

Медикаментозна алергія у дітей: що потрібно знати?

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(1):52-59. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226458

Резюме. Реакції на лікарський засіб є причиною близько 6,5 % усіх госпіталізацій. Вони розвиваються в 15 % пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні. Можливість їх розвитку слід враховувати при диференціальній діагностиці, коли будь-яка медична проблема виникає в людини, яка вживає ліки. У дітей основною складністю в діагностиці медикаментозної алергії є диференціація макулопапульозних висипань як реакції на лікарський засіб від вірусної екзантеми, що спостерігається доволі часто в цій віковій групі. При лікуванні алергічних реакцій першим кроком є негайне припинення дії причинного препарату. Уникнення застосування безрецептурних препаратів і вживання ліків всередину, якщо це можливо, важливе щодо профілактики медикаментозної алергії. При виборі альтернативного препарату слід враховувати перехресну реактивність між препаратами з подібною структурою. На амбулаторному етапі для профілактики й лікування реакцій на лікарський засіб можуть бути використані антигістамінні середники, зокрема диметиндену малеат — Едермік.

Ключові слова: медикаментозна алергія; діагностика; лікування; діти; діти раннього віку; алергічні реакції; диметиндену малеат; Едермік

Про побічні реакції щонайменше на один препарат повідомляється у 2,9–16,8 % випадків серед педіатричних пацієнтів [1–4]. Однак лише декілька з тих, про які повідомляють батьки самостійно, є підтверженою гіперчутливістю до лікарських засобів [5, 6]. Ярлик медикаментозної алергії (МА) у дітей може призвести до використання менш ефективних методів лікування різних захворювань, збільшення ризику стійкості до антибіотиків і вищих витрат на лікування протягом усього життя [7]. Тому у випадку виникнення реакції на ліки в педіатричного пацієнта лікар повинен забезпечити відповідну діагностику й лікування або направити хворого до дитячого алерголога.

Основні визначення й термінологія

Побічна реакція на лікарські засоби (adverse drug reaction — ADR) визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як «будь-яке виявлення небажаного, тобто невідповідного меті фармакотерапії, іноді небезпечного впливу ліків на організм, що виникає в діапазоні терапевтичних доз (рекомендованих для лі-

кування, діагностики або профілактики захворювань)» [8]. ADR традиційно поділяються на реакції типу А і типу В (табл. 1). Реакції типу А є залежними від дози, з передбачуваними наслідками відомої фармакологічної дії препарату, на них припадає 80 % випадків ADR. Реакції типу В є менш поширеними, не залежать від дози, непередбачувані й не пов'язані з фармакологічною дією препарату [9]. МА, що входить до складу реакцій типу В, викликані несприятливим впливом препаратів, вони клінічно нагадують алергічні реакції. МА — це гіперчутливість до медикаментів (МГ), для яких виявлений імунологічний механізм. Коли підозрюють МА, найкращим терміном є МГ [10]. Клінічно МГ класифікується як негайна, що виникає протягом 1–6 годин після останнього введення препарату, і сповільнена, що виникає у будь-який час понад 1 годину після першого введення препарату, але зазвичай вона виникає пізніше ніж через 6–72 години від початку прийому лікарського засобу [11]. МА класифікують за системою гіперчутливості Гелла і Кумбса: тип І (антитіла до імуноглобуліну Е, специфічні для лікарського засобу), тип

II (цитотоксичні реакції, опосередковані антитілами до імуноглобуліну G, специфічні до препарату), тип III (імунокомплексні реакції) і тип IV реакції (реакції гіперчутливості уповільненого типу, опосередковані клітинним імунітетом) [12].

Епідеміологія

Точних даних про епідеміологію ADR і МА у дітей немає, причому більшість епідеміологічних даних включають реакції типу А і В разом [1, 3, 15]. Поширеність зареєстрованих ADR серед дітей нижча, ніж серед дорослих, у межах 2,9–16,8 %, згідно з даними різних авторів [1, 3–5, 15, 16]. Однак серед зареєстрованих ADR частка підтверженої МА становить лише 4 % [5, 6, 17]. Згідно із загальнонаціональними корейськими даними, поширеність симптомів МА серед дітей шкільного віку становила 4,4 %, але поширеність діагностованої МА була лише 1,1 % [4]. У турецькому опитуванні частота випадків МГ, про яку повідомляли батьки, становила

7,87 %; однак після діагностичної обробки реальна частота становила 0,11 % [6]. На відміну від МГ у дорослих пацієнтів ідентифікація МГ у дітей значною мірою залежить від сприйняття реакції батьками. Препаратами, що найчастіше спричиняють МГ у дітей, є антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), протиепілептичні препарати й вакцини [18–20].

Основні механізми розвитку алергічних реакцій на лікарські засоби наведено в табл. 2.

Клінічні прояви

Факторами ризику формування МА у дітей є гострі респіраторні вірусні інфекції, особливо у схильних до алергії осіб, інфікування вірусами групи герпесу [22–24]. Атопія, бронхіальна астма, кропив'янка, атопічний дерматит також є істотними факторами ризику формування дитячої МА [18].

У дітей шкірні симптоми, особливо макулопапульозні висипання, є найбільш частими реакціями,

Таблиця 1. Типи несприятливих реакцій на лікарські засоби [13, 14]

Несприятливі реакції на ліки	
Тип А — пов'язані з фармакологічною дією	Тип В — не пов'язані з фармакологічною дією
Токсичність препарату Побічні ефекти Вторинні ефекти Взаємодія препаратів	Індивідуальна непереносимість (drug intolerance) Ідіосинкразія Реакції гіперчутливості: — імунні: - ІgE-опосередковані; - Т-клітинно-опосередковані — неімунні — генез різний

Таблиця 2. Механізми розвитку алергічних реакцій на лікарські засоби [21]

Реакція, тип	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
I	IgE-опосередкована алергічна реакція негайного типу	Алергічні висипання, ангіоедема, анафілактична реакція, бронхоспазм	Скарифікаційна, внутрішньошкірна проба, визначення специфічних ІgE, провокаційна проба
II	IgG/M-опосередковані цитотоксичні реакції	Анемія, цитопенія, тромбоцитопенія	Загальний аналіз крові/реакція Кумбса
III	IgG/M-опосередковані імунні комплекси	Васкуліт, лімфаденопатія, лихоманка, артропатія, висипання, сироваткова хвороба	С3, С4, антинуклеарний фактор, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, функціональні проби печінки, сечовина й електроліти, гістологія, рентгенографія органів грудної клітки
IVa	Th1 активують моноцити/макрофаги через інтерферон- γ і фактор некрозу пухлини α	Контактний дерматит, бульозна екзантема	Аплікаційні шкірні проби
IVb	Th2 провокують еозинофільні запалення через інтерлейкін-5, -4, -13, еотаксин	Макулопапульозні й бульозні висипання тощо	Аплікаційні шкірні проби
IVc	CD4+/CD8+ — цитотоксичні клітини вбивають клітини-мішені через перфорин, гранзим В, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапульозна, пустульозна і бульозна екзантема тощо	Аплікаційні шкірні проби
IVd	Т-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокіни CXCL8, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор	Пустульозна ксантома	Аплікаційні шкірні проби

після яких ідуть шлунково-кишкові симптоми [5, 6, 16, 19, 20, 25, 26]. До шкірних симптомів належать кропив'янка, набряк Квінке, а для деяких препаратів, таких як сульфаніламиди, — фіксовані висипання [18, 20, 27]. Шлунково-кишкові симптоми включали нудоту, блювання, діарею або запор. Ізольовані респіраторні реакції здебільшого зустрічаються на НПЗП, але можуть також проявлятися як частина анафілаксії. Частота анафілаксії, пов'язаної з лікарськими засобами, становить 5–25 % усіх випадків анафілаксії, згідно з різними даними [28], зокрема, багатоцентрове ретроспективне дослідження з анафілаксії в Кореї виявило, що 10 % причин анафілаксії становлять медикаменти [29]. Рівень медикаментозної анафілаксії зростає: ретроспективний аналіз у США з 2005 по 2014 рік продемонстрував зростання анафілаксії, пов'язаної з вживанням ліків, на 212 % (479 % — вік 0–4 роки; 140 % — вік 5–17 років) [30, 31]. Інші симптоми включають головний біль, млявість, кашель, серцебиття й очні проблеми.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри (*severe cutaneous adverse drug reactions* — SCAR) — це група рідкісних, але потенційно небезпечних для життя реакцій, що включає гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозно обумовлену еозінофілію із системними симптомами, синдром Стівенса — Джонсона й токсичний епідермальний некроліз [32, 33]. SCAR демонструють широкі варіації клінічних проявів, патогенез яких не до кінця зрозумілий, але, як вважають, він включає цитотоксичну активацію Т-клітин. Однак деякі моменти є спільними для усіх SCAR: повинен минути певний період часу, перш ніж SCAR стануть повномасштабними, а рання відміна причинного препарату й допоміжна терапія протизапальними препаратами є вибором лікування [33, 34].

У дослідженні, заснованому на корейському реєстрі SCARs, було проаналізовано 47 педіатричних випадків

DRESS-синдрому (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), синдрому Стівенса — Джонсона й токсичного епідермального некролізу [35]. Латентний період між впливом препарату й симптомами був найдовшим у пацієнтів з DRESS-синдромом (середнє значення — 23,5 дня) і коротшим — у пацієнтів із синдромом Стівенса — Джонсона й токсичним епідермальним некролізом (середнє значення — 4 і 6,5 дня відповідно). Ступінь ураження шкіри був найбільшим у випадках DRESS-синдрому без ураження слизової в більшості випадків і без постійних наслідків у всіх випадках. У хворих на синдром Стівенса — Джонсона й токсичний епідермальний некроліз площа ураження шкіри була меншою, але відновлення було повільніше; більшість пацієнтів мали ураження слизової оболонки. Зазвичай причинними препаратами були антибіотики й жарознижуючі засоби, а також протиепілептичні засоби, що підтверджувалось також і іншими педіатричними дослідженнями SCAR [33, 35].

Основними причинами МГ у дітей є β -лактамні антибіотики, НПЗП і вакцини (табл. 3). Дослідження щодо МГ до певних препаратів є досить рідкісними [36, 37].

β -лактамні антибіотики

β -лактамні антибіотики — це клас антибіотиків, що мають у своїх молекулярних структурах β -лактамне кільце, серед них виділяються 2 основні (пеніциліни й цефалоспорини) та 4 другорядні групи (карбапенем, монобактам, оксацефем і клавуланова кислота). β -лактамні антибіотики є найбільш поширеними препаратами, що викликають реакції гіперчутливості в дітей в 1–10 % випадків [2, 37–40]. Провокаційні тести на медикаменти можна безпечно проводити в педіатричних пацієнтів для кращої діагностичної точності [41, 42]. Перехресні реакції під час провокаційних шкірних проб між β -лактамними антибіотиками обумовлені на-

Таблиця 3. Клінічні прояви й причинні препарати гіперчутливості до лікарських засобів у дітей [31]

Клінічні прояви	Причинні лікарські засоби
Дерматологічні прояви	
Макулопапульозна екзантема	β -лактамні антибіотики, глікопептиди, НПЗП, протиепілептичні препарати, вакцини
Кропив'янка, свербіж, еритема	β -лактамні антибіотики, НПЗП, ацетамінофен, вакцини, міорелаксанти
Ангіоневротичний набряк	НПЗП
Фіксована еритема	Сульфаніламиди, НПЗП, карбамазепін
SCAR	
Гострий генералізований екзантематозний пустульоз	β -лактамні антибіотики
DRESS-синдром (медикаментозно обумовлена еозінофілія із системними симптомами)	Протиепілептичні препарати, β -лактамні антибіотики
Синдром Стівенса — Джонсона/токсичний епідермальний некроліз	β -лактамні антибіотики, протиепілептичні препарати, макроліди, ацетамінофен, НПЗП, сульфаніламиди
Анафілаксія	β -лактамні антибіотики, НПЗП, вакцини, міорелаксанти
Сироваткова хвороба	Цефаклор, сульфаніламиди

явністю бічних ланцюгів R1 в амоксициліну, ампіциліну й цефаклору, які мають однакові або майже однакові бічні ланцюги, а також у цефтріаксону й цефотаксиму, які теж мають однакові бічні ланцюги. Рекомендується проводити оцінку бічних ланцюгів цих препаратів, щоб безпечно використовувати β-лактами з різними бічними ланцюгами [20, 43]. Дослідження анамнезу в дітей із МГ до β-лактамів показало результати, що свідчать про набуття ними толерантності [44].

Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗП широко використовуються для зняття болю, контролю температури й запальних процесів у дітей [45–47]. Поширеність МГ до НПЗП становить 0,6–5,7 % у загальній популяції, тоді як точна поширеність у дітей невідома [48, 49]. Поширеність непереносимості аспірину в дітей становить 0,3 %; останнім часом у дітей з астматичними проявами поширеність гіперчутливості до НПЗП становить 0,9 % [50]. У деяких дослідженнях показано, що реакція на НПЗП може бути більш бурхливою, ніж реакція на β-лактамі антибіотики, особливо при тяжких реакціях [51–53]. У Кореї НПЗП були другим найбільш поширеним причинним агентом у пацієнтів, яким проводилося шкірне алерготестування, після β-лактамів [54]. Як показано на рис. 1, МГ до НПЗП класифікується відповідно до перехресної реактивності й симптомів, а також за механізмом, термінами й основними алергічними захворюваннями: неалергічні, перехресні реакції (виділяються НПЗП-асоційовані загострення респіраторних захворювань, НПЗП-асоційовані загострення шкірних захворювань, індукована НПЗП кропив'янка/ангіоневротичний набряк або анафілаксія) та алергічні реакції з одним етіологічним фактором (класифікуються на селективно-індуковану НПЗП кропив'янку/ангіоневротичний набряк або анафілаксію і селективно-індуковані НПЗП реакції повільного типу) [55, 56]. Згідно

з недавньою європейською публікацією щодо НПЗП у дитячому віці, у дітей віком до 10 років більшість реакцій є неімунологічними, перехресними, вони часто пов'язані з фізичним навантаженням або інфекцією [57]. Тобто це неалергічна гіперчутливість до НПЗП. У дітей, старших від 10 років, реакції подібні до таких у дорослих. Згідно з останніми рекомендаціями, провокаційний шкірний тест є важливим етапом діагностики гіперчутливості до НПЗП у дітей [18, 57]. Для лікування гіперчутливості до НПЗП необхідний підтверджений діагноз, а також альтернативний НПЗП, відмінний від препарату-винуватця. Однак, оскільки більшість дітей у віці до 10 років мають перехресні форми реакцій, рекомендується шкірний провокаційний тест для альтернативних НПЗП [57]. Хоча селективні НПЗП ЦОГ-2 не рекомендовані для цієї вікової групи, вони безпечно використовувалися на практиці [58, 59].

Вакцини

ADR після вакцинації слід диференціювати між алергічними й неалергічними реакціями. Негайні неалергічні реакції включають реакції у місці ін'єкції (набряк, почервоніння або болючість) і загальні симптоми, такі як лихоманка. Це не є протипоказанням щодо майбутніх доз вакцини [60]. Підвищена чутливість до вакцини може проявлятися як негайна алергічна реакція, що виникає протягом декількох хвилин і до 4 годин, включно з кропив'янкою, набряком Квінке й анафілаксією, а також як реакції уповільненого типу, такі як висипання, що виникають через кілька годин після ін'єкції [61]. Реакції сповільненого типу, як правило, не вимагають алергічної оцінки, самообмежуються й не є протипоказанням для призначення наступної дози вакцини [62]. Негайна гіперчутливість до вакцини в педіатричній популяції визначається як 1 : 50 000 — 1 : 1 000 000 доз для більшості вакцин і 1 : 50 000 доз для вакцин проти дифтерії, правця й кашлюку, тоді як

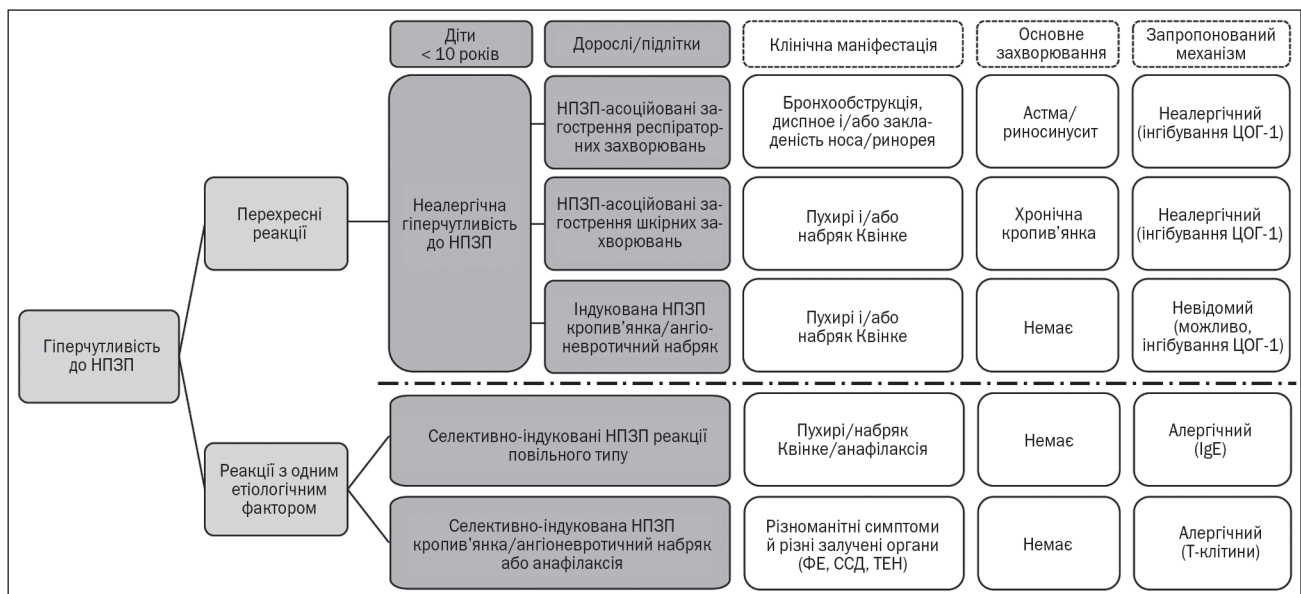


Рисунок 1. Класифікація гіперчутливості до нестероїдних протизапальних препаратів [50]

Примітки: ФЕ — фіксована еритема; ССД — синдром Стівенса — Джонсона; ТЕН — токсичний епідермальний некроліз.

анафілаксія, спричинена вакциною, становить 1,45 на 100 000 доз [63]. Алергія на вакцину рідко викликається мікробним антигеном. Швидше її індукують інші компоненти, такі як яєчний білок, стабілізатори, такі як желатин або молочний білок, антибіотики, консерванти, ад'юванти й латекс [61]. Пацієнту з негайною алергічною реакцією в анамнезі й позитивним результатом шкірного тесту можна вводити додаткові дози цієї вакцини або інших вакцин із загальними інгредієнтами в градуйованих дозах [60]. Слід відзначити, що останні рекомендації Консультативного комітету з питань імунізації вказують на те, що особи з алергією на яйця будь-якої тяжкості можуть отримувати вакцину проти грипу і що лише тяжка алергічна реакція на вакцину проти грипу є протипоказанням щодо майбутньої вакцинації [64].

Діагностика

Загалом МГ діагностується так, як показано на рис. 2. На основі детального збору анамнезу слід провести відповідне шкірне тестування для визначення причинного фактора.

Шкірна проба уколом, так званий шкірний прик-тест, і внутрішньошкірні проби підтверджують IgE-опосередкований характер сенсibilізації; аплікаційні проби (патч-тести) або відстрочені результати внутрішньошкірних тестів свідчать про сповільнене реагування або Т-клітинно-залежний процес, спрямований на конкретний лікарський засіб. Однак усі результати шкірних проб мають завжди інтерпретуватися в рамках відповідних клінічних проявів.

Сироваткова триптаза, серинова протеаза, що вивільняється з тучних клітин, є єдиним на сьогодні показником крові для діагностики гострих алергічних реакцій [31].

Лікування

Для лікування алергічної реакції на лікарський засіб можуть бути використані такі втручання:

— відміна препарату — це перший крок у лікуванні; у багатьох випадках це може бути єдиним необхідним втручанням;

— антигістамінні препарати, що блокують хімічні речовини імунної системи, активовані під час алергічної реакції;

— кортикостероїди — для лікування запалення, пов'язаного з більш серйозними реакціями, можна застосовувати пероральні або ін'єкційні кортикостероїди;

— лікування анафілаксії — вимагає негайної ін'єкції адреналіну, а також лікарської допомоги для підтримки артеріального тиску й дихання [65].

На амбулаторному етапі для профілактики й лікування реакцій на лікарський засіб можуть бути використані антигістамінні середники. Оптимальний лікарський засіб для лікування алергії в педіатричних пацієнтів має відповідати таким критеріям: високий профіль безпеки застосування в дітей різного віку, наявність дитячих лікарських форм, доведена ефективність у лікуванні цієї нозології.

Таблетовані форми лікарських засобів дозволені для застосування в дітей віком понад 6 років. Тому в аспекті вибору оптимальної терапії алергічної патології в дітей актуальним є використання рідких форм антигістамінних препаратів, які зручні в дозуванні для дітей різного віку. Педіатрам важливо звертати увагу не лише на діючу речовину, але й на допоміжні компоненти лікарського засобу. Ароматизатори, барвники та інші гаптени, що можуть містити у своєму складі рідкі лікарські форми, є потенційними тригерами алергії в таких дітей. У цьому аспекті привертають

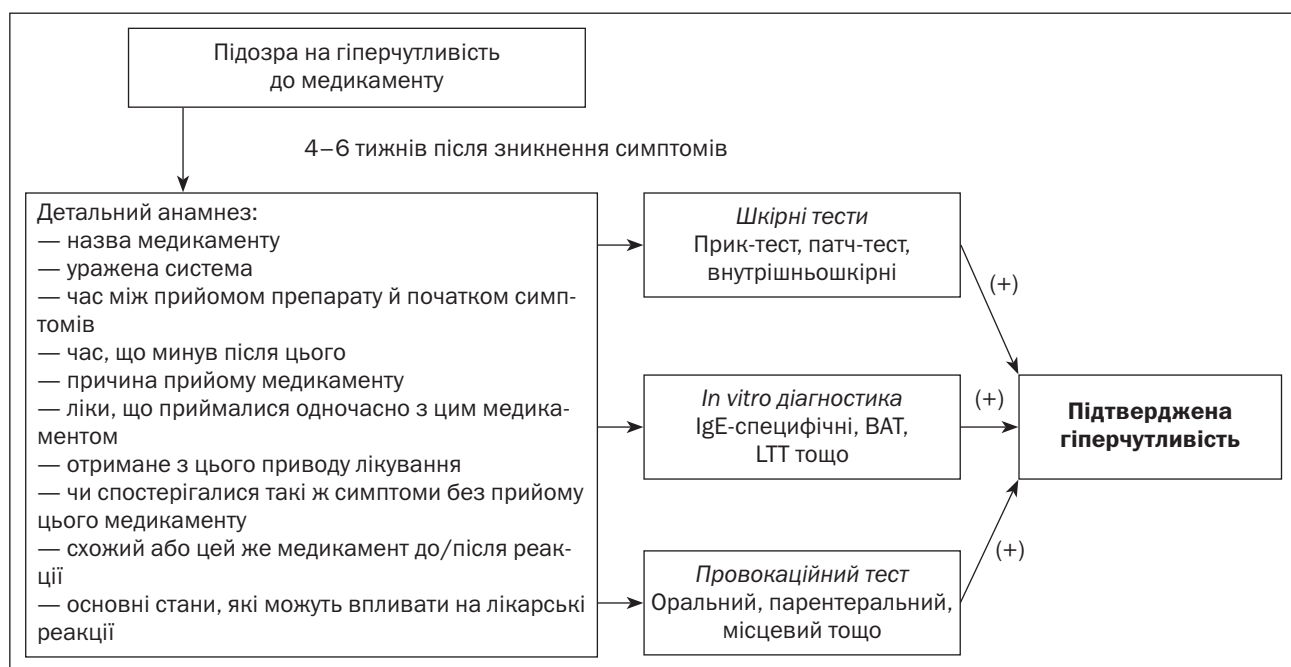


Рисунок 2. Узагальнена схема діагностики підозри на гіперчутливість до медикаментів у дітей [31]
Примітки: BAT — тест на активацію базофілів; LTT — тест на перетворення лімфоцитів.

увагу препарати диметиндену малеату (наприклад, Едермік). 1 мл крапель (20 крапель) містить диметиндену малеату (у перерахуванні на 100% суху речовину) 1 мг. Диметиндену малеат — єдиний лікарський засіб для перорального застосування в дітей віком від 1 місяця.

Для зовнішнього застосування існує також гель Едермік, що наносять на уражені ділянки шкіри, які сверблять, 2–4 рази на добу. Таким чином, дітям, особливо молодшого віку, можуть бути рекомендовані краплі й гель Едермік (диметиндену малеат). При місцевому застосуванні гелю завдяки спеціально розробленій основі активна речовина швидко проникає в шкіру й починає діяти через кілька хвилин. Максимальний ефект досягається через 1–4 години.

References

1. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;52(1):77-83. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x.
2. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr*. 2017 Apr;17(3):251-255. doi:10.1016/j.acap.2016.11.004.
3. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(3):e24061. doi:10.1371/journal.pone.0024061.
4. Lee SI, Shin MH, Lee HB, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J Korean Med Sci*. 2001 Apr;16(2):155-164. doi:10.3346/jkms.2001.16.2.155.
5. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jan;38(1):191-198. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02870.x.
6. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Mar;24(2):160-167. doi:10.1111/pai.12047.
7. Esposito S, Castellazzi L, Tagliabue C, Principi N. Allergy to antibiotics in children: an overestimated problem. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Oct;48(4):361-366. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.001.
8. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1972;498:1-25.
9. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
10. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350.
11. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S126-37. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.028.
12. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003 Oct 21;139(8):683-693. doi:10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012.
13. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1991. 18-45 pp.
14. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):143-153; quiz 1 p following 153.
15. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annett JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1858-1866. doi:10.1001/jama.296.15.1858.
16. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):634-638. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00702.x.
17. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Feb;27(1):50-54. doi:10.1111/pai.12493.
18. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016 Feb;71(2):149-161. doi:10.1111/all.12774.
19. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:45-50.
20. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Feb 22;19(2):11. doi:10.1007/s11882-019-0841-y.
21. Ustinov OV. Drug allergy: specialized care. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/94307>. Accessed: March 21, 2016.
22. Hubiche T, Milpied B, Cazeau C, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Association of immunologically confirmed delayed drug reaction and human herpesvirus 6 viremia in a pediatric case of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Dermatology*. 2011;222(2):140-141. doi:10.1159/000324506.
23. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Oct;33(1-2):124-133. doi:10.1007/s12016-007-8010-9.
24. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1424-1427. doi:10.1542/peds.2012-1575.
25. Bergmann M, Caubet JC. Specific Aspects of Drug Hypersensitivity in Children. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6832-6851. doi:10.2174/1381612822666160926105533.
26. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Aug;5(4):309-316. doi:10.1097/01.all.0000173785.81024.33.
27. Kim B, Kim SZ, Lee J, et al. Clinical profiles of adverse drug reactions spontaneously reported at a single Korean hospital dedicated to children with complex chronic conditions. *PLoS One*. 2017 Feb 15;12(2):e0172425. doi:10.1371/journal.pone.0172425.
28. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):269-276. doi:10.1111/pai.13034.
29. Lee SY, Ahn K, Kim J, et al. A Multicenter Retrospective Case Study of Anaphylaxis Triggers by Age in Korean Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Nov;8(6):535-540. doi:10.4168/air.2016.8.6.535.
30. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan-Feb;5(1):171-175.e3. doi:10.1016/j.jaip.2016.08.013.
31. Park JS, Suh DI. Drug Allergy in Children: What Should We Know? *Clin Exp Pediatr*. 2020 Jun;63(6):203-210. doi:10.3345/kjp.2019.00675.
32. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):757-763. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.013.
33. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011. doi:10.1016/S0140-6736(16)30378-6.
34. Oh HL, Kang DY, Kang HR, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions in Korean Pediatric Patients: A Study From the Korea SCAR Registry. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Mar;11(2):241-253. doi:10.4168/air.2019.11.2.241.

35. Park GM, Park JH, Jung JW, et al. Pediatric adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single tertiary university hospital. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2016;4(5):354-359. doi:10.4168/AARD.2016.4.5.354.
36. Kim DW, Choi YC, Lee YS, Nam YH, Jung JA. Analysis of pediatric adverse drug reactions reported to regional pharmacovigilance center of a single university hospital. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2018;6(5):263-269. doi:10.4168/AARD.2018.6.5.263.
37. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Jan-Feb;2(1):3-12. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.006.
38. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics*. 2018 May;141(5):e20172497. doi:10.1542/peds.2017-2497.
39. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov-Dec;5(6):1532-1542. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.017.
40. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000 Jul;136(7):849-854. doi:10.1001/archderm.136.7.849.
41. Na HR, Lee JM, Jung JW, Lee SY. Usefulness of drug provocation tests in children with a history of adverse drug reaction. *Korean J Pediatr*. 2011 Jul;54(7):304-309. doi:10.3345/kjp.2011.54.7.304.
42. Noh SR, Yoon J, Cho HJ, et al. Outcomes of drug provocation tests in Korean children with suspected drug hypersensitivity reaction. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2018;6(1):26-33. doi:10.4168/aard.2018.6.1.26.
43. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan-Feb;6(1):72-81.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.027.
44. Tonson la Tour A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1321-1326. doi:10.1016/j.jaip.2017.10.008.
45. Neubert A, Verhamme K, Murray ML, et al. The prescribing of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric primary care in the UK, Italy and the Netherlands. *Pharmacol Res*. 2010 Sep;62(3):243-248. doi:10.1016/j.phrs.2010.04.006.
46. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4):e39. doi:10.1542/peds.104.4.e39.
47. Eustace N, O'Hare B. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth*. 2007 May;17(5):464-469. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02135.x.
48. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review*. *Allergy*. 1980 Mar;35(2):149-154. doi:10.1111/j.1398-9995.1980.tb01730.x.
49. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363-371.
50. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, et al. The Frequency of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity in Children with Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):26-32. doi:10.1159/000487305.
51. Liew WK, Chiang WC, Goh AE, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy*. 2013 Jan;3(1):29-34. doi:10.5415/apallergy.2013.3.1.29.
52. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 2018 Mar;6(1):3-12. doi:10.1002/iid3.201.
53. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct;3(5):780-788. doi:10.1016/j.jaip.2015.05.012.
54. Choi J, Lee JY, Kim KH, Choi J, Ahn K, Kim J. Evaluation of drug provocation tests in Korean children: a single center experience. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Jun;34(2):130-136. doi:10.12932/AP0692.34.2.2016.
55. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Sep;87(3):177-180. doi:10.1016/S1081-1206(10)62221-1.
56. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-1232. doi:10.1111/all.12260.
57. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug;29(5):469-480. doi:10.1111/pai.12915.
58. Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Aug;15(4):376-380. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00159.x.
59. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):725-729. doi:10.1111/bjd.12674.
60. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):25-43. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.003.
61. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):463-472. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971.
62. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Aug;34(3):597-613, ix. doi:10.1016/j.iac.2014.04.004.
63. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):868-878. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048.
64. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018 Aug 24;67(3):1-20. doi:10.15585/mmwr.rr6703a1.
65. Mayo Clinic. Drug Allergy. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/drug-allergy/diagnosis-treatment/drc-20371839>. Accessed: October 15, 2020.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 22.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2021 ■

Information about authors

S. Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

O. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>

M. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

M. Horodylovskaya, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Drug allergy in children: what should you know?

Abstract. Drug reactions cause 6.5 % of all hospital admissions. They develop with a rate of 15 % in patients who are treated in hospitals. The risk of drug reactions should be considered in the differential diagnosis when any medical problem occurs in a person who uses medication. In children, the major difficulty in the diagnosis of drug allergy is differentiation of maculopapular drug eruptions from viral exanthem which is observed very commonly in this age group. In treatment of allergic reactions, the first step is to immediately discontinue the drug. Avoidance

of using over-the-counter medicines and using drugs orally if possible are important in terms of prevention of drug allergies. Cross-reactivity between drugs with similar structure should be considered when choosing an alternative medication. Antihistamines, in particular dimetindene maleate — Edermik, can be used for the prevention and treatment of drug reactions at the outpatient stage.

Keywords: drug allergy; diagnosis; treatment; children; infants; allergic reactions; dimetindene maleate; Edermik

Няньковский С.Л., Няньковская Е.С., Яцула М.С., Городиловская М.И.
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Медикаментозная аллергия у детей: что нужно знать?

Резюме. Реакции на лекарственные препараты являются причиной около 6,5 % всех госпитализаций. Они развиваются у 15 % пациентов, находящихся на стационарном лечении. Возможность их развития следует учитывать при дифференциальной диагностике, когда любая медицинская проблема возникает у человека, который принимает лекарства. У детей основной сложностью в диагностике лекарственной аллергии является дифференциация макулопапулезных высыпаний как реакции на лекарственное средство от вирусной экзантемы, которая часто наблюдается в этой возрастной группе. При лечении аллергических реакций первым шагом является немедленное прекращение действия причинного

препарата. Избегание приема безрецептурных препаратов и употребления лекарств внутрь, если это возможно, важно с точки зрения профилактики лекарственной аллергии. При выборе альтернативного препарата следует учитывать перекрестную реактивность между препаратами с похожей структурой. На амбулаторном этапе для профилактики и лечения реакций на лекарственное средство могут быть использованы антигистаминные средства, в частности диметиндена малеат — Эдермик.

Ключевые слова: медикаментозная аллергия; диагностика; лечение; дети; дети раннего возраста; аллергические реакции; диметиндена малеат; Эдермик