

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «15» сентября 2016 года
Протокол №11

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ С РАЗЛИЧНЫМИ
КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

1. Содержание:

Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	6
Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации	18
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	18
Диагностика и лечение на стационарном уровне	19
Медицинская реабилитация	22
Паллиативная помощь	22
Сокращения, используемые в протоколе	22
Список разработчиков	22
Конфликт интересов	23
Список рецензентов	23
Список использованной литературы	24
Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	28

2. Дата разработки протокола: 2016 год.

3. Пользователи протокола: врачи всех профилей.

4. Категория пациентов: дети и взрослые.

5. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

6. Определение [2]:

Лекарственная гиперчувствительность – это повышенная чувствительность организма к ЛС, в развитии которой участвуют иммунные механизмы.

NB!Учитывая, что клинические проявления ЛГ не являются специфичными, то они кодируются соответственно медицинскому коду диагноза заболевания.

7. Классификация [3]:

I. Предсказуемые побочные реакции на ЛС: токсичность, передозировка, фармакологическое действие, тератогенное действие и др.

II. Непредсказуемые побочные реакции на ЛС:

- неаллергическая врожденная гиперчувствительность (или идиосинক্রазия);
- лекарственная гиперчувствительность:
 - аллергическая ЛГ (смотрите таблицы 1, 2);
 - неаллергическая (псевдоаллергия).

Таблица 1. Классификация ЛГ в зависимости от механизма развития.

Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	ЛС
I	Ig E - опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа)	<ul style="list-style-type: none"> • анафилактический шок; • крапивница; • ангиоотек; • бронхоспазм; • ринит; • конъюнктивит; 	От нескольких минут до 60 минут (редко через 1-6 часов) после последнего приема ЛС	Пенициллины, цефалоспорины, чужеродные сыворотки, пиразолон, мышечные релаксанты и др.
II	Цитотоксические реакции	<ul style="list-style-type: none"> • цитопения; 	Через 5-15 дней после начала приема причинно-значимого ЛС	Метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаинамид и др.
III	Иммунокомплексные реакции	<ul style="list-style-type: none"> • сывороточная болезнь/крапивница; • феномен Артюса; • васкулит; 	Через 7-8 дней при сывороточной болезни/крапивнице, феномене Артюса; Через 7-21 день после начала приема причинно-значимого ЛС при васкулите.	Пенициллины и другие антибиотики, сыворотки, вакцины, сульфаниламиды, пиразолон, НПВС, анестетики и др.
IV IVa I	Гиперчувствительность замедленного типа Th1 (ИФН γ)	<ul style="list-style-type: none"> • экзема; • контактный аллергический дерматит; • макулопапулезная экзантема; • DRESS; 	Через 1-21 день после начала приема причинно-значимого ЛС от 1 до нескольких дней после начала приема причинно-значимого ЛС при МПЭ.	Пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, металлы и их соединения, фторхинолоны, стрептомицин, противосудорожные препараты и др.
IV b	Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5)		Через 2-6 недель после начала приема причинно-значимого препарата.	
IVc	Цитотоксические Т-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • макулопапулезная 	Через 1-2 дня после начала приема	

	(перфорин, гранзим В, FasL)	экзантема; <ul style="list-style-type: none"> • ССД/ТЭН; • пустулёзная экзантема; 	причинно-значимого ЛС при фиксированной эритемы; Через 4-28 дней после начала лечения при ССД/ТЭН.	
ПVd	T-клетки (IL-8/CXCL8)	<ul style="list-style-type: none"> • острый генерализованный экзантематозный пустулез. 	Как правило, через 1-2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС (но может быть и позже).	

Таблица 2. Классификация ЛГ по клиническим проявлениям.

Системные клинические проявления ЛГ	<ol style="list-style-type: none">1. Анафилаксия (I тип).2. Острые тяжелые распространенные дерматозы (IV тип):<ul style="list-style-type: none">• Многоформная экссудативная эритема;• Синдром Стивенса-Джонсона;• Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).3. Сывороточная болезнь (III тип).4. Системный лекарственный васкулит (III тип).5. Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром (II и III типы).6. Лекарственная лихорадка (III и IV типы).7. Синдром лекарственной гиперчувствительности (до конца не ясен).
Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛГ	<ol style="list-style-type: none">1. Кожные проявления:<ul style="list-style-type: none">• макулопапулезные экзантемы (IV тип);• крапивница и ангиоотек (I тип, неаллергические механизмы);• аллергический кожный васкулит (III тип);• контактный аллергический дерматит (IV тип);• фиксированная эритема и другие фиксированные токсидермии (IV тип);• Многоформная экссудативная эритема (IV тип);• фотодерматиты (IV тип);• феномен Артюса-Сахарова (III тип);• эксфолиативная эритродермия (IV тип);• узловатая эритема (III тип);• острый генерализованный экзантематозный пустулез (IV тип).2. Поражения органов дыхания (чаще I и II типы).3. Поражения системы кроветворения (II и III типы).4. Поражения органов кровообращения (чаще III и IV типы).5. Поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (I, II и IV типы).6. Поражения мочевой системы (III тип).7. Поражения нервной системы (не ясен).
По тяжести	<ul style="list-style-type: none">• легкая;• средней тяжести;• тяжелая.
По течению	<ul style="list-style-type: none">• острая;• подострая;• хроническая.
По наличию осложнений	<ul style="list-style-type: none">• неосложненная;• осложненная.

8. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 2, 3, 4, 5, 8]:

1) Диагностические критерии:

Жалобы: жалобы пациентов зависят от проявления ЛГ и могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления.

Анамнез:

1. Правильно собранный фармакологический анамнез (опрос больного и изучение медицинской документации):

- на какой препарат развилась реакция (или какие препараты принимались на момент развития реакции);
- на какой день от начала приема ЛС;
- путь введения препарата;
- через какой промежуток времени после последнего приема ЛС развилась реакция;
- в какой дозе применялся препарат;
- клинические проявления реакции;
- чем купировалась реакция;
- по поводу чего применялся препарат;
- были ли ранее реакции на ЛС;
- принимал ли после реакции препараты из этой группы или перекрестно реагирующие;
- какие препараты принимает и переносит хорошо.

2. Аллергологический анамнез:

- оценка аллергологического статуса самого пациента (наличие атопических заболеваний, спектр сенсibilизации и др.);
- семейный аллергологический анамнез.

3. Сопутствующая патология может утяжелять течение реакции, спровоцировать развитие неаллергической гиперчувствительности.

Физикальное обследование: клинические проявления ЛГ могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления (смотрите таблицу 3).

Важен поиск опасных и тяжелых признаков, которые включают клинические симптомы, а так же некоторые лабораторные параметры (смотрите рисунок 2).

Таблица 3. Кожные поражения при лекарственной гиперчувствительности

<i>Кожные проявления ЛГ</i>	<i>Характеристика высыпаний</i>	<i>Причинно-значимые ЛС</i>
Макулопапулезные высыпания	Зудящие макулопапулезные высыпания преимущественно на туловище, внезапно появляющиеся через 7-10 дней от начала приема ЛС. Могут трансформироваться в ССД, ТЭН.	<ul style="list-style-type: none"> • пенициллины; • сульфаниламиды; • НПВС; • противосудорожные препараты.
Крапивница	Волдыри разного размера, различной локализации, единичные или множественные или сливные, исчезающие бесследно, могут сопровождаться АО.	<ul style="list-style-type: none"> • НПВС; • ИАПФ; • РКВ; • витамины группы В; • наркотические анальгетики; • пенициллины и другие антибиотики; • сульфаниламиды.
Ангиоотек	Безболезненный при пальпации отек с четкими границами, различной локализации, может сопровождаться крапивницей, кожным зудом. Дифференциальный диагноз с НАО, связанными с нарушениями в системе комплемента.	<ul style="list-style-type: none"> • НПВС; • ИАПФ; • РКВ; • витамины группы В; • наркотические анальгетики; • пенициллины и другие антибиотики; • сульфаниламиды.
Аллергический васкулит	Петехиальные симметричные высыпания, оставляющие длительную пигментацию, обычно локализующиеся на голенях (чаще нижняя треть), лодыжках, ягодицах, руках. Лицо и шея обычно не поражаются.	<ul style="list-style-type: none"> • сульфаниламиды; • барбитураты; • соли золота; • препараты йода.

Контактный аллергический дерматит	Эритема, отек, возможно образование везикул и булл на месте воздействия ЛС. В некоторых случаях возможно распространение воспаления на кожу, которая не контактировала с ЛС.	<ul style="list-style-type: none"> • неомидин; • левомидетин; • пенициллин и другие антибиотики; • сульфаниламиды; • бензокаин и другие эфиры бензойной кислоты; • производные этилендиаминa.
Фиксированная эритема, многоформная эритема	Рецидивирующие разнообразные высыпания (эритематозные, буллезные, в виде отечных бляшек), разных размеров, с четкими границами, на одном и том же месте, после повторного применения причинно-значимого ЛС, возникающие, как правило, через 2 часа и сохраняющиеся 2-3 недели, оставляющие хроническую поствоспалительную пигментацию.	<ul style="list-style-type: none"> • барбитураты; • сульфаниламиды; • тетрациклины; • НПВС.
Фотодерматиты	Эритематозные высыпания на открытых частях тела, возможно образование везикул, булл.	<ul style="list-style-type: none"> • препараты местного действия (добавленные к мылу галогенизированные фенольные соединения, ароматические вещества (мускат, мускус, 6-метилкумарин); • НПВС; • сульфаниламиды; • фенотиазины.
Феномен Артюса-	Местная аллергическая реакция (инфильтрат, абсцесс или	<ul style="list-style-type: none"> • гетерологичные

Сахарова	фистула), возникающая через 7-9 дней или через 1-2 месяца после введения ЛС.	сыворотки; <ul style="list-style-type: none"> • антибиотики; • инсулин.
Эксфолиативная эритродермия	Жизнеугрожающее распространенное (более 50% поверхности кожи) поражение кожи в виде гиперемии, инфильтрации, обширного шелушения.	<ul style="list-style-type: none"> • препараты золота, мышьяка, ртути, пенициллины; • барбитураты; • сульфаниламиды.
Узловатая эритема	Как правило, симметричные болезненные при пальпации подкожные узлы красного цвета, разного размера, чаще всего локализующиеся на передней поверхности голеней. Могут сопровождаться субфебрилитетом, легким недомоганием, артралгиями, миалгиями.	<ul style="list-style-type: none"> • сульфаниламиды; • оральные контрацептивы; • препараты брома, йода; • пенициллины; • барбитураты.
Острый генерализованный экзантематозный пустулез	Распространенные стерильные пустулы на фоне эритемы, сочетающиеся с лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, купирующиеся через 10-15 дней после отмены причинно-значимого ЛС.	<ul style="list-style-type: none"> • аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин); • сульфаниламиды; • макролиды; • блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем); • карбамазепин; • тербинафин.

Лабораторные исследования:

- **Общий анализ крови** (не строго специфично) – лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$, атипичные лимфоциты свыше 5%, эозинофилия более $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- **Биохимический анализ крови** – повышение АЛТ, повышение уровня триптазы в сыворотке (Phadia);
- **Специфическая аллергодиагностика in vitro тесты:**
 - определение антиген-специфических сывороточных Ig E-антител (при аллергических реакциях немедленного типа) для β -лактамов, мышечных релаксантов, инсулина, химопапаина и пр. Отсутствие циркулирующих Ig E к ЛС не исключает наличие ЛГ (УД–С);
 - наличие положительного теста реакции бласттрансформации лимфоцитов или тест трансформации лимфоцитов с определением маркеров ранней и поздней активации (при аллергических реакциях замедленного типа) для β -лактамных антибиотиков, хинолинов, сульфаниламидов, противоэпилептических препаратов, местных анестетиков и пр.;
 - наличие положительного теста активации базофилов (CAST (Cellular allergen stimulation test), Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (при аллергических реакциях немедленного типа и неаллергической гиперчувствительности) для β -лактамов, НПВС, мышечных релаксантов и пр.
 - определение генетических маркеров (HLA B*5701 – абакавир, HLA B*1502 – карбамазепин, HLA B*5801 – аллопуринол, HLA A*3101 – карбамазепин). Скрининг пациентов с определением HLA B*5701 снижает риск развития реакции на абакавир (УД–А). Следует учитывать, что отрицательный результат вышеперечисленных тестов не исключает возможности развития ЛГ. При этом возможны ложноположительные результаты (УД–С).
- **Аллергологическая диагностика in vivo:**

Провокационные тесты (обязательное информированное согласие пациента).

Если перенесенная реакция была тяжелой (анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез) и развилась на фоне применения двух и более групп ЛС, и при этом пациент нуждается в безальтернативном применении какого-либо из этих ЛС, то с помощью консилиума необходимо оценить риск и необходимость проведения тестирования. Консилиум должен состоять из врача аллерголога-иммунолога и других специалистов, выбор которых зависит от причинно-значимой нозологии. Проводить тесты in vivo должен обученный профессиональный персонал.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях аллергологического кабинета (или стационара):

- **Кожное тестирование**

Чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования зависят от причинно-значимого ЛС и клинических проявлений перенесенной реакции (смотрите таблицу 3).

При ЛГ, развивающейся по немедленному типу, показана достаточно высокая чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования с ограниченной группой ЛС, таких как β -лактамные антибиотики, мышечные

релаксанты, соли платины и гепарины. Но при тестировании с большинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая (УД–В).

Для диагностики аллергических реакций немедленного типа тестирование проводится в определенном порядке и использованием определенных концентраций и разведений согласно рекомендациям [4].

Сначала проводится постановка прик-теста, при отрицательном результате следующим этапом является внутрикожный тест. Данное тестирование следует проводить с инъекционными формами ЛС. Период оценки результата – от 20 до 60 минут.

Для диагностики аллергической реакции, протекающей по замедленному типу, тестирование проводится в следующем порядке: сначала аппликационный тест (Patch test), при отрицательном результате которого постановка внутрикожного теста (предпочтительнее в условиях стационара). Период оценки результата – до 72 часов.

Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. А до для диагностики аллергии на антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, НПВС [16];

NB! Недостатки кожного тестирования при ЛГ:

- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛГ на ограниченную группу препаратов (в РК не зарегистрированы);
- возможность ложноположительных (местное раздражающее действие препаратов на кожу) и ложноотрицательных результатов кожного тестирования;
- не учитывается возможность развития ЛГ на метаболиты ЛС.

Таблица 4. Специфическая алергодиагностика лекарственной гиперчувствительности

ТИП РЕАКЦИИ	In vivo тест		In vitro тест
	Кожа	Системные	
Немедленные	Prick тест Внутрикожный тест	Провокационный тест	Специфические Ig E Тест активации базофилов. Определение уровня <u>триптазы</u>
Замедленные	Внутрикожный тест Patch тест	Провокационный тест	Тест трансформации базофилов (LTT) РБТЛ

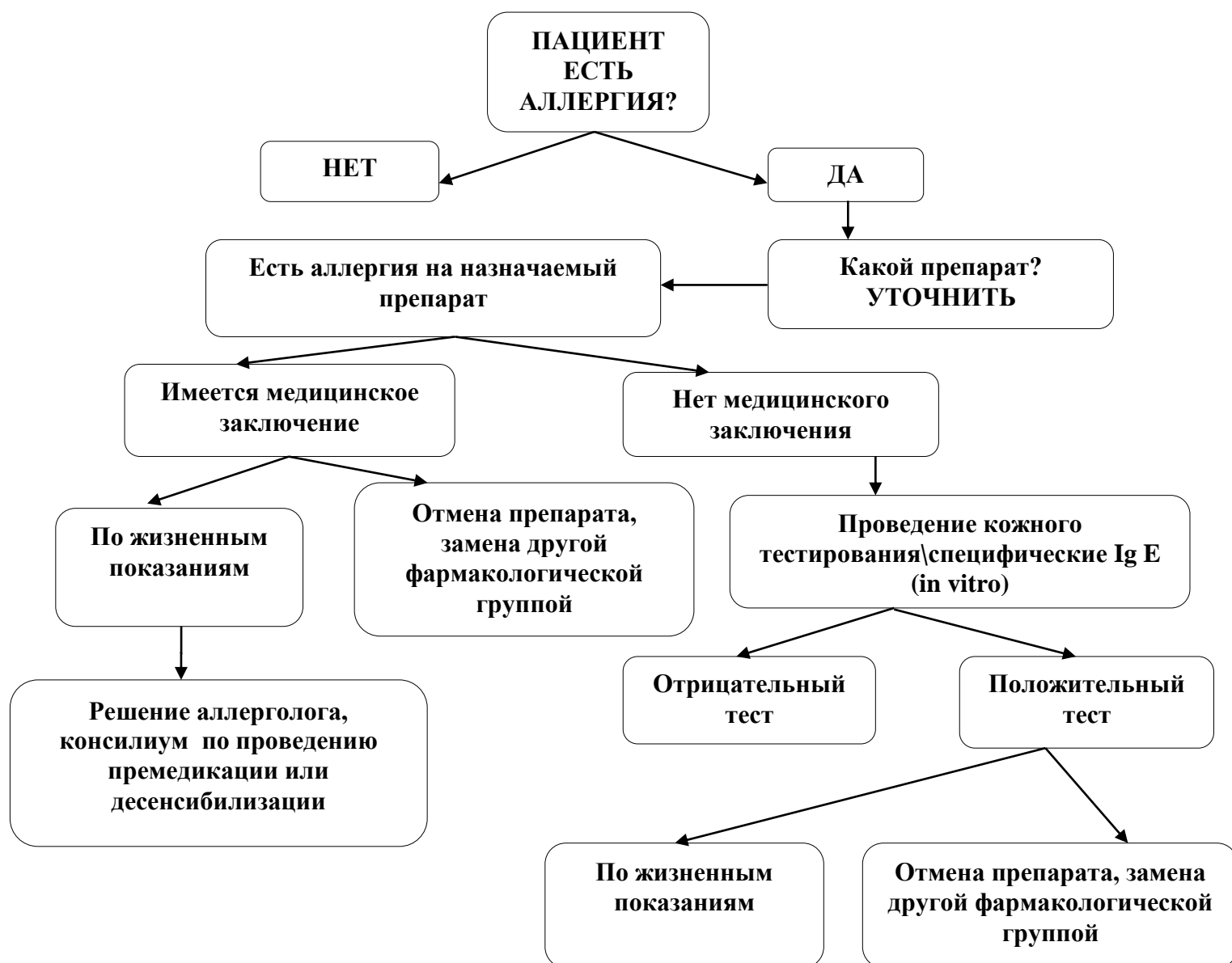
NB! Противопоказаниями к постановке тестов in vivo являются:

- острый период любого аллергического заболевания;

- применение антигистаминных препаратов и\или ГКС в дозе более 10 мг (по преднизолону) перед тестированием (менее 3-5 дней до постановки теста);
- менее 4-6 недель после перенесенной тяжелой аллергической реакции на ЛС;
- перенесенный в прошлом анафилактический шок;
- декомпенсированные болезни сердца, почек, печени;
- тяжелые формы эндокринных заболеваний;
- беременность;
- детский возраст до 3 лет.

Инструментальные исследования: не специфичны в данной нозологии.

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Анафилактический шок	с другими видами шока и острыми состояниями, сопровождающимися острыми гемодинамическими нарушениями, нарушениями сознания, дыхания (острая сердечная недостаточность, гипогликемия, передозировка ЛС и др.	<p>Определение уровня триптазы от начала шока в течении 6 часов</p> <p>Определение уровня глюкозы</p> <p>ЭКГ</p> <p>Прокальцитонин</p>	<p>Уровень триптазы менее 10 мкг\л</p> <p>В пределах нормы содержание глюкозы</p> <p>Отсутствие острых патологических изменений в ЭКГ</p> <p>Содержание прокальцитонина в пределах нормы</p>
Поражение кожи	инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых, генерализованной стафилострептодермией.	<p>Клиническая картина инфекционного синдрома</p> <p>Общий анализ крови</p> <p>СРБ</p> <p>ИФА Ig M на инфекционные агенты</p> <p>ПЦР на инфекционные возбудители</p>	<p>Температура не выше 37,5</p> <p>Повышение лейкоцитов не более $11,0 \times 10^9$</p> <p>СРБ не более 4 мг\л</p> <p>Отсутствие Ig M на инфекционные агенты (кроме герпетической инфекции)</p> <p>ПЦР отрицательные значения на инфекции (кроме герпетической инфекции)</p>

	системными заболеваниями	ANA скрин РФ	Показатели в пределах нормы
	злокачественной пузырьчаткой	Гистология мазков из содержимого пузыря	Отсутствие акантолитических клеток в гистологическом исследовании
Отек Квинке	наследственным ангионевротическим отеком, связанным с нарушением в системе комплемента	Определение уровня С4 компонента системы комплемента, определение уровня и функциональную активность С1-ингибитора системы комплемента Общий Ig E	Содержание С4 и С1-ингибитора компонента системы комплемента – в норме Повышение уровня общего Ig E

NB!Формулировка диагноза в медицинской документации на первом месте следует указывать нозологический диагноз и основные проявления заболевания; Лекарственная гиперчувствительность, вызванная наименованием причинно-значимого ЛС. Если в анамнезе, то пишется клинически или подтвержденная в диагностических тестах.

4) Тактика лечения [1, 3, 8]:

- немедленная отмена предполагаемого причинно-значимого ЛС и перекрестно реагирующих ЛС;
- лечение проводится в соответствии со стандартами лечения клинических проявлений;
- при необходимости применения причинно-значимого ЛС по абсолютным показаниям, подтвержденном аллергическом механизме реакции, проводится десенсибилизация врачом аллергологом-иммунологом в условиях стационара.

– Немедикаментозное лечение:

Режим: зависит от тяжести состояния пациентов.

Диета: гипоаллергенная диета позволяет снизить количество медиаторов в организме. Рекомендована не менее 10-15 дней. Объем потребляемой жидкости рекомендуется увеличить. Необходимо употреблять до 2-2,5 л жидкости в сутки;

– Медикаментозное лечение:

Лечение ЛГ легкой степени тяжести:

- если лекарство принималось внутрь, больному назначают промывание желудка, очистительную клизму и сорбенты (уголь активированный 10 таб/сут);
- антигистаминные препараты 2 поколения в возрастной дозировке 7-10 дней;
- обильное питье.

– Перечень основных лекарственных средств:

Адреномиметические средства (УД – А) [18,19,28,29,30,32,35,36,41,42]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Эпинефрин	0,3 - 0,5 мл в/м, п/к ил в/в в 20 мл 40 % раствора глюкозы	Через каждые 20 мин (до 3 раз)

Глюкокортикостероиды (УД – А) [18,19,28,29,30,32,35,36,44,45,47]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Преднизолон	0,5 - 1 г\кг	1 - 3 раза в день
Метилпреднизолон	от 4 до 48 мг в сутки	1 раз в день
Гидрокортизон	0,08 - 0,25г\кг	1 - 3 раза в день

Антигистаминные препараты 1 поколения (УД – 2В) [20,25,44]:

Антигистаминные препараты 2-3 поколения (УД – 2В) [20,24,25,26,27,44]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Цетиризин	10 - 20 мг	1 раз в день
Леваризин	5 - 10 мг	1 раз в день
Дезлоратидин	5 - 10 мг	1 - 2 раза в день
Хлоропирамин	2 - 4 мл	1 - 3 раза в день
Клемастин	1 - 4 мл	1 - 3 раза в день
Рупатадин	10 - 20 мг	1 раз в день
Биластин	20 мг	1 раз в день

Солевые растворы (УД – 2В) [18,19,28,29,30,33,34]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Натрия хлорид	900 - 1000 мл	1 - 2 раза в день
Декстроза	400 - 1000 мл	1 - 2 раза в день

– Перечень дополнительных лекарственных средств:

Иммуноглобулин G человеческий для внутривенного введения (УД – В)
[31,38,43,46]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
-----------	--------------	--------------------

[Человеческий нормальный иммуноглобулин G]	0,6 - 2 г\кг	За 1 - 3 введения в день
--	--------------	--------------------------

Бетта 2 адреномиметики (УД – А) [18,19,28,29,30,33,34,35,36]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Сальбутамол	2,5 - 5 мг	За 1 - 3 введения в день через небулайзер

Бронхолитик (УД–D) [48]:

Препарат	Разовая доза	Кратность введения
Аминофиллин	5,0 - 10,0 мл	1 - 3 раз в день

Препараты: вазопрессоры (УД – А) [18,19,28,29,30,33,34,35,36]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Допамин	3 - 5 мл	1 - 3 раз в день

Препараты: м-Холинолитики (УД – А) [18,19,28,29,30,33,34,35,36]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Атропина сульфат	П/к, в/м и в/в по 0,5 - 1мл. ВРД:0,001г, ВСД	1 - 3 раз в день

Препараты: альфа-адреномиметики (УД – А) [18,19,28,29,30,33,34,35,36]:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Фенилэфрин (после регистрации в РК)	1 - 2 мл	1 - 3 раз в день

Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

5) Показания для консультации специалистов: обязательная консультация аллерголога-иммунолога. Для коррекции патологических процессов, развившихся в процессе аллергической реакции на ЛС, и лечения сопутствующей патологии показаны консультации узких специалистов (по показаниям).

6) Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика:

- тщательный сбор фармакологического анамнеза;
- избегать полипрагмазию;
- соответствие дозы ЛС возрасту и массе тела больного;
- способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции;
- назначение ЛС строго по показаниям;

- медленное введение ЛС-гистаминолибераторов (например, ванкомицин, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, некоторые миорелаксанты, химиопрепараты) (УД–С).
- Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями, введением препаратов гистаминолибераторов рекомендуется проведение премедикации: за 30 минут 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9%-растворе натрия хлорида; клемастин 0,1%-2 мл или хлоропирамина 0,2% 1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы (УД–С).
- Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования и лечебные процедуры с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.

Вторичная профилактика:

- пациенту дается паспорт пациента с аллергией, где указывается название (названия) лекарственного средства, альтернативного препарата (при возможности), ФИО врача аллерголога и название лечебного учреждения с телефоном, где выдавался паспорт или медицинское заключение с указанием лекарственной гиперчувствительности;
- не назначают ЛС и комбинированные препараты его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию (УД – D) [2];
- не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрестные аллергические реакции (УД – D) [2];
- не назначают ЛС, имеющие одно действующее вещество, но выпускаемые под разными торговыми названиями (УД – D) [2];
- на титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и основные клинические проявления (УД – D) [1, 2];
- необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения;
- проведение десенситизации (по строгим клиническим показаниям):
- при невозможности замены причинно-значимого ЛС при подтвержденной ЛГ, протекающей по немедленному типу (УД – С) [1, 2], по замедленному типу (УД – D) [1,2];
- при гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту и других НПВС у пациентов с бронхиальной астмой и/или с полипозным риносинуситом, рефрактерным к традиционным методам лечения, а также при необходимости применения этой группы препаратов по абсолютным показаниям (УД – D) [1, 2];

NB!Скрининг не проводится.

7) Мониторинг состояния пациента:

- контроль основных гемодинамических показателей;
- состояния кожных покровов.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация основных гемодинамических показателей (артериального давления, пульс);
- нормализация дыхания;
- уменьшение кожных проявлений;
- улучшение общего самочувствия пациента.

9. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [8]:

9.1 Показания для экстренной госпитализации:

- анафилактический шок;
- отек Квинке среднетяжелого и тяжелого течения;
- острая крапивница среднетяжелого и тяжелого течения;
- синдром Стивенса - Джонсона;
- синдром Лайэла (ТЭН);
- бронхообструктивный синдром и ларингоспазм среднетяжелого и тяжелого течения;
- системный лекарственный васкулит;
- DRESS;
- сывороточная болезнь.

9.2 Показания для плановой госпитализации: подготовка пациентов, имеющих гиперчувствительность на многие лекарственные препараты для оперативных вмешательств и подбора жизненноважных препаратов для пациентов терапевтического профиля. Проведение пробного лечения.

10. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:

Жалобы: жалобы пациентов будут зависеть от проявления ЛГ и могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления.

Анамнез:

- наличие аллергической предрасположенности;
- имеющиеся ранее аллергические реакции на лекарственные препараты;
- установить применение лекарственных препаратов в течении ближайших минут, часов, 1-2 суток;
- установить возможные перекрестные реакции с ранее имеющимися в анамнезе лекарственными препаратами, вызывающие аллергическую реакцию.

Физикальное обследование: проявления ЛГ могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления (смотрите таблицу 2). Оценка объективного состояния с оценкой гемодинамических показателей и клинических симптомов, согласно алгоритма (см. рисунок 2).



Рисунок 2. Клинические и биологические признаки, предполагающие тяжелые кожные и/или системные реакции.

2) Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи смотреть общее лечение.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) **Диагностические критерии:** смотрите пункт 8, подпункт 1.

2) **Диагностический алгоритм:** смотрите пункт 8, подпункт 2.

3) **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови – определение АЛТ, триптазы (при наличии оборудования), иммуноглобулина Е, креатинин, мочевины, натрий, кальций общий и ионизированный, калий, фосфор, хлор (не строго специфично);
- определение в КЩС венозной крови (не строго специфично).

4) **Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- общий анализ мочи (не строго специфично, для дифференциальной диагностики);
- коагулограмма (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ) (при развитии осложнений, не строго специфично);
- УЗИ брюшной полости (не строго специфично, для дифференциальной диагностики);
- биохимический анализ крови (АСТ, С-реактивный белок (количественный)) (не строго специфично, для дифференциальной диагностики);
- ИФА – ЦМВ, ВЭБ, ВПГ (не строго специфично, для дифференциальной диагностики, лечения осложнений);
- определение прокальцитонина в сыворотки крови (не строго специфично, для дифференциальной диагностики, оценки состояния пациента);
- исследование крови на ANA, ENA, ТТГ (не строго специфично, для дифференциальной диагностики и лечения осложнений);
- ПЦР на цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус Эпштейна-Барра, (не строго специфично, для дифференциальной диагностики и лечения осложнений);
- провокационные дозируемые тесты.

NB! Данный тест, проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях стационара по строгим показаниям при невозможности замены препаратами из других групп. ПДТ с введением препарата в полной терапевтической дозе являются золотым стандартом для выявления причинно-значимого ЛС (С) и проводятся в условиях стационара с отделением реанимации при невозможности замены ЛС альтернативным. Проведение перорального провокационного теста является более безопасным. ПДТ должен проводиться не ранее, чем через 1 месяц после перенесенной реакции (УД–D) [2, 4].

Таблица 5. Меры предосторожности и противопоказания для проведения провокационного дозируемого теста

<p>1. ПДТ – противопоказаны в неконтролируемых и/или тяжелых жизнеугрожающих реакциях гиперчувствительности на ЛС: А. Тяжелые кожные реакции, такие как SJS, TEN, DRESS, васкулиты; В. Системные реакции, такие как DRESS, любые вовлечения внутренних органов, гематологические реакции; С. Анафилаксия может быть диагностирована после анализа риск/польза.</p>
<p>2. ПДТ не назначаются когда: А. Когда вызывающий реакцию препарат маловероятно будет нужен и существует несколько структурно не связанных его альтернатив; Б. Тяжелое сопутствующее заболевание или беременность (если препарат не является необходимым для сопутствующего заболевания или требуется его прием во время беременности и родов).</p>
<p>3. ПДТ должны проводиться при максимально безопасных для пациента состояниях:</p>

- А. Обученным персоналом: знающем о тестах, готовых определить ранние признаки или положительную реакцию, и готовых оказать экстренную медицинскую помощь;
- Б. Доступное реанимационное оборудование.

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства: нет.

Другие виды лечения: нет.

5) Тактика лечения [1, 3, 8]:

- немедленная отмена предполагаемого причинно-значимого ЛС и перекрестно реагирующих ЛС;
- лечение проводится в соответствии со стандартами лечения клинических проявлений;
- при необходимости применения причинно-значимого ЛС по абсолютным показаниям, подтвержденном аллергическом механизме реакции, проводится десенсибилизация врачом аллергологом-иммунологом в условиях стационара.

Лечение ЛГ средней степени тяжести:

- если лекарство принималось внутрь, больному назначают промывание желудка, очистительную клизму и сорбенты (уголь активированный из расчета не менее 1 таб/1 кг массы тела в сутки);
- антигистаминные препараты 2 поколения в возрастной дозировке 7-15 дней;
- глюкокортикостероиды (по преднизолону 60-300 мг/сут);
- инфузионная терапия (солевые растворы).

Лечение ЛГ тяжелой степени тяжести:

- применение эпинефрина;
- при развитии анафилактической реакции лечение проводится согласно КП Анафилактический шок, при развитии отека Квинке (лечение согласно КП), синдрома Лайэла (ТЭН) – дополнительно применение человеческого внутривенного иммуноглобулина G (от 0,5 до 2 г на кг массы тела), синдрома Стивенса - Джонсона (лечение согласно КП).
- глюкокортикостероиды (по преднизолону 180-360 мг/сут);
- инфузионная терапия (солевые растворы);
- инъекционные антигистаминные препараты.

6) Показания для консультации специалистов: смотрите пункт 8, подпункт 5.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- наличие анафилактического шока любой формы и степени тяжести;
- отек Квинке с развитием нарушения дыхания;

- острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность;
- острый ДВС синдром.

8) Индикаторы эффективности лечения: смотрите пункт 8, подпункт 8.

9) Дальнейшее ведение: выдача паспорта пациенту с гиперчувствительностью на лекарственные препараты и подбора альтернативных жизненноважных препаратов.

12. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

13. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

14. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:

ЛГ	–	лекарственная гиперчувствительность
ЛС	–	лекарственное средство
МЭЭ	–	многоформная эксудативная эритема
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства
ПДТ	–	провокационный дозируемый тест
РБТЛ	–	реакция бласттрансформации лимфоцитов
ССД	–	синдром Стивенса-Джонсона
ТЭН	–	токсический эпидермальный некролиз
DRESS	–	реакция на ЛС с эозинофилией и системными симптомами
Ig E	–	иммуноглобулин класса E
Ig G	–	иммуноглобулин класса G
Ig M	–	иммуноглобулин класса M
УД	–	уровень доказательности
КП	–	клинический протокол
CAST	–	cellular allergen stimulation test
Flow-CAST	–	flow-cytometric allergen stimulation test
РКВ	–	рентгеноконтрастные вещества
ИАПФ	–	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
In vitro	–	от латинского «в стекле», медицинские тесты, проводимые в контролируемом окружении вне живого организма
In vivo	–	от латинского «в (на) живом», медицинские тесты, проводимые в «внутри живого организма» или «внутри клетки»

15. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Ф.И.О.	Должность, место работы	Подпись
Испаева Жанат Бахытовна	доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», руководитель модуля аллергологии и	

	клинической иммунологии, главный внештатный детский аллерголог МЗСР РК, Президент республиканского ОО «Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов» Республики Казахстан, член European Academy of Allergy and Clinical Immunology	
Ковзель Елена Федоровна	доктор медицинских наук, заведующая отделением клинической иммунологии, аллергологии и пульмонологии «Республиканский диагностический центр» Корпоративного Фонда «Medical Center University», член республиканского ОО «Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов» Республики Казахстан, член European Academy of Allergy and Clinical Immunology	
Нурпеисов Таир Темырланович	доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Научно - исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» г. Алматы, руководитель РАЦ, главный внештатный взрослый аллерголог МЗСР РК, член Ассоциации терапевтов Казахстана, член European Academy of Allergy and Clinical Immunology, член «European Respiratory Society»	
Нурпеисов Темиржан Темырланович	научный сотрудник РГП на ПХВ «Научно - исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», PhD, член Ассоциации терапевтов Казахстана, член European Academy of Allergy and Clinical Immunology	
Тулелугаева Райхан Есенжановна	кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и доказательной медицины «Государственный медицинский университет» г. Семей, член «Ассоциации врачей терапевтического профиля»	

16. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

17. Список рецензентов:

1) Аскарова Гульсум Клышбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и иммунологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

18. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

19. Список использованной литературы:

- 1) BSACI guidelines for the management of drug allergy, R.Mirakian, P.W.Ewan, S.R.Durham et al., Clinical and Experimental allergy, 39, p.4361, 2008.
- 2) International Consensus (ICON) on Drug Allergy, 2014.
- 3) Методические рекомендации для врачей по лекарственной аллергии под редакцией Р.М.Хаитова, 2012.
- 4) Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68: 702–712.
- 5) Dworzynski K, Arden-Jones M, Nasser S; Guideline Development Group. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance. //BMJ.- 2014.- V.3.-p.349.
- 6) Bernstein L, Bloomberg G, Castells M, Mendelson L, Weiss M; Joint Task Force on Practice Parameters. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter // Annals of allergy, asthma & immunology.- 2010.- V.150.-p.273.
- 7) Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология // М. Практическая медицина.- 2012.-528 с.
- 8) Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Часть 1/ Ильина Н.И, Латышева Т.В, Мясникова Т.Н, Лусс Л.В и др. //Российский аллергологический журнал.-2013.- №5.-с.27-40.
- 9) Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Часть 2/ Ильина Н.И, Латышева Т.В, Мясникова Т.Н, Лусс Л.В и др. Российский аллергологический журнал.-2013.- №6.-с.25-40.
- 10) Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice/ Mertes P.M, Malinovsky J.M, Jouffroy L. et al// J Investig Allergol Clin Immunol. -2011.-V.6.-442-53.
- 11) Rosenberg M., Phero J. Giovannitti A Management of Allergy and Anaphylaxis During Oral Surgery//Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.- Volume 25(3).- 2013.- P 401–406.
- 12) Solensky R, Khan D.A. Evaluation of antibiotic allergy: the role of skin tests and drug challenges.// Curr Allergy Asthma Rep.- 2014.- V.14(9).-P.459.
- 13) Volcheck G.W, Mertes P.M. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions// Immunol Allergy Clin North Am. 2014 .-V.34(3).-P.525-546
- 14) Gex-Collet C. A, Helbling W. J, Pichler Multiple Drug Hypersensitivity -proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests//J Invest Allergol Clin Immunol.-2005.- Vol. 15(4).-p.293-297.
- 15) Özkaya E. Eczematous-type multiple drug allergy from isoniazid and ethambutol with positive patch test results// Cutis. 2013.- V.92(3).-P.121-124.
- 16) Лебедев К.А, Кулмагамбетов И.Р, Козаченко Н.В, Годунова М.И Слизисто-десневой тест для диагностики лекарственной аллергии. Методические рекомендации. Астана. -2004.- 18 с.

- 17) Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики. Лебедев К.А, Понякина И.Д, А.В. Митронин, Л.Г, Саган, и др.// Стоматология для всех.-2005.- №.-с.24-28.
- 18) Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. Full guideline. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Apr. 165 p. (Clinical guideline; no. 183).
- 19) Mirakian R, Ewan, PW, Durham, SR, et al. BSACI Guidelines for the Management of Drug Allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(1):43-61.
- 20) Aziz Sheikh, Vera M ten Broek, Simon GA Brown, F Estelle R Simons. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *The Cochrane Library*. First published: 24 January 2007.
- 21) Ambruso DR. Hydroxyethyl starch and granulocyte transfusions: considerations of utility and toxicity profile for patients and donors. *Transfusion*. 2015 Apr;55(4):911-8.
- 22) Saudan S. Is the use of colloids for fluid replacement harmless in children? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Jun;23(3):363-7.
- 23) Sämpelmann R, Kretz FJ, Gäbler R, Luntzer R, Baroncini S, Osterkorn D, Haeger MC, Osthaus WA. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in children: preliminary results of a European Prospective Multicenter Observational Postauthorization Safety Study (PASS). *Paediatr Anaesth*. 2008 Oct;18(10):929-33.
- 24) Molyva D, Kalokasidis K, Poullos C, Dedi H, Karkavelas G, Mirtsou V, Goulas A. Rupatadine effectively prevents the histamine-induced up regulation of histamine H1R and bradykinin B2R receptor gene expression in the rat paw. *Pharmacol Rep*. 2014 Dec;66(6):952-5.
- 25) Hong SC, ST. Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. www.UptoDate.com (Accessed December 2014).
- 26) Maiti R, Rahman J, Jaida J, Allala U, Palani A. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Aug;136(8):796-800
- 27) Cerminara C, El-Malhany N, Roberto D, Lo Castro A, Curatolo P. Seizures induced by desloratadine, a second-generation antihistamine: clinical observations. *Neuropediatrics*. 2013 Aug;44(4):222-4.
- 28) Manuyakorn W1, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Jotikasthira W. Pediatric anaphylaxis: triggers, clinical features, and treatment in a tertiary-care hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015 Dec;33(4):281-8
- 29) Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, Martínez Tadeo JI, Mielgo Ballesteros R, Ortega-Rodríguez N, Padiá Vilchez MA, Sánchez-Morillas L, Vila Albelda C, Moreno Rodilla E, Torres Jaén MJ. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol 26(3): 144-155
- 30) Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, English JS, Huber PA, Nasser SM; BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jan;39(1):43-61.

- 31) Schaffer FM, Naples AR, Ebeling M, Hulsey TC, Garner LM. The safety of self-administered allergen immunotherapy during the buildup and maintenance phases. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Feb;5(2):149-56
- 32) Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SG, Park HS, Sheikh A. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct 28;8(1):32.
- 33) Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, Gleich GJ, Guttman-Yassky E, Mallal SA, Naisbitt DJ, Ostrov DA, Phillips EJ, Pichler WJ, Platts-Mills TA, Roujeau JC, Schwartz LB, Trepanier LA. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):262-71.e2.
- 34) Yazıcıoğlu M. Approach to drug allergies in the childhood. *Turk Pediatri Ars*. 2014 Jun 1;49(2):99-103.
- 35) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.
- 36) Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*. 2000 Oct 28;356(9240):1505-11.
- 37) Phillip Lieberman, Richard A. Nicklas, John Oppenheimer, Stephen F. Kemp, and David M. Lang, at all. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, August 9, 2010. P. 46.
- 38) Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA, Pereira CT, Gonçalves TR, Gouveia-Pereira M, Rota R, Tavares L, Mazzucchelli JT, Costa-Carvalho BT. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol*. 2014 Dec;23(2):442-6.
- 39) Sandra M Salter, Brock Delfante, Sarah de Klerk, Frank M Sanfilippo, Rhonda M Clifford. Pharmacists' response to anaphylaxis in the community (PRAC): a randomised, simulated patient study of pharmacist practice. *Patient-centred medicine*. *BMJ Open* 2014;4:e005648.
- 40) Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):384-93.
- 41) Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008 Aug;63(8):1061-70.
- 42) Bouhajja B, Souissi S, Ben Othman M, Ghazali H, Mougaida M, Chekir M. Anaphylaxis: clinical and therapeutic care for emergencies. *Tunis Med*. 2009 Apr;87(4):246-52.
- 43) Alzakar RH, Alsamarai AM. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc*. 2010 Jul-Aug;31(4):324-30.
- 44) Simon HU, Klion A. Therapeutic approaches to patients with hypereosinophilic syndromes. *Semin Hematol*. 2012 Apr;49(2):160-70.
- 45) Law EH, Leung M. Corticosteroids in Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for future research. *Ann Pharmacother*. 2015 Mar;49(3):335-42.

- 46) Kim DH, Yoon KC, Seo KY, Lee HS, Yoon SC, Sotozono C, Ueta M, Kim MK. The role of systemic immunomodulatory treatment and prognostic factors on chronic ocular complications in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):254-64.
- 47) Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, Ureña-Tavera MA, Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 May-Jun;2(3):346-8.
- 48) Muraki M1, Wada S, Ohno T, Hanada S, Sawaguchi H, Iwanaga T, Kume H, Tohda Y. Effects of inhaled aminophylline on airway constriction and inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Drug Deliv*. 2014 Aug;21(5):321-7.

**Приложение
к клиническому протоколу
диагностики и лечения**

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
L24.4	Контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами	—	—
L27.0	Лекарственная крапивница, генерализованная	—	—
L27.1	Лекарственная крапивница, локализованная	—	—
L50.0	Аллергическая крапивница;	—	—
L51	Многоформная эритема	—	—
L51.0	Небуллезная многоформная эритема	—	—
L51.1	Буллезная эритема многоформная	—	—
L51.2	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	—	—
L51.8	Другая эритема многоформная	—	—
L 56.1	Лекарственная фотоаллергическая реакция	—	—
T78.3	Ангионевротический отек	—	—
T80.5	Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки	—	—
T88.6	Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство	—	—
T88.7	Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты, неуточненная	—	—

NB!Также применимы коды нозологий, соответствующих клиническим проявлениям.