

Оновлення щодо класифікації та рутинної діагностики реакцій гіперчутливості на НПЗП: позиція Всесвітньої організації алергії

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Реакції гіперчутливості (РГ) на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) класифікують як негайні (або гострі) й уповільнені. Негайні реакції виникають протягом кількох годин (≤ 6 годин) після впливу препарату, тоді як уповільнені – протягом >6 годин. Негайні реакції на НПЗП поділяють на чотири клінічні типи: респіраторне захворювання, що загострюється під дією НПЗП (РЗЗДН), шкірне захворювання, що загострюється під дією НПЗП (ШЗЗДН), НПЗП-індукована кропив'янка / ангіоневротичний набряк (НІКА) й індукована одним конкретним НПЗП кропив'янка / ангіоневротичний набряк / анафілаксія (ІНКАА). На відміну від останнього, тип НІКА стосується реакцій на ≥ 2 НПЗП, які належать до різних хімічних груп (табл. 1). Однак у деяких пацієнтів з НІКА можуть залучатися дві системи органів (як-от шкіра та дихальні шляхи, шкіра та шлунково-кишковий тракт). Такі реакції називають «змішаними» та визначають їх як «легкі» анафілактичні реакції. У педіатрії цей тип реакції є визнаним станом – НПЗП-індукована кропив'янка / ангіоневротичний набряк / анафілаксія (НІКАА). Цю аббревіатуру запропоновано поширити на дорослих, і вона використана в цій статті замість НІКА.

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація НПЗП за хімічною структурою

Хімічна група	Лікарський засіб
Похідні саліцилової кислоти	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин), саліцилат натрію, салсалат, дифлунізал, сульфасалазин
Похідні пропіонової кислоти	Дексібупрофен, декскетопрофен, фенпрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен
Похідні оцтової кислоти	Ацеклофенак, диклофенак, етодолак, фентіазак, кеторолак, індометацин, суліндак, толметин
Похідні антранілової кислоти (фенамати)	Етофенамат, флуфенамінова кислота, меклофенамінова кислота, мефенамінова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамінова кислота
Похідні піразолону	Амінофеназон, дипірон (метамізол, норагідіопірин), фенілбутазон, пропіфеназон
Похідні енолової кислоти (оксиками)	Лорноксикам, мелоксикам ¹ , піроксикам, теноксикам
Похідні параамінофенолу	Парацетамол ³
Похідні сульфонаніліду	Німесулід ¹
Коксиби ²	Целекоксиб, еторикоксиб, парекоксиб

Примітки. ¹ Мелоксикам і німесулід є переважними інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). ² Селективні інгібітори ЦОГ-2. ³ Парацетамол часто включають до категорії НПЗП, однак він має незначну протизапальну активність, а пригнічення ЦОГ-1 відзначається лише при кумулятивних дозах >4 г на добу.

НПЗП можуть діяти як чинники, що загострюють, або як кофактори РГ до харчових алергенів. У разі харчової алергії, що загострюється під дією НПЗП (ХАЗДН), НПЗП посилюють РГ до продуктів харчування в осіб, які без приймання НПЗП мають легкі РГ (як-от синдром оральної алергії).

При харчовій алергії, що індукується під дією НПЗП (ХАІДН), пацієнти можуть повністю переносити їжу, якщо її вживати окремо, але відчувати системну реакцію (як-от кропив'янку / ангіоневротичний набряк, анафілаксію) після її вживання в поєднанні з НПЗП (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2. Класифікація РГ на НПЗП

Фенотип	Клінічні прояви	Тип	Основна хвороба	Механізм	Перехресна реактивність
РЗЗДН	Класичний варіант: закладеність, свербіж носа, ринорея, чхання та/або бронхоспазм Змішаний варіант: плюс шкірні або інші нереспіраторні симптоми	Негайний (≤6 годин)	Хронічний риносинусит з поліпами носа та/або астмою	Пригнічення ЦОГ-1	Так
ШЗЗДН	Класичний варіант: кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк Змішаний варіант: плюс респіраторні симптоми	Негайний (≤6 годин)	Хронічна спонтанна кропив'янка чи рецидивна кропив'янка	Пригнічення ЦОГ-1	Так
НІКАА	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія	Негайний (≤6 годин)	Немає	Пригнічення ЦОГ-1	Так
ІІНКАА			Немає	IgE-опосередкований	Ні
ХАЗДН/ХАІДН			Харчова гіперчутливість/сенсibiliзація	НПЗП діє як чинник обтяження (ХАЗДН) або кофактор (ХАІДН)	
РГУТ1	КД, ФМВ, ММВ, ФАКД, СМІЗЕ, тяжкі шкірні реакції, васкуліт	Відстрочений (>6 годин)	Немає	Т-клітинний	Ні

РГ уповільненого типу, спричинені одним конкретним НПЗП (РГУТ1), мають переважно шкірні прояви. Найчастіші з них, як-от фіксований медикаментозний висип (ФМВ), морбіліформний медикаментозний висип (ММВ), симетрична медикаментозна інтертригінозна та згинальна екзантема (СМІЗЕ), контактний дерматит (КД) та фотоалергічний КД (ФАКД) є легкими/помірними. Рідше НПЗП можуть зумовлювати тяжкі шкірні реакції, як-от синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).

Ця позиція Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organization – WAO) має на меті оновити як класифікацію РГ на НПЗП, так і рекомендації щодо їх діагностики.

ДІАГНОСТИКА РЗЗДН

Діагноз РЗЗДН можна встановити лише на підставі анамнезу та фізикального огляду. Клініцисти мають підтвердити ознаки кожного компонента тріади: астми, хронічного риносинуситу з носовими поліпами (ХРСЗНП) та респіраторних реакцій на інгібітори ЦОГ-1. Діагноз астми встановлюють на підставі симптомів і ознак зворотної обструкції та/або гіперреактивності бронхів, а ХРСЗНП – на підставі симптомів і передньої риноскопії або назальної ендоскопії.

Діагноз РГ до інгібіторів ЦОГ-1 передбачає розвиток гострих симптомів ураження дихальних шляхів після приймання терапевтичної дози інгібітора ЦОГ-1. Анамнез респіраторних реакцій

більш ніж на один інгібітор ЦОГ-1 підтверджує перехресну реактивність до НПЗП, що спостерігається при РЗЗДН.

Пероральний провокаційний тест (ПТ) з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) є золотим стандартом діагностики РГ до НПЗП, а також чутливим і специфічним для РЗЗДН. Переносимість 325 мг АСК під час ПТ без реакції з боку дихальних шляхів зазвичай виключає РГ до інгібіторів ЦОГ-1. Жоден тест *in vitro* не є чутливим або надійним для діагностики РЗЗДН.

ДІАГНОСТИКА ШЗЗДН

У пацієнтів із ШЗЗДН ПТ з АСК при активній хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК) або рецидивній кропив'янці проводити не рекомендується. Пацієнти з неконтрольованою кропив'янкою навряд чи перенесуть ці НПЗП у будь-якій дозі. Наявність в анамнезі шкірних реакцій до ≥2 інгібіторів ЦОГ-1, які належать до різних хімічних груп, підтверджує перехресну реактивність НПЗП, що спостерігається при ШЗЗДН.

ДІАГНОСТИКА НІКАА

Для діагностики НІКАА застосовували тест активації базофілів (ТАБ). Чутливість ТАБ є високою, але він має дуже низьку специфічність, тому ним тепер не послуговуються.

Пероральні ПТ є золотим стандартом для доказу РГ до НПЗП. Однак у пацієнтів без ХСК, які повідомляють про нещодавні (<5 років тому) та добре задокументовані уртикарні, або ангіоневротичні,

або анафілактичні реакції на ≥ 2 хімічно не пов'язані НПЗП, можна діагностувати НІКАА анамнестично. Пацієнтам із сумнівними чи давніми реакціями (>5 років тому) на ≥ 2 різні НПЗП рекомендовано проводити ПТ з АСК. Пацієнтам з позитивною реакцією підтверджують діагноз НІКАА. Пацієнтам, які переносять ПТ з АСК, слід виконати ПТ з підозрюваним НПЗП. ПТ є найкращим способом розрізнити НІКАА й І1НКАА, а також виключити РГ до НПЗП. Через занепокоєння щодо побічних ефектів АСК, зокрема синдрому Рея, більшість європейських дитячих алергологів не проводять ПТ з АСК. Протоколи ПТ розглядають початок з низької дози (тобто однієї десятиї або чверті терапевтичної дози). У двохетапних тестах більшість реакцій на другий крок виникають через 60 хвилин, тому рекомендовано триваліше спостереження після другої дози (до 120 хвилин).

ДІАГНОСТИКА І1НКАА

Діагноз І1НКАА ґрунтується на анамнезі негайних уртикарних, або ангіоневротичних, або анафілактичних реакцій на один НПЗП чи на ≥ 2 НПЗП, що належать до однієї хімічної групи, в пацієнта без ХСК. Діагноз вважається встановленим, якщо після реакції (-й) в анамнезі пацієнт має толерантність до хімічно не пов'язаних НПЗП. Для діагностики

І1НКАА можуть бути корисними шкірні тести (ШТ) з підозрюваним НПЗП. У таблиці 3 наведено найвищі неподразнювальні концентрації НПЗП для ШТ. Проте ШТ не можна рекомендувати для більшості НПЗП, оскільки вони не стандартизовані та їхня негативна прогностична цінність іще не встановлена. ПТ з підозрюваними НПЗП протипоказані пацієнтам з тяжкою анафілаксією. Найефективнішою діагностичною методикою в пацієнтів, які повідомляють про І1НКАА, є ПТ з АСК або іншим потужним інгібітором ЦОГ-1, як-от ібупрофен, якщо АСК є підозрюваним препаратом.

ДІАГНОСТИКА ХАЗДН/ХАІДН

Пацієнтів, які повідомляють про негайні шкірні та/або анафілактичні реакції на НПЗП, слід ретельно розпитати про часовий інтервал між впливом НПЗП та останнім прийомом їжі, а також про всі продукти, що вони споживали протягом 4 годин до або після приймання НПЗП. Вони мають пройти алергологічне тестування (ШТ, прик-тести й аналізи на специфічні IgE) з основними харчовими алергенами відповідного регіону. Пацієнти з позитивними тестами на продукти мають пройти ПТ з відповідними НПЗП з уникненням причинних продуктів протягом 4 годин до та після ПТ.

ТАБЛИЦЯ 3. Найвищі неподразнювальні концентрації НПЗП, рекомендовані для шкірних і патч-тестів

НПЗП	Шкірні прик-тести	Внутрішньошкірні тести	Патч-тести	Фотопатч-тести
			Концентрація у вазеліні (петролатумі)	
АСК			10%*	
Декскетопрофен				1%
Ібупрофен			Від 10%* до 30%#	5%
Кетопрофен	5 мг/мл	5 мг/мл	Від 2,5%* до 30%	1%*
Диклофенак	2,5 мг/мл	2,5 мг/мл	5%*	5%*
Кеторолак	1 мг/мл	1 мг/мл		
Етофенамат			30%	2%
Ніфлумова кислота			Чистий (гель)	
Метамізол	400 мг/мл	40 мг/мл	10% вода – вазелін	
Інші піразолони	0,1 мг/мл	0,1 мг/мл		
Піроксикам	2 мг/мл	2 мг/мл	1%*	1%*
Інші ін'єкційні НПЗП	0,1 мг/мл	0,1 мг/мл		
Парацетамол	10 мг/мл	1 мг/мл	10%*	
Целекоксиб			30%*	

Примітки. * Доступний у вигляді готового до використання матеріалу. # Таблетка 400 мг, розведена у воді, вазеліні або спирті. & Таблетка 100 мг.

ТАБЛИЦЯ 4. Тести *in vivo* для оцінювання уповільнених шкірних реакцій на НПЗП

Тип реакції	Основні НПЗП ¹	Часовий інтервал ²	Патч-тести	Шкірні прик-тести	Внутрішньо-шкірні тести	ПТ з препаратами
				з відкладеною оцінкою (через 24-48 годин)		
ММВ	Метамізол, кетопрофен	4-14 днів	Корисні	Обмежене значення	Корисні	Після негативних ШТ за легких/помірних реакцій
КД	Кетопрофен	4 дні – тижні	Корисні	Невідомо	Невідомо	Невідомо
Системний (алергічний) КД	Звіти про <5 позитивних випадків	4 дні – тижні	Корисні	Обмежене значення	Невідомо	Після негативних ШТ
СМІЗЕ	Звіти про <5 позитивних випадків	До 7 днів	Корисні	Обмежене значення	Корисні	Після негативних ШТ
ФАКД	Кетопрофен, декскетопрофен, етофенамат, піроксикам	Дні – роки	Фотопатч-тести в низьких концентраціях (1-5% у вазеліні) з опроміненням УФ-А 5 Дж/см-2	Не має значення	Не має значення	Не має значення без впливу УФ-променів
ФМВЗ	Метамізол, кетопрофен, піроксикам, мефенамінова кислота, еторикоксиб	30 хвилин – 8 годин після повторного застосування	Корисні при застосуванні на ділянці висипки	Некорисні	Некорисні	У повній дозі, якщо патч-тести або тести на повторне застосування негативні
Генералізований бульозний ФМВ	Звіти про <5 позитивних випадків	4 дні – тижні	Можуть бути корисними	Протипоказані	Протипоказані	Протипоказані
ГГЕП	Звіти про <5 позитивних випадків	1-12 днів	Корисні	Обмежене значення	Потенційно корисні	Протипоказані з підозрюваними препаратами та препаратами з перехресною реакцією
DRESS-синдром	Звіти про <5 позитивних випадків	2-8 тижнів	Корисні, через 6 місяців після загоєння	Обмежене значення	Оцінка через 24 години	
Синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз	Звіти про <5 позитивних випадків	4-28 днів	Низька чутливість	Невідоме значення	Протипоказані з підозрюваними препаратами	
Васкуліт / реакції за типом сироваткової хвороби		7-21 день	Не має значення	Не має значення	Не має значення	Протипоказані

Примітки. ¹ Виявлено позитивними результатами патч-тестів та/або ШТ щонайменше в 5 пацієнтів відповідних досліджень, проведених протягом останнього десятиліття. ² Часовий інтервал між початком приймання препарату та реакцією. При повторних реакціях цей інтервал коротший, ніж у першій реакції. ³ НПЗП є однією з найпоширеніших причин ФМВ у світі.

❖ ДІАГНОСТИКА РГУТ1 ❖

Діагноз головним чином ґрунтується на клінічному анамнезі та тестах *in vivo*, відібраних відповідно до типу реакції (табл. 4). Для ідентифікації причинного НПЗП, а також для оцінювання перехресних РГ використовують патч-тести, шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести з відкладеною оцінкою. Лише обмежена кількість молекул для патч-тестування доступна у вигляді готового до використання матеріалу (табл. 3). Матеріал для тестування НПЗП, не доступний у готовому вигляді, має готуватися власними силами

з препаратів, що використовують пацієнти. Матеріал треба змішувати з вазеліном, щоб мати активний інгредієнт у кінцевому 10% розведенні.

❖ ВИСНОВКИ ❖

Оновлена та правильна класифікація РГ на НПЗП має важливий вплив на діагностику й ведення пацієнтів, які повідомляють про такі реакції, позитивно впливає на надання медичної допомоги та результати лікування пацієнтів, особливо для тих, у кого РГ до НПЗП виключені.

Література

Romano A., Valluzzi R.L., Alvarez-Cuesta E., Ansotegui I., Asero R., et al. Updating the classification and routine diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions: a WAO statement. *World Allergy Organ. J.* 2025; 18 (8): 101086. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101086.