

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

## **У П А Т С Т В О**

### **ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ПРЕЧУСТВИТЕЛНОСТ НА ЛЕКОВИ**

#### **Член 1**

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при пречувствителност на лекови.

#### **Член 2**

Начинот на медицинското згрижување при 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 медицинското згрижување при 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 згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

#### **Член 4**

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина заснована на докази при пречувствителност на лекови („Службен весник на Република Македонија“ бр. 14/13)..

#### **Член 5**

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

Бр. 17-2324/1  
27 февруари 2015 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## ПРЕЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ЛЕКОВИ

МЗД Упатство

15.1.2014 • Последни промени 15.1.2014

Kaija Lammintausta

- Најважно
- Општо
- Каузативни лекови
- Егзантеми
- Брзи реакции
- Пурпура
- Фиксна медикаментозна ерупција
- Акутна генерализирана егзематозна пустулоза (АГЕП)
- Дијагноза
- Третман
- Натамошна употреба на лекови
- Забелешки и пријавување

### НАЈВАЖНО

- Кожните реакции се најчестите манифестации на пречувствителност кон лекови, можна е појава на промени во, на пример, крвната слика и функцијата на црниот дроб. Кај најтешките кожни реакции присутни се треска и други општи симптоми.
- Најчестите причини се антибиотици, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и лекови со дејство на централниот нервен систем.
- Некои вирусни инфекции предизвикуваат слични кожни промени како и лековите

### 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. Останатите манифестации вклучуваат еритема фиксум, Стивен Џонсонов синдром, токсична епидермална некроза (Лиел синдром), егзематозни реакции, еритродермиа како на пример ексфолиативен дерматитис, акутна генерализирана егзантематична пустулоза, лихеноидни реакции, лупоидни реакции, еритема нодозум и фотоалергични и 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, сулфониуреа 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.

### **КАУЗАТИВНИ ЛЕКОВИ**

- 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 и антиепилептични лекови.
- 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 тригерираны 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 кодеин, опиоиди, хидразин, кинини и радиографски контрасти медиуми. Ангиоедемите предизвикани од АСЕ 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.
- 5% 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 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 пруритинозни. 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**

- Види на друго место.

### **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 и карбамазепин.
- 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 39<sup>0</sup>С
- Понекогаш личат на пустулозна псоријаза.
- Спонтано се повлекува (кога е прекинато внесувањето на лекот) за приближно 10 дена.
- Најчести предизвивувачи 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 ингестија на жива

## 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.

### Провокациски медикаметонзен тест

- Овој тест одзема време и е скап. Истиот може да е и да вклучува ризик. Тестот е корисен само во случај кога на пациентот му треба лекот во иднина и кога нема алтернативен лек и кога пациентот има неколку суспектни алергии на лекови, кога на пример наожањето на соодветен антиминобелок е тешко.
- 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.
- Лекот се дава во контролирани услови, најдобро во болница, орално во доза за тестирање значително пониска отколку терапевската доза. Ако не се појави реакција, тестот може да се повтори со поголема доза сè до нормалната терапевска 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 еден вечерен час. Препорачаното вкупно 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 терапевската доза, следењето се продолжува за цело време на земање на лекот, при што пациентот може по потреба контактира со единицата за набљудување.

### Други испитувања

- Рутински лабораториски испитувања не се од корист.
- Брзата алергија, обично, се испитува со кожни 'prick' 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 suksametonium.
- Кожните 'prick' тестови се изведуваат кај медикаментозна алергија со посредство на IgE
  - во специјализираните дерматолошки/алерголошки единици поради ризикот од анафилактички реакции.

- кожните `prick` тестови за пеницилини се малку подоверливи 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.
- Одложени и тешки реакции со општи симптоми се третираат со преорални кортикостероиди. Најтешките реакции кај кои што кожата е одлупена бараат терапија во единица за интензивна нега.
- Анафилактички реакции: види на друго место.

### 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 псевдо-лимфоматска 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 реакцијата била од брз тип, повторното давање на истиот лек не е безбедно. Ако се достапни тестови за антитела (пеницилини, до 3-6 месеци по реакцијата), тие би требало да се направат. Позитивен резултат ја потврдува дијагнозата. Ако антителата не се детектирани, би требало да се земат предвид кожни `prick` тестови или провокацискиот тест.
- По тешки хематолошки или пулмонални реакции, лек за кој постои сомневање дека предизвикува реакции не би требало да се користи.
- Во специјални случаи, десензибилизација на пациентите на лекот кој ја предизвикал реакцијата може да се проба, доколу лекот незаменлив или есенцијален. Десензибилизацијата секогаш се почнува во хоспитални услови

## ЗАБЕЛЕШКИ И ПРИЈАВУВАЊЕ

- 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.
- Пациентот би требал да напише белешка за алергија на лекот за лична употреба.
- Зависно од локалната политика, реакцијата мора да биде пријавена на соодветните органи на власта. Може да се пријават и суспектни алергии.

Последен преглед одобрен како ажуриран 15.1.2014 • Последни промени 15.1.2014

Article ID: ebm00296 (014.003)

© 2014 Duodecim Medical Publications Ltd

- **EBM Guidelines, 15.1.2014, <http://www.ebm-guidelines.com>**
- **Упатството треба да се ажурира еднаш на три години.**
- **Предвидено следно ажурирање до јуни 2017 година.**

**Упатството го ажурирал: И. Стојковски**

**Координатор: Проф. Др. К. Зафировска**