

Проблема гіперчутливості до вітамінних препаратів

С.В. Зайков, Г.Л. Гуменюк, Л.В. Веселовський

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Проблема розвитку побічних реакцій у результаті використання діагностичних і лікарських засобів (ЛЗ) стає дедалі актуальнішою. Пацієнти частіше відзначають реакції на місцеві анестетики (43,2 % випадків), антибіотики (18,8 %), нестероїдні протизапальні препарати (9,7 %), інші ЛЗ (28,4 %), вітаміни групи В (4-5 %). Важливо розуміти, що гіперчутливість (ГЧ) до вітамінних препаратів (ВП) дуже поширена зі слів пацієнтів, але далеко не так часто підтверджується при поглибленому алергологічному обстеженні. Основні дані про ГЧ до ВП було отримано у 80-90-х рр. ХХ ст., але відтоді ситуація могла докорінно змінитися. Частота ГЧ до цих ЛЗ базується на даних анамнезу при використанні полікомпонентних ВП для перорального застосування, алергенами в яких можуть бути інші компоненти (оболонка таблеток і капсул, солі металів, ароматизатори, підсолоджувачі, барвники, консерванти). Причинними алергенами у складі ін'єкційних форм ВП також можуть бути допоміжні інгредієнти ЛЗ, зокрема лідокаїн і бензиловий спирт. Існують лише поодинокі наукові публікації з відповідною доказовою базою стосовно ГЧ до окремих ВП, частіше вітамінів групи В. Також спостерігається гіпердіагностика ГЧ до ВП, яка пов'язана з частим розвитком неімунологічних реакцій ГЧ, токсичних реакцій тощо. Клінічна картина реакцій ГЧ до ВП різноманітна (системні, шкірні, респіраторні, рідко інші вісцеральні прояви). Вони можуть розвиватись як за негайним, так і за сповільненим типом. Частина ВП (вітаміни групи В, вітамін К) може спричинити розвиток анафілаксії з летальними наслідками. ВП зазвичай не належать до життєво необхідних препаратів, тому досі в реальній клінічній практиці недостатньо відпрацьовані методи алергодіагностики як *in vivo* (шкірні, провокаційні тести), так й *in vitro* (лабораторні тести) серед пацієнтів із підозрою на розвиток ГЧ до ВП. Провести алергодіагностику в осіб, які приймали комплексні ВП, не є можливим, тому виникає проблема гіпердіагностики медикаментозної алергії до них. Отже, проблема визначення істинної алергічної реакції в пацієнтів, які повідомляють про розвиток реакції ГЧ до ВП в анамнезі, залишається актуальною. Зазвичай після розвитку будь-якої побічної реакції під час прийому ВП на пацієнта навішується ярлик «алергія на вітаміни» на все життя без подальшого алергологічного обстеження. Саме тому проблема ГЧ до ВП потребує подальшого дослідження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперчутливість, вітамінні препарати, клініка, діагностика.

The problem of hypersensitivity to vitamin preparations

S.V. Zaikov, G.L. Gumeniuk, L.V. Veselovsky

National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The problem of the development of adverse reactions as a result of the use of diagnostic and medicinal products (drugs) is becoming increasingly important. Patients more often report reactions to local anesthetics (43.2 % of cases), antibiotics (18.8 %), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (9.7 %), other drugs (28.4 %), B vitamins (4-5 %). It is important to understand that hypersensitivity (HS) to vitamin preparations (VP) is very common, according to patients, but not so often confirmed by their in-depth allergy examination. Basic data on HS before the VP were obtained in the 80-90s of the 20th century, but since then the situation has changed radically. The frequency of HS on these drugs is based on medical history when patients use multicomponent VP for oral administration, allergens in which may be other components (shell tablets and capsules, metal salts, flavors, sweeteners, dyes, preservatives). The causative allergens in the injectable forms of VP can also be auxiliary ingredients of the drug, in particular lidocaine and benzyl alcohol. There are only a few scientific publications with the appropriate evidence base for HS to individual VP, more often B vitamins. The clinical picture of HS reactions to VP is diverse (systemic, cutaneous, respiratory, rarely other visceral manifestations). They can develop both immediately and in a delayed type. Part of the VP (B vitamins, vitamin K) can cause the development of anaphylaxis with fatal consequences. VP, as a rule, do not belong to vital drugs therefore it is possible for this reason till now in real clinical practice insufficiently developed methods of allergodiagnosics both *in vivo* (skin, provocative tests), and *in vitro* (laboratory tests) among patients with suspicion for the development of HS to VP. It is not possible to perform allergy diagnostics in persons who have taken complex VP, so there is a problem of hyperdiagnosis of drug allergy to them. Therefore, the problem of determining the true allergic reaction in patients who report the development of a history of HS to VP remains relevant. As a rule, after the development of any adverse reaction during the reception of VP on the patient hangs the label "allergy to vitamins" for life without further allergy examination. That is why the problem of HS to VP needs further study.

KEY WORDS: hypersensitivity, vitamin preparations, clinic, diagnosis.

Проблема гиперчувствительности к витаминным препаратам

С.В. Зайков, Г.Л. Гуменюк, Л.В. Веселовский

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Проблема развития побочных реакций в результате использования диагностических и лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. Пациенты чаще отмечают реакции на местные анестетики (43,2 % слу-чаев), антибиотики (18,8 %), нестероидные противовоспалительные препараты (9,7 %), другие ЛС (28,4 %), витамины группы В (4-5 %). Важно понимать, что гиперчувствительность (ГЧ) к витаминным препаратам (ВП) очень распростра-нена со слов пациентов, но далеко не так часто подтверждается при углубленном аллергологическом обследовании. Основные данные о ГЧ к ВП были получены в 80-90-х гг. XX века, но с тех пор ситуация могла в корне измениться. Частота ГЧ к этим ЛС базируется на данных анамнеза при использовании поликомпонентных ВП для перорального применения, аллергенами в которых могут быть другие компоненты (оболочка таблеток и капсул, соли металлов, ароматизаторы, подсластители, красители, консерванты). Причинными аллергенами в составе инъекционных форм ВП также могут быть вспомогательные ингредиенты ЛС, в частности лидокаин и бензиловый спирт. Существуют лишь единичные научные публикации с соответствующей доказательной базой в отношении ГЧ к отдельным ВП, чаще витаминам группы В. Также имеет место гипердиагностика ГЧ к ВП, связанная с частым развитием неиммуно-логических реакций ГЧ, токсических реакций и пр. Клиническая картина реакций ГЧ к ВП разнообразна (системные, кожные, респираторные, редко другие висцеральные проявления). Они могут развиваться как по немедленному, так и по замедленному типу. Часть ВП (витамины группы В, витамин К) может вызвать развитие анафилаксии с летальным исходом. ВП, как правило, не относятся к жизненно необходимым препаратам, поэтому до сих пор в реальной клинической практике недостаточно отработаны методы аллергодиагностики как *in vivo* (кожные, про-вокационные тесты), так и *in vitro* (лабораторные тесты) среди пациентов с подозрением на развитие ГЧ к ВП. Про-вести аллергодиагностику у лиц, принимавших комплексные ВП, не представляется возможным, поэтому возникает проблема гипердиагностики медикаментозной аллергии к ним. Следовательно, проблема определения истинной аллергической реакции у пациентов, сообщающих о развитии реакции ГЧ к ВП в анамнезе, остается актуальной. Как правило, после развития любой побочной реакции при приеме ВП на пациента навешивается ярлык «аллергия на витамины» на всю жизнь без дальнейшего аллергологического обследования. Именно поэтому проблема ГЧ к ВП требует дальнейшего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперчувствительность, витаминные препараты, клиника, диагностика.

Останніми роками дедалі актуальнішою стає проблема розвитку побічних реакцій у результаті використання діагностичних і лікарських засобів (ЛЗ). За даними різних авторів, такі реакції відзначаються в 10-30 % населення, у 3 % випадків є причиною звернення до лікарів, у 5 % – причиною госпіталізації, у 3 % – приводом для проведення інтенсивної терапії, у 12 % – призводять до істотного подовження термінів перебування в стаціонарі, а в 1 % пацієнтів узагалі можуть бути причиною летального результату. Гіперчутливість (ГЧ) до ЛЗ, або медикаментозна алергія (МА), якщо в її основі лежать імунологічні механізми, становить 15 % серед усіх побічних реакцій у разі використання ЛЗ та діагностується більш ніж у 7 % представників популяції. Не менш гостро стоїть ця проблема в Україні, де, за даними вітчизняних авторів, частота істинної ГЧ до ЛЗ серед насе-лення коливається в межах 1-2 %, що щорічно може призводи-ти до виникнення 100-2000 смертельних випадків тільки від анафілаксії. Серед осіб, які часто та тривало лікуються, ГЧ до ЛЗ відзначається вже в 15 % випадків. Окрім того, клінічні прояви реакцій ГЧ заважають або взагалі пере-шкоджають професійній діяльності медичних працівників, у тому числі 17 % молодших медичних сестер, 30-45 % се-редніх і старших медичних сестер, 6-30 % лікарів різних спеціальностей. При цьому, за даними Всесвітньої організації

охорони здоров'я (2004), летальність у разі фармакотера-пії посідає 5-те місце у світі після серцево-судинних, он-кологічних, легеневих захворювань, травм і становить 0,1 %, тоді як у разі хірургічних втручання вона в 10 разів менша (0,01 %). МА призводить до таких наслідків: 1) зни-ження ефективності лікування; 2) збільшення його термінів; 3) підвищення вартості лікування; 4) хронізація захворювань; 5) виникнення недовіри до лікаря; 6) розвиток фармакофобії; 7) зниження якості життя; 8) небезпека для життя внаслідок розвитку анафілаксії тощо.

Етіологічні фактори ГЧ до ЛЗ

У принципі будь-який ЛЗ з імовірністю від 1 до 3 % може спричинити формування ГЧ до нього. Проте розвиток по-бічних ефектів фармакотерапії, зокрема ГЧ до ЛЗ, частіше пов'язаний із застосуванням антибіотиків, місцевих знеболю-вальних засобів, вакцин і сироваток, кровозамінників, аналь-гетиків, вітамінних препаратів (ВП). За даними Р.М. Хаїтова та співавторів (2007), частота ГЧ до ЛЗ серед пацієнтів, які звернулися по амбулаторну допомогу в Інститут імунології ФМБА Росії, становила понад 5 % випадків. Пацієнти здебіль-шого відзначали реакції на місцеві анестетики (43,2 % ви-падків), антибіотики (18,8 %), нестероїдні протизапальні засоби (9,7 %), інші ЛЗ (28,4 %). Від 5,4 до 12,1 % пацієнтів,

госпіталізованих у стаціонари Москви, вказували на наявність ГЧ до антибіотиків, 2,9-3,6 % – до нестероїдних протизапальних засобів, 2,1-3 % – до місцевих анестетиків, 1,4-3,7 % – до сульфаніламідів. Найчастіше ГЧ до ЛЗ діагностувалася в жінок (65-76 %) віком від 20 до 50 років.

За даними П.В. Колхіра (2010), перелік ЛЗ, що в різних країнах найчастіше спричиняють ГЧ, є таким: 1) β-лактамні антибіотики – 6-29 %; 2) не-β-лактамні антибіотики – 34 %; 3) ацетилсаліцилова кислота й інші нестероїдні протизапальні засоби – 15-21 %; 4) антиконвульсанти – 7 %; 5) сульфаніламіді – 3-14 %; 6) ацетамінофен – 2-7 %; 7) нейрорепаранти – 6 %; 8) вітаміни групи В – 4-5 %; 9) рентгеноконтрастні речовини – 3 %; 10) інсулін – 2 % випадків [5].

В авторитетній міжнародній настанові Drug Allergy: An Updated Practice Parameter (2010) етіологічна структура ЛЗ, які найчастіше спричиняли розвиток МА, має такий вигляд: 1) наркотичні засоби – 6,5 %; 2) антинеопластичні препарати – 6,2 %; 3) седативні засоби – 5,8 %; 4) протидіабетичні препарати – 3,2 %; 5) рентгеноконтрастні речовини – 2,6 %; 6) ацетамінофен – 1,8 %; 7) антиконвульсанти й інгібітори протонної помпи – по 1,7 %; 8) ВП – 1,6 %; 9) електроліти – 1,2 %; 10) стероїди, броходилатори, анестетики, проти кашльові й антигістамінні препарати – по 0,9 %; 11) вакцини – 0,6 % випадків.

Частота найтяжчих клінічних проявів МА та медикаментозно-індукованої анафілаксії залежно від прийому того або іншого ЛЗ 333 пацієнтами, за даними J.M. Renaudin і співавторів (2013), була такою: 1) антибіотики (амоксцилін, цефалоспоринони, фторхінолони) – 46,9 %; 2) м'язові релаксанти, анестетики, латекс – 15 %; 3) інші ЛЗ (у тому числі ВП) – 13 %; 4) нестероїдні протизапальні засоби – 10,2 %; 5) контрасти з йодом – 4,2 %; 6) ацетамінофен – 3,9 %; 7) вакцини, препарати для проведення імунотерапії – 3,9 % випадків.

Отже, наведені статистичні дані чітко демонструють досить високу частоту розвитку МА, яка пов'язана з прийомом саме ВП, тому метою нашої роботи було проаналізувати на основі літературних даних важливість проблеми ведення пацієнтів із ГЧ до ВП.

Вітаміни належать до низькомолекулярних органічних сполук різної хімічної природи, що необхідні для життєдіяльності організму в малих дозах і не утворюються в самому цьому організмі в достатній кількості, через що мають надходити з їжею або відповідними ЛЗ. Організму людини необхідні принаймні 13 різних вітамінів, добові потреби яких коливаються від 0,01 до 100 мг. Більшість із них є попередниками коферментів, що беруть участь у багатьох ферментативних реакціях, але деякі, як-от А, С, D, Е та К, мають інше важливе біологічне значення. Відповідно, ВП – це ЛЗ, що містять ті чи інші вітаміни. ВП широко використовуються для запобігання чи лікування хворобливих станів, спричинених вітамінною недостатністю, а також у лікуванні деяких інших захворювань.

ГЧ до тіаміну (вітаміну В1)

Для медичних цілей застосовують препарати, що містять синтетичний тіамін у вигляді броміду чи хлориду та кокарбоксілазу. Крім профілактичної та лікувальної дії при відповідному гіпо- й авітамінізмі («бері-бері») показаніями до застосування вітаміну В1 переважно є неврити, радикуліт, невралгії, периферичні паралічі. Кокарбоксілаза широко використовується в кардіології. У дерматологічній практиці

вітамін В1 призначають у разі дерматозів невrogenного походження, свербіння різної етіології, піодермії, екземи, псоріазу. Вітамін В1 здатний спричинити розвиток ГЧ. Описано 9 випадків смертей між 1965 і 1985 рр., але тіамін зумовив лише 0,1 % системних реакцій і 1 % незначних місцевих реакцій при 1070 послідовних парентеральних введеннях тіаміну гідрохлориду. До факторів ризику розвитку алергічних реакцій у разі його вживання можна віднести: кілька великих доз препарату, парентеральне введення, наявність в анамнезі симптомів алергії при попередньому прийомі. Серед клінічних проявів МА при застосуванні тіаміну описано системні (анафілактичний шок), шкірні у формі свербіжів, висипу, кропив'янки, ангіоневротичного набряку, екземи, DRESS-синдрому (тяжка реакція ГЧ на ЛЗ, яка характеризується лихоманкою, шкірним висипом, частіше у вигляді екзантеми, лімфаденопатією, відхиленням гематологічних показників від норми (еозинофілія, атипівні лімфоцити), ураженням печінки та нирок, що виникають через 2-6 тижнів після використання того чи іншого ЛЗ), респіраторні (бронхоспазм), гастроінтестинальні (нудота, спазми в животі) прояви ГЧ. Важливо пам'ятати, що тіамін ще й має перехресну реактивність із кокарбоксілазою.

Із метою діагностики ГЧ до тіаміну фахівці пропонують застосовувати збір алергологічного анамнезу, шкірні проби – прик-тест або внутрішньошкірний тест (0,5-5 мг/мл тіаміну), визначення специфічних IgE й IgG у сироватці крові методом імуноферментного аналізу, тест специфічного вивільнення гістаміну під впливом тіаміну. Тактика лікаря при визначенні ГЧ до тіаміну полягає у виключенні його з режиму лікування. Питання про можливість використання тіаміну може порушуватися лише в крайніх випадках у разі вираженого дефіциту, коли в стаціонарних умовах під спостереженням алерголога за спеціальною методикою може проводитися парентеральне введення тіаміну.

ГЧ до рибофлавіну (вітаміну В2)

Вітамін В2 з лікувальною метою застосовують у разі гіпо- й арибофлавінози, кон'юнктивіту, кератиту, виразки рогівки, катаракти, променевої хвороби, астенії, порушень функції кишківника, гепатиту А й інших захворювань. При зборі анамнезу в пацієнта з підозрою на ГЧ до вітаміну В2 слід пам'ятати, що рибофлавін міститься в прохолоджувальних напоях і полівітамінівних препаратах (ПП). ГЧ до рибофлавіну трапляється вкрай рідко, в літературі описано лише 1 випадок анафілаксії при його використанні. Для діагностики реакції ГЧ до рибофлавіну можна використати дані алергологічного анамнезу, шкірних проб – прик-тесту чи внутрішньошкірного тесту з цим ЛЗ, оскільки вітамін В2 здатний спричинити IgE-опосередковані реакції ГЧ негайного типу. Тактика лікаря при визначенні ГЧ до рибофлавіну полягає у виключенні його з лікування.

ГЧ до вітаміну В6 (піридоксину)

Піридоксин (піридоксаль, піридоксамін), потрапляючи в організм, фосфорилується, перетворюється на піридоксаль-5-фосфат і в цій формі каталізує декарбоксілювання та переамінування амінокислот. Він необхідний для нормального функціонування центральної та периферичної нервових систем. Застосовують вітамін В6 у разі В6-гіповітамінозу, гестозів вагітних, анемії, лейкопенії різної етіології, захворювань нервової системи (паркінсонізм, радикуліти, неврити, невралгії), низки шкірних захворювань тощо. Для пацієнтів

із ГЧ до вітаміну В6 більше характерний розвиток реакцій ГЧ сповільненого типу, клінічними проявами яких є переважно шкірні ураження у вигляді контактного дерматиту, фоточутливого дерматиту з іноді везикуло-бульозними ураженнями, що локалізуються на ділянках шкіри, котрі перебувають на сонці. Для діагностики ГЧ до піридоксину, крім даних алергологічного анамнезу, використовуються шкірні проби – патч-тести та/або фотопатч-тести (UVA-випромінювання) з 1 % та 5 % розчинами піридоксину гідрохлориду, тобто саме ті тести, які застосовуються для діагностики реакцій ГЧ сповільненого типу. Тактика лікаря при виявленні ГЧ до вітаміну В6 полягає в уникненні застосування піридоксину.

ГЧ до фолієвої кислоти (вітаміну В₉, В₁₂)

Недостатність фолієвої кислоти (як і вітаміну В₁₂) призводить до розвитку мегалобластної анемії, тому її препарати (разом із вітаміном В₁₂) призначають у разі макроцитарної та перниціозної анемії, профілактики розвитку анемії та дефіциту фолієвої кислоти під час вагітності. ГЧ до фолієвої кислоти трапляється вкрай рідко: в літературі з 1949 р. описано лише 13 випадків (усі серед жінок) реакцій ГЧ. При цьому характерна саме ІgЕ-опосередкована ГЧ, клінічними проявами якої можуть бути системні реакції (анафілаксія), шкірні ураження, як-от свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, шкірний висип (рідко). Для діагностики ГЧ до фолієвої кислоти традиційно використовуються дані алергологічного анамнезу, шкірний прик-тест із фолієвою кислотою та/або іншими аналогами фолатів, провокаційний тест із фолієвою кислотою, виявлення специфічних сироваткових ІgЕ-антитіл за допомогою точкового імуноблот-аналізу / імуноферментного аналізу), ІgЕ до фолата-HSA. Тактика лікаря: призначення дієти, багаті на природні фолати, уникнення ЛЗ із фолієвою кислотою.

ГЧ до ціанокобаламіну/гідроксикобаламіну (вітаміну В₁₂)

Для застосування як ЛЗ вітамін В₁₂ отримують методом мікробіологічного синтезу, а також використовують препарати, які одержують із печінки тварин. Ціанокобаламін є високоефективним засобом, що застосовують у разі злукісних, постгеморагічних (залізодефіцитних), аліментарних та інших видах анемії. Призначають його також у разі променевої хвороби, гепатитів, цирозу печінки, при деяких захворюваннях нервової системи, інфекціях тощо. У розвитку ГЧ до вітаміну В₁₂ може брати участь сам вітамін В₁₂, консерванти (бензиловий спирт) або інші компоненти парентеральної форми цього ЛЗ. Фактором ризику реакції ГЧ є внутрішньовенне введення цього препарату. Клінічними проявами МА можуть бути системні реакції (анафілаксія), шкірні (генералізована кропив'янка, набряк Квінке, екзематозні висипання, свербіж, контактний дерматит) і респіраторні (bronхоспазм) ураження, що належать до реакцій ГЧ негайного та сповільненого типів. Із метою діагностики МА до вітаміну В₁₂ застосовуються збір алергологічного анамнезу, шкірні проби – прик-тест із нерозведеним гідроксикобаламіном, внутрішньошкірний тест при розведенні 1/100-1/10, патч-тест, реакція специфічного вивільнення гістаміну під впливом цього ЛЗ. Варто зазначити, що описано перехресну реактивність між гідроксикобаламіном і ціанокобаламіном, тому не слід замінювати один препарат іншим. Тактика лікаря при виявленні ГЧ

до вітаміну В₁₂ полягає в уникненні застосування гідроксикобаламіну та ціанокобаламіну.

ГЧ до вітаміну А (ретинолу)

У медичній практиці застосовують препарати, що містять вітамін А природного (наприклад, риб'ячий жир) і синтетичного походження (ретинолу ацетат і ретинолу пальмітат). Препарати вітаміну А призначають у профілактичних і лікувальних програмах. Основними показаннями є гіпо- і авітаміноз А, деякі захворювання органа зору, захворювання й ураження шкіри (обмороження, опіки, рани, інфекції). Застосовують вітамін А також у комплексній терапії рахіту, гіпотрофії, при гострих респіраторних захворюваннях, для профілактики утворення конкрементів у шлунково-кишковому тракті та сечовивідних шляхах, у косметологічній і дерматологічній практиці тощо.

Вітамін А вважається потенційним алергеном, який має високу імуногенність. Препарати, які містять його, можуть спричинити реакції ГЧ різного типу. Зокрема, при топічному застосуванні у 20-50 % пацієнтів може виникати синдром сухого ока та блефарокон'юнктивіт, які потрібно диференціювати з алергічним кон'юнктивітом. Клінічні прояви ГЧ до вітаміну А можна класифікувати так: рідко (>1 на 10 тис.) можливий розвиток шкірних проявів алергії (кропив'янка, контактний дерматит), анафілаксії, вкрай рідко (<1 на 10 тис.) – алергічного васкуліту. З метою діагностики МА до ретинолу застосовуються збір алергологічного анамнезу, шкірні проби – прик-тест і патч-тест із ретинолом. Лабораторні тести для визначення ГЧ до ретинолу характеризуються неоднозначною діагностичною цінністю. Тактика лікаря при виявленні ГЧ до ретинолу полягає в уникненні застосування препаратів вітаміну А.

ГЧ до вітаміну Е (токоферолу)

Під назвою «вітамін Е» відома низка сполук (токоферолів), близьких за хімічною природою та біологічною дією. Синтетичний препарат вітаміну Е (токоферолу ацетат) поряд з іншими антиоксидантами використовують у комплексній терапії серцево-судинних захворювань, очних хвороб тощо. Широке застосування знайшов токоферолу ацетат і в геріатричній практиці. Вітамін Е призначають у разі м'язової дистрофії, дерматомиозитів, аміотрофічного бічного склерозу, порушень менструального циклу, загрози переривання вагітності, в косметологічній і дерматологічній практиці.

Токоферол вважається потенційним контактним алергеном. У Швейцарії в 1992 р. описано спалах алергічного папульозного та фолікулярного контактного дерматиту (1000 випадків), спричинений лінолеатом токоферолу в косметичних продуктах. Окрім того, описано 931 випадок індукованого вітаміном Е алергічного контактного дерматиту в результаті великого дослідження. Дійсно, основними клінічними проявами ГЧ до токоферолу є алергічний контактний дерматит, багатоформна ексудативна еритема, контактна кропив'янка. Системні реакції ГЧ у разі його застосування виникають украй рідко. З метою діагностики ГЧ до токоферолу використовуються дані алергологічного анамнезу, патч-тест з α -токоферолом у концентрації 10-20 % у вазеліні, оскільки поки що немає комерційного алергену вітаміну Е. Лабораторні тести для визначення ГЧ до токоферолу характеризуються не однозначною діагностичною цінністю. Тактика лікаря

при виявленні ГЧ до нього полягає в уникненні застосування препаратів вітаміну Е природного та синтетичного походження.

ГЧ до вітаміну С (аскорбінової кислоти)

Аскорбінова кислота, надаючи стимулювальний вплив на організм загалом, підвищує його адаптаційні можливості, резистентність до вірусних і бактеріальних інфекцій. Є пропозиції використовувати аскорбінову кислоту для профілактики розвитку COVID-19 і лікування відповідних категорій пацієнтів. Слід пам'ятати, що вітамін С також додають до деяких протизапальних і протизастудних готових лікарських форм.

Розвиток ГЧ до аскорбінової кислоти описано в поодиноких повідомленнях. При цьому характернішим є розвиток реакцій негайного типу, хоча описано й реакції сповільненого типу при топичному застосуванні аскорбінової кислоти. Основні клінічні прояви МА до аскорбінової кислоти такі: шкірний висип, свербіж, кропив'янка, набряк Квінке, алергічний контактний дерматит, украй рідко – анафілаксія. Для діагностики ГЧ до вітаміну С використовуються дані алергологічного анамнезу, прик-тест і патч-тест з аскорбіновою кислотою. Лабораторні тести для визначення ГЧ до вітаміну С характеризуються неоднозначною діагностичною цінністю. Тактика лікаря при виявленні ГЧ до нього полягає в уникненні застосування препаратів аскорбінової кислоти.

ГЧ до кальципотріолу – похідного вітаміну D3

Відомо, що основною властивістю вітаміну D є участь у метаболізмі кальцію. Наразі вітамін D розглядають і як гормон, що регулює разом із гормоном паращитоподібної залози концентрацію іонів кальцію в плазмі крові. Вітамін D регулює також уміст фосфору в організмі. Застосовують вітамін D для профілактики та лікування рахіту й захворювань кісток, зумовлених порушеннями обміну кальцію (остеомаляція та деякі форми остеопорозу). Є пропозиції використовувати вітамін D для профілактики розвитку COVID-19 і лікування відповідних категорій пацієнтів.

Клінічні прояви ГЧ до вітаміну D переважно характеризуються розвитком контактного дерматиту (IV тип реакцій ГЧ). Із діагностичною метою за підозри на ГЧ до вітаміну D використовуються дані алергологічного анамнезу, патч-тести з кремом (мазь має подразнювальну дію) чи, що краще, з кальципотріолом 10 мкг/мл в ізопропанолі, а також патч-тести з пропіленгліколем у складі препарату. Крім того, можлива перехресна реактивність між кальципотріолом та іншими аналогами вітаміну D3 (кальцитолом і кальцитріолом). Тактика лікаря при виявленні ГЧ до вітаміну D: уникати використання ЛЗ із ним, особливо за контактної алергії.

ГЧ до вітаміну К (вікасолу)

Під загальною назвою «вітамін К» об'єднують низку речовин, у тому числі вітаміни K1 (міститься в листі шпинату, капусті, помідорах, салаті) та K2 (синтезується бактеріями в тонкому кишківнику людини, а також клітинами печінки тварин). За його недостатності розвиваються підвищена кровоточивість, геморагічний синдром, для лікування котрого й застосовуються препарати вітаміну К (вікасолу).

У літературі описано 52 випадки шкірних реакцій ГЧ до вітаміну К протягом 1964-1995 рр. (Європа та Північна Америка). Про 94 випадки шкірних реакцій ГЧ до вітаміну К повідомляли в Японії до 1988 р. Варто зазначити, що частота анафілаксії при використанні вітаміну К становить 3

на 10 тис. внутрішньовенних доз (від 0,04 до 11 на 10 тис.). При цьому зафіксовано 23 випадки анафілаксії за період 1966-1999 рр., три з яких мали летальний наслідок. До факторів ризику ГЧ слід віднести внутрішньовенне введення навіть у низьких дозах повільною розведеною інфузією.

При використанні вітаміну К можливий розвиток системних реакцій ГЧ у формі анафілактичного шоку, гіперемії обличчя, болю в животі, зомління. Також описано шкірні прояви ГЧ у вигляді еритематозного, екзематоїдного висипу, свербіжу, індуративних змін шкіри, що виникають через 10-15 днів біля місця ін'єкції олієрозчинним вітаміном K1 (фітоменадіоном), кропив'янки, дифузної макуло-папульозної висипки. Крім того, при використанні вітаміну К описано реакцію, що нагадує локалізовану склеродермію: початок від 2 місяців до 1,5 року після прийому вітаміну K1; локалізація навколо місця ін'єкції; може передувати екзематоїдна реакція; може тривати роками (синдром Тексіє). Також можливий розвиток контактного дерматиту при професійному контакті з вітаміном K3 (корми для свиней, фармацевтичні виробництва та лабораторії, ветеринарні лабораторії). Для діагностики ГЧ до вітаміну К використовуються дані алергологічного анамнезу, шкірні проби – внутрішньошкірні тести з 0,02 мл 0,05 % фітоменадіону в 0,9 % розчині хлориду натрію, патч-тести з 10 мкг/мл фітоменадіону в оливковій олії. Слід підкреслити, що патч-тести можуть бути позитивними в пацієнтів з екзематозною локалізованою реакцією на місці введення (іноді затримується після 4-го дня). Внутрішньошкірні тести також можуть бути позитивними при екзематозних локалізованих реакціях, екзематозних реакціях, які розвиваються за 48-72 години. Патч-тести можуть бути негативними, а внутрішньошкірні реакції – позитивними в того самого пацієнта, що обов'язково потрібно враховувати при проведенні алергологічної діагностики. Лабораторні тести для діагностики ГЧ до вітаміну К не відпрацьовані. Тактика лікаря при виявленні ГЧ до вітаміну К: уникати використання ЛЗ із ним, особливо в разі контактної алергії. За потреби можна з обережністю під наглядом алерголога використовувати пероральні та розчинні форми препарату.

ГЧ до допоміжних інгредієнтів ін'єкційних форм ВП

У медичній практиці використовуються різні лікарські форми ВП, тому алергенами, наприклад, в ін'єкційних формах ВП можуть бути допоміжні інгредієнти ЛЗ, зокрема лідокаїн і бензиловий спирт. Лідокаїн і бензиловий спирт входять до складу багатьох ЛЗ, які використовуються при болю в спині. За тривалого використання таких ЛЗ значно підвищується ризик розвитку гіперчутливих і токсичних реакцій.

Лідокаїн належить до амідних місцевих анестетиків (ще є ефіри параамінобензойної кислоти). Серед анестетиків амідної групи переважає ГЧ саме до лідокаїну. Істинна частота ГЧ до лідокаїну на сьогодні невідома, але останніми роками почастишали повідомлення про розвиток таких реакцій. ГЧ до лідокаїну може розвиватись як за негайним, так і за сповільненим типом. Описано випадки виникнення анафілаксії через лідокаїн і доведено перехресну реактивність між анестетиками амідної групи, а також амідами й ефірами параамінобензойної кислоти. Лідокаїн спричиняє розвиток не лише ГЧ, а й токсичних реакцій, до того ж реакції ГЧ може зумовлювати не лише сама речовина, а й консерванти, які використовуються для її зберігання (наприклад, метил-4-гідробензоат або метилпарабен). Останній заборонений

Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA, 2009) для використання як топічного засобу в дітей віком до 1 року. Крім того, за рекомендаціями FDA (2009) лідокаїн слід з обережністю використовувати в косметології (описано випадки фатальної анафілаксії). У період вагітності та лактації лідокаїн використовується лише за життєвими показаннями (категорія C).

Бензиловий спирт широко використовують у фармакології та косметології, проте він може зумовлювати розвиток ГЧ. Описано випадки анафілаксії при використанні ЛЗ, до складу яких входить бензиловий спирт, а також випадки ГЧ у разі використання його разом із ціанокобаламіном в одному препараті. За даними Європейського агентства з лікарських засобів (EMA, 2013), бензиловий спирт здатний спричинити розвиток контактного дерматиту, системних реакцій ГЧ, токсичних реакцій, а також є вираженим гістамінолібератором. Він заборонений FDA ще в 1982 р. для використання в дітей як допоміжної речовини в косметичних засобах, суворо обмежений для використання в ЛЗ для дітей раннього віку, вагітних, жінок, які годують грудьми. За рекомендаціями FDA (2013), EMA (2013, 2017), а також Американської академії педіатрії (AAP, 2013), усі ЛЗ та косметичні продукти мають містити вказівки про вміст бензинового спирту.

Отже, при виборі ЛЗ, зокрема ін'єкційних форм ВП, потрібно віддавати перевагу тим, що не містять лідокаїн і бензиловий спирт. Особливо це важливо для пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом стосовно МА.

ГЧ до полівітамінних препаратів

ПП – це фармакологічні засоби, що містять комплекс вітамінів і нерідко ще й мінеральні сполуки. ПП часто призначаються лікарями чи купуються пацієнтами самостійно з метою профілактики та лікування можливого гіповітамінозу, комплексної терапії розладів харчування, зміцнення імунітету тощо. Під час прийому ПП можливий розвиток реакцій ГЧ переважно негайного типу. Їхніми клінічними проявами є: свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гіпертермія, шкірний висип, рідко – бронхоспазм, анафілаксія. Для діагностики традиційно використовуються дані алергологічного анамнезу, але проведення шкірних і лабораторних

тестів можливе лише для монокомпонентних ВП. Часто це призводить до того, що діагноз «алергія на вітаміни» залишається з пацієнтом на все життя.

Проблеми у веденні пацієнта з МА/ГЧ до ВП

Важливо розуміти, що ГЧ до ВП дуже поширена зі слів пацієнтів, але далеко не так часто підтверджується при поглибленому алергологічному обстеженні. Основні дані про ГЧ до ВП було отримано у 80-90-х рр. ХХ ст., але відтоді ситуація могла докорінно змінитися. Частота ГЧ до цих ЛЗ базується на даних анамнезу при використанні полікомпонентних ВП для перорального застосування, алергенами в яких можуть бути інші компоненти (оболонка таблеток і капсул, солі металів, ароматизатори, підсолоджувачі, барвники, консерванти). Причинними алергенами у складі ін'єкційних форм ВП також можуть бути допоміжні інгредієнти ЛЗ, зокрема лідокаїн і бензиловий спирт. Існують лише поодинокі наукові публікації з відповідною доказовою базою стосовно ГЧ до окремих ВП, частіше вітамінів групи В. Також спостерігається гіпердіагностика ГЧ до ВП, яка пов'язана з частим розвитком неімунологічних реакцій ГЧ, токсичних реакцій тощо. Клінічна картина реакцій ГЧ до ВП різноманітна (системні, шкірні, респіраторні, рідко інші вісцеральні прояви). Вони можуть розвиватись як за негайним, так і за сповільненим типом. Частина ВП (вітаміни групи В, вітамін К) може спричинити розвиток анафілаксії з летальними наслідками. ВП зазвичай не належать до життєво необхідних препаратів, тому досі в реальній клінічній практиці недостатньо відпрацьовані методи алергодіагностики як *in vivo* (шкірні, провокаційні тести), так й *in vitro* (лабораторні тести) серед пацієнтів із підозрою на розвиток ГЧ до ВП. Провести алергодіагностику в осіб, які приймали ПП, не є можливим, тому виникає проблема гіпердіагностики МА до ВП. Отже, проблема визначення істинної алергічної реакції в пацієнтів, які повідомляють про розвиток реакції ГЧ до ВП в анамнезі, залишається актуальною. Зазвичай після розвитку будь-якої побічної реакції під час прийому ВП на пацієнта навішується ярлик «алергія на вітаміни» на все життя без подальшого алергологічного обстеження. Саме тому проблема ГЧ до ВП потребує подальшого дослідження.

Література

1. Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. – К., 2010. – 482 с.
2. Зайков С.В., Кайдашев І.П., Гумениук Г.Л. Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2020; 3: 43-52.
3. Кайдашев І.П. Гіперчутливість к лікарственным препаратам. Руководство для врачей. – К., 2016. – 288 с.
4. Клиническая аллергология: рук-во для практических врачей. Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
5. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.
6. Лекарственная аллергия: методические рекомендации для врачей / Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. – М., 2012. – 73 с.
7. Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. – Львов: Медицина світу, 2008. – 108 с.
8. Степанова Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения лекарственной аллергии. *Лечащий врач*. 2004; 9.
9. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». Наказ МОЗ України № 916 від 30.12.2015.
10. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: рук. для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2007. – 504 с.
11. Aberer W., Bircher A., Romano A., et al. The ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854-863.
12. Adams A.K., Connolly S.M. Allergic contact dermatitis from vitamin E: the experience at Mayo Clinic Arizona, 1987 to 2007. *Dermatitis*. 2010 Jul-Aug; 21 (4): 199-202.
13. Agache I., Ryan D., Rodriguez M., et al. Allergy management in primary care across European countries – actual status. *Allergy*. 2013; 68 (7): 836-843.
14. Alani J.I., Davis M.D., Yiannias J.A. Allergy to cosmetics: a literature review. *Dermatitis*. 2013 Nov-Dec; 24 (6): 283-90.
15. Anderson I.A. Allergic reaction to drug and biologic agents. *JAMA*. 1992; 268: 2848-2857.
16. Atanaskovic-Markovic M., Caubet J. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2016: 1-9.
17. Bamess L.A. Safety considerations with high dose ascorbic acid dosage. *Ann. NY Acad. Sci*. 1975; 258: 523.
18. Bajaj A.K., Rastogi S., Misra A., et al. Occupational and systemic contact dermatitis with photosensitivity due to vitamin B6. *Contact Dermatitis*. 2001; 44: 184.
19. Beeler A., Pichler W. In vitro tests of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Drug Hypersensitivity. Basel: Karger*. 2007: 380-390.
20. Belhadjali H., Giordano-Labadie F., Bazex J. Contact dermatitis from vitamin C in a cosmetic anti-aging cream. *Contact Dermatitis*. 2001; 45 (5): 317.
21. Benchalal M., Yahchouchy-Chouillard E., Fouere S., et al. Anaphylactic shock secondary to intravenous administration of folic acid. *Ann. Oncol*. 2002; 13: 480-481.
22. Berger-Czop B., Bilewicz-Stebel M., Stankowska A., Bilewicz-Wyrozumska T. Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. *Acta Pharm*. 2016: 471-478.
23. Blondeel A. Contact allergy to vitamin A. *Contact Dermatitis*. 1984; Sep; 11 (3): 191-192.
24. Bousquet P.-J., Demoly P., et al. Position paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2 LEN platform. The Galenda project. *Allergy*. 2009; 64: 194-203.
25. Branco-Ferreira M., Clode M.H., Pereira-Barbosa M.A., et al. Anaphylactic reaction to hydroxycobalamin. *Allergy*. 1997; 52: 118-119.
26. Brockow K., Garvey L., Aberer W., et al. 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 (6): 702-12.
27. Bruynzeel I., Hebeda C., Folkers E., et al. Cutaneous hypersensitivity reactions to vitamin K: 2 case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 78-82.
28. Bryant R., Fortner B.R. Jr., Richard E., Danziger R.E., Rabinowitz P.S., Nelson H.S. The effect of ascorbic acid on cutaneous and nasal response to histamine and allergen. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1982; 69 (6): 484-488.
29. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 39: 43-61.
30. Byung-Keun K., Woo-Jung S., Bomi S., Ju-Young K., Sae-Hoon K., Hak C.J., Ki-Woong K., Yoon-Seok C. Retinol-binding protein-4 was associated with sensitization to inhalant allergens in the elderly population. *Korean J. Intern. Med*. 2020; kjim.2019.348.
31. Caballero M.R., Lukawska J., Lee T.H., et al. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. *Allergy*. 2007; 62: 1341-1342.

References

1. Drannik H.M. *Klinichna imunolohiya ta alerholohiya*. Kyiv, 2010. 482 p.
2. Zaikov S.V., Kaidashev I.P., Gumeniuk G.L. Problema hiperchutlivosti do mistsevivk anestetikiv. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 3: 43-52.
3. Kaidashev I.P. Hiperchutlyvist do likarskykh preparativ. Kerivnytstvo dlya likariv. Kyiv, 2016. 288 p.
4. Klinichna alerholohiya: ker-vo dlya praktychnykh likariv. Pid red. R.M. Khaivova. Moscow: MEDpress-inform, 2002. 624 p.
5. Kolhvir P.V. Dokazova alerholohiya-imunolohiya. Moscow: Praktychna medytsyna, 2010. 528 p.
6. Likarska alerhiya: metodychni rekomendatsiyi dlya likariv. Za red. akad. RAN i RAMN R.M. Khaivova. Moscow, 2012. 73 p.
7. Pukhlyk B.M., Viktorov O.P., Zaikov S.V. Likarska allerhich i pobichni efekty likarskykh zasobiv v alerholohiyi. Lviv: Medytsyna svitu, 2008. 108 p.
8. Stepanova E.V. Suchasni aspekty diahnostryky ta likuvannya likarskoyi alerhiyi. *Likuyuchy likar*. 2004; 9.
9. Unifikovaniy klinichnyy protokol ekstreynoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretinnoyi (visokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah «Medykamentozna alerhiya, vkluchayuchi anafilaksiyu». Nakaz MOZ Ukrayiny № 916 vid 30.12.2015.
10. Khaivot R.M., Ilyina N.I., Latsyeva T.V., ta in. Ratsionalna farmakoterapiya alerhichnykh zakhvoryuvan: ker. dlya praktykuyuchykh likariv. Moscow: Litterra, 2007. 504 p.
11. Aberer W., Bircher A., Romano A., et al. The ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854-863.
12. Adams A.K., Connolly S.M. Allergic contact dermatitis from vitamin E: the experience at Mayo Clinic Arizona, 1987 to 2007. *Dermatitis*. 2010 Jul-Aug; 21 (4): 199-202.
13. Agache I., Ryan D., Rodriguez M., et al. Allergy management in primary care across European countries – actual status. *Allergy*. 2013; 68 (7): 836-843.
14. Alani J.I., Davis M.D., Yiannias J.A. Allergy to cosmetics: a literature review. *Dermatitis*. 2013 Nov-Dec; 24 (6): 283-90.
15. Anderson I.A. Allergic reaction to drug and biologic agents. *JAMA*. 1992; 268: 2848-2857.
16. Atanaskovic-Markovic M., Caubet J. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2016: 1-9.
17. Bamess L.A. Safety considerations with high dose ascorbic acid dosage. *Ann. NY Acad. Sci*. 1975; 258: 523.
18. Bajaj A.K., Rastogi S., Misra A., et al. Occupational and systemic contact dermatitis with photosensitivity due to vitamin B6. *Contact Dermatitis*. 2001; 44: 184.
19. Beeler A., Pichler W. In vitro tests of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Drug Hypersensitivity. Basel: Karger*. 2007: 380-390.
20. Belhadjali H., Giordano-Labadie F., Bazex J. Contact dermatitis from vitamin C in a cosmetic anti-aging cream. *Contact Dermatitis*. 2001; 45 (5): 317.
21. Benchalal M., Yahchouchy-Chouillard E., Fouere S., et al. Anaphylactic shock secondary to intravenous administration of folic acid. *Ann. Oncol*. 2002; 13: 480-481.
22. Berger-Czop B., Bilewicz-Stebel M., Stankowska A., Bilewicz-Wyrozumska T. Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. *Acta Pharm*. 2016: 471-478.
23. Blondeel A. Contact allergy to vitamin A. *Contact Dermatitis*. 1984; Sep; 11 (3): 191-192.
24. Bousquet P.-J., Demoly P., et al. Position paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2 LEN platform. The Galenda project. *Allergy*. 2009; 64: 194-203.
25. Branco-Ferreira M., Clode M.H., Pereira-Barbosa M.A., et al. Anaphylactic reaction to hydroxycobalamin. *Allergy*. 1997; 52: 118-119.
26. Brockow K., Garvey L., Aberer W., et al. 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 (6): 702-12.
27. Bruynzeel I., Hebeda C., Folkers E., et al. Cutaneous hypersensitivity reactions to vitamin K: 2 case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 78-82.
28. Bryant R., Fortner B.R. Jr., Richard E., Danziger R.E., Rabinowitz P.S., Nelson H.S. The effect of ascorbic acid on cutaneous and nasal response to histamine and allergen. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1982; 69 (6): 484-488.
29. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 39: 43-61.
30. Byung-Keun K., Woo-Jung S., Bomi S., Ju-Young K., Sae-Hoon K., Hak C.J., Ki-Woong K., Yoon-Seok C. Retinol-binding protein-4 was associated with sensitization to inhalant allergens in the elderly population. *Korean J. Intern. Med*. 2020; kjim.2019.348.
31. Caballero M.R., Lukawska J., Lee T.H., et al. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. *Allergy*. 2007; 62: 1341-1342.

32. Camarasa J.G., Serra-Baldrich E., Lluich M. Contact allergy to vitamin B6. *Contact Dermatitis*. 1990; 23: 115.
33. Chanarin I., Fenton J.C., Mollin D.L. Sensitivity to folic acid. *British Medical Journal*. 1957; 1 (5028): 1162-1163.
34. Choudhary B., Kumari S., Dhingra B., Jhaj R. A clinically suspected case of anaphylactoid reaction to vitamin K injection in a child – a case report and review of literature. *Indian J. Pharmacol.* 2016 Jul-Aug; 48 (4): 455-457.
35. Clemmensen A., Thormann J., Andersen K. Allergic contact dermatitis from retinyl palmitate in polycaprolactone. *Contact Dermatitis*. 2007; 56 (5): 288-289.
36. Corazza M., Minghetti S., Borghi A., Bianchi A., Virgili A. Vitamin E contact allergy: a controversial subject. *Dermatitis*. 2012; 23 (4): 167-169.
37. De Moly P., Adkinson F., Brockow K., et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69: 420-437.
38. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. NICE (National Institute of Health and Care Excellence). Clinical guideline 183. September 2014: 1-167.
39. Dykewicz M.S., Orfan N.A., Sun W. In vitro demonstration of IgE antibody to folate-albumin in anaphylaxis from folic acid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (2): 386-389.
40. Ebo D., Leysen J., Mayorga C., et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66 (10): 1275-1286.
41. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Available at: http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf.
42. Fernandez M., Barcelo M., Munoz C., et al. Anaphylaxis to thiamine (vitamin B1). *Allergy*. 1997; 52: 958-960.
43. Fiore L.D., Scola M.A., Cantillon C.E., et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2001; 11: 175-83.
44. Fonacier L., Bernstein D., Pacheco R., et al. Contact dermatitis: a practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3: 1-39.
45. Foti C., Carnimeo L., Bonamonte D., et al. Tolerance to calcitriol and tacalcitol in three patients with allergic contact dermatitis to calcipotriol. *J. Drugs Dermatol.* 2005; 4: 756-759.
46. Garcia-Bravo B., Mozo P. Generalized contact dermatitis from vitamin E. *Contact Dermatitis*. 1992; 26 (4): 280.
47. Giordano-Labadie F., Laplanche G., Bazex J. Contact eczema caused by calcipotriol (Article in French). *Ann. Dermatol. Venereol.* 1996; 123: 196-197.
48. Gréco M., Dupré-Goetghebeur D., Leroy J., et al. DRESS syndrome related to hexaquine (quinine and thiamine) (Article in French). *Ann. Dermatol. Venereol.* 2006; 133: 354-366.
49. de Groot A. Contact allergy to calcipotriol. *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 242-243.
50. de Groot A.C., Berretty P.J., van Ginkel C.J., den Hengst C.W., van Ulsen J., Weyland J.W. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate in cosmetic creams. *Contact Dermatitis*. 1991; 25 (5): 302-304.
51. Hamanaka M., Kanto H., Mikai H., Tanaka H., Ito T., Washizaki K., Ishiko A. A rare case of allergic contact dermatitis caused by 3-O-ethyl-L-ascorbic acid in skin-whitening cosmetics identified under immunosuppressive therapy. First published: 3 July 2020.
52. Heidenheim M., Jemec G.B.E. Occupational allergic contact dermatitis from vitamin A acetate. *Contact Dermatitis*. 1995; 33 (6): 49.
53. Heyworth-Smith D., Hogan P. Allergy to hydroxycobalamin with tolerance of cyanocobalamin. *Med. J. Aust.* 2002; 177: 162.
54. Johri S., Shetty S., Soni A., et al. Anaphylaxis from intravenous thiamine long-forgotten? *Am. J. Emer. Med.* 2000; 18: 642-643.
55. Jordan W.P.Jr., Higgins M., Dvorak J. Allergic contact dermatitis to all-trans-retinoic acid; epicutaneous and leukocyte migration inhibition testing. *Contact Dermatitis*. 1975 Oct; 1 (5): 306-310.
56. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y., et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1439-1444.
57. Kosari P., Alikhan A., Sockolov M., Feldman S. Vitamin E and allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. May-Jun 2010; 21 (3): 148-153.
58. Krayenbühl B., Elsner P. Allergic and irritant contact dermatitis to calcipotriol. *Am. J. Contact Dermat.* 1999; 10: 78-80.
59. Lammintausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152 (5): 968-974.
60. Levander-Lindgren M. Hypersensitivity to folic acid in a case of erythroblastomatosis. *Acta Medica Scandinavica*. 1957; 157 (3): 233-234.
61. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J., et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 477-480.
62. Lindgren S., Groth O., Molin L. Allergic contact response to vitamin A acid. *Contact Dermatitis*. 1976; 2 (4): 212-217.
63. Manzano D., Aguirre A., Gardeazabal J., Eizaguirre X., Díaz Pérez J. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate (vitamin E) and retinol palmitate (vitamin A) in a moisturizing cream. *Contact Dermatitis*. 1 Nov 1994; 31 (5): 324.
32. Camarasa J.G., Serra-Baldrich E., Lluich M. Contact allergy to vitamin B6. *Contact Dermatitis*. 1990; 23: 115.
33. Chanarin I., Fenton J.C., Mollin D.L. Sensitivity to folic acid. *British Medical Journal*. 1957; 1 (5028): 1162-1163.
34. Choudhary B., Kumari S., Dhingra B., Jhaj R. A clinically suspected case of anaphylactoid reaction to vitamin K injection in a child – a case report and review of literature. *Indian J. Pharmacol.* 2016 Jul-Aug; 48 (4): 455-457.
35. Clemmensen A., Thormann J., Andersen K. Allergic contact dermatitis from retinyl palmitate in polycaprolactone. *Contact Dermatitis*. 2007; 56 (5): 288-289.
36. Corazza M., Minghetti S., Borghi A., Bianchi A., Virgili A. Vitamin E contact allergy: a controversial subject. *Dermatitis*. 2012; 23 (4): 167-169.
37. De Moly P., Adkinson F., Brockow K., et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69: 420-437.
38. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. NICE (National Institute of Health and Care Excellence). Clinical guideline 183. September 2014: 1-167.
39. Dykewicz M.S., Orfan N.A., Sun W. In vitro demonstration of IgE antibody to folate-albumin in anaphylaxis from folic acid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (2): 386-389.
40. Ebo D., Leysen J., Mayorga C., et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66 (10): 1275-1286.
41. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Available at: http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf.
42. Fernandez M., Barcelo M., Munoz C., et al. Anaphylaxis to thiamine (vitamin B1). *Allergy*. 1997; 52: 958-960.
43. Fiore L.D., Scola M.A., Cantillon C.E., et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2001; 11: 175-83.
44. Fonacier L., Bernstein D., Pacheco R., et al. Contact dermatitis: a practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3: 1-39.
45. Foti C., Carnimeo L., Bonamonte D., et al. Tolerance to calcitriol and tacalcitol in three patients with allergic contact dermatitis to calcipotriol. *J. Drugs Dermatol.* 2005; 4: 756-759.
46. Garcia-Bravo B., Mozo P. Generalized contact dermatitis from vitamin E. *Contact Dermatitis*. 1992; 26 (4): 280.
47. Giordano-Labadie F., Laplanche G., Bazex J. Contact eczema caused by calcipotriol (Article in French). *Ann. Dermatol. Venereol.* 1996; 123: 196-197.
48. Gréco M., Dupré-Goetghebeur D., Leroy J., et al. DRESS syndrome related to hexaquine (quinine and thiamine) (Article in French). *Ann. Dermatol. Venereol.* 2006; 133: 354-366.
49. de Groot A. Contact allergy to calcipotriol. *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 242-243.
50. de Groot A.C., Berretty P.J., van Ginkel C.J., den Hengst C.W., van Ulsen J., Weyland J.W. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate in cosmetic creams. *Contact Dermatitis*. 1991; 25 (5): 302-304.
51. Hamanaka M., Kanto H., Mikai H., Tanaka H., Ito T., Washizaki K., Ishiko A. A rare case of allergic contact dermatitis caused by 3-O-ethyl-L-ascorbic acid in skin-whitening cosmetics identified under immunosuppressive therapy. First published: 3 July 2020.
52. Heidenheim M., Jemec G.B.E. Occupational allergic contact dermatitis from vitamin A acetate. *Contact Dermatitis*. 1995; 33 (6): 49.
53. Heyworth-Smith D., Hogan P. Allergy to hydroxycobalamin with tolerance of cyanocobalamin. *Med. J. Aust.* 2002; 177: 162.
54. Johri S., Shetty S., Soni A., et al. Anaphylaxis from intravenous thiamine long-forgotten? *Am. J. Emer. Med.* 2000; 18: 642-643.
55. Jordan W.P.Jr., Higgins M., Dvorak J. Allergic contact dermatitis to all-trans-retinoic acid; epicutaneous and leukocyte migration inhibition testing. *Contact Dermatitis*. 1975 Oct; 1 (5): 306-310.
56. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y., et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1439-1444.
57. Kosari P., Alikhan A., Sockolov M., Feldman S. Vitamin E and allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. May-Jun 2010; 21(3): 148-153.
58. Krayenbühl B., Elsner P. Allergic and irritant contact dermatitis to calcipotriol. *Am. J. Contact Dermat.* 1999; 10: 78-80.
59. Lammintausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152 (5): 968-974.
60. Levander-Lindgren M. Hypersensitivity to folic acid in a case of erythroblastomatosis. *Acta Medica Scandinavica*. 1957; 157 (3): 233-234.
61. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J., et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 477-480.
62. Lindgren S., Groth O., Molin L. Allergic contact response to vitamin A acid. *Contact Dermatitis*. 1976; 2 (4): 212-217.
63. Manzano D., Aguirre A., Gardeazabal J., Eizaguirre X., Díaz Pérez J. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate (vitamin E) and retinol palmitate (vitamin A) in a moisturizing cream. *Contact Dermatitis*. 1 Nov 1994; 31 (5): 324.

64. Marmström K., Rosenlund H., Kull I., Håkansson N., Wickman M., Pershagen G., Bergström A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90 (6): 1693-1698.
65. Metz J., Hundertmark U., Pevny I. Vitamin C allergy of the delayed type. *Contact Dermatitis*. 1980 Apr; 6 (3): 172-174.
66. Michalska-Krzanowska G. Tryptase in diagnosing adverse suspected anaphylactic reaction. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2012 May-Jun; 21 (3): 403-408.
67. Mitchell J. Contact urticaria from a vitamin E preparation (vitamin E – vegetable oil) in two siblings. *Int. J. Dermatol.* 1975; 14: 246.
68. Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R., et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Jan; 39 (1): 43-61.
69. Morinville V., Jeannot-Peter N., Hauser C. Anaphylaxis to parenteral thiamine (vitamin B1). *Schweiz Med. Wochenschr.* 1998; 128: 1743-1744.
70. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease – food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72: 1006-1021.
71. Muraro A., Roberts G., Clark A., et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2007; 62: 857-871.
72. Murata Y., Kumano K., Ueda T., et al. Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39: 314-317.
73. Nishitani N., Adachi A., Fukumoto T., et al. Folic acid-induced anaphylaxis showing cross-reactivity with methotrexate: a case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology*. 2009; 48 (5): 522-524.
74. Nordqvist B., Mehr K. Allergic contact dermatitis to retinoic acid. *Contact Dermatitis*. 1977 Feb; 3 (1): 55-56.
75. Nucera E., Aruanno A., Mezzacappa S., et al. Hypersensitivity reactions to folic acid: three case reports and a review of the literature. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2018 Mar-Dec; 32: 2058738418817704.
76. Nyfeler B., Pichler W. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin. Exp. Allergy*. 1997; 27: 175-181.
77. Ou L.S., Kuo M.L., Huang J.L. Anaphylaxis to riboflavin (vitamin B2). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 430-433.
78. Ohko K., Ito A., Ito M. Allergic contact dermatitis syndrome due to tocopherol acetate, in addition to glycyrrhetic acid. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2012; 2 (1): 38-40.
79. Park Y.K., Lee J.H., Chung W.G. Allergic contact dermatitis from calcipotriol. *Acta Derm. Venereol.* 2002; 82: 71-72.
80. Park M.E., Zippin J.H. Allergic contact dermatitis to cosmetics. *Dermatol. Clin.* 2014 Jan; 32 (1): 1-11.
81. Pevny I., Hartmann A., Metz J. Vitamin B12-(cyanocobalamin)-allergy. *Hautarzt*. 1977 Nov; 28 (11): 600-603.
82. Pfab F., Willi R., Albert A., et al. Anaphylactic reaction to folic acid verified by provocation test. *Allergy*. 2007; 62: 823-824.
83. Pichler W., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004; 59 (8): 809-820.
84. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W. In vitro diagnosis of T-cell-mediated drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2011; 41 (4): 461-470.
85. Posadas S.J., Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37: 989-999.
86. Proebstle T.M., Gall H., Jugert F.K., et al. Specific IgE and IgG serum antibodies to thiamine associated with anaphylactic reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 1059-1060.
87. Riegert-Johnson D.L., Volcheck G.W. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5 year retrospective review. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 400-406.
88. Rudzki E., Grzywa Z. Dermatitis from retinoic acid. *Contact Dermatitis*. 1978 Oct; 4 (5): 305-306.
89. Sanders G.M., Fritz S.B. Allergy to natural and supplemental folic acid as a cause of chronic, intermittent urticaria and angioedema. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2004; 93: 51-52.
90. Renaudin J.-M., Beaudouin E., Ponvert C., Demoly P., Moneret-Vautrin D.-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013 Jul; 68 (7): 929-937.
91. Roy S., Roy M. A case of folic acid allergy in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2012; 62 (Suppl. 1): 33-34.
92. Saperstein H., Rapaport M., Rietschel R. Topical vitamin E as a cause of erythema multiforme-like eruption. *Arch. Dermatol.* 1984 Jul; 120 (7): 906-908.
93. Scherer K., Brockow K., Aberer W., et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68 (7): 844-852.
94. Sesin G., Kirschenbaum H. Folic acid hypersensitivity and fever: a case report. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979; 36: 1565-1567.
95. Schrijvers R., Chiriac A., Demoly P. Allergy workup for suspected folic acid hypersensitivity. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2015; 25 (3): 233-236.
64. Marmström K., Rosenlund H., Kull I., Håkansson N., Wickman M., Pershagen G., Bergström A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90 (6): 1693-1698.
65. Metz J., Hundertmark U., Pevny I. Vitamin C allergy of the delayed type. *Contact Dermatitis*. 1980 Apr; 6 (3): 172-174.
66. Michalska-Krzanowska G. Tryptase in diagnosing adverse suspected anaphylactic reaction. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2012 May-Jun; 21 (3): 403-408.
67. Mitchell J. Contact urticaria from a vitamin E preparation (vitamin E – vegetable oil) in two siblings. *Int. J. Dermatol.* 1975; 14: 246.
68. Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R., et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Jan; 39 (1): 43-61.
69. Morinville V., Jeannot-Peter N., Hauser C. Anaphylaxis to parenteral thiamine (vitamin B1). *Schweiz Med. Wochenschr.* 1998; 128: 1743-1744.
70. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease – food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72: 1006-1021.
71. Muraro A., Roberts G., Clark A., et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62: 857-871.
72. Murata Y., Kumano K., Ueda T., et al. Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39: 314-317.
73. Nishitani N., Adachi A., Fukumoto T., et al. Folic acid-induced anaphylaxis showing cross-reactivity with methotrexate: a case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology*. 2009; 48 (5): 522-524.
74. Nordqvist B., Mehr K. Allergic contact dermatitis to retinoic acid. *Contact Dermatitis*. 1977 Feb; 3 (1): 55-56.
75. Nucera E., Aruanno A., Mezzacappa S., et al. Hypersensitivity reactions to folic acid: three case reports and a review of the literature. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2018 Mar-Dec; 32: 2058738418817704.
76. Nyfeler B., Pichler W. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin. Exp. Allergy*. 1997; 27: 175-181.
77. Ou L.S., Kuo M.L., Huang J.L. Anaphylaxis to riboflavin (vitamin B2). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 430-433.
78. Ohko K., Ito A., Ito M. Allergic contact dermatitis syndrome due to tocopherol acetate, in addition to glycyrrhetic acid. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2012; 2 (1): 38-40.
79. Park Y.K., Lee J.H., Chung W.G. Allergic contact dermatitis from calcipotriol. *Acta Derm. Venereol.* 2002; 82: 71-72.
80. Park M.E., Zippin J.H. Allergic contact dermatitis to cosmetics. *Dermatol. Clin.* 2014 Jan; 32 (1): 1-11.
81. Pevny I., Hartmann A., Metz J. Vitamin B12-(cyanocobalamin)-allergy. *Hautarzt*. 1977 Nov; 28 (11): 600-603.
82. Pfab F., Willi R., Albert A., et al. Anaphylactic reaction to folic acid verified by provocation test. *Allergy*. 2007; 62: 823-824.
83. Pichler W., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004; 59 (8): 809-820.
84. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W. In vitro diagnosis of T-cell-mediated drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2011; 41 (4): 461-470.
85. Posadas S.J., Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37: 989-999.
86. Proebstle T.M., Gall H., Jugert F.K., et al. Specific IgE and IgG serum antibodies to thiamine associated with anaphylactic reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 1059-1060.
87. Riegert-Johnson D.L., Volcheck G.W. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5 year retrospective review. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 400-406.
88. Rudzki E., Grzywa Z. Dermatitis from retinoic acid. *Contact Dermatitis*. 1978 Oct; 4 (5): 305-306.
89. Sanders G.M., Fritz S.B. Allergy to natural and supplemental folic acid as a cause of chronic, intermittent urticaria and angioedema. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2004; 93: 51-52.
90. Renaudin J.-M., Beaudouin E., Ponvert C., Demoly P., Moneret-Vautrin D.-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013 Jul; 68 (7): 929-937.
91. Roy S., Roy M. A case of folic acid allergy in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2012; 62 (Suppl. 1): 33-34.
92. Saperstein H., Rapaport M., Rietschel R. Topical vitamin E as a cause of erythema multiforme-like eruption. *Arch. Dermatol.* 1984 Jul; 120 (7): 906-908.
93. Scherer K., Brockow K., Aberer W., et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68 (7): 844-852.
94. Sesin G., Kirschenbaum H. Folic acid hypersensitivity and fever: a case report. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979; 36: 1565-1567.
95. Schrijvers R., Chiriac A., Demoly P. Allergy workup for suspected folic acid hypersensitivity. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2015; 25 (3): 233-236.

96. Shelley W.B., Shelley E.D., Talanin N.Y. Hypersensitivity to retinol palmitate injection. *BMJ*. 1995; 311: 232.
97. Simons E., Arduoso L.R.F., Dimov V., et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162: 193-204.
98. Smith J., Empson M., Wall C. Recurrent anaphylaxis to synthetic folic acid. *Lancet*. 2007; 370 (9588): 652.
99. Soto-Aguilar M.C., de Shazo R.D., Danson E.S. Approach to the patient with suspected local anesthetic sensitivity. *Immunol. and Allergy Clinic of North America*. 1998; 18: 851-865.
100. Speca S.J., Boynes S.G., Cuddy M.A. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent. Clin. North Am.* 2020; 54: 655-664.
101. Sparling R., Abela M. Hypersensitivity to folic acid therapy. *Clinical and Laboratory Haematology*. 1985; 7 (2): 184-185.
102. Sulli M.M., Ezzo D.S. Drug interactions with vitamins and minerals. *US Pharm*. 2007; 1: 42-55.
103. Tanaka M., Niizeki H., Shimizu S., et al. Photoallergic drug eruption due to pyridoxine hydrochloride. *J. Dermatol.* 1996; 23: 708-709.
104. Thong B., Mirakian R., Castells M., et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy / Hypersensitivity. *WAO Journal*. 2011; 4: 257-270.
105. Thyssen J.P., Menné T., Elberling J., Plaschke P., Johansen J.D. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis*. 2008; 589: 69-78.
106. Tordjman R., Genereau T., Guinépain M., et al. Reintroduction of vitamin B12 in 2 patients with prior B12-induced anaphylaxis. *Eur. J. Haematol.* 1998; 60: 269-270.
107. Turvey S.E., Cronin B., Arnold A.D., et al. Adverse reactions to vitamin B12 injections due to benzyl alcohol sensitivity: successful treatment with intranasal cyanocobalamin. *Allergy*. 2004; 59: 1023-1024.
108. Valdivieso R., Cevallos F., Caballero M., et al. Chronic urticaria caused by folic acid. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2009; 103 (1): 81-82.
109. Venemalm L., Degerbeck F., Smith W. IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Apr; 121 (4): 1058-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1154.
110. Wilbur Johnson, Jr. Retinol and retinyl palmitate. *Int. J. Toxicol.* October 12, 2017; 36 (5 suppl. 2): 53-58.
111. Yagami A., Suzuki K., Morita Y., Iwata Y., Sano A., Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by 3-O-ethyl-L-ascorbic acid (vitamin C ethyl). *Contact Dermat.* 2014 Jun; 70 (6): 376377.
112. Wilkins K., de Koven J., Assaad D. Cutaneous reactions associated with vitamin K1. *J. Cutan. Med. Surg.* 2000; 4: 164-168.
113. Wjasow C., McNamara R. Anaphylaxis after low dose intravenous vitamin K. *J. Emerg. Med.* 2003; 24: 169-172.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Гуменюк Галина Львівна

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Веселовський Леонід Вікторович

Асистент кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2583-9107

Zaikov Sergii Viktorovich

Professor of the Department of phthysiology and pulmonology, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupik.

MD, professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Gumeniuk Galyna Lvivna

Professor of the Department of phthysiology and pulmonology, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupik.

MD, professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Veselovsky Leonid Viktorovich

Assistant of the Department of phthysiology and pulmonology, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupik.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2583-9107

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +380 44 275 57 11.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-3-30-39