Кафедра внутренних болезней

Института повышения квалификации специалистов здравоохранения

Лекарственная аллергия

Конспект врача

Анатолий ОСТРОВСКИЙ, профессор.

Ольга МОЛЧАНОВА, кандидат медицинских наук

Хабаровск

# Введение

В развитых странах 15-35% населения страдает аллергическими болезнями, что представляет большую социальную и экономическую проблему. Неуклонный рост заболеваемости аллергией связан со многими факторами: экологическим неблагополучием, социальными и семейными стрессами, неблагоприятными условиями жизни, неправильным питанием, распространением вредных привычек и т.д. Среди аллергических заболеваний определенное место занимает лекарственная аллергия.

Лекарственная аллергия (ЛА) - это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями.

Аллергии на лекарства всегда предшествует период сенсибилизации, когда происходит первичный контакт иммунной системы организма и лекарства. Лекарственная аллергическая реакция развивается только на повторное введение (контакт) препаратов.

Существуют две категории больных с данной аллергией. У одних ЛА возникает как осложнение при лечении какого-то заболевания, часто аллергического по природе, существенно отягощает его течение, а нередко становится основной причиной инвалидности и смертности, у других - как профессиональное заболевание, являющееся основной, а порой и единственной причиной временной или постоянной нетрудоспособности. Как профессиональное заболевание ЛА возникает у практически здоровых лиц в связи с их длительным контактом с лекарствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, фармацевты, работники заводов по выпуску медицинских препаратов).

По данным Центра по изучению побочного действия лекарственных веществ, 70% всех побочных реакций на медикаменты является аллергическими, смертность от них достигает 0,005%. Согласно сводным данным по ряду стран, лекарственная аллергия встречается у 8-12% больных, и отмечается повсеместный рост числа аллергических реакций на медикаменты.

Лекарственная аллергия встречается чаще у женщин, чем у мужчин и детей: среди городского населения - на 1000 человек у 30 женщин и 14,2 мужчин, среди сельского - соответственно у 20,3 и 11. В основном ЛА наблюдается у лиц в возрасте 31-40 лет. В 40-50% случаев причиной аллергических реакций являются антибиотики. Реакции выявлены на противостолбнячную сыворотку - в 26,6% случаев, сульфаниламиды - в 41,7%, антибиотики - в 17,7%, нестероидные противовоспалительные препараты - в 25,9% (Л. Горячкина и др., 1996).

Проявления аллергии у медицинских работников являются помехой в профессиональной деятельности для 45,5% перевязочных сестер, 42,9% реаниматологов, 38,9% процедурных сестер, 30,2% медсестер реанимации, 29,6% хирургов, 29% психиатров, 23,3% палатных медсестер и 17,2% санитарок. Из-за аллергических проявлений сменили профессию 6,5% психиатров, 5,6% процедурных сестер, 5% палатных, 4,7% медсестер реанимации и 3,4% санитарок (Н. Арсентьева, 1998).

Важно помнить, что аллергические реакции на один и тот же препарат могут повториться даже спустя несколько десятилетий.

Факторами риска лекарственной аллергии являются контакт с лекарственными средствами (сенсибилизация к лекарственным препаратам часто встречается у медицинских работников и работников аптек), длительное и частое применение медикаментов (постоянный прием менее опасен, чем интермиттирующий) и полипрагмазия. Кроме того, риск лекарственной аллергии повышают наследственная отягощенность, грибковые заболевания кожи, аллергические заболевания (поллиноз, бронхиальная астма и др.), наличие пищевой аллергии.

Вакцины, сыворотки, чужеродные иммуноглобулины, декстраны, как вещества, имеющие белковую природу, являются полноценными аллергенами (вызывают в организме образование антител и вступают с ними в реакцию), в то время как большая часть лекарственных препаратов является гаптенами, то есть веществами, приобретающими антигенные свойства только после соединения с протеинами сыворотки крови или тканей. В результате появляются антитела, составляющие основу лекарственной аллергии, и при повторном поступлении антигена образуется комплекс антиген - антитело, запускающий каскад реакций.

Вызывать аллергические реакции могут любые препараты, в том числе антиаллергические средства и даже глюкокортикоиды.

Способность низкомолекулярных веществ вызывать аллергические реакции зависит от их химического строения и пути введения лекарственного препарата.

При приеме внутрь вероятность развития аллергических реакций ниже, риск повышается при внутримышечном введении и является максимальным при внутривенном введении препаратов. Наибольший сенсибилизирующий эффект имеет место при внутрикожном введении препаратов. Использование депо-препаратов (инсулин, бициллин) чаще приводит к сенсибилизации. "Атопическая предрасположенность" пациентов может быть наследственно обусловленной.

Кроме истинных аллергических реакций могут иметь место и псевдоаллергические реакции. Последние называют иногда ложноаллергическими, неиммуноаллергическими. Псевдоаллергическую реакцию, клинически сходную с анафилактическим шоком и требующую применения таких же энергичных мер, называют анафилактоидным шоком.

Не отличаясь по клинической картине, эти типы реакций на медикаменты отличаются по механизму развития. При псевдоаллергических реакциях не происходит сенсибилизации к препарату, следовательно, не будет развиваться реакция антиген - антитело, но имеет место неспецифическая либерация медиаторов типа гистамина и гистаминоподобных веществ.

При псевдоаллергической реакции возможно:

возникновение после первого приема препаратов;

появление клинических симптомов в ответ на прием различных по химической структуре медикаментов, а иногда и на плацебо;

медленное введение препарата может предотвратить анафилактоидную реакцию, так как концентрация препарата в крови остается ниже критического порога, и высвобождение гистамина происходит медленнее;

отрицательные результаты иммунологических тестов с соответствующим медикаментом.

К гистаминолибераторам относятся:

алкалоиды (атропин, папаверин);

декстран, полиглюкин и некоторые другие кровезаменители;

десферам (препарат, связывающий железо; применяется при гемохроматозе, гемосидерозе, передозировке препаратов железа);

йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для внутрисосудистого введения (возможны также реакции через активизацию комплемента);

но-шпа;

опиаты (опий, кодеин, морфин, фентанил и др.);

полимиксин В (цепорин, неомицин, гентамицин, амикацин);

протамин сульфат (препарат для нейтрализации гепарина).

Косвенным указанием на псевдоаллергическую реакцию является отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза. Благоприятным фоном для развития псевдоаллергической реакции служат гипоталамическая патология, сахарный диабет, желудочно-кишечные заболевания, болезни печени, хронические инфекции (хронический гайморит, хронический бронхит и др.) и вегетососудистая дистония. Полипрагмазия и введение препаратов в дозах, не соответствующих возрасту и массе тела больного, также провоцируют развитие псевдоаллергических реакций.

# Клинические проявления

Аллергические реакции, вызываемые различными лекарствами, по скорости их развития подразделяют на три группы.

К **1-й группе** относятся реакции, возникающие мгновенно или в течение первого часа после попадания лекарства в организм:

анафилактический шок;

острая крапивница;

отек Квинке;

бронхоспазм;

острая гемолитическая анемия.

Ко **2-й группе** относятся аллергические реакции подострого типа, развивающиеся в течение первых суток после введения лекарства:

агранулоцитоз;

тромбоцитопения;

макуло-папулезная экзантема;

лихорадка.

К **3-й группе** относятся 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.).

Кожные высыпания являются самыми частыми клиническими проявлениями лекарственной аллергии. Они появляются обычно на 7-8-й день после начала приема препарата, часто сопровождаются кожным зудом (иногда зуд является единственным проявлением аллергии) и исчезают спустя несколько дней после отмены препарата. К кожным аллергическим реакциям относятся наиболее часто наблюдаемые крапивница, ангионевротический отек, а также эритродермия, мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, экзема и др. Нередко в таких случаях применяется термин "медикаментозный дерматит". Зачастую кожные высыпания развиваются при применении сульфаниламидов (в том числе в комбинации с триметопримом), пенициллинов, эритромицина, барбитуратов, бензодиазепинов, йодидов, солей золота. Иногда при повторном назначении препарата-виновника участки дерматита возникают на одних и тех же местах (фиксированные дерматиты).

Аллергическая крапивница. Заболевание начинается внезапно с интенсивного зуда кожи различных участков тела, иногда всей поверхности тела с высыпанием волдырей (характерно быстрое их развитие и такое же быстрое исчезновение). Иногда крапивница сопровождается ангионевротическим отеком. Чаще всего она развивается при терапии пенициллином, реже - стрептомицином и другими антибиотиками, пиразолоновыми препаратами. У некоторых больных крапивница является лишь одним из симптомов при сывороточноподобной реакции, сочетаясь с лихорадкой, головными болями, артралгиями, поражением сердца и почек.

Отек Квинке (ангионевротический отек) - четко локализованный участок отека дермы и подкожной клетчатки, является одной из форм крапивницы. Чаще наблюдается в местах с рыхлой клетчаткой (губы, веки, мошонка) и на слизистых оболочках (язык, мягкое нёбо, миндалины). Особенно опасен отек Квинке в области гортани, который встречается примерно в 25% всех случаев. При распространении отека на гортань появляются охриплость голоса, "лающий" кашель, шумное, стридорозное дыхание, нарастает цианоз, может присоединяться бронхоспазм. При отсутствии своевременной помощи (вплоть до трахеотомии) больной может умереть от асфиксии. Одно из первых мест по способности вызвать развитие ангионевротического отека занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл и др.). В связи с этим противопоказано применение препаратов этой группы у больных с ангионевротическим отеком любой природы в анамнезе.

При местном лечении ранее существовавших поражений кожи или при профессиональном контакте (у работающих в фармацевтической промышленности и у медицинских работников) иногда развивается лекарственный контактный дерматит.

Аллергическая реакция при применении лечебных мазей и кремов, содержащих лекарственные средства, может быть вызвана не самим действующим веществом, а наполнителями, стабилизаторами, эмульгирующими и ароматическими веществами. Важно отметить, что кортикостероиды в составе мази не предотвращают контактной сенсибилизации к другим составным частям ее, хотя могут маскировать наличие контактного дерматита. Риск сенсибилизации повышен при комбинации в составе мази антибиотика с кортикостероидом.

Фенотиазины, сульфаниламиды, гризеофульвин могут вызывать фотоаллергические дерматиты на открытых для солнечного облучения участках кожи.

Аллергические васкулиты. В легких случаях проявляются кожными высыпаниями, чаще эритематозными, макулопапуллезными и в виде пурпуры, реже высыпания имеют характер уртикарных. При системных васкулитах появляются лихорадка, слабость, миалгии, припухлость и боли в суставах, одышка, головная боль. Иногда появляются симптомы поражения почек (гематурия, протеинурия) и кишечника (боли в животе, кровянистый стул). По сравнению с васкулитами нелекарственного происхождения чаще отмечается эозинофилия. Аллергический васкулит вызывают пенициллины, сульфаниламиды, тетрациклины, аллопуринол, димедрол, бутадион, индометацин, йодиды, изониазид, мепробамат, дифенин, фенотиазины, пропранолол, гипотиазид.

Аллергическая лихорадка может сопровождать сывороточную болезнь, васкулиты и т.п., а у 3-5% больных является единственным проявлением лекарственной аллергии. Повышение температуры отмечается обычно на 7-10-й день терапии. О лекарственном происхождении лихорадки следует подумать при сравнительно хорошем общем состоянии пациента, указаниях на лекарственную аллергию в анамнезе, наличии сыпи и эозинофилии, использовании препарата с аллергенными свойствами (чаще при применении пенициллинов, цефалоспоринов, реже - сульфаниламидов, барбитуратов, хинина).

При отсутствии у больных сыпи после отмены вызвавшего лихорадку препарата температура нормализуется менее чем за 48 часов, но у пациентов с кожными высыпаниями снижение температуры затягивается до нескольких дней или недель.

Гематологические осложнения составляют около 4% случаев лекарственной аллергии, проявляясь обычно цитопениями различной степени выраженности - от определяемых только при лабораторном исследовании до тяжелых форм в виде агранулоцитоза, апластической или гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры.

Эозинофилия редко является единственным проявлением лекарственной аллергии. При подозрении на лекарственное происхождение эозинофилии следует произвести пробную отмену предполагаемого препарата-виновника, наблюдая за динамикой числа эозинофилов.

Поражения почек наблюдаются более чем у 20% больных лекарственной аллергией, развиваясь чаще всего при применении антибиотиков, сульфаниламидов, пиразолоновых производных, фенотиазинов, препаратов золота. Аллергические повреждения почек проявляются обычно спустя две недели и сводятся к обнаружению патологического осадка в моче (микрогематурия, лейкоцитурия, альбуминурия).

Описаны случаи интерстициального аллергического нефрита (первые симптомы - лихорадка, кожные высыпания, эозинофилия) и тубулопатии с развитием острой почечной недостаточности. Аллергический генез поражения почек несомненен при сывороточной болезни и сывороточно-подобных реакциях, синдроме лекарственной красной волчанки и других васкулитах.

Поражения печени встречаются в 10% случаев лекарственной аллергии. По характеру поражения выделяют цитолитические (повышение трансаминаз), холестатические (повышение температуры, желтуха, кожный зуд) и смешанные.

При лекарственном холестазе наиболее вероятен аллергический генез, поскольку развитию желтухи предшествуют крапивница, артралгии, эозинофилия, появляющиеся через несколько дней после начала лечения. Чаще всего лекарственный холестаз отмечается при лечении аминазином, эритромицином, сульфаниламидами, нитрофуранами, антикоагулянтами.

Паренхиматозные повреждения печени лекарственного происхождения чаще являются токсическими, нежели аллергическими, вызываются туберкулостатиками (ПАСК, тубазид, рифампицин), антидепрессантами - ингибиторами МАО (ипразид, ниаламид).

Поражения органов дыхания. Одним из проявлений лекарственной аллергии является бронхоспазм, возникающий как при ингаляциях ферментных препаратов (трипсин), так и при профессиональном контакте с трипсином, панкреатином, питуитрином. Кроме того, бронхоспазм может быть одним из проявлений анафилактического шока. Развитие эозинофильных инфильтратов в легких могут вызывать аминосалициловая кислота, интал, хлорпропамид, пенициллин, сульфаниламиды, гипотиазид, метотрексат, нитрофураны. Возможно развитие нитрофуранового плеврита.

Поражения сердечно-сосудистой системы встречаются более чем у 30% больных лекарственной аллергией (аллергические миокардит, перикардит, коронариит как проявление васкулита). Поражение сердца при лекарственной аллергии диагностируют только у 5% больных.

Аллергический миокардит может развиваться при применении антибиотиков (в первую очередь пенициллинового ряда), сульфаниламидов, пиразолоновых производных (фенилбутазона, анальгина), витаминов группы В, новокаина, панкреатина. Диагностику аллергического миокардита облегчает одновременное наличие других проявлений аллергической реакции (дерматит, эозинофилия, отек Квинке, геморрагический васкулит и т.д.). Лекарственный аллергический миокардит протекает 3-4 недели и более, иногда сохраняется длительный субфебрилитет.

Лекарственный аллергический перикардит (описано его развитие на фоне терапии бутадионом, после введения сывороток и анатоксинов, а также при лекарственной волчанке) является редким осложнением. Течение обычно доброкачественное, с полным обратным развитием на фоне терапии глюкокортикостероидами. При повторном контакте с аллергизирующим средством может наблюдаться рецидивирование перикардита.

Поражения органов пищеварения отмечаются у 20% больных лекарственной аллергией в виде стоматита, гингивита, глоссита, гастрита, энтерита, колита (аллергические поражения пищеварительного тракта нередко бывают генерализованными).

Поражения суставного аппарата. Наиболее часто наблюдается аллергический артрит, который сопровождает сывороточную болезнь, реже - анафилактический шок, отек Квинке и другие состояния. Аллергические артриты возникают чаще при применении антибиотиков пенициллинового ряда, сульфаниламидов, пиразолоновых производных. Описаны отдельные случаи возникновения артрита при приеме изониазида, норфлоксацина, хинидина, левамизола. Обычно аллергический артрит сопровождается эритематозными высыпаниями или крапивницей, увеличением лимфоузлов. Симметрично поражаются коленные, голеностопные и лучезапястные суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп. Характерно быстрое обратное развитие процесса после отмены препарата, вызвавшего лекарственный артрит. Однако имеется наблюдение о длительном поражении суставов, исчезнувшем после достаточно продолжительного лечения глюкокортикостероидами.

При лекарственной аллергии в клинической практике выделяют синдромы красной волчанки, Лайелла, Стивенса - Джонсона.

Синдром красной волчанки могут вызывать гидралазин, новокаинамид, дифенин, аминазин, изониазид. В результате взаимодействия с указанными препаратами нуклеиновые кислоты приобретают иммуногенные свойства с последующим образованием антинуклеарных антител. Характерны слабость, лихорадка, артриты, полисерозиты (кожные проявления, лимфаденопатии, гепато - и спленомегалия менее постоянны, поражение почек нехарактерно). При лабораторных исследованиях отмечаются увеличение СОЭ, появление LE-клеток и антинуклеарных антител (частота их выявления зависит от продолжительности лечения препаратом, вызвавшим развитие указанного синдрома). Лекарственная красная волчанка проходит через 1-2 недели после прекращения приема препарата.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз). Чаще всего вызывают антибиотики, сульфаниламиды пролонгированного действия, пиразолоновые производные, барбитураты. Развивается остро, через несколько часов, а иногда через 2-3 недели с момента введения препарата. Появляются недомогание, озноб, головная боль, повышается температура. Вскоре возникают высыпания эритематозного характера, быстро преобразующиеся в дряблые пузыри неправильной формы со стерильным содержимым, местами сливающиеся между собой и охватывающие значительные участки эпидермиса. Симптом Никольского (отслойка эпидермиса при надавливании пальцем на кожу) резко положительный. Участки, лишенные эпидермиса, напоминают ожоги II степени. Через эрозивную поверхность теряется лимфа. Поражаются слизистые, конъюнктива гиперемирована. Быстро развиваются гиповолемия, сгущение крови, гипопротеинемия. Нарастает сердечно-сосудистая недостаточность, возможно появление симптомов менингоэнцефалита, гемипареза, тонических судорог. Иногда присоединяются поражения внутренних органов, хотя преобладают поражения кожи. При благоприятном течении на 6-10-е сутки уменьшаются гиперемия и отечность кожи, эпителизируются эрозии (остаются пигментированные пятна), снижается температура. Но возможно и острейшее течение с быстрым развитием тяжелой патологии почек, печени, легких, сердца, абсцессов мозга. Летальность достигает 30-50%.

Синдром Стивенса - Джонсона (злокачественная экссудативная эритема) вызывают пенициллин, тетрациклины, сульфаниламиды. Провоцирующим фактором является переохлаждение. Синдром Стивенса - Джонсона чаще развивается весной и осенью. Ведущим клиническим проявлением является поражение кожи (пузыри различной величины с напряженным покровом, характерным групповым расположением на кистях, стопах, в межпальцевых промежутках) и слизистых (стоматит, уретрит, вульвовагинит, ринит, конъюнктивит, возможно изъязвление роговой оболочки). Симптом Никольского отрицательный. Характерно поражение нервной системы. Могут развиваться поражения внутренних органов. По сравнению с синдромом Лайелла прогноз более благоприятный.

Анафилактический шок является тяжелым проявлением аллергической реакции немедленного типа. Он характеризуется быстро наступающим падением сосудистого тонуса (снижение АД, коллапс), повышением проницаемости сосудов с выходом жидкой части крови в ткани (при этом отмечается уменьшение ОЦК, сгущение крови), развитием бронхоспазма и спазма гладкой мускулатуры внутренних органов. Развивается через 3-30 минут после введения лекарственного препарата, при этом путь введения роли не играет. Анафилактический шок может возникнуть после приема препаратов внутрь, в виде ингаляций, внутрикожного (в том числе при проведении аллергологических проб), подкожного, внутримышечного и внутривенного введения. При парентеральном и, особенно, внутривенном введении аллергена анафилактический шок развивается чаще и в более ранние сроки (иногда "на кончике иглы" - молниеносное развитие анафилактического шока). После ректального, перорального, наружного применения препарата анафилактический шок развивается спустя 1-3 часа. Чем быстрее после контакта с аллергеном развивается анафилактический шок, тем тяжелее он протекает и чаще заканчивается летально. Наиболее часто "виновниками" развития анафилактического шока являются пенициллин (частота анафилактического шока составляет 1% с летальным исходом у 0,002% пациентов) и местные анестетики, реже - стрептомицин, тетрациклины, сульфаниламиды, пиразолоновые препараты, витамины группы В, ферменты.

В зависимости от выраженности клинических проявлений различают три степени тяжести анафилактического шока: легкую, среднетяжелую и тяжелую.

При легком течении иногда наблюдается продромальный период (5-10 минут при парентеральном введении, до 1 часа - при применении препарата внутрь): слабость, головокружение, головная боль, неприятные ощущения в области сердца (чувство "сдавления" грудной клетки), тяжесть в голове, шум в ушах, онемение языка, губ, чувство нехватки воздуха, страх смерти. Нередко появляется зуд кожи, уртикарная сыпь, иногда - гиперемия кожи с чувством жара. Может развиваться отек Квинке, а у ряда больных возникает бронхоспазм. Возможны появление схваткообразных болей в животе, рвота, непроизвольные дефекация и мочеиспускание. Больные теряют сознание. АД резко снижается (до 60/30 - 50/0 мм рт. ст.), пульс нитевидный, тахикардия до 120-150 в минуту, наблюдаются глухость тонов сердца, сухие свистящие хрипы над легкими.

При среднетяжелом течении отмечаются удушье, нередко тонические и клонические судороги, холодный липкий пот, бледность кожных покровов, цианоз губ, расширение зрачков. АД не определяется. Из-за активизации фибринолитической системы крови и выброса тучными клетками гепарина могут развиваться носовые, желудочно-кишечные и маточные кровотечения.

При тяжелом течении больной быстро теряет сознание (иногда наступает внезапная смерть), не успевая пожаловаться окружающим на изменения самочувствия. Отмечаются резкая бледность кожи, цианоз лица, губ, акроцианоз, влажность кожных покровов. Зрачки расширены, развиваются тонические и клонические судороги, свистящее дыхание с удлиненным выдохом. Тоны сердца не выслушиваются, АД не определяется, пульс не прощупывается. Несмотря на своевременное оказание медицинской помощи, больные часто погибают. Лечение анафилактического шока должно быть начато немедленно, поскольку исход определяется своевременной, энергичной, адекватной терапией, направленной на устранение асфиксии, нормализацию гемодинамики, ликвидацию спазма гладкомышечных органов, уменьшение сосудистой проницаемости, восстановление функций жизненно важных органов, профилактику послешоковых осложнений. Важно соблюдать определенную последовательность предпринимаемых мер (смотри ниже).

# Лечение

При лечении лекарственной аллергии прежде всего следует исключить контакт с лекарственным средством, вызвавшем ее развитие (при развитии аллергии на фоне применения нескольких препаратов иногда приходится отменять их все).

У больных с лекарственной аллергией нередко бывает пищевая аллергия, поэтому им необходима основная гипоаллергенная диета, в которой ограничиваются углеводы и исключаются все продукты крайних вкусовых ощущений (соленое, кислое, горькое, сладкое), а также копчености, специи и др. При наличии пищевой аллергии назначается элиминационная диета с обильным питьем воды и чая, но не сложных окрашенных напитков (возможна аллергия к красителям).

При нетяжелых аллергических реакциях бывает достаточно отмены препарата, после чего наблюдается быстрое обратное развитие патологических проявлений. Аллергия с клиническими проявлениями в виде крапивницы, ангионевротического отека купируется введением антигистаминных препаратов различных групп. Антигистамины первого поколения (димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил и др.) следует вводить с учетом их переносимости в прошлом и предпочтительнее парентерально (например, внутримышечно), чтобы быстрее получить и оценить эффект.

Если после этих мероприятий симптомы аллергии не исчезают, а даже имеют тенденцию к распространению, показано парентеральное введение глюкокортикостероидов.

Выбор антигистаминного препарата зависит от выраженности эффекта, продолжительности действия, а также от присущих ему нежелательных реакций. Идеальный антигистаминный препарат должен обладать высокой антигистаминной активностью при минимально выраженных побочных эффектах (седативных, холинолитических). Антигистаминные препараты II поколения в большей степени отвечают этим требованиям, их отличает большая селективность в отношении периферических рецепторов гистамина, отсутствие выраженного седативного эффекта. Такими препаратами являются лоратадин, цетиризин, эбастин.

Существенной отличительной чертой новейших антигистаминных препаратов фексофенадина и дизлоратадина является то, что они не "пролекарства", и для развития эффекта не требуется их предварительный метаболизм в печени. Последнее положение предопределяет не столько большую скорость развития противоаллергического эффекта, сколько делает данные препараты средством выбора при токсико-аллергических реакциях.

По степени тропности к гистаминовым рецепторам, а следовательно, и по эффективности препараты можно расположить следующим образом: дизлоратадин, цетиризин, фексофенадин.

Препараты 2-3-го поколения удобны. Принимаются однократно, дозировка может быть увеличена в 2 раза, побочные эффекты при этом не наблюдаются. Тахифилаксия по отношению к этим препаратам не отмечается.

лекарственная аллергия препарат клинический

При тяжелых поражениях кожи, отдельных органов, гематологических реакциях, васкулитах эффективны пероральные глюкокортикостероиды.

Основные мероприятия при анафилактическом шоке. Лечебная тактика определяется соответственно тяжести течения шока.

Прекратить введение лекарства, если больной начал отмечать изменения в общем самочувствии или появились признаки аллергии.

Обколоть место введения аллергена 0,2-0,3 мл 0,1% или 0,18% раствора адреналина и приложить пузырь со льдом или холодной водой.

Если препарат был введен в конечность, наложить жгут выше места введения (ослаблять через 15-20 минут на 2-3 минуты).

Уложить больного на твердую кушетку на спину, приподнять ноги, запрокинуть и повернуть в сторону голову, зафиксировать язык, удалить имеющиеся зубные протезы.

При необходимости произвести веносекцию, установить в вену катетер для введения адреналина и плазмозамещающих жидкостей.

Ввести внутримышечно, сублингвально, подкожно, в несколько точек по 0,2-0,5 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида или 0,18% раствора адреналина гидротартрата через каждые 10-15 минут до тех пор, пока не наступит терапевический эффект (общая доза до 2 мл, детям 0,01 мг/кг, или 0,015 мл/кг) или не последует развитие побочных явлений (обычно тахикардия). Внутривенно струйно - 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина в 10 мл 40% раствора глюкозы. При отсутствии эффекта адреналин (1 мл на 250 мл раствора 5% глюкозы) инфузируют внутривенно со скоростью от 1 мкг/мин до 4 мкг/мин (детям 0,1 - 1,5 мкг/кг/мин).

Вводят внутривенно водно-солевые растворы. На каждый литр жидкости вводят внутривенно или внутримышечно 2 мл лазикса или 20 мг фуросемида.

При отсутствии эффекта вводят внутривенно капельно 0,2-1 мл 0,2% норадреналина или 0,5-2 мл 1% раствора мезатона в 400 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора NaCl (скорость 2 мл/мин; детям 0,25 мл/мин).

Одновременно внутривенно (струйно, а затем капельно по 20-30 капель в минуту) вводят глюкокортикостероиды (разовая доза 60-90 мг преднизолона, суточная - до 160-480-1200 мг, 1-2 мг/кг) на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы.

При систолическом давлении выше 90 мм рт. ст. внутривенно или внутримышечно вводят 1-2 мг/кг (5-7 мл 1% раствора) димедрола или 1-2 мл 2% супрастина, 2-4 мл 0,1% тавегила.

При наличии осложнений со стороны внутренних органов (сердце, почки и др.) показана синдромная терапия, однако со строгим учетом аллергоанамнеза и возможности побочных реакций.

Основой терапии тяжелых проявлений аллергии (синдром Лайелла и др.) являются высокие дозы ГКС (100-200 мг преднизолона, суточная доза до 2000 мг). Инъекции делают не реже, чем через 4-6 часов. При неэффективности преднизолона используют другие ГКС в эквивалентных концентрациях. Обычно при этом наблюдаются сочетания аллергии и токсических поражений кожи, слизистых, внутренних органов (синдром Лайелла, злокачественная многоформная экссудативная эритема и др.). Поэтому больные должны находиться в палатах интенсивной терапии. Лечение дополнительно включает дезинтоксикацию (инфузионную терапию, плазмаферез, гемосорбцию), восстановление гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия, баланса электролитов.

Как правило, токсические поражения кожи и слизистых осложняются инфекциями, поэтому назначают антибиотики широкого спектра действия. Их выбор, особенно в случаях аллергии к ним, - сложная и ответственная задача. Ориентируются на анамнез, учитывают химическое строение и возможность перекрестных реакций.

В случае потери жидкости в связи с интенсивной экссудацией через поврежденную кожу и для дезинтоксикации необходимо вводить различные плазмозамещающие растворы (солевые, декстраны, альбумин, плазму, лактопротеин и др.). Следует, однако, учитывать возможность развития на эти растворы, особенно декстраны и белковые гидролизаты, псевдоаллергических, а иногда и аллергических реакций. Поэтому предпочтительнее вводить растворы солей и глюкозу в физиологическом соотношении 1: 2.

Если кожные поражения обширные, пациента лечат как ожогового больного, под каркасом, в стерильных условиях. Пораженные участки кожи и слизистых обрабатывают водными растворами метиленового синего, бриллиантового зеленого, аэрозолями антисептиков (фурацилина), маслом облепихи, шиповника и другими кератопластическими средствами. Слизистые обрабатывают раствором перекиси водорода, 10% буры в глицерине, каротолином и противоожоговыми эмульсиями. При стоматитах используют настой ромашки, водный раствор анилиновых красителей и др.

Лечение лекарственной аллергии порой представляет сложную задачу, поэтому ее проще избежать, нежели лечить.

# Профилактика

Сбор аллергологического анамнеза должен быть тщательным. При выявлении у больного лекарственной аллергии в амбулаторной истории болезни следует отметить, к каким лекарственным средствам ранее развивалась аллергия, каковы были ее проявления и применение каких препаратов недопустимо (с учетом возможных перекрестных реакций). Если в анамнезе есть указание на аллергическую реакцию на тот или иной препарат, то его следует заменить другим, не имеющим общих антигенных свойств, т.е. исключив возможность перекрестной аллергии.

Если лекарство жизненно необходимо для больного, аллерголог должен провести комплексное обследование, по возможности подтвердив или отвергнув аллергию к данному препарату. Однако в настоящее время не существует ни одного метода in vitro, позволяющего установить наличие или отсутствие аллергии к конкретному лекарственному препарату. Кожные диагностические пробы, подъязычная проба проводятся только аллергологом по строгим показаниям. Следует подчеркнуть, что постановка проб с медикаментом, который ранее вызвал развитие анафилактического шока у данного больного, категорически противопоказана.

Необходимо учитывать следующие положения при назначении препаратов:

Недопустима полипрагмазия.

У больных с аллергическими реакциями на лекарства в анамнезе следует избегать парентерального и особенно внутривенного введения лекарственных средств.

Осторожное применение пролонгированных препаратов типа бициллина.

Важно выяснить, страдает ли больной или его родственники каким-либо аллергическим заболеванием. Наличие у больного бронхиальной астмы, поллиноза, аллергического ринита, крапивницы и других аллергических заболеваний является противопоказанием для назначения препаратов с выраженными аллергенными свойствами, например пенициллина.

Если больной страдает каким-либо грибковым заболеванием кожи (эпидермофития, трихофития), не следует назначать ему пенициллин, так как у 7-8% больных при этом развиваются острые аллергические реакции при первом введении пенициллина.

Отказ от приема антибиотиков с профилактической целью.

Избегать назначения поликомпонентных препаратов.

Перекрестные реакции как причина лекарственной аллергии и меры их профилактики. Аллергические реакции обычно высокоспецифичны. Причины перекрестных реакций на лекарства различны. Прежде всего это наличие сходных химических детерминант в препарате, индуцировавшем аллергию, и в том, который используют как заменитель первого или по иному назначению. Лекарства, имеющие общий источник происхождения (биологический или химический), обычно также вызывают перекрестные аллергические реакции.

Тщательная оценка и подбор переносимого препарата - основа профилактики возможных осложнений лекарственной аллергии.

Перекрестные реакции возникают и при использовании таких сложных лекарственных форм, как таблетки, микстуры, аэрозоли, в состав которых может входить препарат, не переносимый больным.

Перекрестные реакции, иногда встречающиеся между препаратами, не имеющими общности химического строения, объясняют наличием общих аллергенных детерминант в метаболитах, образующихся в организме в процессе биотрансформации препаратов.

Лекарственные препараты с общими детерминантами

I. - лактамы.

Пенициллины: природные; полусинтетические - входят в состав препаратов амоклавин, сулациллин, амоксиклав, клавоцин, ампиокс, аугментин, уназин; дюрантные (бициллин).

Карбапенемы: меропенем (меронем).

Тиенамицины: имипенем (входит в состав тиенама)

Цефалоспорины.

Д-пеницилламин

ПРИМЕЧАНИЕ. Нет перекрестной чувствительности пенициллинов и цефалоспоринов с монобактамами (азтреонам).

II. БЕНЗОЛ-СУЛЬФАМИДНАЯ ГРУППА.

Сульфаниламиды: сульфатиазол (норсульфазол), салазосульфапиридин (сульфасалазин), сульфаэтидол (этазол), сульфацетамид (сульфацил натрий, альбуцид) и др.

Сульфаниламидные препараты комбинированные: сульфаметоксазол + триметоприм (бактрим, бисептол, ко-тримоксазол), сульфаметрол + триметоприм (лидаприм).

Сульфаниламиды также входят в состав препаратов: альгимаф (пластины с гелем, содержащим мафенида ацетат), блефамид (содержит сульфацил натрий), ингалипт (содержит стрептоцид, норсульфзол), левосин (содержит сульфадиметоксин), мафенида ацетат, сульфаргин (содержит сульфадиазин), сунорэф (содержит стрептоцид, сульфадимезин).

Сульпирид (догматил, эглонил).

Производные сульфонилмочевины.

Сахароснижающие: глибенкламид (манинил), гликвидон (глюренорм), гликлазид (диабетон, диамикрон), карбутамид (букарбан) и др.

Сульфакарбамид (уросульфан), торасемид (унат).

Диуретики, содержащие сульфамидную группу, связанную с кольцом бензола: индапамид (арифон, лескоприд, лорвас), клопамид (бринальдикс) и др. - входят в состав препаратов бринердин, вискалдикс, кристепин, ксипамид (аквафор), торасемид (унат).

Фуросемид - входит в состав комбинированных диуретиков лазилактон, фрусемен, фурезис композитум, хлорталидон (гифотон, оксодолин), а также в состав препаратов неокристепин, слоу-тразитензин, тенорик, теноретик и др.

Тиазидные диуретики.

Бутизид (сальтуцин) - входит в состав препарата альдактон-сальтуцин, гидрохлортиазид (апо-гидро, гипотиазид, дисалунил), в состав комбинированных диуретиков амилоретик, амитрид, апо-триазид, гемопресс, диазид, дигноретик, а также в состав следующиих комбинированных препаратов: релсидрекс Г, синепрес, трирезид, тринитон, энап Н, адельфан-эзидрекс, алсидрекс Г, гизаар, капозид, ко-ренитек, лазирос Г, метиклотиазид - входит в состав изобара.

Циклопентиазид (навидрекс, циклометиазид).

Соталол (соталекс).

Ингибиторы карбоангидразы.

Диакарб.

III. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ, ПРОИЗВОДНЫЕ АНИЛИНА.

А. ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРА-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ЭФИРНОГО ТИПА.

Анестезин - входит в состав препаратов: диафиллин, меновазин, павестезин, спедиан, фастин, альмагель А, ампровизоль, анестезол, белластезин, гепариновая мазь, гибитан.

Дикаин.

Новокаин - входит в состав препаратов: геморид, геронтикс, гериоптил, солутан, геровитал НЗ, сульфакамфокаин.

Тетракаин.

Б. ЗАМЕЩЕННЫЕ АНИЛИДЫ (АМИДЫ).

Лидокаин (ксилокаин, ксилестезин) - входит в состав ауробин, прокто-гливенол, лидокатон, фенилбутазон для инъекций, ридол.

Бупивакаин (анекаин, маркаин).

Мепивакаин (скандонест) - входит в состав эстрадурина.

Тримекаин - входит в состав препаратов диоксиколь, левосин.

ПРИМЕЧАНИЕ. Между производными парааминобензойной кислоты эфирного типа (новокаин и др.) и замещенными анилидами (лидокаин и др.) нет перекрестных аллергических реакций, то есть местные анестетики из группы замещенных анилидов могут применяться при непереносимости новокаина.

Местный анестетик цинхокаинхлорид, входящий в состав ультрапрокта, является амидом хинолинкарбоксильной кислоты; перекрестной чувствительности между производными анилина и цинхокаинхлоридом нет.

В состав ультракаина и септонеста входит местный анестетик артикаин, являющийся производным тиофенкарбоксильной кислоты, то есть не относящийся к производным анилина, в связи с чем допустимо его применение у больных с аллергией на парабены. Однако следует учитывать, что ультракаин выпускается в ампулах и во флаконах. Ультракаин Д-С форте, выпускаемый во флаконах, содержит в качестве консерванта метил-4-гидробензоат, имеющий гидроксильную группу в "параположении", в связи с чем недопустимо применение ультракаина Д-С форте во флаконах у больных с аллергией на парабены. Таким больным следует вводить только ультракаин, выпускаемый в ампулах, не содержащий указанного консерванта.

IV. ФЕНОТИАЗИНОВАЯ ГРУППА.

Нейролептики.

Антигистаминные препараты: прометазин (дипразин, пипольфен).

Азокрасители: метиленовый синий, толуидиновый синий.

Антидепрессанты (фторацизин).

Коронарорасширяющие препараты: нонахлазин.

Антиаритмические средства: этацизин, этмозин.

V. Йод.

Йод и неорганические йодиды (калия или натрия йодид, спиртовой раствор йода, раствор Люголя).

Йодосодержащие рентгеноконтрастные средства для внутрисосудистого введения.

Билископин минор, билиграфин форте, билигност, гексабрикс, йогексол, йодамид, йопромид (ультравист), липиодол ультрафлюид, телебрикс, тразограф, триомбраст, урографин.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства для перорального применения.

Средства для проведения бронхографии, сальпингографии, миелографии: пропилйодон (дионозил), йодолипол - входит в состав препаратов хромолимфотраст, этиотраст (миодил).

ПРИМЕЧАНИЕ. При реакциях в анамнезе на рентгеноконтрастные средства для внутрисосудистого введения применение других рентгеноконтрастных средств (для перорального применения, для бронхо-, сальпинго-, миелографии) не противопоказано, поскольку реакция, развивающаяся при внутрисосудистом введении йодированных рентгеноконтрастных препаратов, по своей природе является псевдоаллергической (анафилактоидной).

Предварительное назначение глюкокортикостероидов (30 мг преднизолона за 18 часов до планируемого обследования с повторным введением каждые 6 часов) и антигистаминных препаратов (внутримышечно, за 30-60 минут до введения рентгеноконтрастных средств) значительно уменьшает вероятность развития анафилактоидных реакций.

Наиболее безопасными являются такие рентгеноконтрастные средства, как омнипак, визипак, гипак, а для проведения магнотно-резонансного исследования - омнискан.

Средства, применяемые при заболеваниях щитовидной железы: антиструмин, дийодтирозин, микройод, тиреоидин, тиреокомб (содержит тироксин, трийодтиронин, калия йодид), тиреотом (содержит тироксин, трийодтиронин), L-тироксин (левотироксин, тироксин), трийодтиронин (лиотиронин).

Антисептические средства: йодоформ, йодинол, йодонат, йодовидон.

Йод входит также в состав следующих препаратов: альвогил (содержит йодоформ), амиодарон (кордарон, седакорон), дермозолон (мазь), идоксуридин (керецид, офтан-иду), инадрокс (прилагаемый растворитель содержит натрия йодид), комплан (препарат для парентерального питания), локакортен-виоформ, солутан, фарматовит, хиниофон, энтероседив.

VII. АМИНОГЛИКОЗИДЫ.

Амикацин (амикозит, селемицин).

Гентамицин (гарамицин) входит в состав препаратов: випсогал (мазь), целестодерм В (мазь), гаразон, дипрогент (мазь).

Неомицин - входит в состав мазей локакортен-Н, синалар); нетилмицин (нетромицин).

Стрептомицина сульфат.

Реакции повышенной чувствительности на аминогликозиды чаще развиваются при местном (в виде мазей и т.п.) их применении. В ряде стран препараты для местного применения, содержащие гентамицин, изъяты из употребления

**VIII. ТЕТРАЦИКЛИНЫ:** доксициклин (вибрамицин), метациклин (рондомицин), миноциклин (миноцин) - входит в состав мази оксикорт, тетрациклин (апо-Тетра), олететрин (тетраолеан, сигмамицин).

**IX. ЛЕВОМИЦЕТИН** - входит в состав гемоконсервантов, используемых в нашей стране при заготовке донорской крови (ЦОЛИПК 76, ЦОЛИПК 12).

X. АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА.

ПРИМЕЧАНИЕ. Тартразин - кислая краска, которая нередко используется в фармацевтической промышленности. Непереносимость к тартразину обнаруживается у 8-20% больных с аллергией на ацетилсалициловую кислоту. Возможные перекрестные реакции ацетилсалициловой кислоты с рядом нестероидных противовоспалительных препаратов являются псевдоаллергическими, в их основе - дисбаланс медиаторов аллергии, а не иммунологические механизмы, то есть у них нет общей антенной детерминанты с ацетилсалициловой кислотой, поэтому они осматриваются отдельно.

**XI. ВИТАМИН ГРУППЫ В.** Препараты, содержащие витамин В: вита-иодурол, гептавит, инадрокс, кокарбоксилаза, эскузан, эссенциале. Витамин В также входит в состав большинства поливитаминов.

Хотелось бы акцентировать внимание врачей на том, что больным с предрасположенностью к аллергическим реакциям и особенно с наличием аллергических реакций на лекарства необходимо максимально ограничить и по возможности исключить назначение любых химиотерапевтических средств, а использовать физиотерапевтические и другие методы лечения. Одной из важнейших мер профилактики является предотвращение возможных перекрестных реакций. Нередко этими реакциями обусловлены осложнения у больных с отягощенным аллергоанамнезом.

 A