

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12 и 145/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ПРЕЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ЛЕКОВИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на дијагностицирање и третман на пречувствителност на лекови.

Член 2

Начинот на дијагностицирање и третман на пречувствителност на лекови е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностицирање и третман на пречувствителност на лекови по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на дијагностицирањето и третманот, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-6458/2

3 декември 2012 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ПРЕЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ЛЕКОВИ

МЗД Упатство
17.6.2010

- Основни правила
- Општо
- Лекови причинители
- Егзантемски ерупции
- Брзи реакции
- Пурпура
- Фиксна медикментозна ерупција
- Дијагноза
- Третман
- Натамошна употреба на лекови
- Забелешки и пријавување

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Кожните реакции се најчестите манифестации на прекучувствителност кон лекови, можна е појава на промени во, на пример, крвната слика и белите дробови. Кај најтешките кожни реакции присутни се треска и други општи симптоми.
- Најчестите причини се антибиотици (особено сулфонамиди и пеницилини), нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и лекови со дејство на централниот нервен систем (обично фенитоин и карбамазепин).
- Некои вирусни инфекции предизвикуваат слични кожни промени како и лековите (на пр. егзантема субитум или моноклеоза кога истовремено пациентите примаат амоксицилин). Во ваквите случаи, кожната ерупција по грешка се припишува на лекот, кој понатаму се избегнува од страв за нова реакција. Од друга страна, за време на моноклеозата, пациентот може да развие одложена алергија кон амоксицилин која трае со години.

ОПШТО

- Хиперсензитивните реакции може да бидат од алергиска или од неалергиска природа.
 - Алергиските реакции секогаш може да се повторат и се јавуваат секој пат кога пациентот ќе го употреби лекот, а новата реакција често е дури и посилна од претходните.
- Само клиничката слика не ја открива причината. Еден лек може да предизвика неколку различни видови кожни промени и, спротивно, структурно слични промени може да се предизвикани од лекови што многу се разликуваат.
- Најчестите типови кожни промени предизвикани од медикаменти се егзантем и уртикарија.
- Медикаментозните ерупции немаат специфични клинички карактеристики. Слични клинички ерупции може да бидат предизвикани од други извори, на пример различни инфекции. Ако реакцијата била лажно припишана на некој лек, натамошната употреба на лекот е спречена непотребно поради страв од нова реакција.
- Често е невозможно да се идентификува одговорниот агенс само врз база на клиничкиот изглед. Еден лек може да предизвика неколку типови ерупции и обратно, структурно слични ерупции може да бидат индуцирани од сосема различни лекови.
- Егзантемски ерупции и уртикарија се најчести типови медикаментозни ерупции. Другите манифестации се еритема фиксум, еритема мултиформе, Стивенс-Џонсон-ов синдром,

токсична епидермална некролиза (S. Lyell), екземски реакции, еритродермија, т.е. ексфолијативен дерматитис, акутна генерализирана егзантематична пустулоза (АГЕП), лихеноидни реакции, реакции од тип на системски лупус еритематозус, еритема нодозум, erythema nodosum и фотоалергиски или фототоксични реакции.

- Кај DRESS синдромот (реакција на лекови со еозинофилија и системски симптоми англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) Со системски симптоми и лезија на органи, кожните промени се во вид на генерализиран еритем, сквами и/или були.
- За да се јави реакцијата понекогаш е потребен некој надворешен фактор, како што е светлосната енергија.
 - Фотосензитивната реакција е најчесто предизвикана од доксициклин или хлорпромазин (но може и од други тетрациклин, сулфонамид, сулфонилуреа тијазидни диуретици, квинидин и флуорокинолони)
- Топичната кожна апликација доведува до алергија од одложен тип, која клинички се манифестира како алергиски контактен дерматитис. Сензибилизацијата на пример од неомисин или гентамицин крем, подоцна може да доведе до појава на екземска ерупција, таканаречена системски контактен дерматитис по системска администрација на истиот или сличен лек.

ЛЕКОВИ ШТО ПРЕДИЗВИКУВААТ ПРЕЧУВСТВИТЕЛНОСТ

- Најчестите причини се антибиотици (особено сулфонамиди и пеницилини и антимиотикот тербинафин), нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и лекови со дејство на централниот нервен систем (обично фенитоин, карбамазепин и ламотригин).
- Сулфонамидите, триметоприм, антиепилептичните лекови, НСАИЛ и алопуринолот предизвикале најголем број случаи на тешки медикаментозни реакции (токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсон-ов и DRESS Sy.).
- Реакции од тип на серумска болест се предизвикани особено од пеницилини и од други бета-лактамски антибиотици, ацетилсалицилна киселина (АСА), стрептомицин и сулфонамиди.
- Пеницилините, обично, реагираат вкрстено меѓу себе. Кај проценетите, во 10 проценти од случаите цефалоспорините вкрстено реагираат со пеницилини.

ЕГЗАНТЕМИ

- Најчестиот тип медикаментозна ерупција.
- Најчесто егзантемите се предизвикани од антибиотици (особено пеницилини и сулфонамиди) и антиепилептични леков (фенитоин, карбамазепин, оксикарбамазепин и ламотригин).
- Клиничките симптоми значително се менуваат. Егзантемот го сочинуваат еритемни макули или макулопапули, кои може да коалесцираат и да формираат големи еритемни едематозни површини.
- Егзантемите предизвикани од медикаменти може да се должат на одложен тип алергиска реакција.
- Егзантемските ерупции, исто така, можат да бидат тригирани од инфекции предизвикани од некои вируси и од други микроорганизми.
- Ампицилинот и амоксицилинот ако се ординираат на пациент со акутна моноклеоза, често може да предизвикаат егзантематична реакција на кожата, за која точниот механизам не е познат. Како да е, за време на моноклеозата, пациентот што прима амоксицилин, исто така може да развие Т-клеточно посредувана алергија на лекот.

БРЗИ РЕАКЦИИ

- Брзите алергиски реакции од тип 1 се јавуваат со посредство на IgE антитело. Меѓутоа, најголемиот број случаи од брзиот тип медикаментозни реакции се псевдоалергиски, т.е.

трансмиторите се ослободуваат без имунолошки механизам. Лековите, на пример, можат да ослободат хистамин директно од маст-клетки без претходна имунолошка реакција. Клиничките симптоми се слични, но разликувањето има значење во дијагностицирањето.

- Псевдоалергиските реакции не може да се репродуцираат како вистинските алергиски реакции.
- Псевдоалергиските реакции индуцирани од лекови може да бидат предизвикани, на пример, од нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), кодеин, опијати, хидралазин, квинин и од радиографски контрастни средства. Ангиоедемите предизвикани од АКЕ инхибиторите, како и анафилактоидните реакции предизвикани од мускулните релаксанти и од други анестетици се примери за овие псевдоалергиски реакции.
- За време на операција, алергиска реакција од брз тип, исто така, може да биде предизвикана од природниот гумен латекс во хируршките ракавици или од хлорхексидин во дезинфициенсите за кожа.
- Пет проценти од брзиот тип реакции предизвикани од радиографскиот контраст се од алергиска природа.
- Брз тип реакција во врска со локална анестезија може да биде индуциран дури и со вазовагален колапс.

Уртикарија

- Најчестите причини се пеницилини, други бета-лактамски антибиотици, кинолони и многу други антибиотици (и алергиски и псевдоалергиски реакции) како и АСА и сродни супстанции (псевдоалергиски реакции).
- Уртикарија може да биде предизвикана од неколку други фактори (на пример, вирусни инфекции) и со различни патолошки механизми.
- Се карактеризира со благо елевирани уртики, кои се еритемни или бели и често прurigинозни. Тие се појавуваат, исчезнуваат и го менуваат место во тек само на неколку часови.

Ангиоедем

- Ангиоедем е инфламација што ги зафаќа подлабоките структури на кожата. Може да се појави заедно со уртикарија или посебно. Предилекциски места се усните, очните капаци и прстите на рацете. Кај тешки случаи зафатена е ларингеалната мукоза (т.е. анафилактични реакции).

Анафилактичен шок

Пурпура

- Пурупричниот раш составен од петехии понекогаш може да е предизвикан од лекови.
- Пурпура и мали кожни ерозии може да бидат предизвикани од леукоцитокластичен васкулит.

ФИКСНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ЕРУПЦИЈА

- Единствена кожна реакција што е единствено предизвикана од хиперсензитивност на лек.
- Најчести причински агенси се сулфонамиди, триметоприм, тетрациклини, карбамазепин и во минатото, феназон салицилат и барбитуратите.
- Тркалезна, јасно ограничена, обично интензивно црвена плака, која може да се развие во була.
- Едно или неколку жаришта на различни места на телото, исто така, и на мукозните мембрани.
- Промените регредираат со темнокафена пигментација, која може да перзистира со месеци.
- Повторно се јавува на истите места кога причинскиот лек повторно се внесува.
- Ако употребата на лекот продолжи, жариштата се шират на нови места.

АКУТНА ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ЕГЗАНТЕМАТИЧНА ПУСТУЛОЗА (АГЕП)

- Еритем на кожата, кој почнува на лицето и се шири на трупот и на екстремитетите со предилекција за флексорните површини.
- Стерилни пустули < 5 мм дијаметар, се јавуваат на флексорните површини и на други места на еритемна кожа.
- Фебрилност до 39⁰С
- Понекогаш личат на пустулозна псоријаза.
- Спонтано се повлекува (кога е прекинато внесувањето на лекот) за приближно 10 дена.
- Најчести предизвикувачи се аминопеницилини и НСАИЛ, а понекогаш цефтриаксон, блокатори на калциумовите канали, оксихлороквин, клиндамицин, тербинафин.
- Слична клиничка слика може да биде причинета од вирусна инфекција или од внесување на одреден тип храна

ДИЈАГНОЗА

- Се базира на анамнезата на пациентот и на клиничката слика.
- Кај најголемиот број случаи не се на располагање други методи.

Анамнеза на пациентот

- Дали ерупцијата е, навистина, индуцирана од лек? Егзантемска ерупција или уртикарија за која се сомнева дека е предизвикана од НСАИЛ или од антибиотик често е предизвикана од самата постојна инфекција.
- Кој од лековите користени од пациентот би можеле да бидат причината? Лековите што се земаат повремено лесно се забораваат. Прашајте, исто така, и за нив.
- Клиничката слика на ерупцијата? Само неколку лекови, на пример, АСА и пеницилини, често се асоцираат со специфичен тип кожна реакција (уртикарија).
- Дали реакцијата повторно се јавува? Често причината се открива со спонтано повторно јавување на реакцијата по спонтано повторно внесување на лекот.
- Време на јавување? Ако немало претходна експозиција, алергиската реакција може да се јави по прикриен период од неколку дена или дури две недели по почнувањето на терапијата. При повторно внесување, реакцијата се јавува побрзо, обично во тек на 24 часа и често е потешка.
- Отстранување? Повлекување на сомнителниот лек помага во препознавање на причината. Ерупцијата, обично, се излекува кога се прекинува земањето на лекот што ја предизвикува.

Дозен провокациски тест на медикаменти

- Пероралниот дозен провокациски тест е најсигурниот дијагностички метод.
- Земајќи предвид дека дозниот провокациски тест на медикаменти одзема време, скап е и потенцијално опасен, треба внимателно да се постават индикациите за неговото изведување. Овој тест има оправдување ако пациентот, навистина, има потреба од лекот во иднина или ако има неколку сомнителни медикаментни алергии, на пример, ако е тешко да се пронајде соодветниот антибиотик.
- Апсолутни контраиндикации вклучуваат анафилактични реакции, тешки кожни реакции што го загрозуваат животот (токсична епидермална некролиза, Стивенс Џонсонов синдром), кожни промени придружени со промени во крвната слика, системски реакции од типот на системски еритематозен лупус (СЛЕ).
- Може да се изведе ако е потребно да се потврди погодноста на лек што би го заменил оригиналниот лек, кој е обвинет дека ја предизвикал реакцијата, а постои основа за можна вкрстена реакција.
- Се изведува откако реакцијата се излекувала комплетно, најрано по еден - два месеца.

- Тестот би требало да се изведе во контролирани услови, најдобро во болница, орално во доза за тестирање значително пониска отколку тераписката доза. Ако не се појави реакција, тестот може да се повтори со поголема доза сè до нормалната тераписка доза.
- Тестот би требало да се почне наутро, а егзацербацијата на реакцијата, фреквенцијата на пулсот, крвниот притисок и телесната температура би требало да се следат во интервали од еден час сè до вечерта. Препорачаното вкупно време за следење е 24 часа, но кај најголемиот број случаи симптомите се појавуваат во тек на неколку часа. Ако не се појави реакција во текот на 24 часа и пациентот продолжи со земање на лекот во тераписката доза, следењето се продолжува за цело време на земање на лекот, при што пациентот може по потреба да контактира со единицата за набљудување.

Други испитувања

- Рутински лабораториски испитувања не се од корист.
- Брзата алергија, обично, се испитува со кожни тестови и со испитување на специфично серумско IgE антители (РАСТ).
- Испитување на специфично серумско IgE антители може да се направи за пеницилин V и G, амоксицилин, цефаклор, некои големи молекули како АСТН и инсулин и за суксаметониум.
- Кожните prick тестови се изведуваат кај медикаментозна алергија со посредство на IgE
 - во експертски дерматолошки/алерголошки единици поради ризикот од анафилактички реакции.
 - кожните prick тестови за пеницилини се малку пововерливи отколку крвните тестови. Кожните prick тестови понекогаш се користат за да се испитаат брзиот тип на реакции кон локални анестетици и агенси што се користат во општа анестезија.
- Интракутани (интрадермални) тестови, исто така, понекогаш се користат за испитување на медикаментозните реакции (и од брз и од одложен тип алергиски реакции).
- Patch тестови не се користат рутински за да се проучуваат реакции предизвикани од системски лекови. Patch тестирање е метод за откривање одложена, клеточнопосредувана алергија (на пример контактен дерматитис).
 - Кога се испитува егзантематозната реакција предизвикана од системски лекови, patch тестовите се средно сигурни, на пример кај реакциите предизвикани од одредени антибиотици, кои се должат на одложен тип (Т-клеточнопосредувана) алергија.
 - Често се користат за испитување на причината за АГЕП.
 - Се правени средно шест (3-24) месеци по реакцијата
- Ако кожните тестови се негативни, треба да се направи дозно провокациски тест ако инкриминираниот медикамент е неопходен во третманот на пациентот.

ТРЕТМАН

- Прво, пациентот мора да престане да ги зема лековите во кои се сомнева (најдобро сите лекови што ги користи).
- Престанокот на употребата на лекот, обично, е доволна терапија за благите егзантемски ерупции. Ако е неопходно, може да се употреби кортикостероиден крем.
- Уртикариските реакции се третираат со орални антихистаминици. Не се двоуми да препишеш големи дози. Ако е неопходно, се користат перорални кортикостероиди.
- Анафилактички реакции: види на друго место.
- Одложени и тешки реакции со општи симптоми се третираат со преорални кортикостероиди. Треба да се земе предвид упатување до специјалист.
- Најтешките реакции кај кои ш кожата е одлупена бараат терапија во единица за интензивна нега.

Натамошна употреба на лекови

- Ако реакцијата е верификувана (типична клиничка слика, рецидиви, позитивен тест на провокација), пациентот не смее да го употребува лекот повторно.
- Медикаментозните реакции опфаќаат многу лажно позитивни дијагнози и во овие случаи не е неопходно да се забрани употребата на одреден медикамент. Од друга страна, ризикот од рецидивантни реакции е поголем кај посериозните реакции. Уртикаријата може да се развие во анафилакса, а егзантематозната реакција во серумска болест или во псевдолимфоматска реакција.
- За сигнификантноста на несигурните реакции се решава индивидуално, земајќи ги предвид типот и тежината на реакцијата и неопходноста од инкриминираниот медикамент за третманот на пациентот.
- Ако пациентот имал главоболка или други гастроинтестинални тешкотии, лекот може да се препишува подоцна.
- Ако реакцијата била придружена со сериозни кожни промени (токсична епидермална некролиза, Стивенс Џонсонов синдром, АГЕП или тешки генерализирани реакции), инкриминираниот медикамент не би требало повторно да се зема.
- Ако осомничената реакција била егзантемска реакција, лекот може внимателно да се даде повторно. Употребата на така дадениот лек мора да се прекине веднаш ако се појават какви било кожни симптоми или треска.
- Ако реакцијата била од брз тип, повторното давање на истиот лек не е безбедно. Ако се достапни тестови за серумски IgE антитела (пеницилини, до 1-6 месеци по реакцијата), тие би требало да се направат. Позитивен резултат ја потврдува дијагнозата. Ако тестот е негативен, би требало да се земат предвид кожни prick тестови или дозно провокацискиот тест. Ако сомневањето за алергија е големо, доаѓаат предвид кожни prick тестови место провокација со лек кај пеницилинска алергија.
- По тешки хематолошки или пулмонални реакции, лек за кој постои сомневање дека предизвикува реакции не би требало да се користи.

ЗАБЕЛЕШКИ И ПРИЈАВУВАЊЕ

1. Забелешката за алергија мора да биде напишана на јасно видливо место во документите на пациентот, вклучувајќи го датумот и детален опис на реакцијата. Треба да се забележи и степенот на сигурност на информацијата за алергијата на лекот.
2. Пациентот би требал да напише белешка за алергија на лекот за лична употреба.
3. Зависно од локалната политика, реакцијата мора да биде пријавена на соодветните органи на власта. Може да се пријават и суспектни алергии.

Автори

Kaija Lammintausta

Article ID: ebm00296 (014.003)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 17.06.2010, <http://www.ebm-guidelines.com>**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на три години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2013 година.**