

616-056

289

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*

Catedra Boli interne nr. 4

Vlada-Tatiana Dumbravă, Vera Onu, Anatolie Gribiniuc

## **PROFILAXIA ALERGIEI MEDICAMENTOASE**

Elaborare metodică pentru studenți și medici

Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2004

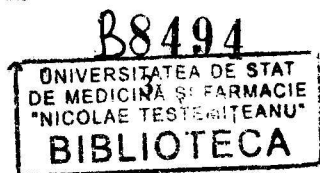
În ultimele decenii, patologia alergică a devenit o problemă medico-socială globală a contemporaneității, determinată de creșterea incidenței maladiilor alergice (până la 30-40% din populația globului), accelerarea sporirii morbidității alergice (dublare în fiecare deceniu din ultimii 30 ani), evoluția gravă, ce conduce la mărirea duratei incapacității temporale de muncă, invalidizarea precoce și diminuarea calității vieții. Unul din factorii cauzali ai patologiei alergice este medicamentul (M).

Dezvoltarea rapidă a industriei farmaceutice și introducerea în practica curentă a unui număr enorm de M și substanțe de diagnostic s-a soldat cu creșterea incidenței reacțiilor adverse (RA) la acestea, care nu au putut fi eliminate, cu toate progresele privind farmacologia substanțelor medicamentoase (SM). Astfel, în RM cota parte a RA la M din totalul maladiilor alergice în ultimii 3 ani s-a mărit de la 14,6% până la 21%. În pofida faptului că alergia medicamentoasă (AM) reprezintă doar 6-10% dintre RA, prin severitatea frecventă și consecințele sale nefaste, ea produce mari dificultăți medicului curant.

RA la M sunt numeroase și de o mare varietate clinică. Deși se spune că nu există M fără RA, prevenirea lor este posibilă sau cel puțin se poate asigura o întârziere a apariției lor.

Metoda cea mai optimă și eficientă de diminuare a frecvenței reacțiilor alergice la SM este prescrierea corectă a M, corespunzătoare stării clinice. Pentru aceasta este necesar să se respecte, în primul rând, principiile fundamentale de prescriere și administrare a M. Acestea pot fi rezumate astfel:

- interzicerea administrării oricărui tratament fără o indicație precisă și justificată a M respectiv. Administrarea M să se efectueze în doze terapeutice, fiind cunoscut faptul că dozele subterapeutice la fel pot induce RA;
- revizuirea periodică a medicației în funcție de evoluția bolii și apariția reacțiilor de intoleranță;



- evitarea polipragmaziei cu precădere a asocierii M, ce măresc riscul accidentelor severe (preparatele penicilinei + antiinflamatoarele nesteroidiene);
- folosirea căilor de administrare cu risc scăzut de apariție a reacțiilor alergice (calea orală);
- reținerea sub controlul medicilor a bolnavului nu mai puțin 20 minute după administrarea parenterală a M;
- identificarea la timp a RA minore, deoarece în majoritatea cazurilor RA severe sunt precedate de RA minore;
- asigurarea cabinetelor medicale și sălilor de tratament cu truse medicale de urgență (seringi, adrenalină, corticosteroizi, antihistaminice injectabile);
- informatizarea epidemiologică: orice caz de RA majore trebuie comunicat la Centrul Evaluare clinică și farmacovigilență al Institutului Național de Farmacie al RM.

Un rol deosebit în profilaxia AM îi aparține *anamnezei alergologice*. Bolnavul trebuie interogat despre toatele RA la M și să primească o informație amplă despre toatele M, care au fost administrate. Informație prețioasă poate furniza studiul inscripțiilor medicale din fișele medicale. O atitudine superficială la culegerea anamnezei medicamentoase și înscrierea datelor primite în certificatele medicale pot cauza pretenții din partea bolnavului în cazul apariției RA.

Cea mai sensibilă metodă de diagnostic al reacțiilor acute generalizate IgE – mediate la preparatele proteice este *testarea cutanată*, efectuarea căreia este obligatorie înaintea administrării serurilor imune heterogene în scopul diminuării posibilității dezvoltării șocului anafilactic.

Pentru preparatele neproteice, ce induc mecanisme hapten-mediate de formare a hipersensibilității imediate, testele cutanate sunt informative doar pentru penicilină. Totodată, rezultatul negativ al probelor cutanate nu poate exclude posibilitatea dezvoltării manifestărilor clinice ale alergiei la utilizarea M.

Lipsa testelor simple de screening în vitro de determinare a hipersensibilității la SM face ca testarea cutanată, care poate fi efectuată, să fie sensibilă și informativă într-un timp scurt, să fie un procedeu de selectare.

Posibilitatea apariției sensibilizării bolnavului la administrarea perorală a M este mai mică comparativ cu cea parenterală, iar RA se dezvoltă mai rar și sunt mai puțin expresive.

Cel mai mare risc de apariție a RA este condiționat de administrarea topică a SM. La administrarea parenterală este optimă introducerea SM în membre, ce permite, în caz de RA, de a aplica garoul și a limita răspândirea SM. După injectare, bolnavul trebuie să se afle sub supraveghere timp de 30 min. În caz de predispunere la reacții vasotonice vasculare, SM trebuie administrată în poziție orizontală sau șezând.

Posibilitatea sensibilizării sporește la administrarea îndelungată și frecventă a SM, iar riscul apariției reacției este mai mare în primele luni de tratament.

În caz de apariție a RA la SM, după anularea SM și jugularea simptomelor clinice, bolnavul trebuie informat obligatoriu despre reacția suportată și să i se recomande să nu folosească M suspectat, ca și analogii structurali, capabili de a declanșa RA în viitor. E util să se recomande M alternative, care pot fi administrate în viitor. E necesar de a lămuri bolnavului importanța informatizării, precum și a altor medici, despre prezența la pacient a AM și a altor RA la SM în trecut. Pe foaia de titlu a fișei de observație sau de ambulator cu cerneală roșie se marchează prezența AM. E de dorit ca bolnavul să posede o brățară specială sau cărticică cu informația despre SM, care trebuie evitate de acesta.

În caz de necesitate vitală privind administrarea SM, care în trecut a produs RA, medicul trebuie să coreleze beneficiul și riscul de administrare repetată a M. În acest scop au fost elaborate o serie de scheme, ce permit de a administra cu siguranță maximă tratamentul medicamentos sau investigația necesară. La aceste

elaborări se referă schemele de **premedicație, desensitizație și testul dozat**. Pentru a hotărî cât este de necesară administrarea SM, mai ales în cazul utilizării repetate a SM, e solicitat consultul specialistului-medic în patologia căreia este necesar de aplicat tratamentul.

Această informație trebuie reflectată în documentația medicală, ca și acordul pacientului, care trebuie pus la curent atât cu riscul potențial al procedurii, cât și cu abținerea de la tratament. În timpul tratamentului se exclude administrarea  $\beta$ -adrenoblocatorilor, inclusiv în picături oftalmice, iar în cazul astmului bronșic, e necesar concomitent de a efectua un control total asupra maladiei.

**Desensitizația** poate fi efectuată numai de un alergolog experimentat. Medicul trebuie să fie decis să continue sau nu procedura în cazul apariției complicațiilor. Aceasta se referă și la apariția reacțiilor isterice condiționate de frica bolnavului.

**Premedicația.** Administrarea profilactică a corticosteroizilor și antihistaminicelor și combinarea lor cu  $\beta$ -adrenomimeticele diminuează efectiv frecvența și gravitatea reacțiilor anafilactoide la introducerea substanțelor radiocontraste, ce conțin iod, bolnavilor, care au avut astfel de complicații în trecut. Ea este eficientă și în cazul administrării intravenoase a miorelaxantelor, opiatelor, dextranului, protaminei, dar și în cazul când mecanismul precis al RA nu este cunoscut. O schemă prevede administrarea a 3 doze a câte 30–60 mg de prednisolon la fiecare 6 ore, apoi se indică un antihistaminic. Alta schemă prevede indicarea prednizolonei în doze 1mg/kg 1–2 de ori pe zi timp de 2 zile, iar a 3-a zi – o doză mai mică, după care se introduce substanța radiopacă. Pentru profilaxia reacțiilor alergice, în caz de intervenție urgentă chirurgicală sau extracție a dinților la bolnavii cu anamneză alergică și farmacologică agravată sau în cazul lipsei posibilității de culegere a ei obligatorii cu 1 oră înainte de manipulațiile preconizate i/v în perfuzie, se introduc 4 (8) mg de dexametazonă cu soluție izotonică de clorură de natriu și 2 ml de

soluție de tavegil cu soluție izotonică sau soluție 5% de glucoză. Premedicația poate fi efectuată intramuscular sau peroral, în funcție de informația parvenită.

În același timp, aceste scheme nu sunt eficiente în prevenirea reacțiilor anafilactice IgE-mediate induse de SM. Din aceste considerente, nu se efectuează tratamentul profilactic înainte de desensibilizare și testul dozat. În acest caz, premedicația doar va masca reacțiile neînsemnate la concentrații reduse ale substanței, dar nu va preveni reacțiile grave la introducerea dozelor mari de M.

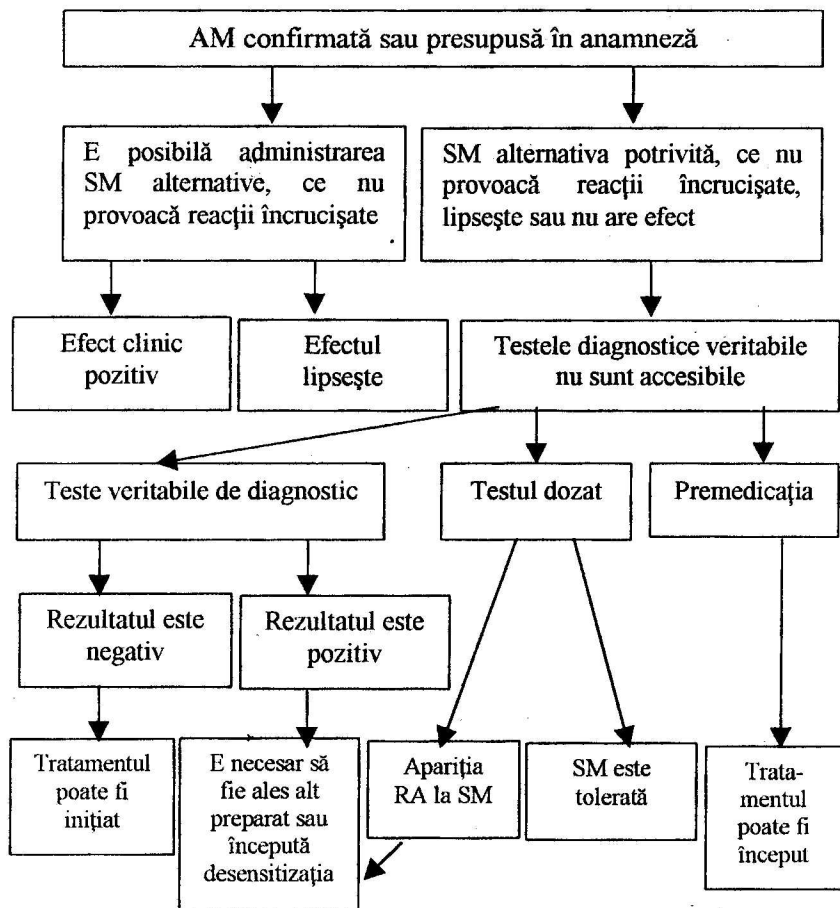
**Desensitizația** presupune efectuarea unui procedeu special, în rezultatul căruia bolnavul cu reacție alergică generalizată IgE – mediata, condiționată de sensibilitatea mărită la SM, obține toleranță, ce permite un anumit timp să suporte introducerea M. Procedeu desensitizării urgente se reduce la introducerea, timp de câteva ore (pentru penicilină) sau zile (pentru insulina), a dozelor de SM, ce se măresc treptat, începând cu cantități minime (1:10000 – 1:1000 din doza terapeutică) sau 1/10 – 1/100 din doza, la care a fost pozitivă proba cutanată sau testul intravenos dozat. Desensitizația poate fi efectuată pe cale orală sau parenterală, ce depinde de starea bolnavului, experiența sau preferințele medicului. La introducerea intravenoasă a M, dozele se măresc dublu la fiecare 15 min., până la atingerea dozei terapeutice. Fiecare doză a M se introduce printr-un cateter intravenos într-un volum mic de soluție izotonică de clorură de natriu în ritm lent, pentru a observa posibilele reacții. Dacă în timpul desensitizației se dezvoltă RA, ea trebuie cupată prin administrarea remediilor antialergice, apoi M se introduce iarăși, dar mai lent. Utilizarea acestei scheme n-a indus dezvoltarea șocului anafilactic nici în timpul desensitizației și nici în timpul tratamentului medicamentos cu doze redusă. Aproximativ la  $\frac{1}{3}$  din bolnavi, în timpul desensitizației apăreau tranzitoriu erupții cutanate și prurit, care treceau de la sine. Numai în unele cazuri era necesar de a modifica dozele sau/și, de a administrat un

tratament simptomatic. După terminarea administrării SM, hipersensibilitatea reapărea peste 48 ore. Aceste manopere se utilizează cu succes în cazul hipersensitizării la antibioticele  $\beta$ -lactamice în anamneză și la efectuarea testelor cutanate pozitive cu determinantele majore și minore ale penicilinei, reacțiilor alergice sistemice la insulină și serurile heterogene cu teste cutanate pozitive. La mulți bolnavi, desensitizarea reușită conduce la diminuarea sau dispariția reacției cutanate pozitive, în particular, în cazul sensitizării la aminoglicozide și vancomicină. Sunt descrise scheme de desensitizare nu numai în cazurile RA IgE-mediate, dar și în cazul hipersensitizării la aspirină, sulfanilamide, alopurinol, care necesită o durată mai mare (zile – săptămâni).

**Testul dozat** este utilizat în cazul când medicul are dubii privind caracterul alergic al reacției la administrarea SM, cauzate de lipsa datelor anamnestice precise despre reacția precedentă sau despre lipsa calificării SM ca preparat ce, de obicei, provoacă astfel de reacții. Testul dozat sau introducerea gradată a SM permite de a stabili dacă este inofensivă pentru bolnav posibilitatea de a administra SM concretă. Acest test este frecvent utilizat, când bolnavului i s-a recomandat să administreze diferite anestezice, dar situația îl impune pe același bolnav să folosească anestezia locală.

Principiile lui constă în faptul că inițial se selectează doza M, care nu poate produce RA gravă cu mărirea ulterioară și relativ rapidă a dozei până la doza terapeutică deplină. Acest principiu permite de a determina apariția RA până la introducerea dozei următoare, iar reacțiile declanșate sunt ușor cupate. Doza inițială, timpul de mărire a dozei și intervalul între administrări depinde de natura SM și urgentă. Pentru SM administrate peroral doza uzuală de start este 0,1 – 1 mg, apoi se introduc consecutiv 10, 50, 100 și 200 mg. Pentru SM parenterale doza de start constituie 0,001–0,01 mg. Dacă se presupune dezvoltarea reacțiilor imediate, intervalul între administrări constituie 30 minute, iar

durata procedurii constituie 3–5 ore. Pentru reacțiile de tip întârziat intervalul este de 24–48 ore, cu o durată totală a testului de 1–2 săptămâni și mai mult. Reacții grave la utilizarea acestui test au fost rar înregistrate. Algoritmul deciziei, în cazul necesității administrării repetate a SM bolnavilor cu RA în anamneză, este prezentat în figura următoare:





## **Algoritmul decizional în cazul necesității administrării repetate a SM bolnavilor cu RA în anamneză**

Profilaxia, în funcție de locul, timpul și contingentul de persoane, care trebuie protejate, se împarte în:

1. **Profilaxia primară**, care este îndreptată spre preîntâmpinarea dezvoltării RA și include următoarele măsuri:

- participarea lucrătorilor medicali de la toate nivelurile la stabilirea și evidența cazurilor de RA atât la stadiul de testare clinică, cât și în cazul administrării preparatelor permise pentru folosire în practica medicală;
- limitarea contactului cu antigen și sarcinii antigenice asupra organismului, excluderea polipragmaziei;
- alimentarea rațională, diminuarea folosirii aditivelor alimentare și suplimentelor alimentare;
- refuzul administrării antibioticelor în scop profilactic;
- excluderea administrării preparatelor penicilinei persoanelor cu maladii fungice ale pielii (sensibilizarea ocultă);
- culegerea și analiza detaliată a anamnezei alergologice și farmacologice înainte de administrarea oricărui M;
- vaccinarea oportună contra maladiilor infecțioase în scopul prevenirii introducerii ulterioare a serurilor curative antitoxice;
- înlocuirea administrării preparatelor medicamentoase înalt alergizante cu cele mai puțin periculoase;
- excluderea administrării SM gravidelor și în timpul alăptării copilului.

2. **Profilaxia secundară** prevede preîntâmpinarea AM la bolnavii care suferă de maladii alergice și include:

- culegerea minuțioasă a anamnezei farmacologice; în cazul depistării AM, se marchează documentația medicală cu indicarea manifestărilor clinice și SM sensibilizante;

- administrarea M, ce nu posedă determinante antigenice comune cu preparatul, care a provocat AM.

### Preparatele medicamentoase care pot genera reacții încrucișate

<b>Alergen</b>	<b>Preparate care pot genera reacții încrucișate</b>
<b><i>Penicilina</i></b>	Penicilinele naturale, sintetice și derivate, cefalosporinele; produsele alimentare, în tehnologia cărora au fost folosite fungi din genul candida (berea, levuri, cașcaval)
<b><i>Levomicetina</i></b>	Sintomicina, toată grupa levomicetinei, soluțiile ei
<b><i>Streptomicina</i></b>	Toată grupa streptomicinei, aminoglicozidele
<b><i>Tetraciclina</i></b>	Toată grupa tetraciclinei: tetraciclina, vibramicina, metaciclina, morfociclina, oletetrina, oleandomicina; carnea animalelor și păsărilor, care au fost hrănite cu tetraciclina.
<b><i>Sulfanilamidele</i></b> (antibacteriene, diuretice, antidiabetice)	Novocaina, dicaina, anestezina, novocainamida, trimecaina, procaina, belastezina, biseptolul, almagel-A, acidul paraaminosalicilic, hipotiazida, furosemida, triampurul, butamida, bucarbanul, orabetul, cerucal, solutanul, sulfocamfocainul, menovazina
<b><i>Acidul acetilsalicilic</i></b>	Derivații pirazolonei, paraminofenolului, acidului fenilpropionic, acidului propionic, acidului indolacetic, teofedrina, antastmanul, pentalgina, baralgina, citramona, ascofena, scutamil-C, colorantul, tartrarina, conservanții alimentari cu structura chimică apropiată, pastilele de culoare galbenă
<b><i>Aminofilina</i></b> (euofilina, diafilina, miofilina)	Suprastina, etambutolul
<b><i>Pipolfenul</i></b> (diprazina)	Aminazina, clorpromazina, tizercina, etapirazina, frenolonul, teralena, triflazina, majeptilul, propazina

<b>Barbitalul</b> ( <i>veronal</i> )	Toată grupa de barbiturate, teofedrina, antastmanul, valocordina, pentalgina, corvalolul, spasmalgonul
<b>Iodul</b>	Preparatele ce conțin iod, solutan, iodidul de kaliu, soluție lugol, antistrumin, enteroseptol, substanțele radiopace ce conțin iod
<b>Piperazina</b>	Stugeronul, cinarizina, fezamal
<b>Furacilina</b>	Furadonina, furazolidonul, furagina, soluțiile lor
<b>Dermazolona</b>	Enteroseptolul, mexaza, 5-NOC, intestopanul, prednisolona
<b>Vit B<sub>1</sub></b>	Cocarboxilaza, polivitaminele
<b>Pituitrina</b>	Oxitocina

- limitarea administrării M pe cale parenterală, îndeosebi, a căii intravenoase;
- limitarea folosirii M “depou” și schemelor intermitente de tratament;
- studiul minuțios al anamnezei alergologice. Prezența atopiei familiare este o contraindicație pentru administrarea preparatelor înalt alergizante;
- indicarea numărului necesar minim de M, folosind fizioterapia, cultura fizică, acupunctura ca metode alternative de tratament;
- limitarea folosirii M multicomponente (teofedrină, solutanul etc.).

**Profilaxia terțiară** se efectuează persoanelor ce au suportat un șoc anafilactic, sindromul Lyell și alte manifestări grave ale AM și include măsuri de lungă durată de control asupra lor:

- anularea M și limitarea automedicației;
- elaborarea unui plan de tratament în scris pentru bolnav;
- instruirea și treningul bolnavilor, inclusiv organizarea școlilor de instruire.

Printre alte măsuri profilactice ale AM, au importanță următoarele momente:

- evitarea folosirii M cu înalt potențial sensibilizant (penicilină, cefalosporine, vitamine etc.);
- salonul, unde se află bolnavul cu AM, trebuie să se afle la distanță de sala de manipulații, dulapul cu M;
- dacă pericolul declanșării AM este major, atunci prima introducere parenterală a SM se efectuează în doze fracționare (0,1 ml, apoi peste 30 minute – 0,2 ml; dacă manifestări ale AM nu apar, se poate administra doza rămasă). Pentru formele comprimate se folosește proba sublinguală (1/10 peste 30 min.– 1/5 din doza uzuală, apoi doza rămasă);
- excluderea introducerii serurilor și vaccinurilor; în cazurile necesare, imunizarea se efectuează cu anatoxină;
- în cazul bolii, serul se introduce după A.M. Безредко: intramuscular se introduce 0,5 ml de ser, dacă peste 2 ore nu apar RA, se introduce toată doza rămasă. Persoanelor cu constituție alergică prima doză introdusă intramuscular e 0,1 ml diluată 1:10 cu soluție fiziologică de clorură de natriu, peste 30 minute – 0,7 ml, în cazul toleranței normale peste 2 ore se introduce toată doza rămasă.

Dacă serul a fost deja introdus, se recomandă să se administreze subcutanat 0,1 ml ser diluat 1:10 cu ser fiziologic, dacă RA nu apar peste 1,5 ore, se introduce doza rămasă.

Numai după ce suntem siguri de toleranța bună a unui M putem folosi următorul M:

- excluderea administrării SM bolnavilor cu eozinofilie mai mare de 10%;
- prezența în toate edificiile curativ-sanatoriale a trusei antișoc și a instrucției de acordare a primului ajutor medical în caz de apariție a RA;
- introducerea pașaportului alergologic pentru bolnavii cu RA la M;
- cunoștințele profunde despre grupul chimic la care se referă M dat;

- doza și frecvența administrării trebuie să corespundă vârstei și greutateii bolnavului;
- înlocuirea metodelor radiologice de diagnostic cu alte metode (ultrasonografia);
- evitarea administrării M cu proprietăți histamineliberatoare bolnavilor cu patologia organelor digestive, rinichilor, cardiovasculare, perturbări de metabolism și înlocuirea lor cu M din alte grupe chimice;
- sanarea focarelor cronice de infecție.

Printre măsurile organizatorice, o atenție deosebită trebuie acordată următorilor factori:

- interzicerii vânzării libere a M, în special, a antibioticelor și argumentarea administrării preparatelor antibacteriene, în particular, în stările febrile;
- perfecționării tehnologiei de preparare a chimio-preparatelor în scopul purificării riguroase și diminuării cantității substanțelor de balast;
- excluderii din substanțele alimentare a antibioticelor (interzicerea lor în hrana animalelor și păsărilor cu 2-3 luni până la tăiere) și aditivelor alimentare sintetice;
- efectuării mai intense a cercetărilor științifice referitoare la AM;
- includerii în dările de seamă a edificiilor curativ-profilactice ale datelor despre RA la M;
- cunoașterii mai profunde de către medicii-practicieni a etiopatogeniei, tabloului clinic, tratamentului și profilaxiei RA la M;
- neadmiterii la serviciul în contact cu SM a persoanelor cu anamneza alergologică agravată;
- la depistarea AM profesionale, pacienții trebuie angajați la alt lucru, unde nu vin în contact cu SM.

**Înainte de administrarea oricărui M, medicul curant trebuie să aprecieze raportul între beneficiul și riscul farmacoterapiei. Astfel, medicul trebuie să răspundă la următoarele întrebări:**

- **e necesar de administrat bolnavului M dat ?**
  - **ce se va întâmpla, dacă acest M va fi folosit ?**
  - **care este scopul indicării acestui M ?**
  - **care sunt RA ale acestui M?, urmând cu strictețe principiul de bază al practicii medicale**
- “PRIMUM NON NOCERE”!**

## BIBLIOGRAFIE

1. Itu Ilie, Dumitraşcu D. Breviar de alergologie. Ed. medicală, Bucureşti, 1996, 164 p.
2. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск, “Высшая школа”, 1991, 512 с.
3. Паттерсон Р., Л.К. Грэмер, П.А. Гринбергер. Аллергические болезни: Диагностика и лечение Гэотар. “Медицина”, Москва, 2000, 733 с.
4. Потемкина А.М. Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей. Изд-во Казань ун-та, 1990, 320 с.
5. Пухлик Б.М. Лекарства и аллергия. Киев, “Здоровья”, 1989, 96 с.
6. Федорович С.В. Лекарственная аллергия в клинической практике. Минск, 1991, 73 с.
7. Специфическая диагностика лекарственной аллергии. Методические рекомендации. Минск, 1982, 34 с.
8. Горячкина Л.А. Клиника и специфическая диагностика лекарственной аллергии. Москва, 1979, 20 с.
9. Лекарственная аллергия. Клиника, диагностика, лечение (методические рекомендации) Москва, 1983, 34 с.
10. Бережная Н.М., Бобкова Л.П., Петровская И.А., Ялcut С.И. Аллергология. Словарь-справочник. Киев, “Наука Думка”, 1986, 448 с.
11. Клиническая иммунология и аллергология. Под. ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. “Практика”, 2000, 806 с.
12. Горячкина Л.А., Пospelова Р.А., Храмова Н.Н., Фролова М.К. Лекарственная аллергия. Учебное пособие. М., 1986, 56 с.
13. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия, часть I // Аллергология, 2000, №2, с. 40–50.
14. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия, часть II // Аллергология, 2000, №4, с. 35–41.

15. Н. Сидоренко. Клиническая аллергология. Киев, "Здоровье", 1991, 264 с.
16. Клиническая аллергология. Под. ред. Акад РАМН, проф. Р.М. Хаитова. М., "МЕДпресс-информ", 2002, 623 с.
17. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. Дифференциальный диагноз, лечение. Минск, "Беларусь", 2000, 288 с.
18. Пospelова Р.А. Профилактика лекарственной аллергии. М., 1979, 12 с.
19. Специфическая диагностика лекарственной аллергии. Методические рекомендации. Минск, 1982, 34 с.
20. Горячкина Л.А. Клиника и специфическая диагностика лекарственной аллергии. Москва, 1979, 20 с.
21. Лекарственная аллергия. Клиника, диагностика, лечение (Методические рекомендации). Москва, 1983, 34 с.
22. Кудрин А.Н., Бородин Ю.П. Лекарственная аллергия. Изд-во "Знание", Москва, 1985, 64 с.

B8494

