

Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии

Это руководство посвящено сложной проблеме, с которой сталкиваются врачи в повседневной практике, – диагностике и лечению медикаментозной аллергии. Рутинные и валидированные тесты для определения так называемого виновного лекарственного средства еще не доступны, однако накоплен большой объем знаний в клинических центрах, в которых наблюдают огромное количество пациентов с неблагоприятными реакциями при применении различных групп препаратов, в частности β-лактамов, нейромускулярных блокаторов, ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков и опиатов. Значительный опыт необходим для выбора тактики лечения, проведения провокационных тестов и интерпретации результатов диагностических процедур. Для некоторых препаратов (например, не-β-лактамов антибиотиков, инсулина, красителя патентованного синего, плазмозаменителей) опубликованных данных недостаточно и/или обследовано мало пациентов. В каждом случае подход к оценке и лечению должен быть индивидуальным. В связи с указанными причинами лечение пациентов с медикаментозной аллергией лучше проводить в специализированных центрах с достаточным опытом, регулярным ведением пациентов с комплексной патологией и возможностью проводить кожные и другие провокационные тесты.

В этом документе представлен общий обзор исследований по медикаментозной аллергии и руководство по ее лечению в зависимости от того, какой группой препаратов вызвана аллергия. В ходе разработки этих руководящих принципов были проведены Интернет-консультации со всеми членами Британского общества аллергологов и клинических иммунологов (British Society for Allergy and Clinical Immunology, BSACI), замечания и предложения которых были внимательно рассмотрены Комитетом по стандартам медицинской помощи (Standards of Care Committee, SOCC). В случае недостаточности доказательств рекомендации основывались на консенсусе экспертов комитета. Конфликты интересов регистрировались BSACI. Ни один из них не поставил под угрозу разработку беспристрастного руководства.

Резюме

Градации рекомендаций представлена по Powell et al.:

- Побочные реакции при применении лекарственных средств (ПРЛС) составляют приблизительно 6,5% всех случаев госпитализации.
- До 15% больных вынуждены более длительно пребывать в стационаре в результате ПРЛС.
- ПРЛС снижают качество жизни, могут привести к задержке лечения, ненужным исследованиям или даже к смерти.
- Статистика ПРЛС, а также последующей смерти людей в результате ПРЛС может быть заниженной как у взрослых, так и у детей.
- Топическое, особенно накожное, применение ЛС, а также длительное или частое ПРЛС наиболее вероятно ведет к сенсибилизации.
- Атопия не является фактором риска для большинства медикаментозных аллергий, но может привести к более тяжелым реакциям.
- Кожные реакции являются наиболее частыми из всех форм ПРЛС.
- Некоторые инфекции, в частности вызванные вирусами герпеса, Эпштейн-Барр, цитомегаловирусом, а также ВИЧ, могут повысить вероятность лекарственных реакций, также как и повторное применение антибиотиков при таких заболеваниях, как муковисцидоз, связано с более частыми реакциями.
- Необходим подробный анамнез для установления точного диагноза лекарственной реакции, в том числе необходимо тщательно собирать информацию о лекарственной форме, дозе, изменениях с течением времени и клинической картине реакции. Такие сведения дадут информацию о вероятном иммунологическом механизме, непосредственных следствиях и лечении (уровень рекомендации А).
- При расследовании реакций на общую анестезию особенно важно изучить анестезиологические карты, медицинские записи, листы назначений и сестринские карты (уровень рекомендаций С).

- Накожный прик-тест (НПТ) и внутрикожная проба могут подтвердить IgE-опосредованную сенсибилизацию, а патч-тест и реакция на внутрикожную пробу через определенное время свидетельствуют о реакции замедленного типа или Т-клеточной реакции гиперчувствительности на конкретный препарат. Тем не менее все результаты кожных проб всегда должны толковаться с учетом соответствующих клинических условий (уровень рекомендаций В).

- Если реакция не является IgE-опосредованной, отрицательный результат пробы не исключает роль лекарственного средства в качестве ее причины и следует проводить дальнейшее расследование (уровень рекомендаций С).

- Кожные пробы могут быть ложноотрицательными, даже если реакция IgE-опосредованная, из-за ограничений в доступности соответствующих реагентов для проведения теста.

- Кожные тесты особенно трудно интерпретировать, когда виновный препарат является прямым стимулятором высвобождения гистамина, как в случае с опиатами и некоторыми средствами для нервно-мышечной блокады (миорелаксанты), либо если препарат был испытан в концентрации, оказывающей местное раздражение кожи.

- Кожные тесты не должны использоваться для выявления медикаментозной аллергии при отсутствии анамнеза, свидетельствующего о возможности IgE-опосредованной медикаментозной аллергии (уровень рекомендаций С).

- Кожные пробы для выявления гиперчувствительности немедленного типа не показаны при гиперчувствительности III типа (сывороточная болезнь) или Т-клеточной реакции, в частности при тяжелых кожных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, синдром Лайелла), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS-синдром) (уровень рекомендаций В).

- Кожные пробы для диагностики гиперчувствительности замедленного типа при помощи патч-теста могут быть информативными при Т-клеточных реакциях, таких как DRESS-синдром и ССД/ТЭН (уровень рекомендаций С).

- Забор образцов сыворотки крови для определения триптазы должен проводиться сразу при подозрении на анафилаксию, через 2 и 24 ч или позже (исходный образец) после появления анафилаксии (уровень рекомендаций С).

- Провокационный тест с препаратом следует проводить только в случае, если другие методы поиска исчерпаны, а диагноз остается под сомнением. Первичной целью провокационных проб должно быть исключение лекарственной сенсибилизации/непереносимости, но этот метод также может быть использован для

подтверждения диагноза или демонстрации толерантности к другим препаратам (уровень рекомендаций В).

- Не рекомендуется проводить провокационные пробы, если реакция привела к опасным для жизни последствиям. Медикаментозная провокация должна проводиться сотрудниками с соответствующим опытом и при наличии надлежащих средств и условий для осуществления реанимации (уровень рекомендаций С).

- Если нет других альтернатив, можно провести десенсибилизацию для прохождения одного курса терапии прежде всего антибиотиками, ацетилсалициловой кислотой, таксанами и химиотерапевтическими средствами на основе платины (уровень рекомендаций В).

- Предупреждение возможных реакций в будущем является важной частью лечения пациента. Пациенту должна быть предоставлена письменная информация о препаратах, применения которых следует избегать, указать их в документации больного и известить его семейного врача (уровень рекомендаций В).

- Аллергикам может быть полезно ношение браслетов с гравировкой, особенно в случаях, когда существует риск внутривенного введения препаратов по неотложным показаниям, в частности мышечных релаксантов, опиатов или

пенициллина, или при приобретении в аптеке безрецептурных лекарственных средств, например НПВП (уровень рекомендаций В).

- Специалисты системы здравоохранения должны сообщать о ПРЛС органам фармаконадзора.

Определение

Эксперты ВОЗ дают следующее определение ПРЛС: «выраженная вредная для организма или нежелательная реакция, возникшая в результате вмешательства и связанная с использованием лекарственных или диагностических средств, которая свидетельствует о возможности возникновения опасности при назначении препарата в будущем и требует применения профилактических мер или специального лечения, или отмены препарата». Классификация и расследование ПРЛС является сложной задачей, поскольку механизмы, лежащие в основе возникновения ПРЛС при применении большинства препаратов, не изучены. Для практического удобства ПРЛС можно разделить на реакции, которые могут возникать у любого пациента (тип А), и реакции, возникающие только у восприимчивых лиц (тип В). В этом документе термин «медикаментозная аллергия» был применен к ПРЛС с установленным иммунологическим механизмом возникновения. Тем не менее этот механизм при первичном обследовании больного врачом не всегда может быть установлен на основании истории болезни, следовательно, разделение на аллергические и неаллергические реакции требует соответствующего изучения. Следует отметить, что ПРЛС отличаются от побочных явлений при применении лекарственных средств (ПЯЛС), которые включают реакции, вызванные непреднамеренным ошибочным назначением или употреблением

Таблица 1. Классификация медикаментозной аллергии/реакций гиперчувствительности по иммунологическим механизмам (по Джеллу и Кумбсу, Пихлеру, Посадасу и Пихлеру, 2007)

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Методы исследования
I	IgE-опосредованный, реакция немедленного типа	Крапивница*, ангиоотек*, анафилаксия*, бронхоспазм*	Прик-тест Внутрикожная проба Определение специфического IgE Провокационная проба с препаратом
II	IgG/M-опосредованные цитотоксические реакции	Анемия, цитопения, тромбоцитопения	Развернутый анализ крови/проба Кумбса
III	IgG/M-опосредованные иммунореактивные реакции	Васкулит, лимфаденопатия, лихорадка, артропатия, сыпь, сывороточная болезнь	Определение компонентов системы комплемента C3, C4, АНА, АНЦА, ПП, МЭ, гистологическое исследование, РОГК
IVa	Th1-клетки активируют моноциты и макрофаги посредством выработки ИФН-γ и ФНОα	Контактный дерматит, буллезная экзантема	Патч-тесты
IVb	Th2-клетки вызывают эозинофильное воспаление посредством выработки ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13, эотаксина	Макулопапулезная и буллезная сыпь и т.д.	Патч-тесты
IVc	CD4+/CD8+ цитотоксические Т-клетки поражают цель посредством выработки перфорина, гранзима В, экспрессии Fas-лиганда	Контактный дерматит, макулопапулезная, пустулезная и буллезная экзантема и т.д.	Патч-тесты
IVd	Т-клетки привлекают и активируют нейтрофилы посредством выработки CXCL-8 (ИЛ-8), GM-CSF	Пустулезные ксантоматомы	Патч-тесты

*Также могут быть неиммунологически-опосредованной.
АЯА – антиядерные антитела, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПП – печеночные пробы, МЭ – определение концентрации мочевины и электролитов, РОГК – рентгенография органов грудной клетки, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, ФНОα – фактор некроза опухоли α, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

препаратов. Истинные реакции гиперчувствительности являются иммуноопосредованными, их классификация по Джеллу и Кумбсу представлена в таблице 1. Совсем недавно классификация реакций гиперчувствительности замедленного типа (IV тип) была пересмотрена и дополнена включением лекарственноиндуцированной экзантемы. Данная классификация – это попытка соотнести клинику с основным механизмом возникновения реакции в зависимости от Т-клеточного подтипа. Медикаментозная аллергия возникает после предварительного воздействия (сенсibilизация) того же или перекрестно-реагирующего аллергена в дозе, переносимой большинством людей, хотя пациенты не всегда сообщают о предыдущем контакте с препаратом. Симптомы обычно возникают при последующих курсах лечения и обусловлены различными механизмами, многие из которых еще предстоит определить.

Справочная информация и эпидемиология

ПРЛС составляет приблизительно 6,5% всех случаев госпитализации, до 15% больных вынуждены пребывать в стационаре дольше по причине ПРЛС. В период с 1998 по 2005 год частота серьезных ПРЛС увеличилась в 2,6 раза. ПРЛС не только влияют на качество жизни, но и могут привести к задержке лечения, ненужным исследованиям или даже к смерти. Таким образом, их бремя для бюджета здравоохранения оказывается значительным. Несмотря на это, точная статистика о ПРЛС остается недостаточной, поскольку существует гипо- и гипердиагностика и отсутствуют достоверные данные о смерти людей в результате ПРЛС. В Великобритании создана система отчетности о ПРЛС, но статистические данные этих отчетов представляют интерес только в качественном разрезе, а не для оценки их частоты. Иллюстрацией тому служит недавнее исследование (с использованием базы данных статистики госпитализаций), в котором установлена частота случаев госпитализации по причине ПРЛС в 8,3 на 10 тыс. госпитализаций, что значительно ниже,

чем указанные 6,5%. В исследовании, проведенном в Великобритании, установлено, что 0,32% серьезных ПРЛС привели к смертельному исходу. Результаты норвежского исследования показали, что 18% всей госпитальной летальности за 2-летний период можно было бы отнести на счет одного или более препаратов, что составляет 9,5 смертей на тысячу госпитализированных больных. В другом исследовании выявлено, что из 164 случаев анафилактики 39% вызваны приемом лекарственных средств.

Большинство реакций при приеме лекарственных средств предсказуемы. Они возникают либо в результате токсического эффекта (передозировка или снижение выведения), побочных действий (низкий порог для нежелательных фармакологических эффектов), либо из-за взаимодействия препаратов. Остальные относятся к идиосинкратическим, являются менее распространенными, непредсказуемыми и меньше связаны с фармакодинамикой препарата. Около 1/3 всех ПРЛС, возникающих у госпитализированных пациентов, по механизму или по клинике имитируют аллергические реакции.

Факторы риска (табл. 2 и 3)

Наиболее важным фактором риска является наличие в анамнезе реакции на это же или сходное соединение. Парентеральное и топическое применение чаще всего приводит к сенситизации (сенсibilизации). Прием высокой разовой дозы реже обуславливает сенситизацию, чем длительный или частый. При применении рентгеноконтрастных веществ у женщин на 35% выше частота нежелательных кожных реакций и вдвое выше – анафилактических. Лица средних лет больше склонны к возникновению реакций, чем младенцы и пожилые люди. Предрасположенность к атопии не приводит к увеличению вероятности реакции, но может способствовать возникновению более тяжелых аллергических реакций. Белки, высокомолекулярные пептиды (>1кДа) и препараты, которые могут связываться с сывороточными белками (гаптенизация), чаще вызывают

IgE-опосредованные реакции. Генетический полиморфизм по HLA может обуславливать склонность к лекарственной гиперчувствительности. Вирусные инфекции, например ВИЧ, герпес и мононуклеоз, ассоциируются с повышением вероятности лекарственных реакций. Такие состояния, как муковисцидоз, связаны с повышенным риском реакций на антибиотики в связи с повторным применением данных препаратов у этих больных. Ацетилсалициловая кислота и НПВП могут обострить хроническую крапивницу, а ингибиторы АПФ – усугубить ангиоотек у предрасположенных лиц.

Клинические формы медикаментозной аллергии

В таблице 4 представлены клинические формы иммунологических и неиммунологических ПРЛС. 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/НПВП;
- ингибиторы АПФ;
- плазмозаменители (желатин, декстран);
- инсулин;
- гепарин;
- опиаты;
- вакцины;
- рентгеноконтрастные средства;
- хлорексидин;
- повидон йод;
- кортикостероиды.

Медикаментозные аллергические реакции могут сопровождаться проявлениями со стороны одного или нескольких органов, но чаще всего поражается кожа.

Ангионевротический отек и острые системные реакции

В большинстве случаев пенициллин, мышечные релаксанты, инсулин и другие гормоны вызывают IgE-опосредованные реакции, в то время как опиаты, ингибиторы АПФ, НПВП, рентгеноконтрастные вещества и плазмозаменители обуславливают ангиоотек и анафилаксию, механизм развития которых не является IgE-опосредованным, хотя в некоторых случаях отмечается дегрануляция тучных клеток. Парентеральное введение чаще всего вызывает тяжелую реакцию, в том числе анафилаксию. О пенициллине как причине смертельных ПРЛС сообщают в 75% случаев смерти от ЛС. Однако в исследовании по изучению причин лекарственно-индуцированной анафилаксии в Великобритании было показано, что только 12 из 67 фатальных реакций вызваны антибиотиками: 6 из 12 обусловлены введением первой дозы цефалоспоринов, у четверых из этих больных ранее возникали реакции на применение пенициллинов.

Кожные реакции

Около 30% ПРЛС манифестируют кожными проявлениями, которые встречаются у 2-3% госпитализированных больных. Существует множество видов кожной сыпи, дифференциальная диагностика которой для врача, не являющегося дерматологом, представляет сложную задачу. В связи с этим рациональный подход основан на понимании основных иммунологических механизмов, лежащих в ее основе. Например, при острой крапивнице могут возникать эритематозные волдыри и другие явления, проходящие в течение 2-12 ч. Крапивница, в основе которой лежат IgE-опосредованные механизмы, возникает быстро, если в прошлом больной принимал виновный препарат, но не ранее 7-14 дней после начала первого курса лечения. Крапивница, обусловленная не-IgE-опосредованными механизмами, которая возникает при применении, например, ацетилсалициловой кислоты, НПВП, опиатов, ванкомицина или фторхинолонов,

может развиваться после первого приема препарата.

Клинически Т-клеточные реакции IV типа могут протекать одинаково. Чаще всего они возникают в результате применения антибиотиков, противосудорожных, противотуберкулезных препаратов, ингибиторов АПФ и НПВП. Так называемая токсическая эритема может напоминать уртикарные волдыри, но в ее основе лежит Т-клеточная гиперчувствительность замедленного типа. Кроме того, ее длительность составляет несколько дней, а не часов, а проявления возникают через 2-4 дня после начала применения препаратов. Макулопапулезная сыпь, обусловленная Т-клеточными механизмами, характеризуется симметричностью и склонностью к слиянию, но не распространяется на ладони и подошвы. Эти поражения могут возникнуть у пациентов с хроническими вирусными инфекциями и регрессировать спонтанно даже при постоянном применении виновных препаратов.

Раньше мультиформная эритема рассматривалась в качестве составляющей целого спектра более серьезных поражений слизистых оболочек (ССД) и кожных покровов, протекающих с образованием пузырьков, которые, распространяясь на большую площадь, приводят к развитию токсического эпидермального некролиза. Однако в настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой в зависимости от особенностей поражения и степени отслоения эпидермиса при мультиформной эритеме это клинически разные состояния. Мультиформная эритема начинается с циркулярной сыпи на ограниченной площади и распространяется с конечностей на лицо и туловище, захватывая ладони и подошвы. Первоначально поражения вызывают ощущение жжения или боли, но не зуд. Поражения отличаются от крапивницы и токсической эритемы тем, что при мультиформной эритеме они темно-красные в центре. Буллезная форма мультиформной эритемы характеризуется ограниченностью повреждений, пузыри поражают менее 10% поверхности тела. При ССД возникает распространенная эритема или пурпура либо ограниченные атипичные плоские высыпания и пузыри на площади менее 10% поверхности тела. При перекрестном ССД/ТЭН поражения подобны таковым при ССД, но развиваются они на площади 10-30% поверхности тела. ТЭН может проявляться такой же сыпью, как и при перекрестном синдроме, но отслоение эпидермиса >30%; другой вариант ТЭН характеризуется отсутствием «пятен» при отслоении эпидермиса, затрагивающем >10% поверхности тела. Более тяжелые синдромы могут представлять угрозу для жизни, поэтому следует немедленно прекратить прием препарата. Кожный некролиз обусловлен массивным апоптозом клеток эпидермиса, который очень трудно остановить. При подозрении на это состояние, пока проявления не стали необратимыми, следует поместить больного в блок, где работает опытный, специально обученный персонал, как правило, в отделение интенсивной терапии, при отсутствии такового – в ожоговое отделение.

Кроме того, к Т-клеточному типу гиперчувствительности относят стойкую лекарственную эритему и острый генерализованный экзантематозный пустулез. При фиксированной лекарственной эритеме красные или коричневатые циркулярные поражения развиваются на одном и том же (фиксированном) участке после каждого контакта с виновным препаратом. Иногда они могут быть очень обширными и даже пузырчатыми, что приводит к ошибочному диагнозу ССД/ТЭН. При этом системные проявления, как правило, отсутствуют и прогноз более благоприятный. Наиболее частыми виновниками являются фенолфталеин-содержащие слабительные,

Продолжение на стр. 52.

Таблица 2. Факторы риска развития ПРЛС	
Факторы, связанные с особенностями пациента	
Возраст	У лиц средних лет чаще, чем у детей и пожилых пациентов
Пол	У женщин чаще, чем у мужчин
Генетические характеристики	Атопия может способствовать предрасположенности к более серьезной реакции Генетический полиморфизм
Сопутствующие заболевания	ВИЧ, инфицирование вирусом герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, муковисцидоз (из-за частого использования антибиотиков)
Иммунный статус	Реакция на применение лекарственных средств в анамнезе или положительный кожный тест на препараты
Факторы, связанные с особенностями лекарственных средств	
Химические характеристики лекарственных средств	β-лактамы соединения, миорелаксанты, рентгеноконтрастные вещества, НПВП являются наиболее частой причиной Высокомолекулярные соединения или являющиеся гаптенем лекарственные средства более иммуногенны
Путь поступления в организм	При топическом применении, чаще чем при парентеральном/пероральном
Дозы	Частое или длительное применение

Таблица 3. Препараты, метаболизм которых нарушается при генетических болезнях	
Генетическое заболевание	Препараты, которых следует избегать
Злокачественная гиперпирексия	Средства для ингаляционной анестезии, суксаметоний
Дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы	Дапсон (и другие сульфоны), нитрофурантоин, метиленовый синий, примахин, фторхинолоны, сульфаниламиды С осторожностью: ацетилсалициловая кислота, хлорохин, менадион, хинидин, хинин
Порфирия	Амфетамины, анаболические стероиды, антидепрессанты, некоторые антигистаминные ЛС, барбитураты, отдельные бензодиазепины, цефалоспорины, некоторые оральные контрацептивы, диуретики, производные спорыньи, соли золота, заместительная гормонотерапия, прогестагены, сульфаниламиды, препараты сульфонилмочевины
Дефицит псевдохолинэстеразы	Суксаметоний
Медленные ацетиляторы	Прокаинамид, гидралазин, сульфасалазин
Дефицит ТРМТ (тиопури-5-метилтрансферазы)	Азатиоприн (костномозговая токсичность)

R. Mirakian, P. W. Ewan, S. R. Durham et al.

Руководство Британского общества аллергологов и клинических иммунологов по медикаментозной аллергии

Продолжение. Начало на стр. 50.

НПВП, антибиотики и сульфаниламиды. Пока не ясно, почему лекарственно-специфические Т-клетки памяти поселяются в пораженных участках кожи. При остром генерализованном экзантематозном пустулезе возникает распространенная сыпь, представленная тонкостенными пустулами на эритематозном основании. Из лекарственно-специфических Т-клеток

высвобождается большое количество ИЛ-8, который вызывает образование стерильных пустул, содержащих нейтрофилы.

К проявлениям реакций II типа относятся пузырьчатка и пемфигоид – аутоиммунные заболевания, характеризующиеся возникновением пузырей. При этом специфические аутоантитела поражают различные компоненты межклеточных

образований эпидермиса (пузырчатка) или дермо-эпидермальной базальной мембраны (пемфигоид).

Пурпура/петехиальная сыпь может свидетельствовать о васкулите (гиперчувствительность III типа по Джеллу и Кумбсу), что требует проведения углубленного обследования, включая определение количества тромбоцитов, функции почек, уровня С3/С4, АЯА и изучение кожных биоптатов (табл. 1).

В некоторых случаях кожные реакции возникают в результате применения препаратов, которые впоследствии могут хорошо переноситься. Например, высокая частота возникновения сыпи описана у больных мононуклеозом, которые принимают амоксициллин/ампициллин, также кожные реакции встречаются чаще у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих

ко-тримоксазол. Это свидетельствует о том, что для некоторых медикаментозных реакций наличие системной вирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса (вирус Эпштейна-Барр) или ВИЧ, может выступать в качестве триггера. Не известно, являются ли триггером ПРЛС продукты питания и физические нагрузки.

Респираторные реакции

Участие дыхательных путей в лекарственно-индуцированной анафилаксии может проявляться в виде отека гортани, приводящего к обструкции верхних дыхательных путей, или бронхов либо обоих отделов респираторного тракта. Ингибиторы АПФ обуславливают возникновение ангионевротического отека, вероятно, в результате снижения инактивации брадикинина. Треть всех приобретенных ангиоотеков, с которыми пациентов госпитализируют в больницы скорой помощи, вызвана применением ингибиторов АПФ. Астма и ринит у восприимчивых лиц может быть результатом приема ацетилсалициловой кислоты/НПВП, которые обуславливают ингибирование циклооксигеназы-1. Кашель чаще всего является следствием лечения ингибиторами АПФ и более характерен для женщин.

Легочная эозинофилия характеризуется лихорадкой, сыпью, эозинофилией периферической крови и легочными инфильтратами, обнаруживаемыми на рентгенограмме грудной клетки как переходные тени. Ее причиной может быть целый ряд препаратов, таких как НПВП, пенициллин, миноциклин, нитрофурантоин и сульфасалазин. Организующая пневмония, альвеолит, пневмонит и легочный фиброз также могут быть вызваны приемом препаратов (табл. 4). Интерстициальные заболевания легких с вовлечением плевры должны насторожить врача в отношении применения лекарственных средств как возможной причины.

Другие реакции

Гепатит может быть вызван многими лекарственными препаратами, например противотуберкулезными, фенотиазинами, карбамазепином или индометацином. Иммуноопосредованный гепатоцеллюлярный некроз был описан при применении метилдопы, галотана, аллопуринола, изониазида и солей золота.

Интерстициальные нефропатии возникают в результате применения β-лактамов, ингибиторов протонной помпы, сульфаниламидов и НПВП.

Гемолитическая анемия может быть вызвана приемом пенициллина и метилдопы, тромбоцитопения – при применении гепарина, хинина, сульфаниламидов, тиазидов и солей золота, нейтропения – в результате лечения пенициллином, противосудорожными препаратами, тиюрацилами и солями золота.

Синдром медикаментозной гиперчувствительности, DRESS-синдром, может быть следствием терапии противосудорожными препаратами, обуславливающими опасные для жизни реакции с симптомами лихорадки, лимфаденопатии, гепатита, нефрита, ангиоотека и эозинофилии. DRESS-синдром также может быть вызван дапсоном, миноциклином, сульфасалазином, стронция ранелатом и аллопуринолом. Не так давно установлено, что осложнением этого синдрома является реактивация вируса герпеса (HHV6, HHV7), вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса. Подтверждением вирусной реактивации является положительный результат полимеразной цепной реакции на конкретные вирусы.

Продолжение в следующем номере.

Опубликовано в Clin Exp Allergy. 2009 Jan; 39 (1): 43-61

Перевод с англ. **Олега Мазуренко**

Таблица 4. Клинические формы иммунологических и неиммунологических ПРЛС

Системные реакции	
Анафилаксия	Антибиотики, нервно-мышечные блокаторы, препараты для наркоза, рентгенконтрастные вещества, рекомбинантные белки (например, омализумаб), препараты витаминов группы В для внутривенного применения (например, тиамин), экстракты аллергенов
Сывороточная болезнь	Антибиотики, аллопуринол, тиазиды, пиразолоны, вакцины, фенитоин
Люпоидные реакции	Прокаинамид, гидралазин, изониазид, миноциклин, хлорпромазин, инфликсимаб, этанерцепт, β-лактамы, пропранолол, стрептокиназа, сульфаниламиды, НПВП
Склеродермоидные реакции	Блеомицин
Микроскопический полиангиит	Амфетамины
DRESS-синдром, называемый также синдромом медикаментозной гиперчувствительности (drug hypersensitivity syndrome, DHS)	Противосудорожные препараты (в частности, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), аллопуринол, сульфаниламиды, дапсон, миноциклин, соли золота, стронция ранелат
ТЭН	Противомикробные препараты: сульфаниламиды, неврипин Противосудорожные препараты, НПВП, аллопуринол, кортикостероиды, моксифлоксацин
ССД	Противомикробные препараты: сульфаниламиды, неврипин Противосудорожные агенты, аллопуринол, кортикостероиды, карбамазепин, модафинил, НПВП (особенно пироксикам) с наивысшим риском в начале курса терапии, ламотригин, фенитоин, миноциклин
Органоспецифические реакции	
Кожные	
Крапивница/ангиоотек	Антибиотики, рекомбинантные белки (например, омализумаб), ингибиторы АПФ, противосудорожные препараты, НПВП, нервно-мышечные блокаторы, салицилаты, статины, наркотические анальгетики, противогрибковые азолы
Листовидная пузырьчатка (pemphigus foliaceus)	Пеницилламин
Пурпура	НПВП, сульфаниламиды, аллопуринол, карбамазепин, варфарин, кортикостероиды, миноциклин, фенобарбитал
Макулопапулезная сыпь	Ампициллин, другие антибиотики и препараты
Контактный дерматит	Топические антибиотики, топические антигистаминные средства, кортикостероиды, вспомогательные вещества (например, парабены)
Фотодерматит	Гризеофульвин, сульфаниламиды, тетрациклин, амиодарон, изотретиноин, фуросемид, все антипсихотические препараты, барбитураты, ингибиторы АПФ, нифедипин, пироксикам
Острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)	Антибиотики (например, β-лактамы, макролиды, цефалоспорины, тетрациклин), противогрибковые (например, гризеофульвин, нистатин, итраконазол), ацетилсалициловая кислота, парацетамол, аллопуринол, блокаторы кальциевых каналов
Фиксированная лекарственная эритема (fixed drug eruption, FDE)	Противомикробные препараты (например, сульфаниламиды и тетрациклиновые антибиотики), НПВП (например, ибупрофен), парацетамол, ацетилсалициловая кислота, седативные препараты (например, барбитураты, бензодиазепины), фенолфталеин, дапсон, гиосцина бутилбромид, цитокины, химиотерапевтические средства, противосудорожные препараты, психотропные вещества, амиды местных анестетиков
Мультиформная эритема	Карбамазепин, фенитоин, абакавир
Нефрогенный системный фиброз	Гадолиний-содержащие рентгенконтрастные вещества
Легочные	
Астма	Ацетилсалициловая кислота/НПВП, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, опиаты
Кашель	Ингибиторы АПФ
Интерстициальный пневмонит	Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, препараты золота, пеницилламин, нитрофурантоин, НПВП, амиодарон, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, фенитоин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
Легочная эозинофилия	НПВП, пенициллин, миноциклин, нитрофурантоин, метотрексат, сульфасалазин, амиодарон, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, фенитоин, блеомицин, сульфаниламиды, йодсодержащие рентгенконтрастные вещества
Организирующая пневмония	Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, амиодарон, β-блокаторы, карбамазепин
Печеночные	
Холестатический гепатит	Фенотиазины, карбамазепин, эритромицин, противотуберкулезные препараты
Гепатоцеллюлярный гепатит	Метилдопа, галотан, изониазид, препараты золота, аллопуринол
Почечные	
Интерстициальный нефрит	Метициллин, НПВП, сульфаниламиды, ингибиторы протонной помпы
Мембранозный нефрит	Препараты золота, пеницилламин, ингибиторы АПФ, НПВП, циклоспорин, гентамицин
Гематологические	
Гемолитическая анемия	Пенициллин, цефалоспорины, мепенамовая кислота, метилдопа
Тромбоцитопения	Гепарин, хинин, сульфаниламиды, цефалоспорины, тиазиды, соли золота
Нейтропения	Пенициллин, цефалоспорины, противосудорожные препараты, тиюрацилы, соли золота
Кардиологические	
Клапанный порок	Эрготамин, агонисты допамина (каберголин, перголид)
Костно-мышечные/неврологические	
Полимиозит	Тиюрацилы
Миастения	Пеницилламин
Асептический менингит	НПВП, противомикробные препараты, вакцины