

зовании MedWatch извещающий не должен доказывать наличие связи между ЛС и побочной реакцией. После того как сообщение передано, информация становится частью большой базы данных. Небольшую по объёму форму (1 страница), получаемую прямо от FDA или в больничных аптеках, можно переслать по почте, факсом или электронной почтой. Способы сообщения о побочных реакциях на ЛС по системе MedWatch представлены в табл. 17-1.

Именно в результате внедрения этой системы сообщений было обнаружено, что применение терфенадина в сочетании с эритромицином или кетоконазолом может вызвать желудочковую аритмию [13].

Большинство случаев побочных реакций на ЛС имеют неаллергическую природу. Аллергические реакции на ЛС составляют лишь 6–10% из всех наблюдаемых побочных реакций. Для большинства ЛС риск сенсибилизации составляет от 1 до 3%.

Аллергию на одно или более ЛС выявляют примерно у 5% взрослых. Однако предполагают у себя наличие лекарственной аллергии или ошибочно отнесены к числу сенсибилизированных к ЛС до 15% пациентов; часто только эта причина служит причиной необоснованного отказа в назначении показанных им медикаментов. Необходимость обязательного доказательства наличия или отсутствия аллергии обоснована лишь в тех случаях, когда отсутствует альтернативное ЛС.

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Логично сначала определить место лекарственной аллергии среди других побочных реакций на ЛС. Определение природы побочной реакции принципиально важно при решении вопроса о дальнейшем использовании данного препарата: так, вызванный ЛС побочный эффект, связанный с абсолютной или относительной передозировкой, можно устранить простым уменьшением дозы; с другой стороны, аллергическая природа реакции на ЛС означает, что это ЛС в дальнейшем уже не может быть использовано [14].

Побочные реакции на ЛС разделяют на две группы:

прогнозируемые побочные реакции, которые: а) часто дозозависимы, б) связаны с известными фармакологическими свойствами ЛС, в) проявляются у других больных, г) составляют до 80% и более побочных эффектов при использовании этих ЛС;

непрогнозируемые побочные реакции, которые: а) обычно не зависят от дозы, б) обычно не связаны с известными фармакологическими свойствами препара-

Таблица 17-1. Виды сообщений о побочных реакциях по MedWatch

Почтой (предоплаченная почтовая форма 3500 MedWatch)

По телефону:

1-800-FDA-1088 — для сообщения о случае, для получения формы 3500 или копии

Desk Guide to Adverse Event and Product Problem Reporting

1-800-FDA-0178 — для сообщений по факсу

1-800-FDA-7737 — для сообщений электронной почтой

1-800-FDA-7967 — для форм Системы информирования о побочном действии вакцин (VAERS) — о вакцинах

та, в) часто связаны с иммунологической реактивностью больных или с генетическими особенностями больных, подверженных таким реакциям.

В классификацию не входят реакции, относящиеся к событиям, совпадающим по времени с введением ЛС или с самой процедурой введения препарата, но не связанные с ЛС как таковым. Такие реакции часто ошибочно расценивают как побочное действие ЛС, в связи с чем больные необоснованно избегают употребления этих средств. В частности, после парентерального введения ЛС могут наблюдаться *психофизиологические реакции* в виде истерического невроза, гипервентиляции, вегетативно-сосудистых расстройств (обмороков). Некоторые из этих реакций представляют собой проявление скрытых психических заболеваний [15]. Приём плацебо может вызывать развитие состояния, напоминающего анафилактический шок [16]. Другую группу субъективных и объективных признаков называют *совпадающими реакциями*. Они появляются в результате лечения болезни и могут быть ошибочно приписаны ЛС (например, появление вызванной вирусом экзантемы или даже крапивницы на фоне лечения антибиотиком). В табл. 17-2 представлена классификация побочных реакций на ЛС с последующими краткими комментариями.

Передозировка: токсичность

Токсические эффекты ЛС напрямую связаны с его общей или местной концентрацией. Обычно такие эффекты предсказуемы, исходят из результатов исследований на животных, при превышении пороговой концентрации могут развиться у любого пациента. Каждому ЛС присущи свои токсические эффекты. К передозировке может привести случайный или умышленный (попытка суицида) приём избыточной дозы ЛС либо кумуляция вещества в организме, вызванная нарушением нормального метаболизма или выведения ЛС. Так, токсичность морфина повышается при заболевании печени (неспособность к детоксикации ЛС) или микседеме (сниженная интенсивность обменных процессов). Токсичность хлорамфеникола для грудных детей связана с незрелостью глюкуронил-конъюгирующей системы, что приводит к накоплению больших концентраций препара-

Таблица 17-2. Классификация побочных реакций на лекарственные средства

Прогнозируемые побочные реакции

Передозировка: токсичность

Собственно побочные эффекты:

немедленного характера

замедленного характера

Вторичные или не прямые эффекты:

связанные со свойствами ЛС

связанные с характером болезни

Взаимодействие ЛС

Непрогнозируемые побочные реакции, появляющиеся у чувствительных больных

Непереносимость

Идиосинкразические реакции

Аллергические реакции

Псевдоаллергические реакции

рата (или его метаболитов). Кумуляция с последующим токсическим эффектом развивается и при почечной недостаточности (например, для аминогликозидов и других средств, выводимых преимущественно с мочой).

Побочные эффекты

Наиболее часто врач встречается с этой группой неблагоприятных реакций на ЛС. Реакции обычно проявляются при использовании терапевтических доз препарата. ЛС нередко обладает несколькими фармакологическими свойствами одновременно, в то время как поводом для его назначения служит лишь один из эффектов терапевтического воздействия. Другие фармакологические эффекты в этом случае расценивают как побочные. Так, антигистаминные препараты первого поколения вызывают седативный эффект, связанный с побочным воздействием на ЦНС; антихолинергические свойства блокаторов гистаминовых рецепторов вызывают сухость во рту, нарушения зрения, задержку мочи.

К побочным эффектам отсроченного характера относят тератогенность и канцерогенность. Тератогенным свойством обладает метотрексат, назначаемый в некоторых случаях при лечении наиболее тяжёлых гормональнозависимых форм БрА, в связи с этим применение препарата противопоказано во время беременности. Применение иммунодепрессантов может повысить риск развития новообразований [17].

Непрямые эффекты

Вторичные эффекты — не прямые, не обязательны неизбежные последствия первичного фармакологического действия ЛС. Их часто ошибочно интерпретируют как проявления другого заболевания, а не результат применения ЛС. Пример такого побочного действия — развитие псевдомембранозного колита, когда на фоне антибактериальной терапии (прежде всего при использовании ампициллина, клиндамицина и цефалоспоринов) в ЖКТ уменьшается число конкурирующих микробов, приводящее к размножению *Clostridium difficile* [18].

Антимикробные средства могут вызывать развитие и других реакций, напоминающих проявления гиперчувствительности. Проявления феномена Яриша—Герцгеймера — лихорадка, озноб, головная боль, кожные высыпания, отёк, лимфаденопатия, обострение ранее существовавших кожных заболеваний — развиваются вследствие действия микробных эндотоксинов и других метаболитов, высвобождающихся при гибели микроорганизмов под действием ЛС [19]. Эту реакцию наблюдают при лечении пенициллином сифилиса и лептоспироза, а также при терапии некоторых паразитарных и грибковых инфекций. При продолжении лечения проявления феномена исчезают, что подтверждает его неаллергическую природу. Часто развиваются кожные высыпания у больных с инфекционным мононуклеозом при назначении ампициллина, а также при использовании ко-тримоксазола у больных ВИЧ-инфекцией.

Взаимодействие лекарственных средств

Взаимодействие ЛС может приводить к изменению эффекта одного ЛС другим ЛС, введённым раньше или одновременно с ним. Такие реакции встречаются относительно редко [20]. Кроме того, не все взаимодействия ЛС приводят к не-

благоприятным реакциям, а некоторые из них могут быть с пользой применены в клинике. Однако в связи с тем, что число одновременно принимаемых больными препаратов растёт, вероятность нежелательного лекарственного взаимодействия повышается. Наиболее часто такие реакции отмечены среди пациентов, принимающих от 4 до 8 препаратов одновременно, поэтому группу высокого риска в этом отношении представляют лица пожилого возраста, нередко получающие одновременно большое число медикаментов. Опасность лекарственного взаимодействия возрастает в тех случаях, когда больного лечат несколько врачей. В каждом случае врач должен определить, какие медикаменты принимает больной, так как в их числе могут быть и не прописанные ему средства.

Достаточно много препаратов, используемых для лечения АллР и БрА, активно взаимодействуют с другими ЛС. Антигистаминные препараты второго поколения — терфенадин и астемизол — метаболизируют при участии оксидаз цитохрома Р-450. В связи с этим противопоказано использование этих ЛС в сочетании с препаратами, ингибирующими данную ферментную систему — имидазольными противогрибковыми препаратами (кетоконазолом, итраконазолом) или макролидными антибиотиками (эритромицином, кларитромицином). Возросшие в результате взаимодействия ЛС концентрации исходных антигистаминных препаратов приводят к удлинению интервала QT, вызывая развитие потенциально угрожающих жизни желудочковых аритмий [13]. В то же время применение кетоконазола больными, получающими лоратадин, также повышает его концентрацию в плазме, но не удлиняет интервал QT и не повышает риск возникновения аритмий [21].

Детальный обзор других нежелательных лекарственных взаимодействий можно найти в специальном издании [22].

Непереносимость

При непереносимости характерный фармакологический эффект ЛС выражен в значительно большей степени и часто развивается при приёме даже очень малой дозы медикамента. Появление шума в ушах при приёме больших доз салицилатов и хинина отмечает большинство больных, но некоторые пациенты жалуются на него после приёма даже одной средней или низкой дозы. Такой нежелательный эффект может быть генетически детерминированным, наблюдается он и у лиц, находящихся на крайних точках фармакологической кривой “доза—эффект”.

Если непереносимость обычно означает количественно возросший фармакологический эффект, то *идиосинкразические и аллергические реакции* — качественно изменённые и необъяснимые с точки зрения фармакологических позиций эффекты при использовании ЛС в обычных терапевтических дозах.

Идиосинкразические реакции

Идиосинкразия — качественно ненормальный и непредсказуемый ответ на ЛС, отличающийся от его обычного фармакологического действия. Несмотря на то, что идиосинкразия по клиническим проявлениям может напоминать проявления гиперчувствительности, она не имеет ничего общего с аллергическими реакциями.

Наиболее известный пример идиосинкразической реакции — гемолитическая анемия, развивающаяся при использовании оксидантов или их метаболитов у аборигенов Африки и Средиземноморья и у 10–13% мужчин афро-американско-

го происхождения (сцепленный с полом доминантный признак). Примерно 25% афро-американок относятся к носителям детерминанты, из них только у 20% выраженность признака имеет клиническое значение. Более выраженная форма характерна для представителей белой расы — выходцев из Средиземноморья. В эритроцитах таких больных наблюдается недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ключевого фермента метаболизма глюкозы [23]. Хотя исходные наблюдения этого феномена касались больных, получавших примаксин, известно более 50 ЛС, индуцирующих гемолиз у дефицитных по ферменту лиц, среди них клинически наиболее значимы три класса препаратов: сульфаниламиды, нитрофураны и водорастворимые препараты витамина К. При подозрении на недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы диагноз уточняют по результатам простых тестов с использованием оценки окисления гемоглобина, восстановления красителя или флуоресценции.

Исследованием генетических дефектов, приводящих к побочным реакциям на ЛС, занимается раздел клинической фармакологии — *фармакогенетика* [24].

Аллергические реакции

Аллергические реакции на ЛС встречаются у незначительного числа получающих конкретное ЛС больных; их развитие непредсказуемо (в том числе по типу и выраженности проявлений) и не связано с фармакологическими эффектами препарата. В отличие от идиосинкразии лекарственная аллергия вызвана реакцией иммунной системы. Термин *лекарственная аллергия*, или *гиперчувствительность*, применяют только по отношению к реакциям, в основе которых лежат иммунологические механизмы развития.

Аллергический механизм подтверждает выявление аллергенспецифических АТ и/или сенсibilизированных лимфоцитов. Диагноз лекарственной аллергии основывается на анамнезе и клинических проявлениях, в редких случаях под строгим контролем прибегают к введению подозреваемого вещества. Аллергическую реакцию на ЛС при наличии клинических и лабораторных данных можно заподозрить и при отсутствии прямых иммунологических доказательств (табл. 17-3). При этом следует помнить, что ни один из этих критериев в отдельности не относится к абсолютно надёжным [25].

Немедленные реакции (острая крапивница и/или ангионевротический отёк, анафилактический шок) проявляются в течение первых нескольких минут после приёма препарата. Ускоренные реакции в виде ангионевротического отёка, крапивницы, других кожных проявлений и лихорадки развиваются через 1 ч–3 дня. Замедленные реакции (разнообразные и сопровождающиеся лихорадкой высыпания на коже, которые могут напоминать проявления сыпчаточной болезни; реже встречающиеся гематологические расстройства; реакции с нарушением функции печени, лёгких, почек; васкулиты и волчаночноподобный синдром) проявляются через 3 дня и более от начала применения ЛС.

Для подтверждения аллергической природы реакции на ЛС желательно проводить специальные иммунологические исследования. Однако, за редким исключением, безопасные тесты *in vivo* и простые быстрые ориентировочные тесты *in vitro* для точной диагностики лекарственной аллергии отсутствуют. Наиболее достоверным подтверждением диагноза является провокационный тест с осто-

Таблица 17-3. Клинические критерии аллергических реакций на лекарственные средства

Аллергические реакции появляются лишь у некоторых больных, получающих ЛС, и не могут быть предсказаны из результатов исследований на животных.

Клинические проявления реакции не имеют ничего общего с известными фармакологическими свойствами препарата.

При отсутствии предшествующего контакта с ЛС симптомы аллергии проявляются не раньше второй недели лечения. При повторном контакте с ЛС (даже через несколько лет после первичного сенсibilизирующего воздействия) реакция на приём препарата может развиваться очень быстро. Чаще всего, если ЛС хорошо переносится в течение нескольких месяцев и более, вероятность сенсibilизации к нему мала. Это обстоятельство должно учитываться при определении подозреваемого препарата среди многих принимаемых ЛС.

Аллергическая реакция на ЛС обычно проявляется в виде известных аллергических заболеваний — анафилаксии, крапивницы, БрА или сыпчаточной болезни. Кроме того, гиперчувствительность к ЛС может вызвать кожные высыпания, лихорадку, лёгочные инфильтраты с эозинофилией, симптомы гепатита, острого интерстициального нефрита, волчаночного синдрома.

Аллергическую реакцию можно воспроизвести введением малых доз подозреваемого ЛС или других средств, имеющих сходные или перекрёстно реагирующие химические структуры.

Эозинофилия (не всегда).

Иногда можно выявить аллергенспецифические АТ или Т-лимфоциты, специфически реагирующие с ЛС или его метаболитами.

Побочные реакции на ЛС обычно имеют системный характер и исчезают в течение нескольких дней после его отмены.

рожным введением подозреваемого ЛС, но в большинстве случаев такой риск не оправдан.

Псевдоаллергические реакции

Клинические проявления *псевдоаллергии* напоминают аллергические реакции (чаще всего IgE-опосредованные). Характерным отличительным признаком таких реакций является возможность их появления у больных, не имевших ранее контакта с данным ЛС.

В основе большинства псевдоаллергических реакций лежит гистамин-высвобождающая активность ЛС, опосредованная IgE-независимыми механизмами [26]. Некоторые средства (например, препараты опиоидов, ванкомицин, полимиксин В, тубокурарина хлорид) обладают прямым гистамин-высвобождающим действием на тКл, механизм действия других средств (например, йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ — РКВ) связан с активацией системы комплемента и образованием анафилатоксинов С3а и С5а, что в конечном итоге приводит к развитию крапивницы, ангионевротического отёка и/или анафилактоидного шока.

Общие замечания

Представленную классификацию побочных реакций на ЛС следует рассматривать как рабочую. Нередко ту или иную реакцию невозможно отнести к одной

из рассмотренных рубрик. Необходимо, однако, преодолеть распространённую практику отнесения любой реакции на ЛС к аллергическим.

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Лекарственные средства как иммуногены

Аллергенные свойства ЛС в значительной мере зависят от их химического строения. По мере увеличения молекулярной массы и сложности молекулы способность индуцировать иммунный ответ возрастает. Высокомолекулярные ЛС (гетерологичные сыворотки, химопапин, стрептокиназа, аспарагиназа, инсулин) относятся к полноценным Аг и способны вызывать развитие иммунного ответа, в том числе — реакций гиперчувствительности. У веществ с мол. массой <4 кД иммуногенность низка или отсутствует вовсе [27].

Большинство ЛС — простые органические вещества с низкой мол. массой (<1 кД). Чтобы такое низкомолекулярное вещество (гаптен) приобрело свойства иммуногена, препарат (или его метаболиты) должен связаться с макромолекулярным носителем, часто при помощи ковалентных связей. В этом случае простое химическое вещество в присутствии высокомолекулярного носителя становится иммуногенным и индуцирует развитие иммунного ответа, определяя его специфичность.

Активно связываются с белками антибиотики β-лактамового ряда, но большинство ЛС неспособно формировать стабильные иммуногенные комплексы. В качестве гаптенов большинства ЛС выступают их реактогенные метаболиты — продукты метаболизма исходного вещества, приобретающие иммуногенность после соединения с молекулой носителя. Эти обстоятельства, а также необходимость процессинга Аг могут объяснить относительно низкую распространённость лекарственной аллергии, а также отрицательные результаты кожных проб и других иммунологических тестов с неизменёнными ЛС, что на практике в большинстве случаев не позволяет прогнозировать или идентифицировать аллергическую природу реакции на ЛС.

В качестве модели лекарственной гаптенизации наиболее изучена аллергия на пенициллин [28]. Установлена главная гаптенная детерминанта сульфаниламидов — N⁴-сульфонамидоил [29]. К сожалению, для большинства ЛС соответствующие гаптены до настоящего времени не установлены.

Чтобы вызвать реакцию гиперчувствительности, Аг должен быть поливалентным (иметь множество мест связывания), что позволяет связываться с молекулами IgE- и IgG-АТ или рецепторами лимфоцитов. Для инициации иммунного ответа и формирования гиперчувствительности необходимо, чтобы в результате взаимодействия свободной молекулы ЛС или его метаболита (гаптена) с макромолекулярным носителем образовался поливалентный конъюгат гаптен—носитель. Избыток одновалентных остатков (свободного ЛС или метаболитов) может подавлять иммунный ответ из-за конкуренции с поливалентными конъюгатами за те же рецепторы, поэтому соотношение концентраций свободного и связанного с носителем вещества определяет вероятность развития, силу и скорость проявления аллергических реакций на ЛС. На вероятность проявления таких реак-

ций влияет также и дегаптенизация — удаление гаптенов с молекул носителя под действием ферментов плазмы [30].

Некоторые низкомолекулярные ЛС (аминогликозиды, четвертичные аммонийные миорелаксанты) имеют достаточное расстояние между детерминантами, чтобы действовать в качестве двухвалентных Аг и без конъюгации с молекулой-носителем [31].

Иммунный ответ на лекарственные средства

ЛС индуцируют развитие иммунного ответа довольно часто, но клинические проявления реакции гиперчувствительности отмечены лишь у немногих больных. Например, появление специфических АТ выявлено у большинства больных, принимавших пенициллин и инсулин, но в большинстве случаев это не вызывает развития аллергических реакций или снижения эффективности указанных средств.

Механизмы иммунопатологии, вызванной лекарственными средствами

ЛС могут вызывать все типы иммунологических реакций в соответствии с классификацией Джелла и Кумбса [32]. Реакция на каждый препарат возможна по нескольким механизмам, но доминирует, как правило, какой-либо один из них. Сведения об иммунопатологических изменениях при лекарственной аллергии в соответствии с классификацией Джелла и Кумбса представлены в табл. 17-4.

Пенициллин способен вызывать большинство из этих реакций. Среди примеров реакций типа I после введения пенициллина — анафилаксия и крапивница. Реакции типа II могут проявляться в виде гемолитической анемии, возникающей при лечении пенициллином в высоких дозах. К III типу относится сывороточная болезнь, в связи с широким использованием пенициллина становящаяся одной из наиболее часто встречаемых реакций. Наконец, АллКД, развивающийся после местного применения пенициллина, представляет реакцию IV типа.

Таблица 17-4. Иммунопатологические реакции на лекарственные средства

Тип реакции	Иммунный механизм	Клинические проявления
I	Немедленные генерализованные реакции, опосредованные тКл IgE-зависимый (анафилактический) IgE-независимый (псевдоаллергия)	Анафилаксия, крапивница, ангионевротический отёк, БрА, ринит
II	Цитотоксические реакции, опосредованные АТ (IgG и IgM); как правило, с участием комплемента	Иммунные цитопении
III	Реакции, обусловленные иммунными комплексами	Сывороточная болезнь, васкулит
IV	Реакции, обусловленные Т-лимфоцитами; лимфокины	АллКД; экзантемы; воспалительные поражения некоторых органов

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Установлено несколько факторов, способных повлиять на вероятность развития сенсibilизации и формирование клинически выраженных реакций на ЛС (табл. 17-5) [33, 34].

Факторы, связанные с природой лекарственного препарата и его применением

Природа лекарственного средства

Макромолекулярные ЛС (гетерологичные сыворотки, инсулин) — полноценные Аг и могут вызывать сенсibilизацию в нативном виде. Как уже отмечалось выше, мол. масса большинства ЛС меньше 1000, в связи с чем иммуногенность этих препаратов определяет способность данного ЛС (а чаще — его метаболита) формировать конъюгаты с белками-носителями. До 80% аллергических и псевдоаллергических реакций приходится на β -лактамы антибиотиков, ацетилсалициловую кислоту и НПВС.

Лекарственное воздействие

Наиболее высоким сенсibilизирующим воздействием обладают кожные аппликации ЛС [34]. Именно по этой причине в настоящее время практически не

применяют местные формы пенициллина, сульфаниламидов и антигистаминных препаратов. Некоторые формы препаратов для внутримышечного применения обладают адъювантными свойствами и могут повышать риск сенсibilизации (например, частота реакций на бициллины выше, чем на другие пенициллины). Считается, что наименьшую опасность в плане сенсibilизации больных представляет внутривенное введение.

Различия в характере аллергических реакций после перорального и парентерального введения у сенсibilизированных больных связаны, по-видимому, со скоростью поступления Аг. Так, после перорального приёма анафилактические реакции развиваются реже. В отношении других типов аллергических реакций эти различия носят менее чёткий характер.

На развитие иммунного ответа к ЛС оказывают влияние доза препарата и продолжительность лечения. Так, определяющими факторами для проявления волчаночноподобного синдрома служат доза гидралазина и длительный срок приёма. Гемолитическая анемия при лекарственной аллергии на пенициллин проявляется при использовании высоких доз препарата.

Данные относительно влияния частоты введения ЛС на вероятность сенсibilизации весьма немногочисленны [34]. Полагают, что развитию аллергии способствуют частые прерывистые курсы лечения, причём удлинение интервала между ними снижает вероятность аллергической реакции.

Таблица 17-5. Факторы риска лекарственной аллергии

Факторы, связанные с природой ЛС и его применением

Природа ЛС

Иммунологическая активность

Неиммунологическая активность

Лекарственное воздействие

Путь введения

Доза, длительность и частота лечебного воздействия

Факторы, связанные с организмом больного

Возраст и пол

Генетические факторы

Склонность к аллергии

Скорость ацетилирования

Тип HLA

Случаи лекарственной аллергии в семье

Предшествующие реакции на ЛС

Сохранение иммунного ответа на ЛС

Перекрёстная сенсibilизация

Синдром множественной лекарственной аллергии

Сопутствующие заболевания

БрА

Муковисцидоз

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр

ВИЧ-инфекция

Сопутствующая медикаментозная терапия

β -адреноблокаторы

Факторы, связанные с организмом больного

Возраст и пол

Дети подвержены сенсibilизации к ЛС в меньшей степени, чем взрослые, но и у них возможны тяжёлые аллергические реакции на ЛС. Следует учитывать, что сыпь, появляющаяся при применении антибиотиков у детей с вирусной инфекцией (корь, краснуха и др.), часто ошибочно рассматривают как проявление аллергической реакции.

Генетические факторы

Аллергические реакции возникают лишь у небольшой части больных, принимавших данное ЛС. Вероятность проявления реакции определяют многие, в том числе генетические, факторы.

Риск сенсibilизации к ЛС у больных с АллР, БрА или АтпДт в анамнезе (*атопическая конституция*) в сравнении с остальной частью популяции не повышен [34]. В то же время у этих больных повышен риск псевдоаллергических реакций, особенно на содержащие йод РКВ [35].

На вероятность развития сенсibilизации оказывает влияние скорость метаболизма препарата. Больные с генетически детерминированным медленным процессом ацетилирования в большей степени предрасположены к формированию волчаночноподобного синдрома, вызываемого применением гидралазина и прокаинамида [36, 37]. У таких лиц более выражены и побочные реакции на сульфаниамиды [38].

Риск развития лекарственной аллергии связывают и с наличием *специфических генов HLA*. Чувствительность к лекарственно-обусловленной нефропатии у больных ревматоидным артритом, получавших соли золота или пеницилламин,

связана с фенотипами HLA-DRw3+ и HLA-B8+ [39]. Со специфическими генами HLA ассоциирован индуцируемый гидралазином волчаночноподобный синдром, а также вызванный приёмом левамизола агранулоцитоз и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) при аллергии на сульфаниламиды [40].

Сообщается о *семейных случаях лекарственной аллергии* [41]. У 25,6% подростков, чьи родители страдали аллергическими реакциями на антибиотики, антибактериальная терапия вызывала аллергическую симптоматику, тогда как в контрольной группе (у родителей лекарственной аллергии не было) этот показатель составил 1,7%.

Предыдущие реакции на лекарственные препараты

Более важный фактор риска — наличие аллергической реакции на ЛС в анамнезе. Вместе с тем выраженность сенсибилизации к ЛС со временем может изменяться. Так, после аллергической реакции на пенициллин время полураспада IgE-АТ к пенициллину составляет от 55 дней до неопределённого периода времени [34]. Принято считать, что подтверждённая лекарственная аллергия сохраняется на протяжении всей жизни, что служит противопоказанием для приёма вызвавших сенсибилизацию ЛС.

Серьёзную клиническую проблему представляют *перекрёстные аллергические реакции* между ЛС, имеющими общие антигенные детерминанты. Вопрос о вероятной перекрёстной реактивности среди представителей группы сульфаниламидов (антибактериальные препараты, сахаропонижающие производные сульфонилмочевины, некоторые диуретики) до конца не решён. Больные с наличием лекарственной гиперчувствительности в прошлом, по-видимому, больше предрасположены к развитию лекарственной аллергии на другие препараты. Так, у больных с аллергией на пенициллин риск формирования повышенной чувствительности к другим антибактериальным препаратам (не относящимся к β -лактамам) в 10 раз выше, причём развивающиеся в последующем реакции не ограничивались проявлениями гиперчувствительности немедленного типа [42, 43]. В частности, на сульфаниламиды реагировали 57% больных с аллергией на пенициллин. Процент аллергических реакций был значительно выше ожидаемого во всех группах антибиотиков, за исключением аминогликозидов, включая и эритромицин. У детей с множественной гиперчувствительностью к антибиотикам в анамнезе кожные пробы с пенициллином положительны в 26% случаев [44]. Эти наблюдения позволяют предположить, что такие больные склонны к образованию конъюгатов ЛС как гаптенов с белками во время инфекции [45]. Лечение этих пациентов сопряжено с рядом серьёзных проблем, связанных с подбором ЛС.

Сопутствующие заболевания

Хотя больные БРА не относятся к категории повышенного риска развития лекарственного АНШ, неблагоприятный исход последнего встречается у них чаще [33, 34]. Частота аллергических реакций на ЛС повышена у детей с муковисцидозом, в том числе при проведении десенсибилизации [46].

При инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна—Барр, а также у больных лимфолейкозом введение ампициллина часто приводит к появлению пятнисто-папулёзной сыпи [47].

Повышенная частота побочных реакций на ЛС, в том числе аллергического характера, характерна для больных с иммунодефицитами. Этому может способствовать дефицит супрессорных Т-лимфоцитов, регулирующих синтез IgE-АТ.

Отмечена повышенная частота аллергических реакций на ЛС среди ВИЧ-инфицированных [48, 49]. В сравнительном ретроспективном исследовании показано, что при лечении пневмоцистной пневмонии (инфекции, вызванной *Pneumocystis carinii*) побочные реакции на ко-тримоксазол возникали у 65% больных СПИДом и только у 12% больных пневмоцистной пневмонией на фоне другого (скрытого) иммунодефицита. Возможно, это отклонение обусловлено особенностями ВИЧ-инфекции [50]. Использование ко-тримоксазола вызывало появление высыпаний, лихорадку, гематологические расстройства и даже более выраженные реакции — синдром Стивенса—Джонсона, анафилактические реакции и синдром Лайелла. У этих пациентов отмечена также повышенная частота побочных реакций (часть из которых может иметь аллергический характер) при применении пентамидина, амоксициллина+клавулановой кислоты, клиндамицина и проведении противотуберкулёзной терапии (изониазид, рифампицин). Предполагают, что прогрессирование ВИЧ-инфекции повышает риск возникновения реакций гиперчувствительности [48].

Сопутствующая медикаментозная терапия

Некоторые медикаменты могут повышать риск и тяжесть реакций на ЛС. Так, у больных, получающих β -адреноблокаторы (в том числе в виде глазных капель тимолола) отмечено более тяжёлое течение АНШ, резистентного к проводимой терапии [51]. (см. также главу 20)

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Клинические критерии, позволяющие заподозрить наличие аллергии на ЛС, обобщены в табл. 17-3.

В табл. 17-6 представлена клиническая классификация аллергических реакций на ЛС с подразделением на мультисистемные (генерализованные) поражения и преимущественно органоспецифические реакции. Подробные перечни ЛС, вызывающих развитие аллергических реакций, даны в специальных обзорах [52, 53].

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ (МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ) ПОРАЖЕНИЯ

Острые системные реакции относятся к неотложным состояниям, связанным с неблагоприятным воздействием ЛС

Немедленные генерализованные реакции

Многие острые системные реакции развиваются без участия IgE-АТ, в связи с чем их определяют как *немедленные генерализованные реакции* [54], тогда как *анафилаксия* — реакция, имеющая IgE-опосредованный механизм. Вызванные ЛС *анафилактоидные реакции* относят к псевдоаллергическим, клинически они не отличимы от анафилаксии, но протекают без участия IgE-АТ. И те и другие реак-