

Погляд експерта на проблему ведення дітей із медикаментозною алергією

Актуальність теми медикаментозної алергії у дітей зумовлена щорічною появою на фармацевтичному ринку нових препаратів із недостатньо вивченим механізмом дії, застосування яких часто призводить до розвитку різного типу побічних реакцій, пов'язаних із дисфункцією імунної системи, які можуть супроводжуватися як появою висипу на шкірі, так і розвитком вкрай небезпечного для життя стану – анафілактичного шоку. Ретельний збір алергологічного анамнезу у пацієнта дозволяє зменшити ймовірність появи небажаних клінічних ситуацій у майбутньому. Проте не завжди можна передбачити виникнення побічних реакцій на медичні препарати у дітей. Тому необхідно завжди враховувати ймовірність розвитку таких клінічних ситуацій, пов'язаних із дією лікарських засобів, та чітко розуміти стратегію ведення пацієнтів із медикаментозною алергією, використовуючи сучасні протиалергічні препарати.



Т.Р. Уманець

Для кращого розуміння лікарями імунологічних механізмів розвитку гіперчутливості до лікарських засобів, тактики ведення та лікування дітей із алергією **головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець** висвітлює цю проблему у відповідях на найбільш поширені, цікаві та дискусійні питання сучасної алергології.

? Чому тема медикаментозної алергії у дітей є вкрай важливою для лікарів та чи існує суттєва відмінність між двома, на перший погляд, тотожними поняттями «медикаментозна алергія» та «гіперчутливість до лікарських засобів»?

– Насамперед, актуальність цієї теми пов'язана з тим, що у рутинній клінічній практиці лікарі часто мають справу з реакціями гіперчутливості на різні препарати, які загалом складають 15% від усіх небажаних ситуацій та реєструються більше ніж у 7% загальної популяції. Найчастіше побічні ефекти діагностують у госпіталізованих пацієнтів, які, на жаль, у 0,32% випадків закінчуються смертю.

На перший погляд, терміни «медикаментозна алергія» та «гіперчутливість до лікарських засобів» є тотожними, хоча якщо вникнути глибше, стане зрозуміло, що це не так. Поняття «медикаментозна алергія» використовується тільки у випадку встановлення специфічного імунологічного механізму (наприклад, якщо виникнення гострої кропив'янки було підтверджено шкірним тестом та шляхом визначення специфічних імуноглобулінів). Проте якщо клінічна картина захворювання нагадує алергічні прояви, але специфічного імунологічного механізму не було встановлено, таку реакцію потрібно розглядати як неалергічну. У випадку, коли лікар припускає наявність реакції на препарат, краще скористатися терміном «реакція гіперчутливості на лікарський засіб», який, крім медикаментозної алергії, включає ще реакції імунних та запальних клітин, що перебігають без стимуляції специфічної імунної відповіді.

? Як класифікують реакції гіперчутливості до лікарських засобів? Чи існує класифікація типів реакцій на лікарські засоби, яка базувалася б на механізмі їхньої дії на імунну систему?

– У 1977 р. М. Rawlings та J. Thomson запропонували поділ побічних реакцій на лікарські засоби на 2 типи – А та В. Перший тип найчастіше пов'язаний із хімічною структурою препарату та його фармакологічним механізмом дії. Такий тип реакцій є прогнозованим, дозозалежним та описаним в інструкції до лікарського засобу. Реакції типу В не пов'язані з фармакологічною дією та не є прогнозованими. Такий поділ сьогодні переглядається, оскільки механізм розвитку побічних реакцій на деякі препарати є значно складніший, що не дозволяє їх віднести до типу В.

Важливим для клініциста є також виділення класифікації, що базується на 4 типах реакцій імунної гіперчутливості за Желлом і Кумбсом, яка чітко враховує час виникнення, клінічні прояви та патогенетичні механізми розвитку небажаної клінічної відповіді на лікарський засіб.

До I типу належить IgE-опосередкована алергічна реакція негайного типу, яка розвивається протягом однієї години

та пов'язана з утворенням специфічних IgE при сенсibiliзації, що призводить до дегрануляції тучних клітин і викиду медіаторів запалення при повторному введенні лікарського засобу. Найчастіше цей тип реакцій є характерним для кропив'янки, яка може бути як ізольованою, так і пов'язаною з ангіонабряком, анафілаксією та реакціями з боку дихальної системи (риніти, кон'юнктивіти та бронхоспазм). II тип – цитотоксичний, асоційований із IgG/M-опосередкованими реакціями, що супроводжуються реакціями з боку крові (розвиток анемії та тромбоцитопенії). III тип алергічних реакцій пов'язаний з утворенням імунних комплексів при сироватковій хворобі та васкулітах. IV тип – клітинний (реакція уповільненої дії), який поділяється на субтипи залежно від клітин, які беруть участь в активації Т-лімфоцитів чи інших ефекторних клітин із запуском імунної запальної реакції та реалізацією клінічної симптоматики у вигляді макулопапульозної екзантеми, синдрому Лаелла та Стівенса – Джонсона, DRESS-синдрому та відстроченої кропив'янки. Найбільш вивченими є I та IV типи реакцій гіперчутливості до лікарських засобів. Важливим також є ретельне вивчення алергологічного анамнезу з урахуванням часу появи клінічних симптомів, що дозволяє припустити тип реакції, від якого залежить подальша діагностична тактика.

Сьогодні також існує нова класифікація, яка базується на механізмі дії препарату на імунну систему, згідно з якою виділяють алергічний (гаптенний), Р-I (заснований на взаємодії лікарських засобів з імунними рецепторами) та псевдоалергічний типи імунологічних реакцій.

? У чому полягає сутність алергічного типу реакції, тобто гаптенової концепції?

– Гаптенова концепція базується на взаємодії неповного антигену (гаптenu) з білком-носієм шляхом ковалентного чи нековалентного зв'язування, що призводить до формування нового антигену, здатного запускати імунологічну реакцію. У ролі білка-носія можуть виступати розчинні протеїни (IgE, IgG), білки клітинних мембран та пептидні комплекси головного комплексу гістосумісності.

? Чи існують потенційно важливі складові для реалізації гаптенової концепції?

– Для запуску цього механізму гаптен повинен володіти достатньою алергенністю, тобто забезпечувати ковалентне зв'язування білка-носія з препаратом, що призводить до пошкодження структури білка та його трансформації в аутологічні розчинні (альбумін, трансферин) чи клітинно-зв'язувальні протеїни та формування нового антигену.

Важливою складовою для реалізації гаптенової концепції є також достатня імуногенність, тобто здатність залучити Т і В клітини, які можуть індукувати адаптовану імунну відповідь з повним чи модифікованим внутрішньоклітинним процесингом із білком-носієм та подальшим формуванням гаптен-протеїнового чи гаптен-пептидного комплексу. В результаті внутрішньоклітинної обробки утворюється численна кількість різних гаптен-пептидних кон'югантів, які презентуються на поверхні клітинних мембран та зв'язуються з різними молекулами головного комплексу гістосумісності. Гаптен також може стимулювати й клітини вродженого імунітету (наприклад, дендритні клітини), таким чином забезпечуючи важливий вторинний сигнал для ініціації Т-клітинного імунітету.

? З чим пов'язаний розвиток анафілаксії при повторному потрапленні препарату в організм дитини?

– Причиною цього є складні механізми розвитку сенсibiliзації у дитини. При первинному прийомі лікарського засобу в організмі дитини утворюються специфічні IgE, які фіксуються на тучних клітинах та повільно сенсibiliзуються, тобто «напрацьовують матеріал» та не дегранулюють. Коли дитина припиняє приймати препарат, тучна клітина повністю сенсibiliзується та формує достатню кількість препарат-специфічних IgE, які при повторному введенні лікарського засобу зв'язуються з препаратом та призводять до дегрануляції тучних клітин та розвитку IgE-залежних реакцій. Рефрактерність тучних клітин у фазі сенсibiliзації є препарат-залежною, тобто для кожного лікарського засобу цей інтервал є індивідуальним.

Якщо говорити про розвиток Т-клітинних реакцій, то в цьому випадку для формування сенсibiliзації потрібен значно більший проміжок часу. Процес формування попередників, тобто специфічних до препарату клітин, їх диференціювання та кількісне збільшення є безсимптомним для пацієнта. Тільки при «напрацюванні» достатньої кількості специфічних Т-клітин, які концентруються в органі-мішені, у пацієнта розвиваються шкірні прояви, які можуть виникати як протягом перших трьох днів при макулопапульозній екзантемі, так і в період до 2 місяців у випадку розвитку синдрому Стівенса – Джонсона чи Лаелла.

? Чи потрібно розглядати β-лактамі антибіотики як гаптени, оскільки часто їх введення супроводжується розвитком алергічних реакцій?

– Так, пеніциліни є гаптенном, який швидко формує ковалентні зв'язки з протеїнами як через механізми відкриття β-лактамного кільця та формування мажорної детермінанти, так і через розкриття тіазолідинової структури з утворенням мінорної детермінанти, що призводить до формування гаптен-пептидного комплексу та реалізації небажаних реакцій.

? Що таке Р-I-концепція?

– Суть цієї концепції полягає у тому, що препарат зв'язується та взаємодіє з білками імунних рецепторів (HLA, TCR) та стимулює Т-клітинно-залежні реакції (реакції гіперчутливості, алоїмунні, аутоїмунні). Важливе значення в реалізації цього процесу має здатність лікарського засобу зв'язуватися з Т-клітинним рецептором (HLA чи TCR), локалізація місця взаємодії та рівня Т-клітинної активації. HLA має різні фенотипи. Якщо у хворого наявний поліморфізм певних білків HLA-системи, то в такому випадку можна прогнозувати розвиток реакції на лікарський засіб. Розвиток тяжких шкірних проявів, таких як синдром Стівенса – Джонсона, Лаелла, DRESS-синдром, реалізується згідно з Р-I-концепцією.

? Які тяжкі ураження шкіри можуть бути індуковані медикаментами?

– Сьогодні тяжкими реакціями, спричиненими лікарськими засобами, вважають багатформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, інфільтративну еритему при DRESS-синдромі, генералізований бульозний фіксований висип, гострий генералізований пустульоз.

? Яка особливість псевдоалергічного типу розвитку алергічних реакцій?

— Сьогодні існують лікарські засоби, які зв'язуються з ефекторними клітинами імунної системи (тучні клітини, базофіли, еозинофіли) та активують їх, що призводить до дегрануляції тучних клітин і розвитку запалення. До цієї групи препаратів відносять: нестероїдні протизапальні лікарські засоби, хінолони, нейром'язові блокатори, радіоконтрастні речовини. Часто псевдоалергічні реакції виникають у пацієнтів із бронхіальною астмою (БА) та супроводжуються загостренням БА з/або розвитком кропив'янки/ангіонабряку чи навіть анафілаксією.

? Чи можна сьогодні чітко виділити групи ризику розвитку небажаних побічних реакцій на лікарські засоби?

— Важливими факторами, з якими часто пов'язують розвиток реакцій на медикаменти, є: вік (частіше виникають у дітей молодшого віку порівняно з дітьми інших вікових категорій чи дорослими), стать (частіше у жінок, ніж у чоловіків), генетичні фактори (існує генетичний поліморфізм HLA-системи, який може запускати певний тип реакцій на лікарські засоби), супутні захворювання (персистенція вірусу імунодефіциту людини, вірусу герпесу, муковісцидозу), імунний статус (наявність в анамнезі попередніх реакцій на медикаменти). Крім того, розвиток реакцій на лікарські засоби також пов'язаний з його хімічною структурою, шляхом введення та дозою препарату.

? Яка роль гістаміну у патогенезі алергічних реакцій?

— Перш за все, гістамін — це первинний амін, який синтезується та вивільняється через імунологічну та неімунологічну активацію тучних клітин і базофілів. Гістамін також впливає на дозрівання та/чи на активність різних запальних, ефекторних та імунних клітин (включаючи нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, моноцити Т-клітини, епітеліальні клітини) та через прямий і опосередкований шляхи проявляє прозапальний та імуномодулюючий ефекти. Гістамін реалізує власні біологічні ефекти через 4 типи гістамінових рецепторів. У низьких концентраціях він впливає на H₁-рецептор та посилює запалення, у високих — на H₂-рецептор, що призводить

до пригнічення запалення. Гістамін — головний медіатор реакцій негайного типу, який виділяється першим та з яким пов'язаний розвиток свербіж, еритеми, кропив'янки та ангіонабряку.

? Яка група лікарських засобів є найбільш патогенетично обґрунтованою у пацієнтів з алергією?

— Відомо, що реакції негайного та уповільненого типу можуть супроводжуватися розвитком гострої кропив'янки. Тому в лікуванні клінічних проявів цього захворювання рекомендовано використовувати неседативні H₁-антигістамінні лікарські засоби (АГП) у стандартних дозах як препарати 1-ї лінії.

? Яке місце посідають АГП у лікуванні анафілаксії?

— Парентеральні форми даної групи лікарських засобів є препаратами 3-ї лінії у купіруванні шкірної симптоматики та інших проявів анафілаксії, у тому числі й у дітей. Пероральні форми також можна застосовувати для подальшого лікування шкірних проявів анафілаксії.

? Чому сьогодні в арсеналі лікаря залишаються АГП I покоління та в яких випадках показане їх застосування?

— Сьогодні АГП 1-ї лінії залишаються в арсеналі лікаря, незважаючи на появу нових АГП II покоління, у зв'язку зі швидким настанням терапевтичного ефекту, достатньою протиалергічною дією та можливістю парентерального введення. На фармацевтичному ринку України широко відомий препарат Супрастин (Egis, Угорщина), головною діючою речовиною якого є хлоропіраміну гідрохлорид. Цей лікарський засіб володіє швидким початком дії та розвитком максимального терапевтичного ефекту протягом 1 години після введення. Препарат показаний для застосування пацієнтами із сезонним алергічним ринітом, кон'юнктивітом, кропив'янкою, дермографізмом, контактним дерматитом, аліментарною алергією, алергічними реакціями, зумовленими лікарськими засобами чи пов'язаними з укусами комах. Препарат Супрастин також ефективно зменшує прояви свербіж у хворих із atopічним дерматитом. Його також призначають як додаткову терапію при системних анафілактичних реакціях та ангіоневротичному набряку.

? Чи можна призначити препарат Супрастин дітям?

— При вищезазначених показаннях до застосування лікарського засіб Супрастин рекомендовано призначити парентерально дітям віком від 1 місяця та у формі таблеток дітям від 3 років.

? Які неседативні АГП сьогодні найчастіше використовуються?

— Серед пероральних форм слід виділити нову генерацію неседативних АГП — молекулу левоцетиризину, яка є лівообертним активним ізомером цетиризину, що забезпечує в 2 рази більшу афінність до H₁-рецепторів порівняно з цетиризином. Ця молекула також завдяки високій селективності до H₁-рецепторів не зв'язується з іншими типами рецепторів, що зумовлює відсутність інших небажаних ефектів.

Яскравим представником нової генерації неседативних АГП є препарат Алерзин (Egis, Угорщина). Він володіє швидким початком дії (ефект настає через 12 хвилин у 50% пацієнтів та через 30-60 хвилин у 95%), тривалістю дії до 24 годин, тому приймати його потрібно лише 1 раз на добу. Алерзин також практично не метаболізується в печінці, не взаємодіє з іншими ліками та їжею, майже не має седативного ефекту. Особливістю лікарського засобу Алерзин у формі крапель полягає в можливості його прийому дітьми віком від 2 років. Засіб не містить барвників та ароматизаторів і є безпечним у використанні при тривалому прийомі (до 12 місяців) у дітей із симптомами кропив'янки чи алергічного риніту. Препарат також можна призначити пацієнтам старше 6 років та дорослим у формі таблеток по 1 таблетці (5 мг) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Патогенетичні механізми розвитку реакцій гіперчутливості до лікарських засобів є надзвичайно складними і асоційовані з певними клінічними проявами. У лікуванні гострих алергічних реакцій, пов'язаних із лікарськими засобами, антигістамінним препаратом належить важливе місце. Завдяки наявності в арсеналі лікаря таких антигістамінних препаратів, як Супрастин та Алерзин, можна швидко усунути негативні прояви алергічних реакцій на лікарські засоби у дітей різного віку.

Підготувала Ірина Неміш



Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЇ*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:	5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	20 крапель (5 мг) або 1 таблетка 1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі щорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38