

УДК: 616-056.3

## Медикаментозна алергія

Н.В. Жукова, И.М. Кривошеева

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь***Ключевые слова:** побочные реакции, анафилаксия, гистаминолибераторы, сенсibilизация

*«Однако помни: у лекарств обычных  
немало свойств вторичных и третичных»  
Авиценна*

**П**роблема возникновения побочных реакций, в частности аллергического происхождения, при использовании диагностических и лекарственных средств является очень актуальной. Согласно литературным данным, они встречаются у 10-20% населения, в 3% случаев являются причиной обращения к врачу, в 5% – причиной госпитализации, в 3% – поводом для интенсивной терапии, в 12% – приводят к длительному пребыванию в стационаре, в 1% – могут быть причиной летальности и по этому показателю занимают 5 место после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травм. Подобная ситуация имеет место и в Украине, где, по данным отечественных исследователей (официальной статистики по поводу этого нет), частота медикаментозной аллергии (МА) среди населения колеблется в пределах 1-2% и теоретически может приводить к 100-2000 смертельным случаям от медикаментозного анафилактического шока (МАШ) ежегодно.

Термин «анафилаксия» введен Рише и Портье в 1902 г.

Термин «аллергия» введен Пиркетом в 1906 г.

Термин «лекарственная болезнь» введен в 1901 г. Аркиным Е. А. (втирание серно-ртутной мази у больного с сыпью привело к тяжелым признакам отравления – анорексия, астения, диспепсия, лихорадка, др.)

Термин «побочное действие лекарственных средств» сформировался в первой половине XX в.

при внедрении в практику производных бензола, пирозольных и сульфаниламидных препаратов и антибиотиков, накоплением опыта осложнений их применения

По данным фармнадзора в Украине только в 2005 году вследствие побочного действия лекарственных средств с высокой степенью вероятности зарегистрировано 40 летальных случаев, среди которых преобладал медикаментозный анафилактический шок (МАШ). Все это указывает на актуальность проблемы МА для охраны здоровья, ее небезопасность для общества и требует радикальных изменений во взглядах медицинских работников Украины на эту проблему. Необходимо, с одной стороны, максимально оградить население от МА, с другой стороны, принимая во внимание то, что большая часть случаев МА является непредсказуемой, защитить медицинских работников от обвинений, которые не всегда оправданы.

**Основные причины увеличения частоты случаев побочных действий лекарственных препаратов, в том числе МА, следующие:**

1. Интенсификация химиотерапии заболеваний.
2. Недостатки системы охраны здоровья, а именно: игнорирование протоколов лечения заболеваний, низкая квалификация медицинских работников в вопросах фармакотерапии и аллергологии, самолечение больных и лечение по советам ап-

течных работников, скрывание тяжелых и летальных побочных действий лекарственных веществ.

В структуре случаев побочных реакций по данным фармнадзора в период с 1996 по 2007 годы 85,5% случаев составляют нетяжелые предвиденные реакции; 13,1% – тяжелые предвиденные реакции. Подавляющее большинство нежелательных реакций на лекарственные средства (ЛС) можно было предусмотреть и избежать.

**Исходя из современных представлений о механизмах побочных действий лекарств, они могут быть представлены следующей классификационной схемой.**

#### I. Токсические реакции

1. Передозировка.
2. Токсические реакции от терапевтических доз, связанные с замедлением метаболизма лекарств.
3. Токсические реакции в связи с функциональной недостаточностью печени и почек.
4. Отдаленные токсические эффекты (тератогенность, канцерогенность).

#### II. Суперинфекции и дисбактериозы.

III. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарства (реакции Яриша-Герсгеймера и др.).

IV. Реакции, обусловленные особой чувствительностью субпопуляции.

Необычные реакции, отличные от фармакологических, обусловленные, вероятно, энзимопатиями, и псевдоаллергические реакции.

Аллергические реакции.

V. Психогенные реакции.

#### Факторы риска:

- генотип ;
- фенотип, предшествующая сенсibilизация (больше вещества белковой природы, в том числе продукты питания) ;
- возраст (низкая специфическая в детском и глобально низкая в пожилом реактивность, возрастная редукция систем метаболизма лекарств) ;
- пол (чаще лица женского пола – поражения кожи в 1,3, анафилактические реакции на рентгеноконтрастные средства в 20 раз) ;
- заболевания с измененной организменной реактивностью
- лекарственный препарат (индекс сенсibilизации, для фенилтилдантамина – 80-90%, пенициллина – 0,3-3%)
- полипрагмазия с риском поливалентной сенсibilизации
- «каскад назначений» – неправильно распознанные побочные эффекты препарата как признаки болезни – основание новых назначений
- пути введения лекарств

«Слабые места» для аллергической реакции независимо от способа введения препарата: золото – костный мозг, соли тяжелых металлов – печень.

В отношении токсических реакций следует ска-

зать, что они встречаются чаще, чем считалось ранее, так как исследованиями последних лет показано, что у некоторой части общей популяции метаболизм лекарств замедлен в связи с генетически обусловленной недостаточностью фермента ацетилтрансферазы (медленные ацетиляторы). У таких лиц токсические реакции могут возникать от терапевтических доз лекарств. Клинические проявления различны; могут выражаться, в частности, кожными высыпаниями, которые ошибочно принимаются за аллергические.

Суперинфекции и дисбактериозы прямого отношения к аллергии не имеют. Реакция Яриша-Герсгеймера впервые описана при лечении сифилиса ртутью. Ее связывают с массивной гибелью спирохет и освобождением эндотоксинов. В последующие годы реакции такого типа описаны при лечении пенициллином сифилиса и лептоспироза, левомицетином – бруцеллеза, тетрациклином – возвратного тифа, сульфаниламидами – лепры. Никакого отношения к аллергии эти реакции не имеют и при продолжении лечения препаратом проходят.

В развитии псевдоаллергических реакций на лекарства большую роль играет их прямое действие на тучные клетки и освобождение гистамина и других медиаторов. Эффект зависит от дозы, т.е. чем больше доза препарата, тем выше концентрация гистамина в крови и тканях.

#### К гистаминолибераторам относятся следующие препараты:

- Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества (возможны также реакции через активизацию комплемента).
- Дефероксамин (десферал) – препарат, связывающий железо, применяется при гемохроматозе, гемосидерозе, отравлениях железом
- Тубокурарин – миорелаксант
- Опиаты (опий, кодеин, морфин и т.д.)
- Полимиксин В – антибиотик
- Триметафан – ганглиоблокатор, применяемый в анестезиологии.

При введении больших этих препаратов, особенно быстро, внутривенно у больных появляются гиперемия и зуд кожи, крапивница, головная боль, снижается артериальное давление. У больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом возникают приступ астмы и обострение ринита. Если препарат вводится подкожно, на месте инъекции образуется отек и гиперемия, сопровождающиеся зудом.

Известна группа препаратов, вызывающих отек и гиперемию слизистой носа без участия аллергического механизма, по-видимому, через холинергические эффекты. Это препараты раувольфии, α-метилдофа (допегит), апрессин, α-адреноблокаторы (фентоламин, пирроксан). Бронхоспазм у больных бронхиальной астмой без участия аллергических механизмов вызывают холиномиметики (ацетилхолин, карбохолин), β-адреноблокаторы (анаприлин, тразикор). У боль-

ных «аспириновой» астмой бронхоспастический эффект аспирина, пирозолонов, индометацина, бруфена и других нестероидных противовоспалительных препаратов связывают с нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты.

Совершенно особую и довольно многочисленную группу представляют больные с психогенными реакциями на лекарства. Чаще всего это люди, у которых действительно была однократно реакция на лекарства, после чего в связи с особенностями психики и, к сожалению, часто при активном участии врачей развивается фобический невроз, сопровождающийся иногда тяжелыми вегетативными синдромами. Такие больные обычно «не переносят» все лекарства или очень многие. В большинстве случаев, «непереносимость» выражается вегетативными кризами с жалобами на сердцебиение, головокружения, головную боль, слабость, потливость, приливы, внутреннюю дрожь. Иногда возникают также кожные проявления в виде быстропроходящих уртикарных высыпаний и даже шокоподобные состояния. В диагностике помогают провокационные тесты с применением плацебо. Лечение требует участия психиатра.

К истинно аллергическим следует относить только те реакции на лекарства, которые обусловлены реакциями антиген-антитело или антиген-сенситизированный лимфоцит.

Выраженными антигенными свойствами обладают чужеродные сыворотки, ферменты, гормоны, получаемые из органов животных (инсулин, кортикотропин, адиурекрин и др.). Не исключается возможность аллергических реакций даже на белковые препараты из крови человека (гамма-глобулины, альбумин).

Степень и темп сенситизации зависит от пути введения лекарств. Так, местная аппликация и ингаляция наиболее часто и быстро вызывают сенситизацию. Внутривенное введение сенситизирует меньше, чем внутримышечное и подкожное.

Известно, что пациенты с атопическими заболеваниями более склонны к лекарственной аллергии, чем здоровые люди. Лекарственная аллергия у детей встречается реже, чем у взрослых. Аллергические поражения кожи чаще бывают у женщин, чем у мужчин.

В развитии аллергических реакций на лекарства могут участвовать все четыре типа иммунологических механизмов повреждения тканей. Соответственно этим механизмам проявления лекарственной аллергии можно разделить на следующие виды:

- Немедленные.
- Цитотоксические. Обычно это гематологические реакции (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения).
- Иммунокомплексный тип. Типичным является синдром сывороточной болезни.
- Замедленные – обусловленные клеточным типом гиперчувствительности.

По типу клинических проявлений к немедлен-

ным IgE-зависимым реакциям относится анафилактический шок, острая крапивница, отек Квинке, лекарственная аллергическая бронхиальная астма, лекарственный аллергический ринит.

К иммунокомплексному типу лекарственной аллергии относят реакции типа сывороточной болезни, васкулиты, лекарственную системную красную волчанку, лекарственный экзогенный альвеолит от вдыхания некоторых препаратов, местные артюсоподобные реакции на подкожные и внутримышечные инъекции.

Типичным проявлением клеточного типа лекарственной аллергии является контактный аллергический дерматит. Предположительно клеточным механизмом объясняют дерматиты с макулопапулезными и экземоподобными проявлениями, возникающие при введении лекарства per os или парентерально.

#### Наиболее часто аллергические реакции вызывают:

- пенициллины и другие β-лактамы;
- не β-лактамы антибиотики;
- нервно-мышечные блокаторы;
- средства для наркоза;
- латекс;
- местные анестетики;
- ацетилсалициловая кислота /НПВС;
- ингибиторы АПФ;
- плазмозаменители (декстран, желатин);
- инсулин;
- гепарин;
- опиаты;
- вакцины;
- рентгенконтрастные средства;
- хлоргексидин;
- кортикостероиды.

Клинические синдромы лекарственной аллергии очень разнообразны. Они могут быть системными, преимущественно кожными, с избирательным поражением органов (легких, печени, почек и др.), гематологическими. Описана лекарственная лихорадка как единственное проявление лекарственной аллергии. Теоретически почти все лекарства могут вызвать любой синдром, однако практические наблюдения показывают, что определенные синдромы чаще всего вызываются определенными лекарствами.

#### Структура клинических проявлений медикаментозной аллергии:

- кожные – 50-70%
- гематологические – 20-35%
- респираторные – 10-15%

Выделяют (Г.М. Дранник, 2006) системные проявления и преимущественно органые реакции:

1. Системные реакции: анафилактический шок, сывороточная болезнь.
2. Органые реакции с преимущественным поражением

- кожи: крапивница и отек Квинке, васкулиты, многоморфная эритема, фиксированный дерматит, контактный дерматит, макулопапулезная экзантема и т.д.;
- крови: анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, эозинофилия;
- висцеральных органов: почек, печени, сердца, легких и т.д.

По остроте течения МА можно выделить:

#### **Острые формы:**

- анафилактический шок
- бронхостастический синдром
- явления ринита, конъюнктивита
- гемопатии
- кожные проявления

#### **Затяжные формы:**

- сывороточный синдром
- лекарственные васкулиты
- синдромы Стивенса-Джонсона, Лайела.

Специалисты из фармнадзора Украины рекомендуют разделять клинические проявления МА по степеням тяжести:

Легкая степень (зуд, крапивница) – симптомы исчезают через 3 дня после назначения антигистаминных препаратов.

Средняя степень тяжести (крапивница, отек Квинке, экзема, токсикодерматит, многоморфная эритема, лихорадка – температура до 39°C, поли – и моноартрит, токсико-аллергический миокардит) – симптомы исчезают через 4-5 дней, но требуют назначения антигистаминных и глюкокортикоидных препаратов в средней дозировке.

Тяжелая степень (анафилактический шок, синдром Лайела, тяжелые поражения внутренних органов – миокардит с нарушением ритма сердца, нефротический синдром) – симптоматика исчезает спустя 7-10 дней после назначения антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, адреномиметиков и других средств.

Отдельно стоят токсико-аллергические реакции. Это системные реакции, возникающие в ответ на введение терапевтической дозы медикамента или диагностического средства, имеют в своей основе как иммунные так и неиммунные механизмы развития с клинической картиной буллезной, небуллезной, другой или не уточненной многоморфной эритемы, токсического эпидермального некролиза (синдром Лайела). Многие авторы считают, что многоморфная экссудативная эритема (базируется преимущественно на втором типе аллергических реакций) при определенных условиях может прогрессировать с образованием на слизистых оболочках губ, языка, неба, конъюнктивы, носа, половых органов пузырей с геморрагическим содержимым. Они могут вскрываться с образованием язв, возможна кровоточивость, осложнения в виде пневмоний, нефритов, пиодермий, что носит название синдрома Стивенса – Джонсона.

Очень опасным клиническим проявлением МА является анафилактический шок.

Медикаментозный анафилактический шок – наиболее тяжелое и генерализованное проявление МА, обусловленное течением иммунологической реакции 1-го типа и выделением большого количества цитокинов, что сопровождается выраженными нарушениями деятельности различных органов и систем (выраженные гемодинамические расстройства, нарушения деятельности центральной, периферической нервной систем, дыхательной, эндокринной систем и т.д.).

#### **Основными клиническими проявлениями МАШ являются:**

- нарушения гемодинамики;
- нарушение дыхания (одышка, бронхоспазм, удушье);
- нарушение деятельности ЖКТ (тошнота, рвота, понос);
- кожная сыпь (крапивница, отек Квинке, другие экзантемы).

МАШ иногда может быть похож на психопатологические состояния (обморок, потеря сознания), анафилактоидных реакций, обусловленных выделением медиаторов аллергии без предварительной иммунологической реакции за счет чрезмерного приема определенной еды, продуктов с высоким содержанием гистамина. Очень редко имитировать шок могут различные комы, резкое охлаждение тела при холодовой крапивнице, аспирация, инфаркт, эмболии, спонтанный пневмоторакс, ортостатический коллапс, гипервентиляционный синдром.

Чаще МАШ развивается на введение рентгенконтрастных диагностических препаратов, пенициллинов, витаминов группы В. При парентеральном введении препаратов МАШ развивается обычно мгновенно, при пероральном – через 30-60 минут. В связи с преимущественным включением тех или иных патогенетических механизмов течение МАШ может варьировать. Существует типичная форма МАШ (55,4%), а также его варианты: гемодинамический (20,0%), асфиксический (11,5), церебральный (8,1%) и абдоминальный (5,0%).

#### **Дополнительные исследования**

Сывороточная триптаза (сериновая протеаза, высвобождаемая из тучных клеток) является единственным доступным в настоящее время анализом крови для диагностики острых аллергических реакций. Высвобождение триптазы возникает при дегрануляции тучных клеток независимо от ее типа – IgE-опосредованной или прямой. Поэтому уровень сывороточной триптазы повышается при активации мастоцитов, и это характерно как для анафилактических, так и для анафилактоидных реакций. Повышение уровня сывороточной триптазы имеет диагностическое значение и указывает на развитие анафилаксии, но не помогает выявить конкретные

причини. Пик повышения концентрации сывороточной триптазы отмечается через 1-2 ч от начала реакции, поэтому необходимо именно в этот временной отрезок взять 5 мл крови (без антикоагулянта).

Во многих случаях дальнейшие исследования не требуются. Оценка функции почек, печени, микроскопия осадка мочи, клинический и развернутый анализ крови, определение СОЭ, С-реактивного белка, ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки могут быть показаны пациентам в соответствии с клиническими проявлениями или виновными препаратами.

Кожные пробы свидетельствуют о сенсибилизации к конкретным препаратам, но всегда должны интерпретироваться с учетом соответствующих клинических условий и не использоваться для скрининга медикаментозной аллергии. По этическим причинам положительное прогностическое значение кожных тестов для многих лекарственных средств не может быть точно определено, поскольку провокационные пробы могут вызвать опасные для жизни реакции.

Определение специфических IgE в сыворотке крови информативно только для ограниченного количества препаратов. Чувствительность и специфичность этого метода не установлены. Определение сероспецифических IgE информативно при положительном результате, однако отрицательные результаты трудно интерпретировать.

Лечение анафилаксии должно быть незамедлительным и адекватным, при этом необходимо принять меры по предотвращению дальнейших осложнений.

#### Основные этапы неотложной терапии:

1. Прекратить прием препарата (например, внутривенную инфузию).

2. Провести лечение острой реакции.

3. Выявить и предупредить возможные перекрестные реакции на препараты.

4. Определить возможную безопасную альтернативу виновному препарату.

5. При необходимости рассмотреть возможность десенсибилизации (показана редко).

Предупреждение реакций – важная составляющая лечения больных. Пациенту необходимо предоставить адекватную письменную информацию о том, каких препаратов следует избегать. Виновные препараты необходимо отдельно выделить в документации больного и в электронных записях, а также проинформировать участкового (семенного) врача пациента. О каждой аллергической реакции следует сообщать в органы фармнадзора.

*P.S. В мае 1990 г. в г. Эльсноре состоялся первый конгресс Международного общества по предупреждению ятрогенных осложнений (ISPIC). Конгресс принял специальное «Заявление по безопасности в охране здоровья», в котором ятрогении рассматриваются как итоговый негативный результат функционирования системы здравоохранения в целом».*

#### Литература

1. Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии / R. Mirakian, P.W. Ewan, S.R. Durban et al // *Clin Exp Allergy*. 2009 Jan; 39 (1):43-61.
2. Яблучанский Н.П. Лекарственная болезнь в терапевтической клинике / *Medicus Amicus (on line resource)*
3. Наглядная аллергология / М.Рекен, Г.Греверс, В.Бурддорф; пер. с англ.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.- 238 с.:ил.- (Наглядная медицина).
4. Гужлик Б.М. Лекарственная аллергия – одна из опасностей современной медицины / *Здоровье Украины*. - № 64.- 2003.
5. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок.- М.: Медицина.- 1983.-159 с.
6. Пыцкий В.И. и др. Аллергические заболевания. – 3-е изд., перераб. II доп. – М.: Издательство «Триада-Х». – 1999. – 470 с.

## Медикаментозна алергія

*Н.В. Жукова, И.М. Кривошеєва*

У сучасному світі достаток лікарських засобів породжує тако ж достатньо проблем, пов'язаних з побічною дією лікарських препаратів. Відсутність специфічних клінічних проявів, наявність перехресних реакцій між різними групами медикаментів, відсутність надійних і безпечних методів діагностики, неможливість передбачити первинний розвиток алергічних реакцій на медикаменти надалі роблять проблему медикаментозної алергії однією з актуальних в питаннях безпеки та ефективності медичної допомоги населенню.

## Drug allergy

*N.V. Zhukova, I.M. Krivosheyeva*

In the modern world, an abundance of drugs generates the same abundance of problems associated with the side effects of drugs. The absence of specific clinical symptoms, the presence of cross-reactions between different groups of drugs, the lack of safe and reliable methods of diagnosis, forecasting the initial development of allergic reactions to medicines in the future make the issue of drug allergy to one of the pressing issues of safety and effectiveness of medical care.