

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ
(диагностика и интерпретация результатов)**

Методические рекомендации

Ставрополь, 2011

УДК 615.015:616-089.5(07)

Лекарственная аллергия (диагностика и интерпретация результатов). - Ставрополь. Изд.: СтГМА, 2011. - 24 с.

Составители: В.А. Батурин, Е.В. Грудина, Е.В. Колодийчук, Т.Е. Малашенкова

Рецензент: заведующая кафедрой внутренних болезней №2, профессор, д.м.н. **М.Е. Евсевьева**

Методические рекомендации предназначены для студентов медицинских вузов, врачей-интернов, а также широкого круга специалистов: терапевтов, педиатров, аллергологов-иммунологов, врачей лаборантов, клинических фармакологов. Цель издания - повысить эффективность диагностики лекарственной аллергии, встречающейся в повседневной практике врача.

УДК 615.015:616-089.5(07)

© Ставропольская государственная
медицинская академия

ВВЕДЕНИЕ

Проблема безопасности фармакотерапии приобрела особую актуальность в последние годы. Это связано прежде всего с внедрением в широкую медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов с высокой биологической активностью, сенсбилизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных препаратов.

Комитеты по контролю за побочным действием лекарственных препаратов, созданные в США, Франции, Англии и в других странах, ежегодно регистрируют от 5 до 100 тысяч аллергических реакций на медикаменты, среди которых, свыше 1% - заканчивается летально (Хаитов Р.М. и др., 2000).

В России потребление лекарств удваивалось каждое десятилетие. Значительно возросла и номенклатура используемых медикаментов. Масштабное применение лекарственных средств повлекло за собой широкое распространение лекарственных осложнений, принимающих порой эпидемический характер. Установлено, что в среднем нежелательные побочные реакции, в том числе аллергические, возникают у 10-20% госпитализированных больных. Интересно, что в развивающихся странах этот показатель составляет 30-40%. Больные, поступающие в стационары в связи с возникшими медикаментозными осложнениями, составляют 2,5 — 2,8% от общего числа госпитализированных пациентов. Только в США вследствие развития побочных реакций лекарственных средств ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн. больных и от осложнений, связанных с применением только антибактериальных препаратов, в США погибают до 200 000 человек в год. Экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в США 76,6 млрд. долларов в год (образовательный семинар ВОЗ, 2000).

По данным ВОЗ, за 2001 год летальность от медикаментозной аллергии более чем в 5 раз превышала летальность от хирургических вмешательств, а распространенность ее составляет около 17% у лиц, которые часто или длительный период принимают лекарственные

препараты [2,3].

Этиология, патогенез, классификация

Лекарственная аллергия (ЛА) может развиваться на любой лекарственный препарат. Чаще всего в виде аллергенов выступают антибиотики, витамины, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики и анестетики, рентгеноконтрастные вещества, плазмозаменители, гормоны, вакцины и сыворотки, а также наполнители и стабилизаторы, используемые в изготовлении лекарственных средств .

К факторам, обуславливающим высокую вероятность развития лекарственной аллергии, относят:

- рост потребления лекарственных препаратов населением;
- широкое распространение самолечения вследствие доступности лекарств (возможности приобретения их без рецептов);
- недостаточность или запаздывание медицинской информации о побочных действиях лекарственных средств;
- полипрагмазия (одновременное назначение и применение большого количества лекарственных средств);
- загрязнение окружающей среды промышленными отходами;
- заболевания инфекционного, паразитарного, вирусного или другого характера;
- применение для лечения и откорма скота антибиотиков, витаминов и других препаратов, создающих возможность сенсibilизации населения за счет примесей, содержащихся в пищевых продуктах (мясо, молоко), полученных от этих животных.

Аллергическая реакция развивается после периода сенсibilизации либо активным веществом, либо «инертной» субстанцией (наполнителями, стабилизаторами), применяемой в технологии приготовления лекарств. Сенсibilизация может произойти при любом способе применения препарата: пероральном, парентеральном или местном.

Истинная аллергия к лекарствам развивается *только при повторном контакте с аллергеном.*

Аллергические реакции проходят три стадии развития:

I. Стадия иммунных реакций (иммунологическая)

- начинается с первого контакта организма с ЛП и заключается в образовании и накоплении в организме аллергических антител или сенсibilизированных лимфоцитов. При повторном попадании ЛП в организм происходит образование комплекса аллерген-антитело (или аллерген - сенсibilизированный лимфоцит), которые и обуславливают следующую стадию аллергической реакции.

II. Стадия биохимических реакций (патохимическая). В результате сложных биохимических процессов, запускаемых комплексами аллерген-антитело (или аллерген - сенсibilизированный лимфоцит), выделяются готовые и образуются новые биологически активные вещества (медиаторы аллергии). На данной стадии начинает происходить взаимодействие клеток - мишеней аллергии, несущих комплексы IgE, IgG или антител других классов со специфическим аллергеном.

III. Стадия клинических проявлений (патофизиологическая). Повышение в крови уровня медиаторов приводит к развитию ряда клинических симптомов (гиперемия кожи, зуд, кожные высыпания, чувство жара, головная боль, затруднение дыхания и др.) [1,4,6,12,22].

Широкое распространение получила классификация лекарственной аллергии (ЛА), основанная на патогенетическом принципе P.Gell и R.Coombs (1969). Согласно этой классификации, ЛА может протекать по любому из четырех типов иммунологических реакций. Часто у больных ЛА наблюдается сочетание нескольких типов лекарственных аллергических реакций, один из которых превалирует. Это может быть объяснимо общим механизмом инициации В-клетками синтеза IgE- и IgG-антител. В 1998 г. Snow R.E. с соавторами опубликовали результаты исследований, убедительно показывающие, что у больных с ЛА индивидуальные В-лимфоциты, продуцирующие специфические антитела, способны избирательно интенсифицировать синтез как IgE, так и IgG4. Тяжесть протекания аллергического заболевания зависит от уровня существующего между ними

баланса [26].

В патогенезе аллергических болезней могут участвовать аллергические реакции разных типов. По современной классификации выделяют 4 типа аллергических реакций:

- › **I тип** (анафилактический, реакиновый, немедленный) связан с формированием антителреагинов, ассоциирующихся с наличием IgE. Взаимодействие аллергена и реагина на поверхности клеток, преимущественно тучных, приводит к выбросу из них биологически активных веществ: гистамина, медленно действующей субстанции анафилаксии и др. Воздействие этих веществ на ткани и органы определяет клиническую картину аллергического заболевания.
- › **II тип** (цитотоксический, цитолитический) протекает с участием IgG и IgM, которые связываются с клеточными мембранами. Последующее взаимодействие антитела с аллергеном приводит к разрушению клеток. Этот тип реакции характерен для иммунных форм заболеваний крови.
- › **III тип** аллергической реакции (иммунокомплексный, полузамедленный), как и первые два, является гуморальным и связан, главным образом, с формированием преципитирующих антител, относящихся к IgG. В процессе реакции формируются иммунные комплексы, повреждающие сосуды.
- › **IV тип** аллергической реакции (клеточный, замедленный) связан с образованием сенсibilизированных лимфоцитов, избирательно и специфично повреждающих ткани, подобно антителам. Этот тип реакции более свойствен инфекционной аллергии. Клиническим проявлением данного типа ЛА являются контактные дерматиты.

Клиника

Наиболее частыми проявлениями ЛА являются кожные реакции: крапивница, контактный дерматит, фиксированная эритема, экзема и экземоподобные поражения, акнеформные

высыпания, лихеноидная сыпь и др., а также поражения слизистых оболочек полости рта, языка, губ (стоматиты, гингивиты, глосситы, хейлиты и др.) и желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастроэнтерит). Нередки случаи развития наиболее опасных клинических форм, таких как анафилактический шок, многоформная эритема и синдром Стивенса-Джонсона, буллезный эпидермолиз, включая эпидермальный некролиз - синдром Лайелла.

Поражения кровяной системы при ЛА проявляются в виде аллергической лейкопении и агранулоцитоза, реже - тромбоцитопенией и анемией. Наиболее тяжелой формой этих патологических состояний является панцитопения.

Аллергические реакции на медикаменты, кроме того, могут проявляться в виде миокардитов, гепатитов, нефропатии, пневмонитов, сывороточной болезни, системных васкулитов, узелкового периартериита и системной красной волчанки (СКВ). ЛП могут вызывать аутоиммунные реакции. В литературе приводятся примеры Кумбс - положительных гемолитических анемий, вызванных метилдофа и мефенаминовой кислотой, СКВ-подобные проявления после применения новокаинамида и апрессина [9,12].

Ряд антибактериальных препаратов, НПВС и др. могут вызывать развитие лекарственной лихорадки.

Диагностика

Диагностика ЛА является сложной клинической проблемой. Спектр доступных для клинических лабораторий тестов «in vitro» весьма ограничен. Считают, что при характерном аллергологическом анамнезе и типичной клинической картине установить диагноз лекарственной аллергии нетрудно. Однако в повседневной практике постановка диагноза усложняется тем, что аллергические, токсические и псевдоаллергические реакции, а также некоторые инфекционные заболевания имеют сходные клинические проявления. Не меньше трудностей возникает при поздних проявлениях ЛА, когда трудно проследить связь между приемом лекарственных средств и возникновением симптомов заболевания.

Институтом иммунологии и клинической аллергологии (ИАКИ, г. Москва) была предложена комплексная поэтапная

диагностика ЛА, которую реально можно внедрить в учреждениях здравоохранения [13,15].

Диагностика лекарственной аллергии осуществляется с учетом:

1. Анамнеза:

- наследственный (медико-генетический) анамнез;
- связь между факторами окружающей среды и развитием заболевания;
- «эффект элиминации» - при аллергии на домашнюю пыль улучшается состояние при выезде из дома;
- «эффект понедельника» - ухудшение состояния на работе после выходных дней (при аллергии на производстве);
- связь с простудными заболеваниями - у больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой;
- сезонность - при полинозах;
- аллергологический анамнез с акцентом на сенсibilизацию к лекарственным препаратам, а также возможную скрытую сенсibilизацию через пищевые продукты из животных, в корм которым были включены пищевые добавки;
- оценка регулярно используемых пациентом лекарственных препаратов (психотропные, противовоспалительные, адреномиметики, др.);
- наличие в анамнезе аллергических реакций на ЛП и скорость их развития после приема препаратов (быстрые/замедленные);
- развитие аллергических реакций на фоне применения наружных средств (лечебных мазей, кремов и других форм), которые могут быть обусловлены как лекарствами, входящими в их состав, так и мазевой основой или консервантами, красителями;
- переносимость прививок и лечебных сывороток, препаратов крови;
- изменение аллергических проявлений с течением времени (локальные проявления или трансформация в полисистемную

реакцию).

2. Клинических проявлений заболевания.

3. Аллергологического обследования (in vivo, in vitro).

В соответствии с международными требованиями (семинар ВОЗ «Контроль безопасности лекарств», Москва, 2000 г.) для правильного представления о вероятной связи лекарственного препарата с возникновением у конкретного больного ЛА предложено около 25 тестов, основанных на разработанной еще в 70-х годах шкале Наранхо. Шкала Наранхо предусматривает следующие степени достоверности причинно-следственной связи: ***определенно, вероятно, возможно, сомнительно*** (Приложение 1).

Анализ аллергологического анамнеза, клиники и перечисленных выше диагностических критериев позволяют установить лишь предварительный клинический диагноз ЛА. Окончательная же ее диагностика проводится с учетом результатов специфических аллергологических исследований.

Специфические методы исследования лекарственной аллергии

Специфическая диагностика ЛА представляет собой комплекс методов, направленных на выявление лекарства-аллергена (или группы аллергенов), вызывающих заболевание у данного больного [3,7,9,13,15]. На сегодняшний день большинство иммунологических исследований трудоемки, дороги и недоступны для лечебно-диагностических учреждений. Поэтому для этих целей часто используют *вместо* специфических иммунологических или биофизических тестов «in vitro» провокационные тесты «in vivo».

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ «IN VIVO»-

проведение аллергологического исследования с непосредственным участием пациента.

1. ***Кожные пробы*** - введение через кожу аллергена и оценка величины и характера развившегося при этом отёка или воспалительной реакции.

- а) **накожные (аппликационные) пробы;**
- б) **скарификационные кожные пробы;**
- в) **внутрикожные пробы.**

2. **Провокационные тесты (ПТ)** - способ этиологической диагностики аллергических реакций, основанный на воспроизведении этой реакции введением аллергена в шоковый орган. По виду того органа, поражение которого является ведущим в картине заболевания, выделяют следующие виды ПТ:

- > конъюнктивальный ПТ;
- > назальный ПТ;
- > ингаляционный ПТ;
- > лейкоцитопенический ПТ;
- > холодовой ПТ;
- > тепловой ПТ.

Кожные пробы и провокационные тесты проводятся только в период ремиссии!

3. **Элиминационные тесты** - способ, основанный на исчезновении или ослаблении аллергической реакции после прекращения контакта больного с аллергеном.

Диагностическая ценность перечисленных методов до сих пор остается дискуссионной [7,12,13,17]. Даже те, кто ориентируется на их постановку, признают их опасность, связанную с риском развития состояний, угрожающих жизни больных, и малой информативностью из-за формирования ложноположительных и ложноотрицательных реакций.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ «IN VITRO» -

проведение аллергологического исследования с помощью специфических пробирочных проб, без участия пациента,

4. Иммунологические тесты:

- выявление свободных антител в сыворотке крови и секретах;
- обнаружение антител, связанных с лейкоцитами (базофилами, нейтрофилами, тромбоцитами и др.);
- выявление Т- и В-лимфоцитов, sensibilizirovannykh к аллергену.

Определение антител в сыворотке крови больных. В

сыворотке пациентов с лекарственной аллергией обнаруживаются антитела различных классов, причем титр их зависит от периода лекарственной аллергии. В основном это антитела классов IgE, IgG и IgM.

Наибольшее количество свободных антител в крови больного появляется через несколько (7-14) дней после контакта с аллергеном. В острый период реакции титр их обычно снижен, а при затихании обострения повышается. Большую роль в аллергодиагностике играют антитела класса IgE, выявляемые в высоком титре. Аллергические реакции, в механизме развития которых задействован IgE, получили название «истинных» или IgE-опосредованных.

Обнаружение антител класса IgG в невысоких титрах может встречаться к лекарствам даже у здоровых лиц, ранее лечившихся этими препаратами. Однако нарастание уровня IgG антител к препарату в процессе лечения указывает на возрастающую сенсибилизацию и требует его отмены [17].

Определение антител, связанных с клетками крови. Прямой тест основан на дегрануляции базофилов и нейтрофилов больных аллергией, сенсибилизированных антителами класса IgE (базофилы) и класса IgG (нейтрофилы) под влиянием специфического аллергена. По существу метод является провокационным тестом с клетками больного.

Выявление T-лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену. T-лимфоцитарная сенсибилизация представляет собой реакцию подавления адгезии лейкоцитов лекарственными аллергенами.

Из объективных дифференциально-диагностических критериев рекомендовано полагаться лишь на результаты пробирочных специфических иммунологических тестов, которые при псевдоаллергических реакциях на лекарственные препараты, как правило, отрицательны.

Проведение диагностики лекарственной аллергии «in vitro» является безопасным, потому что:

- для исследования используется только кровь пациента, а не сам пациент;***
- возможно проведение исследования в период обострения, тогда как исследование «in vivo» может привести к развитию тяжелых осложнений вплоть до анафилактического шока;***

• допустимо обследование детей в раннем возрасте (до 3 лет) тогда как тесты «in vivo» часто дают ложноположительные результаты из-за анатомо-физиологических особенностей кожи ребенка в раннем возрасте.

В настоящее время возможно проведение безопасной и комплексной диагностики всех типов аллергических реакций у больных лекарственной аллергией с использованием современных тест-систем.

Так, протокол полного комплекса методов, обеспечивающих диагностику всех видов гиперчувствительности, рекомендованный Институтом Аллергологии и Клинической Иммунологии (ИАКИ, г. Москва), включает:

1. Прямое определение антител класса E (метод ИФА)
2. Определение IgE антител на клетках-базофилах, ответственных за немедленные аллергические реакции.
3. Определение IgG антител, участвующих в иммунокомплексных реакциях (особенно при лекарственной аллергии и аутоаллергии).
4. Определение IgG антител, реагирующих с нейтрофилами и участвующих в реакциях антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.
5. Определение Т-лимфоцитарной сенсибилизации (активация Т-лимфоцитов по CD25-рецепторам к интерлейкину-2) - реакция замедленной гиперчувствительности, имеющая место при контактных дерматитах и др. формах аллергии.

6. Реакция агрегации тромбоцитов в ответ на аллерген.

Общими показаниями для проведения лабораторных методов выявления лекарственной аллергии являются:

- предположение о наличии лекарственной аллергии у больного;
- отягощенный аллергоанамнез (пищевая, пыльцевая аллергия и др.);
- наличие профессиональной аллергии (для постановки диагноза и трудоустройства);
- подозрения на висцеральные формы лекарственной

аллергии;

- исключение псевдоаллергических реакций при введении медикаментов (больным с предрасположенностью к ним);

Для диагностики реакций 1 типа наиболее достоверным считается исследование уровня общего IgE и **специфических иммуноглобулинов Е** к медикаментам, которые могут свидетельствовать об угрозе или наличии аллергических реакций немедленного типа (иммуноферментный анализ).

Для диагностики реакций цитотоксического типа (2 тип) на сегодняшний день предлагается исследовать уровень специфических IgM и IgG-антител (иммуноферментный анализ) и специфических молекул средней массы.

Диагностика реакций 3 типа (иммунокомплексных) опирается на определение уровня специфических циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), состоящих из лекарств-аллергенов и иммуноглобулинов. Предлагаемый метод основан на использовании модифицированного нефелометрического способа по Уанье. Показательным является и иммуноферментное определение специфических IgG и IgM.

Диагностика реакций 4 типа (замедленных) включает определение сенсibilизированных лимфоцитов в присутствии лекарственных аллергенов («нагрузочные» тесты с Т-лимфоцитами).

В настоящее время на рынке имеется большой выбор тест-систем различного производства для определения аллергенспецифических и общего IgE, IgG количественным или полуколичественным методом на основе ИФА или хемилюминесцентного MAST-теста.

В лаборатории клинической фармакологии «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя проводится комплексное исследование пациентов с лекарственной аллергией с выявлением и диагностикой всех типов аллергических реакций:

1. Диагностика реагинового (немедленного) типа реакции:

- определение общего IgE и специфических IgE- антител к широкому спектру лекарств-аллергенов в ИФА (тест-система IgE-

АТ-ИФА лекарственная, «Иммунотэкс», Ставрополь);

2. Диагностика иммунокомплексного, цитотоксического и клеточно-опосредованного типов реакции:

- определение специфических IgG-антител (тест-система IgG-АТ-ИФА лекарственная, «Иммунотэкс», Ставрополь);

- определение уровня специфических иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови (набор реагентов «Иммунотэкс», Ставрополь);

- Т-лимфоцитарная сенсibilизация (РПАЛ - реакция подавления адгезии лейкоцитов аллергенами) (набор реагентов «Иммунотэкс», Ставрополь).

Ниже представлен образец результатов обследования на лекарственную аллергию по основным параметрам. У данного пациента диагностика проводилась к разным лекарственным препаратам.

Результаты обследования на лекарственную аллергию

ФИО К-в Н.П.

Направлен ЛПУ

Уровень общего IgE 540 КЕ/л

	IgE-АТ	IgG-АТ	ЦИК	МСМ	РПАЛ
лидокаин	-	-	-	-	-
кеторол	-	+/-	++	-	+/-
аспирин	-	-	-	-	-
ампициллин	++	+/-	-	-	+/-

Заключение: сенсibilизация к кеторолу по иммунокомплексному типу и к ампициллину по реактивному типу. К другим веществам данными методами сенсibilизации не выявлено.

Врач-лаборант _____ Дата _____

Таким образом, диагностика ЛА основывается на анамнезе, клинических данных, результатах лабораторного обследования, а при необходимости - провокационных тестах на больном. Комплекс лабораторных тестов, включающий выявление IgE и IgG-антител в

крови, антител, связанных с лейкоцитами (базофилами и нейтрофилами) и Т- и В-клеточной сенсibilизации, позволяет достоверно определить наличие ЛА у больного.

При оценке результатов исследования по выявлению лекарственной аллергии необходимо учитывать возможные варианты перекрестной непереносимости лекарственных средств (Приложение 2).

Шкала Наранхо

Для балльной оценки по этой шкале ответы на 10 предлагаемых вопросов ранжируются следующим образом:

1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?

Да -1, нет - 0, не знаю - 0.

2. Возникла ли реакция после введения подозреваемого лекарства?

Да - 2, нет -1, не знаю - 0.

3. Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарства или после введения специфического антагониста?

Да -1, нет - 0, не знаю - 0.

4. Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата?

Да - 2, нет- (-) 1, не знаю - 0.

5. Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?

Да - (-)1, нет - 0, не знаю - 0.

6. Возобновилась ли реакция при приеме плацебо?

Да - (-)1, нет -1, не знаю - 0.

7. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?

Да -1, нет - 0, не знаю - 0.

8. Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?

Да -1, нет -1, не знаю - 0.

9. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах?

Да -1, нет - 0, не знаю - 0.

10. Была ли побочная реакция подтверждена объективно?

Да -1, нет - 0, не знаю - 0.

При общей сумме баллов <9> можно говорить об определенной связи, <5-8> - вероятной, <1-4> - возможной, <0> - сомнительной (3).

Лекарственные вещества, вызывающие перекрестные аллергические реакции

Препарат	Препараты, дающие перекрестные реакции
Пенициллин	Все природные, синтетические, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы
Левомецетин	Синтомицин, левомеколь, олазол, левовинизоль
Стрептомицин	Гентамицин, мономицин, неомицин, канамицин, гарамицин, гаразон, софрадекс, банеоцин, полижинакс, флуцинар N
Тетрациклин	Доксициклин, рондомицин, вибрамицин, олететрин, оксикиклозол и др. тетрациклины
Эритромицин	Азитромицин, мидекамицин, рокситромицин, олететрин, кларитромицин и др. макролиды
Нитроксолин	Хинолоны (налиндиксовая кислота, пипемидиевая кислота), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, и др.)
Клотримазол	Леворин, низорал, флюконазол, метронидазол
Метронидазол	Трихопол, тинидазол, клотримазол, миконазол, низорал, нафтифин
Аспирин	Парацетамол, анальгин, бутадион, индометацин, пироксикам, ибупрофен
Сульфаниламиды	<ol style="list-style-type: none"> 1. Противомикробные сульфаниламиды: сульфадиметоксин, бисептол, сульфатиазол (норсульфазол), салазосульфацилпиримидин (сульфасалазин), сульфазидол (этазол), сульфацилнатрий (сульфацил натрий) 2. Диуретики: индапамид (арифон, лескоприд, лорвас), клопамид (бринальдикс), ксипамид (аквафор), гипотиазид, фуросемид, триампур, торасемид (унат), диакарб 3. Производные сульфонмочевины (сахаропонижающие препараты): глипизид (глибенез), гликлазид (диабетон), глибенкламид (манинил), глимепирид (амарил), гликвидон (глюренорм), гликон, грибомет

	4. Другие препараты: новокаинамид, новокаин, анестезин, сульфакарбамид (уросульфан), соталол (соталекс), альма-гель А, солутан, кристепин
Пипольфен	<ul style="list-style-type: none"> □ Нейролептики: аминазин, терален, сонапакс □ Коронарорасширяющие препараты: нонахлозин □ Антиаритмические средства: этмозин, этацизин □ Азокрасители: метиленовый синий, толуидиновый синий □ Антидепрессанты: фторацизин
Барбитал	Теофедрин, пенталгин, корвалол, беллатаминал, пульснорма, пирантел, валокордин, валеокармид, валосердин, валеодикрамен, седалгин - Н, солпадеин
Йод	<ul style="list-style-type: none"> □ Йод и неорганические йодиды (калия или натрия йодид, спиртовой раствор йода, раствор Люголя) □ Йодосодержащие рентгеноконтрастные средства для внутрисосудистого введения: билюскопин минор, билиграфин форте, билигнос, гексабрикс, йогексол, йодамид, йопромид, (ультравист), липиодол ультрафлюид, телебрикс, тразограф, триомбрас, урографин, хромолимфотраст, этиотраст (миодил) □ Средства, применяемые при заболеваниях щитовидной железы: антиструмин, дийодтирозин, микройод, тиреоидин, тиреокOMB (содержит тироксин, трийодтиронин, калия йодид), тиреотом (содержит тироксин, трийодтиронин), L-тироксин (левотироксин, тироксин), трийодтиронин (лиотиронин) □ Антисептические средства: йодоформ, йодинол, йодонат, йодовидон □ Йод входит также в состав следующих препаратов: альвогил (содержит йодоформ), амиодарон (кордарон, седакорон), дермозолон (мазь), идоксуридин (керещид, офтаниду), инадрокс (прилагаемый растворитель содержит натрия йодид), комплан (препарат для парентерального питания), локакортен-виоформ, солутан, фарматовит, хиниофон, энтеросевид
Эуфиллин	Супрастин, аминофиллин, этамбутол, пентоксифиллин, прометазин
Витамин В ₁	Кокарбоксилаза, бенфотиамин, фосфотиамин, комплексные витаминные препараты (ревит и др.)
Резерпин	Адельфан, раунатин, кристепин, раувазан
Димедрол	Тавегил, пипольфен, аминазин

Новокаин	Геморид, геронтикс, гериоптил, солутан, геровитал НЗ, сульфакамфокаин
Анестезин	Диафиллин, меновазин, павестезин, спедиан, фастин, альмагель А, ампровизоль, анестезол, белластезин, гепариновая мазь, гибитан.
Лидокаин	Ауробин, прокто-гливенол, лидокатон, фенилбутазон для инъекций, ридол, фалиминт
Мепивакаин (скандонест)	Эстрадурин
Питуитрин	Окситоцин
Производные нитрофуранов	Фурацилин, фастин, фулевид, лифузоль, клефурин, фуразолидон, фурагин
Антигель- минтные (пиперазин)	Блокаторы кальциевых каналов, в частности, циннаризин

Приложение 3

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА МЕДИКАМЕНТЫ**
(Скепьян Н.А., Барановская Т.В., 2001 г.)

ПРИЗНАКИ	АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ	НЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ
Аллергологический анамнез	Отягощен	Не отягощен
Механизм	Иммунный	Не иммунный
Количество «виновных» препаратов	Одна или несколько химических групп	Множество разных по химическому строению и метаболизму препаратов
Дозовая зависимость	Нет	Есть
Реакция на первый прием препарата	Нет	Может быть
Реакция на повторный прием препарата	Да	Не обязательна
Реакция на прием плацебо	Нет	Может быть
Клиника	Характерна для аллергических реакций	Часто не характерная для аллергических проявлений
Иммунологические тесты с аллергенами	Положительные	Отрицательные
Эозинофилия периферическая крови	Да	Нет
Артериальное давление на высоте реакции	Снижено	Чаще нормальное или повышено

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА МЕДИКАМЕНТЫ

(Скепьян Н.А., Барановская Т.В., 2001 г.)

Тип	Аллерген	Характеристики	С*	Ig	Медиаторы	Клиника
I	Белковые препараты, пенициллин	Аллерген взаимодействует с IgE на поверхности мембраны тучной клетки, что приводит к выбросу медиаторов	-	IgE	Гистамин, лейкотриены, простогландины, фактор активации тромбоцитов, хемотаксические факторы	Аллергический ринит и конъюнктивит, бронхоспазм, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок
II	Пенициллин, метилдофа, фуросемид, препараты крови	Аллерген на поверхности клеток (периферической крови, эпителия) взаимодействует с сывороточными иммуноглобулинами, активируется система комплемента, происходит цитолиз	+	IgG, IgM	Лизосомальные ферменты, анафилоксины, хемотаксические факторы, анафилоксины	Синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, цитопении
III	Пенициллин, сыворотки, вакцины, фуросемид, сульфаниламиды, барбитураты, препараты золота	Повышенно содержание иммунных комплексов с аллергеном. Комплексы активируют систему комплемента, что приводит к повреждению сосудистой стенки и образованию периваскулярных клеточных инфильтратов (васкулиты)	+	IgG, IgM	Лизосомальные ферменты, анафилоксины, хемотаксические факторы, анафилоксины	Сывороточная болезнь, васкулиты, нефриты, альвеолит, реакция Артюса-Сахарова
IV	Антибиотики, анестетики, сульфаниламиды, антигистаминные препараты, фенотиазины	Сенсибилизированные лимфоциты продуцируют интерлейкины, вызывающие клеточную инфильтрацию и повреждение тканей и выброс воспалительными клетками медиаторов	-	-	Интерлейкины, хемотаксические факторы, лизосомальные ферменты	Контактный дерматит, эозинофильные инфильтраты, гранулемы внутренних органов, реакция на туберкулин

С* - комплемент

**ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА, КОТОРЫЕ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ
АНАФИЛАКТИЧЕСКУЮ И АНАФИЛАКТОИДНУЮ
РЕАКЦИЮ, И ИХ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

(Кошкин И.В., 2004 г.)

Механизм	Препараты
Ig-E-опосредованный	Антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины, альбумин, адьюванты к лекарственным веществам (парабены, сульфиты), латекс и изделия из него (в т. ч. хирургические перчатки), бензодиазепины, сукцинилхолин, химопапаин
Активация системы комплемента	Рентгеноконтрастные вещества, декстраны, сосудистые протезы, протамин, перфторкарбон, пропанидид, альтезин, нейлоновые компоненты мембран оксигенаторов, целлофановые компоненты диализаторов
Гистаминолибераторный эффект	Декстраны, рентгеноконтрастные вещества, альбумин, маннитол и другие гипертонические вещества, морфий, меперидин, полимиксин В, тиопентал-натрия, протамин, тубокурарин, метокурин, атракурий, НПВС, пенициллин, антигистаминные средства, прострландины
Иные механизмы	Протеиновые фракции плазмы, нестероидные противовоспалительные средства

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / под ред. Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергера. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 733 с.
2. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия. Часть II / Лабораторная диагностика. Аллергология. - 2000. - № 4. - С. 40-50.
3. Горячкина Л. А., Барышникова Г.А., Тихомирова СВ. и др. Лекарственная аллергия и перекрестные аллергенные свойства препаратов. Справочник. - М.: Медицина, 1998. - 74 с.
4. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М.: Медицина, 1998. - 251 с.
5. Гуцин И.С. Индукция и регуляция синтеза IgE /Сб. трудов, соврем, проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии; - М., 1998.-С.81 -103.
6. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. А.В. Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002.-651с.
7. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г.Лолора- младшего и др. - Практика, 2000. - 680 с.
8. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. А.В. Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. - 651 с.
9. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия. - Киев: «Здоровье», 1989. - 94 с.
10. Кошкин И.В.: Лекарственный анафилактический шок: диагностика, лечение, профилактика. Изд. 3-е переработанное, дополненное и исправленное. - Набережные Челны: НЧМК, 2004. - 62 с.
11. Латышева Т.В., Тактика иммунокоррекции в интенсивной терапии аллергических и иммунопатологических состояний. Дисс. докт; мед, наук. - М., -1996.
12. Латышева Т.В., Прокопенко ВД, Ильина Н.И., Полуэктов С.НЛ, Полипрагмазия как основная причина острых лекарственных осложнений //4 Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Тез. докл./ Москва, -1997. - С 71.
13. Лопатин-Бремзен А.С. Лекарственный шок. - Москва,

2001.- 201с.

Аллергия и иммунопатология. Под ред. Т.В. Порядина. - М., 1999/-С. 152-166.

14. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы.. Под ред. Хаитова Р.М. - Москва, 2001. - 118 с.

15. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. - Кольцово, 2004. - 35с.

16. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. - Москва, 2001. - С.312.

17. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. - Мн. - 2000. - 286 с.

18. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. - Изд-во: МЕД-пресс-информ. - М., 2002. - 423 с.

19. De Swarte R.D., Drug allergy. In: Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A., Zeiss C.R. Allergic Diseases Diagnosis and Management, 4th ed. Philadelphia, Pa JB Lippincott. -1993.- p. 396 -551.

Goodman, Gilman's. The pharmacological Basis of Therapeutics, Eight Edition. - vol.1. - 2002. - 1236 p.

20. Soborg M., Bendixen G Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity. - Acta Med. Scand. - 1967. - № 181. - p. 247- 256.

21. Gueant J.L., Ainione Gastin I., Namour F. et al. Diagnosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics //Clin. Exp. Allergy. -1998. - Sep. - 28 Suppl 4. - p. 65-70.

22. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. Allergic diseases. Diagnosis and management. Lippincott - Raven. -1997. - 634 p.