

# Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків

С.В. Зайков<sup>1,2</sup>, І.П. Кайдашев<sup>3</sup>, Г.Л. Гуменюк<sup>1,2</sup>

1. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
2. ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
3. Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**РЕЗЮМЕ.** Проблема розвитку побічних реакцій у результаті використання в медицині діагностичних і лікарських засобів (ЛЗ) стає дедалі актуальнішою. Пацієнти частіше відзначають реакції на місцеві анестетики (МА) – 43,2 %, антибіотики – 18,8 %, нестероїдні протизапальні засоби – 9,7 %, інші ЛЗ – 28,4 %. МА поділяють на дві хімічні групи: складні ефіри бензойної кислоти (анестетики Ester-типу), що потенційно є алергенами, й аміди (анестетики Amide-типу), що практично не мають алергенного потенціалу. На підставі даних анамнезу лікарю часто складно оцінити ризик розвитку алергічних реакцій, тому якщо в минулому пацієнт стикався з побічною дією МА, то з цими препаратами слід провести шкірні та провокаційні проби, попередньо заручившись інформованою згодою обстежуваного на їх проведення. Шкірні прик-тести використовують для початкової діагностики в пацієнтів із підозрою на алергію до МА. За негативних результатів прик-тесту та внутрішньошкірної проби проводять підшкірну провокаційну пробу з МА. Шкірне тестування за підозри на гіперчутливість (ГЧ) уповільненого типу починають з аплікаційних (патч) тестів і лише в разі їх негативного результату використовують внутрішньошкірну пробу з МА. Лабораторні методи діагностики ГЧ до МА використовуються значно рідше, ніж шкірні та провокаційні тести, оскільки для багатьох ЛЗ відповідні методики не відпрацьовані, а також тому, що це трудомісткий і вартісний метод діагностики. Лікувальна тактика при виникненні ГЧ до МА передбачає надання пацієнтам невідкладної допомоги в разі розвитку анафілаксії та лікування інших клінічних проявів гіперчутливих реакцій відповідно до наявних міжнародних і вітчизняних протоколів. Частіше за все з цією метою використовують епінефрин, оксигенотерапію, інфузії колоїдів/кристалоїдів, антигістамінні препарати, системні та топічні глюкокортикоїди, інгібітори протеаз, інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи, антагоністи лейкотрієнових рецепторів тощо.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіперчутливість, місцеві анестетики, діагностика, лікування.

## The problem of hypersensitivity to local anesthetics

S. V. Zaikov<sup>1,2</sup>, I. P. Kaidashev<sup>3</sup>, G. L. Gumeniuk<sup>1,2</sup>

1. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv
2. National Institute of Phthsiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv
3. Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

**Conflict of interest:** none

**ABSTRACT.** The problem of the development of adverse reactions as a result of the use of diagnostic and medicinal products (drugs) in medicine is becoming increasingly important. Patients more often note reactions to local anesthetics (LA) – 43.2 %, antibiotics – 18.8 %, nonsteroidal anti-inflammatory drugs – 9.7 %, other drugs – 28.4 %. LA include two chemical groups: esters of benzoic acid (Ester-type anesthetics), which are potentially allergens, and amides (Amide-type anesthetics), which have virtually no allergenic potential. Based on the history for doctor is often difficult to assess the risk of allergic reactions, so if in the past the patient had a side effect of LA, then these drugs should be skin and provocative tests, having obtained the informed consent of the subject to conduct them. Skin prick tests are used for initial diagnosis in patients with suspected LA allergy. If the results of the pre-test and intradermal test are negative, a subcutaneous challenge test with LA is performed. Skin testing for suspected hypersensitivity (HS) of the delayed type begins with application (patch) tests and only with a negative result using an intradermal test with LA. Laboratory methods for diagnosing HS to LA are used much less often than skin and provocative tests, because for many drugs the appropriate methods have not been developed, as well as because it is a time-consuming and expensive method of diagnosis. Therapeutic tactics in the event of HS to LA include providing patients with emergency care in the development of anaphylaxis and treatment of other clinical manifestations of HS reactions in accordance with existing international and domestic protocols. Epinephrine, oxygen therapy, colloid/crystalloid infusions, antihistamines, systemic and topical corticosteroids, protease inhibitors, inhaled  $\beta_2$ -agonists, leukotriene receptor antagonists, etc. are most commonly used for this purpose.

**KEY WORDS:** hypersensitivity, local anesthetics, diagnosis, treatment.

## Проблема гиперчувствительности к местным анестетикам

С.В. Зайков<sup>1, 2</sup>, И.П. Кайдашев<sup>3</sup>, Г.Л. Гуменюк<sup>1, 2</sup>

1. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
2. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
3. Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

**Конфликт интересов:** отсутствует

**РЕЗЮМЕ.** Проблема развития побочных реакций в результате использования в медицине диагностических и лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. Пациенты чаще отмечают реакции на местные анестетики (МА) – 43,2 %, антибиотики – 18,8 %, нестероидные противовоспалительные средства – 9,7 %, другие ЛС – 28,4 %. МА делятся на две химические группы: сложные эфиры бензойной кислоты (анестетики Ester-типа), которые потенциально являются аллергенами, и амиды (анестетики Amide-типа), которые практически не имеют аллергенного потенциала. На основании данных анамнеза врачу часто сложно оценить риск развития аллергических реакций, поэтому если в прошлом у пациента имело место побочное действие МА, то с этими препаратами следует провести кожные и провокационные пробы, предварительно заручившись информированным согласием обследуемого на их проведение. Кожные прик-тесты используются для первоначальной диагностики у пациентов с подозрением на аллергию к МА. При отрицательных результатах прик-теста и внутрикожной пробы проводят подкожную провокационную пробу с МА. Кожное тестирование при подозрении на гиперчувствительность (ГЧ) замедленного типа начинают с аппликационных (патч) тестов и только при их отрицательном результате используют внутрикожную пробу с МА. Лабораторные методы диагностики ГЧ к МА используются значительно реже, чем кожные и провокационные тесты, поскольку для многих ЛС соответствующие методики не отработаны, а также потому, что это трудоемкий и дорогостоящий метод диагностики. Лечебная тактика при возникновении ГЧ к МА предусматривает предоставление пациентам неотложной помощи в случае развития анафилаксии и лечение клинических проявлений аллергических реакций в соответствии с существующими международными и отечественными протоколами. Чаще всего с этой целью используются эпинефрин, оксигенотерапия, инфузии коллоидов/кристаллоидов, антигистаминные препараты, системные и топические глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз, ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и пр.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперчувствительность, местные анестетики, диагностика, лечение.

Проблема розвитку побічних реакцій у результаті використання в медицині діагностичних і лікарських засобів (ЛЗ) стає дедалі актуальнішою. За даними різних авторів, такі реакції відзначають у 10-30 % населення, у 3 % випадків вони зумовлюють звернення до лікарів, у 5 % – є причиною госпіталізації, у 3 % – приводом для проведення інтенсивної терапії, у 12 % – призводять до істотного подовження термінів перебування хворих у стаціонарі, а в 1 % пацієнтів узагалі можуть бути причиною летального результату. Гіперчутливість (ГЧ) до ЛЗ, або медикаментозна алергія, в основі котрої лежать імунологічні механізми, становить 15 % серед усіх побічних реакцій унаслідок використання ЛЗ та діагностується більш ніж у 7 % представників популяції. Не менш гостро стоїть ця проблема в Україні: за даними вітчизняних авторів, частота істинної ГЧ до ЛЗ серед населення коливається в межах 1-2 %, що може щорічно призводити до виникнення 100-2000 смертельних випадків тільки від анафілактичного шоку. Серед осіб, які часто та тривало лікуються, ГЧ до ЛЗ відзначається вже в 15 % випадків. Окрім того, клінічні прояви ГЧ до ЛЗ заважають або взагалі перешкоджають професійній діяльності медичних працівників, у тому числі 17 % молодших медичних сестер, 30-45 % середніх і старших медичних сестер, 6-30 % лікарів різних спеціальностей. При цьому, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2004),

фармакотерапія як причина летального результату посідає 5-те місце у світі після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань, травм і становить 0,1 %, тоді як при хірургічних утручаннях летальність у 10 разів менша (0,01 %).

Будь-який ЛЗ з імовірністю від 1 до 3 % може зумовлювати формування ГЧ до нього. Утім, розвиток побічних ефектів фармакотерапії, зокрема ГЧ до ЛЗ, частіше пов'язаний із застосуванням антибіотиків, місцевих знеболювальних засобів, вакцин і сироваток, кровозамінників, анальгетиків, вітамінів. За даними Р.М. Хаїтова та співавт. (2007), частота ГЧ до ЛЗ серед пацієнтів, які звернулися по амбулаторну допомогу в Інститут імунології Росії, становила понад 5 % випадків. Пацієнти частіше відзначали реакції на місцеві анестетики (МА) – 43,2 %, антибіотики – 18,8 %, нестероїдні протизапальні засоби – 9,7 %, інші ЛЗ – 28,4 %. Від 5,4 до 12,1 % пацієнтів, госпіталізованих у стаціонари Москви, вказували на наявність ГЧ до антибіотиків, 2,9-3,6 % – до нестероїдних протизапальних засобів, 2,1-3 % – до МА, 1,4-3,7 % – до сульфаніламідів. Найчастіше ГЧ до ЛЗ діагностували в жінок (65-76 %) у віці від 20 до 50 років. Оскільки серед ЛЗ, які застосовуються в анестезіології, розвиток побічних ефектів (у тому числі ГЧ) частіше пов'язаний із застосуванням МА та м'язових релаксантів, у цій публікації ми хотіли би зосередитися саме на проблемі ГЧ до МА.

### Поширеність ГЧ під час анестезії

Останніми роками дедалі частіше з'являються дані щодо важливості проблеми ГЧ до ЛЗ серед хворих, яким проводять оперативні втручання. Пов'язано це з тим, що під час анестезіологічного втручання зазвичай використовується значна кількість ЛЗ. Уведення в організм пацієнта декількох ЛЗ, а також велика кількість оперативних втручань (понад 2 млн на рік в Україні) роблять проблему розвитку ГЧ до ЛЗ у разі проведення анестезії ще актуальнішою.

Справжня поширеність і негативні наслідки виникнення ГЧ до ЛЗ у разі проведення анестезії, на жаль, вивчені недостатньо, оскільки лише в деяких країнах створено дієву систему збирання й аналізу інформації щодо виникнення алергічних реакцій під час анестезії. За останні 10-15 років їх частота стабільно становить не менш як 1 випадок на 10-20 тис. анестезій. Слід пам'ятати, що в 1 % пацієнтів застосування ЛЗ може стати причиною летального результату. У Німеччині періопераційна летальність унаслідок помилок під час проведення анестезії загалом становить близько 0,5-0,8 на 100 тис. анестезій, однак інтраопераційна летальність трапляється частіше – 1-30 випадків на 100 тис. анестезій. У Великій Британії щорічно трапляється 20 тис. летальних випадків протягом 30 днів після проведення операції, 2000 – протягом перших 24 годин після її закінчення. На підставі аналізу понад 860 тис. анестезій у Нідерландах, протягом яких сталося 811 смертей (8,8 випадку на 10 тис. анестезій), дослідники вказують на такі фактори, що призвели до летального результату: серцево-судинні захворювання й ускладнення, неадекватна передопераційна підготовка хворих, неправильний вибір методики анестезії, непрофесійні дії анестезіолога та побічна дія ЛЗ у процесі наркозу. Отже, навіть обмежені дані про поширеність ГЧ до ЛЗ в анестезіологічній практиці свідчать про важливість цієї проблеми, що потребує подальшого вивчення. Тому в Європі створено міжнародні об'єднання фахівців із проблеми медикаментозної алергії, зокрема в анестезіології, під відповідними назвами: European Network of Drug Allergy (ENDA) та Drug Hypersensitivity Group of Interest – в EAACI.

### Поширеність ГЧ до МА

Застосування МА бере свій початок із 1884 року, коли австрійський офтальмолог Карл Коллер відкрив здатність розчину кокаїну знеболювати рогівку ока. Побічні реакції на МА поділяються на: 1) психомоторні реакції (вазовагальна й панічна атаки, гіпервентиляція, ендогенна симпатична стимуляція); 2) реакції на речовини, що вводяться попутно (добавки, консерванти, латекс, антибіотики); 3) відповідь на травму під час виконання анестезії; 4) реакції ГЧ уповільненого типу.

Реакції ГЧ негайного типу до МА є досить рідкісними та становлять близько 1 % негайних реакцій ГЧ до ЛЗ, які призначаються під час знеболювання. Частіше при використанні МА реєструються ГЧ уповільненого типу у вигляді контактної дерматиту. Отже, МА справді часто зумовлюють різні побічні дії, проте анафілактичні реакції при їх використанні реєструють відносно рідко. Зазвичай ця група препаратів чинить токсичну дію.

Так, гострі розлади кровообігу в результаті застосування МА найчастіше мають психогенну основу та спричинені адреналіном або токсичною дією препарату на серцево-судинну та/або центральну нервову систему. Побічні ефекти такого роду включають тахікардію, підвищене потовиділення, напівнепритомність, головний біль. Слід також мати на увазі, що багато побічних ефектів МА, зокрема набряк у місці введення, артеріальна гіпотензія, тахікардія та колапс, трапляються як при алергічних, так і при неалергічних реакціях на ці препарати.

### Алергенні властивості МА

МА поділяють на дві хімічні групи: складні ефіри бензойної кислоти (анестетики Ester-типу), що потенційно є алергенами, й аміди (анестетики Amide-типу), що практично не мають алергенного потенціалу. Група МА Ester-типу включає новокаїн, тетракаїн, кокаїн, бензокаїн, бенкаїн, оксетакаїн, бутетамін, хлоропрокаїн, циклометикаїн, прокаїн, проксиметакаїн. До МА Amide-типу належать лідокаїн, бупівакаїн, дибукаїн, етидокаїн, тримекаїн, цинхокаїн, диклонін, артикаїн, мепівакаїн, прилокаїн, прамокаїн. У клінічній практиці МА поділяють на: 1) засоби, що застосовуються тільки для поверхневої анестезії: тетракаїн, бензокаїн, бумекаїн; 2) засоби, що застосовуються переважно для інфільтраційної та проводникової анестезії: прокаїн, тримекаїн, бупівакаїн, мепівакаїн, артикаїн; 3) засоби, що застосовуються для всіх видів анестезії: лідокаїн.

У літературі, на жаль, наводиться не дуже багато даних про алергічні стани, спричинені МА, але ще менше даних є про підтверджені випадки IgE-залежної алергії. Описуються випадки алергії, що можуть бути пов'язані з реакціями на консерванти (парабени) й антиоксиданти (бісульфат) у складі МА. Також існують поодинокі повідомлення про розвиток алергії до МА амідної групи, переважно до лідокаїну. До таких препаратів, як мепівакаїн і ропівакаїн, ГЧ розвивається дуже рідко, на що слід зважати при виборі МА для пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку медикаментозної алергії.

ГЧ до МА, відповідно до загальноприйнятої точки зору, опосередковується комплексом гаптен + білок-носій, що й може спричинити розвиток алергічної реакції. Деколи як гаптени виступають метаболіти МА, що характерно для сульфонамідних МА. Ця реакція вважається типовою та властивою іншим похідним параамінобензойної кислоти (метилпарабен) і багатьом МА Ester-типу. У таких випадках може спостерігатися й перехресна реактивність унаслідок подібних хімічних властивостей (сульфаантибіотики, метилпарабен, ефіри параамінобензойної кислоти). Саме це пояснює вищу потенційну алергенність ефірних МА порівняно з амідними.

Для деяких МА імуногенність або її відсутність визначається не наявністю ефірного чи амідного зв'язку, а замінами в ароматичному кільці та бічних радикалах. Артикаїн є винятком: він містить амідний проміжний ланцюг, а також ефір в ароматичному кільці. Гідроліз цього ланцюга робить молекулу неактивною, тому період напіввиведення артикаїну становить 20-40 хвилин порівняно з >90 хвилин для лідокаїну й інших МА, котрим потрібний печінковий кліренс. Тіофенове кільце артикаїну містить атом сірки та не має імуногенних властивостей,

## ЛЕКЦІЯ

а бічний ефірний ланцюг після гідролізу знеактивує з'єднання. Метаболізм артикаїну не призводить до утворення параамінобензойної кислоти та появи в метаболіті імуногенності. І навпаки: прокаїн, який належить до ефірних МА, є похідним параамінобензойної кислоти та характеризується потенційною імуногенністю.

ГЧ до МА може розвиватися й на консерванти (бісульфіт і *p*-бензойна кислота), що входять до їх складу. Крім того, важливе значення має присутність у препаратах МА сульфатів для запобігання окисленню вазопресорів. Так, неорганічний сульфат-іон має власну імуногенність, яка не пов'язана з похідними параамінобензойної кислоти. Сульфати можуть додаватися до фруктів і овочів для збереження кольору, смаку, запаху, тому слід ураховувати можливість розвитку при їх споживанні перехресної реактивності з препаратами МА.

Хоча теоретично будь-який ЛЗ, який застосовується в анестезіології, може спричинити різні прояви медикаментозної алергії, все ж є дані про переважне формування того чи іншого клінічного прояву ГЧ у разі використання певних препаратів. Зокрема, кропив'янку частіше зумовлюють МА, препарати крові та латекс; алергічний васкуліт, еритродермії та вузлувату еритему – новокаїн; алергічний контактний дерматит – місцеві анестетики (анестезин, бензокаїн, прокаїн, тетракаїн, інші ефіри параоксibenзойної кислоти), анафілактичний шок – МА та міорелаксанти.

### Ведення пацієнтів із можливою ГЧ до МА

На підставі даних анамнезу часто складно оцінити ризик розвитку алергічних реакцій, тому якщо в минулому пацієнт стикався з побічною дією МА, то з цими препаратами слід провести шкірні та провокаційні проби, попередньо заручившись інформованою згодою обстежуваного. Хоча надійність шкірних тестів із МА досі обговорюється, підбір безпечних засобів для місцевої анестезії рекомендується починати саме з них.

Ускладнює проблему діагностики ГЧ до МА те, що часто пацієнти не повідомляють лікаря про наявність цього стану в анамнезі, але при ретельному опитуванні вдається встановити, що пацієнти перенесли синкопальний стан, пов'язаний з ін'єкцією, чи серцебиття, що відображає дію екзогенного або ендогенного адреналіну. Якщо пацієнт повідомляє про розвиток у минулому реакції на МА, котра клінічно відповідає алергічній, лікар не повинен вводити підозрюваний препарат до отримання висновку алерголога. Якщо місцева анестезія має бути проведена до з'ясування всіх обставин медикаментозної алергії, то можливим вибором є використання мепівакаїну чи прилокаїну без вазопресорів. Загальноприйнятою точкою зору є те, що ефіри параамінобензойної кислоти проявляють перехресну реактивність, а амідні МА – ні. Обмеження застосування препаратів МА з вазопресорами зменшує ризик розвитку реакцій, спричинених бісульфатами, оскільки підвищена чутливість до них може спостерігатися в пацієнтів з астмою й атопією. При цьому пацієнти не мають бути позбавлені переваг місцевої анестезії через необґрунтовані підозри на алергію.

Нині немає загальноприйнятих протоколів з обстеження та ведення пацієнтів із ГЧ до МА, однак існує декілька документів, розроблених національними товариствами, котрі можуть бути прийняті до уваги, незважаючи на їх складність і витратність. Такі протоколи значно різняться, але об'єднує їх використання комбінації шкірних і провокаційних проб для підтвердження діагнозу та пошуку альтернативного препарату МА. У цих рекомендаціях важливе місце віддається використанню анамнезу життя пацієнтів для подальшого їх відбору для шкірних і провокаційних проб. Щоби підтвердити непереносимість підозрюваного МА, необхідно встановити, що реакція непереносимості клінічно відповідає реакції ГЧ (висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка, порушення дихання). Якщо препарат, який спричиняє

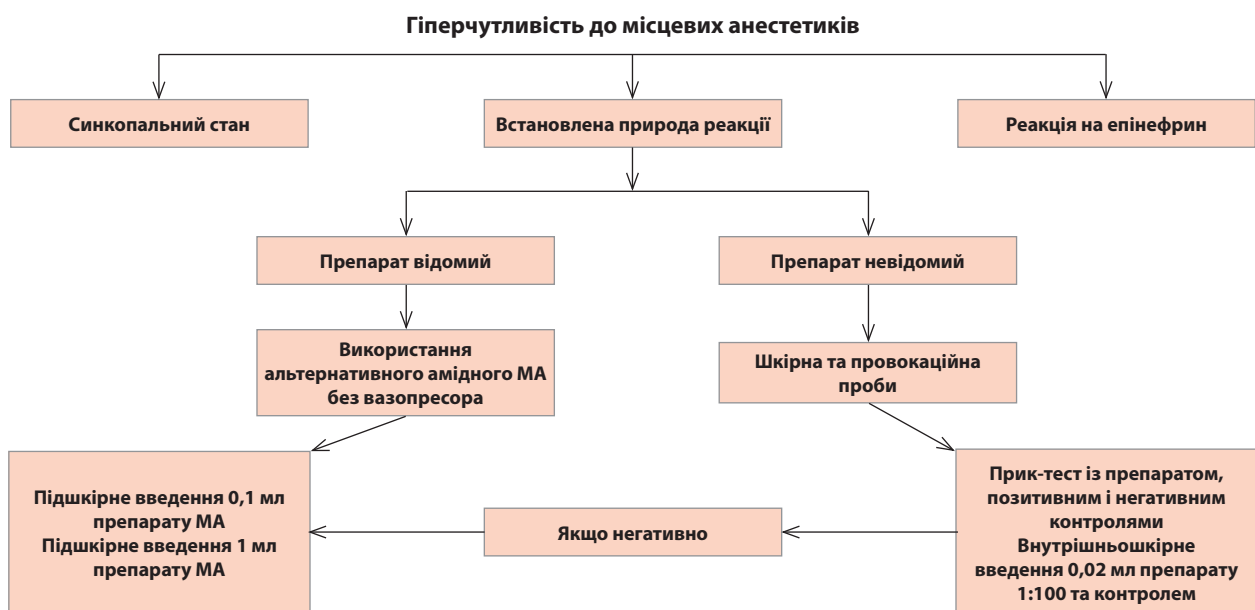


Рис. 1. Алгоритм алергологічного обстеження пацієнта з ГЧ до МА

реакцію, невідомий, використовують альтернативний амідний МА без вазопресорів. Якщо препарат відомий, то подальше дослідження проводять із ним. Під час проведення шкірних проб використовують також позитивний (1,8 мг/мл розчин гістаміну-основи) та негативний (фосфатно-сольовий буферний) розчини. У разі отримання негативних шкірних проб переходять до провокаційних проб із МА згідно з рекомендаціями, що представлені на рис. 1.

Для запобігання негативним реакціям на вазопресори слід за можливості уникати їх використання. Якщо вазопресори використовуються, то необхідно фіксувати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень у пацієнта через 5 хвилин після введення першої дози вазопресорів. Окрім того, можливо провести регіонарну анестезію МА з вазопресором, а додаткову інфільтраційну – МА без вазопресорів.

Для встановлення природи реакції на МА можна використовувати алгоритм, запропонований D.E. Becker (2013) і представлений на рис. 2.

<b>Виключити інші можливі реакції при використанні МА</b>
→ 1. Синкопальні стани: втрата свідомості, короткострокові судоми
→ 2. Дія адреналіну: серцебиття, нервозність та ін.
→ 3. Зважати на седацію
→ 4. He-IgE-опосередкована перехресна реактивність малоймовірна
<b>Свербіж та/або шкірний висип</b>
→ 1. Використати альтернативний препарат МА без вазопресорів (виключити консерванти)
→ 2. Може знадобитися консультація алерголога
→ 3. Консультація алерголога для тестування лідокаїну
<b>Кропив'янка чи анафілаксія</b>
→ 1. Запланувати застосування мепівакаїну чи прилокаїну
→ 2. Необхідно тестування на бісульфати

**Рис. 2.** Схема ведення пацієнта з підозрою на ГЧ до МА

Важливо розуміти, що ГЧ до МА дуже поширена зі слів пацієнтів, але рідко підтверджується при алергологічному обстеженні. Результати численних досліджень продемонстрували, що при застосуванні МА важливо контролювати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень після введення препарату. Для анафілаксії характерним є зниження артеріального тиску з компенсаторним розвитком тахікардії; а вазовагальні й серцеві синкопальні стани проявляються зазвичай брадикардією чи порушенням серцевого ритму та минають у положенні лежачи на спині. Схильним до розвитку тривожних станів пацієнтам слід приділяти особливу увагу, інструктувати їх про техніку запобігання гіпервентиляції.

Отже, проблема визначення істинної алергічної реакції в пацієнтів, які повідомляють про розвиток реакції ГЧ до МА в анамнезі, залишається актуальною. Зазвичай після розвитку будь-якої побічної реакції під час анестезії на пацієнта «навішується ярлик» алергії на МА без подальшого алергологічного дослідження. При обстеженні 48 стоматологічних пацієнтів, у яких нібито мали місце реакції ГЧ до МА (від висипу й набряку до анафілаксії), тільки в 3 (1,44 %) були виявлені позитивні IgE-залежні шкірні проби. В Японії 20 стоматологічним пацієнтам були проведені внутрішньошкірна та провокаційна (0,1-1 мл у слизову оболонку ротової

порожнини) проби з розчинами лідокаїну та мепівакаїну (з додаванням адреналіну, піросульфату натрію, метилпарабенів і без них). Лише в 3 із цих пацієнтів було виявлено позитивні чи хибнопозитивні результати внутрішньошкірних тестів і в 1 пацієнта спостерігалася хибнопозитивна реакція при проведенні провокаційної проби. Ці результати, з одного боку, демонструють дуже низьку частоту істинних алергічних реакцій на МА навіть серед пацієнтів, які мали реакції ГЧ в анамнезі, а з іншого – можуть свідчити про гіпердіагностику істинної ГЧ до МА.

Важливим етапом діагностики ГЧ до МА традиційно залишаються шкірні тести. Рекомендується для проведення проб застосовувати препарати МА без додавання судинозвужувальних речовин і консервантів, але деякі фахівці вважають за краще використовувати для проведення проб ті засоби, що застосовуватимуться в звичайній (рутинній) клінічній практиці. На думку багатьох експертів, для діагностики ГЧ слід віддавати перевагу препаратам МА без будь-яких добавок, а для провокаційних проб у разі вибору альтернативного засобу – комерційно доступним препаратам, які використовуються в клінічній практиці.

Шкірні прик-тести використовуються для початкової діагностики в пацієнтів із підозрою на алергію до МА. Вибір препарату ґрунтується на даних анамнезу непереносимості МА. Зазвичай немає необхідності тестувати велику кількість препаратів з обох груп МА. Показано, що при правильному тестуванні прогностична цінність шкірних проб становить 97 %.

У переважній більшості випадків пропонуються такі підходи до проведення шкірних і провокаційних проб із МА. Насамперед обраний для тестування засіб не має спричиняти перехресні реакції з препаратами, що раніше зумовлювали розвиток ГЧ. Якщо засіб, який спричинив алергічну реакцію, невідомий, то для проведення проб обирають МА з іншої групи. Для уникнення хибнонегативних результатів препарати, що використовуються для проведення шкірних проб, не мають містити судинозвужувальних засобів. Також МА, котрі використовуються для тестування, не повинні містити як консерванти ефіри параоксibenзойної кислоти, оскільки саме вони зумовлюють розвиток алергічної реакції. За негативних результатів прик-тесту та внутрішньошкірної проби виконують підшкірну провокаційну пробу з МА. Тестування з МА проводиться поетапно, а кожний наступний етап здійснюється через 20-30 хвилин після негативного результату попереднього етапу. Зазвичай для шкірного прик-тесту в пацієнтів з анафілаксією в анамнезі тестування починають із розведення препарату 1:10, а за відсутності в минулому тяжких анафілактичних реакцій можливе використання нерозведеного МА, зазвичай у концентрації 1-2 %, що й використовується надалі для анестезії. Для проведення внутрішньошкірної проби застосовується розведення препарату 1:100 у дозі 0,02 мл.

Утім, є й рекомендації виконувати внутрішньошкірну пробу або спільно з прик-тестом, або як заміна його. Проведення внутрішньошкірної проби може призводити до отримання 8-15 % хибнопозитивних результатів. Застосування нерозведених розчинів МА визначає високий ступінь хибнопозитивних результатів у разі

внутрішньошкірної проби порівняно з розчином 1:10. Подальше підтвердження позитивної внутрішньошкірної проби провокацією з МА спостерігається лише в 40 % випадків. Отримання позитивних результатів внутрішньошкірної проби, особливо з нерозведеним препаратом МА, не означає завершення діагностичного процесу та потребує підтвердження результатами провокаційної проби.

Підшкірна провокаційна проба є золотим стандартом для підтвердження істинної IgE-опосередкованої алергії на МА. Підшкірне введення МА використовують як провокаційну пробу й тільки після отримання негативних результатів прик-тесту та внутрішньошкірної проби. Ця маніпуляція має проводитися в стаціонарних умовах під наглядом лікаря, котрий має досвід у наданні медичної допомоги хворим із тяжкими анафілактичними реакціями та можливості її здійснення. Найбільшим обмеженням для проведення цієї проби є етичні міркування. Варто зазначити: якщо етичні міркування обмежують застосування провокаційної проби для підтвердження ГЧ до підозрюваного препарату МА, то для пошуку та призначення альтернативного препарату МА провокаційна проба має широко використовуватися.

Якщо у хворого передбачається розвиток психогенної чи нейрогенної реакції на тестування, то на першому етапі проведення провокаційної проби використовується введення 0,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. На наступних етапах використовується підшкірне введення 0,1 мл анестетика в розведеннях 1:100 та 1:10, що необхідно для осіб із тяжкими анафілактичними реакціями в анамнезі. Надалі для таких пацієнтів, а також обстежених без тяжких проявів анафілаксії в анамнезі поетапно проводиться підшкірне введення 0,1; 0,5 та 1,0 мл нерозведеного препарату. Слід зазначити, що кожний наступний етап тестування проводиться через 20-30 хвилин після отримання негативних результатів попереднього етапу. Потрібно також пам'ятати: якщо в пацієнта в минулому відзначалися пізні алергічні реакції, то варто переконатися в тому, що шкірні проби негативні й через 24-48 годин, і тільки після цього проводити провокаційне тестування, результати котрого також остаточно слід оцінити через 24-48 годин. Якщо провокаційна проба з МА виявляється негативною, то вважається, що ризик розвитку побічних ефектів препарату мінімальний.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації клінічних імунологів та алергологів, перед проведенням провокаційного тестування показана відміна певних препаратів, які можуть впливати на його результат, а саме: топічних глюкокортикоїдів (ГК) за 4 тижні, пролонгованих ГК – за 3 тижні, ГК короткої дії у високих дозах (преднізолон >50 мг) – за 1 тиждень, β-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – за 1 добу. У відміні антигістамінних препаратів або ГК короткої дії в низьких дозах (<50 мг/добу) немає потреби, оскільки вважається, що вони на інформативність провокаційного тестування не впливають.

Шкірне тестування за підозри на ГЧ уповільненого типу (для МА це частіше алергічний контактний дерматит) починають з аплікаційних (патч) тестів. Для цього застосовують нативні ЛЗ, у тому числі й МА, або у вигляді

розчину, або у вигляді таблетки (що не стосується МА, розведеного у фізіологічному розчині чи у вазеліновій олії). Як правило, позитивний результат отримують через 24 години. Проте слід урахувати можливість розвитку позитивної реакції через 48, 72 години, а в деяких випадках (гострий генералізований екзантематозний пустульоз) – через 96 годин і пізніше. Якщо результат аплікаційного тестування негативний, то наступним етапом буде проведення внутрішньошкірного тесту, що можна виконувати, як указувалося вище, тільки з ЛЗ у вигляді стерильних розчинів. При ГЧ уповільненого типу результати внутрішньошкірного тестування оцінюють у ті самі тимчасові інтервали, що й аплікаційні тести.

Наявні дані щодо діагностичної цінності шкірних проб із МА залишаються досить суперечливими. Наприклад, шкірні проби часто використовуються без урахування низки нюансів і належної кваліфікації медперсоналу. Проте їх позитивні результати в поєднанні з підвищенням рівня триптази вказують на наявність IgE-зумовленої сенсibiliзації до препарату. Слід також звертати увагу на можливість хибнопозитивних результатів шкірного тестування внаслідок місцево-подразнювальної дії деяких препаратів тощо. Загалом більшість авторів зауважують, що діагностика саме анафілактичних реакцій не така проста й визначення причини їх розвитку також часто утруднено.

Лабораторні методи діагностики ГЧ до МА використовуються значно рідше, ніж шкірні та провокаційні тести. Це пов'язано з тим, що, по-перше, для багатьох ЛЗ відповідні методики не відпрацьовані, а по-друге, це трудомісткий і вартісний метод діагностики медикаментозної алергії. Так, можливо вимірювати рівень гістаміну та його метаболітів (N-метилгістаміну) в сечі через 24 години після розвитку анафілаксії. До лейкоцитринових тестів належить тест антигенної стимуляції базофілів (CAST® – Cellular Antigen Stimulation Test), технологія котрого заснована на визначенні сульфидолейкотрієнів (LTC4, LTD4, LTE4), які секретуються примірованими ІЛ-3 базофілами під дією алергену *in vitro*. Його також називають провокаційним тестом *in vitro*. Завдяки синтезу сульфидолейкотрієнів *de novo* аналіз CAST® має високу специфічність порівняно з класичним тестом вивільнення гістаміну. Розроблено також цитометричний варіант тесту стимуляції базофілів – FLOW-CAST® (FAST). Етапи виділення лімфоцитів і стимуляції їх антигенів для обох варіантів (імуноферментного та цитометричного) ідентичні. Проте замість сульфидолейкотрієнів на третьому етапі визначається кількість активованих базофілів, які експресують на поверхні антиген CD63 (gp53) у відповідь на стимуляцію алергеном. Тест має високі чутливість і специфічність за реакцій анафілактичного типу, особливо при ГЧ до ЛЗ. Для діагностики ГЧ уповільненого типу в низці досліджень рекомендується тест трансформації лімфоцитів, заснований на визначенні проліферації Т-клітин на ЛЗ *in vitro*. Перевагами цього тесту є можливість використання з різними ЛЗ та за різних варіантів імунної відповіді, оскільки Т-клітини, що стали алергеноспецифічними до ЛЗ, майже завжди залучаються до реакцій медикаментозної ГЧ. Але цей тест має й недоліки, адже він досить громіздкий і технічно складний, а чутливість його обмежена. Попри наведені дані, повідомлення щодо

використання лабораторних методів для діагностики ГЧ до МА в реальній практиці поодинокі.

З огляду на вищезазначене, в низці випадків лікарю необхідно здійснювати диференційну діагностику між ГЧ до МА та не-IgE-опосередкованими реакціями до цих ЛЗ. Більшість реакцій на МА все ж є психогенними (вазовегальними). Спектр не-IgE-опосередкованих реакцій до МА досить широкий, про що вже вказувалося на початку статті, та включає: 1) психомоторні реакції; 2) несприятливі реакції, спричинені іншими агентами, що використовуються одночасно (наповнювачі, консерванти, латекс, антибіотики); 3) реакції на травматичні процедури; 4) уповільнені реакції ГЧ. Зазвичай після ретельного опитування хворих і збирання анамнезу хвороби виявляється, що в пацієнтів мали місце або непритомний стан (психогенна реакція, пов'язана з процедурою, тобто ін'єкцією препарату), або серцебиття, зумовлене адреналіном, який міститься в самому МА чи продукується ендогенно у відповідь на стрес. З іншого боку, такі симптоми, як брадикардія, відчуття жару, артеріальна гіпотензія, можуть указувати на вагусні механізми розвитку реакції. Реакцію ГЧ слід також відрізнити від токсичності МА, що розвивається після випадкового внутрішньовенного введення анестетика чи його передозування.

Лікувальна тактика при виникненні ГЧ до МА передбачає надання пацієнтам невідкладної допомоги в разі розвитку анафілаксії та лікування інших клінічних проявів гіперчутливих реакцій відповідно до наявних міжнародних і вітчизняних протоколів. Частіше за все з цією метою використовують епінефрин, оксигенотерапію, інфузії колоїдів/кристалоїдів, антигістамінні препарати, системні та топічні ГК, інгібітори протеаз, інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи, антагоністи лейкотрієнових рецепторів тощо.

Окремим питанням є визначення рівня триптази, що широко використовується в протоколах ведення пацієнтів з анафілаксією. Незважаючи на те що сучасні рекомендації радять серійне визначення концентрації

триптази після розвитку подібних реакцій ГЧ, опублікованих даних стосовно діагностики ГЧ до МА дуже мало.

### Перехресна реактивність МА

Головне завдання будь-якого фахівця, котрий проводить обстеження конкретного пацієнта, полягає в установленні найбезпечнішого препарату МА для подальшого застосування. При цьому фахівець повинен знати про перехресну реактивність МА. Як указувалося вище, група амідних МА видається в цьому сенсі кращою, тому що при їх використанні реакції ГЧ виникають рідше, ніж при застосуванні ефірних МА.

Останнім часом частіше стали траплятися алергічні реакції у вигляді анафілактичного шоку на введення МА Ester-типу (новокаїн та ін.), серед яких часто відзначаються перехресні алергічні реакції. Можливі вони й серед таких препаратів другої групи, як лідокаїн, прилокаїн і мепівакаїн, які мають подібну структуру. Донедавна вважалося, що за непереносимості МА Ester-типу можна спокійно використовувати препарати Amide-типу (наприклад, лідокаїн). Однак у літературі з'явилися повідомлення про можливість розвитку анафілактичних реакцій на лідокаїн за непереносимості новокаїну.

Перехресна реактивність між амідними й ефірними МА трапляється вкрай рідко й найчастіше визначається парабенами, присутніми як консерванти. Крім того, є дані про існування перехресної реактивності між амідними МА. Описують досить рідкісні випадки переносимості ефірних МА в пацієнтів із непереносимістю МА амідної групи. Зокрема, можливою є перехресна реактивність серед МА амідної групи й навіть для ропівакаїну, що рекомендується як препарат вибору при алергії до МА.

Отже, проблема ГЧ до МА, з одного боку, здається досить повно вивченою, а з іншого – в цьому напрямі ще недостатньо рекомендацій, заснованих на даних доказової медицини. Проте використання основних принципів, викладених вище, разом із ретельним клінічним дослідженням пацієнта допоможуть лікарю розібратися в конкретній клінічній ситуації.

## Література / References

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2010. – 482 с.
2. Зайков С.В., Дмитриева Э.Н. Проблема лекарственной аллергии в анестезиологии. *Рациональна фармакотерапія*. 2009; 3 (12): 22-27.
3. Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А. Определение оптимальных концентраций и доз лекарственных средств для диагностики реакций гиперчувствительности в периоперационном периоде. *Рос. аллергологич. журн.* 2015; 1: 27-33.
4. Кайдашев И.П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. – К., 2016. – 288 с.
5. Кайдашев И.П. Как диагностировать непереносимость антибиотиков? *Астма та алергія*. 2016; 1: 56-59.
6. Клиническая аллергология: рук-во для практических врачей. Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
7. Кобзев Д.Ю., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Гамова И.В., Астафьева Н.Г. Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах. *Лечащий врач*. 2004; 11.
8. Лекарственная аллергия: методические рекомендации для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2012. – 73 с.
9. Пухлик Б.М., Анисимов М.В., Римарчук О.М. Медикаментозная аллергия в стоматологичній практиці. Недооцінена небезпека. *Медичні перспективи*. 2009; XIV (2): 4-7.
10. Пухлик Б.М., Викторова А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. – Львів: Медицина світу, 2008. – 107 с.
11. Степанова Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения лекарственной аллергии. *Лечащий врач*. 2004; 9.
12. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». Наказ МОЗ України № 916 від 30.12.2015.
13. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: рук. для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2007. – 504 с.
14. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. The ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854-863.
15. Agache I., Ryan D., Rodriguez M. et al. Allergy management in primary care across European countries – actual status. *Allergy*. 2013; 68 (7): 836-843.
16. Anderson I.A. Allergic reaction to drug and biologic agents. *JAMA*. 1992; 268: 2848-2857.
17. Arbous M.S. et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*. 2004; 59 (10): 1141-1153.
18. Atanaskovic-Markovic M., Caubet J. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016: 1-9.
19. Axon A.D. Anaphylaxis and anaesthesia – all clear now? *British Journal of Anaesthesia*. 2004; 93 (4): 501-504.
20. Becker D.E., Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth. Prog.* 2006 Fall; 53 (3): 98-109.
21. Becker D.E., Reed K.L., Becker D.E. et al. Similar articles. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth. Prog.* 2012 Summer; 59 (2): 90-101.
22. Beeler A., Pichler W. In vitro tests of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007: 380-390. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01516.x.
23. Bercum Y., Ben-Zvi A., Levy Y. et al. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 342-345.
24. Bhole M.V., Manson A.L., Seneviratne S.L., Misbah S.A. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br. J. Anaesth.* 2012 Jun; 108 (6): 903-11. doi: 10.1093/bja/aes162.
25. Bousquet P.-J., Demoly P. et al. Position paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2 LEN platform. The Galenda project. *Allergy*. 2009; 64: 194-203.
26. Brockow K., Garvey L., Aberer W. et al. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013; 68 (6): 702-12. doi: 10.1111/all.12142. Epub 2013 Apr 25.
27. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy*. 2009; 64 (2): 234-241. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
28. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 39: 43-61.
29. Chandler M., Grammer L., Patterson R. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 883-886.
30. De Moly P., Adkinson F., Brockow K. et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69: 420-437.
31. Dewachter P., Mouton-Faivre C. Patients who experience a perioperative anaphylactic reaction should not be skin-tested too early. *Can. J. Anaesth.* 2007 Sep; 54 (9): 768-769.
32. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. NICE (National Institute of Health and Care Excellence) Clinical Guideline 183. Sep 2014: 1-167.
33. Ebo D., Leysen J., Mayorga C. et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66 (10): 1275-1286. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
34. Eggleston S.T., Lush L.W. Understanding allergic reactions to local anesthetic. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30: 851-857.
35. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Available at: [http://www.eaaci.net/site/Drug\\_provocation.pdf](http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf).
36. Ewan P., Dugue P., Mirakian R., Dixon T., Harper J., Nasser S. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin. Exp. Allergy*. 2010 Jan; 40 (1): 15-31.
37. Fisher M., Graham R. Adverse responses to local anaesthetics. *Anaesth. Intensive Care*. 1984; 12: 325-327.
38. Gall H., Kaufmann R., Kalveram C. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97 (4): 933-937.
39. Incaudo G., Schatz M., Poatterson R. et al. Administration of local anesthetics to patients with a history of prior adverse reactions. 1978; 61: 339-345.
40. Jacobsen R., Borch J., Bindshev-Jensen C. Hypersensitivity to local anesthetics. *Allergy*. 2005; 60: 262-264.
41. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y. et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1439-1444. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01555.x.
42. Lammitausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152 (5): 968-974. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x.
43. Laxenaire M.C. et al. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Anaesthesia*. 2004; 59 (10): 549-558.
44. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 477-480. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
45. Lobera T., Audicana M., Pozo M. et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anaesthesia in Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (5): 350-356.
46. Macías E., Ruiz A., Moreno E. et al. Usefulness of interdermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1462-1464. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01487.x.
47. Macy E., Schatz M., Zeiger R. Immediate hypersensitivity to methylparaben causing false-positive results of local anesthetic skin testing or provocative dose testing. *Perm. J.* 2002 Fall; 6 (4): 17-21.
48. McClimon B., Rank M., Li J. The predictive value of skin testing in the diagnosis of local anesthetic. *Allergy Asthma Proc.* 2011 Mar 1; 32: 95-98.
49. Mertes P., Malinovsky J., Jouffroy L. et al. The ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21 (6): 442-453.
50. Michalska-Krzanoska G. Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2012 Aug 8; 44 (2): 104-111.
51. Michalska-Krzanoska G. Tryptase in diagnosing adverse suspected anaphylactic reaction. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2012 May-Jun; 21 (3): 403-8.
52. Mirakian R., Ewan P., Durham S. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Jan; 39 (1): 43-61. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x.
53. Mertes P., Lambert M., Gueant-Rodriguez R. et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009 Aug; 29 (3): 429-451.
54. Mertes P., Tajima K., Regnier-Kimmoun M. et al. Perioperative anaphylaxis. *Med. Clin. North Am.* 2010 Jul; 94 (4): 761-789.
55. Monneret G., Benoit Y., Debard A., Bienvendu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin. Immunol.* 2002; 102: 192-9.
56. Morais-Almeida M., Gaspar A., Marinho S., Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *J. Allergy*. 2003 Aug; 58 (8): 827-8.
57. Morgan P.W. et al. Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2004; 59 (10): 696-699.
58. Muraro A., Lemanske R., Castells M. et al. Precision medicine in allergic disease – food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72: 1006-1021.
59. Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62: 857-871.
60. Nettis E., Napoli G., Ferrannini A., Tursi A. The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2001 Apr; 91 (4): 402-5.
61. Nyfeler B., Pichler W. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin. Exp. Allergy*. 1997; 27: 175-181. doi: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00690.x.
62. Phillips J.F., Yates A.B., Deshazo R.D. Approach to patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am. J. Med. Sci.* 2007 Sep; 334 (3): 190-6.
63. Pichler W., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004; 59 (8): 809-820. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.



64. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W. In vitro diagnosis of T-cell-mediated drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2011; 41 (4): 461-470. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
65. Posadas S., Pichler W. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37: 989-999.
66. Schatz M. Adverse reactions to local anesthetics. *Immunol. Allergy Clin. North Amer.* 1992; 12: 585-609.
67. Scherer K., Brockow K., Aberer W. et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68 (7): 844-852.
68. Simons E., Arduoso L., Dimov V. et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162: 193-204.
69. Sindel L.J., De Shazo R.D. Accidents resulting from local anesthetic. True or false allergy? *Clin. Rev. Allergy*. 1991; 9: 379-395.
70. Soto-Aguilar M.C., de Shazo R.D., Danson E.S. Approach to the patient with suspected local anesthetic sensitivity. *Immunol and Allergy Clinic of North America*. 1998; 18: 851-865.
71. Speca S.J., Boynes S.G., Cuddy M.A. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent. Clin. North Am.* 2020; 54: 655-664.
72. Thong B., Mirakian R., Castells M. et al. A World Allergy Organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy / hypersensitivity. *WAO Journal*. 2011; 4: 257-270. doi: 10.1097/WOX.0b013e31823dc02c.
73. Thyssen J., Menné T., Elberling J., Plaschke P., Johansen J. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis*. 2008; 589: 69-78.
74. Tomoyasu Y., Hayashi T., Sakaguchi M. Allergic reactions to local anesthetics in dental patients: analysis of intracutaneous and challenge tests. *The Open Dentistry Journal*. 2011; 5: 146-149. DOI: 10.2174/1874210601105010146. PMID: 21915228. PMCID: PMC3170934.
75. Venemalm L., Degerbeck F., Smith W. IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Apr; 121 (4): 1058-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1154.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

### **Зайков Сергій Вікторович**

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-9276-04](https://orcid.org/0000-0002-9276-04)

### **Кайдашев Ігор Петрович**

Професор кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією Української медичної стоматологічної академії.

Д-р мед. наук, професор.

23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4708-0859](https://orcid.org/0000-0002-4708-0859)

### **Гумениук Галина Львівна**

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8160-7856](https://orcid.org/0000-0001-8160-7856)

### **Zaikov Sergii Viktorovich**

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-9276-04](https://orcid.org/0000-0002-9276-04)

### **Kaidashev Igor Petrovych**

Professor of the Department of Internal Medicine № 3 with Phthysiology, Ukrainian Medical Stomatological Academy.

MD, professor.

23, Shevchenko st., Poltava, 36011, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4708-0859](https://orcid.org/0000-0002-4708-0859)

### **Gumeniuk Galyna Lvivna**

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8160-7856](https://orcid.org/0000-0001-8160-7856)

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

### **Зайков Сергій Вікторович**

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +380 (44) 275 57 11.

E-mail: [zaikov1960@gmail.com](mailto:zaikov1960@gmail.com)

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-43-51