

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30 грудня 2015 року № 916

Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію (Вибрані положення)

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ПРОТОКОЛІ

АГ	антиген
АПФ	ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	артеріальний тиск
ІГВВ	імуноглобуліни для внутрішньовенного введення
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ГКС	глюкокортикостероїди
ГоТАР	гостра токсико-алергічна реакція
ЕГДС	езофагогастроуденоскопія
ЕКГ	електрокардіограма / електрокардіографія
ЗОЗ	заклади охорони здоров'я
КМП	клінічний маршрут пацієнта
ЛЗ	лікарські засоби
ЛПМД	локальні протоколи медичної допомоги
МА	медикаментозна алергія
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МПТ	медикаментозний провокаційний тест
НАМН	Національна академія медичних наук
НППЗ	нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби
СРБ	С-реактивний білок
УЗД	ультразвукове дослідження
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЦІК	циркулюючі імунні комплекси
ЦНС	центральна нервова система
DRESS	Drug-Related Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrom (синдром медикаментозних реакцій з еозинофілією і системними симптомами)
Ig	імуноглобулін
RW	реакція Вассермана

II. Загальна частина

Медикаментозна алергія – патологічна реакція на лікарські засоби, в основі якої лежать імунологічні механізми.

На сьогодні в Україні відсутня спеціальна система реєстрації саме медикаментозної алергії (МА), відповідно – відсутня точна інформація щодо кількості реакцій гіперчутливості до ЛЗ, а також типів реакцій та їх наслідків. Крім того, відсутні дані про ефектив-

ність їх лікування як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах. Слід зазначити, що в Україні також здійснюється і безрецептурний відпуск ЛЗ. При цьому останнім часом привертає увагу зростання кількості МА і в розвинених країнах світу.

Серед факторів ризику особливе значення надається впливу вірусних інфекцій, а також ряду патологічних станів (легеневий кістофіброз), які можуть впливати на прояв алергічної реакції, що необхідно враховувати в клінічній практиці. Важлива роль відведена також ацетилсаліцилової кислоти та інгібіторам ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), які сьогодні використовуються у кардіологічних пацієнтів.

Клінічні прояви МА розглядаються лікарями-алергологами, лікарями-алергологами дитячими та лікарями інших спеціальностей імунологічних механізмів як з позиції необхідності розуміння (встановлення типу реакції гіперчутливості за клінічними проявами, що визначає як діагностичну, так і лікувальну тактику), так і необхідності введення в клінічну практику простих, але ефективних критеріїв діагностики алергічних реакцій на ЛЗ з боку шкіри та дихальних шляхів, системних проявів (які дозволяють визначити тип імунологічної реакції), а також допоміжних лабораторних даних *in vitro*.

МА є досить складним завданням та випробуванням і існують значні відмінності як у діагностиці та веденні пацієнтів із МА, так і в доступі їх до спеціалізованої допомоги. Це може призводити до гіподіагностики, неправильного діагнозу та самодіагностики. Така ситуація може бути викликана через недостатність усвідомлення наявних послуг або відсутність центрів медичної допомоги пацієнтам з МА.

У зв'язку з цим і виникла нагальна потреба приведення практики медичної допомоги пацієнтам з МА у відповідність до сучасних науково-обґрунтованих підходів, з метою забезпечення медичної допомоги пацієнтам з МА.

Даний протокол було розроблено для використання медичними працівниками в ЗОЗ і пропонує найкращу практику з діагностики та лікування МА у дорослих, молодих людей і дітей.

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Етап формування підозри на медикаментозну алергію

У якості АГ при МА можуть виступати практично будь-які ЛЗ, але серед них є ЛЗ з більш і менш вираженими сенсibiliзуючими

властивостями. За літературними і нашими власними даними, найчастіше МА викликають:

- антибіотики (серед них переважають бета-лактамі) – 40–50 %;
- сульфаніламідів (до 40 %);
- анальгетики (до 26 %);
- місцеві анестетики;
- препарати, які містять йод та бром;
- вакцини;
- сироватки;
- препарати вітамінів.

Зрозуміло, що структура медикаментозних алергенів постійно змінюється, оскільки зазнає змін технологія лікування пацієнтів з різними захворюваннями.

Можемо відмітити, що характерних для певного ЛЗ клінічних проявів побічних медикаментозних алергічних реакцій не існує. Загальновідомим також є їх виникнення при застосуванні ЛЗ, що мають спільні алергенні детермінанти. Важливою для лікарів є також інформація про групи ЛЗ, при яких мають місце перехресні алергічні реакції.

4.1.1. Перехресні алергічні реакції спостерігаються між:

1. Природними і напівсинтетичними пеніцилінами (бензилпеніцилін, оксацилін, ампіцилін, амоксицилін та інші).
2. Стрептоміцином та іншими аміноглікозидами (неоміцин, канаміцин, гентаміцин, амікацин та інші).
3. Цефалоспоринами і групою пеніциліну.
4. Тетрацикліном і його похідними (доксациклін та інші).
5. Похідними фенотіазину і деякими антигістамінними препаратами (хлорпромазин та його аналоги, прометазин).
6. Йодом і усіма йодовмісними препаратами (розчин Люголя, йодовмісні рентгеноконтрастні засоби та інші).
7. Тіаміном і кокарбоксілазою.
8. Барбітуратами та їх похідними (фенобарбіталом та іншими).
9. НППЗ та деякі анальгетичні засоби (наприклад, між препаратами піразолону (метамізол натрію), ацетилсаліциловою кислотою та між препаратами з різних підгруп НППЗ).
10. Прокаїном, лідокаїном і сульфаніламідними похідними, натрію аміносаліцилатом.
11. Похідними етилендіаміну (хлоропірамін та інші) і теофіліном.

4.2. Етап встановлення діагнозу

4.2.2. Види проявів медикаментозної алергії:

- **Системні реакції:** анафілаксія, сироваткова хвороба, васкуліти, медикаментозна лихоманка, аутоімунні захворювання, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса–Джонсона і DRESS-синдром та цитопенії.
- **Органні місцеві реакції:** з переважним ураженням шкіри, органів кровотворення та крові, дихальних шляхів, внутрішніх органів.
- **Анафілаксія** – тяжка форма, загрозна для життя, генералізованої або системної реакції гіперчутливості, яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу, і, як правило, ураженням шкіри та слизових оболонок.

4.2.3. Ознаки та алергічні симптоми за умов підозри розвитку медикаментозної алергії залежно від часу клінічних проявів

Негайні (швидкі) реакції

1. Анафілактичний шок – тяжка форма багатосистемної реакції, що характеризується:

- еритемою, кропив'яркою або набряком Квінке;
- гіпотензією та / або бронхоспазмом.

3. Кропив'янка або набряк Квінке без системних проявів.

2. Загострення бронхіальної астми (наприклад, при застосуванні НППЗ). Початок, як правило, менше, ніж через 1-у годину після прийому ЛЗ протягом 12 год (хоча попередній прийом не завжди підтверджено).

Сповільнені (нешвидкі) реакції без системного залучення

1. Ураження шкіри у вигляді червоних макул або папул (екзантемоподібних).

2. Фіксоване (контактне) ураження на шкірі після прийому ЛЗ (локалізовані запалення шкіри).

Початок, як правило, 7–10 днів після першого застосування ЛЗ або протягом 2-3-х днів після повторного прийому.

Віддалені (нешвидкі) реакції з системним залученням

1. Реакції на ЛЗ з еозинофілією і системними симптомами або синдром гіперчутливості до ЛЗ (DHS – Drug Hypersensitivity syndrom) характеризуються: поширеними червоними макулами, папулами або еритродермією, лихоманкою, лімфаденопатією, порушенням функції печінки, еозинофілією.

Початок, як правило, протягом 2–6 тижнів після першого застосування ЛЗ або протягом 3-х днів після повторного прийому.

2. Токсичний епідермальний некроліз або синдром Стівенса–Джонсона: хворобливий висип і гарячка (часто перші ознаки); ерозії слизової оболонки та / або шкіри; пухирці, міхури або відторгнення епідермісу; червоні макули, пурпура або еритема.

Початок, як правило, через 7–14 днів після першого впливу ЛЗ або протягом 3-х днів після повторного прийому.

3. Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP – Acute Generalised Exanthematous Pustulosis): поширені пустули, лихоманка, нейтрофілія.

Початок, як правило, через 3–5 днів після першого прийому ЛЗ.

4. Загальні розлади, що трапляються рідко при МА: екзема, гепатит, нефрит, світлочутливість, васкуліт.

4.2.4. Неалергічні реакції (хібноалергічні)

Не мають імунологічних механізмів, але імітують алергічні симптоми (феномен мімікрії). Вони, як правило, пов'язані з неімунним виділенням гістаміну, брадикініну, активацією комплементу, індукцією синтезу лейкотрієнів, що, в свою чергу, індукує бронхоспазм та шкірні прояви.

До препаратів-лібераторів гістаміну відносяться:

- опіоїди;
- рентгеноконтрастні засоби;
- загальні анестетики і міорелаксанти (але переважна кількість з них призводять до імунозалежних реакцій – IgE-залежних);
- ненаркотичні анальгетики;
- плазмозамінники;
- білкові препарати;

- деякі антибіотики (поліміксин, граміцидин, ванкомицин, цефалоспорины);
- місцеві анестетики;
- аденозинтрифосфат;
- спазмолітики (атропін, дротаверин);
- вітаміни групи В.

До активізації системи комплементу за альтернативним шляхом може призвести застосування йодовмісних рентгеноконтрастних засобів, декстринів, протаміну.

Порушення метаболізму арахідонової кислоти можуть викликати НППЗ, саліцилати, тартазин.

Накопичення брадикініну може статися при лікуванні препаратами інгібіторів АПФ, що призводить до ангіоневротичного набряку.

За умов використання сульфідів утворюється оксид сірки, який є бронхоконстриктором.

4.3. Етап верифікації діагнозу

Таблиця 5. Диференціально-діагностичні ознаки токсичних, хібноалергічних і алергічних реакцій на лікарські засоби

Ознаки	Види побічних реакцій		
	Токсичні	Хібно алергічні	Алергічні
Період сенсibiliзації	-	-	+
Залежність виникнення від дози	+	+	-
Залежність виникнення від способу введення	+	+	-
Можливість виникнення від ЛЗ, що мають спільні антигенні детермінанти	-	-	+
Можливість повторення в наступному	Не обов'язково	Не обов'язково	Обов'язково
Схожі на фармакологічну дію ЛЗ	Часто	-	-
Схожі за клінікою на класичні прояви алергії	-	+	+
Ефект антигістамінних засобів	-	+	+

4.3.1. Гостра токсико-алергічна реакція (ГОТАР)

4.3.2. Обов'язкові організаційні заходи

Діагностика

1) обов'язкові лабораторні обстеження:

- Клінічний аналіз крові (розгорнутий) щоденно до стабілізації стану, в подальшому – за необхідності.
- Коагулограма, при III і IV ступенях тяжкості – в динаміці, щоденно.
- Біохімічний аналіз крові (загальний білок і білкові фракції, білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, фібриноген, СРБ, глюкоза, кислотно-лужний стан крові).
- При III і IV ступенях тяжкості – динамічний контроль рівня загального білка, креатиніну, цукру крові, білірубину, трансаміназ, кислотно-лужного стану.
- Глікемічний профіль.

- Визначення групи крові та резус-фактора (за необхідності), RW, BIA (за показаннями).
- Загальний аналіз сечі щоденно до стабілізації стану, в разі необхідності – аналіз сечі за Нечипоренком.
- Мікробіологічні посіви зі шкіри та слизових при III і IV ступенях тяжкості, кратність – за показниками.
- Бактеріологічне дослідження мокротиння (за показаннями).
- Бактеріологічне дослідження бронхоальвеолярних змивів (за показаннями).
- Бактеріологічне дослідження фекалій (за показаннями).
- Кислотно-лужний стан при проведенні штучної вентиляції легень.

2) інструментальні методи обстеження:

За показаннями:

- ЕКГ.
- Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.
- Спірометрія.
- ЕГДС – при стабілізації стану і після епітелізації слизових порожнини рота.
- Бронхоскопія.
- УЗД черевної порожнини, щитоподібної залози при I і II ступенях тяжкості при госпіталізації, при III і IV ступенях тяжкості після стабілізації стану.

3) консультації спеціалістів:

- Лікар-алерголог, лікар-алерголог дитячий (динамічний огляд щоденно).
- Лікар акушер-гінеколог (за показаннями).
- Лікар-стоматолог (за показаннями).
- Лікар-офтальмолог (за показаннями).
- Лікар-дерматовенеролог (за показаннями).

Додаткові

- Інші спеціалісти – за показаннями.

4) алергологічне обстеження проводиться при I і II ступенях тяжкості після одужання, через 1 місяць; при III і IV ступенях тяжкості – додатково через 3–4 місяці. Обсяг алергологічного обстеження визначається лікарем-алергологом, лікарем-алергологом дитячим.

4.5. Лікування медикаментозної алергії

Елімінація ЛЗ-алергенів. Якщо пацієнту, у якого виникли явища МА, проводилося лікування декількома ЛЗ, відмінюються всі (виключаючи життєво необхідні, якщо немає переконання, що вони є алергенами). Після цього проводять лабораторні тести і призначення найменш вірогідних у плані алергії ЛЗ, відновлюють лікування, з врахуванням перехресних властивостей ЛЗ. Необхідно здійснити заходи щодо мінімізації впливу на пацієнта інших АГ (гіпоалергенна дієта, безлатексне середовище для пацієнтів з алергією на латекс).

4.6. Тактика ведення пацієнтів з медикаментозною алергією в алергологічному відділенні (призначення ЛЗ за показаннями):

- глюкокортикостероїдна терапія (парентеральне введення), доза – від 8 до 20 мг дексаметазону (у дітей 1–2 мг/кг за преднізолоном) залежно від інтенсивності симптоматики;
- антигістамінні препарати II, III поколінь, добова доза від 5 до 20 мг протягом від 14 до 90 днів залежно від інтенсивності

Таблиця 6. Клінічна характеристика гострої токсико-алергічної реакції на ЛЗ

Клінічні прояви	Ступінь тяжкості			
	Легка (I)	Середньої тяжкості (II)	Тяжка (III)	Вкрай тяжка (IV)
Лихоманка	37,5–38 °С	38–39 °С	39 °С	39 °С, можлива зляксісна гіпертермія
Ураження шкіри	Генералізована еритема, папулозно-еритематозні висипи	Генералізована мультиформна еритема, везикульозні висипи, одиничні були	Генералізована мультиформна еритема з переважанням везикульозно-бульозного ураження серозного характеру. Епідермальний некроліз до 10 %	Багато зливних бул з серозно-геморагічним і гнійним вмістом. Епідермальний некроліз >30 % поверхні шкіри. Симптом Нікольського позитивний
Ураження слизових оболонок	Не відмічено	Поверхневі ерозії слизових оболонок <30 %	Ерозивне ураження >30 % усіх слизових оболонок (Можливі кровотечі з шлунково-кишкового тракту та сечового міхура)	Виразково-некротичне ураження слизових оболонок >30 %
Ураження печінки та підшлункової залози	Не відмічено	Відмічено короткочасне підвищення показників трансамін	Значні зміни показників трансамін, рівня білка, білірубину, С-реактивного білка (СРБ), холестерину та інше Можлива клініка гострої печінкової недостатності та панкреонекрозу	Значні зміни показників трансамін, рівня білка, білірубину, СРБ, фібриногену, холестерину та інше
Ураження сечовидної системи	Не відмічено	Протеїнурія, гематурія (короткочасно)	Протеїнурія, гематурія, циліндурія, лейкоцитурія та інше (Розвиток різних ступенів ниркової недостатності)	Протеїнурія, гематурія, циліндурія, лейкоцитурія та інше
Ураження серцево-судинної системи	Не відмічено	Не відмічено	Порушення гемодинаміки невиражені	Порушення гемодинаміки виражені, можливий розвиток анафілаксії
Ураження ЦНС	Не відмічено	Не відмічено	Клініка інтоксикаційного ураження ЦНС	
Клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз до 10×10^9 /л або нормоцитоз, паличкоядерний зсув вліво, лімфоцитопенія немає	Лейкоцитоз до 15×10^9 /л, паличкоядерний зсув вліво, токсична зернистість нейтрофілів, лімфоцитопенія немає	Лейкоцитоз або лейкопенія, виразний паличкоядерний зсув вліво до юних форм, токсична зернистість, лімфоцитопенія, анемія, тромбоцитопенія	

симптоматики (дезлоратадин, левоцетиризин) (у дітей – стандартні вікові дози);

- антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) 10 мг 1 раз на добу (у дітей – стандартні вікові дози);
- циклоспорин (за дуже чітко обмеженим показанням) в дозі 3 мг/кг внутрішньовенно з послідовним переходом на пероральне введення та зниженням дози протягом 1-го місяця;
- топічне лікування уражених ділянок шкіри;
- топічне лікування уражених очей, носа, геніталій;
- інгаляційна терапія топічними та інгаляційними ГКС та бета-2-агоністами при проявах МА у вигляді бронхоспазму (флютиказон, будесонід в небулах у дозі від 500 до 4000 мкг залежно від ступеня тяжкості, сальбутамол в небулах в дозі 2,5–5 мкг залежно від ступеня тяжкості).

Лікування МА з клінічними проявами алергічних реакцій II типу, що мають перебіг переважно у вигляді цитопенії (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія), здійснюється в ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу та має проводитися під наглядом лікаря-гематолога та лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого відповідно до технології лікування цих захворювань (введення системних ГКС, колонієстимулюючого фактора).

Лікування МА з клінічними проявами алергічних реакцій III типу (сироваткова хвороба, екзема, ураження імунними комплексами внутрішніх органів, екзогенний алергічний альвеоліт, артросоподібні реакції, анемія, агранулоцитоз, васкуліти) проводиться відповідно до технології лікування цих захворювань, з введенням

системних ГКС, інгібіторів протеаз, за необхідності – плазмаферезу тощо (лікарі-алергологи, лікарі-алергологи дитячі, лікарі-анестезіологи в ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу).

4.7. Алгоритм лікувальних заходів при ГоТАР

- Неспецифічна гіпоалергенна дієта, при III–IV ступенях тяжкості – стіл протертий (1А стіл) чи парентеральне харчування.
- ГКС: парентеральне введення, доза індивідуальна – до 32 мг дексаметазону на добу та місцеве застосування бетаметазону, виходячи з мінімально необхідної дози, особливо при III–IV ступенях тяжкості, з поступовим її зниженням при стабілізації стану до повного скасування.

Застосування ГКС може призвести до ускладнень, тому необхідно застосовувати переважно пульс-терапію дексаметазоном в дозі 1–1,5 мг/кг внутрішньовенно протягом 3-х днів, а далі – за показаннями.

Тривале використання системних ГКС є суперечливим і, як вважають багато експертів, може підвищувати смертність через збільшення частоти інфекцій та ризик маскування сепсису. Тим не менш, недавні звіти показали поліпшення очних симптомів при ранньому застосуванні пульс-терапії ГКС.

- Застосування циклоспорину повинно проводитися під контролем функції нирок (особливо рівня креатиніну та визначення функціонального стану клубочкового апарату нирок) в дозі 3 мг/кг внутрішньовенно з наступним переходом

на пероральне введення та зниженням дози протягом 1-го місяця. Необхідно підтримувати рівень циклоспоруину в плазмі на рівні $71,5 \pm 39,7$ мг/кг.

Слід зазначити, що лікування циклоспорином залишається досить суперечливим. Доведено, що в дозі від 3 до 5 мг/кг перорально один раз/день він здатний інгібувати CD8 клітини і, як було показано, зменшує тривалість активного захворювання від 2-х до 3-х днів у деяких випадках і, можливо, знижує смертність.

- Розчини електролітів (розчин глюкози різної концентрації).
- Плазмозамінні розчини.
- Замісна терапія – препарати крові:
 - Альбумін.
 - Плазма нативна.
 - Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ). Доза ІГВВ при токсичному епідермальному некролізі повинна складати: мінімальна 0,4–0,75 г/кг, найчастіше використовується доза – 1–2 г/кг (можлива і більша доза) 2–4 дні (рівень доказовості В).
 - Переливання свіжої донорської крові у пацієнтів III–IV ступеня тяжкості, при розвитку лейкопенії та агранулоцитозу
 - колонійстимулювальний фактор.
- Симптоматична терапія:
 - Антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини – еноксапарин, далтепарин, надропарин або нефракційований гепарин у профілактичних дозах відповідно до клінічної симптоматики).
 - Діуретичні препарати (петльові діуретики за показаннями).
 - Норепінефрин або його комбінація з допаміном або добутаміном (при порушенні гемодинаміки).
 - Анальгетичні засоби (блокатори опіатних рецепторів ЦНС або наркотичні анальгетики; НППЗ суворо протипоказані) (строго за показаннями) за наявності больового синдрому.
 - Інгібітори протонної помпи (для запобігання стероїдним та стресовим виразкам: омепразол, пантопразол, рабепразол).
 - Серцеві глікозиди.
 - Седативні ЛЗ.
- Додаткові методи детоксикації можуть бути застосовані при стабільній гемодинаміці та адекватній замісній терапії:
 - Лікувальний плазмаферез за показаннями.
- Антибактеріальна терапія – антибіотики широкого спектра дії з урахуванням фармакологічного анамнезу і результатів бактеріологічного дослідження. Категорично заборонено використання антибіотиків пеніцилінового ряду і їхніх похідних, при необхідності – інші антимікробні і протигрибкові препарати.
- Корекція дисбактеріозу (пребіотики, пробіотики, симбіотики в поєднанні з ферментними препаратами).
- При необхідності – штучна вентиляція легень, лікувальна бронхоскопія.

4.12. Анафілаксія

Анафілаксія – це тяжка форма, загрозлива для життя, генералізованої або системної реакції гіперчутливості, яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя

порушеннями дихання та кровообігу, і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках.

Основні тригери анафілаксії включають харчові продукти, ЛЗ і отруту перетинчатокрылих комах, а в 20 % – тригер неможливо ідентифікувати.

Клінічні прояви анафілаксії залежать від того, які системи органів задіяні. Існують загальноприйняті критерії, для того щоб допомогти лікарям визначити ймовірність анафілаксії. Ці критерії значно поліпшили діагностику анафілаксії, а також продемонстрували високу точність (96,7 %) під час її діагностики. Симптоми і ознаки анафілаксії зазвичай відбуваються протягом від хвилин до двох годин після контакту з алергеном: протягом 30-ти хвилин при харчовій алергії і менше, ніж 30 хвилин при алергії на парентеральні ЛЗ або отруту комах.

Клінічні критерії діагностики анафілаксії

Анафілаксія є дуже ймовірною, якщо є один з трьох варіантів клінічної симптоматики:

Варіант А: на тлі її **гострого початку** (від декількох хвилин – до декількох годин) визначають три наступні критерії:

1) ураження шкіри, слизової оболонки, або шкіри і слизової оболонки одночасно (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка);

2) дихальна недостатність (наприклад, задишка, дистанційні сухі хрипи – бронхоспазм, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія);

3) знижений АТ або супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі).

Варіант Б: одразу **після контакту з ймовірним алергеном** (від декількох хвилин – до декількох годин) визначають два або більше наступні критерії:

1) ураження шкіри, слизової оболонки (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка);

2) дихальна недостатність (наприклад, задишка, дистанційні сухі хрипи, бронхоспазм, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія);

3) знижений АТ;

4) супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі);

5) стійкі шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичний абдомінальний біль, блювання).

Варіант В: знижений АТ **після впливу відомого алергену для цього пацієнта** (від декількох хвилин – до декількох годин):

а) немовлята і діти: низький систолічний АТ (із урахуванням віку) або більш, ніж 30 % зниження систолічного АТ*;

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

б) дорослі: систолічний АТ менше 90 мм рт. ст. або зниження більше ніж 30 % порівняно з базовим тиском людини.

Диференціальний діагноз анафілаксії включає в себе інші захворювання органів і систем, які найчастіше уражені при анафілаксії.

Диференціальна діагностика анафілаксії

Ураження шкіри або слизової оболонки

- Хронічна ремітуюча або фізична кропив'янка та ангіоневротичний набряк;
- Пилково-харчовий алергічний синдром.

Захворювання органів дихання

- Гострий ларинготрахеїт;
- Трахеальна або бронхіальна обструкція (наприклад, сторонні речовини, дисфункція голосових зв'язок);
- Астматичний стан (без участі інших органів).

Серцево-судинні захворювання

- Вазовагальна реакція / непритомність;
- Тромбоемболія легеневої артерії;
- Інфаркт міокарда;
- Серцеві аритмії;
- Гіпертонічний криз;
- Кардіогенний шок.

Фармакологічна або токсична реакції на

- Етанол;
- Гістамін, наприклад, отруєння скумбрією;
- Опіюди.

Психоневрологічні захворювання

- Синдром гіпервентиляції;
- Страх і панічний розлад;
- Соматоформні розлади (наприклад, психогенна задишка, дисфункція голосових зв'язок);
- Дисоціативний розлад і конверсія (наприклад, істеричний комок);
- Епілепсія;
- Цереброваскулярне порушення;
- Психози;
- Артефакт (симулятивний розлад);
- Синдром Хойна;
- Кома, наприклад, метаболічна, травматична.

Ендокринологічні стани та захворювання

- Гіпоглікемія;
- Тиреотоксичний криз;
- Карциноїдний синдром;
- Феохромцитома.

Фактори ризику розвитку анафілаксії включають індивідуальні чинники, пов'язані з пацієнтом, а також зовнішні обставини.

Приклади ризиків і супутніх факторів анафілаксії

Фактори способу життя

- Фізичні навантаження;
- Алкоголь, наркотики;
- НППЗ;
- Інгібітори АПФ;
- Бета-блокатори.

Індивідуальні фактори пацієнта

- Підлітковий вік, похилий вік, стать;
- Інфекції;
- Менструальний цикл;
- Психогенний стрес.

Попередній стан здоров'я

- Астма та інші захворювання, залежні від IgE;
- Серцево-судинні захворювання;

- Мастоцитоз;
- Збільшення базальної концентрації триптази.

Екстрена допомога при анафілаксії

У пацієнтів з анафілаксією слід негайно оцінити функції дихальних шляхів, дихання, кровообігу. Смерть настає в результаті ураження верхніх дихальних шляхів, нижніх дихальних шляхів та / або внаслідок серцево-судинних порушень.

Рекомендується перша лінія лікування з епінефрином внутрішньом'язово. При зупинці серця має бути негайно призначена серцево-легенева реанімація.

Перша лінія лікування

Епінефрин

Епінефрин впливає на альфа-1-рецептори і викликає звуження периферійних судин, тим самим сприяючи реверсії гіпотензії та набряку слизової оболонки, посилюючи частоту і силу серцевих скорочень. Це потенційно може врятувати життя пацієнта, і тому епінефрин повинен вводитись усім пацієнтам з анафілаксією, а також пацієнтам з клінічними ознаками, які можуть перерости в анафілаксію.

Не існує абсолютних протипоказань до лікування епінефрином у пацієнтів з анафілаксією; ризики переважають у літніх людей і пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Епінефрин слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна. Введення епінефрину внутрішньом'язово має хороший профіль безпеки, хоча пацієнти можуть відчувати тимчасову блідість, серцебиття і головний біль. Епінефрин внутрішньом'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 епінефрином пацієнти вагою від 7,5 кг до 25 кг повинні отримати 0,15 мг; 25–30 кг – 0,3 мг. Доза може бути повторена принаймні після 5-хвилинного інтервалу.

На пацієнтів, яким необхідна повторна внутрішньом'язова доза епінефрину, добре діє внутрішньовенне вливання епінефрину. Вливання епінефрину повинно бути обмежене тими пацієнтами, які не можуть бути стабілізовані за допомогою повторних доз епінефрину внутрішньом'язово. Вливання повинно здійснюватися лікарями у відділеннях інтенсивної терапії, лікарями-анестезіологами тощо. Введення епінефрину внутрішньовенно у пацієнтів з нормальним кровообігом може призвести до небезпечних для життя гіпертензії, ішемії міокарда і аритмій. Пацієнти, яким вводять епінефрин внутрішньовенно, повинні перебувати під наглядом, з підключенням до ЕКГ і пульсоксиметром.

При стридорі від набряку гортані розпилений епінефрин (2–5 мл, 1 мг/мл) може бути використаний на додаток до епінефрину внутрішньом'язово.

У випадку неадекватної реакції на дві або більше дози епінефрину внутрішньом'язово його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) у відділенні невідкладної (екстреної) допомоги, інтенсивної терапії, з відповідним кардіомоніторингом, у супроводі лікарів.

Друга лінія лікування

Видалення тригера і виклик допомоги

Ймовірний тригер анафілаксії повинен бути негайно вилучений, якщо це можливо. Слід викликати службу швидкої медичної допомоги або реанімаційну бригаду.

Поза пацієнта

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, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість (див. додаток 5).

Кисень

Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску до 6–8 літрів за хвилину.

Інфузійна підтримка

Внутрішньовенні рідини повинні бути введені пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю. Рідини, які слід обирати в даному випадку, це електроліти, і вони повинні бути введені у болюсах 20 мл/кг (5–10 мл/кг в перші 5–10 хвилин дорослому; 10 мл/кг дитині).

Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії

Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії можуть бути додатково введені для полегшення симптомів бронхоспазму у пацієнтів з анафілаксією. Хоча епінефрин внутрішньом'язово входить до першої лінії лікування в екстрених ситуаціях, але в контрольованих умовах в ЗОЗ у присутності медичних співробітників, які мають досвід лікування анафілаксії (наприклад, пероральний провокаційний тест в клініці алергії), незначні хрипи можуть спочатку лікуватися інгаляційними бета-2-агоністами короткої дії. Епінефрин внутрішньом'язово слід вводити, якщо реакції немає протягом 5 хвилин.

Третя лінія лікування**Блокатори H₁- та H₂-гістамінових рецепторів**

Системні антигістамінні засоби зазвичай використовуються при анафілаксії, але були відзначені тільки як такі, що полегшують шкірні симптоми в дослідженнях, в яких лише невелика частина учасників страждала від анафілаксії. Поєднання блокаторів H₁- та H₂-гістамінових рецепторів системної дії може надавати додаткові переваги над системними блокаторами H₁-гістамінових рецепторів у полегшенні деяких шкірних симптомів у пацієнтів, які страждають від гострої алергічної реакції. Існують задокументовані випадки, коли внутрішньовенне введення антигістамінних засобів призводило до гіпотонії, що може бути пов'язано зі швидкістю введення. Антигістамінні засоби можливо призначати пацієнту з анафілаксією при стабільності гемодинаміки.

Переважно потрібно використовувати блокатори H₁-гістамінових рецепторів II покоління.

Глюкокортикостероїди

ГКС широко використовуються при анафілаксії і, як вважається, можуть запобігти затяжним симптомам анафілаксії, особливо у пацієнтів з супутньою астмою, а також з двофазною реакцією (хоча це ще не було доведено, і вони мають повільний початок дії). Парентеральне введення ГКС може бути призначене, як тільки були проведені перша і друга лінії лікування.

Глюкагон

Парентеральне введення глюкагону може бути корисним при лікуванні пацієнтів з анафілаксією, які не реагують на епінефрин, особливо для тих, хто приймає бета-блокатори.

Моніторинг та виписки

Пацієнтів, які виявляли дихальну недостатність, слід ретельно оглядати принаймні 6–8 годин; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, слід оглядати протягом 12–24 годин у відділенні реанімації з наступним переведенням до відділення алергології. Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій. Аутоін'єктор з епінефрином має бути призначений для осіб, які мають ризик рецидиву.

Пацієнтів слід забезпечити випискою з рекомендаціями, включаючи заходи щодо уникнення алергену (якщо це можливо) та інструкцією щодо застосування аутоін'єктора з епінефрином. Слід організувати диспансерний огляд, а також надати контактну інформацію групи підтримки пацієнтів.

Показання для призначення аутоін'єктора з епінефрином

Існує шість абсолютних показань до призначення аутоін'єктора з епінефрином:

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

Додаток 5
до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медич-
ної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

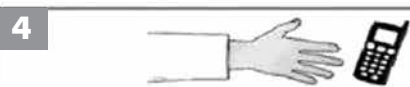
Зразок інформаційної картки основних дій при анафілаксії

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



Оцініть кровообіг, дихання, психічний стан та вагу пацієнта

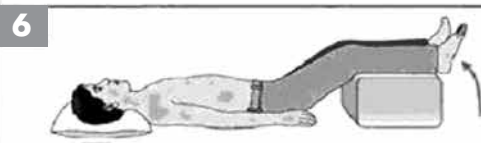


Швидко і одночасно здійснити кроки 4, 5 і 6

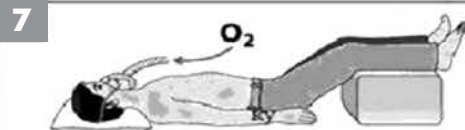
Зверніться за допомогою до служби невідкладної (екстреної) допомоги



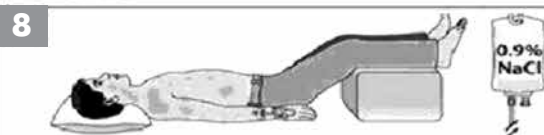
Ввести епінефрин внутрішньом'язово у передньолатеральну ділянку стегна, 0,01 мг/кг розчину 1:1,000 (1 мг/мл), максимум 0,5 мг (дорослі) або 0,3 мг (діти); записати час введення дози і повторити введення через 5–15 хв, якщо це необхідно. Більшість пацієнтів реагують на введення після 1–2 доз



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



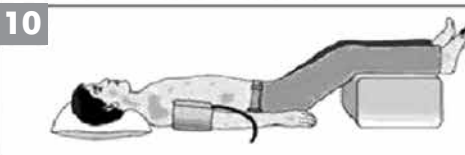
За наявності показань ввести додаткову високу концентрацію кисню (6–8 л/хв) через маску або ротоложку



Встановити внутрішньовенний доступ, використовуючи голки або катетери з широкими канюлями (14–16 калібр). За наявності показань, швидко ввести 1–2 л розчину натрію хлориду 0,9%; наприклад, 5–10 мл/кг протягом перших 5–10 хв для дорослого; 10 мл/кг для дитини



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)

Додаток 6
до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Екстрена допомога при анафілаксії

Першочергове лікування: епінефрин

Епінефрин може врятувати життя пацієнта, тому повинен бути негайно введений у вигляді першої лінії лікування при анафілаксії.
Раннє введення епінефрину повинне проводитися в індивідуальному порядку, коли алергічна реакція, ймовірно, переросте в анафілаксію.
Епінефрин слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна 0,01 мг/кг р-ну 1:1,000 (1 мг/мл); максимум 0,5 мг (дорослий) або 0,3 мг (дитина).
У пацієнтів, які потребують повторних доз епінефрину, введення повинні здійснюватися принаймні через кожні 15 хвилин.
У випадку неадекватної реакції на дві або більше доз епінефрину внутрішньом'язово його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) у відділенні невідкладної (екстреної) допомоги, інтенсивної терапії, у супроводі лікарів, з відповідним кардіомоніторингом.

Другочергове лікування

Слід зупинити дію тригера анафілактичної реакції (наприклад, інфузію можливого чинника).
Слід викликати допомогу оперативної і одночасно з оцінкою стану пацієнта.
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, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість.
Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску – до 6–8 літрів за хвилину.
Швидко ввести 1–2 літри розчину натрію хлориду 0,9 % через катетер (5–10 мл/кг в перші 5–10 хвилин дорослому; 10 мл/кг дитині).
Пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю слід додатково ввести інгаляційні бета-2-агоністи для полегшення симптомів бронхоспазму.
Підготувати, щоб почати при необхідності, за показаннями, в будь-який час вжити реанімаційні заходи – почати серцево-легеневу реанімацію з безперервними стисненнями грудної клітки (масаж серця).
При тяжкому шоку треба перевести пацієнта на штучну вентиляцію легень із збільшеною концентрацією кисню у вдихуваній газовій суміші (до 50–60 %).
За умови значної гіпотензії (систолический АТ <89 мм рт. ст.) показано введення епінефрину внутрішньовенно в дозі 0,3–0,5 мг, при необхідності, тобто при рефрактерній гіпотензії, можна продовжувати внутрішньовенну інфузію епінефрину в дозі 1–4 мкг/хвилину або допаміну (5–10 мкг/хвилину) з метою підтримки середнього АТ до 60 мм рт. ст. У випадках значної тахікардії (>120 ударів/хвилину) або тахіаритмії АТ можливо підтримувати за допомогою норепінефрину (1–4 мкг/хвилину) або фенілефрину (20 мкг/хвилину). При лікуванні тяжкого анафілактичного шоку є значні втрати рідини внаслідок значного пошкодження ендотелію, тому необхідні масивні інфузії рідини до 2–4 л, як правило, необхідно застосовувати розчин натрію хлориду 0,9 %, в дуже тяжких випадках необхідно застосовувати розчин гідроксидетилкрохмалю 130000/0,4.

Третьочергове лікування

Блокатори H ₁ - та H ₂ -гістамінових рецепторів системної дії можуть полегшити шкірні симптоми анафілаксії (внутрішньовенна інфузія – блокатори H ₁ -гістамінових рецепторів (хлорфенірамін 10 мг (дорослим), 2,5–5 мг (дітям) або дифенгідрамін 25–50 мг (дорослим) та 1 мг/кг, максимум 50 мг (дітям); блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів – ранітидин 50 мг (дорослим) або 1 мг/кг, максимум 50 мг (дітям)).
Системні ГКС можуть бути використані, оскільки вони можуть знизити ризик респіраторних симптомів пізньої фази та генералізації процесу (внутрішньовенна інфузія – гідрокортизон 200 мг (дорослим), максимум 100 мг (дітям) або метилпреднізолон 50–100 мг (дорослим) і 1 мг/кг, максимум 50 мг (дітям)).
Пацієнтів, які виявляли дихальну недостатність, слід ретельно оглядати хоча б протягом 6–8 годин; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, слід оглядати протягом 12–24 годин у відділенні реанімації з наступним переведенням в алергологічне відділення.
Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій, аутоін'єктор з епінефрином має бути призначений для осіб, які піддаються ризику рецидиву.