

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ:
КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Навчальний посібник

Запоріжжя

2015

ЗАТВЕРДЖЕНО

на засіданні ЦМР

Запорізького державного медичного університету

Протокол № 6 від 20.05.2015 року

Посібник призначений для лікарів-інтернів, лікарів за фахом “загальна практика – сімейна медицина”, “внутрішні хвороби”.

Посібник підготували співробітники кафедри сімейної медицини, терапії та кардіології Запорізького державного медичного університету д.мед.н., професор Кривенко В.І., к.мед.н. Непрядкіна І.В., доцент, к.мед.н. Федорова О.П.

ЗМІСТ

ВВЕДЕННЯ	3
Класифікація побічної дії лікарських препаратів	6
Механізми розвитку медикаментозної алергії	12
Типи алергічних реакцій на медикаменти	13
КЛІНІЧНІ ФОРМИ	16
Клінічні синдроми лікарської алергії	16
Анафілактичний шок	17
Реакція у вигляді синдрому сироваткової хвороби	22
Шкірні висипання	23
<i>Алергічна кропив'янка</i>	24
<i>Набряк Квінке</i>	24
<i>Фіксована еритема</i>	25
<i>Вузлувата еритема</i>	26
<i>Багатоформна еритема</i>	27
<i>Еритродермія</i>	28
<i>Медикаментозна екзантема</i>	28
<i>Алергічний контактний дерматит</i>	29
<i>Фотодерматити</i>	29
<i>Фіксовані дерматити</i>	31
Алергічні васкуліти	31
Медикаментозна лихоманка	32
Еозинофілія	33
Синдром системного червоного вовчака	33
Медикаментозні алергічні ураження органів дихання	34
Ураження органів травлення	34
Ураження нирок	36
Ураження серцево-судинної системи	38
Гематологічні синдроми	39
Неврологічні прояви	39
Синдром Лайсла (токсичний епідермальний некроз)	40
Синдром Стівена-Джонсона	41
Ураження суглобового апарату	42
ДІАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ	44
Клініко-анамнестична діагностика	44
Шкірні проби з лікарськими препаратами	45
Провокаційні проби	49
Лабораторні тести	50

ЛІКУВАННЯ	52
ПРОФІЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ	59
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	68

ВВЕДЕННЯ

Протягом усієї своєї історії людство шукало засоби, щоб зцілити недуги, полегшити страждання, продовжити життя. Спочатку емпіричним, потім науковим шляхом відбиралася і оцінювалася величезна кількість речовин природного та хімічного походження. Паралельно накопичувалися дані про негативні побічні ефекти в цілому корисних речовин.

На сучасному рівні розвитку суспільства ми можемо говорити про сформовану систему надання медичної допомоги, яка включає в себе діяльність дипломованих фахівців, що займаються лікуванням хворих у спеціалізованих установах, і функціонування розвиненою фармацевтичної промисловості. Багато науково-дослідних інститутів розробляють і вивчають нові лікарські засоби.

Звичайно, існують дієта- і фізіотерапія та інші методи лікування захворювання, але використання лікарських препаратів є як і раніше пріоритетним. Застосування сучасних ліків рятує від багатьох важких захворювань (і післяопераційних ускладнень), сприяє зростанню тривалості життя людей.

Отримання пеніциліну в 1942 році врятувало мільйони людських життів. Застосування стрептоміцину дозволило вилікувати багато форм туберкульозу. У всьому світі виробляються сотні тонн антибіотиків. Гордістю медичної науки є і синтез хіміопрепаратів, що застосовуються в онкології, а також судинорозширювальних засобів, що використовуються в кардіології.

Однак, у розвинених країнах 15-35% населення страждає алергічними хворобами, що становить велику соціальну та економічну проблему. Неухильне зростання захворюваності алергією пов'язане з багатьма факторами: екологічним неблагополуччям, соціальними і сімейними стресами, несприятливими умовами життя, неправильним харчуванням, поширенням шкідливих звичок, тощо. Серед алергічних захворювань певне місце займає медикаментозна алергія.

В останні 120-140 років, коли саме хіміопрепарати складають основну масу лікарських засобів, побічна дія лікарських препаратів стала порівняна з їх основною, лікувальною дією.

Комітети з контролю за побічною дією лікарських препаратів, створені в США, Франції, Англії та інших країнах, щорічно реєструють від 5 до 100 тисяч алергічних реакцій на медикаменти, серед яких понад 1% закінчилися летально.

Медикаментозна алергія - це вторинна підвищена специфічна імунна реакція на лікарські препарати, що супроводжується загальними або місцевими клінічними проявами.

Алергії на ліки завжди передує період сенсibiliзації, коли відбувається первинний контакт імунної системи організму і ліків. Лікарська алергічна реакція розвивається тільки на повторне введення (контакт) препаратів.

Існують дві категорії хворих з даною алергією. У одних медикаментозна алергія виникає як ускладнення при лікуванні якогось захворювання, часто алергічного по природі, істотно обтяжує його перебіг, а нерідко стає основною причиною інвалідності та смертності, в інших - як професійне захворювання, що є основною, а часом і єдиною причиною тимчасової або постійної непрацездатності. Як професійне захворювання медикаментозна алергія виникає у практично здорових осіб у зв'язку з їх тривалим контактом з ліками і медикаментами (лікарі, медичні сестри, фармацевти, працівники заводів з випуску медичних препаратів).

За даними Центру з вивчення побічної дії лікарських речовин, 70% всіх побічних реакцій на медикаменти є алергічними, смертність від них сягає 0,005%. Згідно зведених даних по ряду країн, медикаментозна алергія зустрічається у 8-12% хворих, і відзначається повсюдне зростання кількості алергічних реакцій на медикаменти.

Медикаментозна алергія зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків і дітей: серед міського населення - на 1000 осіб у 30 жінок і 14,2 чоловіків, серед сільського - відповідно у 20,3 і 11. В основному медикаментозна алергія спостерігається в осіб у віці 31- 40 років. У 40-50% випадків причиною

алергічних реакцій є антибіотики. Реакції виявлені на протиправцеву сироватку - в 26,6% випадків, сульфаніламідів - в 41,7%, антибіотики - в 17,7%, нестероїдні протизапальні препарати - у 25,9%.

Прояви алергії у медичних працівників є перешкодою у професійній діяльності для 45,5% перев'язувальних сестер, 42,9% реаніматологів, 38,9% процедурних сестер, 30,2% медсестер реанімації, 29,6% хірургів, 29% психіатрів, 23,3% палатних медсестер і 17,2% санітарок. Через алергічні прояви змінили професію 6,5% психіатрів, 5,6% процедурних сестер, 5% палатних, 4,7% медсестер реанімації та 3,4% санітарок.

Важливо пам'ятати, що алергічні реакції на один і той же препарат можуть повторитися навіть через кілька десятиліть.

Факторами ризику лікарської алергії є контакт з лікарськими засобами (сенсibilізація до лікарських препаратів часто зустрічається у медичних працівників та працівників аптек), тривале і часте застосування медикаментів (постійний прийом менш небезпечний, ніж інтермітуючий) і поліпрагмазія. Крім того, ризик лікарської алергії підвищують спадкова обтяженість, грибкові захворювання шкіри, алергічні захворювання (поліноз, бронхіальна астма та ін.), наявність харчової алергії.

Вакцини, сироватки, чужорідні імуноглобуліни, декстрини, як речовини, що мають білкову природу, є повноцінними алергенами (викликають в організмі утворення антитіл і вступають з ними в реакцію), у той час як більша частина лікарських препаратів є гаптенами, тобто речовинами, що здобувають антигенні властивості тільки після з'єднання з протеїнами сироватки крові або тканин. В результаті з'являються антитіла, що становлять основу лікарської алергії, і при повторному надходженні антигену утворюється комплекс антиген - антитіло, що запускає каскад реакцій.

Викликати алергічні реакції можуть будь-які препарати, в тому числі антиалергічні засоби і навіть глюкокортикоїди.

Здатність низькомолекулярних речовин викликати алергічні реакції залежить від їх хімічної будови і шляху введення лікарського препарату.

При прийомі всередину ймовірність розвитку алергічних реакцій нижча, ризик підвищується при внутрішньом'язовому введенні і є максимальним при внутрішньовенному введенні препаратів. Найбільший сенсibiliзуючий ефект має місце при внутрішньошкірному введенні препаратів. Використання депо-препаратів (інсулін, біцилін) частіше призводить до сенсibiliзації. "Атопічна схильність" пацієнтів може бути спадково обумовленою.

Класифікація побічної дії лікарських препаратів.

I. Фармакологічна побічна дія лікарських препаратів.

II. Токсична побічна дія:

1. Передозування;
2. Неправильне введення препарату;
3. Місцевоподразнююча дія;
4. Посилення всмоктування ліків;
5. Реакції, пов'язані з кумуляцією лікарських засобів, дією метаболітів, ферментної інгібіцією;
6. Токсичні реакції від терапевтичних доз, пов'язані з уповільненням метаболізму ліків при ензимопатіях;
7. Токсичні реакції у зв'язку з функціональною недостатністю печінки і нирок (при порушенні екскреторних функцій організму);

III. Побічні дії, зумовлені патологією імунної системи: алергічні реакції негайного й уповільненого типів, аутоімунні.

IV. Псевдоалергічні реакції на медикаменти.

V. Віддалені токсичні ефекти (залежність, толерантність, тератогенність, мутагенність, ембріотоксичність, канцерогенність).

VI. Лікарська залежність, токсикоманія, синдром відміни, наркологічна залежність.

VII. Лікарська дія на екологію мікробів: дисбактеріози, кандідамікози, резистентність.

VIII. Лікарська дія на основні обмінні процеси в організмі.

IX. Побічні реакції та ускладнення, викликані взаємодією ліків в організмі: хіміко-фармакологічна несумісність.

X. Психогенні реакції (найчастіше спостерігаються у пацієнтів, у яких дійсно спостерігалася реакція на ліки, після чого розвинувся фобічний невроз, що супроводжується іноді важкими вегетативними синдромами. У більшості випадків «непереносимість» поширюється на всі або дуже багато ліків і виражається вегетативними кризами і скаргами на серцебиття, запаморочення, головний біль, пітливість, припливи, внутрішнє тремтіння. Іноді виникають шкірні прояви у вигляді швидкоминучих уртикарних висипань або навіть шокоподібного стану. У діагностиці допомагають провокаційні тести з застосуванням placebo).

XI. Побічні реакції та ускладнення змішаного типу.

Ризик розвитку алергії на ліки становить 1-3%. Тому можна виділити основні причини розвитку алергії до ліків:

- спадкова, генетично обумовлена схильність;
- наявність інших видів алергії (бактеріальної, пилкової, харчової та ін.);
- тривале застосування хворими (у здорових - контакт) лікарських препаратів, особливо повторними курсами;
- застосування депо-препаратів;
- одночасне призначення великого числа лікарських препаратів з різних груп (поліпрогмазія), продукти метаболізму яких можуть посилювати алергенну дію один одного;
- фізико-хімічна структура, висока сенсibiliзуюча активність препарату.

Токсичні реакції у частини населення можуть бути пов'язані з генетично обумовленою недостатністю ферменту ацетилтрансферази, в результаті чого сповільнюється метаболізм ліків і токсичні реакції можуть виникати від терапевтичних доз ліків. Клінічно може проявлятися шкірними висипаннями.

Реакція Яроша-Герсгеймера вперше була описана при лікуванні сифілісу, її пов'язують з масивною загибеллю спірохет і звільненням ендотоксинів.

Клінічно виражається ознобом, підвищенням температури тіла, локальними набряками, шкірними висипаннями, лімфаденопатією, головним болем.

Подібні реакції були описані при лікуванні пеніциліном сифілісу та лептоспірозу, левоміцетином - бруцельозу, тетрацикліном - зворотного тифу, сульфаніламидами - лепри. При продовженні лікування препаратом реакції проходять.

Ідіосинкразія - незвичайні реакції, пов'язані з генетичними дефектами ферментів. Наприклад - прімахінова гемолітична анемія. Виникнення описано при прийомі протималарійних препаратів прімахіну і класу 8-амінохінолінів, сульфаніламідів, нітрофуранів, метиленового синього. Клінічно проявляється як гемолітичний криз, який може закінчитися навіть смертю хворого. В основі лежить ензимопатія - недостатність Г-6-ФДГ в еритроцитах, що веде до недостатнього утворення відновленого НАДФ.Н₂, як наслідок - недостатнього вмісту відновленого глутатіону. Це знижує стійкість еритроцитів до препаратів і їх метаболітів, що володіє окислюючими властивостями.

До істинно алергічних реакцій відносять тільки ті реакції на ліки, які обумовлені імунологічними механізмами: реакціями антиген-антитіло або антиген-сенсibiliзований лімфоцит.

Псевдоаллергічні реакції називають іноді неімуноалергічними. Псевдоаллергічну реакцію, клінічно подібну з анафілактичним шоком, що вимагає застосування таких же енергійних заходів, називають анафілактоїдним шоком.

Не відрізняючись по клінічній картині, ці типи реакцій на медикаменти відрізняються за механізмом розвитку. При псевдоаллергічних реакціях не відбувається сенсibiliзації до препарату, отже, не буде розвиватися реакція антиген - антитіло, але має місце неспецифічна ліберація медіаторів типу гістаміну і гістаміноподібних речовин.

На відміну від справжньої лікарської алергії в основі псевдоаллергічних реакцій лежить вивільнення гістаміну з тучних клітин і базофілів, обумовлене наступними механізмами:

- прямим неспецифічним вивільненням гістаміну (можливо, при введенні плазмозамінників, рентгеноконтрастних речовин, анестетиків, міорелаксантів, вітамінів групи В, йоду і препаратів що містять бром та ін.);

- порушенням метаболізму арахідонової кислоти (при введенні НПЗЗ);

- порушенням механізмів інактивації гістаміну і підвищенням вмісту його в тканинах при захворюваннях печінки і нирок;

- неспецифічною активацією комплементу за класичним і альтернативним шляхом. Накопичення C3а, C5а, C4а та інших компонентів може призвести до дегрануляції тучних клітин (наприклад, у вогнищах хронічної інфекції). Дія лікарських засобів в цьому випадку не є вирішальною.

При псевдоалергічній реакції можливо:

- виникнення після першого прийому препаратів;
- поява клінічних симптомів у відповідь на прийом різних за хімічною структурою медикаментів, а іноді й на плацебо;
- повільне введення препарату може запобігти появі анафілактоїдних реакцій, оскільки концентрація препарату в крові залишається нижче критичного порога, і вивільнення гістаміну відбувається повільніше;
- негативні результати імунологічних тестів з відповідним медикаментом.

Фактори, що сприяють розвитку псевдоалергії:

- поліпрагмазія;
- наявність хронічних запальних захворювань органів піщеварення;
- множинні вогнища інфекцій (гайморит, бронхіт, пневмонія);
- обмінні порушення (цукровий діабет);
- нейропсихічні зміни;
- використання препарату в дозі, що не відповідає масі тіла;
- введення несумісних лікарських засобів одночасно.

До гістамінолібераторів відносяться:

- алкалоїди (атропін, папаверин);
- декстран, поліглюкін і деякі інші кровозамінники;

- десферам (препарат, що зв'язує залізо; застосовується при гемохроматозі, гемосидерозі, передозуванні препаратів заліза);
- йодовмісні рентгеноконтрастні речовини для внутрішньосудинного введення (можливі також реакції через активізацію комплементу);
- но-шпа;
- опіати (опій, кодеїн, морфін, фентаніл та ін.);
- поліміксин В (цепорин, неоміцин, гентаміцин, амікацин);
- протамин сульфат (препарат для нейтралізації гепарину).

Непрямою вказівкою на псевдоалергічну реакцію є відсутність обтяженого алергологічного анамнезу. Сприятливим фоном для розвитку псевдоалергічної реакції служать гіпоталамічна патологія, цукровий діабет, шлунково-кишкові захворювання, хвороби печінки, хронічні інфекції (хронічний гайморит, хронічний бронхіт та ін.), нейроциркуляторна дистонія. Поліпрагмазія та введення препаратів в дозах, що не відповідають віку й масі тіла хворого, також провокують розвиток псевдоаллергических реакцій.

Таблиця 1

Диференціальна діагностика істинної лікарської алергії і псевдоалергії

Критерії	Істинна медикаментозна алергія	Псевдоалергія
Алергічні захворювання у батьків	Як правило, є	Як правило, відсутні
Алергічні захворювання в анамнезі у хворого	Характерні ознаки атопії і алергії	Відсутні
Період сенсibilізації	Встановлено період сенсibilізації або «прихована» сенсibilізація (продукти з антибіотиками, тощо)	Такого періоду немає. Може виникнути при першому введенні лікарського засобу
Число препаратів, що викликають реакцію	Не має значення	Найчастіше на багато препаратів
Особливості клінічних проявів	По любому з чотирьох типів гіперчутливості	Схожі на IgE-залежні (кропив'янка, ангіонабряк,

		бронхоспазм, тощо)
Тривалість клінічних проявів	Залежить від типу реакції (від декількох хвилин до тижнів)	Короткочасно
Відтворюваність	Реакції повторюються при кожному наступному введенні з погіршенням	Як правило, немає
Залежність від способу введення ліків	Не залежить	Залежить
Залежність від дози препарату	Виникають навіть у відповідь на мінімальну кількість лікарського засобу	У відповідь на мінімальні дози препарату можуть не виникати
Рівень IgE	Підвищено в 40-60% випадків	У нормі
Лікувально-профілактичні заходи	Довічне припинення контакту з причинними препаратами і перехресно реагують лікарськими і харчовими алергенами Лікування основного захворювання.	Зниження дози або відміна препарату
Перехресні реакції	Можуть виникати у відповідь на різні препарати, що мають загальні хімічні та алергенні властивості	Не характерні

Особливості реакцій при лікарської алергії:

- Алергічні реакції на лікарські засоби не нагадують фармакологічної дії даного лікарського засобу.
- Вони виникають від мінімальної кількості лікарського засобу.
- Після першого контакту з лікарським засобом повинен пройти період сенсibilізації, який триває близько 5-7 днів (можлива так звана «прихована сенсibilізація»).
- Медикаментозна алергія проявляється у вигляді класичних симптомів алергічних захворювань.
- Алергічні симптоми повторюються при наступних введеннях ліків-алергенів.

- Реакції можуть відтворюватися при введенні різних медикаментів, що мають загальні перехресні хімічні та алергенні властивості.

У клінічній практиці важливе значення мають перехресні реакції між препаратами, що мають схожу хімічну структуру.

Сприяючі чинники.

- Зростання споживання лікарських засобів населенням.
- Широке поширення самолікування внаслідок доступності ліків.
- Недостатня інформованість населення про побічні дії лікарських засобів.
- Поліпрагмазія: застосування великої кількості медикаментів, вакцин, сироваток.

- Забруднення навколишнього середовища промисловими відходами.
- Інфекційні, паразитарні, вірусні, грибкові та інші захворювання, що призводять до підвищення сенсibiliзації до різних алергенів.

- Мляві і хронічні інфекції, що вимагають частого і тривалого призначення антибактеріальної терапії.

- Застосування антибіотиків, вітамінів, гормональних препаратів для лікування і відгодівлі худоби, що приводить до потрапляння цих речовин в м'ясо і молоко і потім - в їжу.

- До лікарської алергії більш схильні пацієнти з atopичними реакціями (бронхіальна астма).

- Медикаментозна алергія у дітей зустрічається рідше, ніж у дорослих.
- Алергічні ураження шкіри частіше бувають у жінок, ніж у чоловіків.

Механізми розвитку медикаментозної алергії.

Пусковим механізмом є контакт з лікарським препаратом.

Лікарський засіб може бути повноцінним антигеном, частіше це засоби білкового походження і крупномолекулярні з'єднання. Вираженими антигенними властивостями володіють чужорідні сироватки, ферменти, гормони, одержувані з органів тварин (інсулін, кортикотропін, адіуректін), білкові препарати крові людини (гамма-глобуліни, альбумін).

Більшість лікарських препаратів є простими хімічними речовинами з молекулярною вагою менше 1000 і самі по собі не є повноцінними антигенами (гаптени). Для того, щоб придбати імуногенні властивості, вони повинні з'єднатися в організмі ковалентними зв'язками з білковими молекулами-носіями сироватки крові, і тільки після цього набувають властивостей повноцінного антигена (алергену). Проти такого кон'югованого антигену в організмі відбувається накопичення антитіл - сенсibilізація, і при повторному надходженні ліків в організм відбувається виділення медіаторів алергічних реакцій і, як наслідок, клінічні прояви алергії.

Як правило, кожен лікарський препарат зазнає в організмі множинні перетворення, метаболізується, і тільки якийсь метаболіт є кінцевим. До кожного з продуктів перетворення лікарський препарат в організмі можуть напрацьовуватися антитіла. При порушенні процесів утилізації ліків в організмі (захворювання печінки, нирок) підвищується ймовірність розвитку як токсичних, так і алергічних лікарських реакцій. Окремі препарати найбільш інтенсивно зв'язуються з транспортними білками сироватки крові або тканин при наявності запальних змін в організмі. При запальному процесі відбуваються процеси аутоімунізації і білки, що виділяються із зруйнованих клітин володіють органоспецифічністю і здатні індукувати імунні механізми розвитку алергічної реакції.

Деякі медикаменти мають особливу спорідненість з певними органами і видами клітин. Ступінь і швидкість розвитку сенсibilізації залежать від шляху введення ліків: найбільш часто і швидко викликає сенсibilізацію місцева аплікація і інгаляція ліків. Внутрішньовенне введення сенсibilізую менше, ніж внутрішньом'язове і підшкірне.

Типи алергічних реакцій на медикаменти.

Медикаментозна алергія може протікати по кожному з 4 типів імунологічних реакцій згідно класифікації Gell і Coombs (1964).

1 тип. Реагиновий

Негайні (IgE-залежні реакції) обумовлені взаємодією антигену з фіксованими на поверхні тучних клітин і базофілів специфічними IgE-антитілами, в результаті активується синтез клітинами-мішенями медіаторів алергічного запалення (анафілактичний шок, гостра кропив'янка, набряк Квінке, медикаментозна алергічна бронхіальна астма, медикаментозний алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, загострення атопічного дерматиту). Для даних захворювань характерне підвищення IgE в сироватці.

Розвиток IgE-опосередкованих клінічних проявів найбільш часто спостерігається при застосуванні чужорідних сироваток, пеніциліну, сульфаніламідних препаратів, анальгетиків (похідних піразолону), саліцилатів, вітамінів, препаратів теофілінового ряду.

2 тип. Цитотоксичний

Характеризується утворенням цитотоксичних антитіл, що призводять до пошкодження клітин за допомогою цитотоксичних антитіл і гуморальних реакцій (активованими компонентами комплементу, лімфокінами). Прикладами цитотоксичних реакцій зазвичай є гематологічні реакції - цитопенії при загальних алергічних реакціях, алергічна гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

3 тип. Імунокомплексний

Реакції засновані на преципітації імунних комплексів, утворених антигеном, різними класами імуноглобулінів. Імунні комплекси відкладаються на клітинних мембранах ендотелію судин дрібного калібру, відбувається активація системи комплементу, вивільнення біологічно активних речовин, що приводить до розвитку тканинних ушкоджень (сироваткова хвороба, васкуліти, тромбоцитопенії, агранулоцитоз, медикаментозний системний червоний вовчак, гломерулонефрит, екзантеми, алергічний артрит, лікарський екзогенний алергічний альвеоліт, артюсоподібні реакції на підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції). Найбільш частою причиною цих проявів є пеніциліни та ін. антибіотики, сульфаніламідні препарати, сироватки, вакцини, піразолонові похідні, анестетики.

4 тип. Клітинно-опосередкований

Гіперчутливість уповільненого типу - обумовлені клітинним типом гіперчутливості за участю сенсibilізованих Т-лімфоцитів, макрофагів, поліморфно-ядерних лімфоцитів, які під впливом специфічного антигену секретують лімфокіни, що викликають розвиток алергічного запалення (контактний алергічний дерматит, також дерматити з макулопапульозним висипом і екземоподібними проявами, що виникають при введенні ліків per os або парентерально, лікарська лихоманка і екзантеми). Розвиток описаних станів можливий при алергічних реакціях на сульфаніламідні препарати, алкалоїди, сполуки металів (золото, ртуть), стрептоміцин, пеніцилін, місцеві анестетики, антисептики.

Комбінована сенсibilізація.

У деяких випадках спостерігається поєднання декількох типів лікарських алергічних реакцій з переважанням одного з них.

Нерідко побічні реакції на лікарські засоби можуть мати змішаний, токсико-алергічний характер.

КЛІНІЧНІ ФОРМИ

Клінічні синдроми лікарської алергії:

1. Системні реакції: анафілактичний шок, сироваткова хвороба.

2. Органні реакції з переважним ураженням:

- Шкіри (кропив'янка і аніоневротическій набряк Квінке, алергічний васкуліт, екзантеми, багатоформова еритема, ексфоліативний дерматит (еритродермія), фіксований дерматит, контактний дерматит, фотодерматити).

- Крові (анемія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія, еозинофілія).

- вісцеральних органів (нирок, печінки, серця, легенів).

Алергічні реакції, викликані різними ліками, по швидкості їх розвитку поділяють на три групи.

До 1-ї групи належать реакції, що виникають миттєво або протягом першої години після попадання ліки в організм:

- анафілактичний шок;
- гостра кропив'янка;
- набряк Квінке;
- бронхоспазм;
- гостра гемолітична анемія.

До 2-ї групи належать алергічні реакції підгострого типу, що розвиваються протягом першої доби після введення ліків:

- агранулоцитоз;
- тромбоцитопенія;
- макулопапульозний висип;
- лихоманка.

До 3-й групі належать реакції затяжного типу, що розвиваються протягом декількох днів, тижні після введення ліків:

- сироваткова хвороба;
- алергічні васкуліт і пурпура;
- артралгії та поліартрити;
- лімфаденопатії;
- ураження внутрішніх органів (алергічні гепатит, нефрит та ін.).

Анафілактичний шок (системна анафілаксія).

Анафілактичний шок - важка генералізована реакція негайного типу, викликана реакцією антиген-антитіло, що протікає на мембранах тучних клітин з фіксованими антитілами (IgE). Реакція супроводжується появою біологічно активних речовин.

Може розвинутися при введенні в організм лікарських і профілактичних препаратів, застосуванні методів специфічної діагностики і гіпосенсибілізації, як прояв інсектної алергії (при укусі перетинчастокрилих) і дуже рідко - при харчовій алергії.

Повноцінними антигенами можуть бути гетерологічні і гомологічні білкові та поліпептидні препарати, антитоксичні сироватки, гамма-глобуліни і білки плазми крові, поліпептидні гормони (АКТГ, інсулін).

Часто шоківу реакцію викликають антибіотики, особливо пеніцилін (частота 0,01-0,3%). Можуть викликати йодовмісні рентгенконтрастні речовини, м'язові релаксанти, анестетики, вітаміни, ферменти.

На частоту і час розвитку шоку впливає шлях введення алергену в організм. При парентеральному - частіше (особливо небезпечно внутрішньовенне введення препарату). Анафілактичний шок може виникнути після прийому препаратів всередину, у вигляді інгаляцій, внутрішньошкірного (у тому числі при проведенні алергологічних проб), підшкірного, внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення. При парентеральному і, особливо, внутрішньовенному введенні алергену анафілактичний шок розвивається частіше і в більш ранні терміни (іноді "на кінчику голки" - блискавичний розвиток анафілактичного шоку). Після ректального,

перорального, зовнішнього застосування препарату анафілактичний шок розвивається через 1-3 години. Чим швидше після контакту з алергеном розвивається анафілактичний шок, тим важче він протікає і частіше закінчується летально.

Частота випадків анафілактичного шоку збільшується з віком - збільшення сенсibiliзації організму в міру впливу різних антигенів.

Частота летальних результатів при анафілактичному шоці від менш 1% до 4-6% випадків шоку.

Анафілактичний шок є важким проявом алергічної реакції негайного типу. Він характеризується швидко наступаючим падінням судинного тону (зниження артеріального тиску, колапс), підвищенням проникності судин з виходом рідкої частини крові в тканини (при цьому відзначається зменшення ОЦК, згущення крові), розвитком бронхоспазму і спазму гладкої мускулатури внутрішніх органів.

Клінічні початкові прояви виникають відразу після введення: з'являється занепокоєння, серцебиття, парестезії, свербіж, кашель, утруднене дихання.

Зазвичай при шоку розвивається гіповолемія через різке розширення судинного русла внаслідок вазомоторного паралічу.

При цьому порушується проникність мембран, розвиваються інтерстиціальні набряки мозку і легень. Настає кисневе голодування.

Анафілактичний шок супроводжується розладами функції центральної нервової системи, появою нитковидного пульсу, блідістю шкірних покривів, зниженням температури тіла. Часто анафілактичний шок може призвести до летального результату.

У розвитку анафілактичного шоку спостерігаються 4 стадії: стадія сенсibiliзації, іммунокінетична, патохімічна і патофізіологічна.

Випадки смертельного результату протягом 1 години пов'язують зазвичай з колапсом, протягом 4-12 годин - з вторинною зупинкою кровообігу; на другу добу і пізніше - з прогресуванням васкуліту, ниркової або печінкової недостатності, набряком мозку, ураженням системи згортання крові.

Залежно від клінічних проявів розрізняють три ступені тяжкості анафілактичного шоку: легку, середньотяжку і тяжку.

При легкому перебігу іноді спостерігається продромальний період (5-10 хвилин при парентеральному введенні, до 1 години - при застосуванні препарату всередину): слабкість, запаморочення, головний біль, неприємні відчуття в області серця (почуття "здавлення" грудної клітки), важкість у голові, шум у вухах, оніміння язика, губ, відчуття нестачі повітря, страх смерті. Нерідко з'являється свербіж шкіри, уртикарний висип, іноді - почервоніння шкіри з відчуттям жару. Може розвиватися набряк Квінке, а у ряду хворих виникає бронхоспазм. Можливі поява переймоподібного болю в животі, блювота, мимовільні дефекація і сечовипускання. Хворі втрачають свідомість. АТ різко знижується (до 60/30-50/0 мм рт.ст.), Пульс ниткоподібний, тахікардія до 120-150 в хвилину, спостерігаються глухість тонів серця, сухі свистячі хрипи над легеньми.

При середньотяжкому перебігу відзначаються задуха, нерідко тонічні і клонічні судоми, холодний липкий піт, блідість шкіри, ціаноз губ, розширення зіниць. АТ не визначається. Через активізацію фібринолітичної системи крові і викиду огрядними клітинами гепарину можуть розвиватися носові, шлунково-кишкові та маткові кровотечі.

При тяжкому перебігу хворий швидко втрачає свідомість (іноді настає раптова смерть), не встигаючи поскаржитися навколишнім на зміни самопочуття. Відзначаються різка блідість шкіри, ціаноз обличчя, губ, акроціаноз, вологість шкіри. Зіниці розширені, розвиваються тонічні і клонічні судоми, свистяче дихання з подовженим видихом. Тони серця не вислуховуються, АТ не визначається, пульс не прощупується. Незважаючи на своєчасне надання медичної допомоги, хворі часто гинуть. Лікування анафілактичного шоку повинно бути розпочато негайно, оскільки результат визначається своєчасною, енергійною, адекватною терапією, спрямованою на усунення асфіксії, нормалізацію гемодинаміки, ліквідацію спазму гладком'язових органів, зменшення судинної проникності, відновлення функцій

життєво важливих органів, профілактику післяшокової ускладнень. Важливо дотримуватися певної послідовності вжитих заходів.

Клінічні варіанти анафілактичного шоку можуть бути різними. З їх проявами пов'язані лікувальні заходи.

При гемодінамічному варіанті лікування спрямоване на підтримку артеріального тиску, призначаються вазопресорні засоби, плазмозамінні рідини, кортикостероїди.

Асфіктичний варіант вимагає введення бронхолітичних засобів, кортикостероїдів, відсмоктування мокротиння, усунення дихальних розладів (усунення западання язика, трахеотомія). Призначають також оксигенотерапію.

Церебральний варіант передбачає призначення діуретичних засобів, протисудомних і антигістамінних препаратів.

Абдомінальний варіант вимагає повторного введення симпатоміметиків, кортикостероїдів, антигістамінних і діуретичних препаратів.

Список лікарських препаратів та медичного обладнання, необхідних для надання допомоги при анафілактичному шоці:

1. 0,1% розчин адреналіну гідрохлориду - 10 ампул.
2. 0,2% розчин норадреналіну гідротартата - 10 ампул.
3. 1% розчин мезатону - 10 ампул.
4. 2% розчин преднізолону - 10 ампул.
5. 2,4% розчин еуфіліну - 10 ампул.
6. 10% розчин глюкози - 10 ампул.
7. 5% розчин глюкози - 1 флакон (500 мл).
8. 0,9% розчин хлориду натрію - 10 ампул.
9. 0,1% розчин атропіну сульфату - 10 ампул.
10. 10% розчин кальцію хлориду - 10 ампул.
11. 2% розчин фуросеміду (лазикс) - 10 ампул.
12. Спирт етиловий 70% - 100 мл.
13. Кисневий балон з редуктором.
14. Киснева подушка.

15. Система для внутрішньовенного вливання - 2 шт.
16. Шприци одноразові (1,2, 5, 10 і 20 мл).
17. Джгути гумові - 2 шт.
18. Електровідсмоктувач - 1 шт.
19. Роторозширювач - 1 шт.
20. Апарат для вимірювання артеріального тиску.

Заходи, що проводяться при анафілактичному шоці

1. Хворого необхідно укласти так, щоб його голова перебувала нижче рівня ніг і була повернута в бік для попередження аспірації блювотних мас.
2. За допомогою роторозширювача висувають нижню щелепу.
3. негайно вводять гідрохлорид адреналіну 0,1% або норадреналіну гідротартрат у віковому дозуванні (дітям 0,01, 0,1% розчин на 1 кг маси, 0,3-0,5 мл) підшкірно або внутрішньом'язово.
4. Артеріальний тиск вимірюється перед введенням адреналіну і через 15-20 хвилин після введення. При необхідності ін'єкцію адреналіну (0,3-0,5) повторюють.
5. У разі якщо стан хворого не поліпшується, призначається внутрішньовенне введення адреналіну (епінефрину): 1 мл 0,1% розчину в 100 мл 0,9% хлориду натрію. Вводять повільно - 1 мл за хвилину, під контролем підрахунку частоти серцевих скорочень і артеріального тиску.
6. Брадикардия купірується введенням атропіну в дозі 0,3-0,5 мг підшкірно. При потребі у разі важкого стану введення повторюють через 10 хвилин.
7. Для підтримки артеріального тиску і заповнення об'єму циркулюючої рідини призначається допамін - 400 мг на 500 мл 5% розчину глюкози, з подальшим введенням норадреналіну - 0,2-2 мл на 500 мл 5% розчину глюкози після заповнення об'єму циркулюючої рідини.
8. Для зменшення надходження антигену на 25 хвилин накладається джгут на кінцівку вище місця ін'єкції, з ослабленням кожні 10 хвилин на 1-2 хвилини.
9. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово вводяться протиалергічні засоби: половину добової дози преднізолону (3-6мг/кг на добу для дітей), за

показаннями цю дозу повторюють або призначають дексаметазон (0,4-0,8мг/добу).

10. Введення глюкокортикоїдів комбінується з введенням антигістамінних препаратів внутрішньом'язово або препаратів нового покоління перорально.
11. При набряку гортані показано проведення інтубації або трахеостомії.
12. У разі цианозу і діспное дається кисень.
13. При термінальному стані проводиться реанімація шляхом непрямого масажу, введення адреналіну, а також штучна вентиляція легенів, внутрішньовенне введення атропіну і хлориду кальцію.
14. Хворі з анафілактичним шоком підлягають негайній госпіталізації в реанімаційне відділення.

Реакція у вигляді синдрому сироваткової хвороби.

В якості причин можуть виступати більше 30 препаратів. Найбільш часто зустрічаються при введенні гетерогенних сироваток (частіше кінської) - антитоксичних сироваток при укусах змій, отруйних комах, при ботулізмі, дифтерії, газової гангрені та ін., спостерігалися випадки після введення антилімфоцитарної і антимоноцитарної сироватки при пересадці органів, а також після введення моноклонарних антитіл у онкологічних хворих з метою імуномодуляції. Також причиною сироваткової хвороби можуть бути вакцини, цитостатики, йод і бромвмісні препарати, депо-пеніциліну, цефалоспорини, антибіотики (тетрациклін, лінкоміцин, стрептоміцин, гризеофульвін), сульфаніламід, гідралазін, бутадіон, декстрини, гормони (інсулін, АКТГ) , похідні нітрофурану, барбітурати.

У розвитку сироваткової хвороби бере участь кілька імунних механізмів, з яких провідним є шкідлива дія імунних комплексів (3 тип алергічних реакцій). Відбувається утворення антитіл, що відносяться до різних класів імуноглобулінів. Клінічна картина відрізняється різноманіттям симптомів.

При первинному введенні несенсибілізованій особі інкубаційний період становить 7-10 діб. У продромальному періоді спостерігається гіперемія і

гіперестезія шкіри, збільшення лімфатичних вузлів, висипання навколо місця ін'єкції. Гострий період починається з підйому температури від субфебрильних цифр до 39-40⁰С (у 33-70% хворих), поліартралгії, міалгії. Потім з'являється рясна еритематозна скарлатиноподібна (папульозно-, папуловезікулярний або геморагічний) висип. Спостерігається лімфаденіт, поліаденіт, кардіальні скарги (нерідко діагностується міокардит). При тяжкому перебігу залучаються нирки (вогнищевий або дифузний гломерулонефрит), печінка (гепатит), легені (емфізема), нервова система (неврити і поліневрити).

У крові в продромі - невеликий лейкоцитоз, низька ШОЕ, на висоті захворювання - лейкопенія з відносним лімфоцитозом, незначне збільшення ШОЕ, тромбоцитопенія, може бути гіпоглікемія.

Гострий період при легкій і середній тяжкості перебігу триває 5-7 діб, зміни оборотні.

При тяжкому перебігу - 2-3 тижні, може набувати рецидивуючий характер, триває кілька місяців.

Шкірні висипання.

Найбільш часті реакції на ліки спостерігаються у вигляді уражень шкіри: простий свербіж, еритематозний висип, екзантеми (до 75% всіх лікарських висипів) - макулопапульозні, кореподібна, скарлатиноподібна і екзематозні висипання.

Висипання з'являються на 7-8 день або протягом 2 тижнів після початку прийому препарату (або протягом декількох днів при повторному використанні препарату, до якого хворий сенсibiliзований). Можуть бути локальними або генералізованими, супроводжуватися гіперемією слизових оболонок. Характерний свербіж, може бути невелика лихоманка, еозинофілія крові.

Найчастіші причини: бісептол, пеніциліни, еритроміцин, гентаміцин, барбітурати, бензодіазепіни, ртутні діуретики, солі золота.

Механізм - клітинний тип гіперчутливості.

Висип зазвичай проходить після відміни протягом 3-4 днів.

Алергічна кропив'янка.

Захворювання починається раптово з інтенсивного свербіння шкіри різних ділянок тіла, іноді всій поверхні тіла з висипанням пухирів (характерно швидкий їх розвиток і таке ж швидке зникнення). Іноді кропив'янка супроводжується набряком. Найчастіше вона розвивається при терапії пеніциліном, рідше - стрептоміцином і іншими антибіотиками, піразолоновими препаратами. У деяких хворих кропив'янка є лише одним із симптомів при сироваточноподібній реакції, поєднуючись з лихоманкою, головним болем, артралгіями, ураженням серця і нирок.

Набряк Квінке (ангіоневротичний набряк) - чітко локалізована ділянка набряку дерми і підшкірної клітковини, є однією з форм кропив'янки. Найчастіше спостерігається в місцях з рихлою клітковиною (губи, повіки, мошонка) і на слизових оболонках (м'яке піднебіння, мигдалини). Особливо небезпечний набряк Квінке в області гортані, який зустрічається приблизно в 25% всіх випадків.



Мал.1 Набряк Квінке

При поширенні набряку на гортань з'являються охриплість голосу, "гавкаючий" кашель, шумне, стридорозне дихання, наростає ціаноз, може приєднуватися бронхоспазм. При відсутності своєчасної допомоги (аж до трахеотомії) хворий може померти від асфіксії. Одне з перших місць по здатності викликати розвиток ангіоневротичного набряку займають інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, раміприл та ін.). У зв'язку з цим протипоказано застосування препаратів цієї групи у хворих з набряком будь-якої природи в анамнезі.

Фіксована еритема

При повторних контактах з причинно-значущим лікарським засобом або з речовиною з подібною антигенної структурою висипання повторюються щоразу на одному і тому ж місці.



Мал.2 Фіксована еритема

У типових випадках висипання представлені еритематозно-набряковими елементами округлої або овальної форми, розміром від 2 см до 25-30 см з чіткими межами. Надалі елементи ущільнюються і набувають пурпурно-червоного забарвлення. Іноді висипання бувають у вигляді екзематозних, уртикарних, везікулобуллезних, геморагічних або вузликових елементів.

Можливий слабкий свербіж, печіння або біль у місці ураження, але найчастіше суб'єктивні відчуття відсутні. Після відміни препарату протягом 2-3 тижнів відбувається інволюція висипу, яка залишає після себе лущення та стійку пігментацію. Після повторних висипань пігментація стає інтенсивніше і набуває коричнево-чорний відтінок. Ураження слизових оболонок порожнини рота і статевих органів виникає рідко.

Вузлувата еритема

Вузлувата еритема характеризується появою хворобливих підшкірних вузликів червоного кольору, що нагадують гематоми і розташованих симетрично на передній поверхні гомілок, на стегнах, іноді в області чола і шиї.



Мал.3. Вузлувата еритема

Вузли можуть бути розміром з лісовий горіх, шкіра над ними яскраво-червона, а через 5-7 діб стає синюшно-рожевою. Вузлувата еритема може супроводжуватися субфебрилітетом, нездужанням, міалгією та артралгією. Елементи можуть зберігатися від декількох днів до 4-6 тижнів після відміни

препарату з перетворенням в лущення і пігментацію. Можливі симптоми інтоксикації з підвищенням температури тіла, появою біля в суглобах, м'язах.

Крім лікарської алергії, причиною розвитку вузлуватої еритеми можуть бути стрептококова інфекція, туберкульоз, лепра, глибокі мікози, хвороба котячих подряпин, саркоїдоз, виразковий коліт та інші захворювання.

Багатоформна еритема

Багатоформна еритема зазвичай виникає гостро, з появи лихоманки, головного болю, артралгії, болю в горлі. Одночасно у хворого з'являється поліморфний висип у вигляді еритематозних, плямисто-папульозних висипань різної форми і розмірів. Характерне зростання елементів по периферії і поява в центрі елементів везикул і невеликих пухирів. В результаті висип набуває вигляду «мішені» (симптом мішені), з'являється так званий симптом «кокарди», тобто підноситься по периферії край елемента. Висип часто розташовується симетрично, в першу чергу на обличчі і кінцівках, включаючи долоні і підшви, іноді в області слизових оболонок. Багатоформна еритема, як правило, супроводжується симптомами інтоксикації. Нові висипання можуть з'являтися протягом 3-10 діб і більше.



Мал.4. Багатоформна еритема

Еритродермія

Для еритродермії характерний гострий початок з появою свербіжу, гіперемії та набрякості в складках шкіри, потім на обличчі, волосистій частині голови, тулубі. Шкіра має темно-червоний колір, інфільтрована, набрякла, потовщена, насилу береться в складку. Елементи висипу можуть трансформуватися в бульбашки, ерозії, відбувається лускате лущення. Внаслідок великої гіперемії збільшується тепловіддача, зростають приховані втрати води, може розвинутися серцева недостатність. Рясне лущення зумовлює втрату великої кількості рогового шару, зниження рівня альбуміну і розвиток набряків. Еритродермія може супроводжуватися субфебрилітетом, збільшенням лімфатичних вузлів, схудненням, випаданням волосся, деформацією і ламкістю нігтів. Перебіг млявий, затяжний.



Мал. 5. Еритродермія

Медикаментозна екзантема

Екзантема - прояв лікарської алергії. Висипання важко відрізнити від екзантем при вірусних інфекційних захворюваннях - еритематозні, плямисто-

папульозні або кореподібні. Висип спочатку з'являється на тулубі або в місцях, щостискаються. Їхній появі передуює свербіж шкірних покривів, але самі висипання, як правило, не сверблять. Іноді приєднуються лихоманка, артралгія, лімфаденопатія, еозинофілія.

Алергічний контактний дерматит.

Розвивається при місцевому лікуванні дерматозів мазями, аерозолями, за допомогою іонофорезу. Часто при професійному контакті у медичних працівників та робітників фармацевтичних підприємств.

Часто викликають: пеніциліни, похідні фенотіазіна (аміназин), формалін, місцеві анестетики, опіати, стрептоміцин. З препаратів місцевого застосування: анестезин, неоміцин, сульфаніламід. Іноді виникає на ліки-консерванти (етилендіамін).

При припиненні контакту з ліками поліпшення настає через 48 годин.

Фотодерматити.

При місцевому лікуванні раніше існуючих уражень шкіри або при професійному контакті (у працюючих у фармацевтичній промисловості і у медичних працівників) іноді розвивається медикаментозний контактний дерматит.

Алергічна реакція при застосуванні лікувальних мазей і кремів, що містять лікарські засоби, може бути викликана не самою діючою речовиною, а наповнювачами, стабілізаторами, емульгаторами і ароматичними речовинами. Важливо відзначити, що кортикостероїди у складі мазі не запобігають контактної сенсibiliзації до інших складових частин її, хоча можуть маскувати наявність контактного дерматиту. Ризик сенсibiliзації підвищений при комбінації у складі мазі антибіотика з кортикостероїдом.

Фенотіазини, сульфаніламід, гризеофульвін можуть викликати фотоалергічні дерматити на відкритих для сонячного опромінення ділянках шкіри.

Ліки можуть викликати 2 види фотодерматитів: фототоксичні і фотоалергічні.

1. Фототоксичні зустрічаються частіше, розвиваються відразу після початку лікування при експозиції з короткохвильовими ультрафіолетовими променями, при цьому виділяється енергія, і пошкоджуються клітини. Висип має вигляд гігантського сонячного опіку, часто з бульбашками.

Найбільш частою причиною є: тетрациклін (доксициклін), фенотіазини (аміназін), аміодарон, НПЗП, хінолони, псорален, деривати кам'яновугільної смоли.

2. Фотоалергічні мають період сенсibilізації, розвиваються при контакті з променями більш довгих хвиль (які пропускаються склом). Ліки кон`югують з білками шкіри, набуваючи антигенність під впливом ультрафіолетових променів.

Клінічні прояви виникають на відкритих ділянках тіла (обличчя, область декольте, тильні поверхні рук) і варіюють від еритеми до уртикарій, папуловезикулярних і ексудативних елементів.



Мал. 6. Фотодерматит.

Найчастіше викликається препаратами місцевої дії (наприклад, доданими до мила біоцидами, ароматичними речовинами - мускат, мускус, метілкумарін), фенотіазинами - дипразин (піпольфен), сульфаніламидами, іхтіол, гризеофульвін, препаратами сірки.

Фіксовані дерматити.

Обмежені ділянки дерматиту з різними одиничними або множинними елементами, іноді великими, від темно-червоних плям до екзематозних, везикулярних або бульозних (набряклі бляшки з сіруватим центром), після них залишається темна пігментація. Виникають при повторних призначеннях «винних» ліків в одних і тих же місцях. Локалізація будь-яка, включаючи слизові, частіше - губи, язик, обличчя, кінцівки, геніталії.

Механізм розвитку - клітинний тип гіперчутливості.

Причиною можуть бути до 50 ліків: ацетилсаліцилова кислота, барбітурати, солі золота, йодиди, мепробамат, пеніциліни, фенацетин, фенолфталеїн, бутадіон, хінін, сульфаніламід, тетрациклін.

Алергічні васкуліти.

У легких випадках вражається тільки шкіра. Висипання локалізуються на нижніх кінцівках і можуть бути еритематозними, макулопапульозними, у вигляді пурпури. Іноді - уртикарні. Зрідка пурпура набуває бульозну і некротичну форми.

При системних васкулітах буває лихоманка, слабкість, міалгії, артралгії, задишка, головний біль, периферичні неврити. Іноді - симптоми ураження кишківника і нирок.

Морфологічно відбувається фібриноїдний некроз стінок дрібних судин з набряком ендотелію, геморагіями, мікротромбозами і лейкоцитарною інфільтрацією. Характер процесу імунокомплексний.

Можуть викликати: алопуринол, миелосан, димедрол, індометацин, етіонамід, йодиди, фенотіазини, бутадіон, пропранолол (обзидан), сульфаніламід, тетрациклін, гіпотіазид.



Мал.7. Алергічний васкуліт.

Медикаментозна лихоманка.

Підвищення температури тіла спостерігається при реакції Яроша-Герсгеймера, забрудненні рідин для парентерального введення екзогенними пірогенами, звільненні ендогенних пірогенів при асептичному запаленні. Можлива стимуляція тканинного метаболізму (окисного фосфорилування) при загальній анестезії, периферична вазоконстрикція із зменшенням тепловіддачі (норадреналін).

Лихоманка супроводжує алергічні імунокомплексні реакції (сивороточноподібний ангіт).

Характерно поява на 7-14 день лікування препаратом.

«Лихоманка 9-го дня» описана при лікуванні сифілісу арсфенаміном. Зазвичай на 3-5 день температура падає, а на 7-9 з'являється знову. Після відміни препарату нормалізується протягом 48 годин.

Можливе виникнення при прийомі цефалоспоринів, сульфаніламідів, барбітуратів, хініну.

Еозинофілія.

Відносно часто виникає при лікуванні канамицином (10%) і пролонгованим стрептоміцином (50%). Іноді при лікуванні препаратами наперстянки.

Наростання еозинофілії при лікуванні препаратом є приводом для його пробного скасування.

Синдром системного червоного вовчачка.

Виражається слабкістю, лихоманкою, артритами, ураженням серозних оболонок. Можуть бути шкірні прояви, лімфаденопатія, гепато-, спленомегалія. У крові підвищена ШОЕ, лейкопенія, LE-клітини і позитивна реакція на антинуклеарні антитіла. Анти-ДНК-антитіла не виявляються. При гідралазінової СКВ може визначатися хибнопозитивна RW (при тривалому лікуванні гідралазином-апресином).

Також спостерігалася при застосуванні прокаїнамідів, аміназину, ізоніазиду, пеницилламіну, дифенину, практололу і деяких інших препаратів.

У результаті взаємодії із зазначеними препаратами нуклеїнові кислоти набувають імуногенні властивості з подальшим утворенням антинуклеарних антитіл. Характерні слабкість, лихоманка, артрити, полісерозіти (шкірні прояви, лімфаденопатія, гепато - і спленомегалія менш постійні, ураження нирок - нехарактерно). Медикаментозний червоний вовчак проходить через 1-2 тижні після припинення прийому препарату, антинуклеарні тіла можуть визначатися протягом місяця.

Медикаментозні алергічні ураження органів дихання.

При інгаляційному введенні ліків хворому з попередньою анафілактичною сенсибілізацією може виникнути бронхоспазм без супутніх клінічних симптомів як один із проявів лікарського анафілактичного шоку.

Медикаментозна алергічна бронхіальна астма та алергічний риніт як нозологічні форми частіше розвиваються при професійному контакті з ліками у робітників фармацевтичних заводів, фармацевтів, медичних працівників. Етіологічними факторами можуть бути ліки, здатні викликати IgE-залежний анафілактичний тип гіперчутливості (трипсин, хімопсін, панкреатин, пітуїтрин). Описана сенсибілізація інталом, що став причиною розвитку бронхіальної астми (частіше інтал діє як неспецифічний подразник дихальних шляхів). Також може діяти ацетілцистеїн. У рідкісних випадках хінін і хінідин можуть викликати астму без інших проявів алергії.

НПЗП викликають напади у хворих бронхіальною астмою без участі імунологічних механізмів.

Гострі медикаментозні інфільтративні ураження легень можуть протікати по типу екзогенного алергічного альвеоліту або еозинофільних інфільтратів за участю уповільненого типу гіперчутливості.

При екзогенному алергічному альвеоліті причиною був питуїтрин і інтал.

При розвитку еозинофільного інфільтрату - аміносаліцилова кислота, хлорпропамід, пеніцилін, сульфаніламід, гіпотіазид, метотрексат, нітрофурані.

Можливий розвиток інфільтративно-фіброзних уражень легень з хронічним перебігом - блеомицин, міелосан, циклофосфан, гангліоблокатори, нітрофурані.

Ураження органів травлення.

Причиною алергічних реакцій з боку ШКТ і гепатобіліарної системи можуть бути препарати піразолонового ряду, сульфасалазін, парацетамол, карбамазепін, препарати вальпроєвої кислоти, нейролептики фенотіазинового

ряду (хлорпромазін), препарати солей золота. Реакції можуть перебігати за механізмами істинної і псевдоалергії.

Найчастіше виникають при прийомі препаратів всередину, але можливі і при інших шляхах введення. Найбільш поширені симптоми:

- Загальні симптоми: різка слабкість, головний біль, запаморочення, зниження апетиту.
- Можливі шкірні висипання (частіше уртикарного характеру).
- Блювота (виникає в перші 6 годин після введення препарату).
- Інтенсивні колькі в животі.
- Розлади стільця у вигляді діареї або запорів.
- Алергічний ентероколіт проявляється болями в животі, метеоризмом, нестійким стільцем зі склоподібної слизом, що містить велику кількість еозинофілів.
- Також можлива закладеність носа та інші респіраторні симптоми алергії.

Ураження печінки при медикаментозній алергії виявляють найчастіше: вона часто виступає в якості органу-мішені для розвитку медикаментозної алергії.

1) Доброякісні холестатичні гепатити: розвиваються через кілька днів після початку лікування препаратом з виникнення кропивниці, артралгій. У крові - еозинофілія. Потім розвивається механічна жовтяниця. Після відміни препарату стан нормалізується протягом 2 тижнів.

Етіологічним фактором може бути аміназин, еритроміцин, сульфаніламід, нітрофурані, невіграмон, тролеандоміцин.

2) Паренхіматозні гепатити більшою мірою є токсичними, клінічно подібні з вірусними гепатитами.

Викликаються туберкулостатичними препаратами (ПАСК, тубазід) і антидепресантами - інгібіторами MAO (іпразід, ніаламід).

3) Описані випадки гострої дистрофії печінки з летальним результатом від рифампіцину.

Для медикаментозних гепатитів характерна наявність періоду сенсibilізації. Клінічно спостерігається зміна лабораторних показників (підвищення концентрації трансфераз, фібриногену, позитивна тімолова проба), із загальних симптомів часто спостерігаються артралгії, кропив'янка. Симптоми зникають після відміни причинно-значущого алергену.

Таблиця 2

<i>Прояви лікарської алергії з боку печінки</i>	<i>Причинно-значущі лікарські засоби</i>
Гострий гепатит	Ізоніазид, метілдопа
Холестатична жовтяниця	Фенотіазини (аміназин), еритроміцин, сульфаніламід, нітрофураги, невіграмон
Хронічний активний гепатит	Метилдопа, туберкулостатичні, антидепресанти-інгібітори MAO
Випадок гострої дистрофії печінки	Рифампіцин

Ураження печінки зустрічаються в 10% випадків медикаментозної алергії. За характером ураження виділяють цитолітичні (підвищення трансаміназ), холестатичні (підвищення температури, жовтяниця, свербіж шкіри) і змішані.

При медикаментозному холестази найбільш вірогідний алергічний генез, оскільки розвитку жовтяниці передують кропив'янка, артралгії, еозинофілія, що з'являються через кілька днів після початку лікування. Найчастіше медикаментозний холестаз відзначається при лікуванні аміназином, еритроміцином, сульфаніламидами, нітрофуранами, антикоагулянтами.

Ураження нирок

Алергічне ураження нирок у вигляді гострого інтерстиціального нефриту: найбільш часто розвивається при застосуванні метициліну (у 17% пацієнтів). Також можуть викликати такі лікарські препарати:

- НПЗП.
- Пеніциліни і цефалоспорини.
- Сульфаніламідні (включаючи тіазидні діуретики).
- Аллопуринол.
- Ципрофлоксацин (меншою мірою інші фторхінолони).
- 5-аміносаліцилати.
- Циметидин (рідко - інші блокатори H₂ гістамінових рецепторів).

Клінічна картина гострого інтерстиціального нефриту виникає через кілька тижнів після первинного контакту з медикаментом, при повторному введенні препарату протягом 3-5 діб. Характерні лихоманка, шкірні висипання, еозинофілія, еозинофілурия (для інтерстиціального нефриту, викликаного НПЗП, лихоманка, висип, еозинофілія не характерні). Гостре підвищення концентрації креатиніну в плазмі. У сечі - підвищення кількості еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів (в деяких випадках клітинний склад сечі не змінюється). Помірна протеїнурия (менше 1 г/добу), іноді до 3 г/добу.

Алергічне ураження нирок за імунокомплексним типом розвивається при сироваточноподібних реакціях, медикаментозній СКВ та інших васкулітах.

Медикаментозні ураження нирок часто мають токсичний генез.

Таблиця 3

<i>Прояви з боку нирок</i>	<i>Причинно-значущі лікарські засоби</i>
Гострий інтерстиціальний нефрит	Метіцилін
Анальгетична нефропатія	НПЗП
Нефротичний синдром	Триметадіон, препарати золота

Токсичні нефропатії можуть виникнути при тривалому зловживанні фенацетином, аспірином (анальгетична нефропатія). Нефротоксичну дію мають антибіотики (метицилін, пеніцилін, оксацилін, цефалоспорини, поліміксин В), фуросемид, фенілін.

Сульфаніламідни можуть викликати токсико-алергічне ураження нирок («сульфаніламідна нирка»).

Ураження нирок характеризуються оборотністю і сприятливим прогнозом при своєчасній скасування препарату, що викликав реакцію.

Ураження серцево-судинної системи.

Ураження серцево-судинної системи зустрічаються більш ніж у 30% хворих медикаментозною алергією (алергічні міокардит, перикардит, коронарїт як прояв васкуліту). Ураження серця при медикаментозній алергії діагностують лише у 5% хворих.

Алергічний міокардит може бути викликаний застосуванням пеніцилінів, метилдопи, сульфаніламідів. За механізмом розвитку може бути наслідком сироваточноподібної реакції. Описано еозинофільний міокардит з доброякісним перебігом за типом еозинофільного інфільтрату Леффлера.

Клінічні ознаки:

- Задишка, серцебиття, різка слабкість.
- Приглушення серцевих тонів, збільшення меж серця.
- Минущі зміни ЕКГ у поєднанні з високою еозинофілією.
- Незначне підвищення активності ферментів міокарда в біохімічному аналізі крові.

Спостерігається швидка позитивна клінічна динаміка і одужання після скасування причинно-значимого ліків.

Діагностику алергічного міокардиту полегшує одночасна наявність інших проявів алергічної реакції (дерматит, еозинофілія, набряк Квінке, геморагічний васкуліт, тощо). Лікарський алергічний міокардит протікає 3-4 тижні і більше, іноді зберігається тривалий субфебрилітет.

Медикаментозний алергічний перикардит (описано його розвиток на тлі терапії бутадіоном, після введення сироваток і анатоксинів, а також при медикаментозному вовчаку) є рідкісним ускладненням. Перебіг зазвичай доброякісний, з повним зворотним розвитком на тлі терапії

глюкокортикостероїдами. При повторному контакті з причинним засобом може спостерігатися рецидив перикардиту.

Гематологічні синдроми

У їх розвитку відіграють роль цитотоксичний і імунокомплексний механізми гіперчутливості. Найбільш характерні цитопенії різного ступеня вираженості, аж до гемолітичної анемії, тромбоцитопенічної пурпури та агранулоцитозу. Агранулоцитоз рідко служить проявом медикаментозної алергії, але можливий при прийомі жарознижуючих і протиревматичних препаратів. Клінічна картина агранулоцитозу характеризується раптовістю початку, ознобом, слабкістю, нездужанням, пізніше з'являється некротична ангіна, різні висипання на шкірі, збільшуються лімфатичні вузли, селезінка. У кістковому мозку на початку захворювання відзначається гіперплазія, потім гіпоплазія і аплазія. У периферичній крові виявляється лейкопенія, гранулоцитопенія, підвищена швидкість осідання еритроцитів.

Гемолітична анемія клінічно проявляється симптомами внутрішньосудинного гемолізу: високою температурою, блювотою, болями в животі, гематурією, гепатомегалією. В аналізі крові з'являється нормохромна анемія, ретикулоцитоз.

Основна ознака тромбоцитопенії - геморагічні висипки, найчастіше на нижніх кінцівках, а також на слизових травного тракту і оболонках головного мозку.

Слід пам'ятати, що в окремих випадках єдиним проявом може бути еозинофілія.

Неврологічні прояви

До рідкісних форм медикаментозної алергії відносять ураження, що зачіпають нервову систему, а саме поствакцинальні енцефаліти і енцефаломієліти. При введенні анатоксинів (АДС), препаратів золота,

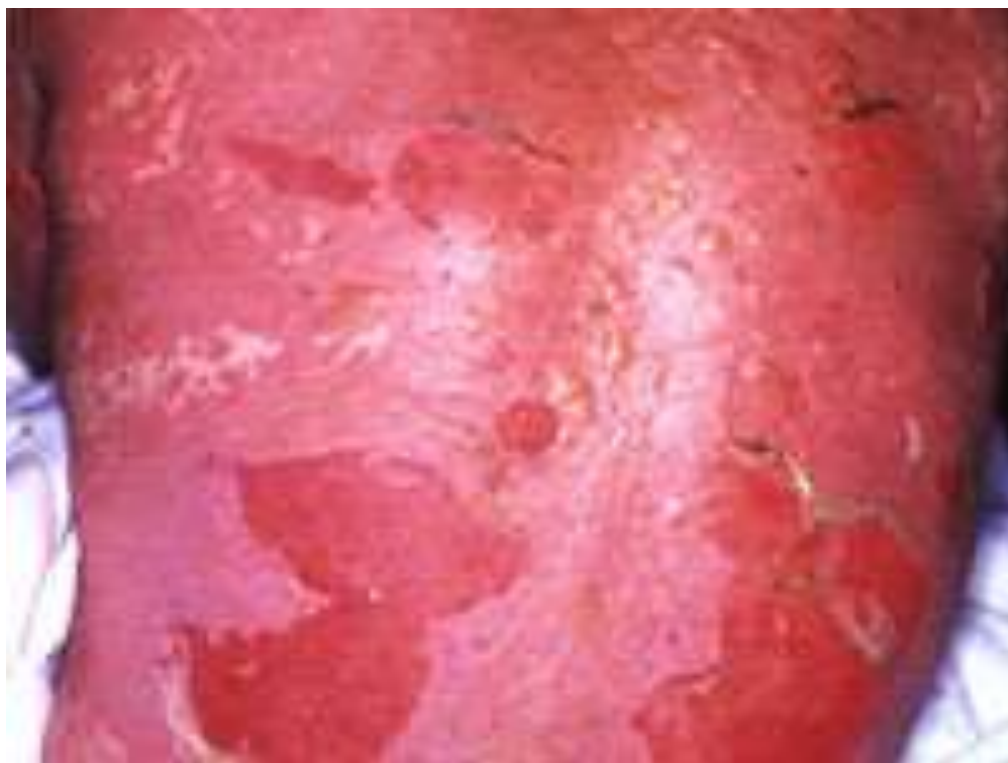
сульфаніамідів, колхіцину, нітрофурантоїну можлива поява периферичної полінейропатії і невритів.

Синдром Лайєла (токсичний епідермальний некроз).

Синдром Лайєла - важка, гостра, загрозлива для життя алергічна реакція, що характеризується ураженням шкіри і слизових з утворенням великих міхурів, епідермальний некроліз з подальшим відторгненням епідермісу на великих ділянках у поєднанні з важкою інтоксикацією та порушеннями функцій всіх органів.

Найчастіше синдром виникає при прийомі антибіотиків пеніцилінової групи, ненаркотичних анальгетиків (частіше піразолонового ряду), сульфаніамідів (частіше пролонгованих форм) на тлі вірусних або, рідше, бактеріальних інфекцій (стафілококова інфекція).

Клінічні прояви: зовнішній вигляд шкіри нагадує опік III ступеня.



Мал.8. Синдром Лайєла

Епідермальний некроліз охоплює більше 10% шкіри (епідерміс, слизові оболонки відшаровуються у вигляді рукавичок і шкарпеток з утворенням

великих цианотично-червоних, ерозованих, різко болючих поверхонь, що кровлять при дотику, через які пропотіває велика кількість рідини).

У 90% випадків розвиваються ерозивно-виразкові ураження слизових оболонок в різних органах (очі, органи ШКТ, сечостатевої системи).

На більш пізніх термінах у зв'язку з втратою захисної функції шкіри і слизових оболонок приєднуються інфекційні ускладнення.

Характерна інтоксикація - головний біль, нудота, гіпертермія (38-40°C), сплутаність свідомості.

Гематологічні порушення: лейкоцитоз або лейкопенія (аж до агранулоцитозу).

Порушення водно-електролітного і білкового балансу.

Розвиток больового і токсико-алергічного шоку, поліорганної недостатності.

Синдром Стівена-Джонсона (багатоформна еритема з ураженням шкіри і слизових).

Синдром Стівена-Джонсона - найбільш важка форма бульозної поліморфної еритема, при якій поряд з ураженням шкіри відзначається ураження слизових оболонок, як мінімум двох органів.

Причиною захворювання можуть бути пеніциліни, сульфаніламід, нестероїдні протизапальні засоби, антиконвульсанти, рідко - вакцини та препарати крові.

Існує тенденція пов'язувати захворювання з вірусною (особливо herpes simplex), мікоплазменною інфекцією, кокцидіомікозом, гістоплазмозом.

Клінічна картина: гострий початок, висока лихоманка, слабкість.

Іноді може бути продромальний грипоподібний синдром за кілька днів до розгорнутої клінічної картини захворювання, іноді бронхопневмонія.

Характерно ураження слизової оболонки рота у вигляді бульбашок, ерозій з білястим нальотом або покритих геморагічними корками.



Мал.9. Синдром Стівена-Джонсона

Ураження очей у вигляді катарального або гнійного кератокон'юнктивіта з ерозивними або виразковим ураженням кон'юнктиви і/або рогівки.

У половині випадків відзначають ерозивне ураження слизових оболонок сечостатевої системи, яке може ускладнюватися формуванням стриктур уретри у чоловіків, кровотечами з сечового міхура, вульвовагінітами у жінок.

Рідко виникають бронхіоліти, коліти, проктити.

При розвитку синдрому Стівена-Джонсона летальний результат можливий у 5-15% випадків, при синдромі Лайєлла - від 30 до 50%.

Причиною смерті може бути розвиток сепсису, кровотеча, перитоніт, пневмонії, поліорганна недостатність.

Ураження суглобового апарату.

Найбільш часто спостерігається алергічний артрит, який супроводжує сироваткову хворобу, рідше - анафілактичний шок, набряк Квінке та інші стани. Алергічні артрити виникають частіше при застосуванні антибіотиків пеніцилінового ряду, сульфаніламідів, піразолонових похідних. Описані окремі випадки виникнення артрити при прийомі ізоніазиду, норфлораксацину, хінідину,

левамизолу. Зазвичай алергічний артрит супроводжується еритематозними висипаннями або кропив'янкою, збільшенням лімфовузлів. Симетрично уражаються колінні, гомілковостопні і променезап'ясткові суглоби, а також дрібні суглоби кистей і стоп. Характерний швидкий зворотний розвиток процесу після скасування препарату, що викликав лікарський артрит. Проте є спостереження про тривале ураження суглобів, що зникає після досить тривалого лікування глюкокортикостероїдами.

ДІАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ.

Повинна здійснюватися згідно з наказом МОЗ та АМН України № 127/18 від 02.04.2002р. і проводиться у кілька етапів у виявленні медикаментозної алергії у пацієнта та ідентифікації медикаментозних алергенів.

1 етап. Клініко-анамнестична діагностика.

На підставі зібраного анамнезу визначають контингент хворих з підвищеною вірогідністю виникнення алергічних реакцій на медичні препарати.

1. Хворі з побічними реакціями на медичні препарати в минулому, які проявлялися симптомами алергії на ліки.

2. Хворі з алергічними захворюваннями немедикаментозного генезу (бронхіальна астма, алергічний риніт, кропив'янка, atopічний дерматит, інсектна алергія).

3. Категорії, що мають (або мали) постійний професійний контакт з медичними препаратами (медики, фармацевтичні працівники, співробітники хімічних підприємств).

4. Хворі з аутоімунними захворюваннями.

5. Пацієнти, що часто і тривало приймають медичні препарати.

На даному етапі збору алергологічного анамнезу диференціюють лікарську алергію від токсичних і псевдоалергічних реакцій на медичні препарати. Токсичні реакції в більшості випадків виникають при передозуванні препаратів, в результаті місцевої дратівної або іншої дії препаратів.

Псевдоалергічні реакції зазвичай виникають в результаті вивільнення гістаміну огрядними клітинами в тканинах організму при впливі так званих гістамінолібераторів.

Істинно медикаментозна алергія - імунологічна реакція, яка виникає в організмі в результаті попередньої сенсibiliзації лікарським препаратом (в результаті чого відбувається вироблення антитіл) з подальшою реакцією

антиген + антитіло, вивільненням медіаторів алергії та клінічними ефектами їх дії в організмі.

2 етап. Шкірні проби з лікарськими препаратами.

Шкірні проби виконуються лікарем-алергологом в умовах алергологічного кабінету.

До шкірних діагностичних тестів виявлення негайного типу алергії відносять крапельний, prick-тест, скаріфікаційний, внутрішньошкірний. З метою діагностики реакцій уповільненого типу на препарати для місцевого застосування використовують аплікаційну пробу.

Недоліки шкірного тестування з лікарськими алергенами:

1. Негативна реакція виключає алергію тільки для ліків, які є повноцінними алергенами (білкові препарати, гормони, ферменти). Більшість лікарських засобів є гаптенами - неповноцінними алергенами. Властивості повноцінного алергену вони набувають тільки після зв'язування з альбумінами сироватки крові. Тобто, неможливо змоделювати на шкірі імунологічну реакцію, адекватну тій, яка відбувається в організмі при надходженні певного лікарського засобу. Для більшості ліків негативна шкірна реакція не означає відсутності алергії.

2. Практично всі препарати в організмі проходять ряд метаболічних перетворень. Сенсibiliзація частіше виникає до метаболітві лікарських препаратів, тому на початкову форму препарату (з розчином якого виробляють тестування), алергічна реакція може не виникнути.

3. Розведення препаратів для тестування в лікувальних установах зазвичай виробляють нестандартизованими розчинами, що може давати хибнопозитивних результати (за рахунок лужної чи кислої реакції розчину).

4. Скаріфікаційний тест не дає можливість обліку кількості введеного в шкіру алергену, тому глибину і довжину скаріфікаційної борозни важко уніфікувати. Також можливі помилки в оцінці тесту в разі пошкодження

капілярів шкіри або при її роздратуванні, що призводить до хибнопозитивних результатів.

5. Скаріфікаційні, особливо внутрішньошкіряні тести з розчином лікарського препарату, можуть викликати сенсibiliзацію організму до препарату і становлять певну небезпеку розвитку анафілаксії.

6. Внутрішньошкірний тест має меншу специфічність, але більшу небезпеку розвитку анафілактичних реакцій.

7. Не проводиться негативний і позитивний контроль (з розчинником і розчином гістаміну відповідно). Це не дає можливості виявити підвищену реактивність чи ареагтивність шкіри, тобто результати шкірного тестування не можуть вважатися достовірними.

8. Постановка шкірних проб з лікарським препаратом можлива тільки для виявлення IgE-залежних алергічних реакцій за класифікацією Джеллі і Кумбса.

Згідно з наказом МОЗ та АМН України в даний час з метою діагностики медикаментозної алергії застосовується модифікована технологія шкірного тестування з розчинами лікарських препаратів (prick-тест), що передбачає застосування спеціального набору, що виробляється в Україні, і дозволяє уникнути більшості недоліків рутинної шкірної діагностики лікарської алергії.

Таку діагностику проводять особам, у яких після 1 етапу алергологічного обстеження запідозрено наявність сенсibiliзації до певних медичних препаратів. Також діагностика проводиться вищевказаним контингентам підвищеного ризику виникнення лікарської алергії.

Методика модифікованого шкірного тестування лікарської алергії:

1. Приготування розчину медичного препарату із стандартним розчинником.

Зазвичай готують 0,5-2% розчини (при ознаках високого ступеня сенсibiliзації до лікарського препарату використовують більш низькі концентрації застосовуваного розчину 0.1-0.2%). Для антибіотиків готують розчин, що містить 1000 ОД відповідного антибіотика в 1 мл.

Одночасно можна проводити тестування не більше ніж з 3-4 медичних препаратів.

З метою виключення ложнопозитивних результатів тестування обов'язково паралельно з тестуванням розчину медичного препарату проводять тестування з позитивним контролем (0,01% р-р гістаміну) і розчинником (негативний контроль). Як розчинник використовують сертифіковану рідину для розчинення алергенів або сертифіковану рідину для шкірної діагностики лікарської алергії (з метою попередження утворення кислотних або лужних розчинів).

2. Постановка і оцінка шкірної проби.

Область передпліччя протирають 70% розчином етилового спирту і висушують. Відступають 10 см від ліктьового згину і наносять з інтервалом в 2 см по краплі 0,01% розчину гістаміну (позитивний контроль), розчинника (негативний контроль), розчину відповідних медичних препаратів. Крізь краплі одноразовим ланцетом для прик-тесту роблять укол шкіри до упору обмежувача (для кожного розчину використовується окремий ланцет). Через 5 - 10 хвилин стерильними ватними тампонами промокують залишок кожної рідини в місцях уколу (окремий ватний тампон для кожної рідини). Через 20 хвилин роблять оцінку тестування. Результат тестування оцінюється тільки при наявності позитивної реакції на розчин гістаміну (папула діаметром 3 мм і більше) і негативною на негативний контроль (відсутність папули).

Таблиця 8

Оцінка результатів шкірного прик-тесту

<i>Результат шкірного прик-тесту</i>	<i>Розмір папули</i>
Негативна	0
Сумнівна	1 - 2 мм
Позитивна	3 - 7 мм
Виразено позитивна	8 - 12 мм

Гіперергічна	13 мм і більше
--------------	----------------

При виявленні позитивної реакції на розчин певного медичного препарату вона фіксується в медичних документах хворого (амбулаторна, стаціонарна карта), і цей препарат (і його хімічні аналоги) забороняються для застосування у даного пацієнта.

Шкірну діагностику лікарської алергії прик-тестом рекомендовано проводити лише при 1 (реагіновому) типі алергічних реакцій.

Для діагностики при 2-3 типах можуть застосовуватися тільки лабораторні тести, а при 4 типі --пластирні проби і лабораторні тести.

Протипоказання для проведення шкірного тестування з лікарським препаратом:

1. Перенесений в минулому анафілактичний шок на введення будь-якого медичного препарату, також синдрому Лайєла, Стівенса-Джонсона.

2. Ідентифікована алергічна реакція в минулому на лікарський препарат (або його хімічний аналог), з яким повинне проводитися тестування.

3. Загострення алергічних, шкірних захворювань.

4. Наявність психічних захворювань.

5. Вагітність.

6. Дітям молодше 5 років (дітям можна проводити тестування не більше ніж 2 лікарськими препаратами одночасно).

7. Стадія декомпенсації важких хронічних захворювань (серця, нирок, печінки).

8. Важка форма цукрового діабету.

При лікуванні антигістамінними препаратами тестування можна проводити не раніше ніж через 5 діб після відміни препаратів.

При лікуванні системними глюкокортикоїдами тестування можна проводити не раніше ніж через 10 діб після відміни препаратів.

Тестування з медичним препаратом проводиться під контролем лікаря-алерголога при наявності необхідних фармакологічних препаратів та інструментів для надання невідкладної допомоги.

Після проведення шкірного тестування пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря не менше 30 хвилин.

При виникненні небажаних побічних реакцій пацієнту необхідно надати екстрену медичну допомогу відповідно до схем лікування анафілактичних станів.

3 етап. Провокаційні проби.

Виконуються лікарем-алергологом в умовах алергологічного відділення багатопрофільної лікарні.

З метою діагностики лікарської алергії існують підязиковий, назальний, інгаляційний тести. Застосовують тільки в разі крайньої необхідності в умовах спеціалізованої алергологічної установи. Найбільш безпечний підязиковий тест. Назальний і інгаляційний провокаційні тести проводять при підозрі на медичний алергічний риніт і медичну бронхіальну астму в дуже рідкісних випадках.

Методика проведення під'язикового тесту.

1 краплю розчину або 1/8 таблетки медичного препарату поміщають під язик хворого на 5-15 хвилин, ковтати хворий не повинен. При позитивній пробі з'являється набряк слизової оболонки в місці контакту з ліками, можуть виникнути загальні прояви: свербіж шкіри, кропив'янка, падіння артеріального тиску. При перших симптомах місцевої або загальної реакції залишки ліків видаляються полосканням рота. Під'язиковий тест неспецифічний, має досить низьку і сумнівну діагностичну цінність і небезпечний можливість виникнення анафілактичних реакцій.

Незначну діагностичну цінність має також тест гальмування природної міграції лейкоцитів в порожнині рота (*in vivo*), запропонований академіком АМН СРСР А. Д. Адо, розроблений Г.П.Бондаревою.

Методика проведення тесту гальмування природної міграції лейкоцитів.

Принцип методу зводиться до підрахунку в камері Горяєва числа лейкоцитів у фізіологічному розчині хлориду натрію після полоскання їм порожнини рота. Перша порція розчину не містить ліків, у другій розчиняють лікарський препарат в спеціально підібраній дозі, потім проводять ще 2 полоскання через 15 і 30 хвилин і підраховують кількість лейкоцитів в останній порції. Тест вважається позитивним, якщо кількість лейкоцитів знизилася на 30% і більше.

4 етап. Лабораторні тести.

Проводять в спеціалізованих алергологічних установах та алергологічній (імунологічній) лабораторії багатопрофільного лікувального закладу.

Застосовується при наявності у пацієнта протипоказань до шкірного і провокаційного тестування з медичним препаратом і при необхідності проведення діагностичних досліджень; в спірних, сумнівних чи складних випадках, при перебігу лікарської алергії по 2, 3 або 4 типу за класифікацією Джеллі і Кумбса. У більшості випадків діагностична цінність лабораторних тестів не перевищує 50% достовірності.

Найбільш ефективними методами лабораторної діагностики є:

- Тести вивільнення гістаміну з базофілів і лейкоцитів в контрольованих умовах (тест дегрануляції базофілів за Шеллі і його модифікації, тест дегрануляції огрядних клітин, тест звільнення гістаміну сенсibiliзованими лейкоцитами). Використовують для діагностики алергії до пеніциліну, місцевих анестетиків, анальгетиків, барбітуратів, парааміносаліцилової кислоти, інсуліну.

- Реакція бласттрансформації лімфоцитів (мікрометод). Використовується для діагностики реакцій уповільненого типу при алергії до антибіотиків, барбітуратів, парааміносаліцилової кислоти, інсуліну.

- Реакція гальмування міграції лейкоцитів (для діагностики реакцій уповільненої і негайного типів).

- Тест гальмування природної еміграції лейкоцитів *in vivo* (по А. Д. Адо). Використовується для діагностики алергії до антибіотиків, сульфаніламідів, місцевих анестетиків, НПЗП.

- Радіоімунний метод визначення специфічних IgE, а також IgG і IgM. RAST-тест (радіоалергосорбційний тест) використовується для визначення антипеніцилінових IgE-антитіл.

- Імуноферментний аналіз для визначення специфічних IgE і IgG-антитіл. Використовується для діагностики алергії до пеніцилінів, інсуліни, НПЗП, місцевих анестетиків, сульфаніламідів.

- CAP-системи (Pharmacia) для пеніцилінів, ампіциліну, амоксициліну.

- CAST (Cellular Allergen Stimulation Test) - тест клітинної алергенної стимуляції.

- FAST (Flowcytometric Basophil Stimulation Test) - флоуцитометричний тест стимуляції базофілів.

- Визначення вивільнення інтерлейкінів після провокації *in vitro*.

ЛІКУВАННЯ

Етіологічне: при введенні лікарського препарату, сироваток, вакцин - відміна препарату.

Патогенетичне - призначення високих доз системних глюкокортикостероїдів.

Симптоматичне - відновлення цілісності ураженої шкіри, водно-електролітного і білкового обміну, порушення функції легенів, печінки, нирок, корекція серцево-судинних порушень, порушень ЦНС.

При лікуванні медикаментозної алергії насамперед слід виключити контакт з лікарським засобом, що викликав її розвиток (при розвитку алергії на тлі застосування кількох препаратів іноді доводиться скасовувати їх всі).

У хворих з медикаментозною алергією нерідко буває харчова алергія, тому їм необхідна основна гіпоалергенна дієта, в якій обмежуються вуглеводи і виключаються всі продукти крайніх смакових відчуттів (солоне, кисле, гірке, солодке), а також копченості, спеції та ін. При наявності харчової алергії призначається елімінаційна дієта з рясним питтям води і чаю, але не складних забарвлених напоїв (можлива алергія до барвників).

При неважких алергічних реакціях буває достатньо відміни препарату, після чого спостерігається швидкий зворотний розвиток патологічних проявів. Алергія з клінічними проявами у вигляді кропив'янки, ангіоневротичного набряку лікується введенням антигістамінних препаратів різних груп. Антигістаміни першого покоління (димедрол, піпольфен, супрастин, тавегіл та ін.) слід вводити з урахуванням їх переносимості в минулому і переважніше парентерально (наприклад, внутрішньом'язово), щоб швидше отримати і оцінити ефект.

Таблиця 4

Локалізація H1-рецепторів і ефекти гістаміну, опосередковувані через них

<i>Локалізація H1-рецепторів в органах і тканинах</i>	<i>Ефекти гістаміну</i>
Серце	Позитивний інотропний ефект, уповільнення АВ-провідності, тахікардія, збільшення коронарного кровообігу
ЦНС	Седативний ефект, тахікардія, збільшення АТ, блювання центрального походження
Гіпофіз	Підвищення секреції вазопресину, АКТГ, пролактину
Крупні артерії	Скорочення
Дрібні артерії	Звуження (скорочення гладких м'язів)
Бронхи	Скорочення
Шлунок (гладкі м'язи)	Скорочення
Клітини підшлункової залози	Підвищення секреції панкреатичного поліпептиду

Якщо після цих заходів симптоми алергії не зникають, а навіть мають тенденцію до поширення, показано парентеральне введення глюкокортикостероїдів.

Вибір антигістамінного препарату залежить від вираженості ефекту, тривалості дії, а також від властивих йому небажаних реакцій. Ідеальний антигістамінний препарат повинен мати високою антигістамінну активність при мінімально виражених побічних ефектах (седативних, холінолітичних). Антигістамінні препарати II покоління більшою мірою відповідають цим вимогам, їх відрізняє велика селективність відносно периферичних рецепторів гістаміну, відсутність вираженого седативного ефекту. Такими препаратами є лоратадин, цетиризин, ебастин.

Таблиця 5

Порівняльна ефективність антигістамінних лікарських засобів за ступенем блокади H1-рецепторів гістаміну

<i>Препарати</i>	<i>Ступінь блокади H1-рецепторів гістаміну</i>

Дифенгідрамін	+
Прометазін	++
Хлорпірамін	+++
Клемастин	++++
Цетиризин, лоратадін	+++++
Акривастин, ебастин	++++++

Суттєвою відмінністю новітніх антигістамінних препаратів фексофенадину і дезлоратадину є те, що вони не є "проліками", і для розвитку ефекту не потрібен їх попередній метаболізм в печінці. Останнє положення зумовлює не тільки більшу швидкість розвитку протиалергічного ефекту, скільки робить дані препарати засобом вибору при токсико-алергічних реакціях.

За ступенем тропності до гістамінових рецепторів, а отже, і за ефективністю препарати можна розташувати наступним чином: дезлоратадін, цетиризин, фексофенадін.

Препарати 2-3-го покоління зручні. Приймаються одноразово, дозування може бути збільшено в 2 рази, побічні ефекти при цьому не спостерігаються.

Таблиця 6

Антигістамінні препарати 1-го покоління, що рекомендовані для лікування алергічної патології

Параметр дії	Димедрол	Тавегил	Супрастин	Хіфенадин	Діазолін	Перитол	Піпольфен
Седативний ефект	++	+/-	+	--	--	-	+++
М-холінергіч. ефект	+	+	+	--	+	+/-	+
Початок дії	2 год	2 год	2 год	2 год	2 год	2 год	20 хв.
Час напіввиведення	4-6 годин	1-2 години	6-8 годин	4-6 годин	6-8 годин	4-6 годин	8-12 годин
Частота прийому в день	3-4 рази	2 рази	2-3 рази	3-4 рази	1-3 рази	3-4 рази	2-3 рази
Час	після їжі	після їжі	під час їжі	після їжі	після їжі	після їжі	після їжі

засто- сування							
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	посилює дію снодійних, нейролептиків, протисудомних	посилює дію снодійних та інгібіторів MAO	помірно посилює дію снодійних та нейролептиків	знижує вміст гістаміну в тканинах, має антиаритмічний ефект		має антисеротоніновий ефект, зменшує секрецію АКТГ	підсилює дію наркотичних, снодійних, місцевоанестезуючих засобів
Побічні ефекти	збудження, падіння артеріального тиску, сухість у роті, утруднення дихання	не призначається до 1 року, бронхоспазм, обструкція сечовипускання, закріпи	сухість у роті, підвищення рівня трансаміназ, подразнення слизової оболонки шлунка і 12-перст. кишки	сухість у роті, іноді нудота	сухість у роті, подразнення слизової оболонки шлунка і 12-перст. кишки	сухість у роті, сонливість, нудота	короткочасне падіння артеріального тиску, підвищення рівня трансаміназ, Фотосенбілізуючий ефект

Таблиця 7

Антигістамінні препарати 2-го покоління, що рекомендовані для лікування алергічної патології

Параметри дії	Терфенадин	Астемізол	Кларитин	Зіртек	Кестин
Седативний ефект	немає	може бути	ні	може бути	ні
М-холінергіч. ефект	є	є	немає	немає	немає
Початок дії	1-3 години	2-5 доби	30 хвилин	30 хвилин	30 хвилин
Час напіввиведення	4-6 годин	8-10 діб	12-20 годин	7-9 годин	24 години
Частота прийому в день	1-2 рази	1-2 рази	1 раз	1 раз	1 раз
Зв'язок прийомом їжі	ні	так	ні	ні	ні

Час застосування	в будь-який час, краще натщесерце	натщесерце або за 1 годину до їжі	в будь-який час у 2-й половині дня	краще перед сном	в будь-який час
Фармакологічна несумісність іншими лікарськими засобами	Еритроміцин, олеандоміцин, кларитроміцин, мікозолон	Еритроміцин, олеандоміцин, кларитроміцин, мікозолон			Еритроміцин, кенолон
Побічні ефекти	Шлуночкові аритмії, подовження інтервалу QT, брадикардія, непритомність, бронхоспазм, гіпокаліємія, гіпомагніємія, збільшення активності трансаміназ	Шлуночкові аритмії, брадикардія, непритомність, бронхоспазм, збільшення активності трансаміназ, не показаний дітям до 12 років	Сухість по роті (рідко)	Сухість по роті (іноді)	Сухість по роті (рідко), біль в животі (рідко)
Ефективність використання при					
атопічному дерматит	+/-	+/-	++	++	++
при кропив`янці	+/-	+/-	+++	++	+++
Збільшення маси тіла	немає	до 5-8 кг за 2 місяці	немає	немає	немає

При важких ураженнях шкіри, окремих органів, гематологічних реакціях, васкулітах ефективні пероральні глюкокортикостероїди.

Основні заходи при анафілактичному шоці.

Лікувальна тактика визначається відповідно важкості перебігу шоку.

Припинити введення ліків, якщо хворий почав відзначати зміни в загальному самопочутті або з'явилися ознаки алергії.

Обколоти місце введення алергену 0,2-0,3 мл 0,1% або 0,18% розчину адреналіну і прикласти міхур з льодом або холодною водою.

Якщо препарат був введений в кінцівку, накласти джгут вище місця введення (послабляти через 15-20 хвилин на 2-3 хвилини).

Укласти хворого на тверду кушетку на спину, підняти ноги, закинути і повернути в бік голову, зафіксувати язик, видалити наявні зубні протези.

При необхідності провести веносекцію, встановити в вену катетер для введення адреналіну і плазмозамінних рідин.

Ввести внутрішньом'язово, сублінгвально, підшкірно, в декілька точок по 0,2-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду або 0,18% розчину адреналіну гідротартрату через кожні 10-15 хвилин до тих пір, поки не наступить терапевтичний ефект (загальна доза до 2 мл, дітям 0,01 мг / кг, або 0,015 мл/кг) або не буде розвиток побічних явищ (зазвичай, тахікардія). Внутрішньовенно струменево - 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну в 10 мл 40% розчину глюкози. При відсутності ефекту адреналін (1 мл на 250 мл розчину 5% глюкози) інфузують внутрішньовенно зі швидкістю від 1 мкг/хв до 4 мкг/хв (дітям 0,1 - 1,5 мкг/кг/хв).

Вводять внутрішньовенно водно-сольові розчини. На кожен літр рідини вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово 2 мл лазиксу або 20 мг фуросеміду.

При відсутності ефекту вводять внутрішньовенно крапельно 0,2-1 мл 0,2% норадреналіну або 0,5-2 мл 1% розчину мезатону в 400 мл 5% розчину глюкози або ізотонічного розчину NaCl (швидкість 2 мл/хв; дітям 0,25 мл/хв).

Одночасно внутрішньовенно (струминно, а потім крапельно по 20-30 крапель на хвилину) вводять глюкокортикостероїди (разова доза 60-90 мг преднізолону, добова - до 160-480-1200 мг, 1-2 мг/кг) на фізіологічному розчині або 5% розчині глюкози.

При систолічному тиску вище 90 мм рт.ст. внутрішньовенно або внутрішньом'язово вводять 1-2 мг/кг (5-7 мл 1% розчину) димедролу або 1-2 мл 2% супрастину, 2-4 мл 0,1% тавегілу.

При наявності ускладнень з боку внутрішніх органів (серце, нирки та ін.) показана синдромна терапія, проте із суворим урахуванням алергоанамнезу і можливості побічних реакцій.

Основою терапії важких проявів алергії (синдром Лайєлла та ін.) є високі дози ГКС (100-200 мг преднізолону, добова доза до 2000 мг). Ін'єкції роблять не рідше, ніж через 4-6 годин. При неефективності преднізолону використовують

інші ГКС в еквівалентних концентраціях. Зазвичай при цьому спостерігається поєднання алергії і токсичних уражень шкіри, слизових, внутрішніх органів (синдром Лайєлла, злоякісна багатоформна еритема та ін.). Тому хворі повинні знаходитися в палатах інтенсивної терапії. Лікування додатково включає дезінтоксикацію (інфузійну терапію, плазмаферез, гемосорбцію), відновлення гемодинаміки, кислотно-лужної рівноваги, балансу електролітів.

Як правило, токсичні ураження шкіри і слизових ускладнюються інфекціями, тому призначають антибіотики широкого спектру дії. Їх вибір, особливо у випадках алергії до них, - складна і відповідальна задача. Орієнтуються на анамнез, враховують хімічну будову і можливість перехресних реакцій.

У разі втрати рідини у зв'язку з інтенсивною ексудацією через пошкоджену шкіру і для дезінтоксикації необхідно вводити різні плазмозамінні розчини (сольові, декстрини, альбумін, плазму, лактопротеїн та ін.). Слід, однак, враховувати можливість розвитку на ці розчини, особливо декстрини і білкові гідролізати, псевдоалергічних, а іноді і алергічних реакцій. Тому краще вводити розчини солей і глюкозу в фізіологічному співвідношенні 1: 2.

Якщо шкірні ураження великі, пацієнта лікують як опікового хворого, під каркасом, в стерильних умовах. Уражені ділянки шкіри і слизових обробляють водними розчинами метиленового синього, брильянтового зеленого, аерозолями антисептиків (фурациліну), маслом обліпихи, шипшини та іншими кератопластичними засобами. Слизові обробляють розчином перекису водню, 10% бури в гліцерині, каротолію і протиопіковими емульсіями. При стоматитах використовують настій ромашки, водний розчин анілінових барвників та ін.

Лікування медикаментозної алергії часом представляє складну задачу, тому її простіше уникнути, ніж лікувати.

ПРОФІЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ

I Первинна профілактика - спрямована на попередження розвитку медикаментозної алергії:

- Медичні працівники всіх рівнів повинні вивчати інформацію про несприятливі побічні реакції на ліки (в тому числі алергічні реакції) і методи їх лікування.

- Необхідно формувати у пацієнта грамотне ставлення до лікарських засобів повсякденного використання, а також до безрецептурних лікарських засобів і нутрицевтиків.

- Слід уникати поліпрагмазії, дози препаратів строго повинні відповідати віку і масі тіла хворого.

- Обов'язково суворе дотримання інструкції по методиці введення лікарського засобу.

- Необхідне підвищення якості виробництва вітчизняних лікарських препаратів;

- Зміна порядку роботи аптечних закладів.

- Зміна порядку призначення лікарського засобу в амбулаторних і стаціонарних установах, ретельний облік і контроль лікарських засобів.

- Підвищення якості підготовки лікарів з питань лікарської алергії.

- Заборона на використання лікарських препаратів в якості консервантів.

II Вторинна профілактика - попередження лікарської алергії у осіб, що приймають лікарські засоби

- Ретельний збір і аналіз фармакологічного анамнезу.

- Не можна призначати лікарські засоби (і комплексні препарати, що їх містять), які раніше викликали істинну алергічну реакцію.

- При призначенні лікарських засобів необхідно упевнитися в тому, що вони не володіють перехресними антигенними властивостями з

медикаментозним алергеном, який викликав у даного пацієнта алергічну реакцію.

- Уточнювати синоніми лікарських засобів, тому що різні фармакологічні фірми застосовують різні торгові назви одних і тих же препаратів.

- Не слід рекомендувати застосування лікарських засобів з властивостями гістамінолібераторів особам із захворюваннями ШКТ і гепатобіліарної системи, обміну речовин.

- По можливості обмежити призначення парентеральних, пролонгованих і полікомпонентних форм лікарських препаратів.

- Не слід призначати фітотерапію особам з пилкової алергією.

- Пацієнтам з існуючими в анамнезі реакціями непереносимості рентгенконтрастних речовин призначати інші методи обстеження.

- У кабінетах, де проводять дослідження і лікування із застосуванням лікарських засобів з сенсibiliзуючими і гістаміноліберуючими властивостями, обов'язкова наявність протишокового набору інструкції з надання першої невідкладної допомоги при реакціях на медикаменти.

- При необхідності екстреного оперативного втручання, екстракції зубів, введення рентгенконтрастних речовин особам з обтяженим фармакологічним анамнезом слід проводити премедикацію: за 1ч. до втручання в/в крапельно ввести 4-8 мг дексаметазону або 30-60 мг преднізолону на фізрозчині і 2 мл клемастина на фізрозчині або 5% глюкози.

- На титульному аркуші амбулаторної та/або стаціонарної карти вказати ліки, що викликало алергічну реакцію, її вид і дату реакції.

III. Для осіб, які перенесли анафілактичний шок, с-м Лайєла або інші тяжкі прояви лікарської алергії - довготривалий контроль для попередження їх виникнення:

- Скасування ліків і обмеження самолікування.

- Заповнення паспорта хворого з алергічним захворюванням.

- Наявність у хворого письмового плану лікування.

- Навчання та тренінг пацієнтів, у тому числі в алергошколі.

Збір алергологічного анамнезу повинен бути ретельним. При виявленні у хворого лікарської алергії в амбулаторній історії хвороби слід зазначити, до яких лікарських засобів раніше розвивалася алергія, які були її прояви і застосування яких препаратів неприпустимо (з урахуванням можливих перехресних реакцій). Якщо в анамнезі є вказівка на алергічну реакцію на той чи інший препарат, то його слід замінити іншим, які не мають спільних антигенних властивостей, тобто виключивши можливість перехресної алергії.

Якщо ліки життєво необхідно для хворого, алерголог повинен провести комплексне обстеження, по можливості підтвердивши або відкинувши алергію до даного препарату. Проте в даний час не існує жодного методу *in vitro*, що дозволяє встановити наявність або відсутність алергії до конкретного медичного препарату. Шкірні діагностичні проби, під'язикова проба проводяться тільки алергологом за суворими показаннями. Слід підкреслити, що постановка проб з медикаментом, який раніше викликав розвиток анафілактичного шоку у даного хворого, категорично протипоказана.

Необхідно враховувати наступні положення при призначенні препаратів:

1. Неприпустима поліпрагмазія.
2. У хворих з алергічними реакціями на ліки в анамнезі слід уникати парентерального і особливо внутрішньовенного введення лікарських засобів.
3. Обережне застосування пролонгованих препаратів.
4. Важливо з'ясувати, чи страждає хворий або його родичі яким-небудь алергічним захворюванням. Наявність у хворого бронхіальної астми, полінозу, алергічного риніту, кропив'янки та інших алергічних захворювань є протипоказанням для призначення препаратів з вираженими алергенними властивостями, наприклад пеніциліну.
5. Якщо хворий страждає на будь-яке грибкове захворювання шкіри (епідермофітія, трихофітія), не слід призначати йому пеніцилін, так як у 7-8%

хворих при цьому розвиваються гострі алергічні реакції при першому введенні пеніциліну.

6. Відмова від прийому антибіотиків з профілактичною метою.

7. Уникати призначення полікомпонентних препаратів.

Перехресні реакції як причина лікарської алергії і заходи їх профілактики.

Алергічні реакції зазвичай високоспецифічні. Причини перехресних реакцій на ліки різні. Насамперед це наявність подібних хімічних детермінант в препараті, що індуціюють алергію, і в тому, чи використовують його замітник першого або за іншим призначенням. Ліки, які мають спільне джерело походження (біологічний або хімічний), зазвичай також викликають перехресні алергічні реакції.

Ретельна оцінка та підбір препарату - основа профілактики можливих ускладнень медикаментозної алергії.

Перехресні реакції виникають і при використанні таких складних лікарських форм, як таблетки, мікстури, аерозолі, до складу яких може входити препарат, який не переноситься хворим.

Перехресні реакції іноді зустрічаються між препаратами, що не мають спільності хімічної будови, пояснюються наявністю спільних алергенних детермінант в метаболітах, що утворюються в організмі в процесі біотрансформації препаратів.

Лікарські препарати із загальними детермінантами

I. - Лактами.

Пеніциліни: природні; напівсинтетичні - входять до складу препаратів амоклавін, сулацілін, амоксиклав, клавоцин, ампіокс, аугментин, уназин; дюрантних (біцилін).

Карбапенеми: меропенем (Мерон).

Тієнамідин: іміпенем (входить до складу Ластінему)

Цефалоспорини.

Д-пеніциламін

Примітка. Немає перехресної чутливості у цефалоспоринів з монобактамами (азтреонам).

II. Бензол-сульфамідні група.

Сульфаніламідні: сульфатіазол (норсульфазол), салазосульфадіазол (сульфасалазин), Сульфатетидол (етазол), сульфацетамід (сульфацил натрій, альбуцид) та ін.

Сульфаніламідні препарати комбіновані: сульфаметоксазол + триметоприм (бактрим, бісептол, ко-тримоксазол), Сульфаметрол + триметоприм (Лідапрім).

Сульфаніламідні також входять до складу препаратів: альгімаф (пластини з гелем, що містить мафенід ацетат), блефамід (містить сульфацил натрій), інгаліпт (містить стрептоцид, норсульфазол), левосин (містить сульфадиметоксин), мафенід ацетат, сульфаргін (містить сульфадіазин), сунорел (містить стрептоцид, сульфадимезин).

Сульпирид (догматів, еглоніл).

Похідні сульфонілсечовини.

Цукрознижувальні: глібенкламід (манініл), гліквідон (глюренорм), гліклазид (діабетон, діамікрон), карбутамід (букарбан) та ін.

Сульфакарбамід (уросульфамід), торасемід (унат).

Діуретики, що містять сульфамідні групу, пов'язану з кільцем бензолу: індапамід (арифон, лескопрід, лорвас), клопамід (бринальдикс) та ін. - входять до складу препаратів бринердин, віскалдікс, кристепін, ксипамід (аквафор), торасемід.

Фуросемід - входить до складу комбінованих діуретиків лазілактон, фрусемен, фураземід композитум, хлорталідон (гіфотон, оксодолін), а також до складу препаратів неокрістепін, слоу-тразітензін, тенорик, теноретик та ін.

Тіазиди.

Бутізид (сальтуцін) - входить до складу препарату альдактон-сальтуцін, гідрохлортиазид (апо-гідро, гіпотіазид, дісалуніл), до складу комбінованих діуретиків амилоретик, амітрід, апо-тріазид, гемопрес, діазид, дігноретик, а також

до складу наступних комбінованих препаратів: релсідрекс, сінепрес, трирезид, трінітон, енап Н, адельфан-езідрекс, алсідрекс, гізаар, капозід, ко-ренітек, лазірос, метіклотіазід - входить до складу ізобара.

Ціклопентіазід (навідрекс, ціклометіазід).

Соталол (соталекс).

Інгібітори карбоангідрази.

Діакарб.

III. Місцеві анестетики, похідні аніліну.

A. Похідні параамінобензойної кислоти ефірного типу.

Анестезин - входить до складу препаратів: діафіллін, меновазин, павестезін, спедіан, фастін, альмагель А, ампровізоль, анестезол, беластезин, гепаринова мазь, гібітан.

Дикаїн.

Новокаїн - входить до складу препаратів: геморід, геронтікс, геріоптіл, солутан, геровітал НЗ, сульфакамфокаїн.

Тетракаїн.

B. Заміщені аніліди (аміди).

Лідокаїн (ксилокаїн, ксілестезін) - входить до складу ауробін, прокто-глівенол, лідокатон, фенілбутазон для ін'єкцій, рідол.

Бупівакаїн (анекаїн, маркаїн).

Мепівакаїн (скандонест) - входить до складу естрадуріна.

Тримекаїн - входить до складу препаратів діоксіколь, левосин.

Примітка. Між похідними параамінобензойної кислоти ефірного типу (новокаїн та ін.) і заміщеними анілідами (лідокаїн та ін.) немає перехресних алергічних реакцій, тобто місцеві анестетики з групи заміщених анілідів можуть застосовуватися при непереносимості новокаїну.

Місцевий анестетик цінхокаїнхлорід, що входить до складу ультрапрокт, є амідом хінолінкарбоксильної кислоти; перехресної чутливості між похідними аніліну і цінхокаїнхлорідом немає.

До складу ультракаїну і септонеста входить місцевий анестетик артикаїн, що є похідним тіофенкарбоксильної кислоти, тобто не відноситься до похідних аніліну, у зв'язку з чим допустимо його застосування у хворих з алергією на парабени. Проте слід враховувати, що ультракаїн випускається в ампулах і у флаконах. Ультракаїн Д-С форте, що випускається у флаконах, містить як консервант метил-4-гідробензоат, що має гідроксильну групу в "параположні", у зв'язку з чим неприпустимо застосування Ультракаїн Д-С форте у флаконах у хворих з алергією на парабени. Таким хворим слід вводити тільки ультракаїн, що випускається в ампулах, що не містить зазначеного консерванту.

IV. Фенотіазинових група.

Нейролептики.

Антигістамінні препарати: прометазин (дипразин, піпольфен).

Азобарвники: метиленовий синій, толуїдиновий синій.

Антидепресанти (фторацізін).

Коронаророзширювачі: наонахлазін.

Антиаритмічні засоби: етацизін, етмозін.

V. Йод.

Йод і неорганічні йодиди (калію або натрію йодид, спиртовий розчин йоду, розчин Люголя).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби для внутрішньосудинного введення.

Біліскопін мінор, біліграфін форте, білігност, гексабрікс, іогексолу, йодамід, йопромід (ультравіст), ліпіодол ультрафлюїд, телебрікс, тразограф, тріомбрас, урографін.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби для перорального застосування.

Засоби для проведення бронхографії, сальпінгографії, миелографії: пропілйодон (діонозіл), йодоліпол - входить до складу препаратів хромолімфотраст, етіотраст (міоділ).

Примітка. При реакціях в анамнезі на рентгеноконтрастні засоби для внутрішньосудинного введення застосування інших рентгеноконтрастних засобів (для перорального застосування, для бронхо-, сальпінго-, миелографії)

не протипоказане, оскільки реакція, що розвивається при внутрішньосудинному введенні йодованих рентгеноконтрастних препаратів, за своєю природою є псевдоалергічною (анафілактоїдною).

Попереднє призначення глюкокортикостероїдів (30 мг преднізолону за 18 годин до планованого обстеження з повторним введенням кожні 6 годин) і антигістамінних препаратів (внутрішньом'язово, за 30-60 хвилин до введення рентгеноконтрастних засобів) значно зменшує ймовірність розвитку анафілактоїдних реакцій.

Найбільш безпечними є такі рентгеноконтрастні засоби, як омніпак, візіпак, гіпак, а для проведення маготно-резонансного дослідження - омніскан.

Засоби, що застосовуються при захворюваннях щитовидної залози: антиструмин, дийодтирозин, мікрройод, тиреоидин, тіреокомб (містить тироксин, трийодтиронін, калію йодид), тіреотом (містить тироксин, трийодтиронін), L-тироксин (левотироксин, тироксин), трийодтиронін (ліотіронін).

Антисептичні засоби: йодоформ, йодінол, йодонат, йодовідон.

Йод входить також до складу таких препаратів: альвогіл (містить йодоформ), аміодарон (кордарон, седакорон), дермозолон (мазь), ідоксуридин (керецид, офтан-йоду), інадрокс (додається розчинник містить натрію йодид), комплан (препарат для парентерального харчування), локакортен-віоформ, солутан, фарматовіт, хиніофон, ентероседів.

VII. Аміноглікозиди.

Амікацин (амікозіт, селеміцин).

Гентаміцин (гарамицин) входить до складу препаратів: віпсогал (мазь), целестодерм В (мазь), гаразон, діпрогент (мазь).

Неоміцин - входить до складу мазей локакортен-Н, синалар); нетилміцин (нетроміцин).

Стрептоміцину сульфат.

Реакції підвищеної чутливості на аміноглікозиди частіше розвиваються при місцевому (у вигляді мазей, тощо.) їх застосуванні. У ряді країн препарати для місцевого застосування, що містять гентаміцин, вилучені з ужитку

VIII. Тетрацикліни: доксициклін (вібрамицин), метациклин (рондомицин), міноциклін (міноцін) - входить до складу мазі оксикорт, тетрациклін (апо-тетра), олететрін (тетраолеан, сігмаміцин).

IX. Левоміцетин - входить до складу гемоконсервантів, що використовуються в нашій країні при заготівлі донорської крові (ЦОЛПК 76, ЦОЛПК 12).

X. Ацетилсаліцилова кислота.

Примітка. Тартразин - кисла фарба, яка нерідко використовується у фармацевтичній промисловості. Непереносимість до тартразину виявляється у 8-20% хворих з алергією на ацетилсаліцилову кислоту. Можливі перехресні реакції ацетилсаліцилової кислоти з низкою нестероїдних протизапальних препаратів є псевдоалергічними, в їх основі - дисбаланс медіаторів алергії, а не імунологічні механізми, тобто у них немає загальної антеної детермінанти з ацетилсаліциловою кислотою, тому вони розглядаються окремо.

XI. Вітаміни групи В. Препарати, що містять вітамін В: віта-іодурол, гептавіт, інадрокс, кокарбоксілаза, еськузан, есенціале. Вітамін В також входить до складу більшості полівітамінів.

Хотілося б акцентувати увагу лікарів на те, що хворим зі схильністю до алергічних реакцій і особливо з наявністю алергічних реакцій на ліки необхідно максимально обмежити і по можливості виключити призначення будь-яких хіміотерапевтичних засобів, а використовувати фізіотерапевтичні та інші методи лікування. Одним з найважливіших заходів профілактики є запобігання можливих перехресних реакцій. Нерідко цими реакціями обумовлені ускладнення у хворих з обтяженим алергоанамнезом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 659 с.
2. Довідник з алергології. Науково-методичне видання. За ред. Б.М. Пухлика.- Доктор- Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина.- Миклош, 2009.- 432с.
3. Иммунология и аллергология. Цветной атлас / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2006. — 287 с.
4. Иммунология. Практикум / Под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Банковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 176 с.
5. Иммунопрофилактика /Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. — М., 2007. - 175 с.
6. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология. — Киев: Феникс, 2009. — 522 с.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант. 2008. — 552 с.
8. Ковальчук Л.В. Антигенные маркеры иммунной системы человека CD (Cluster Differentiation) система. — М.: РГМУ, 2005.
9. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — СПб.: Наука, 2006. — 261 с.
10. Кондратенко И.В., Болотов А.А. Первичные иммунодефициты. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 230 с.
11. Лечение аллергических болезней у детей / Под общ. ред. И.И. Балаболкина. — М.: МИА, 2008. - 348 с.
12. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология. — 7-е изд. — М.: Логосфера, 2007. — 556 с.
13. Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика. — Смоленск: Русич, 1999. — 252 с.
14. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И.

- Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общей практики), том 1. — М., 2005. — 511 с.
15. Пухлик Б.М. Аллергия и как ей противостоять.- Заславский А.Ю., 2009.- 96с.
 16. Пухлик Б.М. Конспект аллерголога.- ІТІ (Винница), 2008.- 96с.
 17. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. — М.: Мир, 2006. - 320 с.
 18. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С., Сибиряк Д.С., Гаврилова Т.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. — Екатеринбург: Уро РАН, 2006. — 161 с.
 19. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів (13-е вид., доп. і перероб.) За ред. Ю.М. Мостового.- ДП «ДКФ», 2011.- 576с.
 20. Теплова С.Н., Пищальников А.Ю. Первичные иммунодефицитные состояния. — Екатеринбург, 2005. — 229 с.
 21. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. — М.: Медицина, 2010. — 750 с.
 22. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для вузов с компакт-диск. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 311 с.
 23. Хаитов Р.М. Иммунология: Учебник. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 528 с.
 24. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология. Атлас. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 624 с.
 25. Чапель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии. — 5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с.
 26. Черешнев В.А. Иммунитет человека и общества. — НИКО УРО РАН, 2004. — 316 с.
 27. Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.