життя станом, клінічна діагностика якого заснована на розпізнанні сукупності присутніх симптомів. Ключове визначення анафілаксії – це важка загрозна для життя генералізована або системна реакція гіперчутливості, яка характеризується швидким початком загрозованих для життя порушень дихальних шляхів, дихання та кровообігу, які зазвичай супроводжуються реакціями з боку шкіри та слизових.

Перша лінія лікування анафілаксії – це введення адреналіну (міжнародна непатентована назва – епінефрин) 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 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. Передбачено п'ять рівнів доказовості (табл. 10.1)

Таблиця 10.1.

Присвоєння рівня доказовості та класу рекомендації [15]

Рівні 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 (одно-предметний проект, тематична серія)

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

Класи рекомендацій

Клас A – систематичні та обґрунтовані дослідження Рівня I

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

Клас C – 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. 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. Крім того, Міжнародна класифікація хвороб Всесвітньої організації охорони здоров'я (МКБ-9 і поточна МКБ-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. МКБ-11 знаходиться в розробці, однак вочевидь, також омине основні тригери. Крім того, анафілаксія має гострий і несподіваний початок, може варіювати за ступенем тяжкості, може проходити самостійно, або із супутніми реакціями. Внаслідок усіх цих причин діагностика та облік 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; дослідження, проведені у Великобританії, свідчать про збільшення госпіталізацій з анафілаксією протягом останніх

двох десятиліть. На основі трьох європейських популяційних досліджень, поширеність оцінюється в 0,3% (95% ДІ 0,1–0,5). У цілому, летальність у випадках анафілаксії є низькою, тобто нижче 0,001% [20].

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

- 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 лікарські засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм (11%); на 4-му – препарати, які впливають на опорно-руховий апарат – 7,4%. Ці особливості потребують детального аналізу, бо відрізняються від даних, представлених у світовій практиці щодо причин медикаментозних алергій.

За період з 01.01.2011 р. по 31.12.2013 р. «Державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України» зареєстровано 15 890 випадків реакцій гіперчутливості, а саме:

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

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

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 (таблиця 9.1). Ці критерії значно поліпшили діагностику анафілаксії, а також продемонстрували високу точність (96,7%) під час діагностики анафілаксії в ретроспективному дослідженні відділень невідкладної допомоги. Симптоми і ознаки анафілаксії зазвичай розвиваються протягом двох годин після контакту з алергеном, 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. У нещодавньому дослідженні, яке описало групу з 2012 дітей і дорослих, хворих на анафілаксію, шкіра була найбільш часто ураженим органом (84%), далі йшли серцево-судинні симптоми (72%) та респіраторні симптоми (68%). *Анафілактичний шок також може розвинути 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.* Стійкі шлунково-кишкові симптоми також можуть бути пов'язані з анафілаксією.

Як повідомляється, двофазні анафілактичні реакції розвивалися у 20% пацієнтів, 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.

Анафілаксія – це клінічний діагноз, який ґрунтується на критеріях, наведених у таблиці 10.2.

Таблиця 10.2

Клінічні критерії діагностики анафілаксії [19]

1. Анафілаксія є дуже ймовірною, якщо співпадають будь-які ТРИ з наступних критеріїв:

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 артеріальний тиск (АТ) або супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі)

Продовж. табл. 10.2

<p>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):</p> <p>а) ураження тканин шкіри, слизової оболонки (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка)</p> <p>б) дихальна недостатність (наприклад, задишка, хрипи-бронхоспазми, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія)</p> <p>в) знижений АТ або супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі)</p> <p>г) стійкі шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичний абдомінальний біль, блювота)</p>
<p>3. Зниження АТ після впливу відомого алергену для конкретного пацієнта (від декількох хвилин до декількох годин)</p> <p>а) немовлята і діти: низький систолічний АТ (в залежності від віку) або більш ніж 30% зниження систолічного АТ*</p> <p>б) дорослі: систолічний АТ менше 90 мм рт.ст. або зниження більше ніж 30% в порівнянні з робочим тиском людини</p>

* Низький систолічний АТ для дітей визначається як менше 70 мм рт.ст. для дітей від 1 місяця до 1 року; менше ніж $(70 \text{ мм рт} + [2 \times \text{вік}])$ 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. Визначення IgE-сенсibiliзації прик-тестом, або визначення специфічного IgE in vitro також може сприяти встановленню діагнозу. Загалом, провокаційні тести з будь-якими потенційними ко-факторами можуть виявитися ефективними для підтвердження діагнозу. Оскільки деякі діти переростають свою харчову алергію, навіть якщо вона є важкою, провокаційні проби можуть бути негативними.

Диференційний діагноз анафілаксії включає в себе захворювання органів і систем, які найчастіше уражуються при анафілаксії (табл. 10.3).

Таблиця 10.3

Диференційна діагностика анафілаксії (D).

№	Група хвороб
1	<p>Ураження шкіри або слизової оболонки</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Хронічна ремітуюча або фізична кропив'янка та ангіоневротичний набряк ➤ Пилково-харчовий алергічний синдром (синдром ротової алергії)

2	<i>Захворювання органів дихання</i> ➤ Гострий ларинготрахеїт ➤ Трахеальна або бронхіальна обструкція (наприклад, сторонні речовини, дисфункція голосових зв'язок) Астматичний стан (без участі інших органів)
3	<i>Серцево-судинні захворювання</i> ➤ Вазовагальна непритомність ➤ Тромбоемболія легеневої артерії ➤ Інфаркт міокарда ➤ Серцеві аритмії ➤ Гіпертонічний криз ➤ Кардіогенний шок
4	<i>Фармакологічна або токсична реакції</i> ➤ Етанол ➤ Гістамін, наприклад, отруєння скумбрією ➤ Опіати
5	<i>Психоневрологічні захворювання</i> ➤ 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
6	<i>Ендокринологічні захворювання</i> ➤ 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 (табл. 10.4). Відсутні точні дані про величину ризику, пов'язаного з кожним фактором.

Таблиця 10.4

Приклади ризиків і супутніх факторів анафілаксії

№	Ризики
1	<i>Фактори способу життя</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Фізичні навантаження ➤ Алкоголь, наркотики, НППЗ ➤ Інгібітори АПФ ➤ Бета-блокатори
2	<i>Індивідуальні фактори пацієнта</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Підлітковий вік, похилий вік і стать ➤ Інфекції ➤ Менструальний цикл ➤ Психогенний стрес
3	<i>Попередній стан здоров'я</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Астма та інші захворювання, залежні від IgE ➤ Серцево-судинні захворювання ➤ Мастоцитоз та / або збільшення базальної концентрації триптази

Супутні захворювання. Супутня астма є фактором ризику розвитку анафілаксії, а також анафілаксії, несумісної з життям, особливо якщо перебіг важкий і неконтрольований. Порушення тучних клітин, а також, ймовірно, серцево-судинні захворювання, також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкої анафілаксії або анафілаксії з летальним наслідком.

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

Супутні фактори. Супутні фактори підвищують ризик виникнення алергічної реакції, а також впливають на рівень її тяжкості. Вони були описані у майже 20% молодих пацієнтів у проспективному дослідженні (табл. 10.4) і включають в себе фізичні навантаження, лихоманку, гостру інфекцію, передменструальний статус та емоційний стрес. НППЗ і алкоголь, можливо, також посилюють деякі харчові алергічні реакції. Анафілаксія, спричинена фізичними навантаженнями та їжею, частіше спостерігається у дорослих, ніж у дітей. Визначення залежності від фізичного навантаження має вирішальне значення при появі симптомів чи ознак.

Невідкладна допомога при анафілаксії. У пацієнтів з анафілаксією слід негайно оцінити функціонування дихальних шляхів, функцію дихан-

ня, кровообігу. Смерть настає в результаті ураження верхніх дихальних шляхів, нижніх дихальних шляхів та/або внаслідок серцево-судинних порушень. Першою лінією лікування рекомендується адреналін дом'язово. При зупинці серця негайно розпочинають серцево-легеневу реанімацію (табл. 10.5).

Таблиця 10.5

Невідкладна допомога: рекомендації

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас рекомендації
<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
Раннє введення адреналіну повинне проводитися в індивідуальному порядку, коли алергічна реакція, ймовірно, переросте в анафілаксію	V	D
Адреналін слід вводити внутрим'язово в середину зовнішньої частини стегна	I	B
У пацієнтів, що потребують повторних доз адреналіну, введення повинні здійснюватися принаймні через кожні 5 хв.	V	D
У випадку неадекватної реакції на 2 або більше доз адреналіну внутрим'язово, його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) у відділенні невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, у супроводі лікарів, і відповідним кардіомоніторингом	IV	D
<i>Другочергове лікування</i>		
Слід видалити тригер анафілактичної реакції	V	D Узгоджений висновок експертів
Слід викликати допомогу оперативно і одночасно з оцінкою стану пацієнта	V	D Узгоджений висновок експертів
Пацієнта з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо він виявляє нестабільність кровообігу; перевести у позицію «сидячи», якщо він виявляє дихальну недостатність; у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість	V	D

Рекомендація	Рівень доказовості	Клас рекомендації
Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску	V	D
Внутрішньовенні рідини (кристалоїди) слід вводити пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю (болюси 20 мл/кг)	V	D
Слід додатково ввести інгаляційні агоністи бета-2 для полегшення симптомів бронхоспазму	V	D
Третєочергове лікування		
Системні H1- і H2-антигістамінні препарати можуть полегшити шкірні симптоми анафілаксії	I	B
Системні глюкокортикостероїди можуть бути використані, оскільки вони можуть знизити ризик респіраторних симптомів пізньої фази	V	D
Моніторинг та виписка		
Пацієнтів, які виявляли дихальну недостатність, слід ретельно спостерігати принаймні 6–8 годин; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, слід спостерігати протягом 12–24 годин	V	D
Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій; аутоін'єктор з адреналіном має бути призначений для осіб, що мають ризик рецидиву	V	D

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

Адреналін слід вводити внутрім'язово в середину зовнішньої частини стегна (A). Введення адреналіну внутрім'язово має хороший профіль безпеки, хоча пацієнти можуть відчувати тимчасову блідість, серцебиття і головний біль. Адреналін внутрім'язово (1 мг/мл) слід вводити в дозі 0,01 мл/кг маси тіла до максимальної сумарної дози 0,5 мл. При використанні аутоін'єктора з адреналіном, пацієнти вагою від 7,5 кг до 25 кг повинні отримати 0,15 мг; вагою 25–30 кг – 0,3 мг. Доза може бути повторена після 5-хвилинного інтервалу (D).

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

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

Друга лінія лікування. Видалення тригера і виклик допомоги. Ймовірний тригер анафілаксії повинен бути негайно вилучений, якщо це можливо (D). Слід викликати службу швидкої медичної допомоги або реанімаційну бригаду з лікарні (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 (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 (D). Хоча адреналін внутрім'язово входить до першої лінії лікування в екстрених ситуаціях, в контрольованих умовах в лікарні у присутності медичних співробітників, що мають досвід в лікуванні анафілаксії, незначні хрипи можуть спочатку лікуватися інгаляційними бета-2-агоністами короткої дії; адреналін внутрім'язово слід вводити, якщо реакції немає протягом 5 хв. (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 негайної алергічної реакції (B). Існують задокументовані випадки, коли внутрішнє введення антигістамінних препаратів призвело до гіпотонії, що може бути пов'язано зі швидкістю введення.

Глюкокортикостероїди. ГКС широко використовують при анафілаксії і, як вважається, вони можуть запобігти затяжним симптомам анафілаксії, особливо у хворих з супутньою астмою, а також з двофазною реакцією, проте це ще не було доведено, і ГКС мають повільний початок дії. Пероральне або парентеральне введення ГКС 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 (D).

Характерні риси анафілаксії у дитини. Принципи лікування анафілактичної реакції у дітей є ідентичними тим, які описані для дорослих. Єдиною особливістю є акцент на дозування.

У разі зупинки кровообігу, як правило, рекомендується ударна доза адреналіну (10 мг/кг), (клас рекомендації 1). Повторні дози можуть бути замінені безперервною інфузією, як і у дорослих. Початкова доза становить 0,1 мг/кг/хв. Відомо, що і доза 1 мг/кг може бути достатньою, але також, можуть бути необхідними більш високі дози (5–10 мг/кг).

Гіпотонія у дітей розглядається як систолічний артеріальний тиск 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 дітей старше 10 років.

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

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).

У випадках анафілаксії з перевагою симптомів ураження дихальних шляхів рекомендована доза сальбутамолу становить 50 мг/кг до максимуму 1000–1500 мг, що приблизно еквівалентно 4–15 інгаляційних доз сальбутамолу. Це повинно повторюватися кожні 10–15 хв. (клас ре-

комендації 4). Внутрішньовенне введення є ефективною альтернативою при важкій гострій астмі (клас 4). Рекомендована доза становить 5 мкг/кг (протягом 5 хв.), 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 4).

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 артеріального тиску, однак швидкість не повинна перевищувати в цілому 1 мг внутрішньовенно протягом 5 хв.

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

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

Показання для призначення аутоін’єктора з адреналіном. Існує шість абсолютних показань до призначення аутоін’єктора з адреналіном: 1) анафілаксія, пов’язана з їжею, латексом, аероалергенами (C); 2) анафілаксія, викликана фізичним навантаженням (C), 3) ідіопатична анафілаксія (C); 4) супутня нестабільна астма з харчовою алергією (C), 5) алергія на отрути у дорослих пацієнтів із системними реакціями (якщо їм не проводять імунотерапії отрутами), у дітей з іншими системними реакціями, окрім шкірних (C) і 6) порушення з боку системи тучних клітин та інші попередні системні реакції (C).

Пацієнтів слід забезпечити листом-випискою з рекомендаціями, включаючи заходи щодо уникнення алергену (якщо це можливо) та інструкцією по застосуванню 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.

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 (табл. 10.6).

Таблиця 10.6

Резюме довгострокового лікування пацієнтів з ризиком анафілаксії

<p>• Надання індивідуального плану лікування, написаного простою, немедичною мовою. Цей план повинен включати в себе:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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
<p>Копія плану повинна зберігатися у пацієнта, його батьків, опікуна, співробітників школи і сімейного лікаря</p>
<p>• Надання аварійного комплекту з копією надзвичайного плану дій при анафілаксії і ліків для самостійного лікування, наприклад:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Аутоін'єктор з адреналіном для лікування анафілаксії у разі необхідності. ➤ Швидкодіючі неседативні антигістамінні препарати для лікування шкірних алергічних реакцій, у разі необхідності
<p>• Імуноterapia отрутами та десенсибілізація при медикаментозній алергії, якщо це доцільно</p>
<p>• Навчання пацієнтів і медперсоналу, що повинно включати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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
<p>• Психологічна підтримка, за необхідності</p>

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.

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 (табл. 10.7). Дослідження показали, що після створення плану ведення анафілаксії, випадкові реакції трапляються значно рідше, принаймні у дітей з алергією на арахіс або лісовий горіх. Плани ведення, використані у міждисциплінарних клініках алергії, значно розширили

знання батьків щодо запобігання і екстреного лікування анафілактичних реакцій. Плани ведення анафілаксії повинні бути використані з моменту постановки діагнозу, для того щоб сприяти виявленню та лікуванню будь-яких подальших реакцій, і повинні регулярно оновлюватися (С).

Таблиця 10.7

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 знепритомністе
 - 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 знепритомністе – 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

Для довгострокового лікування пацієнтів з ризиком анафілаксії спеціалісти використовують імуномодулюючі підходи, заходи імунотерапії та десенсибілізацію препаратами.

Профілактика. Адреналінові суміші з антидотом зміної отрути.

Використання адреналіну підшкірно у якості премедикації з антидотом зміної отрути зменшує ризик анафілаксії на введення антидоту (А). Використання гідрокортизону не зменшує тяжкої побічної реакції на антидот зміної отрути (А).

Фармакологічні втручання для профілактики анафілаксії на йодовмісні контрастні препарати. Застосування профілактичної системної премедикації (H1- та/або H2-антигістамінні препарати або глюкокортикостероїди) не може бути рекомендоване у пацієнтів, що проходять процедури з радіоконтрастними речовинами, оскільки вони не запобігають реакціям, небезпечним для життя (А). Немає даних на підтримку використання премедикації у пацієнтів з попередньою реакцією на інший алерген.

Навчання пацієнтів. Кого слід навчати? Оскільки анафілактичний шок зазвичай стається в оточенні людей, всі пацієнти, що знаходяться під загрозою анафілаксії та люди, що опікуються ними, повинні бути освічені, щоб мати можливість самостійно надавати допомогу при анафілаксії

з моменту постановки діагнозу (D) (табл. 7.8). Підлітки вимагають особливої уваги у зв'язку з проблемами, пов'язаними з цим періодом життя.

Що повинно включати навчання пацієнта? Навчання має охоплювати специфічні стратегії уникнення алергену в домашніх умовах, в соціальному середовищі і під час подорожей (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 (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 і його використання належним чином. *Це ускладнюється нездатністю багатьох клініцистів правильно використовувати аутоін'єктор з адреналіном. Навчання має бути доступним для всіх фахівців, що працюють з пацієнтами, яким загрожує анафілаксія (C). Така підготовка виявилася клінічно ефективною при хронічних алергічних захворювань, таких як астма і atopічна екзема/дерматит.* Освітні програми для пацієнтів особливо ефективні при застосуванні письмового плану дій, багатовимірного та міждисциплінарного підходу. Мультидисциплінарний підхід і надання інформативних друкованих та інтернет-матеріалів для пацієнтів з харчовою алергією виявилися ефективними для поліпшення знань і для забезпечення правильного користування аутоін'єктором.

Отже, відзначається тенденція недостатнього використання адреналіну при наданні допомоги пацієнтам з анафілаксією, в той же час передозування адреналіну практично не трапляється. Можливо, це пояснюється незнанням не тільки керівних принципів ведення пацієнта при анафілаксії, але і незнанням фізіології адреналіну. В спокої рівень адреналіну в плазмі крові складає 0,035 нг/мл. Під час фізичних навантажень цей рівень підвищується більше ніж у 10 разів, що навіть вище, ніж під час нервово-психічного стресу. Неймовірно, але такі дози використовують при звичайних стоматологічних процедурах, і, як правило, вони добре переносяться. Ми маємо менше турбуватися про можливі побічні ефекти адреналіну.

Стандартна доза для дорослого в аутоін'єкторі епінефрину (0,3 мг 1: 1000 епінефрину) підвищує рівень адреналіну в організмі в середньому у 10 разів. Це означає, що для досягнення токсичного рівня треба зробити більше 20 таких ін'єкцій. Важливо також зазначити, що затримка у використанні адреналіну пов'язана, наприклад, з фатальною харчовою

анафілаксією. Інший ризик для фатальних харчових реакцій – це погано контролюється астма.

Нарешті, пацієнти повинні розуміти, що алергічні реакції не схожі одна на іншу, і що їх тяжкість може залежати від багатьох ендогенних і екзогенних факторів. В цьому лікарі-стоматологи можуть бути порівняні з пацієнтами. Фактори, які можуть надати певних рис негайній РГЧ це гормони, вірусні інфекції, НППЗ, алкоголь і перегрівання/фізичне навантаження. Щоб пояснити більшість з цього стоматологу та пацієнту необхідно багато часу. Тож розроблений приклад пам'ятки, яку можна надрукувати і в використовувати у щоденній практиці:

Шановний пацієнт, Вам приписано аутоін'єктор адреналіну при алергічних надзвичайних станах. Ви, напевно, чули про цей препарат і раніше, але я хочу навчити Вас більшому, тому що деякі речі з тих що Ви думаєте, Ви знаєте, можуть бути неправильними.

Епінефрин безпечний, і у вашому організмі вже є епінефрин.

Епінефрин є природним гормоном, який забезпечує мобілізацію наших сил в надзвичайних ситуаціях. Коли Ви налякані або збуджені, а також коли Ви фізично працюєте, рівень Вашого адреналіну різко підвищується, але навіть коли Ви спите, трохи адреналіну циркулює у Вашому тілі. Ін'єкції з Вашого аутоін'єктору підвищать рівень адреналіну в діапазоні як при стресі. Оскільки в житті Ви відчували стрес, тож Ви вже піддавалися впливу високих рівнів адреналіну.

Якщо б Ви отримали ін'єкцію прямо зараз то відчули б прискорення пульсу і підвищення кров'яного тиску у помірному ступені, і могли б почуватися трохи невпевнено. Адреналін метаболізується дуже швидко – тому Ви б відчували цей ефект недовго.

Чому ви повинні звернутися до відділення невідкладної допомоги після використання адреналіну? Це не через адреналін; але тому, що алергічна реакція може вимагати подальшого спостереження. Також, багато пацієнтів потребують більш ніж однієї дози адреналіну або інших процедур; що може бути обумовлено тяжкістю алергічної реакції або просто тому, що аутоін'єктор не було використано правильно (найбільш поширеною помилкою є недостатній час утримання аутоін'єктору при ін'єкції і тому повна доза адреналіну не вводиться). Відтак подорож до відділення невідкладної допомоги є найбезпечнішим кроком, який потрібно зробити після використання аутоін'єктору адреналіну.

Чому ви не повинні чекати, щоб використати адреналін?

Ви можливо сподіваєтеся, що при алергічній реакції Вам буде «не дуже погано», і Ви, можливо, не помиляєтеся, але важливо знати, що затримка у використанні адреналіну пов'язана з летальним наслідком при харчовій анафілаксії. Інший фактор ризику фатальних харчових реакцій – це погано контролюєма астма, тож, якщо у Вас є астма, то це ще одна причина, щоб тримати астму під надійним контролем!

Чому Ви не повинні боятися аутоін'єктора адреналіну?

Сам пристрій може виглядати великим, але не за рахунок голки. Ін'єкція така ж проста як щеплення від грипу. Як уже згадувалося вище, основний побічний ефект, який Ви могли б відчутти – це деяка невпевненість після використання пристрою

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

Надзвичайно важливим є навчання хворих, їх родичів, найближчого оточення користуванню простими приладами як аутоін'єктор адреналіну/епінефрину. *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).

На сучасному етапі удосконалення медичної допомоги пацієнтам з медикаментозною алергією 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 ЛЗ мультидисциплінарною командою, яка повинна включати всі етапи.

Контрольні запитання за темою

1. Вашому пацієнтові 42 роки, в анамнезі гіпертензія і заміщення аортального клапана. Вам необхідно провести втручання по розміщенню 3 імплантів під внутрішньовенною седацією і Ви ввели 1 г цефазоліну внутрішньовенно перед операцією. Під час процедури у пацієнта почервоніло обличчя, і він поскаржився на набряк в горлі. З'явилася задишка; показник насичення крові киснем, за даними пульсоксиметрії, склав 91%, після подачі кисню через носові канюлі 2 л/хв. Які з наступних заходів є необхідними для управління цією ситуацією?

- А. Застосувати епінефрин (адреналін) 0,1 мг (1: 10000) внутрішньовенно.
- Б. Застосувати епінефрин (адреналін) 0,3 мг (1: 1000) внутрішньом'язово.
- В. Викликати невідкладну медичну допомогу.
- Г. Збільшити оксигенацію до 4 л/хв.
2. Перша лінія медикаментів при розвитку анафілаксії у пацієнта в стоматологічному кріслі це:
- А. ГКС дом'язово.
- Б. Адреналін дом'язово.
- С. Дімедрол дом'язово.
3. За умов провідного симптому при анафілаксії у вигляді бронхоспазму у дорослого пацієнта, яким медикаментам слід надати перевагу?
- А. ГКС дом'язово.
- Б. Адреналін дом'язово.
- В. Дімедрол дом'язово.
- Д. Еуфілін довенно повільно струйно 10 мл 2,4% розчину (1 амп.)
4. Чи повинний стоматолог проводити навчання пацієнта щодо запобігання контакту з ЛЗ, який викликав РГЧ на прийомі.
- А. Ні, навчання проводить алерголог.
- Б. Так, це обов'язок стоматолога.

Правильні відповіді. 1-Б, В, Г. 2-Б. 3-Б. 4-А.

11. МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНІ УРАЖЕННЯ ШКІРИ ТА СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

Матеріали, подані у розділі є актуальними для стоматолога, оскільки відкриті ділянки шкіри, зокрема обличчя є доступними для огляду, що є необхідним кроком при стандартному клінічному стоматологічному обстеженні, тож уважне спостереження і опис елементів ураження може наводити на думку щодо клінічної попередньої діагностики медикаментозно-індукованих уражень, в тому числі і таких, що викликані стоматологічними призначеннями.

Тести вихідного рівня знань

1. Будова шкіри включає наступні відділи:
- А. Епітелій, дерма.
- Б. Епідерміс, дерма.
- В. Епідерміс: базальна мембрана, базальний шар, шипуватий шар, зернистий шар, шар зроговілих кератиноцитів; дерма: сосочковий та сітчастий шари.

2. Захворювання слизових оболонок порожнини рота, при яких показана госпіталізація пацієнта:

- А. Багатоформна еритема.
- Б. Синдром Стивенса Джонсона.
- В. Вульгарна пухирчатка.

3. Вкажіть хвороби, які можуть проявлятися поєднано: на шкірі та СОПР.

- А. Пухирчатка.
- Б. Алергії.
- В. Сифіліс.
- Г. Рецидивуюча афта.

Правильні відповіді. 1-Б, В. 2- А, Б, В. 3-А, Б, В.

Бульозні або пухирчасті ЛЗ-індуковані синдроми гіперчутливості – найбільш важкі види побічних реакцій на медикаменти. Грунтуючись на різних механізмах, бульозні ЛЗ-індуковані ураження класифікують на такі категорії:

- Спонгіозні або екзематозні
- Гострий генералізований екзантематозний пустульоз
- Фіксована медикаментозна еритема (ураження)
- БЕ, ССД, ТЕН
- ЛЗ-індукований пемфігус
- ЛЗ-індукований пемфігоїд
- ЛЗ-індукований лінійний (лінеарний) ІgА-дерматоз.
- Пізня шкірна порфірія (porphyria cutanea tarda)

Патофізіологія. Як інші бульозні процеси, медикаментозно-індуковані пухирні чи міхурні реакції розвиваються за кількома патофізіологічними механізмами і на різних рівнях епідермо-дермального з'єднання. Приклади таких механізмів включають наступні: екзоцитоз/спонгіоз, формування суббазальних губчастих пустул, цитоліз і некроз кератиноцитів, формування антиепідермальних антитіл, відкладення імуноглобуліну в зоні базальної мембрани, і фото-індукована альтерація колагену, що призводить до утворення пухиря після механічного впливу. Більшість бульозних медикаментозних реакцій є результатом імуноопосередкованої запальної відповіді. Дослідження показали надмірну активуванню медикамент-специфічних CD8⁺ Т-клітин у механізмах розвитку деяких бульозних ЛЗ-індукованих уражень.

Епідеміологія. Частота побічних шкірних реакцій на лікарські препарати в США оцінюється в 0,1–2,2% всіх призначених курсів лікування; однак, напівсинтетичні пеніциліни і сульфаметоксазол/триметоприм можуть мати значно вищий рівень – 3–5% курсів лікування. ВІЛ-інфіковані схильні до розвитку побічних шкірних реакцій на ліки. ССД і ТЕН мають

частоту в діапазоні від 1,8–1,9 випадків на мільйон і більш часті у молодих осіб, молодше 20 років, та у старших після 65 років. Великобританія, Франція, Німеччина та Італія повідомляють про аналогічні відсотки випадків медикаментозних реакцій. Можливо ці дані занижені.

Прогноз. Більшість бульозних медикаментозних уражень шкіри минають без значних ускладнень як тільки видаляється причинний агент. Однак при ССД/ТЕН смертність пропорційна ступеню залученої площі поверхні шкіри і слизових оболонок. При ТЕН смертність складає 25–30%: літні пацієнти мають вищий рівень, а сепсис є найбільш поширеною причиною. ССД/ТЕН призводить до порушення шкірної пігментації, та можливе утворення рубців на слизовій оболонці очей.

Бульозні реакції на ліки не мають національної чи расової схильності. Побічні бульозні реакції на медикаменти виникають частіше у жінок, хоча багатоформна еритема, як повідомляється, трапляється частіше у чоловіків. Літні пацієнти, які приймають кілька препаратів, мають більш високий ризик побічних реакцій. Молоді чоловіки мають більш високий ризик БЕ.

Анамнез. Симптоматика шкірних реакцій варіює залежно від типу і ступеня участі шкіри. *Екзематозні або спонгіозні* реакції на ліки можуть бути результатом попередньої сенсibiliзації до препарату або розвинулися вперше. Частота контактних екзематозних реакцій на місцеві медикаменти складає 12,1%. Системні контактні екзематозні реакції, які виникають в результаті системного впливу (наприклад, перорального, парентерального, ректального, внутрішньовенного, інгаляційного) за умов попередньої контактної сенсibiliзації препаратом, зустрічаються рідше. Екзематозні реакції на ліки розпочинаються з дифузного свербіжу, але також можуть викликати головний біль, нездужання, лихоманку, нудоту, блювоту і діарею.

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (токсична пустулодерма) є результатом системної терапії в 90% випадків. Початок бурхливий, як правило, через 1–5 днів після початку лікування причинним медикаментом. Пацієнти повідомляють про дифузний свербіж або печіння і болісні висипання, пов'язані з лихоманкою, нездужанням, а іноді й протрацією. 17% відсотків пацієнтів мають попередню історію псоріазу.

Фіксовані медикаментозні ураження (еритеми) є частою причиною всіх медикаментозних уражень, і їх частота знаходиться на другому місці після кропив'янки/ангіоневротичного набряку. Ретельний аналіз анамнезу зазвичай показує, що ФМУ розвивається через 6–48 годин після прийому причинного препарату. Симптоми свербіння і печіння, що супроводжуються лихоманкою не є рідкістю. Хворі з множинними епізодами ФМУ,

повідомляють про посилення гіперпігментації на місці попереднього ураження.

Нозологія *багатоформної еритеми (БЕ)* є спірною і часом суперечливою. Історично склалося так, що БЕ була розділена на 3 групи: мала БЕ, велика БЕ або ССД, і ТЕН. Значний перехрест може існувати між цими трьома групами, але деякі автори вважають, що ТЕН слід розглядати як окрему хворобу. Інфекційні агенти, наприклад ВПГ або мікоплазма, як правило, викликають менш агресивні форми БЕ; ЛЗ рідше викликають м'які форми БЕ. Саме ЛЗ викликають більшість важких і дифузних форм БЕ.

Мала БЕ може починатися з продромальних симптомів, які вказують на інфекції верхніх дихальних шляхів (наприклад, нежить, кашель, фарингіт), але протягом 7–10 днів розвивається ураження шкіри починаючи з дистальних відділів кінцівок, і симетрично на руках, ногах. Мала БЕ може залучати СОПР, але залучення двох та більше відділів слизових оболонок, як правило, вказує на ССД або ТЕН.

Велика БЕ (ССД) вражає частіше молодих дорослих чоловіків. Продромальні симптоми високої лихоманки, астенія, м'язові болі, діарея, блювання, артралгії та фарингіт передують ураженню слизових оболонок двох або більше відділів. Швидко уражується шкіра. ТЕН має аналогічну симптоматику, але також демонструє дифузне відшарування шкіри, що нагадує серйозні опіки.

Медикаментозно-індукована пухирчатка може розвиватися за дні, тижні або місяці від початку прийому ЛЗ. Розірвані везикули залишають болісні ерозії. Свербіж спостерігається не часто. Звичайно залучається СОПР; за чим слідує захриплість, дисфагія, неприємний запах з рота. ЛЗ можуть служити або причиною, або тригером для пухирчатки. У тих пацієнтів, у яких ЛЗ служать індуктором, можуть уже бути присутні і інші аутоімунні захворювання, такі як вовчак, бульозний пемфігоїд, міастенія. Таким чином, розвиток медикаментозно-індукованої пухирчатки, очевидно частково визначається генетичною схильністю.

Медикаментозно-індукований пемфігоїд може розвиватися після перорального або місцевого введення лікарських засобів. Загальним симптомом є свербіж. Залучення надгортанника може призвести до гострої обструкції дихальних шляхів. Пацієнти з ЛЗ-індукованим пемфігоїдом, як правило, молодше, ніж при ідіопатичному пемфігоїді. Рубцевий пемфігоїд частіше зустрічається у пацієнтів пізнього середнього віку.

Медикаментозно-індукований лінійний IgA-дерматоз (ЛЛД) становить невелику частину всіх випадків. Клінічні прояви ЛЗ-індукованих випадків майже нічим не відрізняються клінічно від викликаних іншими причинами, крім того, що участь слизових оболонок менш імовірна саме

при медикаментозно-індукованій формі. Медикаментозний лінійний ІgА-дерматоз зазвичай розвивається через 1–2 тижні після прийому причинного ЛЗ, хоча реакція може розвинутися набагато раніше. Пацієнти з лінійним ІgА-дерматозом зазвичай перебувають у тяжкому стані. Загальними симптомами є відчуття нестерпного печіння і свербіжу.

Пізня шкірна порфірія (porphyria cutanea tarda) може бути спровокована або загострена впливом естрогенів, перевантаженням залізом, екологічними гепатотоксинами, і кількома медикаментами, але у пацієнтів із псевдопорфірією, індукованою медикаментами, відсутні аномалії біосинтезу гема. Симптоми фоточутливості, крихкість шкіри і міхурі на руках і передпліччях є спільними ознаками при обох станах.

Дані фізикального обстеження. Фізикальні знахідки при бульозних ураженнях шкіри, індукованих медикаментами, сильно різняться залежно від типу реакції. При огляді екзематозні медикаментозні ураження схожі з картиною дифузного контактного дерматиту. Ознаки включають дифузні бляшки еритеми, мікроезикали, везикали, кірочки, і мокнуття. Інші, більш конкретні клінічні ознаки включають: дистідратаційний дерматит рук, БЕ-подібні ураження, пурпуру, кропив'янку і подібні до васкуліту ураження. Дифузне екзематозне ураження шкіри може імітувати важкий atopічний дерматит.

ГТЕП проявляється у вигляді дифузної скарлатиноподібної висипки, яка швидко розвивається у численні (>100) маленькі пустули, розміром 1–5 мм. Симптом Нікольського може бути позитивним. Деякі пустули можуть зливатися в пухирі. Може розвинутися набряк обличчя, пурпура, і ураження у вигляді мішеней. Слизова оболонка порожнини рота залуцаються у 20% випадків. Після припинення використання причинного медикаменту, елементи ураження швидко підсихають і злущуються протягом 2 тижнів.

ФМУ починаються у вигляді кількох еритематозних плям з чіткими межами, які швидко перетворюються на еритематозні бляшки, що локалізуються частіше на губах, статевих органах, і тулубі. Ушкодження загоюються з гіперпігментацією, рецидивують на тому ж місці при повторному застосуванні причинного медикаменту. У 30% випадків плями можуть розвиватися у пухирці і пухирі (булли), що є більш серйозними реакціями, відомими як генералізована бульозна форма ФМУ і нагадують ССД/ТЕН. У пацієнтів з генералізованими бульозними ФМУ, фізичне обстеження виявляє чітко відмежовані еритематозні і набряклі плями, на фоні яких розміщені пухирі з прозорою рідиною.

Характерні фізичні знахідки при *БЕ* – елементи ураження шкіри у вигляді мішені або райдужної оболонки ока. Ураження спочатку з'являються як чітко обмежені еритематозні кільцеві плями або бляшки, потім злегка піднімаються на рівнем шкіри. Відбувається концентричні

зміна кольору елемента ураження: центр стає темнішим або фіолетовим, по периферії залишається кільце еритеми. Класичне ураження у вигляді радужки має 3 зони; центральна потемніло-синюшна, бліде кільце набряку, оточене еритематозним кільцем. На місці потемнілого центру може насправді сформуватися напружений пухирець або булла. Типові ураження частіше спостерігаються при БЕ у неповнолітніх осіб, пов'язані з інфекціями і локалізуються спочатку на кінцівках, прогресуючи в центрострімкому напрямку. Більші за розміром, зливні, неправильної форми вогнища ураження, локалізовані на тулубі і 2 або більше відділах слизових оболонок є звичайними проявами ССД. *СОПР і губи залучаються у процес найбільш часто, але можуть уражуватися і інші відділи: глотка, гортань, трахеїт, бронхи, і статева слизова.*

ТЕН спочатку проявляється як дифузна еритема, що нагадує сонячні опіки, і часто розпочинається на обличчі і поширюється вниз. Волосиста частина голови не уражується. Максимум поширення реєструється через 2–3 дні. Характерною особливістю *ТЕН* є відшаровування епідермісу в уражених ділянках. Можуть утворюватися ненапружені пухири/булли. Симптом Нікольського позитивний. Два або більше відділів слизових залучені у 85–95% пацієнтів.

Медикаментозно-індуковані пухирчатки можуть клінічно не відрізнятися від ідіопатичних форм вульгарної або листовидної. Елементи ураження – поверхневі ненапружені пухири розміром 1–10 см. Спочатку вони можуть з'являтися саме в порожнині рота. Симптом Нікольського позитивний. Пухири легко розриваються, залишаючи оголені вологі поверхні, які потім вкриваються кірками.

Напружені пухири на фоні нормальної шкіри або на еритематозному тлі є типовими ознаками при *медикаментозно-індукованому пемфігоїді*. Оголені після вскриття пухирів ділянки, гояться самостійно. Також можуть зустрічатися елементи у вигляді еритематозних плям, бляшок кропив'янки, і мішенеподібні елементи. Локалізація вогнищ: на обличчі, тулубі, кінцівках, долонях, підшвах і слизових оболонках. Симптом Нікольського може бути позитивним, на відміну від ідіопатичного пемфігоїду.

Рубцюючий пемфігоїд відрізняється від інших форм пемфігоїду наявністю рубців. Рубці розвиваються на кон'юнктиві, слизовій глотки, статевих органів або заднього проходу. Внаслідок рубцювання можуть розвиватися спайки, стриктури, і втрата функції.

Дані фізичного обстеження при *медикаментозному ЛАД* можуть мати одну з наступних клінічних картин. Найбільш поширені прояви: бляшки як при кропив'янці, папуловезикули, що нагадують герпетичний дерматит, мішенеподібні ураження, як при БЕ. Пухири можуть ставати геморагічними. Елементи найчастіше розташовані на тулубі та кінцівках. Ураження шкіри долонь та підшов вважаються не типовими.

При *псевдопорфирії* виявляють напружені пухирі, ерозії, міліарний висип типово на дорсальній поверхні кистей рук та передпліч. Гіпертрихоз, порушення пігментації та склеротичні зміни шкіри відсутні при псевдопорфирії, у протилежність істинній порфирії.

Причини. *Контактна сенсibiliзація* до певних місцевих ЛЗ може зумовлювати схильність до системної екзематозний реакції на однакові або хімічно-подібні ліки. Також важливо, що контактна чутливість до пеніциліну може викликати дифузну екзематозну реакцію на системно застосований пеніцилін, або навіть у відповідь на невеликі кількості пеніциліну в коров'ячому молоці.

Контактна чутливість до місцевих сульфонамідів може викликати реакцію після системного прийому сульфаметоксазолу або препаратів сульфонілсечовини (толбутамід, цербутамід), але не дапсону та сульфапіридину.

Контактна чутливість до етілендіаміна (консервант в деяких місцевих медикаментах) може призводити до індивідуальної схильності у вигляді РГЧ на системне введення амінофіліну, теофіліну, тріпеленаміну, антазоліну, метапірилену, гідроксизіну і піриламину.

Контактна чутливість до тетраетил тіурам дисульфідіу призводить до індивідуальної схильності на антиалкогольне лікування Антабусом.

Пацієнти, чутливі до парафенілендіаміну можуть реагувати на азобарвники, що приймаються орально, або групи споріднених медикаментів.

Інші ЛЗ можуть викликати екзематозні ураження, *без попередньої контактної сенсibiliзації*: карбамазепін, золото, гризеофульвін, фенітоїн, піроксикам, тіазидні діуретики і вітамін К.

Рідкісний випадок бульозного системного контактного дерматиту розвинувся після внутрішньосуглобової ін'єкції кортикостероїду.

Причинні ЛЗ, найбільш часто пов'язані з виникненням ГГЕП, це антибіотики, особливо бета-лактами, макроліди і ко-тримоксазол. Є повідомлення про спричинення ципрофлоксацином бульозної форми ГГЕП. Фуросемід і НППЗ також пов'язані з розвитком ГГЕП. Повідомляється про поодинокий випадок, коли дилтіазем викликав ГГЕП. Інші причинні препарати: карбамазепін, гідроксихлорохін, кліндаміцин, тиклопідин, тербінафін, високі дози хіміотерапії, піколінат хрому, хлорамфенікол, сульфапиридин, метронідазол, інгібітори протеаз, прогестерон, ртуть, ністатин, амоксацин, парацетамол, хлорохін і прогуаніл, ніфуроксазид, лансопризол, міноциклін, ін'єкційний дексаметазон, пропіцилін, аспірин, доксициклін, фуросемід і буфенін.

Багато препаратів здатні викликати ФМУ. Найбільш поширені причинні ЛЗ: аспірин, барбітурати, ко-тримоксазол, фенолфталеїн, фепразон, сульфаниламід та тетрациклін. Причинні препарати при генералізо-

ваних бульозних ФМУ включають амінофеназон, антипірин, барбітурати, ко-тримоксазол, діазепам, мефенамінову кислоту, парацетамол, феназон, фенілбутазон, піроксикам, сульфадіазин і сульфатіазол. Знання потенційних лікарських препаратів, що можуть викликати ФМУ особливо важливо тому, що деякі препарати здатні викликати ФМУ на певних ділянках: аспірин – на тубубі і кінцівках, тетрациклін – на геніталіях і фенілбутазон – на губах.

Стосовно етіології БЕ не існує відтворюваних тестів. З'ясована асоціація з інфекційними агентами, такими як ВПГ і мікоплазми. ССД або ТЕН найбільш часто асоціюється наступними ліками: антибіотики (наприклад, сульфаніламіди, триметоприм-сульфаметоксазол, пеніциліни, цефалоспорини, хлорамфенікол, кліндаміцин, гризеофульвін, рифампіцин, стрептоміцин, тетрациклін, кларитроміцин, ципрофлоксацин), НПЗЗ (ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, кетотифен, напроксен, піроксикам, суліндак), гіпотензивні засоби, протисудомні препарати (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн), аллопуринол, інгібітори ЦОГ-2.

Місцевий мехлоретамін викликав субепідермальну бульозну реакцію у пацієнта з міксомом. Метотрексат, як повідомлялося, був пов'язаний з бульозною еритемою кінцівок у дитини. Тіолова група препаратів є найбільш поширеною причиною медикаментозної пухирчатки. Інші відомі препарати: амоксицилін, ампіцилін, каптоприл, цефалоспорини, пеніциламін, пеніцилін, піритинол і рифампіцин. Тіолові препарати частіше викликають пухирчатку, тоді як не-тіолові препарати більш ймовірно виступають тригерами пухирчатки. З цієї причини, спонтанне одужання менш вірогідне при не-тіол-індукованій пухирчатці, оскільки інші фактори підвищують схильність пацієнта до розвитку пухирчатки.

Сіркомісні препарати часто викликають ЛЗ-індукований пемфігоїд, фурсемід вважають найбільш поширеною причиною. Інші відомі ЛЗ: амоксицилін, ампіцилін, фенацетин, пеніцилін, пеніциламін, бета-блокатори.

Рубцюючий пемфігоїд розвивався після вживання таких медикаментів: практолол, ехотіофат, D-пеніциламін, клонідин, місцевий пілокарпін, місцевий демекаріум, індометацин, сульфадоксин. Оральний прийом тербинафіну був пов'язаний з розвитком бульозного пемфігоїду.

Ванкоміцин є найбільш поширеною причиною ЛЗ-індукованого ЛАД. Інші описані препарати: диклофенак, соматостатин, літій, фенітоїн, каптоприл, амідарон, цефамандол, амоксицилін і ампіцилін-сульбактам.

Пізню шкірну порфірію можуть викликати барбітурати, естрогени, гризеофульвін, рифампіцин, сульфонаміди. Інші відомі ЛЗ: фурсемід, мелоксикам, налідиксова кислота, напроксен, оксапрозин, тетрациклін і вориконазол.

Лабораторні дослідження. Лабораторними знахідками при *екзематозних медикаментозних реакціях* можуть бути: еозинofilія, лейкоцитоз і підвищення ШОЕ. При *ГГЕП* лабораторні дослідження показують нейтрофільоз у 90% випадків і еозинofilію в 30% випадків. Функція печінки звичайно нормальна. Лабораторні дослідження при *ФМУ* можуть показати лейкоцитоз, еозинofilію і гіпергаммаглобулінемію. Однак клінічні та гістологічні особливості є основою діагнозу.

Крім лейкоцитозу, лабораторні дослідження не підвищують клінічну оцінку пацієнтів з БЕ. У пацієнтів з поширеними ураженнями можуть порушуватися електролітний баланс і розвинути гіпоальбумінемія. Результати імунофлуоресцентного дослідження є негативними.

У пацієнтів з тілово-індукованою *пухирчаткою* можуть бути виявлені антинуклеарні антитіла. У хворих з *ЛЗ-індукованим пемфігоїдом* може бути присутня еозинofilія крові і збільшення кількості розчинних інтерлейкін-2 рецепторів. У сироватці і рідині з пухиря при медикаментозному пемфігоїді може збільшуватися кількість еозинofilьного катіонного білку і нейтрофільної мієлопероксидази.

Лабораторні дослідження не є корисними при діагностиці *ЛЗ-індукованого ЛАД*.

При *псевдопорфирії* лабораторні дослідження не демонструють жодних аномалій в біосинтезі гема чи аномалій функцій печінки.

Інші тести. Результати патч-тестування підозрюваних препаратів, які викликають екзематозні реакції на ліки можуть бути позитивними. Позитивні результати патч-тестування *ЛЗ*, залучених до розвитку *ГГЕП* можуть призвести до утворення гнійників. Патч-тести і пероральні провакації використовують для з'ясування причетності конкретного препарату до розвитку *ФМУ*. Окрім біопсії шкіри, інші тести не підвищують ефективність діагностики. У родичів першого ступеня споріднення хворих з *ТЕН*, лімфоцити є більш чутливими до впливу причинного *ЛЗ*.

Результати прямих і непрямих імунофлуоресцентних досліджень при *ЛЗ-індукованій пухирчатці* ідентичні ідіопатичній. При прямій імунофлуоресценції виявляються міжклітинні відкладення IgG і C3. При непрямій імунофлуоресценції в сироватці пацієнта виявляють пухирчаткові антитіла. При непрямій імунофлуоресценції також виявляють циркулюючі антитіла проти компонентів базальної мембрани. Однак, циркулюючі антитіла знаходять рідше у випадку *рубцюючого пемфігоїду*.

При *ЛАД* пряма імунофлуоресценція виявляє наявність IgA в зоні базальної мембрани.

При *псевдопорфирії* аналіз сечі має нормальні показники, сироваткові рівні порфиринів в нормі.

Гістологічні дослідження. *Екзематозні медикаментозні ураження.* Частою гістологічною картиною є гіперкератоз, паракератоз, екзоцитоз

лімфоцитів, спонгіоз та поверхневий периваскулярний лімфоцитарний інфільтрат. Випадковими гістологічними знахідками вважають еозинофільний спонгіоз, формування везикул або булл, папілярний набряк дерми та екстравазацію еритроцитів. Рідше можуть спостерігатися ознаки грибовидного мікозу.

ГГЕП. Виявляються суббазальні або спонгіозні пустули і помірні поверхневі периваскулярний та інтерстиціальний інфільтрати, що складаються з лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів. Папілярний набряк дерми, екстравазація еритроцитів і акантолітичні кератиноцити можуть також виявлятися.

ФМУ. Гістологічне дослідження при ФМУ показує поверхневий або спонгіозний дерматит. У гострій фазі, епідерміс характеризується дискератозом, екзоцитозом, набряком, пікнозом ядер і гідропічною дегенерацією базальних клітин. У цій фазі спостерігається інфільтрат, що складається з лімфоцитів, гістіоцитів, нейтрофілів і еозинофілів навколо поверхневих і глибоких кровоносних судин. У спокої ураження складається з макрофагів, переповнених меланіном у верхньому шарі дерми. Після попередніх епізодів ФМУ на тому ж місці розвивається папілярний фіброз дерми.

БЕ. Характерний поверхневий дерматит з некрозом окремих кератиноцитів поряд з нормальною сіткою сплетінь рогового шару. Інші знахідки можуть включати спонгіоз, формування внутрібазілярного пухиря, поверхневий периваскулярний лімфогістіоцитарний інфільтрат з різним числом еозинофілів і нейтрофілів, і папілярний набряк дерми.

ТЕН показує масивний зливний некроз базальних клітин (і, можливо, всього епідермісу), при мізерній інфільтрації дерми.

ЛЗ-індукована пухирчатка. Відмінною рисою пухирчатки є акантоліз або втрата міжклітинного з'єднання епідермісу. Це призводить до появи внутріепідермальних пухирів/булл, які розташовані над базальним шаром клітин (низький акантоліз) або суббазально (під базальною мембраною) (високий акантоліз). Булли можуть не містити запальних клітин взагалі або містити численні нейтрофіли. У дермі може бути знайдений лімфоцитарний інфільтрат, поряд з численними плазматичними клітинами і еозинофілами.

ЛЗ-індукований пемфігоїд. Загальна гістологічна риса – субепідермальний міхур, у порожнині якого можуть міститися нейтрофіли, еозинофіли і фібрин. Дерма характеризується поверхневою інфільтрацією нейтрофілами, лімфоцитами, еозинофілами, іноді плазматичними клітинами. При рубцюючому пемфігоїді зазвичай спостерігають щільну лімфоцитарну запальну інфільтрацію в дермі, а еозинофіли виявляють дуже рідко. При хронізації процесу і попередньому залученні тієї ж ділянки спостерігають фіброз дерми різного ступеня.

ЛАД характеризується субепідермальним пухирями, які містять нейтрофіли та еозинофіли та дермальною периваскулярною інфільтрацією. На поверхні базальної мембрани з боку дерми локалізуються відкладення IgA-антитіл, інколи у сполученні з компонентом комплементу С3.

Псевдопорфірія. При псевдопорфірії кутанеа тарда гістологічна картина такаж сама як при істинній, а саме: субепідермальний міхур, слабка клітинна інфільтрація, фестончастий вигляд сосочків дерми і потовщення стінки судин, які інколи забарвлюються позитивно реактивом Шиффа.

Лікування. Вилучення причинного ЛЗ є найбільш важливим аспектом лікування бульозних медикаментозно-індукованих реакцій. Більшість реакцій є обмеженими. Консервативне лікування цих захворювань включає в себе використання компресів з розчином Бурова і аплікації помірних та сильних місцевих ГКС. Більш серйозні реакції інколи вимагають застосування системних ГКС.

Використання ГКС при ССД і ТЕН суперечливе. Таких пацієнтів звичайно ведуть в інтенсивній терапії або як опікових хворих. Основами терапії є корекція водного та електролітного балансів та харчова підтримка. А також інтенсивне попередження інфекцій. Внутрішнє введення гаммаглобуліну показало обіцяючі результати при лікуванні ТЕН. Цей підхід зменшував апоптоз шляхом блокування CD95 на Т клітинах. При ТЕН раннє усунення причинних медикаментів може знижувати смертність, якщо препарат має короткий період напіввиведення.

Рекомендації щодо підходів до лікування. Для всіх форм БЕ найбільш важливим лікуванням, як правило, є симптоматичне: оральний прийом антигістамінних засобів, анальгетиків, місцевий догляд за шкірою і заспокійливі рідини для полоскання рота (наприклад, ротові полоскання і ванночки теплим фізіологічним розчином, або розчином димедролу, ксилокаїну і т.п.). Можливе застосування ГКС. Для більш серйозних випадків: ретельний догляд за раневими поверхнями і використання розчинів Бурова або Домеборо.

Якщо можливо, необхідно встановити причини БЕ. Підозрювані ЛЗ повинні бути виведені, як тільки можливо. Перелік підозрюваних ЛЗ включає всі ліки, прийом яких розпочато протягом попередніх 2 місяців. Слід скасувати всі непотрібні ліки. Дослідження показали, що швидке усунення причинних препаратів дозволяє знизити смертність приблизно на 30% на день.

Інфекції слід лікувати відповідним чином після культуральних та/або серологічних дослідження. Використання рідких антисептиків, таких як 0,05% розчин хлоргексидину, при купанні допомагає запобігти суперінфекції. Місцеве лікування, в тому числі генітальне, може забезпечуватися марлевими пов'язками або гідроколлоїдними розчинами.

Місцеве підтримуюче лікування при залученні очей має важливе значення і включає в себе місцеві лубриканти для сухих очей, зволоження кон'юнктиви склепінь і видалення свіжих спайок.

Супресія ВПГ може запобігти ВПГ-асоційованій БЕ, але протівірусне лікування, яке розпочинають після початку БЕ не має ніякого впливу на перебіг хвороби.

Допомога на догоспітальному етапі і невідкладна допомога. У важких випадках на догоспітальному етапі, як правило, необхідне лікування респіраторних ускладнень і інтенсивна корекція дисбалансу рідини, таким же чином, як при термічних опіках.

У легких випадках БЕ вимагає тільки симптоматичного лікування у відділеннях невідкладної допомоги, і може включати анальгетики або НППЗ; холодні компреси з сольовим розчином або розчином Бурова; місцеві ГКС; і заспокійливі ротові методи лікування, такі як полоскання фізіологічним розчином, в'язкий лідокаїн і еліксир димедролу.

Інтенсивний моніторинг і замісна терапія рідинами і електролітами мають першорядне значення.

Забезпечують підтримуючий респіраторний догляд, санацію та постуральний дренаж, по мірі необхідності. Використовують анальгетики при необхідності контролювати біль, яка може бути важкою. Застосовують емпіричні антибіотики при появі клінічних ознаках вторинної інфекції. Більшість фахівців виступають проти рутинного використання антибіотиків з профілактичною метою.

Уникають застосування системних ГКС у випадках малої БЕ. У тяжких випадках цей підхід є суперечливим, оскільки ГКС не поліпшують прогноз та можуть збільшувати ризик ускладнень.

Госпіталізація. Велика БЕ вимагає госпіталізація для лікування ускладнень і наслідків (наприклад, серйозні ураженні слизових оболонок з порушенням орального прийому, зневоднення, або вторинна інфекція) і для підтримання рідинного і електролітного балансу. У найбільш важких випадках допомогу забезпечують в реанімації чи опікових відділеннях.

Хірургічний догляд в опіковому відділенні може забезпечити найбільшу ймовірність виживання. Області оголеної шкіри ведуть як термічні опіки, хоча видалення клаптів епідермісу з ран краще уникати доки ураження прогресує. Оголені ділянки зрошують 1–2 рази на день фізіологічним розчином або розчином Бурова й покривають неадгезивними перев'язочним матеріалом.

Лікування пацієнтів при ВПГ- або *M.pneumoniae*- пов'язаній БЕ. Може знадобитися внутрішньовенне застосування антибіотиків для лікування вторинних інфекцій. Пацієнта ізолюють для зменшення ризику інфекцій.

Негайно відмінюють всі потенційно причинні ЛЗ. Процес загоєння зазвичай триває близько 2 тижнів, протягом яких відповідний догляд за шкірою має важливе значення. Використовують асептичні обробки і уникають адгезивних матеріалів. Для очищення шкіри застосовують підігріті 0,5% розчину нітрату срібла або 0,05% розчину хлоргексидину. Уникають застосування сульфадіазину срібла через його здатність бути причетним до алергій.

Після стабілізації пацієнта і початку епітелізації, його доцільно перевести у хірургічне відділення. Епітелізація зазвичай триває 10–14 днів, що складає приблизну тривалість госпіталізації пацієнтів без гострих ускладнень.

Після гострого періоду, ускладнення з боку слизових оболонок можуть потребувати хірургічного втручання.

Відновлення втраченої рідини та харчова підтримка. Особливості стану пацієнта при ССД/ГЕН роблять харчову підтримку критичним підходом у лікуванні. Можуть бути необхідними рідка дієта і внутрівенна рідинна терапія. Рідина і електроліти втрачаються внаслідок зруйнованого бар'єру шкіри, а поширені болісні виразкування СОПР утруднюють харчування. У таких випадках, вводять м'яку, гнучку трубку в шлунок або тонкий кишечник для харчування, і забезпечують відповідне годування. *Обробка рота* антацидами може бути корисна при обмеженому виразкуванні СОПР.

Профузна діарея може бути наслідком залучення у патологічний процес ШКТ, що робить пероральне або ентеральне годування недоцільним. В таких випадках прибігають до парентерального харчування.

Необхідно зважати на підвищення енергетичних витрат хворим, наприклад, від підвищеної температури тіла, і проводити відповідне лікування: баланс азоту та інших параметрів харчування можуть бути використані для оцінки потреби в харчуванні і ефективності лікувального харчування.

Відновлення рідини і електролітів має складати 66–75% від норми при лікуванні опіків тієї ж площі. Використовують підігріті рідини, які вводять через периферичний внутрішньовенний катетер на ділянці, віддаленій від ураженої шкіри.

Уникають катетеризації центральних вен, по можливості, для зниження ризику інфекцій. Всі катетери замінюють через регулярні проміжки часу. Відстежують адекватність інфузійної терапії за допомогою катетеризації сечового міхура. Мінімальна кількість сечі для дорослих становить 0,5 мл/кг/год; для дітей – 1 мл/кг/год.

Легенева підтримка. У пацієнтів із залученням трахеї та бронхів може розвинути гіпервентиляція і м'яка форма гіпоксемії. Ретельний моніторинг і активна легенева підтримка може призвести до раннього ви-

явлення та лікування дифузного інтерстиційного пневмоніту і тим самим запобігти розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Інші види підтримуючого догляду. Підтримують терморегуляцію пацієнта, зберігаючи температуру навколишнього середовища на 30–32 °С, застосовують нагрівальні лампи або ковдри з підігрівом, для інфузій використовують тільки підігріті розчини,

Для запобігання пролежнів рекомендується використання повітряних або гелевих матраців або спеціального ліжка. Використовують антациди, інгібітори протонної помпи, або гістамінові H₂-блокатори для запобігання виразкування.

Використовують підшкірне введення гепарину, для запобігання розвитку тромбозу глибоких вен.

Ускладнення. Більшість пацієнтів з БЕ, мають неускладнений перебіг, за винятком осіб з ослабленим імунітетом, і з вторинними бактеріальними інфекціями шкіри або слизових. Загоєння слизових оболонок звичайно відбувається повністю.

Рідко розвиваються рубці і стриктури стравоходу, уретри, піхви і анального проходу. Однак, серйозне ураження слизових може супроводжуватися утрудненим прийомом їжі та рідин, що може призвести до зневоднення; ерозування вагінальної слизової і уретри можуть призвести до затримки сечі і фімозу. Гематокольпос може бути наслідком генітальних уражень в підлітковому віці. Серйозні рубці сечостатевої системи можуть призвести до вагінального і уретрального стенозу.

Важкі ускладнення з боку очей (20%), такі як гнійний кон'юнктивіт, передній увеїт, панoftальміт, рубці кон'юнктиви, симблефарон, може призвести до стійкої сліпоти. Інші ускладнення з боку очей включають: вторинну слъозотечу внаслідок непрохідності слізних протоків, подібну до синдрому Шегрену сухість очей, кератит, проростання судин у периферичну рогівку, дефіцит муцину в слъозі; загортання вій, рубцювання рогівки, коренальну і кон'юнктивальну неоваскуляризацію, проліферацію епітелію з плоскоклітинною метаплазією, світлофобію, печіння очей, порушення зору.

Інші ускладнення включають: вигляд шкіри з гіпопигментацією її ділянок і гіпертрофічними рубцями; пневмонію/гострий респіраторний дистрес-синдром; зневоднення та порушення балансу електролітів; можливі шлунково-кишкові геморагії, нефрит і ниркова недостатність.

Консультації. Обмежені форми БЕ можливо лікувати/вести амбулаторно; цей стан, однак, вимагає серйозного диференціювання з ССД і ТЕН, при яких необхідна рання госпіталізація пацієнта. Можуть знадобитися консультації наступних спеціалістів.

Дерматолог: для діагностики, менеджменту і проведення шкірної біопсії, якщо є покази. Лікар-інтерніст або педіатр: для оцінки різних механізмів розладів і загальних наслідків.

Офтальмолог: для ранньої консультації щодо залучення та менеджменту очей, для щоденного обстеження на предмет залучення очей; за необхідності руйнування синехій досягають шляхом введення зволожуючих або антибіотичних очних крапель.

Хірург: для догляду за тяжкохворими пацієнтами з відкритими ранами.

Інфекціоніст: для оцінки інтеркуррентних інфекцій та рекомендацій по їх лікуванню.

Терапевт (або пульмонолог): для оцінки ураження дихальних шляхів.

Психологи, психіатри, або соціальні працівники можуть бути корисними.

Попередження/профілактика. Уникнення застосування причинних ЛЗ. Екзематозні або спонгіозні реакції на ЛЗ, як правило, мають сприятливий прогноз і минають без значних наслідків.

ГГЕП має сприятливий прогноз і розрішується без ускладнень, як тільки усунутий причинний ЛЗ.

Бульозні генералізовані ФМУ мають сприятливий прогноз.

БЕ найчастіше має хороший прогноз, але ССД і ТЕН можуть призвести до летального наслідку, в залежності від ступеня залучення шкіри та віку пацієнта.

Пемфігус характеризується смерністю близько 10%. Однак ЛЗ-індукований, пемфігус зазвичай минає разом з усуненням причинного ЛЗ. У деяких пацієнтів ураження можуть прогресувати. У цих випадках ЛЗ, вірогідно, слугують швидше триггерами ніж причиною у пацієнтів, у яких пухирчатка вже розвинулася.

ЛЗ-індукований пемфігоїд має сприятливий прогноз після припинення прийому препарату. Проте, в рідких випадках ураження персистують. Рубцюючий пемфігоїд, у порівнянні з ідіопатичним бульозний пемфігоїдом, показує невелику тенденцію до ремісії. У важких випадках рубцевий пемфігоїд очей призводить до рубців і сліпоти на обидва ока.

ЛЗ-індукований ЛАД має позитивний прогноз.

ЛЗ-індукована порфірія кутанеа тарда має позитивний прогноз.

Контрольні запитання до розділу

1. Лікарські засоби, які можуть викликати екзематозні ураження без попередньої контактної сенсibiliзації.

А. Латекс, деякі харчові алергени

- Б. Будь-які лікарські засоби при наявності у хворого бронхіальної астми, та/або atopічного дерматиту.
 - В. Карбамазепін, золото, гризеофульвін, фенітоїн, піроксикам, тіазидні діуретики і вітамін К.
 - Г. Диклофенак, соматостатин, літій, фенітоїн, каптоприл, аміодарон, цефамандол, амоксицилін і ампіцилін-сульбактам.
2. Які лікарські засоби з перерахованих, як вважають, можуть найчастіше викликати БЕ, ССД/ТЕН?
- А. Антибіотики (сульфаніламід, пеніциліни, цефалоспорины, хлорамфенікол, кліндаміцин, стрептоміцин, тетрациклін, кларитроміцин, ципрофлоксацин), НППЗ (ібупрофен, аспірин, кетотифен, напроксен, піроксикам, суліндак, інгібітори ЦОГ-2), гіпотензивні, протисудомні (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн), аллопуринол.
 - Б. Аспірин, барбітурати, ко-тримаксазол, фенолфталеїн, фепразон, сульфаниламід та тетрациклін.
 - В. Ванкоміцин.
 - Г. Амоксицилін, ампіцилін, каптоприл, цефалоспорины, пеніциламін, пеніцилін, піритинол і рифампіцин.
3. Відомі медикаменти, які можуть викликати пухирчаки:
- А. Тіолова група препаратів.
 - Б. Амоксицилін, ампіцилін, каптоприл, цефалоспорины, пеніциламін, пеніцилін, піритинол і рифампіцин.
 - В. Сіркомісні препарати, фуросемід; амоксицилін, ампіцилін, фенацетин, пеніцилін, пеніциламін, бета-блокатори.
 - Г. Карбамазепін, золото, гризеофульвін, фенітоїн, піроксикам, тіазидні діуретики і вітамін К.
4. Пізню шкірну порфірію можуть викликати:
- А. Барбітурати, естрогени, гризеофульвін, рифампіцин, сульфонаміди.
 - Б. Фуросемід, мелоксикам, налідиксова кислота, напроксен, оксапрозін, тетрациклін і вориконазол.
 - В. Тіолова група препаратів.
 - Г. Будь-які лікарські засоби при наявності у хворого бронхіальної астми, та/або atopічного дерматиту.
5. Найбільш поширені причинні лікарські засоби, які можуть викликати фіксовані медикаментозні ураження:
- А. Аспірин, барбітурати, ко-тримоксазол, фенолфталеїн, фепразон, сульфаниламід та тетрациклін.
 - Б. Генералізовані ФМУ: амінофеназон, антипірин, барбітурати, ко-тримоксазол, діазепам, мефенамінова кислота, парацетамол, феназони, фенілбутазон, піроксикам, сульфадіазин і сульфатіазол.

- В. Аспірин може викликати ФМУ на тулубі і кінцівках, тетрациклін – на геніталіях, фенілбутазон – на губах.
- Г. Практолол, ехотіофат, D-пеніциламін, клонідин, місцевий пілокарпін, місцевий демекаріум, індометацин, сульфадоксин.
6. Вкажіть з перелічених лікарські засоби, які найбільш часто пов'язані з виникненням гострого генералізованого екзематозного пустульозу.
- А. Антибіотики, особливо бета-лактами, макроліди і ко-тримоксазол.
- Б. Карбамазепін, гідроксихлорохін, кліндаміцин, тиклопідин, тербінафін, високі дози хіміотерапії, піколінат хрому, хлорамфенікол, сульфапіридин, метронідазол, інгібітори протеаз, прогестерон, ртуть, ністатин, амоксапін, парацетамол, хлорохін і прогуаніл, ніфуроказид, лансопразол, міноциклін, ін'єкції дексаметазону, аспірин, доксициклін, фуросемід і буфенін.
- В. Практолол, ехотіофат, D-пеніциламін, клонідин, місцевий пілокарпін, місцевий демекаріум, індометацин, сульфадоксин.
- Г. Ванкоміцин.
- Вірні відповіді. 1-В. 2-А. 3-А,Б,В. 4-А,Б. 5-А,Б,В. 6-А.*

ЗАКЛЮЧЕННЯ

В навчальному посібнику подана інформація, що базується на принципах доказової медицини. Наведені тлумачення деяких термінів, які зазвичай не є загальновикористовані 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 медикаментозної алергії та моніторингу прийому препаратів (додаток 4), яка застосовується в США та адаптована для умов України. Основна мета використання анкети – виявити медикаментозну реакцію гіперчутливості та фактори, що її провокують або виступають обтяжуючими.

Мультидисциплінарний підхід до медикаментозних реакцій гіперчутливості 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.

Додатки

Додаток 1
до навчального посібника
“Медикаментозна гіперчутливість в стоматології”

**Відомі клінічні прояви гіперчутливості до переважно
стоматологічних лікарських засобів та матеріалів**

Лікарський засіб	Описана клінічна картина РГЧ
1	2
Латекс. Тіурамова суміш	Гіперчутливість негайного і уповільненого типів (ГНТ, ГУТ): контактний дерматит, астма, набряк Квінке, кропив'янка. Міститься у гумових латексних рукавичках, кофердамі, зав'язках на захисних масках, полірувальних системах, тощо
Камфора	Подразнення чутливої шкіри та сенсibiлізація з розвитком алергічного контактного дерматиту; фотодерматит
4-Метилбензилиден камфора	Алергічний контактний дерматит, фотодерматит. Використовується як УФ-фільтр (креми, лосьйонах, губна помада, масла для засмаги)
Евгенол	ГНТ імуноопосередкована: контактна кропив'янка. ГУТ: хронічна кропив'янка, алергічний контактний дерматит (внаслідок прямого зв'язування з протеїнами)
Кориця	ГНТ імуноопосередкована: ангіоедема обличчя. ГУТ: контактний плазмоклітинний гінгівіт, контактний стоматит
Йод-місні ЛЗ: калія йодид, йодоформ, йодинол, розчин Люголя, йод-місні рентгеноконтрастні засоби	ГНТ імуно- та неімуноопосередковані: шкірний висип, ангіоневротичний набряк, риніт, кон'юнктивіт, бронхіт, «йодна лихоманка». ГУТ: алергічний дерматит, шкірні висипи, фотодерматит, артрит, еозінофілія, лімфоаденопатія, бронхіт. Перехресна реактивність з іншими йод-місними препаратами. Не менше 50% РГЧ до контрастів - імуноопосередковані
Формалін (40% водний розчин формальдегіду)	ГНТ ІgЕ-опосередкована. ГУТ: професійний контактний дерматит. Канцероген.
Хлоргексидин	РГЧ від помірного контактного дерматиту, спричиненого подразненням, до по життєвої анафілаксії. ГНТ: анафілаксія ГУТ: алергічний контактний дерматит, алергічний контактний стоматит

Продовж. Додатку 1

Хлорфіліпт	ГУТ: контактний стоматит від катарального до виразкового. Диференціюють з неімуноопосередкованим подразненням СОПР, тобто з хімічним стоматитом
Прополіс	ГНТ імуноопосередковані: анафілаксія, уртикарія, ангіоневротичний набряк. ГУТ: неалергічне подразнення, контактний дерматит, та алергічний контактний дерматит і стоматит
Гепарин	ГНТ неімунні та алергічні: кропив'янка, бронхоспазм, колапс; еритема, свербіж, дерматит
Ментол	ГУТ: подразнення чутливої шкіри, слизових та сенсibiliзація з розвитком алергічного контактного дерматиту
Бензокаїн (анестезин)	ГУТ: сенсibiliзація з розвитком алергічного контактного дерматиту, стоматиту
Аскорбінова кислота	РГЧ неімунного типу: шкірні висипи
Вітамін В1, В6, В12	Негайні ІgЕ-реакції включаючи анафілаксію
Нікотинова кислота	ГНТ неімунні за рахунок гістамінліберації: ангіоневротичний набряк та ін.
2,2-біс(4-(2-гідрокси-3-метакрилоксипрокси фенил)пропан, БІС-ГМА	ГУТ імуноопосередковані: контактні дерматит, стоматит, проявляються на біс-ГМА, біс-ГА, ГМА та біс-ЕМА часто разом з контактною алергією на ДГЕБА (епоксидну смолу). Аплікаційні тести перехресно позитивні з ДГЕБА
2,2-біс(4-метакрилокси)фенил пропан, БІС-МА	ГУТ: алергічний контактний дерматит. Містяться у чорнилах для принтеру, клеї
Епоксидна смола або дігліцидиловий ефір бісфенолу А, ДГЕБА	ГУТ: поширеність контактної алергії до епоксидної смоли 1% у різних країнах. Аплікаційні тести перехресні з біс-ГМА, біс-ГА, ГМА та біс-ЕМА. Міститься в композитах, пластмасах, анаеробних силантах, клеях
2,2-біс(4-(2-гідрокси-3-акрилоксипрокси) фенил)пропан, біс-ГА	ГУТ: контактний дерматит. Міститься в композитах, чорнилах для принтера
Уретан диметакрилат, УЕДМА	ГУТ: контактний дерматит, стоматит. Міститься у складі адгезивних систем і композитів
Триетиленгліколь диметакрилат, ТРЕГ-ДМА	ГУТ імуна та неімуноопосередкована гіперчутливість при контакті. Міститься в адгезивах, композитах

Інші акрилати: Етиленгліколь диметакрилат; ЕГДМА 1,6-гександіол диметакрилат, ГДДА; 1,4-бутандіол диметакрилат, БУДМА; 2-гідрокси етил метакрилат, 2-ГЕМА	ГУТ: професійні випадки алергічної реакції у манікюрниць, проявляється бульозними ураженнями шкіри на руках і екземою рук і вух. Позитивний перехрестний петч-тест на 2-гідроксиетил метакрилат, 2-гідроксипропил метакрилат, ТРЕГДМА, 1,6-ГДДА, 2-гідроксиетил акрилат та ТРЕГДА. Містяться у матеріалах для штучних нігтів, стоматологічних композитних, можуть виступати промисловими алергенами. Проникають крізь звичайні латексні рукавички
Акрил мономер	ГУТ: контактний дерматит, стоматит імунно- та неімунноопосередкований. Міститься в стоматологічних пластмасах
Поліметакрилатна кислота	ГУТ: контактний дерматит, стоматит. Міститься в адгезивах, матеріалах для штучних нігтів
Глутаральдегід	ГУТ: алергічний дерматит, алергічні захворювання органів дихання. Професійний алерген. Сильний подразник шкіри і очей. У складі адгезивів; дезінфектантів
Бутилат гідрокситолуену (БГТ)	ГНТ неімунні. Гістамінлібератор. Сприяє розвитку алергічного риніту, астми. ГУТ. Консервант. У складі світлозатверджованого герметика на основі компомера
Фторид натрію	Сприяє розвитку алергічних реакцій, володіє прямою токсичністю, канцерогенна речовина
Лаурил сульфат натрію (содіум лаурил сульфат, СЛС, лауретсульфат, лорет сульфат натрію, діоксани)	ГУТ імунного типу. Порушує бар'єр слизових, спричиняє неімунноопосередковані стоматити, виразкування. Викликає пересушування СОПР, що підвищує чутливість до алергенів і харчових кислот; сильний абразив. Дешевий миючий засіб. Проникає крізь шкіру і слизові. Накопичується у внутрішніх органах: печінці, нирках, серці, головному мозку; може викликати катаракту очей, а в дітей – недорозвиток очей. Входить до складу зубних паст, засобів гігієни, косметики. У промисловості - миття автомобілів, підлоги в гаражах і т.п.
Титан (титану (IV) діоксид, титанові білила, харчовий барвник Е171, TiO ₂ ; титану хлорид)	Інгаляційний шлях потрапляння може сприяти розвитку астми; експозиція через кишечник – хворобі Крона; підозрюється як канцероген. Описана фототоксичність. ГУТ імунні та неімунні. Може викликати подразнення шкіри, очей, легень.

Продовж. Додатку 1

Титан (титану (IV) діоксид, титанові білила, харчовий барвник E171, TiO_2 ; титану хлорид) <i>(продовж.)</i>	Міститься у косметиці, зубних пастах, їжі, особливо кондитерці та жуйках. У якості антимікробних додатків, каталізаторів для очищення води, повітря, у ЛЗ. Значення титану як причини РГЧ у пацієнтів з титановими дентальними імплантатами залишається невизначеною, але не виключається як причина невдачі імплантацій
Кобальт (кобальту хлорид)	ГУТ: контактний дерматит. Міститься в деяких медикаментах, виробках, що вкриті металом, у косметичних засобах. Застосовують як барвник для чорнил, як індикатор вологості у гігрометрах; при нанесенні покриття електрогальванічним способом; як барвник для скла і порцеляни; харчова домішка – стабілізатор пивної піни
Нікель (нікелю сульфат)	ГУТ: контактний дерматит. У складі дентальних сплавів
Хром (хрому хлорид, дихромат калію)	ГУТ: контактний дерматит. У складі дентальних сплавів, припоїв. У промисловості застосовують як барвник при обробці шкіри, деревин; у піротехніці, для знебарвлення пальмової олії й воску
Золото	ГУТ. У складі дентальних сплавів, ювелірних виробів
Платина (хлористоводнева)	РГЧ на солі платини потенційно летальні НМР при хемотерапії. Не виключений зв'язок з астмаю та ХОЗЛ
Паладій	ГУТ: алергічні захворювання. Міститься у дентальних сплавах та ювелірних виробках
Цинку хлорид	ГУТ: алергічний дерматит. У складі дентальних сплавів
Марганцю хлорид	ГНТ і ГУТ: професійна астма, контактний стоматит
Оксид цинку	ГУТ імуноопосередковані: свербіж і подразнення шкіри, очей, СОПР. У складі дентальних сплавів та стоматологічних паст. Косметика: засоби для зняття макіяжу, для захисту від УФ-променів
Ртуть	ГУТ імуноопосередкована: ліхенізація, контактна енантема СОПР. У складі деяких антисептиків, вакцин, пломб
Вісмут (солі)	ГУТ: контактний дерматит. У складі МТА

Перехресні властивості препаратів

Перехресні алергічні реакції між лікарськими засобами, які мають загальні антигенні детермінанти – одна з складних проблем у клініці. В молекулі медикаментозного препарату роль антигенної детермінанти, т.е. такої ділянки, в якій іде утворення антитіла, виконує як правило, лише 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 лікарські засоби, 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 створюються при біотрансформації препаратів.

I. Група Пеніциліна

1. Пеніцилін

- природні – бензилпеніцилін;
- полусинтетичні – ампіцилін, амоксицилін, корбеницилін, оксацилін та інші;

Полусинтетичні пеніциліни входять в склад ряду комплексних препаратів (амоксиклов, ампіокс, аугментин та інші).

2. Дюрантні пеніциліни:

- бензатин-бензилпеніцилін, біцилін

3. Карбапенеми

- меропенем

4. Тіенаміцини

- іміпенем

5. Цефалоспоріни

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 хворим з алергією на інші бета-лактамні антибіотики.

II. Група Тетрацикліна

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 хлорамфеникола (левоміцетин, синтоміцин)

IV. Група аміноглікозидов

При лікуванні препаратами цієї групи описані такі побічні ефекти, як ототоксичність, нефротоксичність. Імунологічно опосередовані реакції зустрічаються доволі рідко, проявляються різними екзантемами, медикаментозною лихоманкою. Описані анафілактичні реакції, які рідко виникають при застосуванні тобраміцина і стрептоміцина.

Існують перехресні алергічні властивості між стрептоміцином та іншими представниками групи аміноглікозидів.

V. Група макролідів

VI. Група линкоміцина

Кліндаміцин

VII. Група фторхинолонів і хінолани

VIII. Сульфаніламід

Алергічні реакції на сульфаніламід зустрічаються доволі часто у 4–6% хворих, у хворих на СНІД до 50–60%.

Бензолсульфамідна група

$\text{H}_2\text{NO}_2\text{S}$

1. Сульфаніламід
2. Сульпірид
3. Похідні сульфанілмочевини:
 - цукровознижуючі;
 - сульфакарбамід;
 - торасемід

4. Діуретики, які містять сульфамідну групу, зв'язану с кільцем бензола.

5. Тіазінові діуретики

6. Інгібітори карбоангідази.

7. Соталол

Перехресні властивості має група препаратів, які відносяться до ароматичних амінів з аміногрупою в параположенні.

До цієї групи, крім сульфаниламідов, відносяться похідні параамінобензойної та парааміносалицилової кислоти.

Таким чином, при алергії на сульфаніламід не можна використовувати місцеві анестетики, які відносяться до похідних параамінобензойної кислоти (прокаїн, диксин, тетракаїн, хлоропрокаїн, бензокаїн, бутиламинобензоат, бутакаїн, пропаракаїн, беноксинет) і парааміносалицилової кислоти.

Місцеві анестетики

Більшість побічних ефектів при використанні місцевих анестетиків пов'язано з вегетативними розладами.

ІХ. Протизапальні засоби.

Основні протизапальні нестероїдні медикаментозні препарати

Карбоксильні кислоти:

- Ацетилсаліцилова кислота
- Сальсалат (дисальцид)
- Дифлунісал (долобід)
- Холін-магнезіум трисаліцилат (трилісат)
- Бенорилат

Похідні пропіонової кислоти:

- Ібупрофен
- Напроксен (напросин, анапрокс)
- Фенопрофен (налфон)
- Кетопрофен (орудис, орувейл)
- Флурбіпрофен (ансайд)
- Оксапрозін (дайпро)
- Тіапрофенова кислота (сургам)

Похідні оцетної кислоти, індоли

- Індометацин (індацин)
- Толметин (толектин)
- Суліндак (клинорил)
- Диклофенак (вольгарен, катафлам)
- Диклофенак+мізопростол (артротек)
- Етодолак (лодин)
- Кеторолак

Похідні антранилової кислоти, фенамати

- Меклофенамат (мекломен)
- Мефенамова кислота (понстел)
- Флюфенамова кислота
- Ніфлюмінова кислота

Похідні піразолону

- Бутадіон (фенілбутазон, бугазолідин)

Оксиками

- Піроксикам (фелдене)
- Мелоксикам (мовалис)
- Теноксикам
- Лорноксикам (ксефокам)

Нафтилканони

- Набуметон (релафен)

Коксиви (селективні інгібітори ЦОГ-2)

- Рофекоксиб
- Целекоксиб (Целебрекс)
- Лумиракоксиб
- Парекоксиб (Династат)

Істинні перехресні алергічні реакції звичайно розвиваються в середині груп (похідних піразолону і піразолідіна) та рідко між ними, однак, псевдоалергічні реакції виникають часто.

Ацетилсаліцилова кислота має загальні властивості з тартразином, який є харчовим барвником жовтого кольору.

X. Рентгеноконтрастні засоби

Рентгеноконтрастні діагностичні засоби

Засоби для магнітної резонансної томографії головного та спинного мозку

- Гадодіамід (омніскан)
- Гадопентетова кислота (магневист)

Засоби для внутрішньосудинного та внутрішньопорожнинного введення

Йодні препарати

- Мономірні (гопак, ренографін, урографін, верографін);
- Тріомбраз, ізопак, йодамід, амідотризоат, тразограф;
- Димірні (адипіодам, білігност, холеграфін, білевистан, біліграм)

Нейодні препарати

- Мономірні (йогексол, омніпак, ніопам, оптирей)
- Димірні (йопромід, ультравист, йодиксанол, вазипак)

Йод має перехрести:

1. Йод та неорганічні йодиди (йодистий калій, йодистий натрій, спиртовий розчин йода, р-н Люголя)

2. РКЗ, що містять йод, для внутрішньосудинного введення;

3. РКЗ, що містять йод, для перорального застосування;

4. Засоби для проведення бронхографії, сальпингографії, мієлографії та інш.;

5. Засоби для лікування хвороб щитовидної залози;

6. Антисептичні засоби (йодоформ, йодинол, йодонат, йодовидон);

7. Йод входить до складу препаратів:

- альвагіл
- аміодарон
- бетадін
- віта-йодурол
- дермозолон (мазь)
- ідоксуридин

- інадрокс (в прикладений розчинник входить NaI)
- комплан
- локакортен-віофарм (мазь, крем)
- солутан, фарматавіт, хінофом, ентероседив

При справжній алергії до йоду протипоказано використання як йодних так і нейодних низькоосмолярних рентгеноконтрастів.

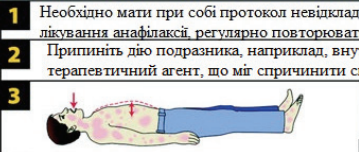











В нинішній час обговорюється відсутність перехресних алергічних реакцій між лікарськими засобами, які містять вільний та зв'язаний йод.

XI. Еуфілін та супрастин

XII. Дипразин та амінорин

Додаток 3
до навчального посібника
“Медикаментозна гіперчутливість в стоматології”

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
4		Швидко і одночасно здійснити кроки 4, 5 і 6
5		Зверніться за допомогою до служби невідкладної допомоги
6		Ввести епінефрин (адреналін) 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
7		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
8		За наявності показань, ввести додаткову високу концентрацію кисню (6-8 л/хв) через маску або ротоглотку
9		Встановити внутрішньовенний доступ, використовуючи голки або катетери з широкими канюлями (14-16 калібр). За наявності показань, швидко ввести 1-2 л сольового розчину 0,9% (ізотонічного); наприклад, 5-10 мл/кг протягом перших 5-10 хв для дорослого; 10 мл/кг для дитини
10		За наявності показань у будь-який час, провести серцево-легеневу реанімацію із закритим масажем серця
		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 ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ 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 по рецепту, 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, пишіть 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 тел.: _____
Адрес 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"/>	Аспірин і саліцилати (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, сульфасадазін, саліцилат натрія)
<input type="radio"/>	Кодеїн (наприклад, Тайленол)
<input type="radio"/>	Еритроміцин, Біаксин, Цитримакс
<input type="radio"/>	Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби (НПІЗ) (наприклад: Ібупрофен, Диклофенак, Індометацин, Піроксикам, Мелоксикам, Мефенамінова кислота)
<input type="radio"/>	Пеніциліни / цефалоспорини (наприклад: Амоксил, Амоксицилін, Ампіцилін, Пеніцилін, Цефазолін, Цефтриаксон, Цефалексин)

<input type="checkbox"/>	Сульфаніламідні препарати (наприклад: Бісептол, Бактрим, Триметоприм, Сульфаметоксазол)
<input type="checkbox"/>	Антибіотики тетрациклінового ряду
Якщо у Вас є алергія на ліки, які не перераховані вище, напишіть назву цього препарату друкованими літерами у вільній секції нижче. Приклад: Морфін	
Інші:	
Інші:	

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="checkbox"/>	Алергія, сінна лихоманка (алергічний риніт)	<input type="checkbox"/>	Серцева недостатність (ХСН)
<input type="checkbox"/>	Артрит	<input type="checkbox"/>	Гемофілія і стани, подібні до гемофілії
<input type="checkbox"/>	Астма	<input type="checkbox"/>	Високий кров'яний тиск (гіпертонія)
<input type="checkbox"/>	Проблеми з контролюванням сечового міхура (нетримання сечі)	<input type="checkbox"/>	Високий рівень цукру в крові (діабет)
<input type="checkbox"/>	Крихкі кістки (остеопороз)	<input type="checkbox"/>	Високий рівень холестерину (гіперхолестеринемія)
<input type="checkbox"/>	Біль у грудях (стенокардія)	<input type="checkbox"/>	Запальні захворювання кишечника
<input type="checkbox"/>	Хвороба Крона	<input type="checkbox"/>	Мігрені
<input type="checkbox"/>	Депресія	<input type="checkbox"/>	Підвищена активність щитовидної залози (гіпертиреоз)
<input type="checkbox"/>	Емфізема легенів (ХОЗЛ, хронічний бронхіт)	<input type="checkbox"/>	Пептична виразка, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки
<input type="checkbox"/>	Збільшена простата (доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ДГПЗ)	<input type="checkbox"/>	Недостатня циркуляція крові в нижні кінцівках (периферійне захворювання судин)
<input type="checkbox"/>	Шлунковий рефлюкс, печія, або езофагіт (ГЕРХ)	<input type="checkbox"/>	Судоми (епілепія)

<input type="checkbox"/>	Глаукома	<input type="checkbox"/>	Інсульт (минуше ішемічне порушення)
<input type="checkbox"/>	Серцевий напад (інфаркт міокарда)	<input type="checkbox"/>	Знажена активність щитовидної залози (гіпотиреоз)
Якщо у Вас виявлено медичні стани, які не перераховані вище, напишіть назву цього стану друкованими літерами у вільній секції нижче. Приклад: рак молочної залози			
Інші:			
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="checkbox"/>	Адвіл / Ібупрофен	<input type="checkbox"/>	Омез/ Омепразол
<input type="checkbox"/>	Aleve / Напроксен	<input type="checkbox"/>	Sominex, Нітол / Дифенгідрамін
<input type="checkbox"/>	Аспекард, Кардіомагніл/ Аспірин	<input type="checkbox"/>	Tagamet / Циметидин
<input type="checkbox"/>	Бенадріл / Димедрол	<input type="checkbox"/>	Парацетамол / Ацетамінофен
<input type="checkbox"/>	Orudis KT / Кетопрофен	<input type="checkbox"/>	Зантак / Ранітидин
<input type="checkbox"/>	Квамател/ Фамотидин	<input type="checkbox"/>	
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**

Ви заповнили анкету з обох сторін?

Дуже дякуємо.

Додаток 5
до навчального посібника
“Медикаментозна гіперчутливість в стоматології”

Показання для направлення пацієнта до алерголога [5]

- 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 основи і потребують введення цих речовин.
- Пацієнти, які мають в анамнезі побічні реакції на НППЗ, і потребують використання аспірину або інших нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів.
- 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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S.G. Johansson, J.O. Hourihane, J. Bousquet [et al.] // *Allergy*. – 2001. – Vol. 56, N 9. – P. 813–824.
2. Becker D.E. Drug Allergies and Implications for Dental Practice / D.E. Becker // *Anesth Prog*. – 2013. – Vol. 60, N 4. – P. 188–197.
3. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema / R.J. Powell, G.L. Du Toit, N. Siddique [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2007. – Vol. 37. – P.631–650.
4. BSACI guidelines for the management of drug allergy / [R. Mirakian, P.W. Ewan, S.R. Durham [et al.]; BSACI // *Clin Exp Allergy*. – 2009. – Vol. 39, N 1. – P.43–61.
5. Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist-immunologist can help / [American Academy of Allergy, Asthma & Immunology] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – Vol. 117 (Suppl. 2). – P. S495–523.
6. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season / I.J. Skypala, M.A. Calderon, A.R. Leeds [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2011. – Vol. 41. – P. 1001–1011.
7. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction / D. Messaad, H. Sahla, S. Benahmed [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2004. – Vol. 140. – P. 1001–1006.
8. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations / W. Aberer, A. Bircher, A. Romano [et al.]; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity // *Allergy*. – 2003. – Vol. 58. – P. 854–863.
9. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity / E. Nizankowska-Mogilnicka, G. Bochenek, L. Mastalerz [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 1111–1118.
10. Edwards I.R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management / I.R. Edwards, J.K. Aronson // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1255–1259.
11. Gell P.G.H. Clinical aspects of immunology / P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs. – [3rd Edn.]. – Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
12. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel / J.A. Boyce, A. Assa'ad, A.W. Burks [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 126. – P. S1–58.
13. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA

- and GA2LEN/HANNA / M.L. Kowalski, J.S. Makowska, M. Blanca [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. – P. 818–829.
14. Kalmar J.R. Oral Manifestations of Drug Reactions [электронный ресурс]: medscape education / J.R. Kalmar, W.D. James. – 2014. – режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/1080772-overview>.
 15. Oxford Centre for evidence-based medicine. Levels of evidence and grades of 40 recommendation [электронный ресурс]. – 2013. – режим доступа: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
 16. Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions / W.J. Pichler // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol. 139. – P. 683–693.
 17. Posadas S.J. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts / S.J. Posadas, W.J. Pichler // *Clin Exp Allergy*. – 2007. – Vol. 37. – P. 989–999.
 18. Rawlins M.D. Mechanisms of adverse drug reactions / M.D. Rawlins, J.W. Thompson; In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. – Oxford: Oxford University Press, 1991. – P. 18–45.
 19. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium / H.A. Sampson, A. Munoz-Furlong, R.L. Campbell [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – Vol. 117. – P. 391–397.
 20. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review / S.S. Panesar, S. Javad, D. de Silva [et al.]; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68, N 11. – P. 1353–1361.
 21. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective / [Mockenhaupt M., Kelly J.P., Kaufman D., Stern R.S.] // *J Rheumatol*. – 2003. – Vol. 30. – P. 2234–2240.
 22. Turnbull J.L. The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances / J.L. Turnbull, H.N. Adams, D.A. Gorard // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 41, N 1. – P. 3–25.
 23. World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F.E. Simons, L.R. Arduso, M.B. Biló et al.] // *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 389–399.
 24. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base / E. Simons, L.R.F. Arduso, V. Dimov [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol*. – 2013. – Vol. 162. – P. 193–204.
 25. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary / F.E.R. Simons, L.R.F. Arduso, M.B. Biló [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 127. – P. 587–593.

Навчальне видання

**ШИНКЕВИЧ Вікторія Ігорівна
КАЙДАШЕВ Ігор Петрович**

МЕДИКАМЕНТОЗНА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ В СТОМАТОЛОГІЇ

Навчальний посібник

Коректура авторська
Комп'ютерне верстання Кулинич Є.А.

Підписано до друку 04.12.2015 р.
Формат паперу 60×84/16.
Папір офсетний. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 8,1. Тираж 300 пр. Зам. № 10506.

Видавець і виготовлювач ТОВ «АСМІ».
36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел./факс: (0532) 56-55-29.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК №4420 від 16.10.2012 р.

ISBN 978-966-182-380-7