

УДК 616-021:615.015.5

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

*С.Б. Шабыеева, А.Т. Алтымшыева, С.И. Калюжный,
Н.А. Токтогулова, Т.М. Сооронбаев*

Рассматриваются рост и распространенность лекарственной аллергии в Кыргызстане и методы ее ранней диагностики.

Ключевые слова: лекарственная аллергия; побочные эффекты лекарств.

DRUG ALLERGY

*S.B. Shabykeeva, A.T. Altymysheva,
S.I. Kalyuzhny, N.A. Toktogulova, T.M. Sooronbaev*

The article is devoted to the growth and spread of drug allergy in Kyrgyzstan and its methods of early diagnosis.

Key words: drug allergy; drug side effects.

По мере увеличения количества используемых лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний увеличивается и риск возникновения у больных лекарственной аллергии. С этим осложнением может столкнуться врач любой специальности. Лекарственная аллергия развивается не чаще, чем другие проявления побочных реакций лекарственных препаратов, но главная ее опасность – в недостаточной предсказуемости [1].

Распространенность лекарственной аллергии (ЛА) отмечена в 5–10 % и неуклонно растет [1–3], чему способствует широкое распространение самолечения, прием одновременно нескольких лекарственных средств без учета их взаимодействия в организме, незнание врачей о перекрестных реакциях лекарственных средств, увеличение потребления биологически активных добавок и пищевых продуктов с консервантами и красителями, увеличение использования лекарственных средств в качестве консервантов (ацетилсалициловая кислота при консервировании овощей, пенициллин для сохранении мяса при перевозках), применение антибиотиков в кормах для животных.

По данным Всемирной организации по аллергии (WAO, 2012), побочные реакции на лекарства возникают у 10 % жителей планеты и 20 % пациентов, находящихся на стационарном лечении. Примерно 10 % побочных реакций на лекарства представляют собой непрогнозируемые реакции

лекарственной гиперчувствительности, они могут протекать в тяжелой форме и даже создавать угрозу жизни. Такие реакции ассоциированы с высокой смертностью (до 20 % летальных исходов вследствие анафилаксии спровоцированы медикаментозными препаратами [2]). Вследствие ЛА к пенициллинам ежегодно гибнет около 300 человек, а частота аллергических реакций колеблется от 1 до 10 %, смертность составляет 0,002 % случаев [4]. Проведенный на Украине ретроспективный анализ частоты ЛА среди 1637 лиц, подвергшихся оперативному вмешательству при использовании различных видов анестезии, показал, что она имела место у 5,13 % обследованных, а у пациентов, получавших эндотрахеальный наркоз, частота ЛА была в 1,88 раза выше – 9,77 % случаев [1].

Истинная распространенность ЛА в Кыргызстане не определена в связи с ограничениями статистической отчетности, также не учитывается количество смертельных случаев от ЛА.

По данным нашего отделения, обращает на себя внимание постепенное увеличение количества больных с ЛА. Так, в 2008 г. зарегистрировано 3,3 % больных, в 2010 г. – 4,7 %, а в 2012 г. – 5,2 % пациентов.

Любое лекарственное средство, кроме чистого физиологического раствора, может вызвать аллергическую реакцию. Среди наиболее часто вызывающих ЛА медикаментов большинство исследова-

телей называют пенициллины – 0,7–55 %, из них анафилактический шок регистрируется в 0,002 % наблюдений. Сообщается также о тяжелых лекарственных аллергических реакциях на β -лактамы антибиотики (цефалоспорины, тазобактамы, монобактамы – 0,8–18 %), сульфаниламиды – 0,5–10 %, нестероидные противовоспалительные средства – до 25 %, местные анестетики – до 6 %, йод- и бромсодержащие препараты – до 4 %, вакцины и сыворотки – до 1,5 %, препараты, влияющие на биологические процессы – до 8 %, и другие группы лекарственных средств – до 18 % [1, 3, 5–7].

В Кыргызстане при ретроспективном анализе амбулаторных карточек больных, обратившихся по поводу лекарственной аллергии, выявлено, что наиболее часто вызывают такие реакции антибиотики пенициллинового ряда (пенициллин, ампициллин, амоксициллин) – 29,4 % случаев, цефалоспоринового ряда (из них чаще цефазолин) – 8,9 %, нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, диклофенак, кетонал и др.) – 10,7 %, местные анестетики (новокаин, лидокаин) – 8,5 %, метронидазол – 6,2 %, бисептол – 3,6 %, парацетамол – 4,5 %, анальгин – 3,6 %, антигриппин – 3,6 %, витамины, в основном группы В, – 5,4 %, противотуберкулезные препараты – 2,2 % и другие средства – 14,7 % случаев.

Важно отметить, что в 40,1 % случаев больные сами себе назначали лечение и принимали препараты, в основном антибиотики, жаропонижающие и обезболивающие средства, а также витамины. И что наиболее интересно, зная, что имеется аллергия на препарат, пациенты повторно принимали этот или родственное ему лекарственное средство в 8,6 % случаев. Такие же ошибки совершали и врачи при назначении лекарственных препаратов в 4,3 % случаев. Чаще всего при наличии аллергии на пенициллин, ампициллин назначают амоксициллин, флемоксин, амоксиклав, при наличии аллергии на метронидазол назначают трихопол, клион, метрид. Это говорит о том, что врачи мало уделяют сбору аллергологического анамнеза, не вникают в состав назначаемых препаратов, не знают о препаратах, вызывающих перекрестные аллергические реакции.

Клинические проявления лекарственной аллергии многообразны и возможно поражение всех органов и систем. По механизму развития они протекают по четырем типам аллергических реакций: I – IgE- опосредованный (анафилактический), II – цитотоксические, III – иммунокомплексные, IV – клеточно-опосредованные (P. Gell, R. Coombs, 1975). Аллергическая реакция развивается, когда лекарство поступает в уже сенсибилизированный организм и вступает во взаимодействие с антителами или сен-

сублимированными клетками. Образовавшийся иммунный комплекс вызывает активацию механизмов иммунного ответа с последующим выбросом в кровотока и межклеточное пространство биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина, лейкотриенов, цитокинов и др.), что приводит к повреждению тканей, формированию аллергического воспаления. Наличие периода сенсибилизации, необходимого для формирования антител или сенсибилизированных клеток в организме человека, обуславливает тот факт, что проявления лекарственной аллергии никогда не развиваются при первом приеме препарата. Кроме того, это позволяет без опасений вводить лекарство на протяжении 4–5 дней, если известно, что пациент ранее не принимал данное лекарство или перекрестно-реагирующие вещества [3].

Клинические проявления лекарственной аллергии разнообразны. Наиболее часто поражаются кожа и слизистые оболочки, в более тяжелых случаях присоединяется поражение внутренних органов систем. Кожная патология проявляется виде эритемы, везикулезных, буллезных, уртикарных высыпаний, папул, узлов, эрозий, язв, корочек, инфильтраций.

По скорости развития различают реакции, возникающие немедленно или в течение первого часа после попадания лекарства в организм: анафилактический шок, острая крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, острая гемолитическая анемия; аллергические реакции подострого типа, развивающиеся в течение первых суток после введения лекарства: агранулоцитоз, тромбоцитопения, макуло-папулезная экзантема, лихорадка; реакции затяжного типа, развивающиеся в течение нескольких суток, недели после введения лекарства: сывороточная болезнь, аллергические васкулит и пурпура, артралгии и полиартриты, лимфаденопатии, поражения внутренних органов (аллергические гепатит, нефрит и др.), токсический эпидермальный некролиз [4–8].

Вопрос специфической диагностики ЛА остается актуальным и не до конца изученным в настоящее время. На сегодняшний день не существует ни одного научно обоснованного метода, который позволил бы достоверно выявлять сенсибилизацию к лекарственному препарату и их метаболитам. Главная роль в диагностике лекарственной аллергии отводится тщательному и подробному сбору аллергологического и фармакологического анамнеза. Практического врача и пациента вполне могут удовлетворить результаты целенаправленных элиминационных проб (отмена препарата даже в сомнительных случаях ЛА) [8].

Как известно, подавляющее большинство лекарственных средств представляют собой не-

полноценные аллергены – гаптены. Каждый лекарственный препарат претерпевает в организме множественные превращения, метаболизируется и только какой-то метаболит, соединяясь с белками крови, является конечным аллергеном. Вышеказанное объясняет трудности идентификации лекарственной аллергии (пробы проводятся с исходным препаратом, а аллергическую реакцию могут вызвать неизвестные метаболиты лекарственных средств). Наиболее безопасными методами диагностики являются лабораторные методы. Существует множество лабораторных тестов, такие как реакция прямой гемагглютинации, реакция связывания комплемента, реакция преципитации, базофильный тест, тест агглютинации тромбоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов, тест аллергической стимуляции клеток, основанный на высвобождении сульфидолейкотриенов, тест проточной цитофлюорометрии, флуоресцентный метод аллергической альтерации лейкоцитов и др. Но все эти методы малоинформативны (достоверность варьирует в пределах 60–70 %), трудоемки и дорогостоящи [5, 9–12].

В настоящее время в клинической практике используются радиоиммунный и иммуоферментный методы определения аллерген-специфических IgE, IgG и IgM, отработаны для небольшой группы лекарственных веществ (существуют панели на основе аллергенов некоторых пенициллиновых производных, инсулинов, некоторых НПВП, анестетиков, сульфаниламидов), а также реакция специфического лизиса лейкоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов. Однако следует заметить, что отрицательный результат исследования не гарантирует отсутствие сенсибилизации к этим медикаментам [5, 7, 9, 10, 12].

Использование кожных тестов с медикаментами для диагностики лекарственной аллергии не получило большого распространения ввиду того, что их нельзя считать абсолютно специфичными и безопасными. Для проведения этих тестов существуют определенные показания и много противопоказаний. Ряд авторов предлагают использовать кожные тесты (скарификационные, прик-тесты, аппликационные) к некоторым препаратам, в частности к антибиотикам [1, 5, 7]. Значение кожных проб не нужно ни переоценивать, ни недооценивать. Отрицать их значение, как это имеет место, также не следует. Они достаточно широко используются во всех странах, поскольку все имеющиеся методы диагностики имеют ограниченную достоверность [1]. Рекомендуют использовать кожные тесты только в случае IgE-зависимом типе аллер-

гических реакций, когда есть необходимость назначения медикамента, перед непосредственным введением лекарственного средства. Положительный результат кожного теста с медикаментом является основанием для исключения этого препарата и сходных с ним по химической структуре лекарственных средств. Отрицательный результат не гарантирует отсутствие реакции при его назначении пациенту [5]. Поскольку течение лекарственной аллергии непредсказуемо, диагностическая ценность кожных проб ограничена коротким промежутком времени, кроме того с помощью этих проб нельзя предсказать развитие побочных эффектов не опосредованных IgE.

Провокационные пробы на больном проводятся крайне редко в условиях реанимационной готовности, только в тех случаях, когда по результатам изучения анамнеза и лабораторных данных не удается установить связь клинических проявлений с приемом лекарств, а назначение этого медикамента жизненно необходимо и отсутствуют альтернативные препараты.

Пациентам, перенесшим лекарственную аллергию, пожизненно противопоказано применение медикамента, послужившего ее причиной. Лицам, перенесшим тяжелые аллергические реакции, медикаментозное лечение необходимо назначать строго по жизненным показаниям. Прежде чем назначить лекарственное средство, требуется внимательно изучить химический состав и свойства препарата, наличие перекрестных реакций с другими медикаментами и пищевыми продуктами. Особого внимания требуют данные о наличии так называемых скрытых аллергенов в составе комплексных препаратов, содержащих различные химические группы, но имеющие одно название. Только тщательный сбор аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза может предотвратить возникновение лекарственной аллергии.

Литература

1. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии / Б.М. Пухлик, А.П. Викторов, С.В. Зайцев. Львов, 2008. С. 108.
2. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: Резюме / под ред. акад. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской. М.: Медицина – Здоровье, 2011. 12 с.
3. Степанова Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения лекарственной аллергии / Е.В. Степанова // Лечащий врач. 2009. № 4. С. 17–24.
4. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. М.: Практика, 2000. С. 357–393.

5. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
6. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. С. 313–428.
7. Руководство британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии. Clin Exp Allergy. 2009, 39 (1). P. 43–61.
8. Победенная Г.П. Значение ресурсов современной лабораторной диагностики в практике клинического аллерголога / Г.П. Победенная, Ф.Т. Соляник, П.К. Бойченко и др. // Клиническая аллергология и иммунология. 2010. № 2. С. 70–75.
9. Patterson R. Drug allergy and protocols for management of drug allergies // Allergy Proc. 1994. Vol. 15. P. 239.
10. Greenberger P.A. Drug allergies // Clinical Immunology: Principles and Practice / Eds. R.R. Rich et al. St. Louis: Mosby. 1996. P. 988.
11. Brockow K. et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity // Allergy. 2002. V. 57. P. 45–51.
12. Pradis C.K. Thien. Drug hypersensitivity // MJA. 2006. V. 185. P. 333–338.