

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №3 фтизіатрією
“ ” 20__
р.
Протокол № від
Завідувач кафедри
Доцент _____ к.мед.н. Борзих
О.А.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТА ПІДГОТОВКИ ДО
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль 4	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовний модуль	Клінічна імунологія та алергологія
Тема заняття №11	Медикаментозна алергія. Невідкладні стани в алергології
Курс	П'ятий
Години	2

Методичні рекомендації до практичного заняття для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті підготувала: асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Білько В.В.

Методичні рекомендації перезатверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією _____

1. Актуальність теми.

Лікар будь-якого фаху в своїй практиці зустрічається з несприятливими реакціями на ліки та ускладненнями медикаментозної терапії. Зважаючи на той факт, що протягом останніх років зростає кількість нових медикаментів та зловживання ними, як при самолікуванні так і за умов ятрогенії та поліпрагмазії, стає зрозумілим збільшення випадків побічних реакцій на ліки.

Алергія на ліки-це один різновид побічних реакцій на ліки, який необхідно вміти своєчасно діагностувати, проводити диференційну діагностику з іншими ускладненнями та відповідну терапію, іноді невідкладну.

Лікар повинен знати етіологію, механізми розвитку алергічних реакцій та псевдоалергічних реакцій на ліки, оскільки ці знання дозволять запобігати виникненню реакцій, а при їх наявності допоможуть своєчасній діагностиці та терапії, а також проведенню профілактичних заходів спрямованих на запобігання таких реакцій в майбутньому.

Конкретні цілі:

1. За даними алергологічного анамнезу визначати ступінь ризику розвитку алергії на ліки.

2. Проводити діагностику та диференційну діагностику медикаментозної алергії з іншими ускладненнями медикаментозної терапії на підставі клініко-анамнестичних даних.

3. Скласти план обстеження хворих на медикаментозну алергію (або груп ризику) з використанням імунологічних та алергологічних методів.

4. Призначати невідкладну терапію в разі розвитку важких реакцій на медикаменти, проводити профілактику, спрямовану на відсутність алергічних та псевдоалергічних реакцій на ліки.

Теоретичні питання до практичного заняття:

1. Які фактори впливають на збільшення випадків ускладнень медикаментозної терапії?
2. Наведіть класифікацію побічних реакцій на ліки.

3. За якими механізмами перебігають алергічні реакції на ліки? Наведіть приклади проявів медикаментозної алергії, що розвивається за механізмом реакції негайного типу?
4. Наведіть приклади медикаментозної алергії, що перебігає за цитотоксичним типом. На використання яких препаратів найчастіше розвивається цей тип реакцій?
5. Імунокомплексні реакції на ліки: нозології, механізм розвитку, препарати, що викликають розвиток алергії за цим механізмом.
6. Реакції гіперчутливості уповільненого типу: нозології, механізм розвитку, препарати, що викликають розвиток алергії за цим механізмом.
7. Механізми розвитку та клінічні прояви псевдо алергічних реакцій на медикаменти.
8. Принципи діагностики медикаментозної алергії на підставі клініко-анамнестичних критеріїв.
9. Принципи лабораторної діагностики алергії на ліки: алергологічні та імунологічні методи, що використовуються.
10. Тести діагностики *in vivo*: особливості використання, показання та протипоказання.
11. Тести діагностики *in vitro*: переваги та недоліки.
12. Критерії диференційної діагностики алергічних та псевдоалергічних реакцій на ліки.
13. Принципи терапії медикаментозної терапії.
14. Принципи терапії псевдоалергічних реакцій на медикаменти.

Орієнтовна основа дії

Термін "медикаментозна алергія" відображає ускладнення медикаментозної терапії, що пов'язані з порушеннями з боку імунної системи та перебігають за механізмами розвитку алергічних реакцій. Алергія на ліки може бути обумовлена реакціями гуморального та клітинного типів. Вона може виникнути на введення будь-якого препарату, але механізми розвитку гіперчутливості до препаратів різні.

За останні роки, завдяки успіхам фармакології та створенню великої кількості лікарських засобів, їх використання та зловживання ними постійно збільшується. Також зростає відповідно кількість небажаних ефектів медикаментозної терапії.

До 90 років минулого століття номенклатура медикаментів, що використовуються в США складала 26000 найменувань, в Німеччині - 5000, в Англії - 55000, у Франції та Греції - 25000, в Іспанії - 15000, в СРСР - 5000 медичних препаратів. Зараз кількість засобів набагато збільшилась.

Серед факторів, що підтримують високий рівень ускладнень на ліки можна виділити наступні:

1. Зріст вживання ліків населенням;
2. Широке розповсюдження самолікування в результаті можливості придбання ліків без рецептів;
3. Недостатність або запізнення медичної інформації щодо побічної дії лікарських засобів;
4. Поліпрагмація та політерапія;
5. Забруднення довкілля промисловими відходами;
6. Використання (іноді необґрунтоване) великої кількості медикаментів, вакцин та сироваток;
7. Захворювання інфекційного, паразитарного, вірусного або іншого характеру, які самі не є алергічними але при них в результаті патогенетичних особливостей, виникає можливість виникнення алергії (продукції антитіл на будь-які антигени, в т.ч. ліки) Приклад: часто виникають алергічні реакції на пеніцилін у хворих на мікози стоп; алергія на ліки виникає при довготривалій терапії вогнищ хронічної інфекції (стафіло- або стрептококової);
8. Вживання антибіотиків, вітамінів та інших препаратів, які використовуються при лікуванні та годуванні худоби, яке надає можливість сенсibiлізації населення, за рахунок домішків, що входять в харчові продукти (молоко, м'ясо), отримане від цих тварин.

Багаточисельні спостереження та дослідження вказують на велику кількість механізмів розвитку реакцій на медикаменти, більшість з яких залишаються до цього часу невідомими, недостатньо вивченими та дискусійними.

Цим і пояснюється складність проблеми ускладнень медикаментозної терапії та їх класифікація.

Розповсюдженість алергії на ліки

Розповсюдженість медикаментозної алергії, за даними дослідників, коливається в широких межах, від 1 до 30% та більше, але ці данні потребують серйозного аналізу, оскільки не враховують наявність та розповсюдженість реакцій на плацебо.

Серед медикаментів, що є причиною розвитку алергічних реакцій, більшість дослідників називає пеніцилін: до 55%, інші антибіотики - від 0,8 до 18%, сульфаніламідні препарати - від 0,5 до 10%, НПЗП до 25%, місцеві анестетики - до 6%, інші групи.

Частота реєстрації алергії на пеніцилін, за даними російських дослідників, коливається від 0,7 до 10%, з них анафілактичний шок реєструється в 0,002% випадків. Повідомляється також про тяжкі алергічні реакції на більшість β -лактамних антибіотиків.

В клінічній практиці має важливе значення наявність перехресно-реагуючих властивостей між препаратами, що мають в структурі β -лактамне кільце (пеніциліни, цефалоспорини). Відомо, що у 2-8% хворих з алергією на пеніцилін може бути алергія на цефалоспорин. В додатках наведено список медикаментів, на які виникають перехресні алергічні реакції.

Класифікація побічних реакцій на медикаменти

В основі існуючих класифікацій побічних реакцій на лікарські засоби найчастіше полягає патогенетичний принцип.

Найбільше практичне значення для лікаря має наступний варіант робочої класифікації за побічними ефектами, що розвиваються при використанні медикаментів:

1. Фармакологічна побічна дія

2. Токсична побічна дія: передозування; токсичні реакції при порушеннях екскреторних функцій організму; токсичні реакції від кумуляції ліків, від посилення всмоктування ліків, від ферментної інгібіції, токсична фармакологічна побічна дія (ензимопатії, токсичні реакції, що обумовлені генетичними захворюваннями); токсичні реакції, обумовлені невірним введенням ліків.

3. Побічні реакції, обумовлені порушеннями імунної системи:

алергічні реакції, що перебігають за механізмами гіперчутливості негайного та сповільненого типу; цитотоксичні та імунокомплексні реакції, які можуть призводити до розвитку алергічних та аутоімунних захворювань.

4. Псевдоалергічні реакції на медикаменти.

5. Канцерогенна дія ліків.

6. Тератогенна дія ліків.

7. Мутагенна дія ліків.

8. Медикаментозна залежність: токсикоманія, синдром відміни, психологічна залежність.

9. Вплив ліків на екологію мікробів: дисбактеріоз, кандидомікоз, резистентність.

10. Дія ліків на основні обмінні процеси в організмі.

11. Побічні реакції та ускладнення, які викликані взаємодією ліків:

в організмі, хіміко-фармакологічна несумісність.

12. Побічні реакції та ускладнення змішаного генезу.

13. Побічна дія ліків, що обумовлена факторами довкілля.

Серед всіх ускладень ми зупинимось на алергічних та псевдоалергічних реакціях на ліки.

Механізми алергічних реакцій на ліки.

Відокремлюють справжню алергію на ліки, котра обумовлена порушенням функціонування імунної системи та псевдоалергічні реакції на медикаменти (ПАР).

Справжня алергічна реакція може перебігати за будь-яким механізмом розвитку алергічних реакцій (класифікація Кумбса та Джела), відповідно з участю специфічних гуморальних (перші три типи) та клітинних (IV тип) факторів.

Справжня алергічна реакція на ліки має такі особливості:

1. Алергічні реакції на медикаменти не нагадують фармакологічної дії ліків.
2. Вони виникають від мінімальної кількості медикаменту.
3. Після першого контакту з медикаментом повинен обов'язково пройти період сенсibilізації, який складає не менше 5-7 діб (виключенням є так звана "прихована сенсibilізація").
4. Алергія на ліки проявляється у вигляді класичних симптомів алергічних захворювань.
5. Алергічні симптоми повторюються при наступному введенні медикаментів-алергенів.
6. Реакції можуть відтворюватись при введенні різних медикаментів, що мають загальні перехресні хімічні та алергенні властивості.

Медикаменти можуть бути повноцінними антигенами, до яких відносять: препарати білкового походження (препарати плазми та крові, гормони, тощо), великомолекулярні поєднання, але більшість лікарських засобів, включаючи антибіотики, сульфаніламідів та ін. є гаптенами, тобто здатні викликати імунну відповідь тільки після утворення повноцінного антигену.

Типи алергічних реакцій.

I тип. Реакції гіперчутливості негайного типу (реагіновий тип, анафілактичні реакції). Як відомо за цим типом, обумовленим гіперпродукцією загального Ig E та продукцією специфічних Ig E-антитіл, та їх наступною фіксацією на базофілах і тучних клітинах, розвиваються atopічні захворювання. Найбільш часті клінічні прояви цього типу алергії це: кропив'янка, риніт, набряк Квінке, atopічний дерматит, бронхіальна астма, анафілактичний шок. Саме цими захворюваннями, або їх загостреннями проявляються алергічні реакції на ліки.

Найбільш часто реакції гіперчутливості негайного типу виникають на використання сироваток, пеніциліну, сульфаніламідів, нестероїдних протизапальних засобів, вітамінів, препаратів теофілінового ряду.

Реакції та захворювання, що виникають за цим типом, називають atopічними.

II тип. Цитотоксичні реакції.

Антитіла Ig G та Ig M фіксуються до власної клітини, яка стала під впливом ліків мішенню, в подальшому виникає альтерація цієї клітини за рахунок активації комплементу, макрофагів або кілерних клітин. Ця реакція найбільш вивчена при цитопеніях. Клітини крові під впливом ліків стають антигенами і руйнуються за вищезазначеним механізмом. Слід звернути увагу на те, що є декілька шляхів, що призводять до альтерації клітин:

1. гаптенний механізм- лікарський засіб поєднується з клітиною крові
2. імунокомплексний механізм- в якості антигена виступає лікарський препарат (або метаболіт), чи кон'югат: препарат, що поєднується з частиною плазми. В подальшому на цей антиген продукуються антитіла та створений імунний комплекс фіксується до клітини.
3. Змінена під впливом лікарського засобу клітина уявляє собою антиген.

При всіх цих шляхах, як було зазначено раніше, розвиваються цитопенічні реакції, як гострі, так і хронічні. Цей тип реакцій також може виникати під дією антибіотиків, насамперед пеніциліну, сульфаніламідів, під впливом альфа-метилдофи може виникати гемолітична анемія.

III тип. Імунокомплексні реакції.

Ці реакції обумовлені преципітацією імунних комплексів з активацією комплементу. Цей тип пов'язаний з відкладанням імунних комплексів, що

створюються в судинах, на клітинні мембрани судинного ендотелію з наступним їх пошкодженням, а також у синовіальну рідину та ендотелій клубочків нирки. Як і при II типі в цих реакціях відіграють роль Ig G та M, в подальшому спрацьовує система комплементу. Найбільш частими проявами цього типу реакцій на ліки є: сироваткова хвороба, феномен Артюсу, васкуліти, гломерулонефрит, алергічний артрит. Причиною виникнення цього типу реакцій можуть бути: пеніциліни та інші антибіотики, сироватки, вакцини, сульфаніламід, анестетики та ін.

IV тип. Клітинно-опосередковані реакції (гіперчутливість сповільненого типу).

В цих реакціях головну роль відіграють Т-лімфоцити-хелпери I типу та макрофаги. Саме Т-хелпери I, що секретують цитокіни: γ -ІФН, ІЛ-2 та ФНП, призводять до формування алергічного запалення. До цього типу реакцій відносять: контактну сенсibilізацію, екзантеми та медикаментозну лихоманку. Причиною виникнення цього типу реакцій можуть бути сульфаніламідні препарати, алкалоїди, препарати металів (золото, ртуть), пеніцилін та деякі інші антибіотики, місцеві анестетики, антисептики та ін.

Комбінована сенсibilізація

В деяких випадках одночасно виникають реакції різних типів. Наприклад, комбінація гемолітичних проявів з уртикарною висипкою на шкірі, що переходять в екзантему. Така гетерогенність може спостерігатись при алергії на пеніцилін, інсулін та інші препарати.

Аутоімунні механізми

Медикаменти можуть викликати аутоімунні захворювання. Прикладами можуть бути СЧВ-подібні прояви після вживання новокаїнаміду та апресину, також СЧВ-подібний синдром може спостерігатись після використання фурадоніну. Можна припускати участь аутоімунних механізмів в розвитку тубулярного та інтерстиціального нефриту, геморагічного альвеоліту, хронічного агресивного гепатиту, псевдововчака.

Нижче ми наводимо клінічну класифікацію алергічних реакцій на медикаменти, оскільки при розвитку алергії можуть бути уражені майже всі органи та системи.

Клінічна класифікація алергічних реакцій на лікарські засоби.

I. Системні реакції

1. Анафілактичний шок.
2. Васкуліти.
3. Сироваткова хвороба.
4. Лікарська лихоманка.
5. Аутоімунні захворювання, що індуковані лікарським засобом.
6. Комплексні мультисистемні реакції.

II. Органні реакції

1. Шкірні реакції:

- а) кропив'янка та ангіоневротичний набряк;
- б) васкуліти;
- в) фіксована висипка на ліки;
- г) токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайела);
- д) синдром Стивенса-Джонсона;
- є) мультиформна еритема;
- ж) ексfolіативний дерматит;
- з) еритродермія;
- і) контактний дерматит;
- к) фото алергічні реакції;
- л) макулопапульозна екзантема.

2. Гематологічні реакції.

3. Ураження:

- а) нирок;
- б) печінки;
- в) легень;
- г) серця.

Псевдоалергія на ліки.

Псевдоалергічні та анафілактоїдні реакції відбуваються за рахунок прямого вивільнення гістаміну та інших медіаторів з тучних клітин та

базофілів, яке відбувається без формування специфічних Ig E-антитіл або утворення комплексу антиген-антитіло на мембрані тучних клітин / базофілів. Ці реакції можуть виникати у хворих, що не мали попереднього контакту з лікарським засобом, оскільки сенсibilізації при псевдоалергії немає. Виділяють декілька механізмів розвитку псевдоалергії на ліки, котрі пов'язані з:

1. Гістаміновим механізмом, обумовленим підвищенням концентрації гістаміну:
 - а) внаслідок вивільнення великої кількості гістаміну з тучних клітин та базофілів, тобто гістаміноліберацією (наприклад, міорелаксанти, наркотичні анальгетики, рентгеноконтрастні засоби, плазмозамінники, антибіотики та ін.);
 - б) при порушенні його інактивації (наприклад, в разі довготривалого застосування протитуберкульозних засобів, анальгетиків, антибактеріальних препаратів);
 - в) при потраплянні гістаміну та інших амінів з продуктами харчування та ліками;
 - г) при підсиленому утворенні з гістидину, фенілаланіну, тирозину кишковою мікрофлорою з декарбоксилюючою активністю, наприклад при дисбактеріозі.

Цей тип псевдоалергії часто називають псевдоатопічним.

2. Активацією системи комплементу за альтернативним шляхом з утворенням анафілатоксинів C3a и C5a, активацією тучних клітин та вивільненням гістаміну (наприклад, рентгеноконтрастні засоби, декстрини).

3. Порушенням метаболізму жирних кислот, в тому числі, арахідонової кислоти з надмірним утворенням лейкотриєнів (наприклад, НПЗП).

4. Утворенням брадикініну (інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента).

Описана велика кількість речовин, що відносяться до лібераторів гістаміну. Більшість з них неімунної природи, частина-імунної (вони наведені в додатку).

На той самий препарат можуть виникати різні типи алергічних та псевдоалергічних реакцій.

Принципи діагностики та диференційної діагностики медикаментозної алергії.

Зважаючи на попередньо розглянутий матеріал, стає зрозумілим, що насамперед треба визначитись чи є взагалі дане ускладнення алергічним або псевдоалергічним, чи це інша реакція, по-друге, виявити причинно-значущий алерген та встановити діагноз.

Слід зауважити, що питання діагностики та диференційної діагностики медикаментозної терапії дуже складні і, незважаючи на наявність великої кількості тестів як *in vivo*, так *in vitro*, немає жодного методу, який би дозволив лікарю вірогідно і без жодної небезпеки для хворого встановити етіологічний діагноз. Тому, найголовнішим є ретельний збір анамнезу. Лікар повинен пам'ятати, якщо у хворого була будь-яка реакція на лікарський засіб, не призначати в майбутньому цього медикаменту, препаратів даної групи та інших груп які мають перехресні антигени (наведені в додатку). Ще більш ускладнюється встановлення діагнозу в разі поліпрагмазії.

Пицький В.І із співавторами наводить такі закономірності при діагностиці алергії на ліки:

1. Алергічна реакція на медикамент може виникнути тільки якщо хворий сенсibilізований цим препаратом, або препаратом, що має перехресні антигенні властивості. Між першою та повторною зустріччю з препаратом повинно минути кілька днів (5-7). Але може бути, що людина не знає про попередню сенсibilізацію (наприклад, вживаючи молоко корів, що отримували пеніцилін)
2. Алергічна реакція не залежить від дози препарату та може виникнути на дози значно нижчі ніж терапевтичні.
3. Алергічні реакції на медикаменти нагадують за клінічними проявами „класичні” симптоми алергії
4. Після відміни препарату, що викликав алергію в більшості випадків відбувається швидкий зворотній розвиток реакції.

Нижче в таблиці 1 ми наводимо основні критерії диференційної діагностики алергії та псевдоалергії на ліки, на підставі клініко- анамнестичних даних.

Таблиця 1.

КРИТЕРІЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНИХ І ПСЕВДОАЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА МЕДИКАМЕНТИ

Диференційна ознака	Алергічна реакція	Псевдоалергічна реакція
Механізм	Імунологічний	Неімунологічний
Причина реакцій	Взаємодія антигену з антитілом	Ліберація медіаторів, активація комплементу
Препарати, що найбільш часто обумовлюють реакцію	Антибіотики, сульфаніламід, піразолонові похідні, вітаміни	Кровозамісні препарати, наркотичні і місцеві анестетики, міорелаксанти, рентгеноконтрасні речовини, деякі антибіотики
Спосіб введення	Будь-який	Частіше перорально
Реакція на плацебо	Немає	Часто
Залежність від прийнятої дози	Немає	Є
Кількість препарату, що викликав реакцію	Не має значення	Частіше велика
Реакція на перше введення препарату	Рідко (і тільки при перехресній сенсibiliзації)	Часто
Реакція на повторне введення препарату	Завжди	Мінливо
Наявність періоду сенсibiliзації	Встановлено	Не встановлено
Атопічні алергічні захворювання	Є	Немає
Вегетативно-ендокринні	Рідко	Дуже часто

захворювання, неврози		
Захворювання шлунково-кишкового тракту, харчова ензимопатія	Рідко	Часто

Лабораторні методи діагностики медикаментозної алергії.

Як вже було зазначено раніше в діагностиці алергії на ліки використовують методи діагностики *in vivo* (шкірні та провокаційні тести) та *in vitro* (тест дегрануляції базофілів, тест бласттрансформації лейкоцитів, тест гальмування міграції лімфоцитів, визначення специфічних Ig E-антитіл до медикаментів та тест клітинної стимуляції базофілів *in vitro*).

Шкірні діагностичні тести. Оскільки алергія на ліки дозозалежна, проведення шкірних тестів може становити загрозу для здоров'я пацієнтів, що мають алергію на ліки. Були описані випадки розвитку анафілактичних реакцій на внутрішньошкірні проби з пеніциліном та іншими антибіотиками. З іншого боку: якщо людина вперше зустрічається з медикаментом під час проведення шкірного тесту – реакції в неї не буде, але це не свідчить про неможливість розвитку алергії при повторному контакті, оскільки перша зустріч є сенсibiliзуючою. Таким чином, багато авторів вважають, що проведення шкірних тестів на ліки всім хворим небезпечно та недоцільно. Шкірні тести допомагають в діагностиці алергії на ліки та доцільні при наступних обставинах:

1. якщо препарат неможливо замінити на інший, не менш ефективний, а в анамнезі була реакція на тлі лікування цим препаратом в комбінації з іншими;
2. якщо у хворого був тривалий професійний контакт із препаратом, котрий потрібен для його лікування;
3. якщо хворому на алергічне захворювання необхідно призначити високоалергійний препарат, який він отримував раніше;
4. при життєво необхідних показаннях до призначення пеніциліну хворим на грибкові ураження шкіри.

Протипоказаннями до проведення шкірних тестів на ліки, як і шкірних тестів взагалі є:

1. Наявність безумовної алергічної реакції на препарат, в тому числі, анафілактичного шоку.
2. Гострий період будь-якого захворювання.
3. Некомпенсовані захворювання серця, нирок, тиреотоксикоз, вагітність, важка форма цукрового діабету.

Слід нагадати, що шкірні тести відрізняються в залежності від виду та ступеня гіперчутливості. Для діагностики реакцій I типу використовуються крапельна, скарифікаційна, внутрішньошкірна проби. Нагадуємо, що оскільки багато препаратів є гаптенами, негативна шкірна проба не виключає наявності алергії на комплекс, що утвориться в організмі. Також не виключена можливість загальної, іноді важкої реакції, тому лікар повинен мати всі препарати, що застосовуються в терапії анафілактичного шоку. Для діагностики IV типу реакцій використовується аплікаційний шкірний тест, що є інформативним та практично безпечним.

Провокаційні тести.

Їх використовують тільки в умовах спеціалізованих лікувальних закладів за умови необхідності. До них відносять сублінгвальний тест, назальний та інгаляційний. В разі виникнення реакції медикамент той час елімінують і використовують необхідні препарати. Найбільш часто використовують сублінгвальний тест, дуже рідко у хворих на алергічний риніт та астму – назальний та інгаляційний.

Тест дегрануляції базофілів (тест Шеллі).

Використання цього тесту, а також тестів вивільнення гістаміна сенсibilізованим лейкоцитами, тест дегрануляції тучних клітин, оцінюється по-різному. Але в середньому кореляція між клінікою та тестом становить не більш 50%.

Тест бласттрансформації лейкоцитів.

Цей тест заснований на реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при дії мітогенів, або алергенів. За даними багатьох дослідників рівень інформативності цього тесту також становить не більше 50%.

Визначення специфічних Ig E-антитіл до медикаментів.

Цей тест є простим в використанні, до нього не має протипоказань з боку пацієнтів, оскільки проводиться *in vitro*. Сутність цього методу: взаємодія алергенів із специфічними Ig E-антитілами до них, утворення комплексу, наступна мітка його реагентом та визначення забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації специфічного Ig E. Перевага цього методу (до різновидів якого належать радіоалергосорбентний тест-РАСТ та МАСТ- множинний алергосорбентний тест) полягає в можливості обстежити пацієнтів одночасно з великою кількістю алергенів, та наявність результату протягом 6-24 годин. Цей тест демонструє високу кореляцію з клінічними проявами, високу чутливість та об'єктивність отриманих результатів. Недоліком можна вважати досить високу вартість.

Проведення алергенспецифічної діагностики за допомогою визначення специфічних Ig E-антитіл виправдано, на думку багатьох дослідників, при неможливості або обмеженні використання шкірних проб.

Пропонуються також нові тести, що були порівняно нещодавно розроблені та ще не увійшли в широке використання. Одним з таких тестів є CAST (тест клітинної антигенної стимуляції базофілів *in vitro*). Сутність цього методу полягає в проведенні визначення рівня сульфолейкотрієнів, синтезованих *de novo*, або визначення CD 63-маркера базофілів, експресія якого посилюється після додавання лікарського препарату (алергена) до суспензії лейкоцитів хворого. Перевагами метода дослідники вважають: високу специфічність, можливість визначати ступінь індивідуальної реактивності пацієнта, та меншу в порівнянні з визначенням специфічного Ig E вартість.

Тактика лікування медикаментозної алергії та псевдоалергії на ліки.

Принципи терапії медикаментозної алергії та псевдоалергії на медикаменти повністю співпадають із принципами терапії алергічних захворювань взагалі.

В залежності від нозологічної форми медикаментозної алергії застосовується відповідна терапія, іноді невідкладна (при системних алергічних реакціях).

Ми зупинимось на основних принципах терапії медикаментозної алергії та псевдоалергії на ліки.

Таблиця 2.

Основні принципи терапії атопічних та псевдоатопічних реакцій на ліки.

Алергія на медикаменти (І тип за Кумбсом та Джелом)	Псевдоалергічні реакції на медикаменти (гістаміновий варіант)
1) Негайне припинення введення та наступна елімінація алергену	1) Припинення та елімінація препарату
2) Використання препаратів і методів, що впливають на імунну стадію алергічної реакції, за умов необхідності призначення медикаменту, що викликав алергічну реакцію, в майбутньому:	2) не використовуються

• специфічна імуноterapia (CIT)	
3) Препарати, що впливають на патохімічну стадію: антигістамінні препарати (стабілізатори мембран), антигістамінні препарати (блокатори H1-рецепторів першого, другого та третього покоління), глюкокортикоїди, при необхідності адреноблокатори, метілксантини, холіноблокатори та ін.	3) Препарати, що впливають на патохімічну стадію: антигістамінні препарати (стабілізатори мембран), антигістамінні препарати (блокатори H1-рецепторів першого, другого та третього покоління), можливо глюкокортикоїди.
4) при необхідності посиндромна терапія основних проявів	4) Посиндромна терапія основних проявів

Принципи лікування алергічних реакцій на ліки, які розвинулися за II, III та IV типами, відповідають принципам лікування алергічних та/або аутоімунних захворювань. Першим етапом: елімінація алергена, в подальшому використання глюкокортикоїдів та (за умов необхідності) імуносупресивної терапії, а також замісної терапії (наприклад, при цитопеніях).

При розвитку псевдоалергічних реакцій на ліки, обумовлених надмірною активацією системи комплементу - найкращий ефект у гострому періоді дає введення C1-інгібітору або свіжозамороженої плазми. При псевдоалергії, пов'язаній з порушенням метаболізму арахідонової кислоти етіотропним є припинення прийому лікарського препарату. Надалі хворим не рекомендується вживати нестероїдні протизапальні засоби, продукти, що містять харчовий барвник тартразин і лікарські засоби в оболонках жовтого кольору.

Додаток

Таблиця 1.

Лібератори гістаміна:

Речовини імунної природи:	Речовини неімунної природи:
1. Ig E, Ig G4	1. Іони кальція
2. IL-1, IL-3	2. Аміносахара
3. Компоненти комплементу	бактеріальної клітини
4. Бактеріальні ліпополісахариди	3. Вільні радикали
5. Гамма-інтерферон	4. Нейротензин
6. Альфа-інтерферон	5. Психічний стрес
7. Катіонний білок еозинофілів	6. Фізичний стрес
	7. Папаверин
	8. Атропін

	9. Нестероїдні протизапальні препарати 10. Йодвміщуючі препарати 11.Бромвміщуючі препарати 12.Антибіотики пеніцилінового ряду 13.Поліміксин 14.Наркотичні препарати 15.Вітаміни групи В 16.Рентгенконтрасні препарати 17.Препарати, що містять солі жовчних кислот 18.Кровозамінники
--	--

Таблиця 2.

Препарати та деякі харчові продукти, на які спостерігаються перехресні реакції:

Медикаменти	Препарати та продукти
Пеніцилін	Препарати пеніцилінового ряду Цефалоспорины Нуклеїнат натрія Ферменти: ораза, сомілаза Харчові продукти: гриби, дріжджі, кефір, квас, шампанське та ін.
Сульфаніламід	Новокаїн, ультракаїн, анестезин, дікаїн Антидіабетичні засоби Параамінобензойна кислота

Анальгін	Нестероїдні протизапальні засоби Харчові продукти, що містять тартразин
Лінкоміцин	Кліндаміцин
Ерітроміцин	Макроліди
Трентал	Похідні метилксантинів
Ципробай	Група хінолонів
Гентаміцин	Аміноглікозиди
Левоміцетін	Сінтоміцин
Амідопірин	Бутадіон, анальгін, реопірин, теофедрин
Барбітал	Фенобарбітал, корвалол, барбаміл, теофедрин
Діпазін (піпольфен)	Ангізин, фінорган, аміназин
Йод	Кардіотраст, йодогност, йодоформ, білітраст
Пітуїтрин	Оксітоцин
Стрептоміцина сульфат	Канаміцин, мономіцин, стрептосамозід
Кокарбоксилаза	Вітаміни групи В

ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. До приймального відділення КШД доставлений пацієнт 22 років, у якого після екстракції зубу з'явився набряк на обличчі і протягом 2-х годин розповсюдився на шию, грудну клітину, верхні кінцівки. Набряк блідий, щільний. Після введення дімедролу та но-шпи лікарем швидкої допомоги стан не покращився. Можливі причини розвитку набряку:

- а) алергічна реакція негайного типу
- б) алергічна реакція сповільненого типу
- в) порушення метаболізму арахідонової кислоти
- г) дефіцит C 1 інгібітору
- д) зниження гістамінопексії

Вірна відповідь: г

2. На тлі ГРЗ у пацієнта, що отримував сульфоніламідний препарат, нестероїдний протизапальний засіб, підкислені напої та ревіт з'явилися плямисто-папульозні елементи висипки на шкірі, що супроводжувалися свербінням, та утруднене дихання. Можливі наступні механізми розвитку реакції, крім:

- а) алергічна реакція I типу
- б) II тип алергічних реакцій
- в) гістаміновий варіант псевдо алергії
- г) псевдоалергія, обумовлена порушенням метаболізму жирних кислот
- д) псевдоалергічна реакція, обумовлена надмірною активацією системи комплементу

Вірна відповідь: б

3. На тлі ГРЗ у пацієнта, що отримував сульфаніламідний препарат, нестероїдний протизапальний засіб, підкислені напої та ревіт з'явилися плямисто-папульозні елементи висипки на шкірі, що супроводжувалися свербінням та утруднене дихання. Терапія повинна включати все нижчезазначене, крім:

- а) відміна всіх призначених препаратів
- б) антигістамінні препарати
- в) ентеросорбенти
- г) бронхолітики
- д) специфічна імунотерапія

Вірна відповідь д)

4. Студент був направлений в терапевтичне відділення після погіршення стану, на тлі прийому медикаментів, призначених для лікування гострого бронхіту: антибіотикотерапія (гентаміцин), антигістамінний засіб (діазолін), муколітик (бромгексин). Стан важкий. У формулі крові: лейкоцити $0,6 \times 10^9$ /л, в формулі присутні еозинофіли 80% та моноцити -20%. Діагноз лейкозу-виключений. Механізм розвитку захворювання:

- а) алергічна реакція I типу
- б) алергічна реакція II типу
- в) алергічна реакція IV типу
- г) псевдоалергія гістаміновий варіант
- д) псевдоалергія, обумовлена порушенням метаболізму жирних кислот

Вірна відповідь: б)

5. Студент був направлений в терапевтичне відділення після погіршення стану, на тлі прийому медикаментів, призначених для лікування гострого

бронхіту: антибіотикотерапія (гентаміцин), антигістамінний засіб (діазолін), муколітик (бромгексин). Стан важкий. У формулі крові: лейкоцити $0,6 \times 10^9$ /л, в формулі присутні еозинофіли 80% та моноцити -20%. Діагноз лейкозу-виключений. Для підтвердження діагнозу слід використовувати:

- а) шкірні тести
- б) провокаційні тести
- в) визначення рівня сироваткового ІЛ-4
- г) визначення HLA-фенотипу
- д) визначення титру цитотоксичних антитіл: Ig G та Ig M

Вірна відповідь: д)

6. Під час рентгеноконтрастного обстеження з використанням йодвміщуючого препарату, у пацієнта виникла втрата свідомості, артеріальний тиск знизився до 90/60 мм.рт.ст, ЧСС-120 уд/хв. Можлива причина розвитку такого стану:

- а) анафілактоїдний шок, обумовлений гістаміновим механізмом
- б) II тип алергічної реакції
- в) психогенна реакція
- г) гіперчутливість уповільненого типу
- д) псевдоалергічна реакція, обумовлена порушенням метаболізму жирних кислот

Вірна відповідь а)

7. У пацієнта в анамнезі - набряк Квінке після призначення антибіотика пеніцилінового ряду. При необхідності проведення протимікробної не рекомендовано призначати препарати наступної групи:

- а) аміноглікозиди

- б) макроліди
- в) цефалоспорини
- г) фторхінолони
- д) сульфаніламід

Вірна відповідь: в.

8. На 5-й день після введення протиправцевої сироватки у пацієнта виниклі раптове зниження АТ до 85/45 мм.рт.ст. та тахікардія (ЧСС 140 уд./хв.). Протягом перших 2-х днів спостерігалось підвищення температури, на третій день з'явилась уртикарна та ерітематозна висипка, що супроводжувалась свербінням, виникло зниження діурезу, болючість в суглобах. Вказане застосування сироватки було повторним. Найбільш вірогідний механізм розвитку реакції:

- а) алергічна реакція негайного типу
- б) алергічна реакція імунокомплексного типу
- в) токсична реакція Яриша-Гексгеймера
- г) псевдоалергічна реакція обумовлена порушенням метаболізму жирних кислот
- д) алергічна реакція гіперчутливості уповільненого типу

Вірна відповідь: б.

9. На 5-й день після введення протиправцевої сироватки у пацієнта виниклі раптове зниження АТ до 85/45 мм.рт.ст. та тахікардія (ЧСС 140 уд./хв.). Протягом перших 2-х днів спостерігалось підвищення температури, на третій день з'явилась уртикарна та ерітематозна висипка, що супроводжувалась свербінням, виникло зниження діурезу, болючість в суглобах. Доцільно застосовувати для діагностики наступні методи:

- а) проведення шкірних тестів
- б) визначення рівня загального Ig E

- в) визначення HLA-фенотипу
- г) визначення рівня преципітуючих Ig G у реакції гемаглютинації
- д) проведення провокаційних тестів (сублінгвального та сукон'юнктивального).

Вірна відповідь: г)

10. На 5-й день після введення протиправцевої сироватки у пацієнта виниклі раптове зниження АТ до 85/45 мм.рт.ст. та тахікардія (ЧСС 140 уд./хв..) Протягом перших 2-х днів спостерігалось підвищення температури, на третій день з'явилась уртикарна та ерітематозна висипка, що супроводжувалась свербінням, виникло зниження діурезу, болючість в суглобах. Доцільно використовувати наступні препарати та методи для лікування, крім:

- а) глюкокортикоїди
- б) дезінтоксикаційна терапія
- в) антигістамінні препарати
- г) симптоматична невідкладна терапія
- д) специфічна імунотерапія (СІТ)

Вірна відповідь д)

Література:

1. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.- М.: Фармарус Принт, 1998.- 252 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.-Одесса: АстроПринт, 1999.- 604 с.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология.- М.:Медицинское информационное агенство, 1999.- 604 с.

4. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.- М.:Триада-Х, 1999.- 470 с.
5. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей.- М.: Медицина,1998.- 352 с.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии.- М.: Медицина, 1999.-602 с.
7. Bonini S. Allergic diseases: a major health problem for the next millenium// International review of Allergology and Clinical immunology.- 1999.- Vol. 5, N 3.- P.99-101.
8. Kay A.B. Allergy and Allergic Disease.- Oxford.: Blackwell, 1997.-P. 23-25.
9. Kjellman N.-I.M. Prediction and prevention of atopic allergy// Allergy.- 1998. N. 53.- P. 67-71.