

# Лекарственная непереносимость. Настоящее и будущее.

Ковзель Е.Ф.

«Республиканский диагностический центр»

Алматы  
2015 год

# Проблема лекарственной непереносимости



Различные неблагоприятные реакции на лекарственные препараты становятся все большей проблемой пациентов и лечащих врачей, что во многом связано с доступностью лекарственных средств их разнообразием и количеством некачественных препаратов.

# Механизмы побочных действий ЛС

- Механизмы побочных действий лекарств могут быть разнообразны и в общем виде представлены следующим образом:
- ***I. Токсические реакции***
- Передозировка.
- Токсические реакции от терапевтических доз, связанные с замедлением метаболизма лекарств.
- Токсические реакции в связи с функциональной недостаточностью печени, почек.
- Отдаленные токсические эффекты (тератогенность, канцерогенность).
- ***II. Суперинфекции и дисбактериозы.***
- ***III. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарства (реакция Яриша–Герсгеймера и др.)***
- ***IV. Реакции, обусловленные особой чувствительностью субпопуляции***
- Необычные реакции, отличные от фармакологических, обусловленные, вероятно, энзимопатиями, и псевдоаллергические реакции.
- Аллергические реакции.
- ***V. Психогенные реакции***

# Лекарственная аллергия

В основе лекарственной аллергии лежат специфические иммунологические механизмы, определяющие повышенную чувствительность к препарату.

Чаще всего лекарственная аллергия встречается после предварительной сенсibilизации.

Таким образом, аллергические реакции обычно не встречаются при первом применении медикамента, но могут возникать при длительном его приеме.

У некоторых индивидуумов может развиваться аллергия на все лекарственные средства того же самого или подобного класса, т.е., так называемая, перекрестная чувствительность на общие антигенные детерминанты.

# Проблемы

- 1. Дифференциально-диагностические задачи между лекарственной аллергией и другими видами побочного действия лекарств.
- 2. Связь с определенным препаратом-аллергеном.
- 3. Вид и механизм аллергии.
- 4. Разграничение между аллергическими и псевдоаллергическими реакциями.

## POSITION PAPER

**International Consensus on drug allergy**

P. Demoly<sup>1</sup>, N. F. Adkinson<sup>2</sup>, K. Brockow<sup>3</sup>, M. Castells<sup>4</sup>, A. M. Chiriac<sup>1</sup>, P. A. Greenberger<sup>5</sup>, D. A. Khan<sup>6</sup>, D. M. Lang<sup>7</sup>, H.-S. Park<sup>8</sup>, W. Pichler<sup>9</sup>, M. Sanchez-Borges<sup>10</sup>, T. Shiohara<sup>11</sup> & B. Y.-H. Thong<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, France and Sorbonne Universités, Paris, France; <sup>2</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, The Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, The Hopkins Bayview Medical Campus, Baltimore, MD, USA; <sup>3</sup>Department of Dermatology and Allergology Biederstein, Technische Universität München, Munich, Germany; <sup>4</sup>Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; <sup>5</sup>Division of Allergy-Immunology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; <sup>6</sup>Division of Allergy & Immunology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; <sup>7</sup>Department of Allergy/Immunology, Respiratory Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA; <sup>8</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea; <sup>9</sup>Division of Allergology, Department of Rheumatology and Allergology/Clinical Immunology, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>10</sup>Allergy and Clinical Immunology Department, Centro Medico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; <sup>11</sup>Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>12</sup>Department of Rheumatology, Allergy and Immunology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

**To cite this article:** Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; **69**: 420–437.

# Определение реакций лекарственной гиперчувствительности

- 1 Лекарственные реакции гиперчувствительности это неблагоприятные последствия на введение препарата, которые клинически напоминают аллергическую реакцию.
- 2 Лекарственная аллергия это лекарственная гиперчувствительность, для которой определен иммунологический механизм (или аллерген-специфических антител или Т-клеток).
- 3 Для общего понимания, когда подозревается аллергическая реакция на препарат предпочтительным термином является гиперчувствительность.

# Классификация реакций лекарственной гиперчувствительности

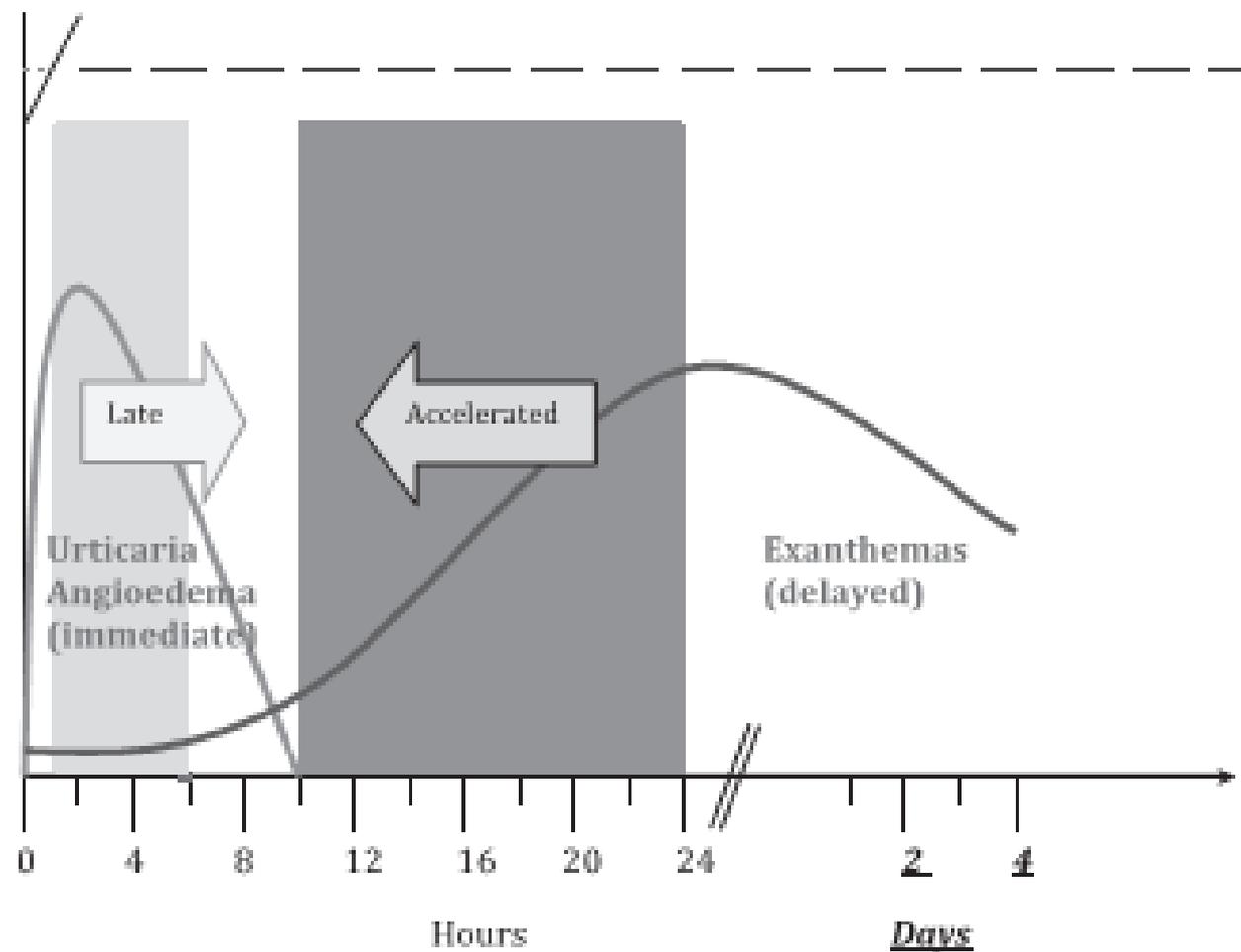
- Лекарственные реакции гиперчувствительности (ЛРГ) неоднородны.
- **Клинически ЛРГ** могут быть классифицированы как:
- **Немедленные ЛРГ** (крапивница, отек Квинке, ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, желудочно-кишечные симптомы [Тошнота, рвота, диарея, боль в животе], анафилаксии, анафилактический шок);  
они, как правило, происходят в течение 1- 6 ч после последнего введения препарата.
- **Не немедленные ЛРГ** (замедленная крапивница, пятнисто-папулезные высыпания, фиксированные дерматиты, васкулит, токсический эпидермальный некролиз, и синдром Стивенса-Джонсона, лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый экзантематозный пустулез; внутренние органы могут быть затронуты в реакцию либо в одиночку или с кожными симптомами (DRESS, васкулит) и включают в себя гепатит, почечную недостаточность, пневмонию, анемию, нейтропению, тромбоцитопению);  
они могут возникнуть в любое время, от 1 ч и позднее от первоначального введения препарата.
- **По механизму ЛРГ** может быть определен как аллергический и неаллергический.
-

# Патогенез

- В основе патогенеза лекарственной аллергии могут лежать все 4 типа иммунологического повреждения по Gell-Coombs.
- Практически любое лекарство может вызвать один из 4-х типов реакций или несколько из них.

Immediate  
( $<1\text{h}$ )

Non-immediate  
( $> 1\text{h}$ )

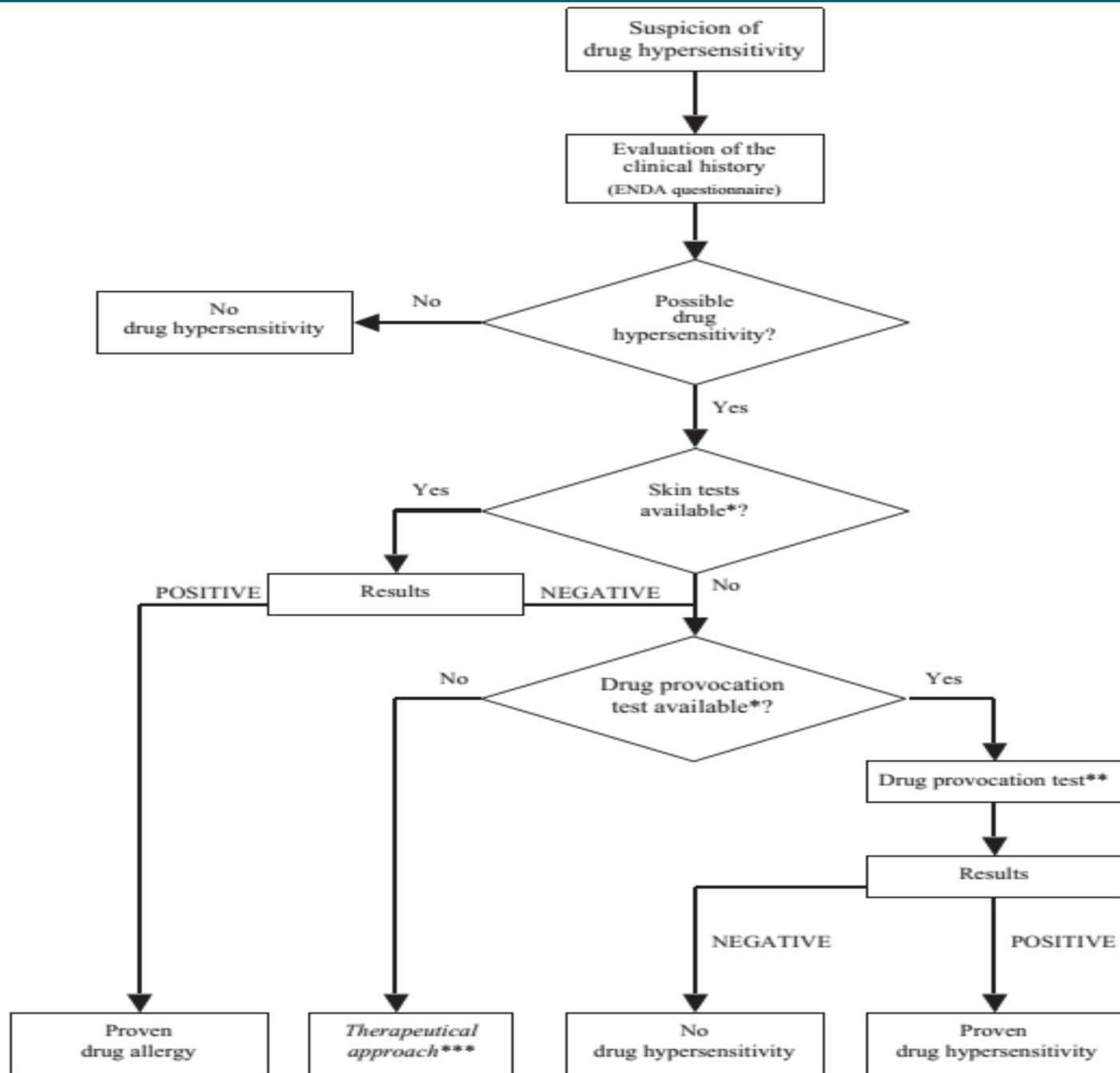


**Table 2** Classification of drug allergies (adapted from (33))

Type	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
I	IgE	Mast cell and basophil degranulation	Anaphylactic shock Angioedema Urticaria Bronchospasm	Within 1 to 6 h after the last intake of the drug
II	IgG and complement	IgG and complement-dependent cytotoxicity	Cytopenia	5–15 days after the start of the eliciting drug
III	IgM or IgG and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness Urticaria Vasculitis	7–8 days for serum sickness/urticaria 7–21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Monocytic inflammation	Eczema	1–21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2–6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	Maculopapular exanthema, SJS/TEN, pustular exanthema	1–2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4–28 days after the start of the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1–2 days after the start of the eliciting drug (but could be longer)

# Диагностика лекарственной непереносимости

- Основа диагноза: клиническая информация
- Тест для оценки – использование стандартов.
- ① Понимание метаболизма препарата и его влияния на иммунную систему
- ② Применить диагностический метод в зависимости от патогенеза воздействия.



## POSITION PAPER

# Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Bilo<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooi<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbech<sup>2</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schnyder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>10</sup>, M. Torres<sup>8</sup>, A. Trautmann<sup>19</sup>, I. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

<sup>1</sup>Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Division Environmental Dermatology and Allergology Helmholtz Zentrum München/TUM, Technical University Munich, Munich, Germany; <sup>2</sup>Allergy Clinic, Copenhagen University Hospital, Gentofte, Denmark; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>4</sup>University Children's Hospital, Medical Faculty University of Belgrade, Belgrade, Serbia; <sup>5</sup>Dermatology Department and EA 72-98 INGRES, Brabois Hospital, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre les Nancy, France; <sup>6</sup>Department of Immunology, Allergy and Respiratory Diseases, Allergy Unit, University Hospital Ospedali Riuniti, Ancona, Italy; <sup>7</sup>Dermatologische Universitätsklinik Kantonsspital, Basel, Switzerland; <sup>8</sup>Allergy Service, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain; <sup>9</sup>Allergy Unit, Verona University Hospital, Verona, Italy; <sup>10</sup>Allergy and Clinical Immunology Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy; <sup>11</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Medical University, H. S. Joao, Porto, Portugal; <sup>12</sup>Allergy Department, University Hospital of Montpellier and INSERM U657, Montpellier, France; <sup>13</sup>Department of Immunology, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; <sup>14</sup>Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>15</sup>Department of Allergy, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; <sup>16</sup>Allergology and Oncology Service, Civil Hospital of Asola, Mantova; <sup>17</sup>Allergy Unit, C. I. Columbus, Rome and IRCCS Oasi Maria S. S., Troina, Italy; <sup>18</sup>Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, Bern, Switzerland; <sup>19</sup>Department of Dermatology and Allergology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; <sup>20</sup>Department of ENT and Pediatrics, AMC, Amsterdam, The Netherlands

**To cite this article:** Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; **68**: 702–712.

**Table 2** Nonirritating test concentrations for perioperative drugs

DRUG	SPT		IDT		
	Undiluted concentration (mg/ml)	Dilution	Maximum concentration (mg/ml)	Dilution	Maximum concentration (mg/ml)
Thiopental	25	Undiluted	25	1/10	2.5
Propofol	10	Undiluted	10	1/10	1
Ketamine	10	Undiluted	10	1/10	1
Etomidate	2	Undiluted	2	1/10	0.2
Midazolam	5	Undiluted	5	1/10	0.5
Fentanyl	0.05	Undiluted	0.05	1/10	0.005
Alfentanil	0.5	Undiluted	0.5	1/10	0.05
Sufentanil	0.005	Undiluted	0.005	1/10	0.0005
Remifentanil	0.05	Undiluted	0.05	1/10	0.005
Morphine	10	1/10	1	1/1000	0.01
Atracurium	10	1/10	1	1/1000	0.01
Cis-atracurium	2	Undiluted	2	1/100	0.02
Mivacurium*	2	1/10	0.2	1/1000	0.002
Rocuronium	10	Undiluted	10	1/200	0.05
Vecuronium†	4	Undiluted	4	1/10	0.4
Pancuronium†	2	Undiluted	2	1/10	0.2
Suxamethonium*	50	1/5	10	1/500	0.1

IDT, intradermal test; SPT, skin prick test.

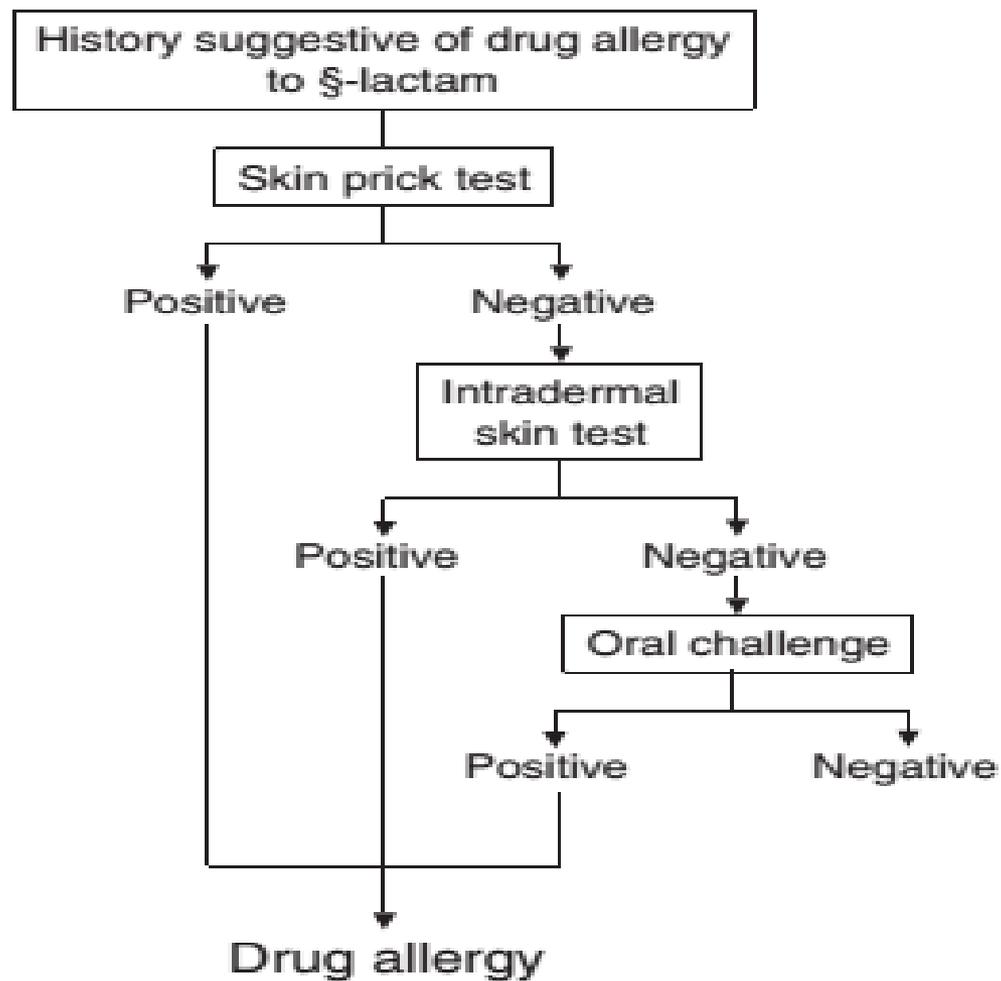
\*Change to increase maximum concentrations on IDT has been proposed (mivacurium 1/200 = 0.01 mg/ml and suxamethonium 1/100 = 0.5 mg/ml) ref 9, 10 from the table of the e-appendix on the website (<http://eaaci.net/sections-a-igs/ig-on-drug-allergy/resources.html>).

†Change to decrease maximum concentrations on IDT has been proposed (vecuronium 1/100 = 0.04 mg/ml and pancuronium 1/50 = 0.04 mg/ml) ref 9, 10 from the table of the e-appendix on the website.

**Table 1** Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	$5 \times 10^{-5}$ mM	$5 \times 10^{-5}$ mM	NA
Minor determinant mixture	$2 \times 10^{-2}$ mM	$2 \times 10^{-2}$ mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

For this and all following tables: SPT, skin prick test; IDT, intrader-



**Table 1** NSAIDs classified according to the chemical structure

Chemical group	Drug	
Salicylic acid derivatives	Aspirin (acetylsalicylic acid)	
	Sodium salicylate	
	Salsalate	
	Diflunisal	
	Salsalate	
	Sulfasalazine	
Para-aminophenol	Acetaminophen (paracetamol)	
Propionic acid derivatives	Ibuprofen	
	Naproxen	
	Fenoprofen	
	Flurbiprofen	
	Ketoprofen	
	Oxaprozin	
	Diclofenac	
Acetic acid derivatives	Etodolac	
	Ketorolac	
	Indomethacin	
	Sulindac	
	Tolmetin	
	Nabumetone	
	Enolic acid derivatives	Pyrazolones
		Phenylbutazone
Dipirone		
Oxicams:		
Piroxicam		
Meloxicam		
Tenoxicam		
Lornoxicam		
Fenamamic acid derivatives (Fenamates)	Mefenamic acid	
	Meclofenamic acid	
	Flufenamic acid	
	Tolfenamic acid	
Selective COX-2 inhibitors (Coxibs)	Celecoxib	
	Rofecoxib (withdrawn from market)	
	Valdecoxib (withdrawn from the market)	

**Table 2** Novel classification of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (1, 101) (modified)

Type of reaction	Clinical manifestation	Timing of reaction	Underlying disease
NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)	Bronchial obstruction, dyspnea and/or nasal congestion/rhinorrhea	Acute (usually immediate to several hours after exposure)	Asthma/rhinosinusitis
NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)	Wheals and/or angioedema		Chronic urticaria
NSAIDs-induced urticaria/angioedema (NIUA)	Wheals and/or angioedema		No underlying chronic diseases
Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Wheals/angioedema/anaphylaxis		No underlying chronic diseases
Single-NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (e.g., fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	No underlying chronic diseases

**Acute reaction to NSAID (< 24 h ; usually 1-2 h)**

**1. Ask about clinical pattern of reaction**

- Bronchospasm
- Dyspnoe
- Nasal discharge and nasal congestion

- Urticaria
- Angioedema
- Anaphylactic reaction

**2. Ask about underlying diseases**

- Bronchial asthma
- Rhinosinusitis
- Nasal polyps

- Urticaria
- Angioedema

- No history of chronic urticaria angioedema

**3. Ask about history of reactions to other chemically non-related NSAIDs**

Cross-reactions

Cross-reactions

Cross-reactions

No cross-reactions

**NERD**

**NECD**

**NIUA**

**SNIUAA**

**Skin testing with culprit drug is not recommended**

**Skin testing with culprit drug**

**In vitro: BAT, CAST, ELISA with culprit drug are not validated**

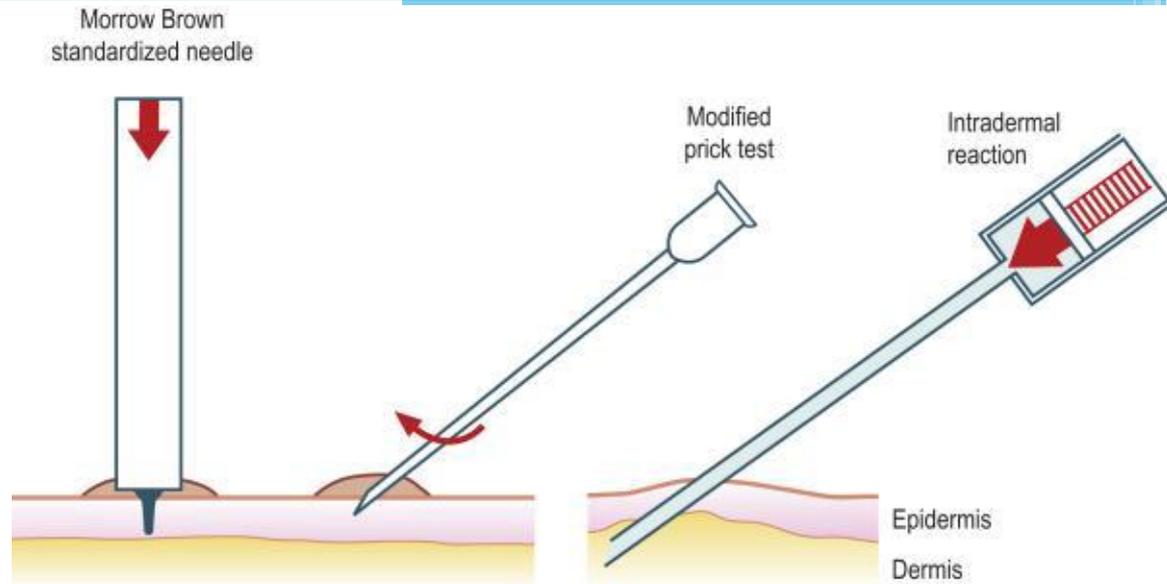
**slgE in serum - not validated**

# Диагностика ЛН

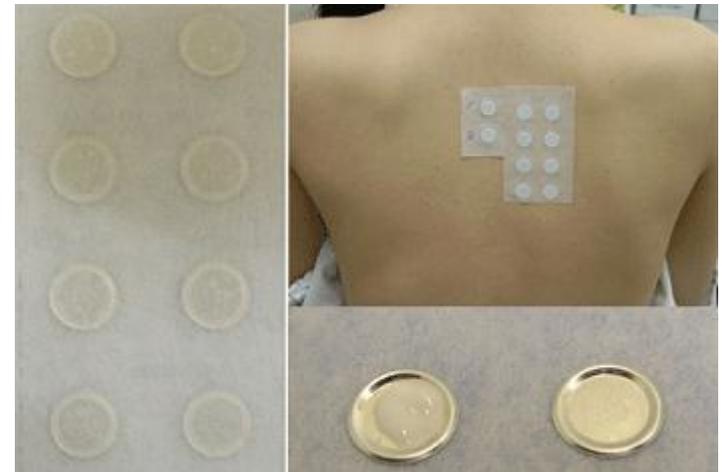
ТИП РЕАКЦИИ	In vivo тест		In vitro тест
	Кожа	Системные	
Немедленные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prick тест</li><li>• Внутрикожный тест</li></ul>	Провокационный тест	Специфические IgE Тест активации базофилов Определение уровня <u>триптазы</u>
Замедленные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Внутрикожный тест</li><li>• Patch тест</li></ul>	Провокационный тест	<ul style="list-style-type: none"><li>• Тест трансформации базофилов (LTT)</li></ul>

# Кожный тест

- Prick
- IDT,
- UDT
- Patch
- -Безопасность:
- UDT > IDT > Patch > Prick

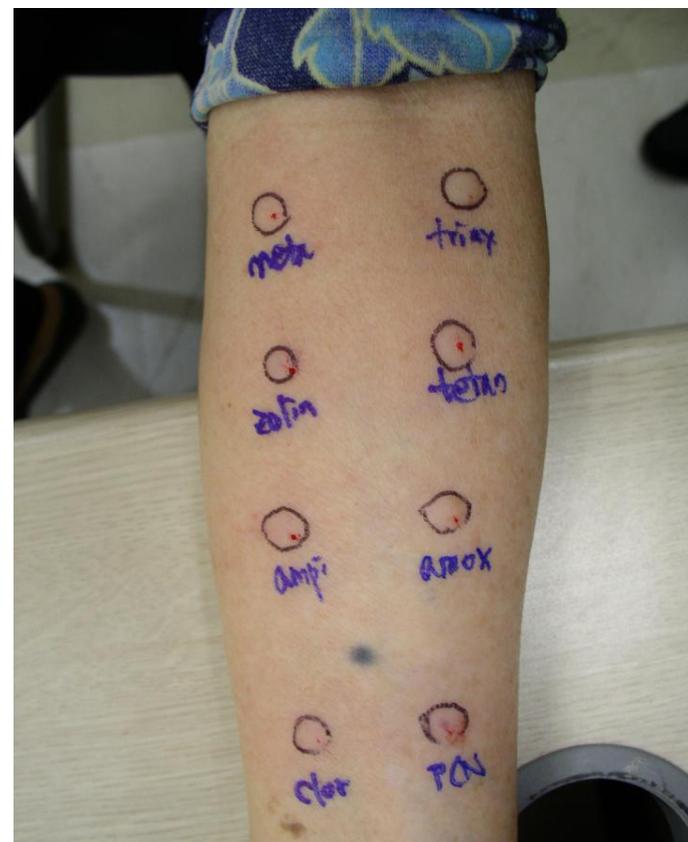


1-30% концентрации в вазелине



# Сравнение Prick test и интрадермального теста

Препарат	Интрадерм	prick
Penicillin G	0x0	(+)
Amoxicillin	0x0	(+)
Ampicillin	0x0	(+)
Cafazolin	0x0	(+)
Cefotetan	1x1	(+)
Cefometazone	2x1	(+)
Cefaclor	1x1	(+)
Ceftriaxone	0x0	(+)



## Противопоказаниями к постановке провокационных тестов являются:

- острый период любого аллергического заболевания;
- перенесенный в прошлом анафилактический шок;
- декомпенсированные болезни сердца, почек, печени;
- тяжелые формы эндокринных заболеваний;
- беременность;
- детский возраст до 6 лет.

# Значимость тестов in vitro

- **Немедленная аллергическая реакция на лекарство**
- Специфические IgE: безопасный тест, но есть ограниченное количество подходящих препаратов конъюгатов доступных для тестирования
- Тест активации базофилов: перспективный функциональный тест, который требует жизнеспособных клеток , но не дает 100% гарантии
- **Замедленные реакции на лекарства**
- Тест трансформации лимфоцитов (LTT)
- Наиболее информативный тест.
- Недостатки: стандартизация, требование к жизнеспособности клеток, шесть дней стерильная культура тканей и использование радионуклидов
- Определение CD69 - регуляция может быть эквивалентной LTT .
- Количественное определение продукции цитокинов на введение лекарств - перспективы.
- Продукт цитотоксических клеток (granulysin) перспектива диагностики SJS / TEN, как диагностический маркер утяжеления DRESS.

<b>Клинические проявления</b>	<b>Предположительный патогенез</b>	<b>Диагностический тест</b>
Крапивница, отек	IgE - зависимые, псевдоаллергия	Prick/intradermal test, specific IgE, BAT
Анафилаксия	IgE - зависимые, псевдоаллергия	Prick/intradermal test, specific IgE, BAT
Макулопапулезная экзантема	T cell (IVb, IVc)	Patch/intradermal test, LTT
Везикуло-буллезная экзантема	CTL (IVc), NK/NKT	Нет, BAT
Пустулезная экзантема	T cell (IVc, IVd)	Patch/intradermal test, LTT
Фиксированные лекарственные раздражения	CTL (?)	Patch test

**Table 3** Pharmacogenomic biomarkers as predictors of severe DHRs (adapted from (50))

Gene or allele	HLA carriage rate	Relevant drug	% of patients with an ADR	% of association between patients and controls	Relevant ADR and ethnicity
HLA-B*5701	6–8% Caucasians <1% African-Asian 2.5% African-American	Abacavir	5–8	100	SCAR
HLA-B*1502	10–15% Han Chinese <0.1% Caucasians and Japanese	Carbamazepine		100–8.6	SJS-Han Chinese
HLA-B*5801	9–11% Han Chinese 1–6% Caucasians	Allopurinol		100–15 55	SCAR-Han Chinese SJS-Caucasians
HLA-A*3101	2–5% in northern Europeans	Carbamazepine	1–6/10 000	60.7–12.5 37/41.7-2 to 5	SCAR-Japanese DRESS/SJS-Caucasians

# Диагностическими критериями служат следующие признаки:

- Установление связи клинических проявлений с приемом лекарства.
- Смягчение или исчезновение симптомов после отмены.
- Отягощенный по аллергии личный и семейный анамнез.
- Хорошая переносимость препарата в прошлом.
- Исключение других видов побочного действия (токсического, фармакологического, и пр.).
- Наличие латентного периода сенсibilизации — не менее 7 дней.
- Сходство клинических симптомов с проявлениями аллергии, но не с другим эффектом.
- Положительные аллергологические и иммунологические тесты.

# Аллергологический анамнез

- При сборе лекарственного аллергоанамнеза обращают особое внимание на переносимость лекарств и возможные источники сенсibilизации к ним с учетом того, что могут быть скрытые контакты. Поэтому дополнительно к обычному аллергоанамнезу необходимо выяснить следующее.
- 1. Наследственную предрасположенность: наличие аллергических заболеваний (БА, крапивницы, поллинозов, дерматитов и др.) у кровных родственников.
- 2. Лечился ли больной ранее какими-либо препаратами, были ли на них реакции и как они проявлялись: применялись ли лекарства (перорально, подкожно, внутривенно); были ли многократные курсы; возникали ли реакции на мази и капли; вводились ли вакцины и сыворотки, были ли на них побочные реакции; в чем они выражались; нет ли связи между непереносимостью разных лекарств, вакцин и яиц и т. д.; имеются (имелись) грибковые заболевания и нет ли связи с непереносимостью антибиотиков.
- 3. Есть ли профессиональный контакт с медикаментами и с какими; не возникали ли на них аллергические реакции; обостряются ли они на работе и уменьшаются вне ее; усиливаются ли симптомы других заболеваний.
- 4. Нет ли связи с другими видами аллергии: наличие пищевой аллергии; переносимость пищевых добавок (тартразина), напитков и др.; нет ли химической, бытовой или профессиональной аллергии; нет ли поллиноза, астмы и других аллергических заболеваний.
- 5. Перенесенные больным ранее аллергические заболевания (шок, сыпь и иные реакции на пищу, лекарства, сыворотки, вакцины, укусы насекомых и другие, какие и когда).

# DRUG HYPERSENSITIVITY

## INVESTIGATOR:

Name: ..... Center: .....

Address: ..... Tel/Fax/E-mail: .....

Protocol No: .....

Date of protocol: .....

## PATIENT:

Name: ..... Date of birth: ..... Age: ..... years

Weight: ..... kg Height: ..... cm

Profession: ..... Origin: ..... Sex:  M  F

Riskgroups:  Medical staff  Pharmaceutical Industries  Farmers  others/specify: .....

## CURRENT COMPLAINTS:

### DRUG REACTION:

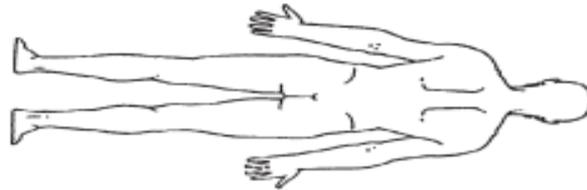
(Multiple boxes can be ticked; underline the choice if necessary; chronology can be characterized with numbers)

#### CUTANEOUS SYMPTOMS:

- Maculopapular exanthema
- Macular exanthema
- Urticarious exanthema
- AGEP (Acute generalized exanthematous pustulosis)
- Eczematoid exanthema
- Erythema exudativum multiforme
- Bullous exanthema
- Stevens Johnson Syndrome / TEN (M. Lyell)
- Fixed drug exanthema
- Purpura -> Thrombocyte count: .....
- palpable  haemorrhagic-necrotizing
- Visceral organ involvement: .....
- Contact dermatitis  Topic cause  Haematogenous cause  .....
- Urticaria vasculitis
- ONLY Pruritus
- Urticaria
- Angioedema/Location/s: .....
- Conjunctivitis
- Other/Specification: .....

Morphology/Location/s: .....

#### EFFLORESCENCES: Distribution / Dynamics (↑↓)



### DATE OF REACTION:

#### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS:

- .....
- .....
- .....

#### CONTRIBUTING FACTORS:

- Viral infections:  Flu like infection  Other: .....
- Fever
- Suspicion of photosensitivity ?  No  Yes  Unknown
- Stress
- Exercise
- Other/Specification: .....

#### EVOLUTION:



generalized

#### GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY SYMPTOMS:

- Nausea/Emesis
- Diarrhea
- Gastro intestinal cramps
- Cough
- Dysphonia
- Dyspnea PEFr or FEV1: .....
- Wheezing/Bronchospasm

- Rhinitis
- Rhinorrhea
- Sneezing
- Nasal obstruction
- Other/Specification: .....

#### PSYCHIC SYMPTOMS:

- Fear/Panic reaction
- Vertigo

#### ASSOCIATED SYMPTOMS:

- Involvement of:  Liver  Kidney  Other/Specification: .....
- Fever .....°C
- Malaise
- Pain/Burning  Location/s: .....
- Edema  Location/s: .....
- Arthralgia/Myalgia  Location/s: .....
- Lymphadenopathy
- Other/Specification: .....

#### CARDIOVASCULAR SYMPTOMS:

- Tachykardia Pulse rate: ...../min
- Hypotension Blood pressure: .....mmHg
- Collapse
- Arrhythmia
- Other/Specification: .....

#### INVOLVEMENT OF OTHER ORGANS:

# Лабораторные изменения при системной реакции

- -Эозинофилия
- -нейтрофилия
- -лимфобластоз
- -Цитопения (тромбоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов)
- -Изменения ферментов печени, билирубина
- -Азотемия, протеинурия

# Клинические проявления

# Клинические формы

(по локализации и вовлечению органов и систем)

- 
- **Генерализованные:**
- анафилактический шок;
- сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии);
- лихорадка;
- генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями.
- **Локализованные (органные и системные):**
- поражения кожи;
- токсикодермии с поражением внутренних органов (синдром Лайелла, Стивенса–Джонсона);
- гематологические поражения;
- васкулиты;
- висцеральные (внутренних органов);
- слизистых оболочек и дыхательной системы;
- нервной системы.

# Классификация

- К 1-й группе относятся реакции, возникающие мгновенно или в течение **первого часа** после попадания лекарства в организм:
  - анафилактический шок
  - острая крапивница
  - отек Квинке
  - бронхоспазм
  - острая гемолитическая анемия.
- Ко 2-й группе относятся аллергические реакции подострого типа, развивающиеся в течение **первых суток** после введения лекарства:
  - агранулоцитоз
  - тромбоцитопения
  - макуло-папулезная экзантема
  - лихорадка.
- К 3-й группе относятся реакции затяжного типа, развивающиеся в течение **нескольких суток**, недели после введения лекарства: сывороточная болезнь:
  - аллергические васкулит и пурпура
  - артралгии и полиартриты
  - лимфаденопатии
  - поражения внутренних органов (аллергические гепатит, нефрит и др.).

# По тяжести течения различают 3 степени

- легкая (зуд, отек Квинке, крапивница) симптомы исчезают через 3 дня после назначения антигистаминных препаратов;
- средней тяжести (крапивница, экзематозный дерматит, многоформная эритема, лихорадка до 39, поли- или моноартрит, токсико-аллергический миокардит). Симптомы исчезают через 4-5 дней;
- тяжелая форма проявляется анафилактическим шоком, эксфолиативным дерматитом, синдромом Лайелла, присоединяются поражения внутренних органов (миокардит с расстройствами ритма, нефротический синдром). Все симптомы исчезают через 7–10 дней после комплексного лечения.

# РЕАКЦИЯ ПО ТИПУ ФЕНОМЕНА АРТЮСА НА ПРИВИВКУ ОТ СТОЛБНЯКА



# КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ ОТ ОКИСИ ЦИНКА



# АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ



**КД на гепарин**

# Бета-лактамы реакции гиперчувствительности: немедленного типа

- IgE-опосредованные симптомы (крапивница, анафилактический шок)
  - Первое введение : медленная
  - сенсibilизации
  - Ре-экспозиция: быстрое появление СИМПТОМОВ



## замедленный тип реакции

- Т-клеточный
  - Симптомы:
    - пятнисто-папулезная эритема
    - Кожа- сыпь
    - Сильная реакция: буллы, SJS / TEN, DRESS,
    - Поражения в внутренних органов
  - появляются симптомы через 8-12 дней начала терапии
  -



# Признаки опасности при развитии системной аллергической реакции

- **Немедленная реакция гиперчувствительности**

- Внезапный отек (лицо)
- Тяжелая крапивница, отек Квинке (особенно ротоглотки)

## **DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

- Centrofacial отека
- Эритродермия расширенной области

- **буллезные поражения кожи**

- Болезненность кожи
- Никольского симптом, эпидермолиз
- Слизистые эрозии или афтозные поражения
- Атипичные поражения

- **геморрагические или некротические поражения**

- **системные признаки: высокая температура, недомогание**

# DRESS

- 1.Макулопапулезная сыпь > 3 недели после начала приема препарата
- 2.Лимфоаденопатия
- 3.Температура ( $> 38^{\circ} \text{C}$ )
- 4.Лейкоцитоз ( $10.000 / \text{мл}$ )
- -Атипичный лимфоцитоз
- -Эозинофилия
- 5.Реактивный гепатит ( $\text{ALT} > 100 \text{ ME} / \text{л}$ )
- 6.HHV-6 реактивации

# SJS / TEN

- • Сильная эрозия слизистой оболочки с широко распространенной эритематозной реакцией, кожные пятна
- • Поражение поверхности тела
- -SJS <10%
- -SJS/TEN Переходное состояния 10-30%
- -TEN > 30

# Синдром Лайелла ТЭН



## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:

- внешний вид кожи напоминает ожог III степени
- эпидермальный некролиз составляет более 10% кожи (эпидермис, слизистые отслаиваются в виде «перчаток и носков» с образованием обширных цианотично-красных эрозированных, резко болезненных и кровоточащих при прикосновении поверхностей, через которые пропотевают большое количество жидкости)
- эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек в различных органах в 90% случаев (глаза, органы желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы)
- в более поздние сроки заболевания – присоединение инфекционных осложнений в связи с утратой защитной функции кожи и слизистых
- головная боль
- тошнота
- фебрильная лихорадка, вплоть до злокачественной гипертермии (до 38–41°C)
- спутанность сознания
- нарушение водно-электролитного и белкового баланса
- развитие болевого и токсико-аллергического шока.



# Препараты индуцирующие развитие SJS/TEN

- ◇противосудорожные: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, Зонизамид, Ламотриджин
- ◇ седативно-гипнотические средства: амитал-натрий, фенобарбитал, барбитал, фенобарбитал
- ◇ Общие анестетики: амитал-натрия.
- ◇ Анальгетики: Acetoaminpphen, ибупрофен, диклофенак, Sulpyrine, Mefenamic, кислота Sulindac.Celecox
- ◇ Антигипертензивные: эналаприл, Cartrpil, дилтиазема гидрохлорида
- ◇ Язвенная болезнь : омепразол, циметидин, фамотидин, Lansoprazole
- ◇ Антиаритмические: мексилетин гидрохлорид
- ◇ противораковые препараты: Тегафур, фторурацил, Иматиниб мезилат
- ◇ Sulfa: Salazosulfapyridine, Diaphenylsulfone, триметоприм-сульфаметоксазол
- ◇Противоподагрические: Allopurinol
- ◇ Макролиды: Азитромицин Кларитромицин
- ◇ Тетрациклин: Миноциклин
- ◇ β-лактамных: амоксициллин, ампициллин,
- ◇ цефалоспорины: цефем, цефаклор, цефдинир, цефтриаксон натрия
- ◇ антимикробные: Ciprofloxacin, Garenoxacin, моксифлоксацин, левофлоксацин
- ◇ по борьбе с туберкулезом: изониазид, этамбутол, рифампицин
- ◇ противовирусные: Ацикловир, Абакавир (ВИЧ), невирапин, Осельтамивир
- ◇ Другой: итраконазол, тербинафин, флуконазол, ивермектин

Вакцина	Аллергические реакции причинный фактор
Вакцина от туберкулеза БЦЖ	нет
Вакцины комбинированные против коклюша-дифтерии-столбняка (АКДС)	наиболее реактогенных вакцина, но без аллергических реакций, лошадиная сыворотка
Полиомиелит	наиболее реактогенная вакцина с развитием отека Квинке, крапивницы. аллергического дерматита (канамицин).
Усиленная инактивированная полиовакцина - ИПВ	аллергические реакции могут развиваться на следовые количества антибиотиков (канамицин, неомицин), примесь белков птичьих яиц (перепелиные - в российской вакцине, куриные - в импортных), содержащиеся в вакцине.
Паротитный компонент комбинированных вакцин	аллергические реакции могут быть вызваны присутствием в вакцине следовых количеств антибиотиков (канамицин, неомицин).
Вакцинация от гепатита В	тяжелые общие аллергические реакции, крапивница (1 на 100 тысяч прививок), аллергическая сыпь. У пациентов с пищевой аллергией на дрожжевое тесто, возможно ее обострение.
Вакцина против гемофильной инфекции	аллергические реакции возможны у лиц с аллергией на столбнячный анатоксин.
Вакцины против гриппа	возможны аллергические реакции у лиц с пищевой аллергией к белкам куриных яиц и аллергией на неомицин.
Вакцина против пневмококковой инфекции	очень редко аллергические реакции
Вакцины против гепатита А, брюшного тифа, менингококковой инфекции	нет
Вакцины против бешенства	у лиц с аллергией на куриный белок возможны аллергические реакции на введение соответствующих вакцин.
Вакцины против клещевого энцефалита	аллергические реакций в течение 1 часа после вакцинации.

# ПЕРЕКРЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ

Препарат	Препараты, дающие перекрестные реакции
Пенициллин	Все природные, синтетические, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, монобактамы
Левомицетин	Синтомицин
Стрептомицин	Гентамицин, мономицин, неомицин, канамицин и др. аминогликозиды
Тетрациклин	Доксициклин, рондомицин, вибрамицин, олететрин, тетраолеап, оксикиклозол и др. тетрациклины
Эритромицин	Сумаamed, макропен, рулид, тетраолеан и др. макролиды
Полижинакс	Гарамицин, пимафукорт, гентамицин, флуцинар N и др. аминогликозиды
5-НОК	Квинтер, ципробай, нормакс, спектрама, таривид, невигаграмон
Клотримазол	Леварин, микозолон, низорал, дифлюкан, метронидазол
Метронидазол	Трихопол, тинидазол, клотримазол, миконазол, низорал, нафтизин
Аспирин	Цитрамон, амидопирин, анальгин, антипирин, бутадиион, реопирин, баралгин, индометацин, капсин
Сульфаниламиды	Сульфадимезин, бисептол, бактрим, альмагель А, солутан, гипотиазид, фуросемид, триампур, букарбон, манинил, глипизид, новокаинамид, новокаин, анестезин
Пипольфен	Аминазин, дипразин, терален, нонахлозин, этмозин, метиленовый синий
Бабитал	Теофедрин, пенталгин, антастман, корвалол, беллатаминал, пульснорма, пирантел
Иод	Солутан, энтеросептол, раствор Люголя, кардиотраст
Эуфиллин	Супрастин, аминофиллин, этамбутол
Стугерон	Циннаризин
Витамин В	Кокарбоксилаза, комплексные витаминные препараты (ревит и др.), АТФ
Резерпин	Адельфан, раунатин, кристепин, депрессии
Димедрол	Тавегил, орфенадин

# ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА

**Table 1** Recommendations for DHR diagnosis and management

No.	Statement	Levels of evidence	Grade of recommendation	References
R1	Lifelong avoidance of the drug and cross-reactive drugs is recommended when drug-induced anaphylaxis has occurred	4	D	(6, 102)
R2	The specific allergy work-up should be carried out 4–6 weeks after complete resolution of all clinical symptoms and signs of a suspected DHR	4	D	(12, 13)
R3	Sensitivity and predictive values of skin tests vary among drug classes: from 'good' for immediate DHRs to $\beta$ -lactam antibiotics, muscle relaxants, platin salts and heparins, to moderate to low for most other drugs	2++	B	(22)
R4	Skin testing is helpful for diagnosis of immediate DHRs to iodinated RCM	2+	C	(16, 22)
R5	A DPT is the gold standard for the identification of the drug eliciting a DHR	2+	C	(6, 8, 13)
R6	For DPT, the oral route is preferred whenever possible	3	D	(6, 8, 13)
R7	Contraindications must be observed before performing DPT, and immediate treatment available allowing complete and rapid recovery	4	D	(6, 8, 13)
R8	Patients who suffered severe immediate reactions to $\beta$ -lactams and who displayed negative results at the first evaluation, which included a DPT, can be considered for retesting 2–4 weeks after initial evaluation	2–	D	(6, 18)
R9	For currently available biological methods to diagnose drug allergy, a negative test does not exclude the imputability of the drug, whilst a positive result shows sensitivity to the drug but does not reliably confirm causality	2+ for $\beta$ -lactams 2– to 3 for others	C	(6, 8)
R10	HLA-B*5701 screening reduces the risk of DHR to abacavir and is mandatory before starting treatment	1++	A	(47) Not rated in previous consensuses (6–23)
R11	An indicative, regularly updated list of drugs to avoid and the list of possible alternatives should be given to patients with a DHR	4	D	(8)
R12	The search for safe alternatives may require DPTs in a hospital setting when the alternatives belong to the same drug class	2+	C	(6, 8, 13)
R13	Specific questioning for a history of drug allergy by every clinician prior to issuing a prescription is essential from both a medical and a medico-legal view-point	4	D	(6, 8, 20)
R14	Preventive measures by pre-medication (e.g. slow injection and pre-treatment with glucocorticosteroids and H1-antihistamines) are useful mainly for non-allergic DHRs, but corticosteroids and H1-antihistamines may not reliably prevent IgE-dependent anaphylaxis	2+	C	(6, 8, 102)
R15	In the absence of generally accepted protocols for drug desensitization in cases of immediate DHRs, reference to successfully applied existing protocols is recommended	2+	C	(6, 19)
R16	Desensitization to aspirin as a therapeutic intervention may be considered in selected asthmatic patients with aspirin exacerbated respiratory disease or nasal polyps	2–	D	(6, 19)

# ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА

№	Утверждение	Уровень доказательности	Градация рекомендации
1	Постоянное исключение препаратов и перекрестно-реактивных препаратов рекомендуется при имеющейся в анамнезе лекарственно-индуцированной анафилаксии	4	D
2	Диагностический поиск причинно-значимого аллергена должны проводиться через 4-6 недели после полного отсутствия всех клинических симптомов и признаков	4	D
3	Чувствительность и прогностическая ценность кожных проб меняться в зависимости от классов препаратов: от «хорошо» для ЛГЧ б-лактамных антибиотиков, мышечных миорелаксантов, соли платины и гепарины, от умеренных до низкой чувствительности для большинства других препаратов	2++	B
4	Кожные тесты прогностически значимы для диагностики НЛГЧ и рентгенконтрастных препаратов	2+	C
5	Провокационный тест с лекарствами является золотым стандартом для выявления ЛГЧ	2+	C

# Продолжение

№	Утверждение	Уровень доказательности	Градация рекомендации
6	Для провокационного теста, пероральный путь является предпочтительным, когда это возможно	3	D
7	Необходимо учитывать противопоказания перед выполнением провокационного теста, и иметь все условия для оказания неотложной помощи	4	D
8	Больных, перенесших тяжелые реакции немедленного типа на бетта-лактамы и кто имел отрицательные результаты первой оценки, которая включала провокационный тест, могут быть рассмотрены для повторного тестирования через 2-4 недели после первоначальной оценки	4	D
9	Для имеющих в настоящее время биологических методов диагностики лекарственной аллергии, отрицательный тест не исключает полной переносимости препарата, в то время как положительный результат показывает чувствительность к препарату но достоверно не подтверждает причинно-следственную связь	2+	C
10	HLA-B * 5701 скрининг снижает риск гиперчувствительности на абакавир и является обязательной перед началом лечения	1+	A

# Продолжение

№	Утверждение	Уровень доказательности	Градация рекомендации
11	Необходимо, регулярно обновлять список используемых препаратов, чтобы избежать перекрестных реакций и знать список возможных альтернативных препаратов для замены пациентам в анамнезе с НРГЧ	4	D
12	Вести поиск безопасных альтернатив для лечения в стационаре для немедленной замены, учитывать альтернативные препараты принадлежащие к одному и тому же классу лекарств	2+	C
13	Обязательная оценка анамнеза по лекарственной аллергии каждым врачом до выдачи назначения, очень важно как по медицинской, так и судебной точки зрения	4	D
14	Профилактические меры по премедикации (например, медленное введение препарата и предварительное введение глюкокортикостероидов и H1-антигистаминных препаратов) используется в основном для не- немедленных аллергических реакций, но кортикостероиды и H1-антигистаминные средства не могут надежно предотвратить IgE-зависимую анафилаксию	2+	c
15	При отсутствии общепринятых протоколов для лекарственной десенсибилизации в случаях развития лекарственной непереносимости, ссылка на успешно применяемые существующие протоколы рекомендуется	2+	c
16	Десенсибилизации к аспирину в качестве терапевтического вмешательства может быть рассмотрена у отдельных больных аспириновой бронхиальной астмой с аллергическим ринитом или носовыми полипами	2	D

# Заключение

- 1 Окончательный диагноз для ЛГЧ во многих случаях требуется для того, чтобы соблюдать превентивные меры.
- 2 Ошибочная оценка, основанная только на истории ЛГЧ само по себе может иметь отрицательные последствия для отдельных вариантов лечения и для дальнейшего ведения пациентов, чем точное установление причинно-значимого препарата.
- 3 Клинические методы, применяемые для подтверждения окончательного диагноза включает тщательный анамнез, стандартизированные кожные тесты, надежные экстракорпоральные и провокационные тесты.
- 4 Правильное проведение провокационных тестов в специализированных центрах, дает возможность постановки диагноза, часто можно использовать безопасную альтернативу лекарственного препарата.
- 5 Скрининг пациентов на аллергенные препараты для будущего использования не рекомендуется.



## Структура непереносимости лекарственных препаратов по данным обращаемости в центр аллергологии РДЦ

Наименование	%
<b>Хлорсодержащие</b>	51,3%
<b>Антибиотики</b>	Амоксициллин (16,7%); ампициллин (15,4%); Цефалоспорины (11,9%); пенициллины (6,4%); ванкомицин (2,1%); азитромицин (1,2%)
<b>Анальгетики</b>	Лидокаин (8,3%); убистезин (7%); новокаин (4,7%)
<b>Латекс</b>	10,2%
<b>Сульфаниламиды</b>	6,1%
<b>НПВП</b>	3,4%
<b>Актовегин, препараты сыворотки</b>	2,6%
<b>Противотуберкулезные препараты (изониазид)</b>	2,1%
<b>Витамины группы В, мильгамма</b>	1,7%
<b>Вакцины</b>	1,2%
<b>Миорелаксанты</b>	1,4%
<b>Другие</b>	4,3% (эналаприл, карбомазепин, алопуринол и др.)

# Примерная годовая заболеваемость опосредованных IgE зависимых аллергических реакций во время анестезии

Prof Pascal DEMOLY  
 Division of Allergy  
 University Hospital of Montpellier  
 France

Causal agents	Estimated annual number of case	Estimated annual incidence in France (/million) median [5th-95th perc]		
		Male	Overall	Female
<b>Overall</b>	780 [555-1005]	55.4 [42.0-69.0]	100.6 [76.2-125.3]	154.9 [117.2-193.1]
<b>NMBAs (neuromuscular blocking agents)</b>	458 [326-590]	105.5 [79.7-132.0]	184.0 [139.3-229.7]	250.9 [189.8-312.9]
<b>Latex</b>	155 [110-200]	32.6 [24.7-40.5]	59.1 [44.8-73.6]	91.0 [68.9-113.4]
<b>Antibiotics</b>	101 [72-131] - -	- - -		
<b>Others agents</b>	80 [57-103]			

Причинные факторы		%	Число пациентов
<b>Neuromuscular blocking agents</b> (n = 1067, 58.08%)	Succinylcholine	33.40	356
	Rocuronium	29.30	313
	Atracurium	19.30	206
	Vecuronium	10.20	109
	Pancuronium	3.60	38
	Mivacurium	2.50	27
	Cisatracurium	1.70	18
<b>Latex</b> (n = 361, 19.65%)			361

Причинные факторы		%	Число пациентов
<b>Antibiotics</b> (n = 236, 12.85%)	Penicillin		115
	Cephalosporin		88
	Others		33
<b>Hypnotics</b> (n = 43, 2.3 %)	Propofol	55.80	24
	Midazolam	32.60	14
	Pentothal	9.30	4
	Ketamine	2.30	1

Причинные факторы		%	Число пациентов
<b>Other agents</b> <b>(n = 44, 2.40%)</b> <b>25.0</b>	Methylene blue	25,0	11
	Propacetamol	20.5	9
	Aprotinin	11.4	5
	Protamin	9.1	4
	NSAIDs	6.8	3
	Papain	6.8	3
	Nefopam	4.5	2
	Ethylene oxide	2.3	1
	Steroids	2.3	1
	Hyaluronidase	2.3	1
	Metabisulfate	2.3	1
	Povidone	2.3	1
	Radio contrast media	2.3	1

History of hypersensitivity reaction during a previous anaesthesia

Emergency procedure

Scheduled procedure

Search of the previous anaesthesia protocol

Non identified

Identified

Allergo-anaesthesia  
consultation

Compatible clinical  
history

yes

no

Test all muscle relaxants  
and latex  
(prick and/or intradermal test  $\pm$  specific  
IgE)

Allergo-anaesthesia  
consultation

Consider another  
diagnosis

- latex-free environment
- either local-regional anaesthesia or general anaesthesia without the muscle relaxants or histamine releasing products

- test the agents used during previous anaesthesia procedure + latex (prick and/or intradermal tests  $\pm$  specific IgE)
- if muscle relaxant : test all the muscle relaxants (intradermal test)
- if local anaesthetic : skin tests
- ⇒ if negative, use a subcutaneous challenge test

# 10 заповедей профилактики ЛН

- 1. Не практиковать полипрагмазию;
- 2. Не увлекаться новыми «модными» лекарственными препаратами. Не стоит применять лекарственные средства, присутствующие на аптечном рынке менее пяти лет, так как еще мало известно о том, насколько они безопасны, мало известно их взаимодействие с другими лекарственными средствами;
- 3. Своевременно распознать у больного вновь появляющиеся симптомы болезни, возникающие в ходе лечения, избежать феномена «каскада назначений»;
- 4. Чтобы максимально разгрузить больного от обилия лекарств, искать возможность не медикаментозных методов лечения;
- 5. Лекарственная терапия не должна для здоровья быть опаснее самой болезни;
- 6. Предпочтение отдавать однокомпонентным препаратам над комбинированными, побочные эффекты от которых значительно выше;
- 7. Избегать назначения больному препаратов с вышедшим сроком годности, ибо при длительном хранении в лекарственном препарате идут химические реакции, иногда существенно изменяющие его эффект на организм в сторону усиления токсических и аллергических свойств;
- 8. Не быть в плену рекламы и фирмы, часто рекламируемые лекарственные средства далеко не самые лучшие по своим лечебным качествам;
- 9. Бояться и максимально избегать тех или иных "запатентованных и лицензированных" новейших лекарственных препаратов, дающих 100-процентную гарантию успеха;
- 10. Исходить из принципа, что «не опасное лекарство то, которое не назначил больному».

# Первичная профилактика ЛН

- **ЛА направлена на предупреждение формирования и развития ЛА в целом.**
- Медицинским работникам всех специальностей следует тщательно изучать информацию, содержащую сведения о неблагоприятных побочных реакциях на ЛС, в том числе, о возможности развития ЛА и методах их лечения.
- При назначении ЛС необходимо формировать у пациентов грамотное отношение к применению медикаментов повседневного применения, а также к безрецептурным ЛС и нутрицевтикам, доступно объясняя им о возможных лекарственных осложнениях.
- Следует избегать полипрагмазии, назначать дозы препаратов в соответствии с возрастом и массой тела больного и строго соблюдать инструкцию по применению ЛС.

# Вторичная профилактика ЛН

- Требуется тщательно собирать и анализировать фармакологический анамнез, не назначать ЛС (и комплексные препараты его содержащие), на которые ранее отмечались аллергические реакции, не назначать ЛС, обладающие перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленным лекарственным аллергеном.
- Не следует рекомендовать больным АЗ и лицам, страдающим болезнями ЖКТ, гепатобилиарной системы, обменными нарушениями, введение медикаментов, обладающих свойствами гистаминолиберации и по возможности заменять их медикаментами из других химических групп.
- Больным АЗ рекомендуется ограничивать назначение парентеральных, пролонгированных и поликомпонентных форм ЛС.
- Запрещается проведение фитотерапии лицам, страдающим поллинозом.
- Пациентам, имеющим в анамнезе реакции непереносимости рентгенконтрастных веществ, рекомендовать назначать другие методы обследования.
- В кабинетах, где проводят исследования и лечение с применением ЛС, обязательно иметь противошоковый набор и инструкцию по оказанию первой неотложной помощи при острых аллергических реакциях на медикаменты.
- Все больные с ЛА должны иметь **Паспорт больного аллергическим заболеванием**, в котором указывается медикамент(ы), на которые у больного имеются реакции, способы оказания медицинской помощи и медикаменты (антибиотик, анальгетик, местный анестетик), которые можно вводить больному. Паспорт больного аллергическим заболеванием должен выдаваться аллергологом-иммунологом по месту жительства пациента. В паспорте указывается фамилия больного и его адрес, фамилия лечащего врача по месту жительства и адрес лечебного учреждения (по месту жительства пациента), где должен наблюдаться больной.

# Третичная профилактика ЛН

- **проводится среди** лиц, перенесших ЛА, и включает разработку мероприятий по долговременному контролю за этими пациентами.
- Она включает:
  - ограничение (полный отказ) самолечения и отмену лекарств, являющихся причиной ЛА,
  - обеспечение больного письменным планом лечения,
  - обучение и тренинг пациентов, в том числе, в аллергошколах.

# Профилактика

- Не использовать пенициллины во время кормления животных,
- снятие с рынка пропофола или замена другими препаратами.
- Специальные предупреждения, относительно абакавира, карбамазепин и невирапин.

# Лечение лекарственной непереносимости

- Обязательно исключение медикамента, послужившего причиной аллергии.
- Если аллерген неизвестен, отменяют все лекарства, на фоне приема которых развилась реакция.
- Если лекарство принималось внутрь, больному назначают промывание желудка, очистительную клизму и сорбенты (активированный уголь из расчета не менее 1 таб. на 1 кг массы тела в сутки).
- Антигистаминные препараты 2 поколения в возрастной дозировке.
- Глюкокортикостероиды .
- Инфузионная терапия.

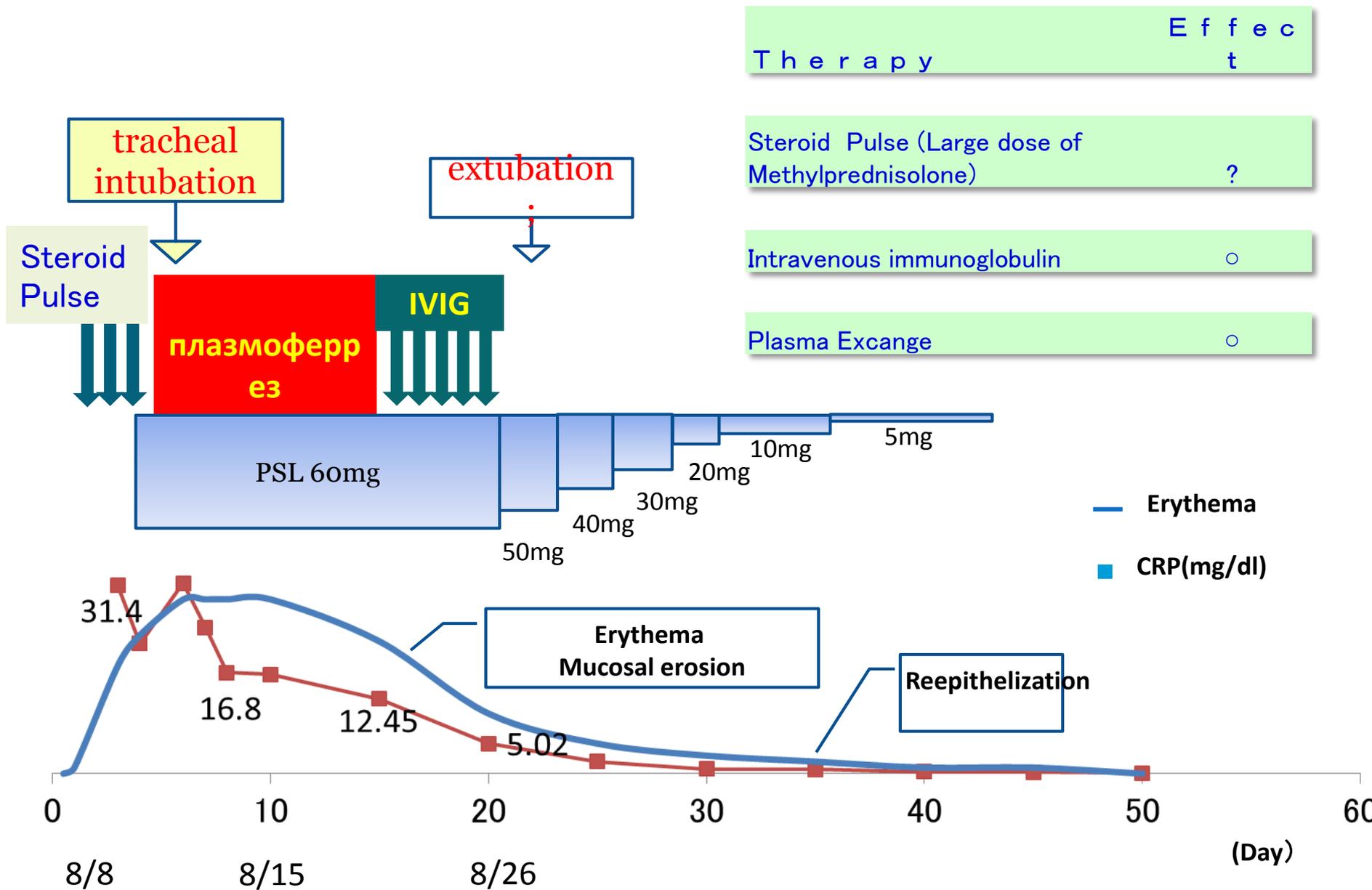
# Лечение лекарственной непереносимости легкой степени тяжести

- Обязательно исключение медикамента, послужившего причиной аллергии.
- Если аллерген неизвестен, отменяют все лекарства, на фоне приема которых развилась реакция.
- Гипоаллергенная диета!
- Если лекарство принималось внутрь, больному назначают промывание желудка, очистительную клизму и сорбенты (активированный уголь 10 таб\сут).
- Антигистаминные препараты 2 поколения в возрастной дозировке 7-10 дней.
- Обильное питье.

# Лечение лекарственной непереносимости средней степени тяжести

- Обязательно исключение медикамента, послужившего причиной аллергии.
- Если аллерген неизвестен, отменяют все лекарства, на фоне приема которых развилась реакция.
- Гипоаллергенная диета!
- Если лекарство принималось внутрь, больному назначают промывание желудка, очистительную клизму и сорбенты (активированный уголь из расчета не менее 1 таб. на 1 кг массы тела в сутки).
- Антигистаминные препараты 2 поколения в возрастной дозировке 7-15 дней.
- Глюкокортикостероиды (преднизолон 60-300 мг\сут)
- Инфузионная терапия (солевые растворы).

# Treatment



# Антигистаминные препараты

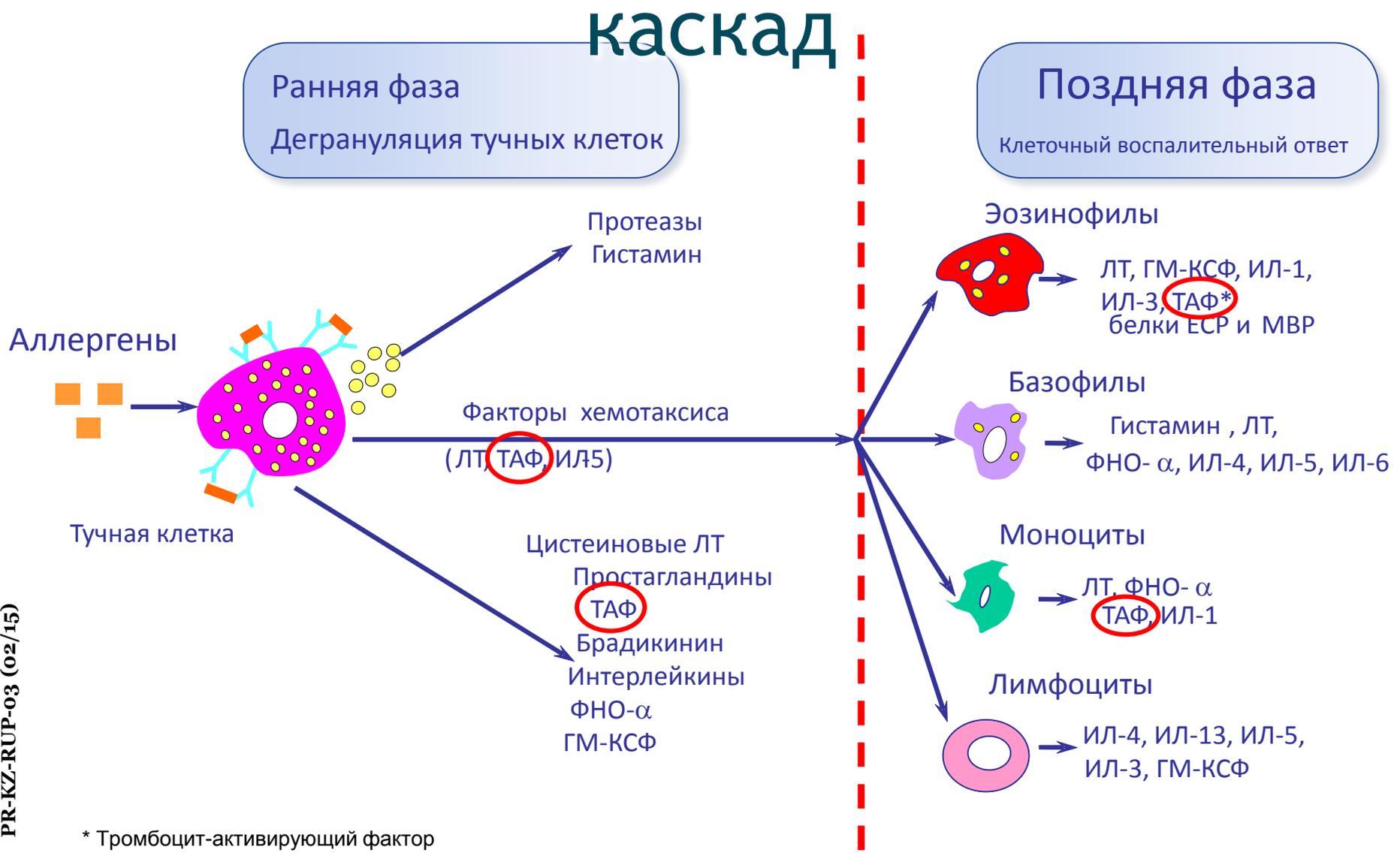
**I поколения – не рекомендуются для лечения АР (побочные действия: сонливость, антихолинэргический эффект, взаимодействие с медикаментами и пищей).**

**II поколения: лоратадин, эбастин, азеластин (аллергодил), левокобастин (гистимет) - местно, цетиризин и др.**

**III поколения: фексофенадин (телфаст, фексофаст, аллегра), левокабастин (левостин), дезлоратадин (эриус).**

**Антигистаминные препараты II и III поколения – препараты первой линии в лечении аллергической реакции у взрослых, так и у детей .**

# Аллергический воспалительный каскад



PR-KZ-RUP-03 (02/15)

\* Тромбоцит-активирующий фактор

# Стадии развития аллергического воспаления

- Повышение сосудистой проницаемости
- Гиперсекреция слизи
- Сокращение гладкой мускулатуры
- Зуд

- Привлечение и активация эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов

- Образование и секреция их медиаторов (в т.ч. ТАФ)
- Гипер-реактивность тканей
- Поддержание обострения

Ранняя фаза  
аллергического  
ответа –  
нарастание  
воспаления

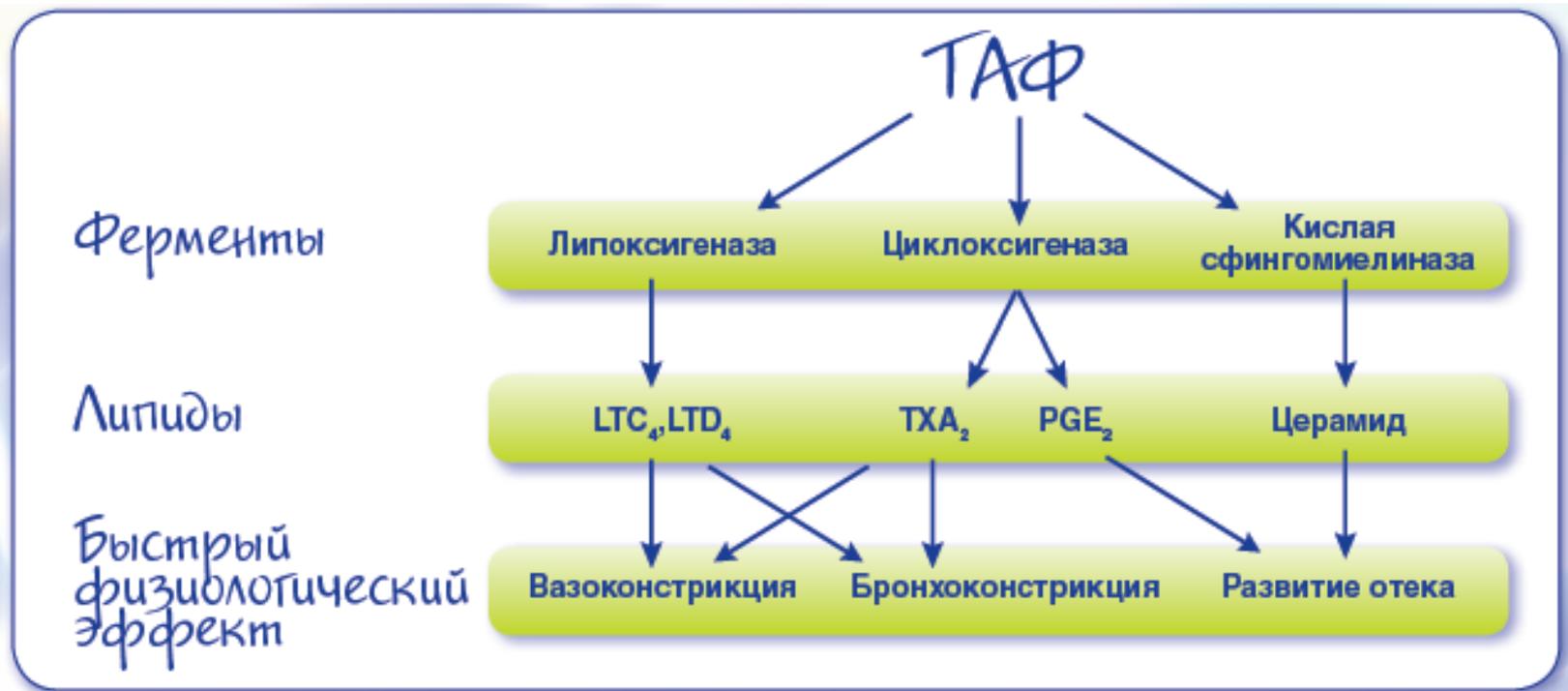
Поздняя фаза  
аллергического  
ответа – поддержание  
воспаления

Неспецифическая  
тканевая  
гиперчувствительность

Запуск  
аллергической  
реакции

PR-KZ-RUP-03 (02/15)

# Роль ТАФ (PAF) в формировании других медиаторов воспаления



Именно ТАФ через формирование других медиаторов воспаления, в том числе метаболитов арахидоновой кислоты, становится важнейшим фактором хронизации воспаления и его самоподдержания

W. M. Kuebler, Y. Yang, R. Samapati, S. Uhlir. Vascular Barrier Regulation by PAF, Ceramide, Caveolae, and NO - an Intricate Signaling Network with Discrepant Effects in the Pulmonary and Systemic Vasculature // Cell Physiol Biochem 2010; Vol.26. P.29-40

# Эффекты ТАФ

- Активация тучных клеток
- Активация эозинофилов
- Привлечение эозинофилов и нейтрофилов
- Сокращение гладкой мускулатуры бронхов
- Повышение сосудистой проницаемости (**в 1000 раз активнее гистамина**) и отек слизистой
- Гиперреактивность к другим биологически активным веществам (гистамину, ацетилхолину и пр.)
- Вызывает двойной ответ (ранний – разрешающийся в течение 1-2 ч и поздний – наступающий через 3-6 ч)

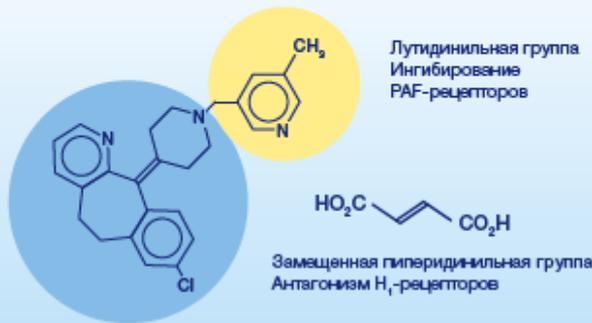
# Рупафин – современный противоаллергический препарат

**Механизм действия:** действует на 2 ключевых медиатора воспаления

блокатор  $H_1$ -рецепторов<sup>1</sup>

Гистамин

Рупафин® (рупатадина фумарат)  
 $C_{26}H_{26}ClN_3 - C_4H_4O_4$



блокатор ТАФ-рецепторов<sup>1</sup>  
(тромбоцит-активирующего фактора)

ТАФ

Противовоспалительные  
эффекты

Быстрое наступление эффекта – 15 минут<sup>2</sup>  
Контроль симптомов аллергии  
в течение дня

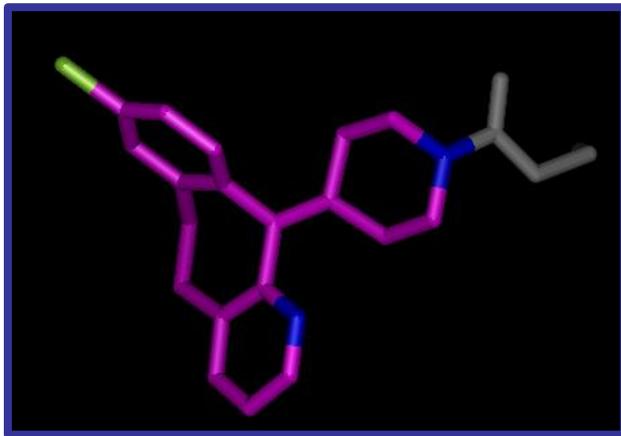
«ТАФ имеет многофункциональное значение не только в проявлении ранней фазы аллергического ответа, но и в развитии поздней фазы, в возникновении или усилении неспецифической тканевой гиперреактивности, в развитии и поддержании аллергического типа иммунного ответа»<sup>3</sup>

1. Mulol J. Rupatadine in Allergic Rhinitis and Chronic Urticaria. Allergy 2006; 63 (Suppl. 87): 5-26.

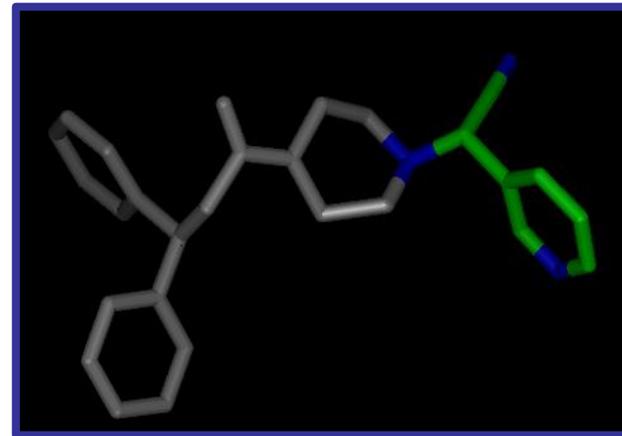
2. Stuebner R et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 37-44.

3. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль, М., 1996

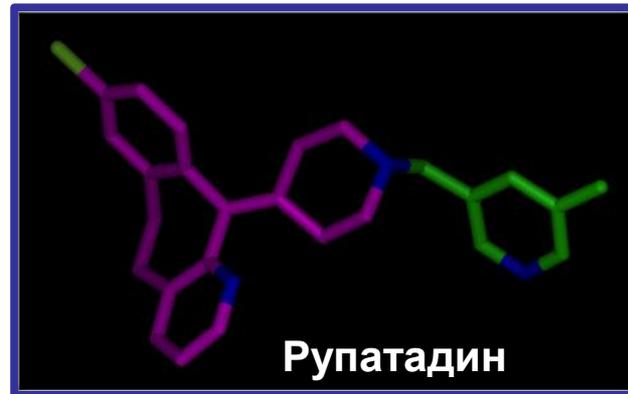
# Молекула Рупафина



Антигистаминное средство  
второго поколения



UR-12245 – антагонист ТАФ



Новая химическая  
структура

✓ Соединение анти-H1 структуры и UR-12245 (чистый PAF-антагонист)

# Сравнительное исследование с левоцетиризином

**Сравнение рунатадина и левоцетиризина при лечении САР. Рандомизированное, открытое сравнительное исследование в параллельных группах в одном центре, 2 недели. Лечение/ пациенты: Рупатадин в дозе 10 мг один раз в сутки в течение 2 недель (n=30). левоцетиризин в дозе 10 мг один раз в сутки (n=30).**

## Левоцетиризин



**N (общее) = 60**  
**В группе, получавшей Рупафин, снижение оценки общей тяжести назальных симптомов отмечалось в 37%, в группе левоцетиризина только 18%**

# Профиль эффективности Рупафина:

- Рупатадин является **мощным, избирательным** антигонистом  $H_1$ -рецепторов <sup>1</sup>
- Рупатадин специфически и дозозависимо **подавляет** рецепторы **ТАФ** <sup>2</sup>
- Рупатадин **ингибирует несколько других медиаторов**, участвующих в развитии ранней и поздней фаз воспалительного ответа<sup>2</sup>
- Антигистаминные средства, такие как рупатадин, обладающие доказанными антиаллергенными и противовоспалительными свойствами, способны обеспечить **более эффективное симптоматическое улучшение** при таких заболеваниях, как аллергический ринит и крапивница <sup>2, 3</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Рупафин, утверждённая пр. МЗ РК от 17.02.2014 г., № 111

2. Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and plateletactivating factor (PAF) antagonist: a review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. Drugs Today (Barc) 2003; 39: 451-468.

3. Гуцин И.С. Полифункциональная противоаллергическая активность антигистаминного препарата рупатадина // Российский Аллергологический Журнал, 2012, №4, – с. 12-24.

# Преимущества препарата Рупафин



- Демонстрирует эффект через 15 минут от начала воздействия аллергена<sup>6</sup>
- Доказано улучшает качество жизни при аллергическом рините и крапивнице<sup>1,2</sup>
- Не влияет на возможность управления автомобилем, не усиливает действие алкоголя<sup>4,3</sup>
- Хорошо переносится при длительном приёме в течение года<sup>5</sup>
- Прием один раз в сутки

1. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Iñosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebocontrolled multicenter study. *Allergy* 2007; 62: 539-546

2. Valero A, Izquierdo I, Giralt J, Bartra J, Del Cuvillo A, Mullol J. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15), and severity in a cohort of Spanish allergic rhinitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011. 21(3):229-235.

3. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A, van Leeuwen C, Jolles J. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97

4. Barbanj MJ. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 13-26

5. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf.* 2009;32(1):33-42.

6. Stuebner P, Horak F, Zieglmayer R, Arnáiz E, Leuratti C, Pérez I, Izquierdo I. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber.

*Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 37-44

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Контроль за развитием лекарственных осложнений является задачей не только врачей аллергологов-иммунологов, но и всех специалистов.
- Только общими усилиями можно решать проблемы формирования и предупреждения развития лекарственных осложнений в клинике.

# Заключение

- Диагноз ЛГЧ часто сложный и требует серьезного подхода, независимо от того, какие конкретные препараты приняли участие.
- Провокационные тесты являются золотым стандартом для диагностики, но требуют знаний, имеют определенный риск и ограничены узкоспециализированными центрами.
- Они не могут быть применимы при тяжелых кожных реакциях.
- Утверждены новые стандарты для диагностики *in vivo* для диагностики, доступные для всех врачей.
- HLA типирование - важный инструмент для обнаружения уязвимых групп населения пациентов.
- Важны будущие исследования в этом направлении.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**