

Лекции



© ДЕМКО И. В.

УДК 616-056.3:615.065

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

И. В. Демко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. И. В. Демко.

Резюме. В лекции рассмотрены клинические проблемы лекарственной аллергии. Представлены современные методы диагностики и лечения лекарственных аллергий, а также способы профилактики данного заболевания

Ключевые слова: аллергия, лекарства.

Лекарственная аллергия (ЛА) – это нежелательная лекарственная реакция, развивающаяся по иммунным механизмам в результате гиперчувствительности пациента к лекарственным средствам (ЛС).

Распространенность ЛА, по данным различных исследований, колеблется от 1 до 30% [1, 7].

В табл. 1 приведено деление нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на реакции, которые могут возникнуть у любого человека, в том числе при приеме ЛС в терапевтической дозе (тип А), и реакции, которые развиваются только у предрасположенных пациентов (тип В) [3, 7].

Таблица 1

Классификация нежелательных реакций на лекарства [3]

Реакции, которые могут возникнуть у любого человека (тип А)	Реакции, которые возникают только у предрасположенных лиц (тип В)
Передозировка	Непереносимость
Побочные эффекты	Идиосинкразия
Вторичные или не прямые эффекты	Иммунные реакции на ЛС (аллергия)
Взаимодействия ЛС	

Большинство НЛР относится к типу А, реакции типа В встречаются реже и составляют 10-15% всех НЛР [5].

Механизмы развития ЛА. В развитии истинных аллергических реакций на ЛС участвуют иммунные механизмы. В зависимости от механизма развития выделяют 4 основных типа аллергических реакций на ЛС: анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные и клеточно-опосредованные (Gell и Coombs, 1964) [2].

1-й тип: реакции гиперчувствительности немедленного типа, IgE-опосредованные, проявляющиеся в виде анафилактического шока, крапивницы, ангиоотека, бронхоспазма, ринита, конъюнктивита. Такой тип реакций могут вызывать препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, чужеродные сыворотки, пиразолоны, мышечные релаксанты, сульфаниламидные препараты, витамины и др.

2-й тип: цитотоксические реакции, заключающиеся в образовании цитотоксических антител класса IgM или IgG, которые взаимодействуют с ЛС-антигеном на поверхности клетки, и клинически проявляющиеся гемолитической анемией, аллергическими цитопениями, волчаночноподобным синдромом, гломерулонефритом. Препаратами, вызывающими цитотоксические реакции, являются метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаинамид и др.

3-й тип: реакции обусловленные формированием иммунных комплексов и активацией системы комплемента. Иммунные комплексы образуются при связывании растворимых антигенов с антителами, откладываются на эндотелии мелких сосудов, вследствие чего развиваются повреждения тканей (сывороточная болезнь, феномен Артюса, васкулиты, тромбоцитопении, агранулоцитоз, гломерулонефрит, артрит, волчаночноподобный синдром, лекарственная лихорадка). Этот тип реакций формируется при использовании препаратов пенициллинового ряда и других антибиотиков, сывороток, вакцин, сульфаниламидов, пиразолонов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), анестетиков, ПАСК и др.

4-й тип: реакции замедленного типа обусловлены клеточно-опосредованными механизмами, в развитии которых главную роль играют Т-лимфоциты, секретирующие цитокины, под действием которых развивается аллергическое воспаление. При этом не исключается и участие антител, макрофагов или полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Нередко аллергические реакции на медикаменты могут протекать с участием одновременно нескольких механизмов. Следует отметить, что один и тот же препарат может запускать различные иммунологические механизмы, что, вероятнее всего, связано с индивидуальными особенностями самого больного и его иммунологической реактивностью.

Псевдоаллергические и анафлактоидные реакции обусловлены прямым высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов без предшествующего периода sensibilization и наличия специфических IgE [2]. В зависимости от группы ЛС в развитии лекарственной неаллергической

гиперчувствительности участвуют различные механизмы: гистаминолиберация (рентгеноконтрастные вещества, протамин, ванкомицин, декстраны, опиаты и другие ЛС), активация системы комплемента (сосудистые протезы, перфторкарбоны, стрептаза, альтеплаза и другие тромболитические средства, нейлоновые и целлофановые компоненты мембран оксигенаторов, целлофановые компоненты диализаторов), нарушение обмена арахидоновой кислоты (пиразолон, НПВС), нарушение брадикининового обмена (ингибиторы АПФ) и пр.

Диагностика. Основным методом диагностики является анамнез. Подробный сбор анамнеза (с описанием всех реакций по каждому подозреваемому медикаменту) необходим для правильного определения реакции, вызванной ЛС, и должен включать описание химической структуры ЛС, принятой дозы, продолжительности курсового приема и клиническую характеристику реакции (табл. 2).

Перекрестные аллергические реакции на ЛС – это феномен развития повторной реакции при назначении ЛС, имеющих сходные антигенные детерминанты (эпитопы). В небелковых медицинских химических веществах часто имеются специфические структурные части (критические детерминанты), которые индуцируют развитие аллергической гиперчувствительности на ЛС. Возможность развития подобных реакций необходимо всегда учитывать при назначении любой терапии пациентам с ЛА в анамнезе.

Также следует учитывать, что существуют комбинированные препараты, вакцины, содержащие ЛС, на которые в анамнезе была аллергическая реакция и препараты, относящиеся по химическому строению к фармакологической группе причинно-значимого ЛС (табл. 3).

Классификация лекарственной аллергии

I. Этиопатогенетические формы:

- первичная, профессиональная (у здоровых);
- вторичная индуцированная (у больных, осложнение лечения);
- вторичная комбинированная (на фоне другого вида аллергии).

II. По распространенности и стадиям аллергии:

- моновалентная (один препарат);
- ди- и тривалентная (два-три препарата);
- поливалентная групповая (группа препаратов);

Таблица 2

Сбор фармакологического анамнеза при подозрении на лекарственную аллергию (R. Mirakian, P. W. Ewan, 2008)

Детальное описание реакции	<ul style="list-style-type: none"> • Последовательность возникновения симптомов и их продолжительность • Препараты, применяемые для купирования реакции • Результат
Время, прошедшее между приемом ЛС (приемом последней дозы) и возникновением реакции	
Принимал ли пациент подозреваемый препарат ранее?	<ul style="list-style-type: none"> • Длительность приема препарат до возникновения реакции, путь введения • Когда прием препарата был прекращен? • Исчезли/уменьшились ли симптомы реакции после отмены?
Описание симптомов очевидцами (родственник, пациент, лечащий врач), фотография кожной реакции, если есть	
Заболевание, по поводу которого принимался подозреваемый препарат	
Список всех ЛС принимаемых до и во время реакции, пути введения	
Анамнез до реакции	<ul style="list-style-type: none"> • Другие реакции на препараты • Аллергические реакции • Другие заболевания

Таблица 3

Лекарственные средства, которые могут обладать перекрестной реактивностью (van Arsdel P.P. Jr., 1996; Sheffer A.L., Pennoer D.S., 1984)

ЛС	ЛС, дающие перекрестные реакции
Пенициллин	Антибиотики пенициллинового ряда: ампиокс, оксамп, пиопен, ретарпен, феноксипен, метициллин, флемоксин, амоксиллат, оксациллин и др., цефалоспорины, карбопенемы.
Новокаин	Местные анестетики: прокаин, ксилокаин, ксилестезин, пиромекаин, тримекаин и др. Сульфаниламидные препараты
Левомецетин	Препараты, содержащие антибиотики группы левомецетина: хлорамфеникол, хлороцил С, левомеколь, кортикомицетин, левосин, ируксол, синтомицин, левовинизоль, олазол и др.
Тетрациклин	Антибиотики группы тетрациклина и комплексные препараты, включающие тетрациклин.
Стрептомицин	Антибиотики группы аминогликозидов и комплексные препараты, включающие тетрациклин.
Эритромицин	Сумамед, макропен, рулид, тетраолеан и другие макролиды.
Клотримазол	Леварин, микозолон, низорал, дифлюкан, метронидазол.
Метронидазол	Трихопол, тинидазол, клотримазол, миконазол, низорал, нафтизин.
Аспирин, анальгин	Группа НПВС, а также комплексные препараты, включающие данные компоненты.
Сульфаниламиды	Группа сульфаниламидных препаратов. Местные анестетики (новокаин и др.), диуретики, ПАБК, сульфокамфоркаин, бутамид, букарбан, альмагель А.
Прометазин (Пипольфен)	Аминазин, дипразин, терален, нонахлозин, этмозин, метиленовый синий.
Барбитал	Теофедрин, терален, нонахлозин, этмозин, метиленовый синий.
Йод	Йодсодержащие ЛС и контрастные вещества.
Эуфиллин	Производные этилендиамина.
Витамин В	Кокарбоксилаза, комплексные витаминные препараты.
Резерпин	Адельфан, раунатин, кристепин.
Дифенгидрамин (Димедрол)	Тавегил, орфенадин.
Хлорпромазин (Аминазин)	Производные фенотиазина.

- поливалентная перекрестная (к препаратам разных групп);
- поливалентная комбинированная (сочетание с другими видами аллергии).

III. По степени и силе аллергической реакции:

- очень сильная (тяжелые шоковые реакции в анамнезе);
- умеренная (реакция умеренной силы);
- слабая (реакции слабые).

IV. По преимущественному механизму: немедленная; замедленная; промежуточная, отсроченная; смешанная.

V. По месту действия и локализации аллергена: местная (контактная); резорбтивная (общая).

Клинические формы

I. По распространенности.

1. Генерализованные: анафилактический шок; сывороточная болезнь и сывороточный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии); генерализованные токсикодермии с поражением внутренних органов (синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона); лихорадка; генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями.

2. Локализованные (органные и системные): поражения кожи и слизистых; гематологические поражения; висцеральные (внутренних органов); дыхательной системы (бронхиальная астма); нервной системы.

II. По тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

III. По течению: острая, подострая, хроническая.

IV. По наличию осложнений: неосложненная, осложненная.

Необходимо помнить, что в отличие от осложнений лекарственной терапии неаллергического генеза, осложнения аллергического характера имеют следующие особенности:

1. Аллергические лекарственные проявления не напоминают фармакологического действия лекарства.

2. Они возникают от минимального количества лекарственного препарата.

3. После первого контакта с лекарством должен обязательно пройти период сенсibilизации не менее 5-7 дней (исключение составляет скрытая сенсibilизация).

4. Лекарственная аллергия проявляется в виде классических симптомов аллергических заболеваний.

5. Аллергические симптомы не только повторяются при последующих введениях лекарств-аллергенов, но могут нарастать по тяжести.

6. Реакции могут воспроизводиться несколькими препаратами, обладающими перекрестными химическими и аллергическими свойствами

Аллергические медикаментозные патологические процессы характеризуются:

- внезапным приступообразным началом, часто с тяжелыми общими симптомами и безлихорадочным состоянием, однако в отдельных случаях лекарственная аллергия проявляется именно лихорадочной реакцией;

- одновременным поражением нескольких органов или систем,

- относительной независимостью симптомов от воздействующего медикамента. Вызванные лекарствами патологические симптомы не являются характерными только для данного препарата. Одно и то же лекарство может вызвать самые различные аллергические изменения, а один и тот же аллергический симптом может быть вызван самыми различными медикаментами.

Лабораторная диагностика лекарственной аллергии. Диагностика ЛА является одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии. В клинической практике встречается, с одной стороны, гипердиагностика, а с другой – гиподиагностика ЛА и недооценка возможности развития повторной реакции в случае приема ЛС с перекрестными аллергенными свойствами.

Для диагностики ЛА используются тесты in vitro и in vivo. Тесты *in vitro* являются безопасными. Но, к сожалению, ни один из этих тестов не может быть признан абсолютно информативным для диагностики ЛА. В лучшем случае такие тесты обеспечивают дополнительное подтверждение клинического диагноза.

Основные проблемы диагностики ЛА обусловлены следующим:

- один и тот же препарат может вызывать аллергическую реакцию, протекающую с разнообразными клиническими проявлениями и имеющую в своей основе различные иммунные механизмы;

- отсутствие стандартных лекарственных аллергенов и тест-систем для большинства ЛС;

- возможность развития лекарственной аллергии не только на само ЛС, но и на его метаболиты.

Диагностические тесты *in vitro* применяются не только для выявления причинно-значимого ЛС, но и для определения характера реакции.

При диагностике ЛА необходимо учитывать не только предполагаемый механизм гиперчувствительности, но и сроки, в которые проводятся диагностические тесты. Большинство тестов рекомендуется проводить через 6 недель после перенесенной реакции.

В острую фазу возможно определение уровней гистамина и триптазы-β для диагностики генерализованной аллергической реакции, протекающей по немедленному типу. Следует учитывать, что уровень гистамина необходимо определять через 15-60 мин после начала реакции, а уровень триптазы – в период от 15 мин до 3 ч, оптимально через 1-2 ч, но не позже, чем через 6 ч. Однако повышенный уровень гистамина будет выявляться как при аллергической, так и при неаллергической гиперчувствительности. А уровень триптазы может также повышаться при инфаркте миокарда, травме, эмболии околоплодными водами, синдроме внезапной смерти младенцев и других состояниях. С другой стороны, нормальный уровень гистамина и триптазы не исключает анафилаксию [6, 8]. Таким образом, изменение уровня гистамина и триптазы не является абсолютным критерием анафилаксии.

Следует отметить, что данные проведенных исследований по определению специфичности и чувствительности

различных лабораторных тестов противоречивы. Разные лабораторные тесты отличаются различной информативностью, специфичностью, возможностью ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Некоторые из них: определение антигенспецифических сывороточных IgE антител, применяется для диагностики IgE-опосредованных реакций (анафилаксия, крапивница и пр.); реакция бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ) применяется для диагностики гиперчувствительности замедленного типа (антибактериальные препараты (β -лактамы антибиотики, хинолоны, сульфаниламиды и др.), противоэпилептические препараты (ламотригин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), местные анестетики и пр.) и тесты активации базофилов: – CAST (Cellular allergen stimulation test) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций (например, β -лактамы антибиотики, НПВС, мышечные релаксанты и др.); Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (сульфаниламиды, миорелаксанты, β -лактамы антибиотики, метамизол и др.) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций и неаллергической гиперчувствительности [4].

Важно! Отрицательный результат теста in vitro не исключает возможности развития аллергической реакции в последующем.

Тесты *in vivo* относятся к провокационным тестам и проводятся непосредственно на больном. Тесты проводятся только в период ремиссии при отсутствии любых проявлений аллергической реакции. Пациенту необходимо объяснить необходимость проведения данного обследования, предупредить о возможности развития реакций, в том числе и тяжелых. Все пациенты обязательно подписывают информированное согласие на проведение тестов с ЛС *in vivo*. Следует отметить, что на фоне приема препаратов могут отмечаться психогенные, нейрогенные реакции. Целесообразно больного предупреждать о том, что он не будет знать, с каким препаратом проводится исследование, и в план обследования обязательно должно быть включено тестирование с плацебо. Не рекомендуется проведение тестов на фоне терапии антигистаминными или глюкокортикостероидными препаратами в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов. Кроме этого, реакция не будет распознана на ранних стадиях, что может привести к более тяжелому ее течению.

К провокационным тестам *in vivo* относятся кожные тесты, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕ ЭЛ) по А.Д. Адо, подязычные тесты, введение препарата с постепенным увеличением дозы до терапевтической.

Следует учитывать, что кожные тесты с ЛС может выполнять только обученный персонал. Проведение кожных тестов с лекарственными средствами показано в условиях аллергологического кабинета на базе многопрофильного или аллергологического стационара.

Нельзя проводить кожные тесты с лекарственными препаратами в общеклинической практике:

1. Кожные тесты с ЛС часто имеют низкую информативность. Недостатки кожного тестирования при ЛА:

- вероятность местного раздражающего действия препаратов на кожу;
- возможность развития некроза при внутрикожном тестировании;
- отсутствие стандартизованных аллергенов;
- наличие только таблетированной формы препарата;
- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- низкая прогностическая ценность кожного тестирования: отрицательные кожные тесты не исключают возможности развития аллергической реакции на препарат.

К кожным тестам относятся капельный, prick-тест, скарификационный, внутрикожный, аппликационный тесты.

Они проводятся в следующем порядке (при отрицательном результате предыдущего теста): капельный, prick-тест, скарификационный, внутрикожный (проводит врач аллерголог-иммунолог в аллергологическом кабинете) для диагностики IgE-опосредованной аллергии на лекарства. Отрицательный контроль (тест-контроль) и положительный контроль (гистамин) – обязательны.

Внутрикожные тесты считаются более чувствительными, но при этом менее специфичными. Возможны ложноположительные результаты из-за раздражающего действия, гистаминолиберации (например, наркотические анальгетики и др.), также описаны и ложноотрицательные результаты. Разработаны данные тесты для низкомолекулярных ЛС (только для пенициллинов, миорелаксантов) и для высокомолекулярных ЛС (гетерологичные сыворотки, химопапаин, инсулин, стрептаза и др.).

Аппликационный тест (patch test) применяют для диагностики реакций гиперчувствительности замедленного типа (проводит врач аллерголог-иммунолог в аллергологическом кабинете).

2. Подязычный провокационный тест (проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях стационара по показаниям).

3. Пероральный, или подкожный, или внутримышечный тесты проводятся строго по показаниям, при невозможности замены препаратом из другой группы, только в условиях стационара с отделением реанимации.

Еще раз подчеркиваем, что проведение провокационного дозирующего теста показано только при невозможности замены ЛС препаратами из другой группы. Если реакция была тяжелой, жизнеугрожающей (анафилактический шок, синдром Стивенса -Джонсона, синдром Лайелла и др.), то необходимо еще раз оценить риск и необходимость проведения тестирования.

В настоящее время золотым стандартом для диагностики ЛА является проведение провокационных тестов in vivo. Результат диагностики in vivo всегда остается приоритетным по сравнению с лабораторными данными. Если результат данных тестов положительный, то отрицательное значение теста in vitro с тем

же медикаментом не имеет значения. И, соответственно, наоборот: если провокационные тесты *in vivo* отрицательные, то положительный тест *in vitro* с тем же медикаментом не имеет значения.

Ключевые особенности терапии при лекарственной аллергии

(Mirakian R., Ewan P.W, 2008)

- Прекратить прием препарата.
- Лечение, развившийся реакции.
- Идентифицировать и избегать приема ЛС с потенциальной перекрестной реактивностью.
- Записать точные детали реакции, и ее лечение.
- Если возможно, определить и рекомендовать пациенту безопасные альтернативные ЛС.

При необходимости десенсибилизация (проводится редко).

После купирования реакции показано обследование у врача аллерголога-иммунолога.

Профилактика лекарственной аллергии.

– Не назначают ЛС и комбинированные препараты, его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию.

– Не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрестные аллергические реакции.

– Учитывают синонимы ЛС, производимых разными фармацевтическими компаниями.

– На титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и ее клинические проявления.

– Необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения.

– Необходимо выдавать пациенту с ЛА паспорт больного аллергическим заболеванием с указанием причинно-значимого ЛС, комбинированных препаратов, их содержащих, и перекрестнореагирующих ЛС.

– Если подтвержден IgE-опосредованный механизм ЛА, но по абсолютным показаниям необходимо введение причинно-значимого ЛС, то проводят десенсибилизацию.

В нашей стране этот метод не распространен. По зарубежным данным, существуют схемы десенсибилизации для антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, моноклональных антител.

Для предупреждения развития нежелательных реакций на введение ЛС необходимо:

- Избегать полипрагмазии.
- Дозы ЛС должны соответствовать возрасту и массе тела больного.
- Способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции.
- ЛС-гистаминолибераторы (например, ванкомицин, морфин и др.) должны вводиться медленно.
- Обязательно наличие противошокового набора

и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования с применением препаратов, обладающих гистаминолиберующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.

– Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями рекомендуется проводить премедикацию.

MEDICATION ALLERGY

I. V. Demko

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. The lecture describes the clinical problems of medication allergy. Are presented modern methods of diagnosis and treatment of medication allergies, as well as ways to prevent the disease.

Key words: allergy, medications.

Литература

1. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – С. 256.
2. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова М.: Медпресс-информ. – 2002. – С. 623.
3. Adkinson N.F., Bochner B. S., Busse W.W. et al. Adkinson: Middleton's // Allergy: Principles and Practice, 7th ed.-Elsevier Inc. – 2009. – P. 1205-1226.
4. Ebo D., Leysen J., Rozieres A. et al. The *in vitro* diagnosis of drug allergy: status and perspectives. Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P. 1275-1286.
5. Gomes E.R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // Curr.Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P. 309-316.
6. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 477-480.
7. Mirakian R., Ewan P.W. BSACI guidelines for management of drug allergy // Clin.Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 43-61.
8. Simons R., Arduzzo L., Biló B. et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. WAO Position Paper. – 2011. – P.13-37.

Сведения об авторах

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: demko64@mail.ru.