

УДК 616-056+615

І. П. Кайдашев

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Сучасні міжнародні протоколи з ведення хворих на медикаментозну алергію

Ключові слова: медикаментозна алергія, алергічна реакція, гістамін, бета-лактами, скарифікаційні проби, інтрадермальні проби.

Реформування медичної галузі України з чітким відокремленням первинної медико-санітарної допомоги та спеціалізованої допомоги населенню зумовило необхідність перегляду низки діючих документів, що регламентують діяльність лікарів різних фахів. Таке розмежування потребує насамперед укріплення та вдосконалення первинної ланки, але це не повинне відволікати увагу від розвитку високоспеціалізованої допомоги. Більше того, досвід розвинутих країн Європи та США свідчить про можливість залучення додаткових ресурсів у спеціалізовану допомогу, переміщуючи рутинну клінічну роботу спеціалістів на фахівців загальної практики — сімейної медицини. При цьому не передбачається заміна первинною ланкою високоспеціалізованої допомоги, навпаки — звільнені ресурси спрямовуються на вдосконалення останньої.

Міжнародна практика доводить необхідність поетапного та комплексного підходу до побудови системи надання медичної допомоги як за окремими медичними галузями, так і за нозологіями з мультидисциплінарних позицій. Все це стосується як алергології взагалі, так і її окремих розділів зокрема.

Метою цієї роботи стало створення стратегії адаптації вітчизняної алергології до вимог сучасного реформування медичної галузі згідно з системою сучасних знань на прикладі окремого розділу — медикаментозної алергії.

В основу методологічного підходу роботи покладено позитивний практичний досвід співпраці Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ), Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI) та Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI) з регуляторними органами відповідних країн та співдружностей [1]. Наріжним каменем такої співпраці є залучення до створення, обговорення та впровадження регламентуючих документів фахових

товариств, які наразі виступають ініціатором чи партнером розробки таких документів. Зосереджуючи увагу на такому актуальному питанні, як медикаментозна алергія, слід зазначити, що надання допомоги регламентується національними настановами, керівництвами та протоколами, а також мультидисциплінарними документами, що розмежовують повноваження спеціалістів різних фахів — анестезіологів, алергологів, інтерністів тощо.

Особлива увага приділяється використанню доказової бази та обмеженню впливу особистих міркувань експертів щодо розробки нормативних документів.

Розглянемо алгоритм дій, запропонований при діагностуванні відстрочених алергічних реакцій на бета-лактами (рис. 1).

Як представлено на рисунку 1, діагностичний процес розпочинається у хворого, у якого є підозра на алергічну реакцію на цю групу препаратів в анамнезі. Початок дій спрямовано на з'ясування виду імунологічної гіперчутливості — негайна або відстрочена. Використовується набір шкірних тестів та провокаційних проб. Безперечно, такі тестування мають проводити кваліфіковані алергологи у спеціалізованих центрах, що мають досвід та всі засоби надання негайної допомоги та інтенсивної терапії. Результатом проведення протокольних заходів є встановлення причинного препарату, вибір альтернативного препарату або рекомендація уникати терапії з причинними бета-лактамами.

Важливим питанням є використання різних концентрацій антибіотиків для проведення скарифікаційних та внутрішньошкірних проб. Цілком зрозуміло, що різні антибіотики мають власні подразнюючі властивості, що залежать від концентрації. У зв'язку з цим на волонтерах мають бути визначені неподразнюючі концентрації антибіотиків. У таблиці 1 наведено неподразнюючі концентрації антибіотиків для інтрадермальних проб.

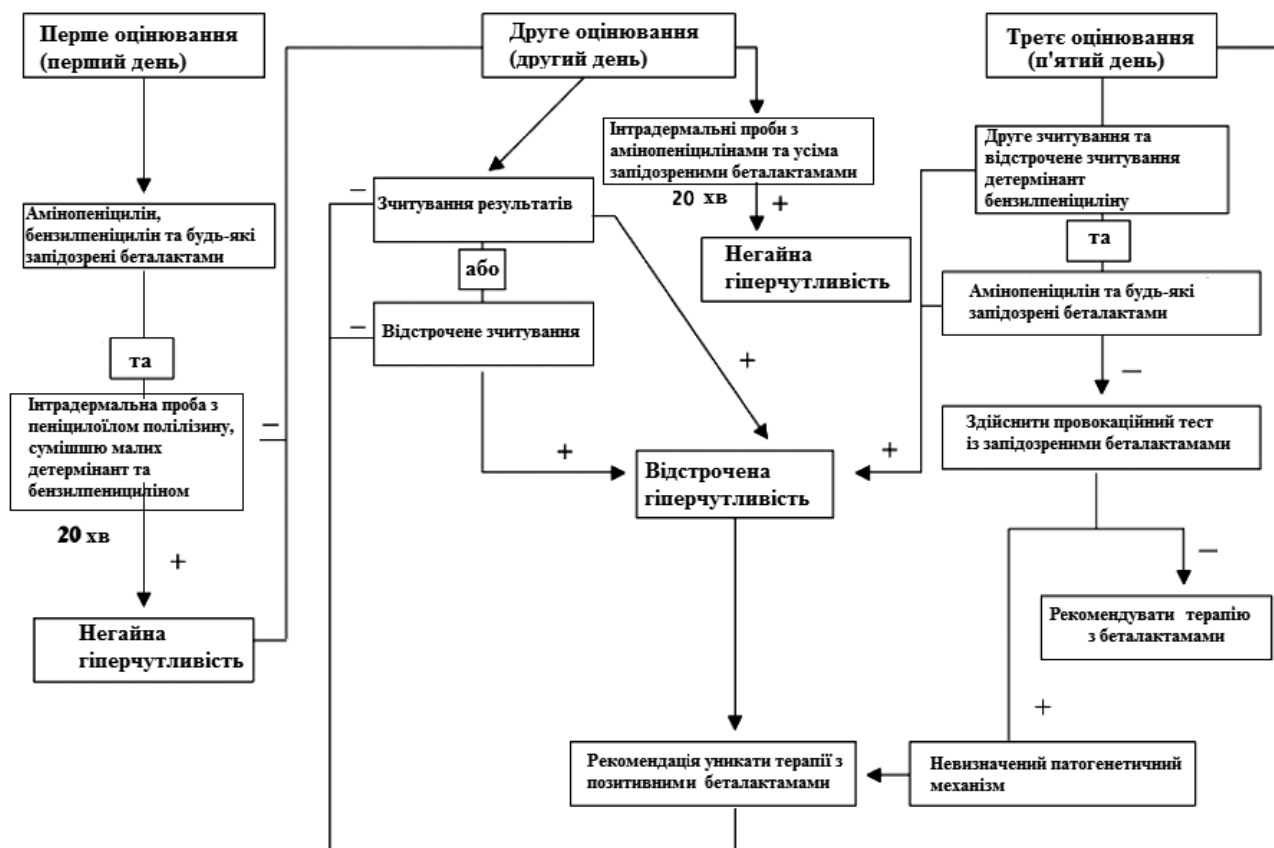


Рис. 1. Алгоритм дій при діагностуванні відстрочених алергічних реакцій на бета-лактами [3]

Таблиця 1
Неподрознюючі концентрації антибіотиків
для інтрадермальних проб [2]

Протимікробний засіб	Максимальна концентрація, мг/мл	Розчинення максимальної концентрації
Цефотаксим	100	10^{-1}
Цефуроксим	100	10^{-1}
Цефазолін	330	10^{-1}
Цефтазидим	100	10^{-1}
Цефтріаксон	100	10^{-1}
Тобраміцин	40	10^{-1}
Тикарцилін	200	10^{-1}
Кліндаміцин	150	10^{-1}
Гентаміцин	40	10^{-1}
Ко-тримоксазол	80	10^{-2}
Левовфлоксацин	25	10^{-3}
Еритроміцин	50	10^{-3}
Азитроміцин	100	10^{-4}
Нафцилін	250	10^{-4}
Ванкоміцин	50	10^{-4}

Останнім часом спостерігалася соціальна та фахова напруженість щодо медикаментозних реакцій, які мали місце при проведенні анестезій (загальних та місцевих). Наводимо деякі алгоритми дій анестезіологів та алергологів, що демонструють обов'язковість міждисциплінарного підходу у вирішенні цих проблем. Природно, що першим медикаментозну реакцію спостерігає анестезіолог. Його дії мають бути спрямовані на невідкладне лікування, збір зразків крові та обов'язкове направлення пацієнта до алерголога (рис. 2).

В свою чергу, алерголог на основі отриманих від анестезіолога даних, використовуючи алергологічні методи діагностики (діагностичні та провокаційні проби), повинен визначити небезпечні та безпечні препарати, повідомити лікуючого та сімейного лікарів, зробити записи в медичній документації, повідомити регуляторні органи з контролю за обігом лікарських препаратів (рис. 3).

Надзвичайно важливим для вірного обліку алергічних реакцій є інформування регуляторних органів щодо факту підтвердженої алергічної реакції. Крім того, заповнюється заявка для отримання браслета алергіка.

Більш докладний алгоритм дій наведено на рисунку 4, що забезпечує суттєве підвищення безпечності для пацієнта у майбутньому.

Важливим є питання прийняття рішення при лікуванні хворих, які повідомляють про реакції гіперчутливості під час попередньої анестезії, але не проходили алергологічних проб.



Рис. 2. Роль анестезіолога: негайні дії при проявах анафілаксії під час анестезії для пошуку причинного фактора [4]

Таблиця 2

Час появи ускладнень свідчить про потенційну етіологію [4]		
Протягом декількох хвилин після індукції	Інтраоперативні	Закінчення операції / відновлення
Блокатори нервово-м'язової передачі Внутрішньовенні анестетики Внутрішньовенний опіат Внутрішньовенний антибіотик з індукцією	Внутрішньовенні нестероїдні протизапальні препарати / парацетамол Внутрішньовенні опіати Внутрішньовенні антибіотики Анестезуючий засіб місцевої дії Колоїд (>15 хвилин від початку інфузії) Алергія на латексний каучук Пігменти / контрастні препарати	Ректальні нестероїдні протизапальні препарати Внутрішньовенний опіат Колоїд Препарати зворотної дії Алергія на латексний каучук
Технічна проблема з анестезією	Хлоргексидин Повідон-йод Проблема оперативного втручання	

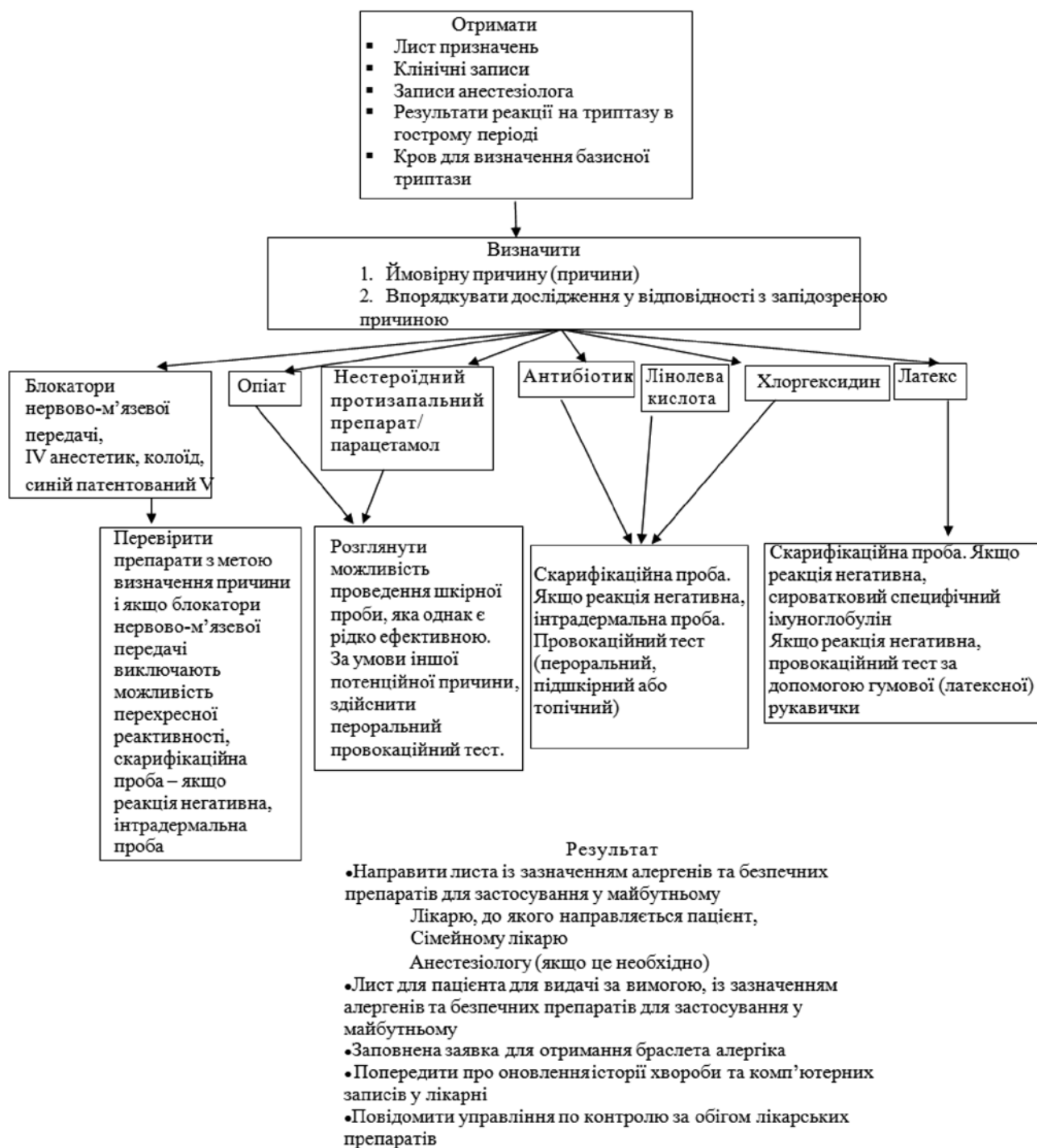


Рис. 3. Роль алерголога при підозрі на анафілаксію під час загальної анестезії [4]

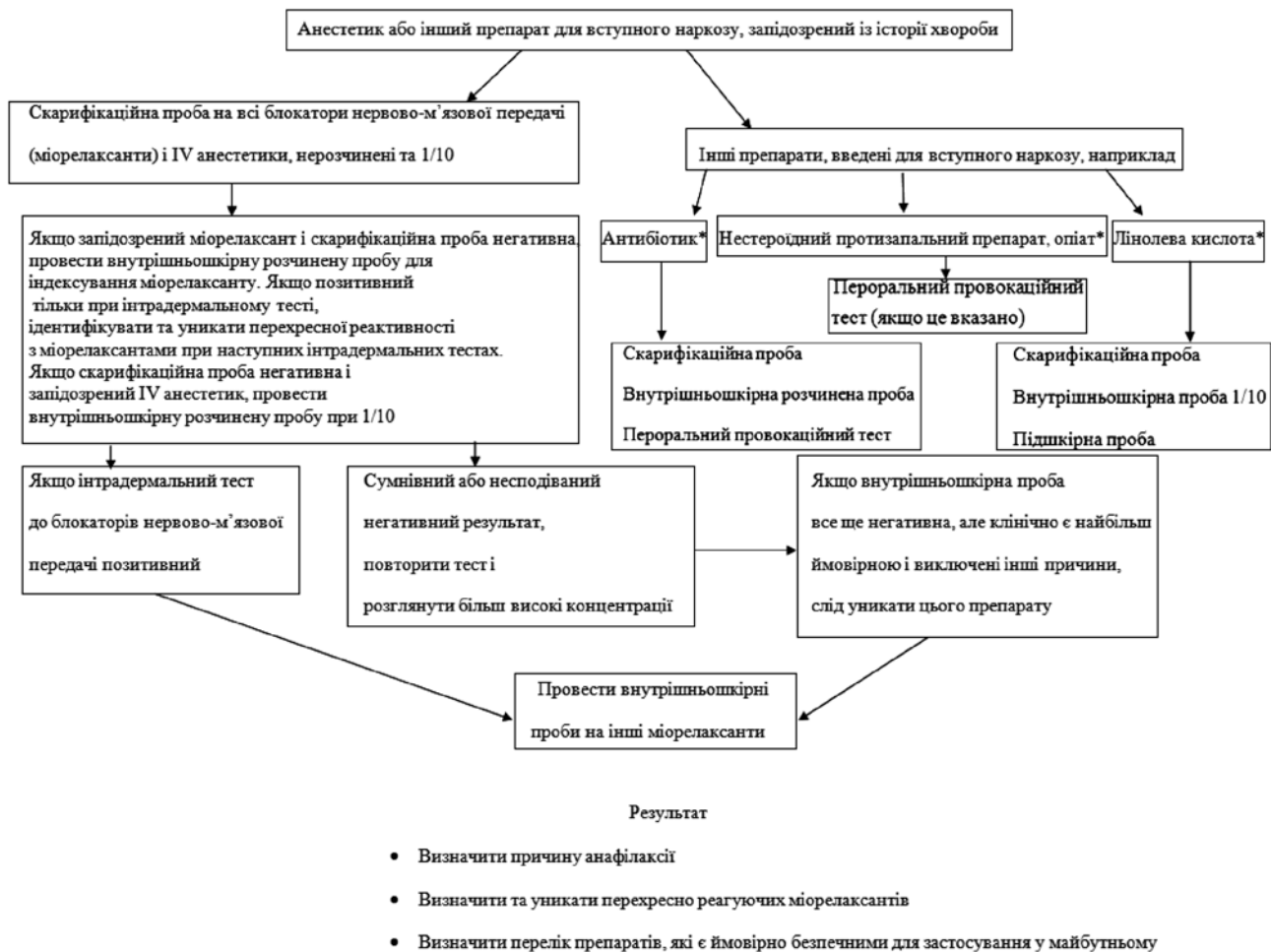
Суттєву допомогу анестезіологу та алергологу може надати знання часу появи ускладнень (табл. 2), що дозволяє виділити спочатку групи причинних препаратів та засобів.

Безумовно, важливими є правильні дії анестезіолога відповідно до алгоритму та вміння правильно відібрати аналіти для подальшого діагностичного процесу. Наприклад, у таблиці 3 наведено правильні дії при підозрюваній реакції на іони четвертинного амонію.

Проблемним питанням для алергологів України є визначення концентрацій для тестування препаратів

міорелаксантів, анестетиків, дезінфікуючих засобів тощо, що використовуються при анестезії та оперативних втручаннях. Як для антибіотиків, так і для препаратів цих груп є актуальним питання визначення неподразнюючих доз та власної здатності до гістаміноліберачії.

Як наведено у таблиці 4, концентрації для скарифікаційних проб варіюють для препаратів від 0,005 до 50 мг/мл, а при інтрадермальних пробах – становлять вже від 0,5 до 2500 мкг/мл. При цьому такі препарати, як атракурій, мівакурій, рокуроній та суксаметоній, мають схильність до вивільнення гістаміну (табл. 5), що має враховуватися



* Центри повинні мати деталізовані протоколи для кожного класу ліків.

Рис. 4. Загальний протокол алергологічного тестування для блокаторів нейрон-м'язової передачі та внутрішньовенних анестетиків або інших препаратів, що використовуються при ввідному наркозі [4]

План відбору проб для визначення гістаміну, триптази та специфічного імуноглобуліну Е проти іонів четвертинного амонію [5]					Таблиця 3
Параметр	Тип флакону	Проба < 30 хв	Проба 1–2 год	Проба > 24 год	
Гістамін	ЕДТА	+	(+)		
Триптаза	ЕДТА / сухий	+	+	+	
Специфічний імуноглобулін Е проти четвертинного амонію	Сухий	+		(+)	

Примітки: + – рекомендовано; (+) – якщо не було зібране під час реакції.

в клінічній практиці як при виборі міорелаксантів, так і під час проведення шкірних проб.

Останнім часом зросла кількість алергічних реакцій на хлорексидин та антисептики, що використовуються для обробки операційного поля. В окремих випадках це потребує проведення шкірних проб із цими засобами в дозах, наведених в таблиці 6.

Правильне проведення алергологічних проб та інтерпретація їх результатів неможливі без урахування впливу

інших медикаментів, які перш за все впливають на вивільнення гістаміну (табл. 7). Серед цих препаратів – антигістаміни, антидепресанти та транквілізатори, блокатори H₂-рецепторів, анестетики місцевої дії.

Отже, на фоні прийому цих медикаментів можна отримувати хибно негативні результати шкірних проб.

Таким чином, сучасна система медичних знань чітко структурує порядок дій при виникненні алергічних реакцій на медикаменти, визначає фахівців, до компетенції

Таблиця 4

**Концентрації анестетиків,
які зазвичай неактивні під час шкірних проб [5]**

Доступні агенти		Скарифікаційні проби		Інтрадермальні проби	
	мг/мл	Розчинення	мг/мл	Розчинення	мкг/мл
Атракурій	10	1/10	1	1/1000	10
Цисатракурій	2	Нерозчинений	2	1/100	20
Мівакурій	2	1/10	0,2	1/1000	2
Панкуроній	2	Нерозчинений	2	1/10	200
Рокуроній	10	Нерозчинений	10	1/200	50
Суксаметоній	50	1/5	10	1/500	100
Векуроній	4	Нерозчинений	4	1/10	400
Етомідат	2	Нерозчинений	2	1/10	200
Мідазолам	5	Нерозчинений	5	1/10	500
Пропофол	10	Нерозчинений	10	1/10	1000
Тіопентал	25	Нерозчинений	25	1/10	2500
Кетамін	10	1/10	10	1/10	1000
Альфентаніл	0,5	Нерозчинений	0,5	1/10	50
Фентаніл	0,05	Нерозчинений	0,05	1/10	5
Морфін	10	1/10	1	1/1000	10
Реміфентаніл	0,05	Нерозчинений	0,05	1/10	5
Суфентаніл	0,005	Нерозчинений	0,005	1/10	0,5
Бупівакаїн	2,5	Нерозчинений	2,5	1/10	250
Лідокаїн	10	Нерозчинений	10	1/10	1000
Мепівакаїн	10	Нерозчинений	10	1/10	1000
Ропівакаїн	2	Нерозчинений	2	1/10	200

Таблиця 5

**Концентрації блокувальних нервово-м'язової передачі
та внутрішньовенних анестетиків для шкірних проб [5]**

Препарат	Нерозчинена концентрація, мг/мл	Концентрація для скарифікаційних проб	Концентрація для інтрадермальних проб	Схильність до вивільнення гістаміну
Атракурій	10	Нерозчинена і 1/10	1/1000	+
Цисатракурій	2	Нерозчинена і 1/10	1/100	
Мівакурій	2	Нерозчинена і 1/10	1/200	+
Рокуроній	10	Нерозчинена і 1/10	1/200	+
Панкуроній	2	Нерозчинена і 1/10	1/10	
Векуроній	2	Нерозчинена і 1/10	1/10	
Суксаметоній	50	Нерозчинена і 1/10	1/500	+
Етомідат	2	Нерозчинена і 1/10	1/10	
Кетамін	10	Нерозчинена і 1/10	1/10	

Таблиця 6
Концентрації антисептичних засобів та контрастів, які зазвичай хімічно неактивні під час шкірних проб [5]

Доступні агенти	Скарифікаційні проби		Інтрадермальні проби	
	Розчинення	мг/мл	Розчинення	мкг/мл
Хлоргексидин	Нерозчинений	0,5	1/100	5
Повідон-йод	Нерозчинений	100	1/10	10000
Синій патентований	Нерозчинений	25	1/10	2500
Метиленовий синій	Нерозчинений	10	1/100	100

Таблиця 7
Супресивний (пригнічуючий) вплив препаратів на шкірні проби [2]

Найменування препарату з антигістаміновою дією	Середня кількість днів супресії	Максимальна кількість днів супресії	Доза
<i>Перше покоління</i>			
Хлорфенірамін	2, 3	6 ^{1с}	4 мг 4 рази щодня
Клемастин	5	10 ^{3с}	1 мг двічі на добу
Ципрогептадин	9	11 ^{4с}	8 мг на добу
Дексхлорфенірамін	4	4 ^{4с}	4 мг на добу
Дифенгідрамін	2	5 ^{2с}	50 мг 4 рази щодня
Гідроксизин	5	8 ^{2с}	25 мг 4 рази щодня
Прометазин	3	5 ^{2с}	25 мг 4 рази щодня
Трипеленнамін	3	7 ^{2с}	50 мг 4 рази щодня
<i>Друге покоління</i>			
Азеластин назальний	2		1 % двічі на добу
Цетиризин	3		10 мг на добу
Фексофенадин	2		60 мг двічі на добу
Лоратадин	7		10 мг на добу
Левокабастин назальний	0		50 мікро/сп двічі на добу
Левокабастин офтальмологічний	0		0,05 % двічі на добу
<i>Трициклічні антидепресанти і транквілізатори</i>			
Дезипрамін	2		Разова доза 25 мг
Іміпрамін	< 10		
Доксепін	6		Разова доза 25 мг
Доксепін топічний	11		
<i>H₂ антигістамін</i>			
Ранітидін	> 1		Разова доза 150 мг
<i>Антагоніст цистеїніл-лейкотрієна</i>			
Монтелукаст	0		10 мг
Зафірлукаст	0		20 мг
<i>Анестетики місцевої дії</i>			
Крем знеболюючий	0 Алергічна папула 150–100 %		5 г на волярну поверхню руки за годину до супресії (пригнічення) почервоніння

яких входять ці дії, розмежовує обов'язки алерголога та лікарів інших спеціальностей. Аналізуючи зарубіжний депозитарій керівництв, настанов, установчих статей тощо, можна дійти висновку, що розпочинати формування вітчизняної бази регуляторних документів з медикаментозної алергії необхідно з національної настанови, яка базується на передовому світовому досвіді і яка не тільки регламентує сьогоденні дії, але й чітко визначає напрямки подальшого розвитку. Наступним етапом є підготовка на ґрунті настанови протоколів надання допомоги, керуючись міждисциплінарним підходом, залучаючи спеціалістів суміжних спеціальностей — анестезіологів, хірургів, радіологів, лікарів загальної практики. В сучасному медичному суспільстві необхідно докласти зусиль для підвищення ролі фахових товариств як в ініціації створення регуляторних документів, так і в фаховій розробці питань епідеміології, діагностики, лікування та профілактики медикаментозної алергії.

Література

1. Кайдашев, И. П. Руководство по лечению лекарственной аллергии Британского общества алергологии и клинической иммунологии [Текст] / И. П. Кайдашев // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. — 2013. — № 3 (62). — С. 47–62.
2. Bernstein, I. L. Allergy Diagnostic Testing: an Updated Practice Parameter [Text] / I. L. Bernstein, J. T. Li, D. I. Bernstein et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2008. — Vol. 100 (Suppl. 3). — P. 1–148.
3. Blanca, M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams [Text] / M. Blanca, A. Romano, M. J. Torres et al. // Allergy. — 2009. — Vol. 64 (2). — P. 183–193.
4. Ewan, P. W. BSACI Guidelines for the Investigation of Suspected Anaphylaxis During General Anaesthesia [Text] / P. W. Ewan, P. Dugué, R. Mirakian et al. // Clin Exp Allergy. — 2010. — Vol. 40 (1). — P. 15–31.
5. Mertes, P. M. EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice [Text] / P. M. Mertes, J. M. Malinovsky, L. Jouffroy et al. // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 21 (6). — P. 442–453.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

И. П. Кайдашев

Резюме

Цель работы — создание стратегии адаптации отечественной алергологии к требованиям современного реформирования медицинской отрасли на примере отдельного раздела — медикаментозной аллергии. Международная практика показывает необходимость поэтапного и комплексного подхода к построению системы оказания медицинской помощи как по отдельным медицинским отраслям, так и по нозологиям с мультидисциплинарных позиций. Все это касается как алергологии вообще, так и ее отдельных разделов в частности. Реформирование медицинской отрасли Украины с четким отделением первичной медико-санитарной помощи и специализированной помощи населению обусловило необходимость пересмотра ряда действующих документов, регламентирующих деятельность врачей разных специальностей. Такое разграничение требует, прежде всего, укрепления и совершенствования первичного звена, однако это не должно отвлекать внимание от развития высокоспециализированной помощи. Опыт развитых стран Европы и США свидетельствует о возможности привлечения дополнительных ресурсов в специализированную помощь, перемещая рутинную клиническую работу на специалистов общей практики семейной медицины. В основу методологического подхода работы положен положительный практический опыт

сотрудничества Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI), Британского общества алергологии и клинической иммунологии (BSACI) и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) с регуляторными органами соответствующих стран и содружеств. Концентрируя внимание на таком актуальном вопросе, как медикаментозная аллергия, следует отметить, что предоставление помощи регламентируется национальными установками, руководствами и протоколами, а также мультидисциплинарными документами, разграничивающими полномочия специалистов разных специальностей — анестезиологов, алергологов, интернистов и т.п. Краеугольным камнем такого сотрудничества является привлечение к созданию, обсуждению и внедрению регламентирующих документов профессиональных обществ, которые сейчас выступают инициатором или партнером разработки таких документов.

Ключевые слова: медикаментозная аллергия, алергическая реакция, гистамин, бета-лактамы, скарификационные пробы, интрадермальные пробы.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2013, №3.

И. П. Кайдашев

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,
д-р мед. наук, профессор
36024, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23
тел./факс: 38053 227 0539
e-mail: kaidashev@yandex.ru

MODERN INTERNATIONAL PROTOCOLS ON THE MANAGEMENT OF DRUG ALLERGY

I. P. Kaidashev

Summary

Objective: to develop the strategy to adapt the national allergology to the demands of modern reform in the healthcare industry on the example of drug allergy as a separate section. International experience shows the need for a phased and integrated approach to the construction of the healthcare system both in terms of individual health sectors and nosology with multi-disciplinary positions. All this applies to allergology in general and its individual sections in particular. The reforming of the health sector in Ukraine, with a clear separation of primary care and specialty care has put forward the need to review a number of existing documents which govern the activities of physicians of different specialties. This distinction requires first of all the strengthening and improvement of primary care; however, it should not distract attention from the development of highly specialized care. The experience of developed countries in Europe and the United States suggests the possibility of involving the additional resources to specialized care by shifting the routine clinical work upon general practitioners of family medicine. The basis of the methodological approach was provided by positive experience in cooperation of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) with the regulatory authorities of the respective countries and commonwealths. By focusing on such a topical issue as the drug allergy, it should be noted that the provision of medical assistance is governed by national settings, guidelines and protocols, as well as multidisciplinary documents which delimit the powers of professionals of different specialties — anesthesiologists, allergists, internists, etc. The cornerstone of this collaboration is the involvement of the professional societies who currently act as initiators or partners to develop such documents into the creation, negotiation and implementation of such regulations.

Key words: drug allergy, allergic reaction, histamine, betalactams, skin prick tests, intradermal tests.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 3.

I. P. Kaidashev,

Higher State Educational Establishment «Ukrainian Medical
Stomatological Academy», MD, professor
36024, Ukraine, Poltava, Shevchenko str., 23
tel./fax: 38053 227 0539
e-mail: kaidashev@yandex.ru