

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

М.Ф. КВИКА, О.А. РОМАНИВА

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2019

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 10 от 15.11.2019 г.

С о с т а в и т е л и:

Клинический ординатор по специальности «Аллергология и иммунология» ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» **М.Ф. Квика.**

Врач-иммунолог отделения иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н. **О.А. Романива;**

Р е ц е н з е н т ы:

НОВИКОВА Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

РОМАШЕВСКАЯ Ирина Парфирьевна, к.м.н., врач-гематолог высшей квалификационной категории, заведующий детским гематологическим отделением, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

ПОТАЧИЦ Людмила Григорьевна, врач-аллерголог первой квалификационной категории, заведующий аллергологическим отделением, У «Гомельская областная клиническая больница».

Квика, М. Ф. Лекарственная гиперчувствительность /М.Ф.Квика, О.А.Романива. – Гомель.: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019. – 49 с.

В представленном пособии на современном уровне отражены теоретические и клинические вопросы, касающиеся лекарственной гиперчувствительности. Предназначено для врачей всех специальностей и преследует цель повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с данным видом нежелательных реакций на лекарственную терапию.

УДК 616-056.3 (075.8)

© Составители: Квика М.Ф., Романива О.А., 2019
© Оформление: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
1. Классификация лекарственной гиперчувствительности.....	7
2. Факторы риска лекарственной аллергии.....	15
3. Перекрестные реакции лекарственных средств.....	17
4. Клинические особенности истинных аллергических и псевдоаллергических реакций на ЛС.....	19
5. Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности..	20
6. Диагностика и дифференциальная диагностика лекарственной аллергии.....	24
7. Лечение лекарственной аллергии.....	31
8. Прогноз	42
9. Профилактика лекарственной аллергии.....	42
Заключение.....	45
Литература.....	46

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- CAST – cellular allergen stimulation test – клеточный аллерген стимулирующий тест
- CTL – цитотоксические Т-клетки
- DHS – drug induced hypersensitivity – лекарственно-индуцированная гиперчувствительность
- DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами или синдром лекарственной гиперчувствительности
- FcR – Fc-рецептор
- Flow-CAST / FAST – flow-cytometric allergen stimulation test
- HLA – Human leucocyte antigen – человеческий лейкоцитарный антиген
- IF – интерферон
- Ig – иммуноглобулин
- IgE – иммуноглобулин класса E
- IgG – иммуноглобулин класса G
- IgM – иммуноглобулин класса M
- IL – интерлейкин
- In vitro – от латинского «в стекле», медицинские тесты, проводимые в контролируемом окружении вне живого организма
- In vivo – от латинского «в (на) живом», медицинские тесты, проводимые «внутри живого организма» или «внутри клетки»
- NB – nota bene – важная заметка
- RegiSCAR – Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions – регистр тяжелых кожных нежелательных реакций
- SCAR – severe cutaneous adverse reactions – тяжелые кожные нежелательные реакции
- SCAR-J – японская шкала оценки тяжелых кожных нежелательных

ных реакций

Th1 – Т-хелпер первого типа

Th2 – Т-хелпер второго типа

АНА-скрин – антинуклеарные антитела

БАК – биохимический анализ крови

в/в/к – внутривенно капельно

ГКС – глюкокортикостероиды

ИК – иммунные комплексы

ИФН γ – интерферон-гамма

ЛА – лекарственная аллергия

ЛГ – лекарственная гиперчувствительность

ЛС – лекарственное средство

МКБ X – международная классификация болезней десятого пересмотра

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОГП – острый генерализованный пустулез

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБТЛ – реакции бласттрансформации лимфоцитов

РДТК – реакция дегрануляции тучных клеток

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССД – синдром Стивенса-Джонсона

ТТЕЭЛ – торможения естественной эмиграции лейкоцитов

ТЭН – токсический эпидермальный некролиз

ЭЛР – эпидермолитическая лекарственная реакция

ВВЕДЕНИЕ

В практике врача любой специальности нередко встречаются нежелательные реакции на назначенные в адекватной дозировке лекарственные средства (ЛС). По данным Всемирной организации здравоохранения неблагоприятные явления, которые развиваются в момент клинического использования лекарственного средства и не относятся к его заведомо ожидаемым терапевтическим эффектам, возникают у 6% пациентов. По данным российского центра по изучению побочного действия лекарственных средств до 70 % всех нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на лекарственные средства составляют аллергические реакции. Развитие побочных эффектов ЛС приводит не только к снижению доверия пациента к лечащему врачу и утрате приверженности к лечению, но и нередко к жизнеугрожающим осложнениям, которые увеличивают срок госпитализации и стоимость лечения. От НЛР во всем европейском союзе ежегодно погибает около 197000 пациентов.

К нежелательным лекарственным реакциям относят аллергическую реакцию на ЛС, которая является реакцией гиперчувствительности с доказанным иммунологическим механизмом патогенеза.

Настороженность врача в отношении нежелательных лекарственных реакций, и в частности – аллергических реакций и реакций гиперчувствительности, является важным фактором при выборе схемы лечения пациентов и гарантом эффективной работы при лечении любого заболевания.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ:

По МКБ X:

Согласно МКБ 10 реакции гиперчувствительности к ЛС отдельно не выделяют, им присваиваются коды в соответствии с клиническими проявлениями реакции:

L24.4 — Раздражительный контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами при их контакте с кожей

L27.0 — Генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами

L27.1 — Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами

L50.0 — Аллергическая крапивница

L51.0 — Небуллезная эритема многоформная

L51.1 — Буллезная эритема многоформная

L51.2 — Токсический эпидермальный некролиз (Синдром Лайелла)

L51.8 — Другая эритема многоформная

T78.3 — Ангионевротический отек

T80.5 — Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки

T88.6 — Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство

T88.7 — Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неуточненная.

По типу нежелательной лекарственной реакции

Согласно классификации НЛР по Wills & Brown лекарственную гиперчувствительность относят к типу В (см. таблицу 1.)

Таблица 1. – Классификация нежелательных реакций на ЛС по Wills & Brown:

Тип реакции	Особенности	Примеры	Лечение
А: дозо-зависимые реакции (предсказуемые)	Наиболее распространены Зависят от фармакологического эффекта ЛС Предсказуемые Низкий уровень летальности;	<i>Трициклические антидепрессанты:</i> сухость во рту. <i>Опиоиды:</i> угнетение дыхания <i>Варфарин:</i> кровоточивость <i>Ингибиторы обратного захвата серотонина:</i> серотониновый синдром. <i>Сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин, коргликон):</i> интоксикация сердечными гликозидами (аритмии, нарушение зрения и др.)	Снизить дозу ЛС или прекратить его прием. Учет возможных перекрестных реакций с другими ЛС.
В: не дозо-зависимые (непредсказуемые)	Нечастые Не зависят от ожидаемого эффекта ЛС; Неожидаемые; Высокая летальность	<i>Общие анестетики:</i> генерализованная гипертермия	Прекратить прием ЛС, исключить его назначение в будущем.
С: дозо- и время-зависимые (хронические)	Нечастые Зависят от кумулятивной дозы	<i>ГКС:</i> супрессия гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси <i>Бифосфонаты:</i> остеонекроз челюсти	Снизить дозу ЛС, его отмена или пролонгировать период его отмены.

<p>D: связанные с длительно-стью приема препаратов (поздние)</p>	<p>Нечастые Дозозависимые Возникают спустя определенный промежуток времени после начала использования ЛС</p>	<p><i>Циклоспорины</i>: Саркома Капоши (онкогенез) <i>Антипсихотические ЛС</i> (<i>хлорпромазин, галоперидол, и др.</i>): поздняя дискинезия <i>ИАПФ</i>: тератогенность <i>Тетрациклиновые антибиотики</i>: лейкопения:</p>	<p>Выявляется поздно (после возникновения осложнений)</p>
<p>E: связанные с окончанием курса лечения</p>	<p>Нечастые Возникают после отмены ЛС</p>	<p><i>Опиоиды, бензодиазепины</i>: синдром отмены (инсомния, тошнота и головокружение)</p>	<p>Повторить введение ЛС и постепенно отменить</p>
<p>F: связанные с прерыванием лечения</p>	<p>Частые Дозозависимые Часто возникают в результате взаимодействия ЛС</p>	<p><i>Антибиотики</i>: резистентность бактерий к антибиотикам</p>	<p>Увеличить дозировку или комбинировать ЛС с другими.</p>

Патогенетическая классификация лекарственной гиперчувствительности по Gell & Coombs с модификацией W. Pichler (таблица 2.)

Таблица 2. - Патогенетическая классификация ЛА по Gell & Coombs с модификацией W.Pichler

	Тип	Реакции	Клинические симптомы	Время развития	Наиболее значимые ЛС
IgE-опосредованная реакция	I	Ig E - опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа)	Анафилактический шок; крапивница; ангиоотек; бронхоспазм; ринит; конъюнктивит;	От нескольких минут до 60 минут (редко через 1-6 часов) после последнего приема ЛС	Пенициллины, цефалоспорины, чужеродные сыворотки, пиразолонны, мышечные релаксанты и др.
	II	Цитотоксические реакции	Цитопения	Через 5-15 дней после начала приема ЛС	Метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаинамид и др.
Не IgE – опосредованные реакции	III	Иммунокомплексные реакции	Сывороточная болезнь феномен Артюса; васкулит;	Через 7- 8 дней при сывороточной болезни / крапивнице, феномене Артюса; Через 7-21 день после начала приема ЛС при васкулите.	Пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, сыворотки, вакцины, пиразолонны (НПВС) анестетики и др.

		Гиперчувствительность замедленного типа			
		IVa			
Не IgE – опосредованные реакции	Th1 (ИФН γ) – опосредованная	Экзема Контактный аллергический дерматит	Через 1-21 день после начала приема ЛС	Пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, металлы и их соединения, стрептомицин, противосудорожные препараты, фторхинолоны и др.	
	Th2 (IL-5 и IL-4) – опосредованная	макулопапулезная экзантема (МПЭ), буллезная экзантема DRESS- синдром	От 1 до нескольких дней после начала приема ЛС при МПЭ. Через 2- бнедель после начала приема ЛС при DRESS.		
	Цитотоксические Т-клетки (перфорин и гранзим В, FasL) – опосредованные	макулопапулезная экзантема, ССД/ТЭН, пу- стулезная эк- зантема	Через 1-2 дня после начала приема при фиксированной эритеме. Через 4-28 дней после начала приема при ССД/ТЭН.		
	Т-клетки (IL- 8/CXCL8)	острый генера- лизованный экзентематоз- ный пустулез (ОП)	Через 1-2 дня после начала приема ЛС (но может быть и позже).		

По скорости развития клинических проявлений ЛА делят на:

1. Ранние аллергические реакции: развиваются после повторного применения препарата в течение нескольких секунд до нескольких часов (чаще в течение 30 мин), опосредованы IgE, могут проявляться анафилактическим шоком, крапивницей.
2. Отсроченные: также опосредованы IgE, но развиваются через 2-72 ч после повторного применения препарата. Клинические проявления: крапивницей, зуд, бронхоспазм, отек гортани.
3. Поздние аллергические реакции: развиваются не ранее чем через 72 ч и проявляются обычно пятнисто-папулезной сыпью, крапивницей, артралгией, лихорадкой. Они наблюдаются чаще других. Хотя поздние реакции могут быть обусловлены IgE, обычно в их основе лежат другие иммунные механизмы.

Фазы развития ЛА:

1. Иммунологическая (фаза сенсibilизация).
2. Патохимическая фаза (выделение медиаторов).
3. Патофизиологическая фаза (клинические проявления).

В фазе сенсibilизации происходит образование специфических для каждого аллергена/гаптена иммунологических факторов – специфические IgE (I тип аллергической реакции), IgG и IgM (II и III типы аллергической реакции) сенсibilизированные Т-лимфоциты (IV тип аллергической реакции). Продолжительность периода сенсibilизации чаще от 5 до 10 дней при всех типах реакций гиперчувствительности, редко – от нескольких недель до нескольких месяцев (при синдроме Стивенса-Джонсона (ССД), токсическом эпидермальном некролизе (ТЭН), и лекарственно-зависимой системной эозинофилии (DRESS синдром).

В патохимическую фазу при повторном поступлении аллергозначимых молекул происходит их соединение или с IgE, фиксированном на поверхности тучных клеток (I тип аллергической реакции), или с IgG и IgM на поверхности клеток органов-мишеней (II тип аллергической реакции) или с IgG и IgM растворимыми в крови с последующим образованием иммунных комплексов (III тип аллергической реакции), или представление лекарственного аллергена через макрофаг сенсibilизированным

Т-лимфоцитам (IV тип аллергической реакции). В результате этого активированные клетки-мишени выделяют медиаторы аллергии, активируется система комплемента, а Т-лимфоциты секретируют лимфокины.

В патофизиологическую фазу иммунные комплексы и биологически активные вещества вызывают функциональные и структурные изменения, которые направлены на локализацию и разрушение аллергена, но могут сопровождаться повреждением клеток и тканей с развитием воспалительного процесса. Важнейшими из этих проявлений являются повышение проницаемости сосудов и спазм гладких мышц. Это приводит к развитию основных клинических проявлений лекарственной аллергии: сыпь, крапивница, припухание суставов, боли в пояснице (отечность почек), головокружение (отечность головного мозга), затруднение дыхания, боли в животе.

Клиническая классификация ЛГ:

Для лекарственной гиперчувствительности характерно разнообразие клинических проявлений, среди них выделяют следующие (таблица 3):

Таблица 3. - Классификация ЛГ по клиническим проявлениям

Системные клинические проявления ЛГ	<ol style="list-style-type: none">1. Анафилаксия (I тип).2. Острые тяжелые распространенные дерматозы (IV тип):<ol style="list-style-type: none">а. многоформная экссудативная ритема;б. синдром Стивенса-Джонсона;в. токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (синдром Лайелла).3. сывороточная болезнь (III тип).4. Системный лекарственный васкулит (III тип).5. Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром (II и III типы).6. Лекарственная лихорадка (III и IV типы).7. Синдром лекарственной гиперчувствительности (DRESS или DHS синдром (патогенез до конца не ясен).
---	--

<p>Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛГ</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кожные проявления: <ol style="list-style-type: none"> а. макулопапулезные экзантемы (IV тип); б. крапивница и ангиоотек (I тип, неаллергические механизмы); в. аллергический кожный васкулит (III тип); г. контактный аллергический дерматит (IV тип); е. фиксированная эритема и другие фиксированные токсидермии (IV тип); ж. многоформная экссудативная эритема (IV тип); з. фотодерматиты (IV тип); и. феномен Артюса-Сахарова (III тип); к. эксфолиативная эритродермия (IV тип); л. узловатая эритема (III тип); м. острый генерализованный экзантематозный пустулез (IV тип). 2. Поражения органов дыхания (чаще I и II типы). 3. Поражения системы кроветворения (II и III типы). 4. Поражения органов кровообращения (чаще III и IV типы). 5. Поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (I, II и IV типы). 6. Поражения мочевой системы (III тип). 7. Поражения нервной системы (не ясен).
--	---

По течению ЛГ:

1. Острая.
2. Подострая.
3. Хроническая.

По наличию осложнений:

1. Неосложненная.
2. Осложненная.

По тяжести клинических проявлений ЛГ:

1. Легкой степени тяжести.
2. Средней тяжести.
3. Тяжелая реакция.

Большинство реакций ЛГ можно отнести к серьезным побочным реакциям. В свою очередь, серьезные побочные реакции – это реакции, которые вне зависимости от принимаемой дозы лекарственного средства приводят:

- к смерти;
- к состоянию, представляющему угрозу для жизни;
- к состоянию, требующему госпитализации;
- к стойким либо выраженным ограничениям жизнеспособности (инвалидности);
- к врожденной аномалии (пороку развития);
- требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития вышеперечисленных состояний.

Согласно законодательным актам Республики Беларусь: «*Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.06.2015 № 80*», «*Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 № 48*», «*Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.05.2015 № 75*», при обнаружении серьезных побочных следует, после оказания медицинской помощи, заполнить бланк извещения о нежелательной реакции на лекарственное средство и приложить к первичной медицинской документации пациента.

Заполнить бланк можно либо в бумажном варианте (см. приложение №1.), либо в цифровом виде на интернет-портале РУП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» – «https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN48_blank20150417.rtf». Заполненный бланк следует приложить к первичной медицинской документации пациента.

2. ФАКТОРЫ РИСКА ЛА:

Основные факторы развития аллергии к лекарственным средствам, это:

- генетически обусловленная предрасположенность;

- наличие других видов аллергии (бактериальной, пыльцевой, пищевой и др.);
- повторное или длительное применение больными лекарственных препаратов;
- применение депо-препаратов (например, бициллин);
- одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрагмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенное действие друг друга;
- физико-химическая структура, обеспечивающая высокую сенсибилизирующую активность препарата.

Также выделяют предрасполагающие факторы развития лекарственной аллергии:

- переходный возраст;
- беременность;
- менструации;
- климакс;
- воздействие солнечной радиации;
- различного рода эмоциональный стресс.

Пути введения и дозы ЛС также влияют на его аллергенность. Местная аппликация и ингаляция наиболее часто вызывают сенсибилизацию. Внутривенное введение менее часто вызывает ЛА, чем внутримышечное и подкожное. Наиболее сенсибилизирующими для антибиотиков, в частности, для пенициллина, считаются аппликационный метод – 5-12%, накожный и ингаляционный способы применения – 15%, инъекционный способ – 1-2%, а наименее – пероральный способ введения.

3. ПЕРЕКРЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛС

Одной из часто встречающихся проблем – это перекрестные реакции на лекарства и медикаменты. Антибиотики группы пенициллинов и цефалоспоринов имеют общие детерминанты. Новокаин и сульфаниламиды также имеют близкие антигенные свойства (таблица 4 и таблица 5).

Таблица 4. – Группы лекарств, имеющих общие детерминанты

Общая детерминанта	Лекарственные препараты с общей детерминантой
Кольцо беталактама	природные пенициллины, полусинтетические цефалоспорины
Анилин (фениламин)	Новокаин, анестезин и родственные вещества, парааминосалициловая кислота, сульфаниламиды
Бензолсульфон-амидная группа	Сульфонамиды (уросульфам, сульфопиридазин и др.), производные сульфонилмочевины (пероральные гипогликемические препараты), тиазидные диуретики действия (гидрохлортиазид), петлевые диуретики (фуросемид), ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)
Фенотиазин-новая группа	Нейролептики (аминазин, пропазин и др.), метиленовый синий, антидепрессанты (фторацизин), антигистаминные (пипольфен, дипразин), коронарорасширяющие (хлорацизин), антиаритмические (этмозин, этацизин)
Йод	Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (урографин, верографин, кардиотраст, омнипак, сергозин и др.), йод и неорганические йодиды (спиртовой раствор йода, раствор Люголя и др.), гормональные препараты (тироксин, трийодтиронин, тиреоксид)
Аспирин	Анальгин, бутадон, реопирин, цитрамон, напроксен, парацетамол, ибупрофен, метиндол и др., пищевые красители желтого

	цвета (тартразин), консерванты — близкие по структуре к аспирину, таблетки, покрытые желтой оболочкой
Пипольфен	Препараты фенотиазинового ряда (Аминазин и др.)
Эуфиллин	Хлоропирамин (Супрастин)
Барбитал	Барбитураты, Теофедрин, Валокордин, Пенталгин и др.
Пиперазин	Циннаризин
Фурацилин	Фурадонин, фуразолидон, фурагин
Дермозолон	Энтеросептол, мексаза, 5-НОК, преднизолон
Витамин В1	Кокарбоксилаза

Таблица 5 – Перекрестные аллергенные свойства лекарственных средств

При аллергии к препаратам	Нельзя применять средства
Ацетилсалициловая кислота (аскофен, асфен, новоцефальгин, цитрамон, седалгин и др.)	Нестероидные противовоспалительные препараты: производные пиразолона (анальгин, бутадиион и препараты их содержащие: теофедрин, пенталгин, баралгин, максиган, спазмалгон, и др.); производные органических кислот (ибупрофен, вольтарен, индометацин и др.)
Новокаин	Местные анестетики (лидокаин, тримакаин, дикаин) и содержащие их лекарства, сульфаниламиды (бисептол, уросульфамид, сульфадемитоксин и др.), производные сульфомочевин: глибенкламид (манинил, бетаназ), гликвидон(глюренорм), глипизид (мини-диаб), гликазид (предиан, диабетон), хлорпропамид и др. Диуретики (дихлотиазид, циклометиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, индапамид, ацетазоламид и др.)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИСТИННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ЛС

- Аллергические реакции на ЛС чаще развивается через 5-7 дней от начала их приема (период сенсибилизации).
- Если при приеме ЛС сенсибилизация произошла ранее, даже по прошествии нескольких лет, то повторная аллергическая реакция разовьется быстрее.
- Реакции всегда воспроизводятся при повторных введениях аналогичных или перекрестно- реагирующих ЛС.
- Развитие реакции не зависит от дозы ЛС.
- Развитие реакции не зависит от пути поступления ЛС в организм.
- Аллергические реакции не напоминают фармакологическое действие ЛС.
- Аллергические реакции на ЛС проявляются в виде типичных клинических проявлений аллергии: кожных, респираторных и других. Как правило, реакция стихает и полностью разрешается в течение нескольких дней после отмены препарата.
- При III и IV типах аллергических реакций на ЛС характерны более длительные проявления, так как образовавшиеся метаболиты ЛС часто связываются с белками-носителями и формируют иммунные комплексы.
- Некоторые препараты обладают пролонгированным действием. Также есть препараты, обладающие более длительным периодом полувыведения. Они более длительно циркулируют в крови и, следовательно, продолжительно поддерживают аллергическую реакцию.

В отличие от истинных аллергических реакций, в развитии неаллергической гиперчувствительности отсутствует иммунная фаза развития реакции.

В зависимости от группы ЛС в развитии неаллергической гиперчувствительности, участвуют:

- гистаминолиберация (рентгеноконтрастные вещества, опиаты, ванкомицин, декстраны, протамин и др.);

- активация системы комплимента (перфторкарбон, сосудистые протезы, альтеплаза, стрептаза и другие тромболитические средства);
- нарушение обмена арахидоновой кислоты (НПВС, пирозолоны);
- нарушение брадикининового обмена (иАПФ).

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Наиболее часто встречающимися формами ЛГ являются:

Крапивница и ангионевротический отек (отек Квинке): Развиваются моментально или в течение часа после контакта с аллергозначимым триггером. Эти два явления часто сопутствуют друг друга. Крапивница: Характеризуется образованием зудящих волдырей с центральным отеком разных размеров, иногда со жжением; таким высыпаниям также характерна обратимость (волдырь исчезает бесследно в течение 1—24 часов). Ангионевротический отек (гигантская крапивница или отек Квинке): обычно держится несколько часов, реже — до 72 часов. Проявления гигантской крапивницы характеризуются быстроразвивающимся отеком глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя, чувством распирания и болезненности, иногда зуда возможным отсутствием эритемы. Отек Квинке разрешается обычно в срок до 72 часов. Причинно-значимые препараты: НПВС, иАПФ, РКВ, витамины группы В, наркотические анальгетики, пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды.

NB!!! Отек слизистой гортани при ангионевротическом отеке может привести к механической асфиксии. При развитии такого состояния, пациент предъявляет жалобы на чувство образования кома в горле и нехватки воздуха.

Бронхоспазм: острое состояние, вызванное выделением преимущественно простагландинов тучными клетками при их дегрануляции при возникновении аллергической реакции, что приводит к спазму гладкой мускулатуры стенки брон-

хов и развитию затрудненного дыхания вплоть до обтурационной асфиксии. Данное состояние развивается в течении одного часа после контакта с аллергозначимым фактором. Характеризуется шумным свистящим дыханием, которое можно услышать на расстоянии, смешанным характером одышки. Пациенты предъявляют жалобы на затрудненное дыхание, чувство стеснения в грудной клетке и малопродуктивный кашель. При таком состоянии, рекомендуется оказать неотложную медицинскую помощь. Причинно-значимые лекарственные средства: НПВС, ИАПФ, РКВ, витамины группы В, наркотические анальгетики, пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды.

Анафилаксия: острая, угрожающая жизни, IgE-опосредованная аллергическая реакция, которая отмечается у предварительно сенсибилизированных пациентов при повторной встрече со знакомым антигеном. Развивается в течении первого часа после контакта с аллергозначимым триггером. Симптомы включают холодный липкий пот, резкая бледность видимых слизистых оболочек и «мраморность» кожи, проявление крапивницы, отека мягких тканей, нитевидный пульс, резкое падение артериального давления, отсутствие сознания, нарушение дыхания.

Для дифференцировки состояния шока, важно определить *шоковый индекс Альговера*: отношение частоты сердечных сокращений за 1 минуту к величине систолического артериального давления (при значении шокового индекса $> 0,8$ – состояние шока, требующее оказания неотложной медицинской помощи).

Контактный аллергический дерматит: В месте контакта: эритема, отек, возможно образование везикул и булл на месте воздействия ЛС. В некоторых случаях возможно распространение воспаления на кожу, которая не контактировала с ЛС.

Макулопапулезная сыпь: Зудящие макулопапулезные высыпания преимущественно на туловище, внезапно появляющиеся через 7-10 дней от начала приема ЛС. Могут трансформироваться в синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсиче-

ский эпидермальный некролиз (ТЭН). Причинно-значимые лекарственные средства: пенициллины, сульфаниламиды, НПВС, противосудорожные препараты.

Острый генерализованный экзентематозный пустулез: Распространенные стерильные пустулы на фоне эритемы, сочетающиеся с лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови. Такие высыпания появляются через 1-12 дней после первого приема причинно-значимого ЛС и купируются через 10-15 дней после его отмены. Причинно-значимые лекарственные средства: аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), сульфаниламиды, макролиды, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем), карбамазепин, тербинафин.

Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) / эпидермолитическая лекарственная реакция ЭЛР) – это тяжёлая форма многофорсной экссудативной эритемы, при которой наряду с кожей и слизистыми оболочками отмечают поражение внутренних органов. Характерны распространенные полиморфные высыпания, образование булл и язв на слизистых (двух и более) и коже. Эпидермальный некролиз при ССД составляет менее 10% площади кожного покрова. Отмечается выраженная лихорадка, недомогание.

Неблагоприятные прогностические факторы течения ЭЛР согласно шкале оценки тяжести (Таблица 5.):

Таблица 5. – Неблагоприятные факторы течения ЭЛР

Признак	Оценка
Возраст > 40 лет	1 балл
ЧСС > 120 в мин.	1 балл
Поражение > 10% поверхности кожи	1 балл
Злокачественные новообразования (в т.ч. в анамнезе)	1 балл
уровень глюкозы > 14 ммоль/л	1 балл
уровень мочевины > 10 ммоль/л	1 балл
бикарбонаты < 20 ммоль/л	1 балл

Вероятность летального исхода зависит от суммарного балла:

1 балл – вероятность летального исхода в 3% случаев ЭЛР

- 2 балла – 12%
- 3 балла – 36%
- 4 балла – 58%
- ≥ 5 баллов – 90%.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) – острая, тяжелая, токсико – аллергическая реакция кожи на медикаментозный агент, которая проявляется массивной отслойкой эпидермиса, обусловленной апоптозом кератиноцитов, протекающая с вовлечением слизистых оболочек, с потенциально возможным летальным исходом. Такая реакция, обычно, протекает в течении 4-28 дней после первого приема ЛС (иногда дольше после приема аллопуринола). Причинно-значимые лекарственные средства: сульфаниламиды, антибиотики (хлорамфеникол, макролиды, пенициллины, фторхинолоны), нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота и др.), аллопуринол, противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), производных пирозолона. Однако существует ряд состояний, которые могут спровоцировать обострение: интоксикация пестицидами, вакцинация, острые воспалительные заболевания, в том числе инфекционные возбудители, наибольшее значение имеют вирусы: простого герпеса I и II типов, аденовирус, вирус Коксаки B5, ЕСНО-вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна—Барра, вирусы гепатита А и В, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиовирус. Из бактериальных инфекций могут играть роль *Mycoplasma pneumoniae*, протей, сальмонелла, туберкулезная палочка, возбудитель пситтакоза, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния и др.

Синдром лекарственной гиперчувствительности (DHS – drug induced hypersensitivity) или DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) – это потенциально жизнеугрожающая реакция на ЛС, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами. По механизму развития относится к реакциям IVb типа. Важная роль в развитии этого синдрома отводится реактивации вируса

герпеса 6 типа, а также других вирусных инфекций (вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 7 типа). Данный синдром развивается, по одним данным, в период от 3 недель до 3 месяцев после начала лечения, по другим – от 1 до 4 недель. Клинически проявляется кожными высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатитом и другими системными поражениями, лейкоцитозом и выраженной эозинофилией. Симптомы могут продолжаться в течение недель и месяцев после отмены причинно-значимого ЛС.

Критерии постановки диагноза «DRESS – синдрома» согласно японской диагностической шкале «SCAR-J»:

1. Макулопапулезная сыпь.
2. Лимфаденопатия.
3. Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$).
4. Гепатит.
5. Реактивация герпес-вирусов 6 типа (подтвержденная в ПЦР или методом парных сывороток).
6. Лейкоцитоз.

Диагноз ставится при наличии хотя бы 5 из 6 данных критериев.

6. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ:

Диагноз лекарственной гиперчувствительности / лекарственной аллергии можно наиболее точно установить в фазе разгара клинической картины, т.к. на этом этапе можно с наибольшей долей вероятности установить причинно-следственную связь с принятыми ЛС.

Алгоритм диагностики лекарственной аллергии включает:

- Объективный анализ анамнеза болезни и жизни, аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза

- Объективный анализ клинических проявлений реакции и результатов обследования больного

- Аллергологическое тестирование

При диагностике лекарственной аллергии учитывается:

- связь данных клиники с приемом лекарственного средства;
- влияние отмены препарата на состояние пациента;
- отягощенный аллергологический личный и семейный анамнез;
- переносимость препарата в прошлом;
- наличие латентного периода (фаза сенсibilизации);
- исключение других видов сопутствующих воздействий (токсического, фармакологического и пр.);
- повышенное содержание эозинофилов в крови, мокроте, экссудате.
- аллергологическое тестирование с медикаментами включает:
 - кожное тестирование (капельный, аппликационный, прик-тест, скарификационный, внутрикожный);
 - провокационные тесты;

Кожные тесты с медикаментами может ставить только врач аллерголог-иммунолог. Стандартные лекарственные аллергены для кожного тестирования отсутствуют. Кожные тесты с лекарственными препаратами не получили широкого распространения ввиду отсутствия достаточной специфичности, информативности и высокой опасности. Кожные тесты можно проводить только с ограниченным числом медикаментов, в связи с особенностями их химического строения и свойств, лимитирующих их использование в диагностике (местно-раздражающий, токсический эффекты и др.). При ЛА, развивающейся по немедленному типу, показана достаточно высокая чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования с ограниченной группой ЛС, таких как β -лактамы, мышечные релаксанты, соли платины и гепарины. Кроме того, аллергия может развиваться не на цельный медикамент, а на продукты биотрансформации лекарственного средства после поступления его в организм. При тестировании с боль-

шинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая достоверность и специфичность кожных тестов 50-60%.

Оптимально проводить кожное тестирование через 4-6 недель после перенесенной реакции. Виды кожного тестирования выбирают в зависимости от предполагаемого патогенеза перенесенной реакции.

Для аллергических реакций немедленного типа: прик-тест, при отрицательном результате → внутрикожный тест (предпочтительнее в условиях стационара).

Данное тестирование следует проводить с инъекционными формами ЛС. Период оценки результата - от 20 до 60 минут.

Для аллергической реакции замедленного типа: аппликационный тест, при отрицательном результате → внутрикожный тест (предпочтительнее в условиях стационара). Период оценки результата – до 72 часов (инфильтрат и гиперемия).

Недостатки кожного тестирования при ЛГ:

- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛГ на ограниченную группу ЛС;
- возможность ложноположительных (местное раздражающее действие ЛС на кожу) и ложноотрицательных результатов кожного тестирования;
- не возможность учета развития ЛА на метаболиты ЛС.

NB!!! При проведении кожных тестов необходимо обязательно получить информированное согласие пациента на проведение тестов.

Провокационные тесты с медикаментами (ингаляционные, подъязычные, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) *in vivo* по А. Д. Адо, пероральный и др.) являются «Золотым стандартом» для доказательства лекарственной аллергии. Но эти тесты являются опасными для пациента, поэтому практически не используются: *тесты применяются по строгим показаниям, использование их небезопасно*, проводятся эти тесты только врачом-аллергологом в условиях аллергологического стационара, на базе многопрофильной больницы и

в условиях, приближенных к реанимации. Провокационные тесты должны проводиться только в стадию ремиссии после коррекции сопутствующей патологии. *Обязательно информированное согласие пациента.*

Проведение перорального провокационного теста является более безопасным. Провокационный дозированный тест должен проводиться не ранее, чем через 1 месяц после перенесенной реакции

Реакция торможения миграции лейкоцитов *in vivo* (одновременно является лабораторным и провокационным тестом). Суть метода заключается в подсчете лейкоцитов в смывах из полости рта до и после контакта с аллергеном, следует отметить, что при проведении данного теста могут возникнуть микросимптомы аллергии. Если число лейкоцитов в смывах через 15-20 мин после контакта с аллергеном уменьшается в 2 или более раз, то реакцию расценивают как положительную.

Противопоказаниями к постановке тестов in vivo являются:

- острый период любого аллергического заболевания;
- применение антигистаминных средств и/или ГКС в дозе более 10 мг (по преднизолону) перед тестированием (менее 3-5 дней до постановки теста);
- менее 4-6 недель после перенесенной тяжелой аллергической реакции на ЛС;
- перенесенный в прошлом анафилактический шок;
- декомпенсированные болезни сердца, почек, печени;
- тяжелые формы эндокринных заболеваний;
- беременность;
- детский возраст до 3 лет.

Другие лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии. Тесты *in vitro* используются крайне редко в силу своей низкой информативности, следовательно – *не имеют самостоятельного значения в диагностике лекарственной ал-*

лергии. Такие тесты используются как дополнительный метод подтверждения имеющейся в анамнезе аллергии или для выбора «безопасного» ЛС:

1. Определение уровня гистамина и триптазы $-\beta$ в крови в острый период развития реакции. Стоит отметить, что повышенный уровень гистамина и триптазы отмечается не только при истинных аллергических реакциях, но и при неаллергической гиперчувствительности (псевдоаллергия), а также при инфаркте миокарда, травмах и других состояниях.

2. Тесты активации базофилов (CAST (Cellular allergen stimulation test), Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (при аллергических реакциях немедленного типа и неаллергической гиперчувствительности) для β -лактамов, НПВС, мышечных релаксантов и пр.

3. Определение уровня специфических IgE для β -лактамов, мышечных релаксантов, инсулина, химопапаина и пр. является наиболее оптимальным методом лабораторной диагностики реакции I типа. Результаты проведенных анализов могут свидетельствовать о наличии аллергической реакции немедленного типа. *Отсутствие циркулирующих IgE к ЛС не исключает наличие ЛА.*

4. Тест (реакция) дегрануляции тучных клеток (РДТК), в основе которого лежит смоделированная аллергическая реакция I типа.

5. Оценка содержания специфических IgM и IgG (иммуноферментным или радиоиммунным методами) для диагностики аллергические реакции II типа (цитотоксических).

6. Определение титра комплемента по 50% гемолизу эритроцитов (имеет диагностическое значение на пике клинических проявлений). Используется как косвенный признак аллергических реакций II и III типов.

7. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) для диагностики аллергической реакций III типа, которые образованы из антигенов-лекарств и иммуноглобулинов (имеются методики анализа состава ЦИКов и гистохимического обнаружения их в тканях).

8. Снижение титра комплемента – косвенный признак аллергической реакции III типа.

9. Определении наличия сенсibilизированных лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в присутствии тех или иных аллергенов для диагностики аллергической реакции IV типа (замедленной).

10. Исследование продукции цитокинов лимфоцитами после контакта с вероятным антигеном- аллергеном для диагностики аллергической реакции IV типа.

11. Оопределение генетических маркеров (HLA В*5701 – абакавир, HLA В*1502 – карбамазепин, HLA В*5801 – аллопуринол, HLA А*3101 – карбамазепин). Скрининг пациентов с определением HLA В*5701 снижает риск развития реакции на абакавир.

Следует учитывать, что отрицательный результат вышеперечисленных тестов не исключает возможности развития ЛА. При этом возможны ложноположительные результаты.

Дифференциальная диагностика ЛА

Дифференциальная диагностика проводится в соответствии с клинической картиной ЛА:

- при анафилактическом шоке - с другими видами шока и острыми состояниями, сопровождающимися острыми гемодинамическими нарушениями, нарушениями сознания, дыхания (острая сердечная недостаточность, гипогликемия, передозировка ЛС и т.п.);
- при поражениях кожи: на ранних стадиях заболевания - с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.); на поздних стадиях – с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых, системными заболеваниями, буллезным пемфиго-

идом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилострептодермией, герпетиформным дерматитом Дюринга и пр.;

- при АО – с наследственным ангионевротическим отеком, связанным с нарушением в системе комплемента (таблица 6).

Таблица 6. - Дифференциальная диагностика лекарственной аллергии

ЛГ	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии подтверждения ЛГ
Анафилактический шок	Другие виды шока и острые состояния с гемодинамическими нарушениями, нарушениями сознания, дыхания (острая сердечная недостаточность, гипогликемия, передозировка ЛС и др.)	Определение уровня триптазы от начала шока в течении 6 часов. Определение уровня глюкозы. ЭКГ. Прокальцитонин	Уровень триптазы менее 10 мкг\л Гликемия в пределах нормы Отсутствие острых патологических изменений в ЭКГ. Прокальцитонинемия в пределах нормы
Поражение кожи	Инфекционные заболевания тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия) Генерализованные герпетические поражения кожи и слизистых, генерализованная стафилострептодермия.	Клиническая картина инфекционного синдрома. Общий анализ крови. СРБ. IgM против инфекционных возбудителей. ПЦР на инфекционные возбудители	Температура не выше 37,5°C Лейкоцитоз не более $11,0 \times 10^9 / \text{л}$ СРБ не более 5 мг\л Отсутствие IgM против инфекционных агентов Отрицательная ПЦР (кроме герпетической инфекции)

	Системные заболевания	ANA-скрин. РФ	Показатели в норме
	Злокачественная пузырчатка	Гистология мазков из содержимого пузыря	Отсутствие акантолитических клеток в гистологическом исследовании
Отек Квинке	Наследственный ангио-невротический отек, связанный с нарушением в системе комплемента	Определение уровня белка С4 системы комплемента. Определение уровня и функциональной активности С1-ингибитора системы комплемента, общего IgE	Содержание С4 и С1-ингибитора – в норме Повышение уровня общего IgE

7. ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

При лечении любого вида ЛА принимаются следующие меры:

1. Немедленно прекратить поступление ЛС, вызвавшего аллергическую реакцию. Предупредить поступление других перекрестно реагирующих лекарственных средств.
2. При внутривенном или внутримышечном введении ЛС наложить холод на месте инъекции.
3. При развитии анафилаксии канюлю/"венофикс" оставить в вене с дальнейшим подключением новой капельной системы с физиологическим раствором с целью сохранения венозного доступа.

4. Придерживаться индивидуального подхода к подбору тактики лечения исходя из имеющихся анамнестических и клинических данных.

6.1. Крапивница и ангионевротический отек:

При возникновении крапивницы:

- Прекратить прием ЛС, вызвавшего аллергическую реакцию и других перекрестно реагирующих лекарственных средств.
- В случае приема ЛС внутрь в течение последних 2-х часов – промывание желудка
- Медикаментозное лечение:
 - Уголь активированный, белосорб 0,5-1 г- 4-5 раз/сут - 7-10 дн.
 - Антигистаминные препараты: дифенгидрамин 20 мг 2 раза/сут или хифенадин 1 таб (25 мг) 3 раза/сут внутрь
 - При недостаточном эффекте - фексофенадин 1 таб (120 мг) или лоратадин 10 мг 1 раз/сут внутрь
 - При наличии гастрита: суспензия, содержащая гидроокись алюминия и магния, 2-3 раза/сут Фамотидин 40 мг на ночь (после еды) 1 раз/сут в сочетании с антигистаминными H1-блокаторами
 - Ферментные препараты: панкреатин по 0,5 г 3 раза/сут после еды (при нарушениях кишечного всасывания) - 10 дн.
 - При недостаточном эффекте: 2% р-р хлоропирамина в/м 1 мл 1-2 раза/сут - 2-3 дн, затем мероприятия как при легком течении при неэффективности – преднизолон в/м или в/в в дозе до 1 мг/кг
 - Госпитализация в специализированное отделение областного или республиканского уровня.

При развитии ангионевротического отека:

- Устранение причинно-значимого ЛС в любой его форме.
- Проверить проходимость дыхательных путей.
- В случае приема ЛС внутрь - промывание желудка.
- Гипоаллергенная диета.
- Медикаментозная терапия:

- Энтеросорбенты: активированный уголь, белосорб 0,5 – 1 г/сут. 3 – 4 недели.
- H1-блокаторы:
 - Легкое течение: хлоропирамин внутрь 25 мг 2-3 раза/сут - 5-7 дн.
 - Средней тяжести: 2% р-р хлоропирамина в/м-1 мл 1-2 раза/сут - 5-7 дн.
 - Тяжелое течение: хлоропирамин в/м (см. выше), при неэффективности – в/м или в/в преднизолон в дозе до 1 мг/кг 1-3 дня
- При угрозе отека гортани в/м введение 0,18% р-ра эпинефрина 0,4-0,6 мл - 1-3 дня.
- При отеках Квинке с локализацией в области гортани – фуросемид в дозе 1-2 мг/кг в/м.
- Срочная госпитализация в стационар областного или республиканского уровня.

6.2. Бронхоспазм:

- Устранение причинно-значимого ЛС в любой его форме выпуска.
- Медикаментозная терапия:
 - При отсутствии признаков передозировки β2-агонистов (*снижение артериального давления, тахикардия, мышечный тремор, тошнота, рвота, головная боль*): каждые 20 мин. 2-3 ингаляции салбутамола (100 мкг – 1 доза) через небулайзер (спейсер) в течение часа; если больной не может создать пик потока на выдохе – п/к 0,18% р-р эпинефрина 0,01 мл/кг (до 0,5-1 мл)
 - Одновременно с бронхолитиками вводится преднизолон в/м до 3 мг/кг.
 - Кислородотерапия через маску или носовой катетер.
 - При отсутствии эффекта - в/в 2,4% р-р аминофиллина медленно в течение 10-15 мин. на 0,9% р-ре хлорида натрия до 4-5 мг/кг

6.3. Анафилаксия и анафилактический шок:

NB!!! При оказании помощи при анафилаксии, мероприятия по неотложной помощи оказываются строго по порядку перечисления ниже:

Мероприятия первого порядка

1. Немедленное введение раствора эпинефрина (в 1 мл – 1,8 мг) внутримышечно в середину переднелатеральной поверхности бедра – взрослым 0,3-0,5 мл

раствора эпинефрина (0,01 мл/кг, максимально 0,5 мл); детям - 0,05 мл/кг (максимально 0,3 мл), новорожденным – 0,01 мл/кг,

2. Прекращение поступления предполагаемого аллергена в организм позвать помощь.
3. На место введения ЛС наложить лед
4. Если анафилактический шок возник после в/в введения лекарственного средства-аллергена, то иглу следует оставить в вене для последующей неотложной терапии
5. Уложить больного на бок (или повернуть голову в сторону) во избежание попадания рвотных масс в дыхательные пути, тепло укрыть, обеспечить доступ свежего воздуха

Мероприятия второго порядка

6. При остановке дыхания и (или) кровообращения проводят сердечно-легочную реанимацию вызывают реанимационную бригаду. Сердечно-легочная реанимация начинается с проведения закрытого массажа сердца. Компрессия грудной клетки (непрямой массаж сердца) с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см, детям – 100 в минуту на глубину до 5 см. Соотношение вдохов к компрессии – 2:30.
7. При гипотензии или коллапсе обеспечивают:
 - i. положение пациента на спине с приподнятыми нижними конечностями;
 - ii. подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6–8 л/мин;
 - iii. введение раствора хлорида натрия 0,9 % внутривенно или внутрикостно (до 20 мл/кг);
 - iv. вызов реанимационной бригады.
8. При отсутствии ответа в течение 5 - 10 минут:
 - i. повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.1) дозировке в/м или внутривенно;
 - ii. венозный доступ;

9. При стридоре (нарушение вдоха) обеспечивают:
- i. сидячее положение пациента;
 - ii. подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6 - 8 л/мин;
 - iii. будесонид ингаляционно (1-2 вдоха).
10. При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:
- i. повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.1) дозировке в/м или внутривенно.
 - ii. венозный доступ;
 - iii. вызов реанимационной бригады.
11. При бронхоспазме (свистящее дыхание, затрудненный выдох) обеспечивают:
- i. сидячее положение пациента;
 - ii. подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин;
 - iii. ингаляции β 2-агонистов - сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл.
12. При отсутствии ответа на терапию в течение 5 - 10 минут:
- i. повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.1) дозировке в/м или внутривенно.
 - ii. венозный доступ.
 - iii. При отсутствии ответа на терапию в течение 5 - 10 минут: повторные ингаляции β 2-агонистов - сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл;
 - iv. повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.1) дозировке в/м или внутривенно.
 - v. вызов реанимационной бригады.

Мероприятия третьего порядка:

13. Далее Введение кортикостероидов (для предотвращения поздних симптомов анафилаксии): преднизолон 90 - 120 мг (детям 2 - 5 мг/кг) в/м или в/в или внутрь.

14. Введение антигистаминных лекарственных средств для терапии кожных симптомов (крапивница, ангиоотек) в/м клеместин 2 мг или хлоропирамин 20 мг или дифенгидрамин 25 - 50 мг в/м или в/в или внутрь.
15. Осуществить доставку пациента в отделение анестезиологии и реанимации ближайшей организации здравоохранения, с госпитализацией минуя приемное отделение.
16. Длительность наблюдения и мониторинг при неосложненном течении анафилаксии - не менее 24 ч.

6.4. Контактный аллергический дерматит:

- Антигистаминные лекарственные средства, для уменьшения зуда (по выбору) – 7-10 дней внутрь: лоратадин 10 мг 1 раз/сут, клемастин 1 мг 2 раза/сут, мебгидролин по 0,05-0,2 г 1-2 раза/сут (после еды), кетотифен 1 мг внутрь 2 раза/сут (утром и вечером) во время еды.
- Топические ГКС (на выбор), или при широком распространении патологического процесса пероральные ГКС: преднизолон 25 мг, дексаметазон 4 мг в/м через день № 3.
- Энтеросорбенты: уголь активированный 1 г внутрь 3 раза/сут за 2 часа до еды.
- Наружно (по выбору): цинкментоловая болтушка, 0,025% флуоцинолоновая, 1% гидрокортизоновая мази 2 раза/сут.
- ФТ: электрофорез с 0,5% преднизолоновой мазью № 5-10.
- УВЧ на область надпочечников № 5-8.
- При развитии фотодерматита, для местной терапии рекомендуется использовать крема с анти-ультрафиолетом не ниже 35 SPF.

6.5. Макулопапулезная сыпь:

- Местно – допускается использование топических глюкокортикостероидных препаратов. При использовании топических глюкокортикостероидных препаратов чередовать участки нанесения.
- H1-блокаторы: хифенадин внутрь 25-50 мг в 3-4 приема или лоратадин 10 мг внутрь 1 раз/сут.

- При выраженной реакции – дифенгидрамин 25-50 мг до 6 раз в сутки - 1-3 дня
- При неэффективности – преднизолон в/м или в/в до 1 мг/кг 1-3 дня

6.6. Острый генерализованный эзентематозный пустулез:

- При легкой степени: наружные кортикостероиды 1–2 раза в день клобетазола пропионат.
- При вторичном инфицировании кожи – дезинфицирующие растворы или увлажняющие лосьоны при десквамации.
- При тяжелой степени: системные ГКС наряду с топическими ГКС.
- Кожные поражения обычно разрешаются в течение двух недель.

NB!!!Некоторые пациенты с тяжелым течением могут нуждаться в интенсивной терапии.

6.7. Эпидермолитическая лекарственная реакция (ЭЛР) / синдром Стивенса-Джонсона (ССД):

NB!!!При выявлении эпидермолитической лекарственной реакции, врач, независимо от его специализации, обязан оказать больному неотложную медицинскую помощь и обеспечить его транспортировку в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение.

Этапы лечения:

- Немедленное прекращение поступления аллергозначимого ЛС.
- *Системная терапия:*
 - Глюкокортикостероидные препараты системного действия: преднизолон 90–150 мг в сутки внутримышечно или внутривенно или дексаметазон 12–20 мг в сутки внутримышечно или внутривенно.
 - Инфузионная терапия (допустимо чередование различных схем): калия хлорид + натрия хлорид + магния хлорид 400,0 мл внутривенно капельно, на курс 5–10 вливаний или натрия хлорид 0,9% 400 мл внутривенно капельно на курс 5–10 вливаний или кальция глюконат 10% 10 мл 1 раз в сутки внутримышечно в течение 8–10 дней. Также является оправданным проведение процедур гемосорбции, плазмафереза.

- При возникновении инфекционных осложнений назначают антибактериальные препараты с учетом выделенного возбудителя, его чувствительности к антибактериальным средствам и тяжести клинических проявлений (*предпочтение отдается циклоспорином*).
- При особо тяжелых случаях используют плазменное переливание и внутривенное введение препаратов иммуноглобулина человеческого нормального.
- *Наружная терапия:*

Заключается в тщательном уходе и обработке кожных покровов путем очищения, удаления некротической ткани. Не следует проводить обширное и агрессивное удаление некротически измененного эпидермиса, поскольку поверхностный некроз не является преградой для реэпителизации и может ускорять пролиферацию стволовых клеток посредством воспалительных цитокинов.

Для наружной терапии используют растворы антисептических препаратов: раствор перекиси водорода 1%, раствор хлоргексидина 0,06%, раствор перманганата калия.

Для обработки эрозий применяют раневые покрытия, анилиновые красители: метиленовый синий 1%, фуорцин, бриллиантовый зеленый 1%.

При поражении глаз требуется консультация офтальмолога. Не рекомендуется использовать глазные капли с антибактериальными средствами в связи с частым развитием синдрома «сухого глаза». Целесообразно использовать глазные капли с глюкокортикостероидными средствами (дексаметазоном), препараты искусственной слезы. Требуется механическая деструкция ранних синехий в случае их формирования.

При поражении слизистой оболочки полости рта проводят полоскания несколько раз в день антисептическими (хлоргексидин, мирамистин) или противогрибковыми (клотримазол) растворами.

- *Особые ситуации:*

Лечение детей: Требуется интенсивного междисциплинарного взаимодействия педиатров, дерматологов, офтальмологов, хирургов: контроль за вод-

но-солевым, температурой и артериальным давлением; асептическое вскрытие еще упругих пузырей (покрышку оставляют на месте); микробиологический мониторинг очагов на коже и слизистых оболочках; уход за глазами и полостью рта; антисептические мероприятия, для обработки эрозий у детей применяют анилиновые красители без спирта: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый; неадгезивные раневые повязки; помещение больного на специальный матрац; адекватная обезболивающая терапия; осторожная лечебная гимнастика для предупреждения контрактур.

Немедленная отмена приема ЛС, спровоцировавшего развитие ЭЛР, увеличивает выживаемость при коротком периоде его полувыведения. В сомнительных случаях следует отменить прием всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми, и в особенности тех, прием которых был начат в течение последних 8 недель.

6.8. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла):

Оказание помощи на догоспитальном этапе:

- Оценить общее состояние пациента (пульс, ЧСС, артериальное давление, температуру тела, частоту дыхания, аускультация грудной клетки).
- При установленной причине развития токсического эпидермального некролиза необходимо немедленно прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора (отменить медикамент).
- Минимизировать травматизацию кожи.
- Обеспечить периферический/центральный венозный доступ и начать внутривенное капельное введение детоксицирующих растворов (изотонический раствор, 5% раствор глюкозы, мафусол, реамберин и др.).
- С целью поддержания водного, электролитного, белкового баланса используют нормоволемическую гемодилюцию с элементами форсированного диуреза, под контролем показателей гемодинамики (пульс, АД, по возможности, ЦВД).

- Антигистаминные препараты: 2% раствор хлоропирамина в/м из расчета детям до года 0,1-0,25 мл, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1 мл.
- ГКС: преднизолон в/в на 10-20 мл 0,9% раствора хлорида натрия или в/м из расчета 3-5 мг/кг массы тела.
- Госпитализация пациента в реанимационное отделение ожогового центра или отделение интенсивной терапии общесоматического стационара.

NB!!! Все лекарственные средства применяются перорально или внутривенно. Внутримышечное введение противопоказано!

Оказание медицинской помощи на госпитальном этапе оказания скорой медицинской помощи в стационарном отделении скорой медицинской помощи:

- *Лабораторный минимум:* общий анализ крови, биохимический анализ крови (альбумин, общий белок плазмы, сывороточный уровень калия, натрия, кальций и хлоридов, трансаминазы, общий билирубин + фракции, креатинин, общий анализ мочи).
- Постоянный контроль температуры окружающей среды.
- Строгое соблюдение правил асептики, создание стерильного микроокружения, отказ от каких-либо прилипающих (адгезивных) материалов при уходе за кожей и слизистыми оболочками.
- Обеспечение стабильного периферического/центрального венозного доступа вне зоны поражения. Организация раннего энтерального питания через назогастральный катетер с последующим переходом на самостоятельный прием пищи. Медикаментозный контроль боли и тревоги.

NB!!! Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки трахеи и бронхов может потребовать своевременной интубации и аппаратной вентиляции легких.

При диагностике/лечении пациентов с подозрением на токсический эпидермальный некролиз противопоказано:

- Проведение аллергологических проб (*in vivo*) для установления этиологического фактора.
- Использование адгезивного перевязочного материала.
- При установке причины развития токсического эпидермального некролиза необходимо немедленно прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора (например, отменить медикамент).

Общие подходы к терапии при токсическом эпидермальном некролизе сходны с таковыми при термических ожогах. Однако термический ожог продолжается короткий период времени (несколько секунд), а токсический эпидермальный некролиз прогрессирует в течение нескольких дней после госпитализации. Некроз кожи при ожогах часто более глубокий, чем при токсическом эпидермальном некролизе.

Диагноз «токсический эпидермальный некролиз» является абсолютным показанием для госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии ближайшего ожогового центра или палаты интенсивной терапии общесоматического стационара, с целью терапии под постоянным мониторингом витальных функций.

6.9. Синдром лекарственной гиперчувствительности (DiHS или DHS – drug induced hypersensitivity) или DRESS синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms):

- Немедленное прекращение приема алергозначимого ЛС.
- Посиндромная терапия.
- Для симптоматической и поддерживающей терапии допускается использование:
 - антигистаминных препаратов для уменьшения зуда;
 - НПВС при артралгии;

- системных ГКС при тяжелых реакциях (экссфолиативный дерматит, бронхоспазм);
- эпинефрин/алренилин при анафилаксии (см. п. 5.3. настоящей главы)
- Десенситизация при возможности

8. ПРОГНОЗ

Со временем гиперчувствительность снижается. IgE присутствуют у 90% пациентов в течение года после аллергической реакции и только у 20–30% через 10 лет. У пациентов с анафилаксией в анамнезе антитела к лекарственному препарату сохраняются дольше.

Пациенты с аллергией на лекарственные средства должны помнить о необходимости избегать их приема. На медицинской документации всегда должны быть проставлены соответствующие отметки.

9. ПРОФИЛАКТИКА ЛА

Профилактика первичного появления ЛА сводится к следующему:

1. Тщательный сбор фармакологического анамнеза.
2. Избегать полипрагмазию.
3. Соответствие дозы ЛС возрасту и массе тела больного.
4. Способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции.
5. Назначение ЛС строго по показаниям.
6. Медленное введение ЛС-гистаминолибераторов (например, ванкомицин, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, некоторые миорелаксанты, химиопрепараты).
7. Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями, введением препаратов-гистаминолибераторов рекомендуется проведение пре-

дикации: за 30 минут - 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9%-растворе натрия хлорида; клемастин 0,1%-2 мл или хлоропирамина гидрохлорид 0,2%-1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

8. Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования и лечебные процедуры с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.

Профилактика повторной аллергической реакции на ЛС:

1. Избегать назначения ЛС и комбинированных препаратов его содержащих, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию.

2. Не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрестные аллергические реакции.

3. Не назначают ЛС, имеющие одно действующее вещество, но выпускаемые под разными торговыми названиями.

4. На титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и основные клинические проявления.

5. Необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения.

6. Необходимо выдавать пациенту с ЛА медицинское заключение с указанием причинно-значимого ЛС, комбинированных препаратов, их содержащих, и перекрестнореагирующих ЛС.

Отдельно стоит выделить десенситизацию (десенсибилизацию) как метод профилактики лекарственной аллергии:

Проведение десенситизации может потребоваться в том случае, если гиперчувствительность является установленным фактом, а для стандартного лечения не

существует альтернативы. Быстрая десенситизация только временно снижает гиперчувствительность. По возможности десенситизация проводится под наблюдением аллерголога. Не следует проводить процедуру пациентам с синдромом Стивенса – Джонсона. При проведении десенситизации всегда должны быть доступны кислород, адреналин и реанимационное оборудование для быстрого снятия анафилаксии.

Десенситизация основана на постепенном увеличении дозы аллергена, вводимой каждые 15-20 минут, ее проведение начинают с минимальной дозы, индуцирующей субклиническую анафилаксию, и доводят до терапевтической дозы. Эффект этой процедуры основан на постоянном присутствии препарата в сыворотке крови, и его введение не должно прерываться; вслед за десенситизацией следует полная терапевтическая доза. Реакция гиперчувствительности обычно наблюдается через 24–48 ч после прекращения введения препарата. В ходе проведения десенситизации часто наблюдаются минимальные реакции (зуд, сыпь).

Для пенициллина можно использовать оральный или внутривенный путь введения; подкожный или внутримышечный способ введения не рекомендуется. Если результат положительный только для внутрикожной пробы, сперва очень медленно (< 1 мл/мин) вводится 100 ЕД (мкг)/мл внутривенно в 50 мл физиологического раствора натрия хлорида (общее количество 5 000 ЕД). Если никаких симптомов не наблюдается, скорость введения постепенно увеличивается до полного опустошения капельницы в течение 20–30 минут. Затем процедура повторяется с концентрацией 1 000 и 10 000 ЕД/мл, с последующим введением полной терапевтической дозы. Если в ходе процедуры разовьются аллергические симптомы, скорость введения снижается и пациенту проводят соответствующую терапию. Если результат пробы уколочной на пенициллин положителен или если у пациента наблюдались тяжелые аллергические реакции, начальная доза должна быть снижена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ЛА с каждым днем становится все актуальнее. Постоянное появление новых безрецептурных лекарственных препаратов, свободный доступ к некоторым аллергозначимым ЛС (особенно антибиотики и НПВС) и легкодоступность некоторых электронных медицинских ресурсов, способствует бесконтрольному приему ЛС пациентами. Задача врача-клинициста заключается в формировании доверительного отношения пациентов, которое способствует более осознанному отношению к собственному здоровью. Также не стоит забывать о том, что грамотный подбор лекарственной терапии, с учетом подробного изучения анамнеза и соблюдение принципа избегания полипрагмазии уменьшают риск возникновения лекарственной аллергии и нежелательных лекарственных реакций в целом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Артишевский, С.Н. Современные представления о лекарственной аллергии/ С.Н. Артишевский, Т.В. Барановская, А.И. Борушко; под ред. С.Н. Артишевский. – Минск : БелМАПО, 2011. - 37 с.
2. Schatz, S., et al. Adverse Drug Reactions / Schatz, S. // PSAP CNS/Pharmacy Practice – 2015 – – P. 8 - 9
3. Ярилин, А.А. Иммунология. Руководство / А.А.Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 748 с.
4. Хайтов, Р.М. Иммунология. Учебник / Р.М.Хайтов. - М., 2009. - 430
5. Bernard Y-H., et.al. Epidemiology and risk factors for drug allergy / Bernard Y-H. // British Journal of Clinical Pharmacology – 2010 – Vol. 5. – P. 685.
6. Bouvy J., et al. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies/ Bouvy J. // J Drug Saf – 2015 – Ch. 38f – P. 437–453
7. Дьячкова, С. Я. Особенности лекарственной аллергии / Дьячкова С.Я. // Вестник ВГУ, серия: химия. биология. Фармация – 2016 – № 2. – 127 – 130 с.
8. Demoly P., Romano A., Drug Hypersensitivity: Clinical Manifestations and Diagnosis. In: Pawankar R.et al. (eds.) Allergy Frontiers: Clinical Manifestations. Springer, 2009:379-90
9. Казмирчук, В.Е., Ковальчук, Л.В., Мальцев, Д.В. Клиническая иммунология и аллергология. Учебник / В.Е.Казмирчук [и др.]. - Киев: Феникс, 2009. - 524 с.
10. Новикова, И.А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие/ И.А. Новикова – Минск: Тесей, 2011г. – 392с.
11. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions, Brockow K. et. al. Guideline on drug testing; 061–021 – Munich; S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with others, 2019. – P.12
12. Клинический протокол диагностики и лечения: Лекарственная гиперчувствительность с различными клиническими проявлениями, Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития

Республики Казахстан; Сборник протоколов диагностики и лечения; протокол №11 – Нур-Султан; Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, 2016г. – 28 стр.

13. Клинические рекомендации (протоколы) по оказанию скорой медицинской помощи при токсическом эпидермальном некролизе (синдром лайелла), Е.В. Соколовский, Д.В. Шустов, Алгоритмы оказания скорой медицинской помощи, пособие для медицинских работников выездных бригад скорой медицинской помощи; - Санкт-Петербург; Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018г. – 119 стр.

14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ); - Москва; Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2014г. – 20 стр.

15. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса-Джонсона (токсическим эпидермальным некролизом), Российское общество дерматовенерологов и косметологов; - Москва; Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015г. – 11 стр.

Приложение №1

Приложение 1
к Инструкции о порядке представления
информации о выявленных нежелательных
реакциях на лекарственные средства
Форма

Извещение о нежелательной реакции на лекарственное средство

Медицинский или фармацевтический работник, сообщающий о нежелательной реакции _____ (фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется)) Телефон: _____ Должность и место работы: _____ Адрес учреждения: _____				Информация о пациенте Инициалы: _____ Номер медицинской карты _____ Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Нарушение функции печени <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Нарушение функции почек <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Аллергия (указать на что): _____					
Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)									
ПОДОЗРЕВАЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО									
Международное непатентованное название						Торговое название			
Производитель					Номер серии				
Показание к применению	Путь введения	Разовая доза	Кратность введения	Дата начала терапии		Дата окончания терапии			
				/ /		/ /			
ДРУГИЕ ОДНОВРЕМЕННО ПРИНИМАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (Укажите «НЕТ», если других лекарственных средств пациент не принимал)									
Международное непатентованное название или торговое название лекарственного средства	Показание к применению	Путь введения	Разовая доза	Кратность введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии			
					/ /	/ /			
					/ /	/ /			
					/ /	/ /			
Описание подозреваемой нежелательной реакции:						Дата начала: _____/_____/_____ _____			
Дата окончания: _____/_____/_____ _____									
Результат прекращения приема подозреваемого лекарственного средства <input type="checkbox"/> явное улучшение <input type="checkbox"/> нет улучшения <input type="checkbox"/> не отменялось <input type="checkbox"/> неизвестно <input type="checkbox"/> неприменимо				Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска:					
Оценка причинно-следственной связи: <input type="checkbox"/> достоверная				Исход нежелательной реакции: <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий					

<input type="checkbox"/> вероятная <input type="checkbox"/> возможная <input type="checkbox"/> сомнительная <input type="checkbox"/> условная <input type="checkbox"/> не подлежащая классификации	<input type="checkbox"/> улучшение состояния <input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями (указать) <hr/> <input type="checkbox"/> состояние без изменений (еще не выздоровел) <input type="checkbox"/> смерть возможно связана с нежелательной реакцией <input type="checkbox"/> смерть не связана с нежелательной реакцией <input type="checkbox"/> исход не известен
<p>Предпринятые меры:</p> <input type="checkbox"/> без лечения <input type="checkbox"/> отмена подозреваемого лекарственного средства <input type="checkbox"/> снижение дозы подозреваемого лекарственного средства <input type="checkbox"/> отмена сопутствующего лечения <input type="checkbox"/> применение медикаментозной терапии <input type="checkbox"/> немедикаментозная терапия (в том числе хирургическое вмешательство) <input type="checkbox"/> другое, указать <hr/>	<p>Лекарственные средства, применяемые для купирования нежелательной реакции (если потребовалась)</p>
<p>Критерий отнесения к серьезным нежелательным реакциям (отметьте, если это подходит):</p> <input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> врожденные аномалии <input type="checkbox"/> инвалидность / нетрудоспособность <input type="checkbox"/> необходимость медицинского вмешательства для предотвращения вышеперечисленных состояний <input type="checkbox"/> неприменимо	<p>Отмечено ли повторение нежелательной реакции после повторного назначения лекарственного средства:</p> <input type="checkbox"/> возобновление нежелательной реакции <input type="checkbox"/> отсутствие нежелательной реакции <input type="checkbox"/> повторно не назначалось <input type="checkbox"/> отсутствие нежелательной реакции при снижении дозы <input type="checkbox"/> неизвестно
<p>Подозреваемое лекарственное средство применяется в:</p> <input type="checkbox"/> медицинской практике <input type="checkbox"/> клинических испытаниях (номер протокола клинического испытания) <hr/>	
<p>Важная дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации лекарственных средств в крови (тканях), если таковые имеются и связаны с нежелательной реакцией (пожалуйста, приведите даты):</p> <p>Сопутствующие заболевания, анамнестические данные:</p> <p>Подозреваемые лекарственные взаимодействия:</p> <p>Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации:</p> <p>Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо</p>	

_____ 20__ г.

_____ (подпись)