

УДК:616-071.1;616-079;616-085;615.06

А. В. Демчук

ДУ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова»

Алергія на антибіотики: міфи та реальність

Ключові слова: алергічні реакції, антибіотики, гіперчутливість, алергологічні тести

Алергічні реакції (АР) становлять від 5 до 10 % в структурі побічних реакцій на медикаменти [18, 33]. Вони можуть спричинити смерть пацієнта, погіршити якість життя, призвести до подовження тривалості лікування, використання субоптимальних доз альтернативних препаратів, зайвих обстежень.

Антибактеріальні препарати як найчастіша причина медикаментозних АР (рисунок) не здатні безпосередньо стимулювати вивільнення або активацію медіаторів запалення з опасистих клітин, таких як гістамін, простагландини, лейкотрієни, кініни, що лежить в основі псевдоалергічних реакцій, тому спричиняють тільки справжні АР [46].

Наявність АР ускладнює вибір антибіотика, його своєчасне та раціональне призначення, що збільшує ризики негативних наслідків при наданні допомоги пацієнтам з бактеріальними інфекціями.

Епідеміологічні аспекти та клінічні прояви АР на антибіотики

За даними численних епідеміологічних досліджень частота АР на антибіотики коливається в широких межах – від < 0,01 % при вживанні макролідів до 10 % при застосуванні природних пеніцилінів [21].

Призначення β-лактамних антибіотиків найчастіше призводить до АР, які можуть мати перехресний характер з препаратами різних груп. Наприклад, за наявності АР на пеніциліни виникнення подібних АР при застосуванні цефалоспоринові I покоління становить 10 %, цефалоспоринові II–III покоління – 1–3 %, іміпенему – 50 %. За даними Р. Kelkar, J. Li (2001), перехресна реакція на цефалоспоринони у хворих з алергією на пеніциліни спостерігалася від 3 % до 18 % випадків [17].

Останнім часом накопичено дані про значно меншу частоту перехресних реакцій в групі β-лактамних антибіотиків [9, 30].

Огляд публікацій за період з 1950 до 2012 рр., які висвітлювали проблему перехресної алергії між пеніцилінами та цефалоспоринонами, показав, що ризик алергічних реакцій спостерігається лише при застосуванні цефалоспоринові першої генерації (ВШ 4,8), тоді як цефалоспоринони інших поколінь можуть безпечно застосовуватись у пацієнтів з алергією на пеніциліни. Лабораторні дослідження підтвердили: якщо гіперчутливість зумовлена наявністю R1 бокового ланцюга в β-лактамному кільці – вона виникає на всі антибактеріальні препарати, які мають подібну структуру. Саме така структурна особливість зумовлює перехресні алергічні реакції між амоксициліном, ампіциліном та цефалоспоринонами першої і другої генерації. В цілому, поширеність перехресної алергії останнім часом зменшується і становить близько 1 % за даними більшості публікацій [7].

Під час дослідження, яке провели шляхом активного анкетування пацієнтів, які вказували на наявність алергії на пеніцилін, з проханням описати умови виникнення реакції та зміни, якими вона супроводжувалася, виявили ймовірну алергічну реакцію у 63,0 % випадків, можливу – у 28,1 % та відсутність алергічної реакції – у 8,9 %. Тільки у 26,6 % пацієнтів вказівки на алергію на пеніцилін поєднувалися з реакцією на амоксицилін, амоксицилін/клавуланат та цефалексин. Інші пацієнти були толерантними до цих препаратів. Застосування цефалоспоринові 3–4-го покоління, карбапенемів та азтреонаму для лікування інфекцій у даного контингенту хворих не супроводжувалося розвитком побічних дій, включаючи алергічні реакції, що підтвердило мінімальний ризик розвитку перехресних алергічних реакцій [19].

Аналіз застосування антибіотиків для передопераційної профілактики в ортопедичній клініці протягом

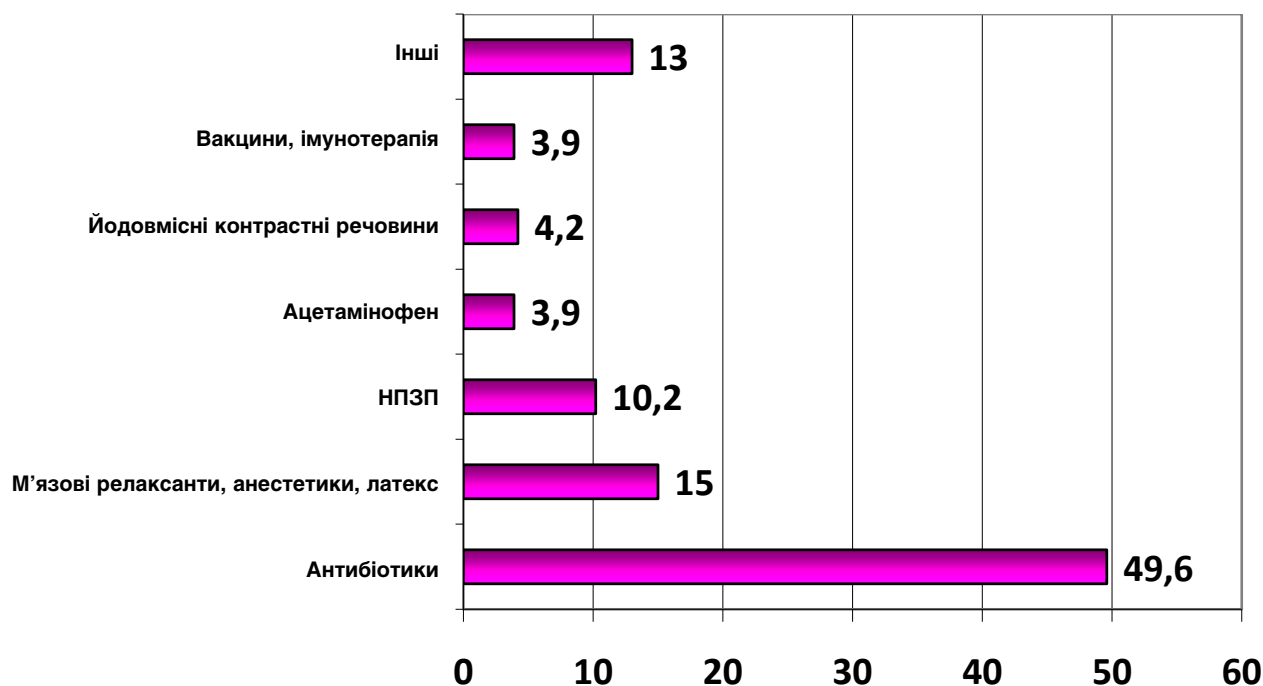


Рисунок. Структура анафілактичних реакцій на лікарські препарати за Renaudin J. M. et al. (2013) [31]

2007–2010 років виявив, що поширеність алергічних реакцій на пеніциліни становила 9,9 %. Перехресних алергічних реакцій на цефазолін у цій групі хворих не було, що відрізнялося від попередніх даних. Автори пояснювали отримані результати тим, що сучасні цефалоспорины краще очищені від домішок пеніцилінів порівняно з ліками, які виготовлялися в минулому столітті [14].

Хоча за даними Іранської бази фармакологічного нагляду протягом 10 років було встановлено, що цефтріаксон був найчастішою причиною смерті через застосування антибіотиків. Серйозні побічні явища становили 30 % при призначенні цього антибіотика. Найчастіше це були клінічна смерть, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, які переважно розвивалися у осіб, що мали вказівки на алергію до β -лактамних антибіотиків [44].

Аналіз розвитку АР, проведений Е. Масу, J.H. Ngoc (2011) протягом $(4,5 \pm 2,9)$ року шляхом спостереження за пацієнтами, які мали АР під час прийому антибіотиків, показав, що за цей період було прийнято в середньому $(8,2 \pm 10,5)$ курсу антибіотиків. Позитивні шкірні тести на пеніцилін були у 7,0 %, на амоксицилін – у 0,2 % хворих. Найвищий рівень нових АР спостерігався у пацієнтів з негативними шкірними тестами на пеніциліни (2,9 %) та сульфаніламідів (2,7 %). У жінок алергічні реакції розвивалися частіше (3,3 %), ніж у чоловіків (1,9 %). АР реакції на цефалоспорины розвинулися у 1,2 % випадків застосування препаратів, рівень АР на макроліди коливався в межах від 1,8 % на фоні негативних шкірних тестів на пеніцилін до 4,2 % у разі позитивного тесту. Для фторхінолонів цей показник становив 1,2 % та 2,3 % відповідно. Статистично значимої різниці у виникненні АР на цефалоспорины, макроліди, фторхінолони виявлено не було [26].

Цікавим є те, що незважаючи на ризик перехресної алергії на пеніциліни та цефалоспорины, спостерігався високий рівень призначень цефалоспоринів за наявності позитивних тестів на пеніцилін, але високого рівня АР на ці препарати не спостерігали. АР були представлені переважно висипкою та кропив'янкою. Тяжкі прояви алергії, такі як синдром Стівена–Джонсона, синдром Лайєла, анафілаксія, – не розвинулися [10, 26].

До препаратів, що добре переносяться пацієнтами з гіперчутливістю на пеніциліни негайного типу, відносяться карбапенеми. Перехресні реакції спостерігаються не більше ніж в 1 % випадків. Використання методу титрування дози препарату дозволяє взагалі уникнути будь-яких побічних реакцій [35, 36].

Дослідження перехресної Т-клітинно-опосередкованої АР на карбапенеми у хворих з підтвердженою уповільненою реакцією на пеніциліни, проведене А. Romano та співавторами (2013), не виявило гіперчутливості на карбапенеми, що супроводжувалося доброю переносимістю терапевтичних доз цієї групи препаратів [37]. Відсутність статистично значимого ризику АР на карбапенеми у пацієнтів з алергією на пеніцилін підтверджено G.C. Wall та колегами (2013) у ретроспективному дослідженні 958 пацієнтів, що отримували карбапенеми [49].

Вивчення гіперчутливості сповільненого типу на пеніциліни (амоксцилін, амоксицилін/клавуланат, бензилпеніцилін) у педіатричній практиці, яка проявляється плямисто-папульозною висипкою, шляхом застосування повторних провокаційних тестів з поступовим збільшенням дози дозволило встановити наявність позитивної реакції у 71 % обстежених. Частина пацієнтів протягом повторного введення препаратів, яке проводилось через 4–6 тижнів, продемонструвала негативні результати. Ця група пацієнтів була молодша за віком, що дозволило дослідникам зробити припущення

про можливе приховане інфікування вірусами грипу або Епштейна–Барр, які, взаємодіючи з пеніцилінами, могли спровокувати висипку та хибно-позитивну діагностику алергічної реакції на пеніциліни. Повторне дослідження після одужання від вірусної інфекції показало негативний результат провокаційного тесту. Дійсно позитивна відкладена реакція на пеніциліни підтвердилася лише у половини обстежених пацієнтів [4].

Результати останніх оцінок побічних дій антибіотиків свідчать, що справжні АР пов'язані з IgE та Т-клітинними імунологічними механізмами становлять малу частку. Більшість побічних дій антибіотиків, які реєструються як АР, не мають імунологічних механізмів, і їх поява не може бути прогнозована шляхом проведення шкірних або провокаційних тестів. Тому тільки у 5 % пацієнтів з АР на пеніцилін шкірні тести позитивні [43, 45].

Клінічні прояви АР при застосуванні антибіотиків представлено в таблиці. Найчастішими АР є ознаки ураження шкіри у вигляді генералізованої плямисто-папульозної висипки, яка схильна до поширення, зливання і з'являється протягом періоду від кількох днів до 3 тижнів після застосування препарату. Переважно локалізується на тулубі, але може поширюватись на кінцівки. Кропив'янка та ангіоневротичний набряк можуть бути зумовлені як реакцією, опосередкованою IgE, так і іншими механізмами [18, 33, 42].

Найтяжчими шкірними проявами АР є синдром Стівена–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Синдром Стівена–Джонсона починається з макулопапульозної висипки, яка перетворюється на були з виразковим ураженням слизової оболонки, кон'юнктивітом, лихоманкою, боєм у горлі та слабкістю [13]. Токсичний епідермальний некроліз є рідким ураженням, що подібне до синдрому Стівена–Джонсона, але супроводжується масивним відшаруванням епідермісу від дерми з її оголенням [18].

Крім шкіри, АР супроводжуються пошкодженням інших органів та систем — дихальної (риніт, бронхоспазм), серцево-судинної (анафілактичний шок), кровотворної, печінки, нирок. До генералізованих поліорганних уражень відносять медикаментозну висипку з еозинofilією та системним синдромом, сироваткову хворобу, індукований ліками системний червоний вовчак, васкуліт [18, 42].

Одним із рідкісних проявів АР на антибактеріальні препарати може бути синдром Коуніса, або алергічний коронарний синдром, в основі якого лежить спазм або гострий тромбоз коронарних артерій, спричинений активацією опасистих клітин із вивільненням біологічно активних речовин і розвитком реакції гіперчутливості за негайним типом. Клінічно синдром проявляється типовими для стенокардії або інфаркту міокарда

Клінічні прояви алергічних реакцій на антибіотики [50]

Таблиця

Антибіотики	Клінічний прояв	Клінічні особливості
Пеніцилін – 3 %, амоксицилін, ампіцилін – 5 %, захищені амінопеніциліни – 2–3 %, карбапенеми – 1–5 %, азтреонам – 2 %, цефалоспорины 1–3 %, фторхінолони – 2–3 %, сульфаніламід – 1–10 %, рифампіцин – 1 %, стрептоміцин – 4–5 %	Плямисто-папульозна висипка (1 % госпіталізованих пацієнтів)	Дифузні мілкі плями та папули розвиваються через декілька днів після прийому препарату
Всі групи антибіотиків Моксифлоксацин 1:50 000, сульфаніламід 1–10 %	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк	Початок – через кілька хвилин або годин після вживання антибіотика, може призвести до анафілаксії, опосередкована IgE
Сульфаніламід – 1–10 %	Синдром Стівена–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз	Лихоманка, біль у горлі, слабкість, кон'юнктивіт, виразки слизової оболонки, відшарування епідермісу
Пеніцилін – дуже рідко, цефалоспорины – 1–8 %, сульфаніламід < 1 %, ванкоміцин, рифампіцин	Гематологічні прояви	Гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинofilія
Сульфаніламід, еритроміцин 1:1000, протитуберкульозні препарати – близько 1 %	Ураження печінки	Гепатити, холестатична жовтяниця
Пеніцилін – рідко, цефокситин – 3 %, цефтріаксон – 1 %, цефподоксим – 4 %, кларитроміцин – 4 %, ципрофлоксацин – 1 %, ванкоміцин – 5 %, сульфонамід – рідко	Ураження нирок	Інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит
Пеніциліни – 0,05 %, амінопеніциліни, карбапенеми, цефалоспорины, фторхінолони, ванкоміцин – рідко	Анафілаксія	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, гастроінтестинальні симптоми, гіпотензія
Цефаклор – 0,1–0,5 %, сульфаніламід	Сироваткова хвороба	Лихоманки, кропив'янка, артралгії
Сульфаніламід	Васкуліти	Шкірний або вісцеральний васкуліт

ознаками, але має часовий зв'язок з прийомом антибіотика, може виникати у осіб молодого віку. Описано випадки цього синдрому при прийомі пеніцилінів та цефалоспоринів [5, 20, 22–25, 47, 48].

Таким чином, прояви АР – досить різноманітні і часто неспецифічні, що потребує ретельного диференційного діагнозу з великою кількістю захворювань.

Можливості діагностика та лікування АР на антибіотики

Діагностика АР на антибіотики включає, насамперед, детальний збір анамнезу з отриманням якомога повнішого описання всіх призначень лікарських препаратів, які приймав пацієнт, із зазначенням дати початку прийому, форми препарату, дози та способу застосування. Слід зібрати інформацію про клінічні прояви АР, їх тривалість та зв'язок із вживанням препарату, які виникли безпосередньо перед обстеженням, а також ті, що були в минулому [18, 33].

Розпитуючи хворого, слід виявити фактори ризику АР на антибіотики, які включають молодий вік (до 50 років), жіночу стать, генетичний поліморфізм людського лейкоцитарного антигену (HLA-система), вірусні інфекції (ВІЛ, вірус Епштейна–Барр), наявність АР або atopії на будь-які інші речовини в анамнезі, часте або тривале застосування високих доз антибактеріальних препаратів, парентеральне (особливо внутрішньовенне) або місцеве застосування препаратів. АР можуть спричинити велика молекулярна маса антибіотика або його здатність зв'язуватися з білками крові, тканин і провокувати імунологічну відповідь [1, 28].

Для підтвердження АР на антибіотики, переважно IgE-опосередкованих реакцій негайного типу, одним із найпоширеніших та доступних методів є шкірні діагностичні тести: прик-тести та внутрішньошкірні введення алергенів. Використання діагностичних тестів на пеніцилін дозволяє з високою ймовірністю підтвердити відсутність реакції, навіть якщо в анамнезі є посилення на АР на пеніцилін [12, 18, 28, 34, 51].

Шкірні тести з використанням пластирів, які накладаються на спину пацієнта на 48 годин та містять не подразнюючу концентрацію потенційного алергену, дозволяють виявити шкірні АР уповільненого типу [3, 11, 42].

Виявлення специфічних до антибіотиків IgE є дорогим, малодоступним дослідженням. До того ж, це дослідження має меншу чутливість та діагностичну цінність порівняно зі шкірними тестами [12, 18, 28].

Визначення підвищеного рівня гістаміну та тріптази дозволяє підтвердити гостру IgE-опосередковану АР, наприклад анафілаксію. Однак негативний результат не виключає гострої анафілактичної реакції [18–50].

Загальний аналіз крові дозволить виявити гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, еозинофілію, які розвиваються за рахунок цитотоксичного типу АР. Для підтвердження аутоімунних змін на мембранах еритроцитів при вживанні цефалоспоринів, що призводить до гемолізу, застосовують пряму та непряму реакцію Кумбса [18, 28].

Дослідження останніх років фокусуються на визначенні діагностичної цінності тесту активації базофілів (кількісна оцінка активації базофілів шляхом потокової цитометрії). Цей метод дозволяє оцінити можливі АР на β -лактамі антибіотики, однак необхідно проведення додаткових досліджень його ефективності для подальшого широкого застосування у клінічній практиці [15, 18, 40].

У випадку, коли за допомогою вищезазначених методів підтвердити АР на антибіотики не вдається, проводять провокаційні тести. Сутність тесту полягає в тому, що під спостереженням алерголога, за наявності засобів надання повноцінної невідкладної допомоги в умовах реанімаційного відділення у разі виникнення анафілаксії, пацієнту поступово, починаючи з 1 % разової терапевтичної дози, вводять лікарський препарат. Далі, якщо немає проявів АР, повторно призначають антибіотик з інтервалом 15 хвилин у разі парентерального введення або 60 хвилин при прийомі всередину. При кожному повторному введенні дозу препарату підвищують в 10 разів, досягаючи терапевтичної. Якщо протягом року мали місце анафілактичні реакції, провокаційну пробу починають з дози 0,1 % від разової терапевтичної [2].

Виконання провокаційної проби безпечніше, ніж введення повної дози препарату, крім того, вона може бути методом вибору для діагностики псевдоалергічних реакцій. За відсутності зареєстрованих діагностичних алергенів для виконання шкірних тестів з антибіотиками провокаційна проба є єдиним достатньо інформативним способом діагностики АР [12].

Діагностика гіперчутливості негайного типу до β -лактамів відповідно до рекомендацій Європейської мережі медикаментозної алергії (European Network of Drug Allergy – ENDA), яка проводилася за допомогою шкірних та провокаційних пероральних тестів, підтвердила анамнестичні дані у 36,2 % випадків. У більшості пацієнтів (72,4 %) позитивними виявилися шкірні тести до пеніциліну, у 10,3 % пацієнтів АР підтвердили, використовуючи шкірні тести з антибіотиком, який спричиняв реакцію в анамнезі, та у 17,2 % випадків позитивними виявилися провокаційні тести. У осіб, які показали негативні результати при застосуванні всіх тестів, призначення β -лактамів не супроводжувалося розвитком АР або виникали легкі, не загрозливі для життя пацієнта симптоми через тривалий період [8].

Оцінка ефективності діагностики алергії на пеніцилін за допомогою шкірних скарифікаційних та внутрішньошкірних тестів із використанням стандартизованих алергенів показала негативні результати при використанні скарифікаційних тестів та низьких концентрацій алергенів при внутрішньошкірних тестах. Вищі концентрації алергену при проведенні внутрішньошкірних тестів та провокаційні проби дозволили виявити алергію негайного типу у 14 % та сповільненого типу – у 12 % пацієнтів. Цікавим є те, що в жодного пацієнта з виявленою гіперчутливістю до пеніциліну, навіть з наявністю системної реакції негайного типу, не визначалося підвищення рівня специфічного IgE [32].

Однак за даними J. Hjørtlund та співавторів (2012), розширене алергологічне обстеження з визначенням специфічних до пеніцилінів IgE, проведенням шкірних тестів (прик-тестів та внутрішньошкірних тестів), провокаційних парентеральних, пероральних короткочасних (протягом однієї доби) або тривалих (7 діб) проб виявило, що з 405 пацієнтів з АР на природні та напівсинтетичні пеніциліни в анамнезі діагностично підтверджені ознаки АР виявлено тільки у 27,4 % пацієнтів. При цьому реакції негайного типу спостерігали у 21,7 %, а шляхом тривалого провокаційного перорального тесту протягом 7 діб була виявлена сенсibilізація ще у 5,7 % пацієнтів [16].

P. S. Sagar та колеги (2013) отримали підтвердження алергії лише у 15,5 % пацієнтів, які вказували на гіперчутливість до цього антибіотика в анамнезі. Скарифікаційний тест в даному випадку виявився неефективним, у 3,1 % випадків алергічну реакцію виявили за допомогою внутрішньошкірного введення алергену, в інших випадках — з використанням методики провокаційного орального тесту (прийом низької дози ампіциліну протягом 3 днів). У більшості пацієнтів алергічна реакція була негайного типу у вигляді кропив'янки. Реакція сповільненого типу розвинулась у 47 % осіб з підтвердженою сенсibilізацією до пеніциліну. Автори відзначили чіткіші анамнестичні описи алергічної реакції у вигляді кропив'янки чи анафілаксії саме у осіб з підтвердженою реакцією, що може бути підґрунтям для відповідної курації пацієнтів. Проведене дослідження показало більшу інформативність провокаційного тесту порівняно зі шкірними та низьку поширеність справжньої алергічної реакції на пеніцилін у осіб, що вказували на її наявність в анамнезі [38].

Діагностична цінність внутрішньошкірних алергологічних тестів на цефалоспорины виявилася сумнівною у дослідженні S. Y. Yoon та співавторів (2013), які виявили, що рівень хибнонегативних тестів становив 99,7 %. Це призвело до виникнення кропив'янки та свербіння шкіри у осіб з негативною пробою на цефалоспорины. З іншого боку, позитивна відповідь на тест не супроводжувалася розвитком АР [52].

Як показало проведене словацькими дослідниками комплексне обстеження пацієнтів, що мали в анамнезі алергію на пеніцилін, підтвердження вказаної реакції виявлено лише у 13,5 % випадків. Гіперсенсibilізацію, опосередковану IgE, спостерігали у 8 % осіб. За допомогою шкірних тестів алергічну реакцію підтвердили ще 2,3 % хворих. Провокаційні тести дозволили виявити гіперсенсibilізацію у 3,5 % випадків. Переважна більшість пацієнтів мала реакцію негайного типу у вигляді еритеми та кропив'янки. Реакція сповільненого типу проявлялася відстроченою кропив'янкою та плямисто-папульозною висипкою [22].

За даними опитування про діагностику та лікування алергії на лікарські препарати, проведеного Міжнародною алергічною організацією (World Allergy Organization), було встановлено, що шкірні тести використовують 74,7 %, визначення рівня специфічного IgE — 67,4 %, тест активації базофілів — 54,4 %, тест

трансформації лімфоцитів — 36,8 %, тести с пластирем — 54,7%. Провокаційні тести, особливо з метою виключення алергічної реакції, коли в анамнезі немає чітких вказівок на гіперчутливість, застосовують 68,4 %. Швидку десенсibilізацію при хіміотерапії, антибіотикотерапії або введенні біологічних агентів проводять 69,9 %. Для лікування синдрому Стивена—Джонсона застосовували системні кортикостероїди 72,3 % респондентів [53].

Ведення хворого з АР на антибіотики полягає у відмові від препарату, який спричиняє АР, заміні його альтернативним. Якщо це неможливо — препарат вводять шляхом десенсibilізації, як описано вище [18, 42, 54].

S. Caimmi та співавтори (2011) рекомендують для попередження анафілактичної реакції при застосуванні антибіотиків протягом оперативного втручання детальніше збирати алергологічний анамнез, проводити шкірні та провокаційні тести напередодні для виявлення справжньої сенсibilізації. Застосування досліджень *in vitro*, за їх досвідом, не має клінічного значення. У разі можливості перехресних реакцій рекомендується проведення шкірних тестів з альтернативними антибіотиками та титроване введення препарату з поступовим збільшенням дози [6].

Додаткова терапія АР на антибіотики включає симптоматичні та підтримуючі препарати. Наприклад, антигістамінні препарати та топічні кортикостероїди покращують шкірні симптоми. Анафілактичні реакції потребують негайного внутрішньом'язового введення адреналіну. У разі виникнення тяжких системних АР застосовують внутрішньовенне введення кортикостероїдів.

Виявлення посилянь на АР на пеніцилін в анамнезі потребує обов'язкового підтвердження за допомогою шкірних або провокаційних тестів, адже з часом можлива деградація АР і поновлення переносимості антибіотика.

З іншого боку, лікарі та пацієнти схильні переоцінювати АР, часто орієнтуючись на нечіткі анамнестичні вказівки, що призводить до порушення стандартів лікування інфекційних хвороб, зокрема негоспітальної пневмонії (НП), зниження ефективності терапії, подовження термінів госпіталізації, невиправданої поліпрагмазії.

Власні спостереження АР на антибіотики

Авторами проведено дослідження з метою встановити поширеність АР на антибактеріальні препарати у пацієнтів, які лікувалися з приводу НП в умовах стаціонару, оцінити їх вплив на перебіг та лікування захворювання.

У дослідження було включено 2024 пацієнта, що лікувалися з приводу НП у відділеннях терапевтичного профілю міських клінічних лікарень м. Вінниці у 2004, 2005, 2006, 2011, 2012 роках. Чоловіків було 1028 (50,79 %), жінок — 996 (49,21 %), середній вік пацієнтів — $(52,32 \pm 18,14)$ року. Більшість пацієнтів мали НП III групи — 1880 (92,9 %), тяжкий перебіг захворювання (IV група) спостерігався у 144 (7,1 %) пацієнтів. Супутні захворювання мали 1509 (74,6 %) осіб. Переважали

захворювання серцево-судинної – 1046 осіб (51,7 %), дихальної – 274 (13,5 %), травної – 214 (10,5 %) систем. Частота інших хронічних захворювань становила менше 5 %.

Поширеність АР на антибактеріальні препарати оцінювали шляхом збору анамнестичних вказівок на гіперчутливість до зазначених препаратів, проведення шкірних скарифікаційних тестів з антибіотиками та урахування ознак АР на препарат, яка виникла під час лікування з приводу НП.

Особливості перебігу НП у хворих з АР на антибіотики визначали при порівнянні клінічних симптомів, даних лабораторних досліджень, динаміки захворювання під впливом лікування та наслідків захворювання.

Оцінювали відповідність призначеного антибактеріального лікування державним настановам з лікування НП та його ефективність.

АР на антибактеріальні препарати було виявлено у 16 осіб, що становило 0,79 % від загальної кількості спостережень. АР частіше виникали у жінок – 15 (93,8 %), ніж у чоловіків – 1 (6,2 %) ($p = 0,024$).

У більшості пацієнтів мали місце анамнестичні вказівки на гіперчутливість до антибіотиків – 15 (93,8 %) осіб, які підтвердилися шкірними тестами. У однієї пацієнтки АР на цефтріаксон була виявлена тільки шляхом шкірного тесту. Переважна більшість АР визначалася на застосування пеніцилінів – 14 (87,5 %) осіб. Полівалентна АР, яка включала непереносимість цефалоспоринов, тетрацикліну, ко-тримоксазолу, спостерігалася у однієї пацієнтки.

Клінічно АР проявлялися кропив'янкою у 8 (50 %) осіб, макуло-папульозною висипкою – у 4 (25 %). Бронхообструктивний синдром мав місце у 4 (25 %) пацієнтів.

Симптоматика НП у осіб з АР на антибіотики не мала жодних клінічних особливостей порівняно з іншими пацієнтами. Однак у разі АР вони мали меншу тривалість лікування в амбулаторних умовах до госпіталізації.

Розрахунок ризику несприятливого наслідку за шкалою PSI виявив, що більшість пацієнтів з АР (11 осіб, 68,8 %) відносилися до 2-го класу, тобто за тяжкістю стану могли б лікуватись амбулаторно. Госпіталізацію цієї групи пацієнтів можна вважати виправданою, оскільки, маючи ризик АР негайного типу на антибактеріальний препарат, хворий потребує ретельного нагляду медичного персоналу та створення умов для надання невідкладної допомоги при виникненні АР, які загрожують життю.

Середня тривалість стаціонарного лікування у разі АР була більшою, ніж за їх відсутності, – $(15,50 \pm 1,19)$ проти $(11,86 \pm 0,18)$ дня ($p < 0,001$).

Вибір препаратів для антибактеріальної терапії в більшості випадків відповідав тим, що рекомендовані у клінічних настановах з лікування НП. Цефалоспорины 3-ї генерації отримували 12 (75,0 %) пацієнтів, макроліди – 5 (31,2 %), левофлоксацин – 3 (18,8 %). Половині хворих призначалися рекомендовані у настановах комбінації антибіотиків. Невідповідне лікування НП: поєднання цефалоспорины 3-го покоління з амікацином

отримували 2 (12,5 %), а гатифлоксацину та метронідазолу – 1 (6,3 %) пацієнт. Інші пацієнти отримували лише один антибіотик, причому в одному випадку, незважаючи на наявність алергії на пеніцилін в анамнезі, безпечним та ефективним виявилось застосування амоксициліну/клавуланату.

Початкова антибактеріальна терапія виявилася неефективною у 7 (43,75 %) хворих. Вони потребували зміни антибіотиків. Препаратами 2-ї лінії стали фторхінолони, цефалоспорины 3–4-го покоління, амікацин.

Автори не спостерігали будь-яких негативних реакцій на цефалоспорины у пацієнтів з підтвердженою шкірними тестами АР на пеніциліни, незважаючи на те, що їх застосування у даній категорії хворих втричі підвищує ризик розвитку небажаних побічних явищ на антибіотики [29, 39].

В проведеному дослідженні тривалість госпіталізації у осіб з АР на антибіотики була довшою, що зумовлено неефективністю початкової терапії у 43,8 % пацієнтів та потребою призначення повторних курсів альтернативних антибіотиків, переважно фторхінолонів.

Подібні дані отримали Е. Масу та співавтори (2013) при порівнянні антибактеріального лікування осіб, які мали алергію на пеніцилін та без неї за допомогою методу випадок–контроль. У разі алергії пацієнти частіше отримували фторхінолони, кліндаміцин, ванкоміцин, тривалість їх перебування у стаціонарі була довше на 9,9 %. З призначенням альтернативних антибіотиків пов'язують частіше інфікування *C. difficile* на 23,4 %, метицилін-резистентним *S. aureus* – на 14,1 %, ванкоміцин-резистентним ентерококом – на 30,1 % [27].

Аналіз дотримання рекомендацій щодо виявлення та курації хворих з алергією на антибіотики, проведений британським дослідником G. Satta та колегами, показав, що усі пацієнти були опитані щодо наявності алергії. Однак лише у 52 % випадків описувались ознаки алергічної реакції, її тяжкість. Лише одному пацієнту зі вказівкою на гіперчутливість до пеніциліну було проведено діагностичні шкірні тести. За наявності алергічної реакції на пеніцилін пацієнтам, які потребували антибактеріальної терапії, призначали альтернативні антибіотики, що спричинило подорожчання лікування таких пацієнтів майже вдвічі порівняно з хворими, які не мали алергічного анамнезу [41].

Висновки

Незважаючи на те, що поширеність АР на антибіотики зберігається на рівні від 0,1 % до 10 %, спостерігається тенденція до зниження частоти перехресних реакцій у групі β -лактамних антибіотиків, особливо останніх генерацій. Встановлено, що з часом АР на антибіотики можуть нівелюватися, що дозволяє безпечно застосовувати ці препарати у осіб, які вказували на АР в минулому, після проведення специфічних алергологічних тестів.

Найбільш інформативними методами діагностики АР на антибіотики є шкірні та провокаційні тести. Застосування провокаційних тестів дозволяє не тільки виявити АР, але є одним із методів їх подолання.

За спостереженнями авторів, наявність АР на антибіотики, переважно на пеніциліни, що підтверджується шкірними тестами, призводить до невідповідного призначення антибактеріального лікування з нижчою ефективністю початкової терапії та подовження тривалості госпіталізації.

Моніторинг АР на антибіотики, стандартизовані підходи до їх виявлення з використанням шкірних та провокаційних тестів дозволять ефективно діагностувати та контролювати ці небезпечні стани.

Список літератури

1. Гук–Лешневська, З. О. Небажані ефекти антибіотикотерапії [Текст] / З. О. Гук–Лешневська, І. М. Осік // Рац. фармакотер. – 2013. – № 3 (28). – С. 53–55.
2. Aberer, W. Provocation tests in drug hypersensitivity [Text] / W. Aberer, B. Kranke // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2009. – Vol. 29. – P. 567–584.
3. Barbaud, A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy [Text] / A. Barbaud // Toxicology. – 2005. – Vol. 209. – P. 209–216.
4. Berroa, F. Rechallenge in pediatric patients diagnosed with delayed hypersensitivity to penicillins [Text] / F. Berroa, [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 23 (5). – P. 359–370.
5. Biteker, M. Kounis Syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use in a child [Text] / M. Biteker et al. // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 136. – P. 3–5.
6. Caimmi, S. Antibiotic allergy [Text] / S. Caimmi [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24 (3 Suppl.). – P. S47–53.
7. Campagna, J. D. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review [Text] / J. D. Campagna [et al.] // J. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 42 (5). – P. 612–260.
8. Celik, G. E. Diagnosis of immediate hypersensitivity to β -lactam antibiotics can be made safely with current approaches [Text] / G. E. Celik [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 157. – P. 311–317.
9. Comte, D. Allergy to beta-lactam antibiotics [Text] / D. Comte [et al.] // Rev Med Suisse. – 2012. – Vol. 8 (337). – P. 836–842.
10. Dickson, S. D. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins [Text] / S. D. Dickson, K. C. Salazar // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 45 (1). – P. 131–142.
11. Friedmann, P. S. Patch testing in drug allergy [Text] / P. S. Friedmann, M. Ardern-Jones // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 291–296.
12. Garcia Nunez, I. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest [Text] / I. Garcia Nunez [et al.] // J. Investig. Allergol Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 22 (1). – P. 41–47.
13. Gerull, R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: a review [Text] / R. Gerull, M. Nelle, T. Schaible // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 39. – P. 1521–1532.
14. Haslam, S. Cefazolin use in patients who report a non-IgE mediated penicillin allergy: a retrospective look at adverse reactions in arthroplasty [Text] / S. Haslam [et al.] // The Iowa Orthopaedic J. – 2012. – Vol. 32. – P. 100–103.
15. Hausmann, O. V. The basophil activation test in immediate-type drug allergy [Text] / O. V. Hausmann [et al.] // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2009. – Vol. 29. – P. 567–584.
16. Hjortlund, J. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy [Text] / J. Hjortlund [et al.] // Acta Derm. Venerol. – 2012. – Vol. 92. – P. 307–312.
17. Kelkar, P. Cephalosporin allergy [Text] / P. Kelkar, J. Li // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 804–809.
18. Khan, D. A. Drug allergy [Text] / D. A. Khan, R. Solensky // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – S126–137.
19. Khasawneh, F. A. The prevalence and reliability of self-reported penicillin allergy in a community hospital [Text] / F. A. Khasawneh [et al.] // Int. J. of General Medicine. – 2013. – Vol. 6. – P. 905–909.
20. Kilic, D. Acute ST segment elevation myocardial infarction after subcutaneous ampicillin induced anaphylactic shock in an adult with significant coronary artery disease: a case report [Text] / D. Kilic [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 135. – P. 30–33.
21. Klimek, L. Allergies to antibiotic drugs: their importance in otorhinolaryngology [Text] / L. Klimek, C. Aderhold, A. Sperl // HNO. – 2013. – Vol. 61 (5). – P. 409–415.
22. Korac, P. Epidemiology of hypersensitivity reactions to penicillin in Slovenia [Text] / P. Korac, M. Zidarn, M. Kosnik // Acta Dermatovenereologica. – 2012. – Vol. 21. – P. 65–67.
23. Kounis, N. G. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina [Text] / N. G. Kounis, G. M. Zavras // Br. Clin. Pract. – 1991. – Vol. 45. – P. 121–128.
24. Kounis, N. G. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm [Text] / N. G. Kounis // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 110 (1). – P. 7–14.
25. Koutsojannis Mazarakis, C. M. Cefuroxime-induced coronary artery spasm manifesting as Kounis syndrome [Text] / C. M. Koutsojannis Mazarakis, N. G. Kounis, D. Alexopoulos // Acta Cardiologica. – 2005. – Vol. 60. – P. 341–345.
26. Macy, E. Adverse reactions associated with therapeutic antibiotic use after penicillin skin testing [Text] / E. Macy, J. Ho Ngoc // The Permanente Journal. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 31–37.
27. Macy, E. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin «allergy» in hospitalized patients: A cohort study [Text] / E. Macy, R. Contreras // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Nov 1. pii: S0091–6749(13)01467–X. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.021.
28. Mirakian, R. BSACI guidelines for the management of drug allergy [Text] / R. Mirakian [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39. – P. 43–61.
29. Pichichero, M. E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients [Text] / M. E. Pichichero // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 1048–1057.
30. Prematta, T. Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity [Text] / T. Prematta, S. Shah, F. T. Ishmael // Allergy Asthma Proc. – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 145–151.
31. Renaudin, J. M. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010 [Text] / J. M. Renaudin [et al.] // Allergy. – 2013. – Vol. 68 (7). – P. 929–937.
32. Richter, A. G. Retrospective case series analysis of penicillin allergy testing in a UK specialist regional allergy clinic [Text] / A. G. Richter [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 64. – P. 1014–1018.
33. Riedl, M. A. Adverse drug reaction: types and treatment options [Text] / M. A. Riedl, A. M. Castillas // Am. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 68. – P. 1781–1790.
34. Rimawi, R. H. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship [Text] / R. H. Rimawi [et al.] // J. Hosp. Med. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. 341–345.
35. Romano, A. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins [Text] / A. Romano [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2835–2837.
36. Romano, A. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins [Text] / A. Romano [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 266–269.
37. Romano, A. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins [Text] / A. Romano [et al.] // Allergy. – 2013. – Nov 4. Doi: 10.1111/all.12299.
38. Sagar, P. S. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy [Text] / P. S. Sagar, C. H. Katelaris // Asia Pac. Allergy. – 2013. – Vol. 3. – P. 115–119.
39. Salkind, A. R. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin, an evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy [Text] / A. R. Salkind, P. G. Cuddy, J. W. Foxworth // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2498–2505.
40. Sanz, M. L. Cellular test in the diagnosis of drug hypersensitivity [Text] / M. L. Sanz, P. M. Gamboa, A. L. De Weck // Curr. Pharm. – 2008. – Vol. 14. – P. 2803–2808.
41. Satta, G. β -Lactam allergy: clinical implications and costs [electronic resource] / G. Satta [et al.] // Clinical and Molecular Allergy. – 2013. – Vol. 11. – P. 2.
42. Schnyder, B. Approach to the patient with drug allergy [Text] / B. Schnyder // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2009. – Vol. 29. – P. 405–418.

43. Schnyder, B. Approach to the patient with drug allergy [Text] / B. Schnyder // Med. Clin. N. Am. — 2010. — Vol. 94 (4). — P. 665–679.
44. Shalviri, G. Adverse events induced by ceftriaxone: a 10-year review of reported cases to Iranian Pharmacovigilance Centre [Text] / G. Shalviri, S. Yousefian, K. Gholami // J. Clin. Pharm. Ther. — 2012. — Vol. 37 (4). — P. 448–451.
45. Solensky, R. Drug hypersensitivity [Text] / R. Solensky // Med. Clin. N. A. — 2006. — Vol. 90 (1). — P. 233–260.
46. Sylvia, L. M.: In: Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. In Drug allergy, pseudoallergy and cutaneous diseases. 2nd edition. Bethesda, MD: American Society of Health-System-Pharmacists; Tisdale J.E., Miller D.A., 2010.
47. Tok, D. A case of acute coronary syndrome following the use of parenteral penicillin: Kounis syndrome [Text] / D. Tok, [et al.] // Turk. Kardiol. Dern. Ars. — 2012. — Vol. 40 (7). — P. 615–619.
48. Vivas, D. Coronary spasm and hypersensitivity to amoxicillin: Kounis or not Kounis syndrome? [Text] / D. Vivas [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 128. — P. 279–281.
49. Wall, G. C. Assessment of hypersensitivity reactions in-patients receiving carbapenem antibiotics who report a history of penicillin allergy [electronic resource] / G. C. Wall, V. A. Nayima, K. M. Neumeister // J. Chemother. — 2013. — Aug 15 [Epub ahead of print].
50. Warrington, R. Drug allergy [Text] / R. Warrington, F. Silvius-Dan // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. — 2011. — Vol. 7 (Suppl. 1). — S. 10.
51. Wehrle, E. Allergies to beta-lactam antibiotics: when and how to evaluate? [Text] / E. Wehrle, A. J. Bircher // Praxis (Bern 1994). — 2013. — Vol. 102 (16). — P. 973–979.
52. Yoon, S. Y. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge [Text] / S. Y. Yoon [et al.] // Allergy. — 2013. — Vol. 68 (7). — P. 938–944.
53. Yu-Hor Thong, B. World Allergy Organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity [Text] / B. Yu-Hor Thong [et al.] // WAO Journal. — 2011. — Vol. 4. — P. 257–270.
54. Yusin, J. S. Desensitization in patients with beta-lactam drug allergy [Text] / J. S. Yusin [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr). — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 298–303.

АЛЛЕРГИЯ НА АНТИБИОТИКИ: МИФЫ И РЕАЛИИ

А. В. Демчук

Резюме

Аллергические реакции (АР) на антибиотики являются одной из наиболее частых причин сенсибилизации к лекарственным средствам. Они редко встречаются при использовании макролидов, фторхинолонов, цефалоспоринов 2–4-й генерации. Применение природных пенициллинов приводит к реакциям гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типов в 10 % назначений. По данным последних исследований уменьшается количество перекрестных реакций в группе β-лактамов антибиотиков, что подтверждается аллергологическими тестами и позволяет их безопасно использовать даже у пациентов с аллергией в анамнезе.

С целью установить распространенность АР на антибактериальные препараты у пациентов, лечившихся по поводу негоспитальной пневмонии (НП) в условиях стационара, оценки их влияния на течение заболевания проанализировано лечение 2024 больных (мужчин 1028 (50,79 %), средний возраст — (52,32 ± 18,14) года).

АР на антибактериальные препараты были выявлены у 16 (0,79 %), преимущественно у женщин — 15 (93,8 %). Анамнестические данные о гиперчувствительности к антибиотикам у 15 (93,8 %) подтвердились кожными тестами, АР на пенициллины наблюдались у 87,5 %. Поливалентная АР с переносимостью цефалоспоринов, тетрациклина, ко-тримоксазола

наблюдалась у одной пациентки. Симптоматика НП у лиц с АР на антибиотики не имела никаких клинических особенностей в сравнении с другими пациентами. Средняя продолжительность стационарного лечения при АР была дольше, чем при их отсутствии — (15,50 ± 1,19) против (11,86 ± 0,18) дня ($p < 0,001$), что обусловлено неэффективностью первичной антибиотикотерапии у 43,75 %. Перекрестных АР на цефалоспорины и защищенные пенициллины у тех, кто имел сенсибилизацию к пенициллинам, не наблюдали.

Мониторинг АР на антибиотики, стандартизированные подходы к их выявлению с использованием современных тестов позволят эффективно диагностировать и контролировать эти опасные состояния.

Ключевые слова: аллергические реакции, антибиотики, гиперчувствительность, аллергологические тесты.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 1

А. В. Демчук,

канд. мед. наук,

ГУ «Винницкий национальный медицинский университет

им. Н. И. Пирогова»,

тел.: +38(050)445-48-75

e-mail: avdemchuk@yahoo.com

ANTIBIOTIC ALLERGY: MYTHS AND REALITY

A. V. Demchuk

Summary

Allergic reaction (AR) to antibiotics is one of the most frequent causes of sensitization to drugs. They are rarely seen during macrolides, fluoroquinolones, cephalosporins generation 2–4 using. But prescription of natural penicillin causes hypersensitivity reactions immediate or delayed type in 10 %. According to recent studies the number of cross-reactions in the group of beta-lactam antibiotics are reduced that is confirmed with allergy tests and allows safely use them at the patients with allergic history.

With purpose to establish the prevalence of AR to antibiotics at the in-patients treated due to community-acquired pneumonia (CAP), to assess their impact on disease treatment 2024 patients (1028 males (50,79 %), mean age — (52,32 ± 18,14) years) were analyzed.

AR to antibiotics were detected in 16 (0,79 %), mainly women — 15 (93,8 %). Anamnestic data about hypersensitivity to antibiotics was at 15 (93,8 %) and confirmed by skin tests, mostly to penicillins (87,5 %). Polyvalent AR with intolerance of cephalosporins, tetracycline, co-trimoxazole, was observed at one patient. Symptoms of CAP at the patients with AR to antibiotics did not have any clinically significant features compared with other patients. The average length of hospital staying in case of AR was higher than of their absence — (15,50 ± 1,19) days against (11,86 ± 0,18) days ($p < 0,001$), due to the ineffectiveness of initial antibiotic therapy at 43,75 %. Cross-AR to cephalosporins and penicillins by the persons who had sensitization to penicillin was absent.

Monitoring AR to antibiotics, standardized approaches to their detection using modern test will effectively diagnose and control these dangerous conditions.

Key words: allergies, antibiotics, hypersensitivity, allergological tests.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 1

A. V. Demchuk

PhD,

SI «Vinnytsia National Medical University

named after M. I. Pirogov»,

tel.: +38(050)445-48-75

e-mail: avdemchuk@yahoo.com