

Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Наказ МОЗ України від 30.12.2015 № 916

Основною метою цього уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам з медикаментозною алергією (МА).

За формою, структурою та методичним підходом щодо застосування вимог доказової медицини УКПМД відповідає вимогам «Методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини», затвердженої наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 р. № 751, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 р. за № 2001/22313.

Відповідно до вимог акредитації у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) має бути наявний Локальний протокол медичної допомоги, що визначає взаємодію структурних підрозділів ЗОЗ, медичного персоналу тощо. Взаємодія між ЗОЗ різних видів на практиці координується спільним узгодженим Локальним протоколом медичної допомоги (регіональний рівень локального протоколу), що розробляється на основі цього УКПМД.

Обґрунтування та положення уніфікованого клінічного протоколу побудовані на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в адаптованій клінічній настанові «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію», при розробці якої використані прототипи (див. с. 34).

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз:

1.2. Шифр за МКХ-10: Т 88.7

Медикаментозна алергія – патологічна реакція на лікарські засоби (ЛЗ), в основі якої лежать імуніологічні механізми.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

За даними літератури, у структурі побічних дій ЛЗ перше місце посідають дозозалежні токсичні реакції (понад 70 %). В Україні, за даними фармаконагляду, частота побічних реакцій алергічного генезу (тип В) становить 57,24 % (серед них уражень шкіри – 37,22 %).

За період з 01.01.2011 по 31.12.2013 ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» зареєстровано 15 890 випадків реакцій гіперчутливості, а саме:

Побічна реакція	Кількість повідомлень
Анафілаксія	121
Ангіоневротичний набряк	939
Кропив'янка	3 000
Висипання різного характеру	10 698
Свербіж	9 699
Анафілактична реакція	21

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), побічні реакції частіше виникають при застосуванні антибактеріальних засобів для системного прийому та нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НПЗЗ).

II. Загальна частина

МА – патологічна реакція на ЛЗ, в основі якої лежать імунологічні механізми.

На сьогодні в Україні відсутня спеціальна система реєстрації саме МА, відповідно – відсутня точна інформація про кількість реакцій гіперчутливості до ЛЗ, а також типи реакцій та їх наслідки. Крім того, відсутні дані про ефективність їх лікування як на госпітальному, так і на амбулаторних етапах. Слід відзначити, що в Україні також здійснюється і безрецептурний відпуск ЛЗ. При цьому останнім часом привертає увагу зростання кількості МА і в розвинених країнах світу.

Серед факторів ризику підкреслене значення надається впливу вірусних інфекцій, а також низці патологічних станів (легеневий кістофіброз), які можуть впливати на прояв алергічної реакції, що необхідно враховувати в клінічній практиці. Важлива роль відведена також ацетилсаліциловій кислоті та інгібіторам ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), які сьогодні використовують у кардіологічних пацієнтів.

Клінічні прояви МА розглядають як з позиції необхідності розуміння алергологами та лікарями інших спеціальностей імунологічних механізмів (щоб за клінічними проявами встановити тип реакції гіперчутливості, що визначає як діагностичну, так і лікувальну тактику), так і необхідності введення в клінічну практику простих, але ефективних критеріїв діагностики алергічних реакцій на ЛЗ з боку шкіри та дихальних шляхів, системних проявів (які дають змогу визначити тип імунологічної реакції), а також допоміжних лабораторних даних *in vitro*.

МА є досить складним завданням та випробуванням, і існують значні відмінності як у діагностиці та веденні хворих із МА, так і в доступі їх до спеціалізованої допомоги. Це може призводити до гіподіагностики, неправильного діагнозу та самодіагностики. Така ситуація може бути зумовлена недостатньою обізнаністю

щодо наявних послуг або відсутністю центрів для медичної допомоги пацієнтам з МА.

У зв'язку з цим і виникла нагальна потреба приведення практики медичної допомоги пацієнтам з МА у відповідність до сучасних науково-обґрунтованих підходів з метою забезпечення догляду та поліпшення клінічного ведення хворих з МА.

Даний протокол було розроблено для використання медичними працівниками на всіх рівнях охорони здоров'я. В ньому пропонується найкраща практика з діагностики та лікування МА у дорослих, людей молодого віку і дітей.

III. Основна частина

3.1. Для закладів, що надають первинну медичну допомогу (див. сайт <http://www.moz.gov.ua>) Документування та обмін інформацією з лікарями інших спеціальностей

Документування нових підозрюваних алергічних реакцій на ЛЗ.

У пацієнтів з підозрою на МА необхідно документувати їх реакцію в структурованій формі:

- загальний характер і комерційна назва ЛЗ, який підозрюється в заподіянні реакції, в тому числі концентрацію/дозу та форму випуску;
- опис реакції;
- показання до застосування ЛЗ (якщо немає клінічного діагнозу, опишіть синдроми/симптоми);
- дата і час реакції, кількість доз, що приймаються, або кількість днів прийому ЛЗ до початку реакції;
- спосіб введення;
- яких ЛЗ або груп ЛЗ уникати в майбутньому.

Визначення рівня сироваткової триптази після передбачуваної анафілаксії

1. Після підозрюваної анафілаксії, асоційованої з ЛЗ, відібрати в хворого 3 зразка крові (перша проба – після початку надання допомоги пацієнту, друга – протягом 30–120 перших хвилин після

ЛЗ, застосування яких необхідно уникати при генетичних захворюваннях, що впливають на їх метаболізм Таблиця 1

Генетичне захворювання	ЛЗ, якого слід уникати
Злоякісна гіперпірексія	Пароподібні (інгаляційні) анестетики, суксаметоній
Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	Сульфони, нітрофурантоїн, метиленовий синій, примахін, хінолони, сульфаміди. З обережністю: ацетилсаліцилова кислота, хлорохін, препарати вітаміну К, хінідин, хінін.
Порфірія	Амфетаміни, анаболічні стероїди, антидепресанти, деякі антигістамінні препарати, барбітурати, деякі бензодіазепіни, цефалоспорини, деякі пероральні протизаплідні засоби, діуретики, похідні ріжків, гормонозамісна терапія, прогестогени, сульфаміди, сульфонілсечовина
Недостатність псевдохолінестерази	Суксаметоній
Повільні ацетилятори	Прокаїнамід, сульфасалазин
Недостатність тіопурин-S-метилтрансферази	Азатиоприн (виявляє токсичну дію на кістковий мозок)

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку несприятливих медикаментозних реакцій на ЛЗ	
З боку пацієнта	Характеристика
Вік	Молоді повнолітні більш схильні до розвитку несприятливих медикаментозних реакцій на ЛЗ, ніж діти та люди похилого віку
Стать	Жінки більш схильні до розвитку несприятливих медикаментозних реакцій на ЛЗ, ніж чоловіки
Спадковість	Атопія може провокувати більш серйозні та тяжкі реакції. Генетичний поліморфізм. Супутнє захворювання на ВІЛ, герпесвірусні інфекції (ВПГ-1, -2, -3, ЕБВ, ЦМВ та ін.), кістозний фіброз (через часте використання антибіотиків)
Імунний статус	Попередня МА або попередня позитивна алергічна шкірна проба на переносимість ЛЗ
Пов'язані з ЛЗ	
Хімічні властивості ЛЗ	β-лактамні складові, нервово-м'язові блокатори, радіоконтрастні речовини, НППЗ зустрічаються найчастіше. Високомолекулярні компоненти/ гаптенформуєчі препарати більш імуногенні
Спосіб застосування	Несприятливі медикаментозні реакції на ЛЗ виникають частіше при зовнішньому застосуванні, ніж при парентеральному/пероральному
Дозування	Часте або тривале застосування

розвитку реакції та третя – через 24 год після розвитку симптомів) для визначення базового рівня триптази.

2. Чітко вказати час забору зразків крові (на всіх трьох зразках) для визначення рівня триптази: в медичних записах хворого та при заповненні форми заповнення і власне на пробірках-зразках.

3. У комплекті для анафілаксії мають бути пробірки для забору зразків крові для визначення рівня триптази.

3.2. Для закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу (див. сайт <http://www.moz.gov.ua>)

3.3. Для закладів, що надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу (див. сайт <http://www.moz.gov.ua>)

3.4. Для закладів, що надають екстрену медичну допомогу (див. сайт <http://www.moz.gov.ua>)

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Етап формування підозри на медикаментозну алергію

Антигенами (АГ) при медикаментозній алергії (МА) можуть виступати практично будь-які лікарські засоби (ЛЗ), але серед них є такі з більш і менш вираженими сенсibiliзуючими властивостями. За літературними і нашими власними даними, найчастіше МА спричинюють:

- антибіотики (серед них переважають β-лактамні) – 40–50 %;
- сульфаніламиди – до 40 %;
- анальгетики – до 26 %;
- місцеві анестетики;
- препарати, що містять йод і бром;
- вакцини;
- сироватки;
- препарати вітамінів.

Зрозуміло, що структура медикаментозних АГ постійно змінюється, оскільки зазнає змін технологія лікування пацієнтів з різними захворюваннями.

Можемо відмітити, що характерних для певного ЛЗ клінічних проявів побічних медикаментозних алергічних реакцій не існує. Загальновідомим також є їх виникнення при застосуванні ЛЗ, що мають спільні АГ-детермінанти.

Важливою для лікарів є також інформація про групи ЛЗ, при яких мають місце перехресні алергічні реакції.

4.1.1. Перехресні алергічні реакції спостерігаються між:

1. Природними і напівсинтетичними пеніцилінами (бензилпеніцилін, оксацилін, ампіцилін, амоксицилін та ін.).
2. Стрептоміцином та іншими аміноглікозидами (неоміцин, канаміцин, гентаміцин, амікацин та ін.).
3. Цефалоспоридами і групою пеніциліну.
4. Тетрацикліном і його похідними (доксциклін та ін.).
5. Похідними фенотіазину і деякими антигістамінними препаратами (АГП; хлорпромазин та його аналог, прометазин).
6. Йодом і всіма йодовмісними препаратами (розчин Люголя, йодовмісні рентгеноконтрастні засоби та ін.).
7. Тіаміном і кокарбоксілазою.
8. Барбітуратами та їх похідними (фенобарбіталом та ін.).
9. Нестероїдними протизапальними та протиревматичними засобами (НППЗ) та деякими анальгетиками (наприклад, між препаратами піразолону (метамізол натрію), ацетилсаліциловою кислотою та між препаратами різних підгруп НППЗ).
10. Прокаїном, лідокаїном і сульфаніламідними похідними, натрію аміносаліцилатом.
11. Похідними етилендіаміну (хлоропірамін та ін.) і теофіліном.

Механізми реакцій гіперчутливості до ЛЗ			
Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
Тип I	IgE-опосередкована алергічна реакція негайного типу	Алергічні висипання, ангіоедема, анафілактична реакція, бронхоспазм	Скарифікаційна шкірна проба Внутрішньошкірна проба Визначення специфічних IgE Провокаційна проба
Тип II	IgG/M-опосередковані цитотоксичні реакції	Анемія, цитопенія, тромбоцитопенія	Загальний аналіз крові/реакція Кумбса
Тип III	IgG/M-опосередковані імунні комплекси	Васкуліт, лімфаденопатія, лихоманка, артропатія, висипання, сироваткова хвороба	С3, С4, антинуклеарний фактор, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, функціональні проби печінки, сечовина та електроліти, гістологія, рентгенографія органів грудної клітки
Тип IVa	Th1 активують моноцити/макрофаги через інтерферон-γ і фактор некрозу пухлин-α	Контактний дерматит, бульозна екзантема	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVb	Th2 провокують еозинофільні запалення через інтерлейкін-5 (ІЛ-5), -4, -13, еотаксин	Макулопапульозні і бульозні висипання тощо	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVc	CD4+/CD8+-цитотоксичні клітини вбивають клітини-мішені через перфорин, гранзим В, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапульозна, пустульозна і бульозна екзантема тощо	Аплікаційні шкірні проби
Тип IVd	T-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокіни CXCL8, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор	Пустульозна ксантома	Аплікаційні шкірні проби

Таблиця 3.

4.2. Етап встановлення діагнозу

4.2.1. Клінічні особливості МА

- Алергічні прояви не нагадують фармакологічну дію ЛЗ.
- Виникають від мінімальної кількості ЛЗ (іноді це сліди ЛЗ).
- Після першого контакту з ЛЗ повинен пройти період сенсibilізації (3–5 днів) – для реакцій негайного типу за участю IgE.
- При IgE-незалежних механізмах МА (цитотоксичні) за участю IgG, IgM, компонентів системи комплементу та клітин крові, а також T-клітин – період сенсibilізації може бути від декількох днів до декількох тижнів.
- МА виникає у вигляді класичних симптомів алергічних захворювань.
- Алергічні симптоми повторюються при послідовних/повторних введеннях ЛЗ-АГ.

Клінічні прояви МА	
Клінічні прояви, що переважають	Питома вага, %
Шкірні	50–70
Гематологічні	20–35
Респіраторні	10–15
Вісцеральні	7–10

Таблиця 4.

4.2.2. Види проявів МА:

- **Системні реакції:** анафілаксія, сироваткова хвороба, васкуліти, медикаментозна лихоманка, автоімунні захворювання, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса – Джонсона і DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) та цитопенії.
- **Органні місцеві реакції:** з переважним ураженням шкіри, органів кровотворення та крові, дихальних шляхів, внутрішніх органів.
- **Анафілаксія** – тяжка форма, загрозлива для життя, генералізованої або системної реакції гіперчутливості, яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу і, як правило, ураженням шкіри та слизових оболонок.

4.2.3. Ознаки та алергічні симптоми за умов підозри розвитку МА в залежності від часу клінічних проявів

Негайні (швидкі) реакції

1. Анафілактичний шок – тяжка форма багато-системної реакції, що характеризується:
 - еритемою, кропив'яркою або набряком Квінке;
 - гіпотензією та/або бронхоспазмом.
2. Кропив'янка або набряк Квінке без системних проявів.
3. Загострення бронхіальної астми (наприклад, при застосуванні НППЗ).

Початок, як правило, менше ніж через 1 год після прийому ЛЗ, протягом 12 год (хоча попередній прийом не завжди підтверджено).

Сповільнені (нешвидкі) реакції без системного залучення

1. Ураження шкіри у вигляді червоних макул або папул (екзантемоподібних).

2. Фіксоване (контактне) ураження на шкірі після прийому ЛЗ (локалізовані запалення шкіри).

Початок, як правило, через 7–10 днів після першого застосування ЛЗ або впродовж 2–3 днів після повторного прийому.

Віддалені (нешвидкі) реакції з системним залученням

1. Реакції на ЛЗ з еозинофілією і системними симптомами або синдром гіперчутливості до ЛЗ (DHS – Drug Hypersensitivity Syndrom) характеризується: поширеними червоними макулами, папулами або еритродермією, лихоманкою, лімфаденопатією, порушенням функції печінки, еозинофілією.

Початок, як правило, через 2–6 тиж після першого застосування ЛЗ або протягом 3 днів після повторного прийому.

2. Токсичний епідермальний некроліз або синдром Стівенса – Джонсона: болючі висипання і гарячка (часто перші ознаки); ерозії на слизових оболонках та/або шкірі; пухирці, міхури або відторгнення епідермісу; червоні макули, пурпура або еритема.

Початок, як правило, через 7–14 днів після першого впливу ЛЗ або протягом 3 днів після повторного прийому.

3. Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP – Acute Generalised Exanthematous Pustulosis): поширені пустули, лихоманка, нейтрофілія.

Початок, як правило, через 3–5 днів після першого прийому ЛЗ.

4. Загальні розлади, що трапляються рідко при МА: екзема, гепатит, нефрит, світлочутливість, васкуліт.

4.2.4. Неалергічні реакції (хибноалергічні)

Не мають імунологічних механізмів, але імітують алергічні симптоми (феномен мімікрії). Вони, як правило, пов'язані з неімунним виділенням гістаміну, брадикініну, активацією комплементу, індукцією синтезу лейкотрієнів, що в свою чергу індукує бронхоспазм та шкірні прояви.

До препаратів-лібераторів гістаміну належать:

- опіюїди;
- рентгеноконтрастні засоби;
- загальні анестетики і міорелаксанти (але переважна кількість з них призводять до імунозалежних реакцій – IgE-залежних);
- ненаркотичні анальгетики;
- плазмозамінники;
- білкові препарати;
- деякі антибіотики (поліміксин, граміцидин, ванкоміцин, цефалоспорини);
- місцеві анестетики;
- аденозинтрифосфат;
- спазмолітики (атропін, дротаверин);
- вітаміни групи В.

До активізації системи комплементу за альтернативним шляхом може призвести застосування йодовмісних рентгеноконтрастних засобів, декстринів, протаміну.

Порушення метаболізму арахідонової кислоти можуть зумовлювати НППЗ, саліцилати, тартразин.

Накопичення брадикініну може статися при лікуванні препаратами інгібіторів АПФ, що призводить до ангіоневротичного набряку.

За умов використання сульфідів утворюється оксид сірки, який є бронхоконстриктором.

4.3. Етап верифікації діагнозу (табл. 5)

<i>Таблиця 5.</i>			
Диференційно-діагностичні ознаки токсичних, хибноалергічних і алергічних реакцій на ЛЗ			
Ознаки	Види побічних реакцій		
	Токсичні	Хибноалергічні	Алергічні
Період сенсibiliзації	–	–	+
Залежність виникнення від дози	+	+	–
Залежність виникнення від способу введення	+	+	–
Можливість виникнення реакцій на ЛЗ, що мають спільні антигенні детермінанти	–	–	+
Можливість повторення в майбутньому	Необов'язково	Необов'язково	Обов'язково
Схожі на фармакологічну дію ЛЗ	Часто	–	–
Схожі за клінічною картиною на класичні прояви алергії	–	+	+
Ефект АГП	–	+	+

4.3.1. Гостра токсико-алергічна реакція (ГТАР; табл. 6)

Клінічна характеристика ГТАР на ЛЗ				
Клінічні прояви	Ступінь тяжкості			
	Легкий (I)	Середньої тяжкості (II)	Тяжкий (III)	Вкрай тяжкий (IV)
Лихоманка	37,5–38 °С	38–39 °С	39 °С	39 °С, можлива злоякісна гіпертермія
Ураження шкіри	Генералізована еритема, папульозно-еритематозні висипання	Генералізована мультиформна еритема, везикулярні висипання, одиничні були	Генералізована мультиформна еритема з переважанням везикулярно-бульозного ураження серозного характеру. Епідермальний некроліз до 10 %	Багато зливних бул з серозно-геморагічним і гнійним вмістом. Епідермальний некроліз > 30 % поверхні шкіри. Симптом Нікольського позитивний
Ураження слизових оболонок	Не відмічено	Поверхневі ерозії слизових оболонок < 30%	Ерозивне ураження > 30% усіх слизових оболонок	Виразково-некротичне ураження слизових оболонок > 30 %
			(Можливі кровотечі з шлунково-кишкового тракту та сечового міхура)	
Ураження печінки та підшлункової залози	Не відмічено	Відмічено короточасне підвищення показників трансаміназ	Значні зміни показників трансаміназ, рівня білка, білірубину, С-реактивного білка (СРБ), холестерину та ін.	Значні зміни показників трансаміназ, рівня білка, білірубину, СРБ, фібриногену, холестерину та ін.
			Можлива клінічна картина гострої печінкової недостатності та панкреонекрозу	
Ураження сечовидільної системи	Не відмічено	Протеїнурія, гематурія (короточасно)	Протеїнурія, гематурія, циліндрурія, лейкоцитурія та ін.	Протеїнурія, гематурія, циліндрурія, лейкоцитурія та ін.
			(Розвиток різних ступенів ниркової недостатності)	
Ураження серцево-судинної системи	Не відмічено	Не відмічено	Порушення гемодинаміки не виражені	Порушення гемодинаміки виражені, можливий розвиток анафілаксії
Клінічні прояви	Ступінь тяжкості			
	Легкий (I)	Середньої тяжкості (II)	Тяжкий (III)	Вкрай тяжкий (IV)
Ураження ЦНС	Не відмічено	Не відмічено	Клінічна картина інтоксикаційного ураження ЦНС	
Клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$ або нормоцитоз, паличкоядерний зсув вліво, лімфоцитопенія немає	Лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерний зсув вліво, токсична зернистість нейтрофілів, лімфоцитопенія немає	Лейкоцитоз або лейкопенія, виражений паличкоядерний зсув вліво до юних форм, токсична зернистість, лімфоцитопенія, анемія, тромбоцитопенія	

4.3.2. Обов'язкові організаційні заходи

Для обстеження і лікування пацієнт з ГТАР повинен бути госпіталізований у відділення, де є:

- група підготовлених спеціалістів (лікар-алерголог, лікар-алерголог дитячий, лікар-анестезіолог та ін.), які мають відповідну підготовку і досвід роботи з пацієнтами з ГТАР;

- можливість провести поглиблені лабораторні дослідження і лабораторний моніторинг певних показників;

- можливість проводити реанімаційні заходи.

Діагностика

1) Обов'язкові лабораторні обстеження:

- клінічний аналіз крові (розгорнутий) щоденно до стабілізації стану, надалі – за необхідності;
- коагулограма, при III і IV ступенях тяжкості – в динаміці, щоденно;
- біохімічний аналіз крові (загальний білок і білкові фракції, білірубін, аланін-амінотрансфераза,

аспарат-амінотрансфераза, фібриноген, СРБ, глюкоза, кислотно-лужний стан крові);

- при III і IV ступенях тяжкості – динамічний контроль рівня загального білка, креатиніну, цукру крові, білірубіну, трансаміназ, кислотно-лужного стану;
- глікемічний профіль;
- визначення групи крові та резус-фактора (за необхідності);
- RW, ВІЛ (за показаннями);
- загальний аналіз сечі щоденно до стабілізації стану, в разі необхідності – аналіз сечі за Нечипоренком;
- мікробіологічні посіви зі шкіри та слизових оболонок при III і IV ступенях тяжкості, кратність – за показаннями;
- бактеріологічне дослідження мокротиння (за показаннями);
- бактеріологічне дослідження бронхоальвеолярних змивів (за показаннями);
- бактеріологічне дослідження фекалій (за показаннями);
- кислотно-лужний стан при проведенні штучної вентиляції легень.

2) Інструментальні методи обстеження:

За показаннями:

- ЕКГ;
- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки;
- спірометрія;
- езофагогастроуденоскопія (ЕГДС) – при стабілізації стану і після епітелізації слизових оболонок порожнини рота;
- бронхоскопія;
- УЗД органів черевної порожнини, щитоподібної залози при I і II ступенях тяжкості при госпіталізації, при III і IV ступенях тяжкості після стабілізації стану.

3) Консультації спеціалістів:

- лікар-алерголог, лікар-алерголог дитячий (динамічний огляд щоденно);
- лікар-акушер-гінеколог (за показаннями);
- лікар-стоматолог (за показаннями);
- лікар-офтальмолог (за показаннями);
- лікар-дерматовенеролог (за показаннями).

Додаткові:

- інші спеціалісти – за показаннями.

4) *Алергологічне обстеження* проводиться при I і II ступенях тяжкості після одужання, через 1 міс; при III і IV ступенях тяжкості – додатково через 3–4 міс. Обсяг алергологічного обстеження визначається лікарем-алергологом, лікарем-алергологом дитячим.

4.3.3. Шкірна проба уколом (шкірний прик-тест) і внутрішньошкірна проба

Показані	Не показані
Можуть застосовуватися для встановлення IgE-залежного механізму реакції	Для ідентифікації IgG/ M-опосередкованих імунних станів при токсичному епідермальному некролізі (синдромі Лайєлла), синдромі Стівенса – Джонсона і DRESS

4.3.4. Методика постановки прик-тесту

Надають допоміжні дані (з історією хвороби) для діагностики (або виключення) IgE-опосередкованої алергії.

Виготовлення розчину ЛЗ зі стандартною розчинною рідиною (використовується стандартна розчинна рідина для АГ або розчин натрію хлориду 0,9 %).

Антибіотики: нещодавно були оновлені рекомендації з діагностики β-лактамною гіперчутливості.

Неподразнюючі концентрації ЛЗ для проведення шкірних проб наведені в таблицях 7–9.

ЛЗ, для яких значущість шкірних проб не була доведена:

- антигіпертензивні засоби;
- біологічні препарати за винятком препаратів проти фактора некрозу пухлин та омалізумабу (моноклональні антитіла до IgE);
- гормони: глюкокортикостероїди (ГКС), інсуліни;
- антибіотики, окрім β-лактамних;
- антинеопластичні ЛЗ, які не містять платину;
- НППЗ, за винятком похідних піразолону для алергічних реакцій негайного типу;
- опіоїди;
- сироватки, імуноглобуліни і вакцини.

З метою уникнення хибнопозитивних результатів тестування, визначення реактивності шкіри тощо обов'язково потрібно паралельно з розчином ЛЗ проводити тестування з позитивним контролем (розчин гістаміну дигідрохлориду 0,01 %) і розчинною рідиною (негативний контроль).

Таблиця 7

Неподразнюючі концентрації ЛЗ для проведення проб для визначення гіперчутливості до β-лактамних антибіотиків

Лікарський засіб	Шкірна проба (прик-тест)	Інтрадермальна проба	Аплікаційна проба (патч-тест), % розчину
Пеніцилоїл полі-L-лізин	5x10 ⁻⁵ ммоль	5x10 ⁻⁵ ммоль	Не застосовується
Суміш малих детермінант	2x10 ⁻² ммоль	2x10 ⁻² ммоль	Не застосовується
Бензилпеніцилін	10 000 МО	10 000 МО	5 %
Амоксицилін	20 мг/мл	20 мг/мл	5 %
Ампіцилін	20 мг/мл	20 мг/мл	5 %
Цефалоспорин	2 мг/мл	2 мг/мл	5 %

Неподрознюючі концентрації «передопераційних» ЛЗ для проведення проб						Таблиця 8
ЛЗ		Шкірна проба (прик-тест)		Інтрадермальна проба		
Найменування	Нерозчинена концентрація (мг/мл)	Розчинення	Максимальна концентрація (мг/мл)	Розчинення	Максимальна концентрація (мг/мл)	
Тіопентал	25	Нерозчинний	25	1/10	2,5	
Пропофол	10	Нерозчинний	10	1/10	1	
Кетамін	10	Нерозчинний	10	1/10	1	
Етомідат	2	Нерозчинний	2	1/10	0,2	
Мідазолам	5	Нерозчинний	5	1/10	0,5	
Фентаніл	0,05	Нерозчинний	0,05	1/10	0,005	
Альфентаніл	0,5	Нерозчинний	0,5	1/10	0,05	
Суфентаніл	0,005	Нерозчинний	0,005	1/10	0,0005	
Реміфентаніл	0,05	Нерозчинний	0,05	1/10	0,005	
Морфін	10	1/10	1	1/1000	0,01	
Атракурій	10	1/10	1	1/1000	0,01	
Цисатракурій	2	Нерозчинний	2	1/100	0,02	
Мівакурію хлорид	2	1/10	0,2	1/1000	0,002	
Рокуроній	10	Нерозчинний	10	1/200	0,05	
Векуроній	4	Нерозчинний	4	1/10	0,4	
Панкуроній	2	Нерозчинний	2	1/10	0,2	
Суксаметоній	50	1/5	10	1/500	0,1	

4.3.5. Протипоказання для проведення прик-тестування та внутрішньошкірного тестування з ЛЗ

1. Перенесена у минулому анафілаксія (підтверджена документально) на введення певного ЛЗ або його хімічного аналога може бути протипоказанням для шкірного прик-тесту та внутрішньошкірного тестування даним ЛЗ або його хімічними аналогами, але не є протипоказанням для шкірних тестів з альтернативним ЛЗ.
2. Синдроми Лайелла, Стівенса – Джонсона, клінічна смерть внаслідок застосування ЛЗ, сироваткова хвороба, тяжкий перебіг ангіоневротичного набряку.
3. Ідентифікована алергічна реакція в минулому на ЛЗ (чи його хімічний аналог), з яким має проводитися тестування.
4. Алергічні, інфекційні, шкірні захворювання у стадії загострення.
5. Психічні захворювання у стадії загострення.
6. Злоякісні захворювання не є абсолютним протипоказанням, адже у випадках з реакціями гіперчутливості до препаратів хіміотерапії необхідно проводити шкірне тестування з альтернативним ЛЗ.
7. Системні захворювання сполучної системи не є абсолютним протипоказанням, адже в разі необхідності підбору НППЗ необхідно проводити шкірне тестування або провокаційні тести з альтернативним

НППЗ; аналогічно – за необхідності тестування зі стероїдними препаратами в цієї групи пацієнтів.

8. Вагітність не є абсолютним протипоказанням, адже в разі необхідності виявити переносимість до місцевих анестетиків можна шкірними тестами, які проводять після 38-го тижня вагітності або ж у передпологовий період.
9. Дитячий вік менше 3 років (старше 3 років дозволяється проводити тестування не більше як з двома ЛЗ одночасно).
10. Декомпенсовані тяжкі хронічні захворювання серця, нирок, печінки та тяжка форма цукрового діабету.
11. Лікування АГП для системного застосування та протягом 10 діб після їх відміни (отримання хибнонегативних результатів, необхідний період «відмивки»).
12. Лікування ГКС для системного застосування та протягом 14 діб після їх відміни; місцеве застосування ГКС місцевої дії (креми, мазі) та протягом 20 діб після їх відміни (отримання хибнонегативних результатів, необхідний період «відмивки»).

4.3.6. Лабораторне обстеження пацієнта з МА (спеціалізована медична допомога)

Призначається амбулаторно та стаціонарно лікарями-алергологами, лікарями-алергологами дитячими та лікарями інших спеціальностей:

Таблиця 9

Неподрозніючі концентрації для інших окремих ЛЗ та класів ЛЗ

ЛЗ або клас ЛЗ	Шкірний прик-тест	Інтрадермальна проба	Шкірна аплікаційна проба, % розчину
Антикоагулянти			
Гепарини ¹	Нерозчинні	Розчин 1/10	Нерозчинні
Гепариноїди ²	Нерозчинні	Розчин 1/10	Нерозчинні
ЛЗ або клас ЛЗ	Шкірний прик-тест	Інтрадермальна проба	Шкірна аплікаційна проба, % розчину
Солі платини			
Карбоплатин	10 мг/мл	1 мг/мл	Не застосовується
Оксаліплатин	1 мг/мл	0,1 мг/мл	Не застосовується
Цисплатин	1 мг/мл	0,1 мг/мл	Не застосовується
НППЗ			
Похідні піразолону ³	У порошку	0,1 мг/мл	10 %
Коксиби ⁴	У порошку		10 %
Інші НППЗ ⁵	У порошку	0,1 мг/мл	10 %
Біологічні препарати			
Адаліумаб	50 мг/мл	50 мг/мл	Нерозчинний
Етанерцепт	25 мг/мл	5 мг/мл	Не застосовується
Інфліксимаб	10 мг/мл	10 мг/мл	Не застосовується
Омаліумаб	1,25 мкг/мл	1,25 мкг/мл	Не застосовується
Інші			
Місцеві анестетики	Нерозчинні	Розчин 1/10	Нерозчинні
Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби	Нерозчинні	Розчин 1/10	Нерозчинні
Сполуки гадолінію	Нерозчинні	Розчин 1/10	Не застосовується
Патентований синій	Нерозчинний	Розчин 1/10	Не застосовується
Метиленовий синій	Нерозчинний	Розчин 1/100	Не застосовується
Флюоресцеїн	Нерозчинний	Розчин 1/10	Нерозчинний
Інгібітори протонної помпи ⁶	Нерозчинні	40 мг/мл	10 %
Протисудомні засоби ⁷	Не застосовується	Не застосовується	10 %
Хлоргексидин	5 мг/мл	0,002 мг/мл	1 %

Примітки: ¹ гепарини: гепарин, надропарин, далтепарин та еноксапарин; ² гепариноїди: фондапаринукс; ³ похідні піразолону: метамізол натрію, парацетамол, пропіфеназон, феназон та фенілбутазон; ⁴ коксиби: целекоксиб та еторикоксиб – з ними проводяться провокаційні тести; ⁵ інші НППЗ: наприклад, ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, напроксен, індометацин, диклофенак, мелоксикам, мефенамінова кислота і німесулід; ⁶ для лансопрозолу та рабепрозолу відсутні внутрішньовенні розчини; шкірний прик-тест – з порошками, інтрадермальна проба – неможлива; пантопрозол існує у розчинній формі для внутрішньовенного застосування, і з ним проводять шкірні проби; ⁷ у випадку гострої реакції в анамнезі спочатку спробувати 1% розчин.

АНОРО™ ЕЛЛІПТА™ –

значніше покращує функцію легень
у порівнянні з тіотропієм
за 6 місяців терапії^{1*}



АНОРО™ ЕЛЛІПТА™
умеклідініум/вілантерол

дихайте ...

1. Decramer M., Lancet Respir Med 2014; 2:472-86
*статистично достовірно

Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель потерпає від будь-якого захворювання або піддавалась медичному втручанняю.

Скорочена інструкція для медичного застосування[†] препарату Аноро™ Елліпта™

Діючі речовини: умеклідініум, вілантерол. **Лікарська форма:** порошок для інгаляцій. **Показання:** Для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Аноро™ Елліпта™ призначений тільки для інгаляцій. **Рекомендовані дози.** **Дорослі** – 1 інгаляція Аноро™ Елліпта™ 55/22 мкг один раз на добу. **Побічні реакції:** інфекція сечовивідних шляхів, синусит, назофарингіт, фарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів; головний біль; миготлива аритмія, суправентрикулярна тахікардія, ідіоventрикулярний ритм, тахікардія, суправентрикулярні екстрасистоли; кашель, ротоглотковий біль; запор, сухість у роті; реакції гіперчутливості, включаючи висип, анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку; тривога; тремор, дисгевзія; прискорене серцебиття; спазм м'язів. **Передозування** умеклідініумом/вілантеролом, ймовірно, матиме ознаки і симптоми, пов'язані з діями окремих компонентів (наприклад сухість у роті, порушення зорової акомодатії, тахікардія, аритмія, тремор, головний біль, серцебиття, нудота, гіперглікемія та гіпокаліємія). У разі передозування лікування пацієнта має бути прийнято щодо припинення годування груддю або припинення терапії умеклідініумом/вілантеролом з урахуванням користі грудного годування для дитини і користі терапії для жінки. **Діти.** Не показаний для лікування дітей віком до 18 років. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Слід уникати одночасного застосування неселективних або селективних бета-адреноблокаторів без вагомих причин. Одночасне застосування сильніючих інгібіторів СYP3A (таких, як кетоконазол, кларитроміцин, інтраконазол, ритонавір, телітроміцин) може пригнічувати метаболізм і збільшувати системний вплив вілантеролу. Не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій при одночасному введенні умеклідініуму/вілантеролу з інгібіторами СYP2D6. Будь-якого впливу верапамілу (помірного P-gp інгібітора) на C_{max} умеклідініуму/вілантеролу не спостерігалось. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.п. № UA/14742/01/01 від 27.11.2015. **Місцезнаходження виробника.** Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобританія.

[†]Перед застосуванням препарату Аноро™ Елліпта™ ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Одночасне застосування Аноро™ Елліпта™ з іншими мускаринними антагоністами та бета₂-адренергічними агоністами тривалої дії, не рекомендується, оскільки це може посилити відомі побічні реакції.

Повні вказівки щодо використання препарату можна отримати за запитом. Повідомити про небажане явище Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com. Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email ua.complaints@gsk.com. Отримати додаткову інформацію Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел./Факс: (044) 585-51-85/-92.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA/UCV/0009/16.09.23



- визначення рівня загального IgE в сироватці крові;
- визначення рівня специфічного IgE в сироватці крові (методом хемілюмінесцентного аналізу) до наступних ЛЗ:

- амоксицилін, ампіцилін, цефаклор;
- бензилпеніцилін;
- адренкортикотропний гормон;
- хлоргексидин;
- желатин;
- інсулін людини, свинячий;
- протамін;
- суксаметоній;
- анатоксин правцевий;
- морфін;

- визначення активності триптази в сироватці крові (використовується в діагностиці та для прогнозу розвитку анафілактичних реакцій).

У практичній діяльності до 15 % стаціонарних пацієнтів переносять несприятливі реакції на ЛЗ, особливо за умови введення місцево через шкіру. Тривале або часте використання ЛЗ призводить до розвитку сенсibiliзації.

Справжні реакції гіперчутливості є імунологічними IgE- або Т-клітинно-опосередкованими, але їх важливо відрізнити від побічних проявів, спричинених нерациональним використанням ЛЗ (поліпрагмазія, великі дози, внутрішньовенний шлях введення тощо).

90% алергічних реакцій розвивалися впродовж 10 хв після застосування ЛЗ.

Сироваткова триптаза, яка вивільнюється при дегрануляції опасистих клітин, на сьогодні в міжнародній клінічній практиці є єдиним маркером гострої алергічної реакції і дає змогу відрізнити анафілаксію від деяких схожих станів: септичного шоку, вазовагальних реакцій, міокардіального шоку, карциноїдного синдрому.

Для підтвердження гострої IgE-опосередкованої алергічної реакції необхідно тричі зробити забір крові у пацієнта з гострою несприятливою медикаментозною реакцією, заповнити відповідну медичну документацію і при позитивному результаті дослідження на триптазу направити пацієнта на консультацію до лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого.

Алгоритм забору крові на дослідження активності триптази в крові:

- візьміть послідовно 3 проби крові (по 3 мл) в пробірки:
 - перша проба якнайшвидше, наскільки можливо, після початку допомоги пацієнту;
 - друга – через 1–2 год після появи симптомів (у цей час відзначається пік рівня триптази);
 - третя – через 24 год або при одужанні (наприклад, при подальшому диспансерному спостереженні в алергологічній клініці) для оцінки базового рівня триптази (оскільки в окремих пацієнтів він буває підвищеним);
- переконайтеся, що на кожній пробі зазначені дата і час забору;
- надішліть проби крові в лабораторію.

Тест «триптаза» вимірює загальний рівень α - і β -триптази в сироватці крові. Пороговим рівнем триптази в сироватці крові вважається рівень до 11,4 нг/мл. Чутливість та специфічність визначення триптази залежать від показника, який визначався до розвитку анафілаксії. Через широкі варіації базового рівня триптази у кожного конкретного пацієнта в діагностиці справжньої (на відміну від псевдоалергічної) реакції важливо динамічне дослідження крові для виявлення зміни концентрації триптази (2–3 дослідження крові на триптазу в динаміці), а не її абсолютне значення.

Постійно підвищений базальний рівень α -триптази служить маркером ризику розвитку анафілактичних реакцій для деяких сенсibiliзованих пацієнтів, наприклад, після укусу бджіл/ос або тривалого введення ЛЗ, також спостерігається у пацієнтів з системним мастоцитозом. Результати досліджень завжди необхідно інтерпретувати з урахуванням клінічних проявів і тяжкості форм реакції.

Таким чином:

- усі пацієнти потенційно належать до групи ризику розвитку гострих генералізованих реакцій при контакті з ЛЗ;
- визначення в динаміці активності триптази в сироватці дає змогу діагностувати анафілаксію і визначити схильність до її розвитку.

Важливо:

Рівень триптази необхідно вимірювати перед початком алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

Перед проведенням АСІТ обов'язково потрібно оцінити загальну неспецифічну реактивність пацієнта за рівнем триптази, щоб уникнути гострих реакцій. При рівні триптази крові > 11,4 нг/мл існує ймовірність розвитку гострих реакцій при проведенні АСІТ.

Необхідно лабораторно досліджувати чутливість пацієнтів до наступних чинників при підозрі на приховану гіперчутливість до них за наявності симптомів, асоційованих з їх застосуванням:

- sIgE до латексу (норма до 0,35 кМО/л);
- sIgE до хлоргексидину (норма до 0,35 кМО/л);
- sIgE до желатину (норма до 0,35 кМО/л);
- sIgE до міорелаксантів (норма до 0,35 кМО/л).

4.3.7. Медикаментозні провокаційні тести (МПТ)

Провокаційні проби з конкретними ЛЗ можуть здійснюватися після того, як інші діагностичні можливості вичерпані і діагноз залишається під сумнівом.

МПТ є золотим стандартом для підтвердження або виключення гіперчутливості до певних ЛЗ, адже вони відтворюють не лише алергічні симптоми, але й інші несприятливі прояви, незалежно від їх патомеханізмів. МПТ є кінцевим пунктом у поетапному підході до діагностики МА.

МПТ мають проводитись тільки висококваліфікованим лікарем-алергологом, лікарем-алергологом дитячим (лікарем-імунологом) з досвідом роботи в галузі МА.

Враховуючи потенційну небезпеку (шкідливості) та співвідношення ризик/користь від тестування, остаточне рішення про його проведення має прийматися після ретельного аналізу у кожного окремого пацієнта.

У випадках, коли вихідна реакція була сповільненою та/або нетяжкою (не шкідливою для життя пацієнта), МПТ може бути виконаний в амбулаторних умовах, але обов'язково з повноцінним медикаментозним та інструментальним оснащенням для проведення в разі необхідності протишокових засобів. До того ж, при сповільненій реакції необхідне тривале дослідження пацієнта в клініці після початкової негативної проби на ЛЗ, що спричинив МА.

Пацієнти з більш тяжкими формами первинних реакцій мають бути госпіталізовані для проведення МПТ.

МПТ недоцільно проводити, якщо попередня реакція призвела до небезпечних для життя наслідків. Провокаційні тести можуть виконуватися також протягом декількох днів, у разі проведення плацебо-контролю або при подвійних сліпих тестуваннях.

Показання для проведення МПТ

Показання до МПТ можна розділити на чотири, частково перехресні, групи:

1. Для того щоб виключити гіперчутливість з анамнезу, що не передбачає медикаментозної гіперчутливості, а також у пацієнтів з неспецифічними симптомами.
2. Показано при діагностованій гіперчутливості для забезпечення безпечними фармакологічно та/або структурно не пов'язаними ЛЗ.
3. Для того щоб виключити перехресну реактивність структурно пов'язаних ЛЗ в умовах діагностованої гіперчутливості.
4. Для того щоб встановити точний діагноз в історії хвороби, що передбачає медикаментозну гіперчутливість з негативними, непереконливими або недоступними алергологічними тестами.

Медикаментозно-індуковані реакції, при яких МПТ зазвичай не рекомендується або протипоказаний:

- Генералізований бульозний висип.
- Гострий генералізований екзантематозний пустульоз.
- Тяжкі форми імунно-цитотоксичних реакцій, небезпечні для життя:
 - токсичний епідермальний некроліз;
 - синдром Стівенса – Джонсона;
 - синдром медикаментозної гіперчутливості (з еозинофілією)/DRESS;
 - системний васкуліт;
 - цитопенія крові.
- Конкретні прояви уражень органів, наприклад:
 - гепатит;
 - нефрит;
 - пневмоніт.
- Тяжкі анафілаксії.
- Медикаментозно-індуковане автоімунне захворювання (системний червоний вовчак, пухирчатка звичайна, бульозний пемфігоїд та ін.).
- Патч-тести виправдані в особливих умовах.

Дозування та часові інтервали при проведенні МПТ

Початкова доза ЛЗ для провокації варіюватиме залежно від:

- тяжкості форм попередньої реакції, що її викликала;
- дози ЛЗ;

- виду провокації (пероральна або парентеральна).

Зазвичай слід починати з низьких доз, поступово збільшуючи їх і роблячи зупинки, як тільки проявляються перші цільові симптоми. При деяких парентеральних провокаціях початкова доза може складати 10^{-9} від терапевтичної з наступним її підвищенням (у 2–10 разів) до досягнення терапевтичної дози. Для того щоб звести до мінімуму ризик анафілаксії, більш доцільно застосовувати пероральний, а не парентеральний спосіб, якщо це можливо.

При попередньому негайному титрі реакцій (що відбуваються протягом 1-ї години з моменту використання ЛЗ, що спричинив МА) початкова доза має бути розведена в концентрації від 1:10 000 до 1:10 в залежності від тяжкості реакції. Часовий інтервал між введенням доз становить щонайменше 30 хв, хоча велика кількість ЛЗ потребує триваліших інтервалів.

При попередньому сповільненому титрі реакцій (що відбуваються пізніше ніж через 1 год після останнього використання ЛЗ, що спричинив МА) початкова доза не повинна перебільшувати 1:100 терапевтичної дози.

В залежності від ЛЗ та ступеня (порогу) відповіді пацієнта на тестування МПТ можуть бути проведені протягом годин, днів та інколи тижнів.

Якщо МПТ проводяться з метою визначення гіперчутливості до альтернативного ЛЗ, необхідно досягти максимальної разової терапевтичної дози. У деяких випадках важливо досягнення добової дози протягом більш тривалого періоду часу.

Негативна реакція свідчить, що пацієнт нечутливий до провокації.

У пацієнтів, які приймають ГКС, АГП або трициклічні антидепресанти, може відзначатися змінена відповідь на провокацію.

Прийом β -блокаторів слід припинити за 24 год до проведення МПТ.

Доза для проби має бути адаптована для конкретного пацієнта залежно від характеру попередньої реакції і фармакокінетичного профілю ЛЗ.

4.4. Критерії встановлення діагнозу

- Алергічні прояви не нагадують фармакологічну дію ЛЗ.
- Виникають від мінімальної кількості ЛЗ (іноді це сліди ЛЗ).
- Після першого контакту з ЛЗ має пройти період сенсibilізації (3–5 днів; винятком є прихована сенсibilізація).
- МА виникає у вигляді класичних симптомів алергічних захворювань.
- Алергічні симптоми повторюються при послідовних введеннях ЛЗ-АГ.
- Можлива еозинофілія крові та/або тканинна еозинофілія.
- Відміна ЛЗ призводить до регресу реакції.

Для діагностики прихованої сенсibilізації потрібно виявити:

1. Чи є у пацієнта алергічне захворювання.
2. Чи приймав пацієнт раніше даний ЛЗ, та чи були реакції до нього.

3. Які ЛЗ пацієнт приймав довго або часто (контрацептиви, седативні, проносні, очні й носові краплі, стероїди та ін.).

4. Чи було загострення основного захворювання, висипань, свербіжу під час або після використання ЛЗ, через який час вони виникли.

5. Чи були ускладнення під час використання сироваток, вакцин.

6. Чи є у пацієнта грибокві захворювання.

7. Наявність професійного контакту з ЛЗ.

8. Наявність алергії в анамнезі (побутові, пилкові, інсектні та епідермальні алергени).

9. Харчова алергія в анамнезі.

4.4.1. Лабораторні, шкірні та провокаційні тести

Для верифікації прихованої, справжньої та специфічної алергії на ЛЗ проводять: динамічне визначення рівня триптази в сироватці крові; шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести; визначення в крові рівнів специфічних IgE на певні ЛЗ або їх складники; а також провокаційні тести з конкретними ЛЗ в умовах стаціонару з наявним реанімаційним обладнанням.

4.4.2. Зразок формулювання діагнозу

МА на ЛЗ (назва ЛЗ) з клінічними проявами кропив'янки, набряку Квінке, багатоформної еритеми, токсичного епідермального некролізу, синдрому Стівенса – Джонсона, анафілаксії та ін. (необхідне вибрати). Ступінь тяжкості, гострий період або анамнестично. Діагноз МА є супутнім діагнозом пожиттєво.

4.5. Лікування МА

Елімінація ЛЗ-АГ: якщо пацієнту, у якого виникли явища МА, проводилося лікування декількома ЛЗ, відмінюються всі (окрім життєво необхідних, якщо немає переконання, що вони є АГ). Після цього проводять лабораторні тести і призначають найменш вірогідні щодо алергії ЛЗ, відновлюють лікування з урахуванням перехресних властивостей ЛЗ. Необхідно здійснити заходи з мінімізації впливу на пацієнта інших АГ (гіпоалергенна дієта, безлатексне середовище для пацієнтів з алергією на латекс).

4.6. Тактика ведення пацієнтів з МА в алергологічному відділенні (призначення ЛЗ за показаннями):

- ГКС-терапія (парентеральне введення), доза – від 8 до 20 мг дексаметазону (у дітей 1–2 мг/кг за преднізолоном) в залежності від інтенсивності симптоматики;

- АГП II, III покоління, добова доза від 5 до 20 мг протягом від 14 до 90 днів у залежності від інтенсивності симптоматики (дезлоратадин, левоцетиризин; у дітей – стандартні вікові дози);

- антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) 10 мг 1 раз на добу (у дітей – стандартні вікові дози);

- циклоспорин (за дуже чітко обмеженими показаннями) у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно з послідовним переходом на пероральне введення та зниженням дози впродовж 1 міс;

- топічне лікування уражених ділянок шкіри;

- топічне лікування уражених очей, носа, геніталій;

- інгаляційна терапія топічними та інгаляційними ГКС та β_2 -агоністами при проявах МА у вигляді бронхоспазму (флютиказон, будесонід у небулах у дозі від 500 до 4 000 мкг в залежності від ступеня тяжкості, сальбутамол у небулах у дозі 2,5–5 мкг в залежності від ступеня тяжкості).

Лікування МА з клінічними проявами алергічних реакцій II типу, що мають перебіг переважно у вигляді цитопенії (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія), здійснюється в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, та має проводитися під наглядом лікаря-гематолога та лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого відповідно до технології лікування цих захворювань (введення системних ГКС, колонієстимулюючого фактора).

Лікування МА з клінічними проявами алергічних реакцій III типу (сироваткова хвороба, екзема, ураження імунними комплексами внутрішніх органів, екзогенний алергічний альвеоліт, артіосоподібні реакції, анемія, агранулоцитоз, васкуліти) проводиться відповідно до технології лікування цих захворювань з уведенням системних ГКС, інгібіторів протеаз, за необхідності – плазмаферезу тощо (лікаря-алергологи, лікаря-алергологи дитячі, лікаря-анестезіологи в ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу).

4.7. Алгоритм лікувальних заходів при ГТАР

- Неспецифічна гіпоалергенна дієта, при III–IV ступенях тяжкості – стіл протертий (1А стіл) чи парентеральне харчування.

- ГКС: парентеральне введення, доза індивідуальна – до 32 мг дексаметазону на добу та місцеве застосування бетаметазону, виходячи з мінімально необхідної дози, особливо при III–IV ступенях тяжкості, з поступовим її зниженням при стабілізації стану до повної відміни. Застосування ГКС може призвести до ускладнень, тому необхідно застосовувати переважно пульс-терапію дексаметазоном у дозі 1–1,5 мг/кг внутрішньовенно протягом 3 днів, далі – за показаннями. Тривале використання системних ГКС є спірним і, як вважають багато експертів, може підвищувати смертність через збільшення частоти інфекцій та ризик маскування сепсису. Тим не менш, недавні звіти показали поліпшення очних симптомів при ранньому застосуванні пульс-терапії ГКС.

- Застосування циклоспорину має проводитися під контролем функції нирок (особливо рівня креатиніну та визначення функціонального стану клубочкового апарату нирок) у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно з наступним переходом на пероральне введення та зниженням дози протягом 1-го місяця. Необхідно підтримувати рівень циклоспорину в плазмі крові на рівні $71,5 \pm 39,7$ мг/кг. Слід відзначити, що лікування циклоспорином залишається досить спірним. Доведено, що в дозі від 3 до 5 мг/кг перорально 1 раз на добу він здатний інгібувати CD8-клітини, і, як було показано, зменшує тривалість активного захворювання

на 2–3 дні в деяких випадках, і, можливо, знижує смертність.

- Розчини електролітів (розчин глюкози різної концентрації).
- Плазмозамінні розчини.
- Замісна терапія – препарати крові:
 - альбумін;
 - плазма нативна;
 - імуноглобуліни для внутрішньовенного введення. Їхня доза при токсичному епідермальному некролізі повинна складати: мінімальна – 0,4–0,75 г/кг, найчастіше використовується – 1–2 г/кг (можлива і більша) упродовж 2–4 днів (рівень доказовості В);
 - переливання свіжої донорської крові у пацієнтів III–IV ступеня тяжкості, при розвитку лейкопенії та агранулоцитозу – колонієстимулюючий фактор.
- Симптоматична терапія:
 - антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини – еноксапарин, далтепарин, надропарин або нефракційований гепарин в профілактичних дозах у відповідності до клінічної симптоматики);
 - діуретичні препарати (петльові діуретики за показаннями);
 - норепінефрин або його комбінація з допаміном або добутаміном (при порушенні гемодинаміки);
 - анальгетичні засоби (блокатори опіатних рецепторів ЦНС або наркотичні анальгетики; НППЗ суворо протипоказані за наявності болювого синдрому (строго за показаннями);
 - інгібітори протонної помпи (для запобігання стероїдним та стресовим виразкам: омепразол, пантопризол, рабепразол);
 - серцеві глікозиди;
 - седативні ЛЗ.
- Додаткові методи детоксикації можуть бути застосовані при стабільній гемодинаміці та адекватній замісній терапії:
 - лікувальний плазмаферез – за показаннями.
 - Антибактеріальна терапія – антибіотики широкого спектру дії з урахуванням фармакологічного анамнезу і результатів бактеріологічного дослідження. Категорично заборонено використання антибіотиків пеніцилінового ряду і їхніх похідних, при необхідності – інші антимікробні і протигрибкові препарати.
 - Корекція дисбактеріозу (пребіотики, пробіотики, симбіотики в сполученні з ферментними препаратами).
 - При необхідності – штучна вентиляція легень, лікувальна бронхоскопія.

Догляд за пацієнтами з ГТАР на ЛЗ (III–IV ступеня тяжкості)

Лікування пацієнтів з ГТАР на ЛЗ III–IV ступеня тяжкості необхідно проводити в спеціально створених стерильних умовах відкритим способом (використання стерильних палат або аеротерапевтичних установок з подачею підігрітого стерильного повітря) з індивідуальним сестринським постом. У випадку ексудативного компоненту шкіру необхідно підсушувати і дезінфікувати розчинами, не застосовуючи мазевих основ;

поступово в процесі епітелізації розчини можуть бути замінені на креми та мазі.

- Обробка слизових оболонок очей при III–IV ступенях тяжкості має проводитись 6 разів на добу за рекомендацією лікаря-офтальмолога.
- Обробка порожнини рота після кожного прийому їжі: полоскання декстраном, обробка розчином водню пероксиду, дезінфікуючими розчинами; з початком епітелізації та за відсутності протипоказань можливе використання топічних пробіотиків, декспантенолу для порожнини рота.
- Обробка слизових оболонок сечостатевої системи 3–4 рази на день дезінфікуючими розчинами, солкосеріловою маззю чи кремом, що містить ГКС.
- Обробка шкіри – використання препаратів срібла, декспантенолу.

Тривалість стаціонарного лікування становить від 30 до 60 днів. Пацієнти з ГТАР I–II ступеня тяжкості госпіталізуються до алергологічного відділення; III–IV ступеня тяжкості – до реанімаційного відділення. При стабілізації стану пацієнти переводяться до алергологічного відділення.

Вимоги до результатів лікування: повне одужання або повне чи часткове відновлення працездатності.

4.8. Лікування DRESS-синдрому

Необхідно гарантовано припинити використання всіх ЛЗ, що спричинили МА. Для зменшення симптомів слід застосовувати блокатори H₁-гістамінових рецепторів.

Упродовж багатьох років для лікування DRESS-синдрому застосовують системні ГКС: преднізолон у дозі 1–1,5 мг/кг або більше або еквівалентну дозу іншого ГКС. Дозу системних ГКС можна зменшувати після покращення клінічних та лабораторних показників захворювання, але повільно, впродовж 6–8 тиж. Швидке зменшення дози системних ГКС може призвести до повернення симптомів захворювання.

Якщо симптоми зменшуються дуже повільно, можна застосовувати пульс-терапію ГКС (30 мг/кг метилпреднізолону внутрішньовенно впродовж 3 днів).

Застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у високих дозах (мінімум 0,75 г/кг) спричинює імунні ефекти: підвищує концентрацію імуноглобулінів у крові та покращує імунний захист проти вірусів герпесу HHV6 та цитомегаловірусу, які досить часто персистують у пацієнтів з DRESS-синдромом.

Виражений ефект дає застосування комбінації ГКС та внутрішньовенних імуноглобулінів.

Позитивний ефект дає застосування плазмаферезу.

Застосування внутрішньовенно високих доз ацетилцистеїну дає ефект при розвитку DRESS-синдрому на протисудомні засоби та алопуринол.

Необхідна симптоматична органна терапія (особливо при підвищенні рівнів трансаміназ, а також при гіперурикемії).

Прогноз лікування кращий в дитячому віці у порівнянні з пацієнтами літнього віку.

4.9. Профілактика МА

Поділяється на заходи загального порядку та індивідуальні.

Заходи загального порядку охоплюють боротьбу з поліпрагмазією, зміну порядку роботи аптечних установ з підвищенням контролю за ЛЗ, що відпускаються без рецепта, налагодження в ЗОЗ методів раннього виявлення і профілактики МА, їх ретельний облік, проведення роз'яснювальної роботи серед населення з метою запобігання неконтрольованого прийому ЛЗ.

До них також можна віднести покращення підготовки лікарів з питань МА, зміну порядку призначення ЛЗ в амбулаторних і стаціонарних ЗОЗ, ретельне обстеження пацієнтів перед проведенням фармакотерапії тощо.

4.10. Медична реабілітація – 1-ша доба з моменту звернення до лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого

Розробка детальної програми реабілітації пацієнта:

1. Виявлення та корекція факторів ризику МА.
2. Тривалий прийом АГП II покоління, препаратів супроводу: гепатопротекторів, поліненасичених жирних кислот (за показаннями).
3. Відмова від шкідливих звичок (паління, зловживання алкоголем).
4. Уникнення поліпрагмазії з урахуванням перехресних реакцій з іншими ЛЗ та харчовими продуктами.
5. Дотримання гіпоалергенної дієти.
6. Дотримання режиму праці.
7. Санаторно-курортне лікування.

4.11. Особливості діагностики МА та її профілактики для лікарів-стоматологів

I категорія пацієнтів: ургентні з гострим болем.

Пацієнтом обов'язково заповнюється опитувальник (див. додаток 1 у наступних номерах журналу) для виявлення алергічних захворювань.

Лікар-стоматолог аналізує анкету; якщо в пацієнта є які-небудь алергічні захворювання, назначає анестетики з урахуванням перехресних алергічних властивостей ЛЗ; за 20–30 хв до ін'єкції анестетика назначає ГКС перорально (20–30 мг преднізолону), а також блокатори H_1 -гістамінових рецепторів II покоління.

II категорія пацієнтів: пацієнти, які звернулися до лікаря-стоматолога та вказали на наявність МА: анафілаксія та тяжкі прояви алергії (синдроми Лайєлла та Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, генералізована кропив'янка) – захворювання, підтвержені медичною документацією. Пацієнти направляються до лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого.

Лікар-алерголог, лікар-алерголог дитячий: надає допомогу відповідно до виду медичної допомоги та рекомендацій щодо ведення і лікування пацієнта.

4.12. Анафілаксія

Анафілаксія – це тяжка, загрозлива для життя генералізована або системна реакція гіперчутливості, яка характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках.

Основними тригерами анафілаксії є харчові продукти, лікарські засоби (ЛЗ) і отрута перетинчастокрилих комах, а в 20 % тригер ідентифікувати неможливо.

Клінічні прояви анафілаксії залежать від того, які системи органів задіяні. Існують загальноприйняті критерії, для того щоб допомогти лікарям визначити ймовірність анафілаксії. Ці критерії значно поліпшили діагностику анафілаксії, а також продемонстрували високу точність (96,7 %) під час її діагностики. Симптоми і ознаки анафілаксії зазвичай розвиваються протягом від хвилин до двох годин після контакту з алергеном: протягом 30 хв при харчовій алергії і менше ніж 30 хв при алергії на парентеральні ЛЗ або отруту комах.

Клінічні критерії діагностики анафілаксії

Анафілаксія є дуже ймовірною, якщо є один з трьох варіантів клінічної симптоматики.

Варіант А: на тлі *гострого початку* анафілаксії (від декількох хвилин до декількох годин) визначають три наступні критерії:

- ураження шкіри, слизових оболонок або шкіри і слизових оболонок одночасно (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка);
- дихальну недостатність (наприклад, задишка, дистанційні сухі хрипи – бронхоспазм, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія);
- знижений артеріальний тиск (АТ) або супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі).

Варіант Б: одразу *після контакту з ймовірним алергеном* (від декількох хвилин до декількох годин) визначають два або більше наступні критерії:

- ураження шкіри, слизових оболонок (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, набряк губ, язика, язичка);
- дихальну недостатність (наприклад, задишка, дистанційні сухі хрипи, бронхоспазм, стридор, зниження максимальної швидкості видиху, гіпоксемія);
- знижений АТ;
- супутні симптоми дисфункції цільових органів (наприклад, гіпотонія, непритомність, нетримання сечі);
- стійкі шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичний абдомінальний біль, блювання).

Варіант В: знижений АТ *після впливу відомого алергену для цього пацієнта* (від декількох хвилин до декількох годин):

- немовлята і діти: низький систолічний АТ (із урахуванням віку) або зниження систолічного АТ більш ніж на 30% (низький систолічний АТ для дітей визначається як: менше 70 мм рт. ст. – для дітей від 1 міс до 1 року; менше ніж (70 мм рт. ст. + [2 × вік дитини]) – для дітей віком від 1 до 10 років; менше 90 мм рт. ст. – для дітей віком від 11 до 17 років;
- дорослі: систолічний АТ менше 90 мм рт. ст. або зниження більше ніж на 30 % у порівнянні з базовим тиском людини.

Диференційна діагностика анафілаксії включає в себе інші захворювання органів і систем, які найчастіше уражені при анафілаксії.

Диференційна діагностика анафілаксії

- **Ураження шкіри або слизових оболонок:**

- хронічна ремітуюча або фізична кропив'янка та ангіоневротичний набряк;
- пилково-харчовий алергічний синдром.
- **Захворювання органів дихання:**
 - гострий ларинготрахеїт;
 - трахеальна або бронхіальна обструкція (наприклад, сторонні речовини, дисфункція голосових зв'язок);
 - астматичний стан (без патологічних змін з боку інших органів).
- **Серцево-судинні захворювання:**
 - вазовагальна реакція/непритомність;
 - тромбоемболія легеневої артерії;
 - інфаркт міокарда;
 - серцеві аритмії;
 - гіпертонічний криз;
 - кардіогенний шок.
- **Фармакологічна або токсична реакції на:**
 - етанол;
 - гістамін, наприклад, отруєння скумбрією;
 - опіюди.
- **Психоневрологічні захворювання:**
 - синдром гіпервентиляції;
 - страх і панічний розлад;
 - соматоформні розлади (наприклад, психогенна задишка, дисфункція голосових зв'язок);
 - дисоціативний розлад і конверсія (наприклад, істеричний комок);
 - епілепсія;
 - цереброваскулярне порушення;
 - психози;
 - артефакт (симулятивний розлад);
 - синдром Хойна;
 - кома, наприклад, метаболічна, травматична.
- **Ендокринологічні стани та захворювання:**
 - гіпоглікемія;
 - тиреотоксичний криз;
 - карциноїдний синдром;
 - феохромоцитома.

Фактори ризику розвитку анафілаксії включають індивідуальні чинники, пов'язані з пацієнтом, а також зовнішні обставини.

Приклади ризиків і супутніх факторів анафілаксії

- **Фактори способу життя:**
 - фізичні навантаження;
 - алкоголь, наркотики;
 - НППЗ;
 - інгібітори АПФ;
 - β-блокатори.
- **Індивідуальні фактори пацієнта:**
 - підлітковий вік, похилий вік, стать;
 - інфекції;
 - менструальний цикл;
 - психогенний стрес.
- **Попередній стан здоров'я:**
 - астма та інші захворювання, залежні від IgE;
 - серцево-судинні захворювання;
 - мастоцитоз;
 - збільшення базальної концентрації триптази.

Екстрена допомога при анафілаксії

У пацієнтів з анафілаксією слід негайно оцінити функції дихальних шляхів, дихання, кровообігу. Смерть настає в результаті ураження верхніх, нижніх дихальних шляхів та/або внаслідок серцево-судинних порушень.

Рекомендується перша лінія лікування з епінефрином внутрішньом'язово. При зупинці серця має бути негайно призначена серцево-легенева реанімація. Огляд представлений в Додатку 7.

Перша лінія лікування

Епінефрин

Епінефрин впливає на α₁-рецептори і викликає звуження периферичних судин, тим самим спричиняє реверсію гіпотензії та набряку слизової оболонки, посилюючи частоту і силу серцевих скорочень. Це потенційно може врятувати життя пацієнта, і тому епінефрин повинен вводиться усім пацієнтам з анафілаксією, а також пацієнтам з клінічними ознаками, які можуть перерости в анафілаксію.

Не існує абсолютних протипоказань до лікування епінефрином у пацієнтів з анафілаксією; ризики переважають у літніх людей і пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Епінефрин слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна. Введення епінефрину внутрішньом'язово має хороший профіль безпеки, хоча пацієнти можуть відчувати тимчасову блідість, серцебиття і головний біль. Епінефрин внутрішньом'язово (1 мг/мл) слід вводити в дозі 0,01 мл/кг маси тіла до максимальної сумарної дози 0,5 мл. При використанні аутоін'єктора з епінефрином пацієнти вагою від 7,5 кг до 25 кг повинні отримати 0,15 мг; 25–30 кг – 0,3 мг. Доза може бути повторена принаймні після 5-хвилинного інтервалу.

На пацієнтів, яким необхідна повторна внутрішньом'язова доза епінефрину, добре діє внутрішньовенне вливання епінефрину. Введення епінефрину повинно бути обмежене тими пацієнтами, які не можуть бути стабілізовані за допомогою повторних доз епінефрину внутрішньом'язово, і здійснюватися лікарями у відділеннях інтенсивної терапії, лікарями-анестезіологами тощо. Введення епінефрину внутрішньовенно у пацієнтів з нормальним кровообігом може призвести до небезпечних для життя гіпертонії, ішемії міокарда і аритмій. Пацієнти, яким вводять епінефрин внутрішньовенно, повинні перебувати під наглядом, з підключенням до ЕКГ і пульсоксиметром.

При стридорі від набряку гортані розпилений епінефрин (2–5 мл, 1 мг/мл) може бути використаний на додаток до епінефрину внутрішньом'язово.

У випадку неадекватної реакції на дві або більше дози епінефрину внутрішньом'язово його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) у відділенні невідкладної (екстреної) допомоги, інтенсивної терапії, з відповідним кардіомоніторингом, у супроводі лікарів.

Друга лінія лікування

Видалення тригера і виклик допомоги

Ймовірний тригер анафілаксії повинен бути негайно вилучений, якщо це можливо. Слід викликати службу швидкої медичної допомоги або реанімаційну бригаду.

Поза пацієнта

Пацієнта з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо він виявляє нестабільність кровообігу, перевести у позицію «сидячи», якщо він виявляє дихальну недостатність, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість (див. Додаток 5).

Кисень

Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску до 6–8 л за хвилину.

Інфузійна підтримка

Внутрішньовенні рідини повинні бути введені пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю. Рідини, які слід обирати в даному випадку, це електроліти, і вони повинні бути введені у болюсах 20 мл/кг (5–10 мл/кг в перші 5–10 хв – дорослому; 10 мл/кг – дитині).

Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії

Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії можуть бути додатково введені для полегшення симптомів бронхоспазму у пацієнтів з анафілаксією. Хоча епінефрин внутрішньом'язово входить до першої лінії лікування в екстрених ситуаціях, але в контрольованих умовах в заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) у присутності медичних співробітників, які мають досвід з лікування анафілаксії (наприклад, пероральний провокаційний тест у клініці алергії), незначні хрипи можуть спочатку лікуватися інгаляційними β_2 -агоністами короткої дії. Епінефрин внутрішньом'язово слід вводити, якщо реакції немає протягом 5 хв.

Третя лінія лікування**Блокатори H_1 - та H_2 -гістамінових рецепторів**

Системні антигістамінні препарати (АГП) зазвичай використовують при анафілаксії, але вони були відзначені тільки як такі, що полегшують шкірні симптоми, в дослідженнях, у яких лише невелика частина учасників страждала на анафілаксію. Поєднання блокаторів H_1 - та H_2 -гістамінових рецепторів системної дії може надавати додаткові переваги над системними блокаторами H_1 -гістамінових рецепторів у полегшенні деяких шкірних симптомів у пацієнтів, які страждають від гострої алергічної реакції. Існують задокументовані випадки, коли внутрішньовенне введення АГП призводило до гіпотонії, що може бути пов'язане зі швидкістю введення. АГП можливо призначати пацієнту з анафілаксією при стабільній гемодинаміці. Переважно потрібно використовувати блокатори H_1 -гістамінових рецепторів II покоління.

Глюкокортикостероїди (ГКС)

ГКС широко використовують при анафілаксії і, як вважається, вони можуть запобігти затяжним симптомам анафілаксії, особливо у пацієнтів з супутньою астмою, а також з двофазною реакцією (хоча це ще не було доведено, і вони мають повільний початок дії). Парентеральне введення ГКС може бути призначене, як тільки були проведені перша і друга лінії лікування.

Глюкагон

Парентеральне введення глюкагону може бути корисним при лікуванні пацієнтів з анафілаксією, які

не реагують на епінефрин, особливо для тих, хто приймає β -блокатори.

Моніторинг та виписка

Пацієнтів, у яких виявляли дихальну недостатність, слід ретельно оглядати принаймні впродовж 6–8 год; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, – 12–24 год у відділенні реанімації з наступним переводом до відділення алергології. Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій. Автоін'єктор з епінефрином має бути призначений особам, які мають ризик рецидиву.

Пацієнтів слід забезпечити випискою з рекомендаціями, у тому числі щодо заходів з уникнення алергену (якщо це можливо), та інструкцією щодо застосування автоін'єктора з епінефрином. Слід організувати диспансерний огляд, а також надати контактну інформацію групи підтримки пацієнтів.

Довгострокове лікування анафілаксії

Довгострокове лікування пацієнтів з анафілаксією засноване на підтвердженні тригера (тригерів) з використанням даних, отриманих під час тестів у клінічних та/або в лабораторних умовах. Воно також включає профілактику рецидивів, зокрема уникнення алергенів, специфічну імунотерапію алергенами, якщо це можливо, роз'яснювальну роботу для самостійного лікування анафілаксії при її повторенні, лікування відповідних супутніх захворювань.

Резюме довгострокового лікування пацієнтів з ризиком анафілаксії

• *Надання індивідуального плану лікування, написаного простою, немедичною мовою. Цей план має включати в себе:*

- Персональні ідентифікаційні дані:
 - ім'я та адресу;
 - контактні дані батьків, опікуна або найближчих родичів;
 - контакти лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого, лікаря загальної практики – сімейного лікаря і місцевих служб швидкої допомоги;
 - фотографію пацієнта.
- Чітке визначення джерел алергенів, яких слід уникати.
- Чітке визначення будь-якого неалергенного тригера або супутніх факторів (таких як фізичні вправи), а також поради щодо їх уникнення.

• *Надзвичайний план дій при анафілаксії.*

Копія плану повинна зберігатись у пацієнта, його батьків, опікуна, співробітників школи і лікаря загальної практики – сімейного лікаря.

• *Надання аварійного комплексу з копією надзвичайного плану дій при анафілаксії та ЛЗ для самостійного лікування, наприклад:*

- автоін'єктор з епінефрином для лікування анафілаксії (у разі необхідності);
- швидкодіючі неседативні АГП для лікування шкірних алергічних реакцій (за необхідності).
- *Імунотерапія отрутою комах та десенсибілізація при МА, якщо це доцільно.*

Аерофілін

Відкриваючи
ДИХАННЯ ...



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТХ R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея,

диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахіпное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – плерглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), агітація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антідоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

P.n.№UA/4391/01/01

**MEGAKOM**
Спрямо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.*

* Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТС R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів захворювань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофільні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судоми; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

P.n.:№UA/10555/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

- **Навчання пацієнтів і медперсоналу має включати:**
 - інструктаж про відповідні заходи уникнення алергену, в тому числі консультації з лікарем-дієтологом, за необхідності;
 - інструктаж зі швидкого визначення симптомів анафілаксії;
 - роз'яснювальну роботу з приводу того, коли і як використовувати автоін'єктор з епінефрином.
- **Психологічна підтримка, за необхідності.**

Лікар-алерголог, лікар-алерголог дитячий може допомогти визначити продукти, що спричинюють анафілаксію, і порадити, яких продуктів слід уникати. Пацієнтів слід ретельно інструктувати щодо прихованих алергенів, перехресних реакцій на інші алергени і ситуацій, які становлять особливу небезпеку (наприклад харчування поза домом).

План ведення при анафілаксії

План ведення при анафілаксії має охоплювати:

- рекомендації з приводу уникнення алергену;
- контактні дані для отримання рекомендацій;
- план надзвичайних дій при анафілаксії з усіма можливими симптомами і вказівками;
- як реагувати на кожен з них.

Дослідження показали, що після створення плану ведення анафілаксії випадкові реакції трапляються значно рідше, принаймні у дітей з алергією на арахіс або лісовий горіх. Плани ведення анафілаксії повинні бути використані з моменту встановлення діагнозу, для того щоб сприяти виявленню та лікуванню будь-яких подальших реакцій, і тому вони повинні регулярно оновлюватися.

Приклад індивідуального плану надзвичайних дій при анафілаксії

1. негайно введіть епінефрин з автоін'єктора за будь-якої з таких обставин:

- ви вважаєте, що у вас виникла анафілактична реакція;
- ваше горло стиснуте, *або* ви відчуваєте хрип або свист у грудях, *або* вам важко дихати;
- ви відчуваєте слабкість *або* відчуваєте, що ось-ось знепритомнієте;
- у вас є серйозні шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичний біль у животі, блювання);
- у вас з'явилися раптові шкірні симптоми (наприклад, кропив'янка, свербіж, набряк губ або язика).

2. Викличте швидко медичну допомогу.

3. Якщо ви не відчуєте слабкості, сядьте; якщо ви відчуваєте, що зараз знепритомнієте, – ляжте і тримайте ноги піднятими до грудей.

4. Якщо ви відчуваєте набряк обличчя або свербіж, прийміть перорально антигістамінний препарат.

5. Через 5 хв, якщо порушення дихання не зникли або посилилися, якщо ви досі відчуваєте слабкість, то можете використовувати другий автоін'єктор з епінефрином.

Показання для призначення автоін'єктора з епінефрином

Існує шість абсолютних показань до призначення автоін'єктора з епінефрином:

- анафілаксія, пов'язана з їжею, ЛЗ, латексом, аероалергенами;
- анафілаксія, зумовлена фізичним навантаженням;
- ідіопатична анафілаксія;
- супутня нестабільна астма з харчовою алергією;
- алергія на отрути комах у дорослих пацієнтів із системними реакціями (якщо їм не проводять підшкірну імунотерапію алергенами з отрути комах), у дітей з іншими системними реакціями, окрім шкірних;
- порушення мастоцитів та інші попередні системні реакції (інсектна алергія).

Навчання пацієнтів

Кого слід навчати

Оскільки анафілаксія зазвичай стається в оточенні людей, усі пацієнти з ризиком розвитку анафілаксії та люди, що опікуються ними, повинні бути забезпечені освітніми ресурсами, щоб мати можливість самостійно надавати допомогу при анафілаксії з моменту встановлення діагнозу. Підлітки потребують особливої уваги у зв'язку з проблемами, пов'язаними з цим періодом життя.

Що повинно включати навчання пацієнта

Навчання має охоплювати:

- специфічні стратегії уникнення алергену в домашніх умовах, у соціальному середовищі і під час подорожей;
- розпізнавання симптомів і попереджувачих сигналів;
- інформацію з приводу того, коли і як вводити ін'єкції епінефрину самостійно;
- інші заходи, необхідні для лікування реакції (наприклад, виклик допомоги).

Інструктаж пацієнта повинен акцентувати увагу на необхідності постійно носити з собою автоін'єктор з епінефрином, якщо такий було призначено.

Як повинні бути проінструктовані пацієнти

Для більшості пацієнтів стандартний рецепт і формальні інструкції з профілактики та лікування анафілаксії є недостатніми для дотримання відповідних практичних заходів, у тому числі введення епінефрину з автоін'єктора і його використання належним чином. Це ускладнюється нездатністю багатьох клініцистів правильно використовувати автоін'єктор з епінефрином. Навчання має бути доступним для всіх спеціалістів, які працюють з пацієнтами, яким загрожує анафілаксія. Така підготовка виявилася клінічно ефективною при таких алергічних захворюваннях, як астма і atopічна екзема або дерматит, алергічний риніт (цілорічний або сезонний). Освітні програми для пацієнтів особливо ефективні при застосуванні письмового плану дій, багатомірного та міждисциплінарного підходу. Мультидисциплінарний підхід і надання інформативних друкованих та інтернет-матеріалів для пацієнтів з харчовою алергією є ефективними для поліпшення знань, забезпечення правильного користування автоін'єктором.

VIII. Додатки до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

Додаток 4

до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Показання для направлення пацієнта до лікаря-алерголога, лікаря-алерголога дитячого

- Пацієнти, які мають в анамнезі алергію на бензилпеніцилін, антибактеріальні ЛЗ і, ймовірно, потребуватимуть подальшої антибіотикотерапії.
- Пацієнти з множинною медикаментозною алергією/непереносимістю.
- Пацієнти, які могли б мати алергію на препарати білкової природи і потребують введення цих речовин.
- Пацієнти, які мають в анамнезі побічні реакції на НППЗ і потребують використання ацетилсаліцилової кислоти або НППЗ.
- Пацієнти, які мають тяжкі форми алергічних захворювань в анамнезі або у гострій формі.
- Пацієнти з алергічними реакціями на місцеві анестетики.
- Пацієнти, які мають в анамнезі реакції на індукційні агенти.
- Пацієнти, які мають в анамнезі реакції на препарати, які містять йод, вітаміни тощо.

Додаток 5

до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Зразок інформаційної картки основних дій при анафілаксії

1 Необхідно мати при собі протокол невідкладних дій для розпізнавання та лікування анафілаксії, регулярно повторювати зміст протоколу

2 Припинити дію подразника, наприклад, внутрішньовенну ін'єкцію або терапевтичний агент, що міг спричинити симптоми



3 Оцінити кровообіг, дихання, психічний стан та вагу пацієнта

Швидко і одночасно здійснити кроки 4, 5 і 6

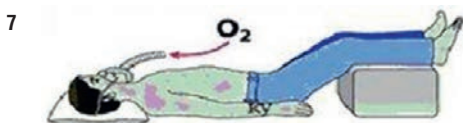
4 Звернутися за допомогою до служби невідкладної (екстреної) допомоги



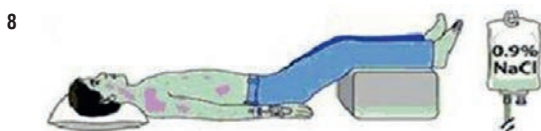
5 Ввести епінефрин внутрішньом'язово у передньолатеральну ділянку стегна, 0,01 мг/кг розчину 1:1 000 (1 мг/мл), максимум 0,5 мг (дорослі) або 0,3 мг (діти); записати час введення дози і повторити введення через 5–15 хв, якщо це необхідно. Більшість пацієнтів реагують на введення після 1–2 доз



6 Покласти пацієнта на спину або помістити в іншу зручну позицію, якщо є порушення дихання та/або блювання; підняти нижні кінцівки; якщо пацієнт різко встане або сяде, може настати смерть



7 За наявності показань, ввести додаткову високу концентрацію кисню (6–8 л/хв) через маску або рототлотку



8 Встановити внутрішньовенний доступ, використовуючи голки або катетери з широкими канюлями (14–16 калібр). За наявності показань, швидко ввести 1–2 л розчину натрію хлориду 0,9%; наприклад, 5–10 мл/кг протягом перших 5–10 хв – для дорослого; 10 мл/кг – для дитини



9 За наявності показань у будь-який час, провести серцево-легеневу реанімацію із закритим масажем серця



10 Крім того, стежити за тиском, пульсом, диханням та оксигенацією пацієнта з частими рівномірними інтервалами (якщо це можливо, слід стежити постійно)

Додаток 6

до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Екстрена допомога при анафілаксії

Першочергове лікування: епінефрин

- Епінефрин може врятувати життя пацієнта, тому повинен бути негайно введений у вигляді першої лінії лікування при анафілаксії.
- Раннє введення епінефрину повинне проводитися в індивідуальному порядку, коли алергічна реакція, ймовірно, переросте в анафілаксію.
- Епінефрин слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна, 0,01 мг/кг розчину 1:1 000 (1 мг/мл); максимум 0,5 мг (дорослий) або 0,3 мг (дитина).
- У пацієнтів, які потребують повторних доз епінефрину, введення повинні здійснюватися принаймні через кожні 15 хв.
- У випадку неадекватної реакції на дві або більше доз епінефрину внутрішньом'язово його можна вводити у вигляді вливання (інфузії) у відділенні невідкладної (екстреної) допомоги, інтенсивної терапії, у супроводі лікарів, з відповідним кардіомоніторингом.

Другочергове лікування

- Слід зупинити дію тригера анафілактичної реакції (наприклад, інфузію можливого чинника).
- Слід викликати допомогу оперативно і одночасно з оцінкою стану пацієнта.
- Пацієнта з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо він виявляє нестабільність кровообігу, перевести у позицію «сидячи», якщо він виявляє дихальну недостатність, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість.
- Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску – до 6–8 л за хв.
- Швидко ввести 1–2 л розчину натрію хлориду 0,9 % через катетер (5–10 мл/кг в перші 5–10 хв – дорослому; 10 мл/кг – дитині).
- Пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю слід додатково ввести інгаляційні β_2 -агоністи для полегшення симптомів бронхоспазму.
- Підготувати, щоб почати при необхідності, за показаннями, в будь-який час застосувати реанімаційні заходи – почати серцево-легеневу реанімацію з безперервними стисненнями грудної клітки (масаж серця).
- При тяжкому шоку треба перевести пацієнта на штучну вентиляцію легень із збільшеною концентрацією кисню у вдихуваній газовій суміші (до 50–60 %).
- За умови значної гіпотензії (систоличний АТ < 89 мм рт. ст.) показано введення епінефрину внутрішньовенно в дозі 0,3–0,5 мг, при необхідності, тобто при рефрактерній гіпотензії, можна продовжувати внутрішньовенну інфузію епінефрину (1–4 мкг/хв) або допаміну (5–10 мкг/хв) з метою підтримки середнього АТ до 60 мм рт. ст. У випадках значної тахікардії (> 120 уд./хв) або тахіаритмії АТ можливо підтримувати за допомогою норепінефрину (1–4 мкг/хв) або фенілефрину (20 мкг/хв). При лікуванні тяжкого анафілактичного шоку є значні втрати рідини внаслідок значного пошкодження ендотелію, тому необхідні масивні інфузії рідини – до 2–4 л, як правило, необхідно застосовувати розчин натрію хлориду 0,9 %, в дуже тяжких випадках необхідно застосовувати розчин гідроксиетил-крохмалю 130 000/0,4.

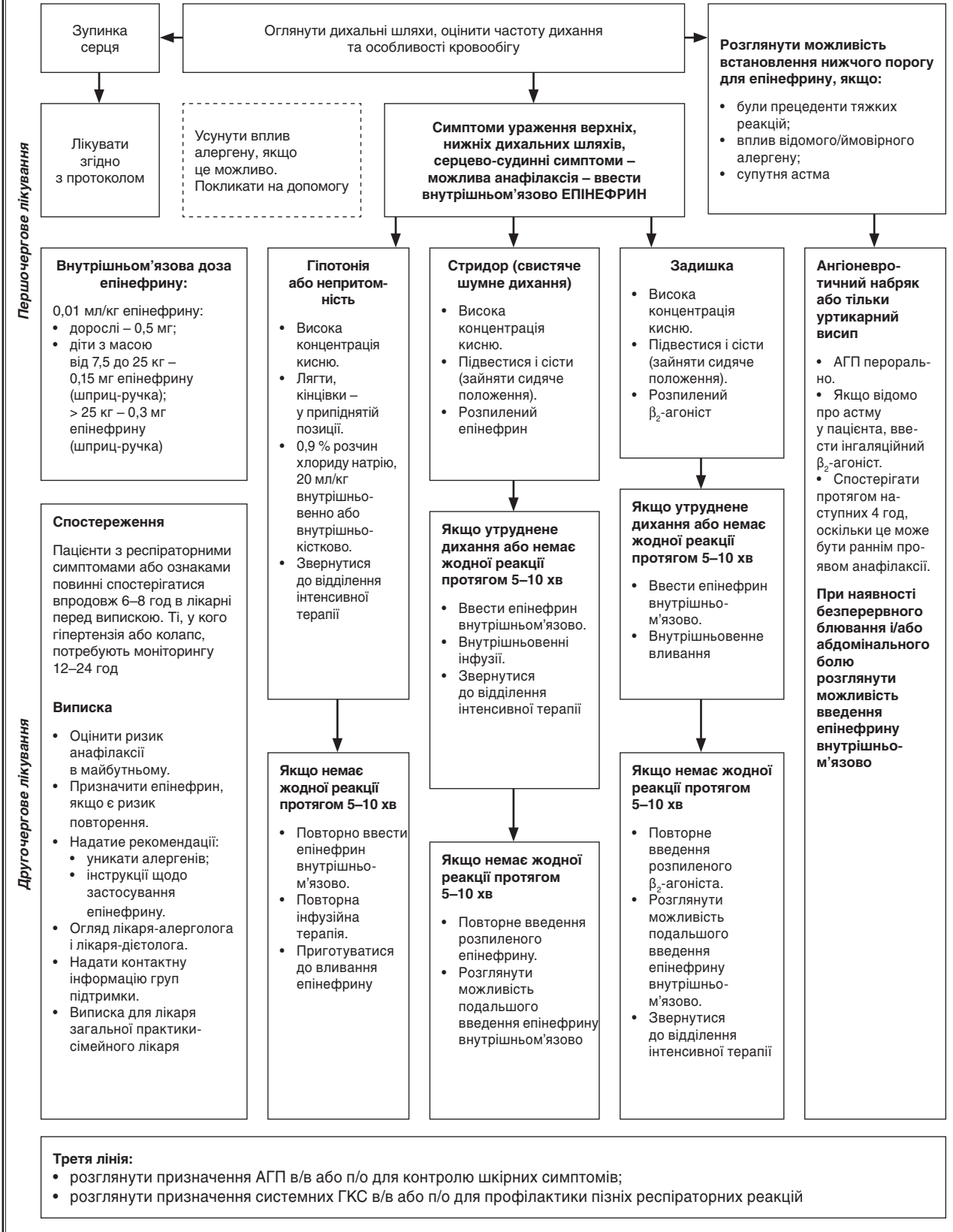
Третьочергове лікування

- Блокатори H_1 - та H_2 -гістамінових рецепторів системної дії можуть полегшити шкірні симптоми анафілаксії (внутрішньовенна інфузія: блокатори H_1 -гістамінових рецепторів (хлорфенірамін 10 мг (дорослим), 2,5–5 мг (дітям) або дифенгідрамін 25–50 мг (дорослим) та 1 мг/кг, максимум 50 мг (дітям); блокатори H_2 -гістамінових рецепторів – ранітидин 50 мг (дорослим) або 1 мг/кг, максимум 50 мг (дітям)).
- Системні ГКС можуть бути використані, оскільки вони можуть знизити ризик респіраторних симптомів пізньої фази та генералізації процесу (внутрішньовенна інфузія – гідрокортизон 200 мг (дорослим), максимум 100 мг (дітям) або метилпреднізолон 50–100 мг (дорослим) і 1 мг/кг, максимум 50 мг (дітям)).
- Пацієнтів, які виявляли дихальну недостатність, слід ретельно оглядати хоча б протягом 6–8 год; пацієнтів, які виявляли нестабільність кровообігу, слід оглядати протягом 12–24 год у відділенні реанімації з наступним переводом в алергологічне відділення.
- Перед випискою слід оцінити ризик майбутніх реакцій, аутоін'єктор з епінефрином має бути призначений для осіб, які піддаються ризику рецидиву.

Додаток 7

до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Алгоритм початкового лікування анафілаксії



5 ПРИЧИН ВИБРАТЬ ПИМЕКРОЛИМУС 1% КРЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ:

1. Рекомендован для терапии с первого дня вместе с ТКС или самостоятельно для длительного контроля АД^{12,13}
2. Изменяет иммунный ответ на триггеры, увеличивая период между рецидивами^{3,6,10}
3. Сохраняет местный иммунитет кожи^{9,10,11}
4. Восстанавливает состояние эпидермиса после терапии ТКС^{5,8}
5. Препарат выбора для лечения чувствительных участков кожи (Европейское и Немецкое руководства)^{1,2}



Состав: действующее вещество: пимекролимус; 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса; **Форма выпуска.** Крем для наружного применения. **Клинические характеристики.** **Показания.** Лечение пациентов в возрасте от двух лет, с легким и средним атопическим дерматитом, если лечение кортикостероидами нежелательно либо невозможно. Это может быть при: непереносимости местных кортикостероидов; недостаточном эффекте от местных кортикостероидов; потребности в использовании на лице и шее, где длительный период применения кортикостероидов может быть не целесообразным. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата. **Побочное действие.** **Распространенные:** ощущение жжения в месте нанесения крема, реакции в месте нанесения (раздражение, высыпания, эритема), кожные инфекции (фолликулит). **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.** P.C.UA /7137/01/01 от 28.12.2012

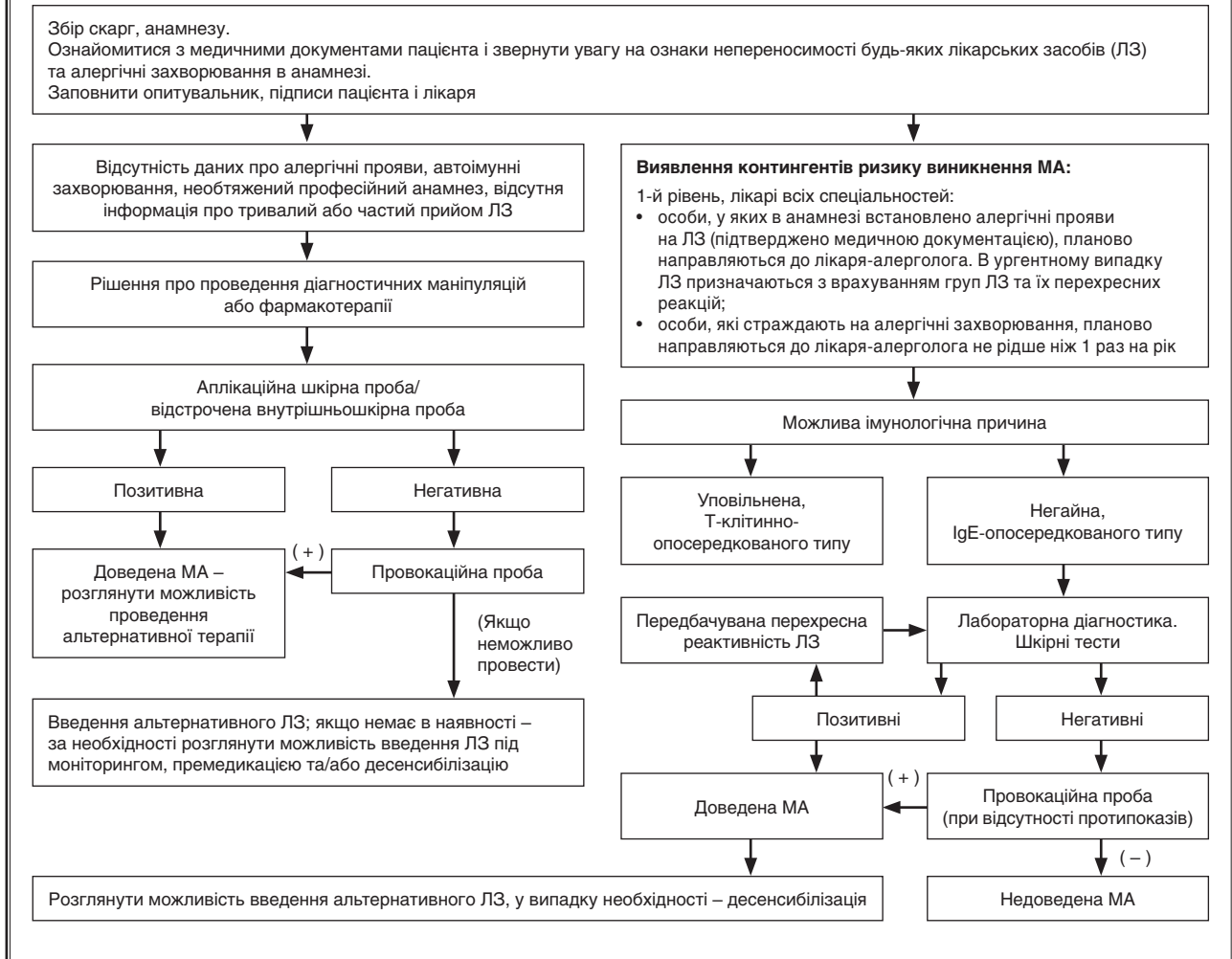
REFERENCES:

1. Werfel T et al. German AWMF guideline atopic dermatitis J Dtsch Dermatol Ges 2009 Jan; 7 suppl 1: S1-S46
2. Ring J et al. Guidelines for treatment of atopic eczema JEADV 2012; 26,1045-1060.
3. Gollnick H et al. Br J Dermatol 2008; 158(5): 1083-1093.
4. Wahn U et al. Pediatrics 2002; 110:1-8.
5. Murrell DF et al. Br J Dermatol 2007; 157(5): 954-959.
6. Gollnick H et al. JEADV 2008; 22(11): 1319-1325.
7. Kempers S et al. J Am Acad Dermatol 2004; 51(4): 515-525.
8. Ref: Jensen JM et al. J Allergy Clin Immunol 2009; 124 (3 Suppl 2): R19-R28
Jensen JM et al. Allergy 2011; Aschoff R et al. Exp Dermatol 2009; 18(1): 24-29
9. Kondo et al. Eur J Immunol 1998;28:769-779; Bieber NEJM 2008; 358:1483-94
10. Fitzpatrick T. et al. Chapter 221, pp. 2317-19.
11. Aryayev N.L. et al. Atopic dermatitis in pediatrician's practice. Kiev, 2007, p. 65.
12. Expert Consensus Report. ЗУ 2015; 15-16: 20-21.
13. Luger T et al. Eur J Dermatol 2013; 23(6): 758-66.

Додаток 8

до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію»

Алгоритм діагностики медикаментозної алергії



Друкється в скороченому обсязі.

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

Повну версію дивіться на сайті: www.moz.gov.ua