

# PRO АЛЛЕРГО ДИАГНОСТИКА

№8 Июль 2019

## В ЭТОМ НОМЕРЕ:



Группы местных  
анестетиков ... Стр. 2



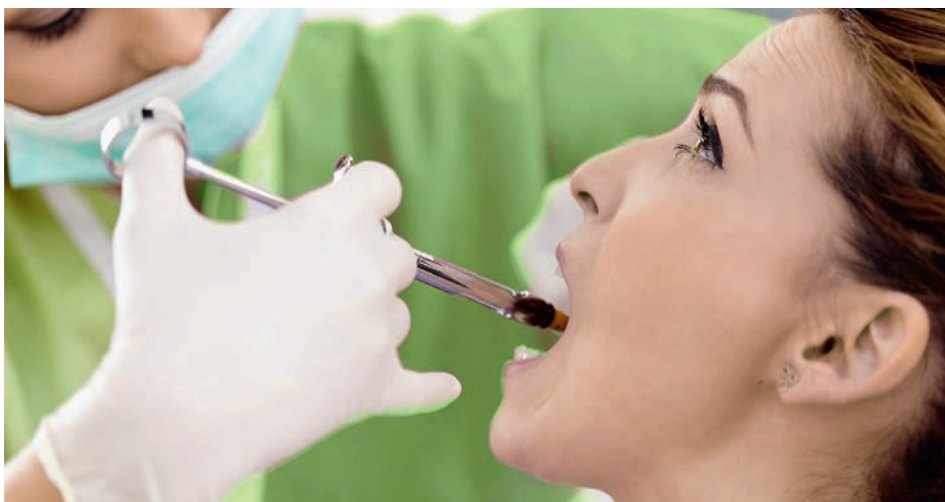
Механизм  
аллергических  
и неиммунных реакций  
на анестетики ... Стр. 4



Диагностика аллергии  
на местные  
анестетики ... Стр. 6

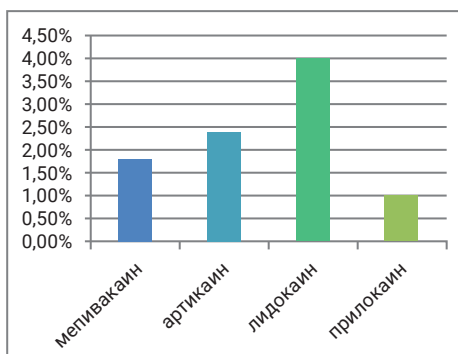


Лечение ... Стр. 7

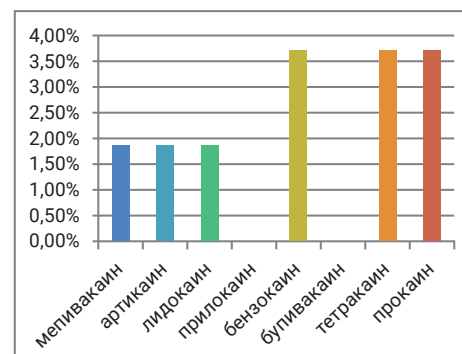


## Аллергия на местные анестетики: современный взгляд на проблему

Местные анестетики широко применяются к клинической практике — в стоматологии, в оперативной хирургии и гинекологии, косметологии, диагностических процедурах и т.д. Существует множество мифов о высокой аллергенности местных анестетиков. Так, по данным Института Иммунологии ФМБА России 43% пациентов заявляли об аллергии на местные анестетики, тогда как после обследования аллергия подтвердилась у 3% больных. Эти данные согласуются с результатами собственных исследований.



IgG к местным анестетикам



IgE к местным анестетикам

# Побочные действия на местные анестетики подразделяются на различные группы:

## I. Реакции, не связанные с локальным применением анестетиков:

1. Психомоторные реакции
2. Гипервентиляция
3. Вазовагальная синкопа
4. Эндогенная симпатическая стимуляция
5. Оперативная травма

## II. Токсические реакции у нормальных людей

1. Эффекты на центральную нервную систему
2. Кардиоваскулярные эффекты
3. Локальные эффекты

## III. Ответ у чувствительных пациентов:

1. Идиосинкразия
2. Аллергия

Прежде всего, определимся с терминами: лекарственная аллергия — это побочные реакции на лекарственные средства, которые относят к непредсказуемым, не зависящим от дозы, в основе которых лежат иммунные механизмы. По мнению экспертов Европейской Академии Аллергологии и Клинической иммунологии (EAACI) более предпочтительным является термин «лекарственная гиперчувствительность». Он является более емким и несет в себе понятия о различных вариантах непереносимости лекарств.

В зависимости от химического строения местные анестетики делятся на 2 группы: эфиры парааминобензойной кислоты — сложные эфиры (I группа): новокаин, анестезин, дикаин и препараты, имеющие другую структуру — амиды (II группа): лидокаин, прилокаин, бупивакаин, этидокаин, артикаин, тримекаин, мепивакаин. Среди местных анестетиков I группы часто встречаются перекрестные аллергические реакции. Результаты аппликационных проб свидетельствуют, что они возможны и между препаратами II группы — лидокаином, прилокаином и мепивакаином, обладающими сходной структурой.

Перекрестные реакции между препаратами I и II групп отсутствуют. Препараты II группы реже вызывают побочные эффекты.

Особого внимания заслуживают данные о наличии так называемой скрытой сенсibilизации в составе комплексных препаратов.

Эфирная группа
Бензокаин (Новокаин, Анестезин)
Прокаин (Новокаина гидрохлорид, Тетракаин)
Амидная группа
Лидокаин (Ксикаин, Ксилокаин, Лигнокаин)
Тримекаин (Мезокаин),
Прилокаин (Цитанест),
Мепивакаин (Карбокаин, Скандонест, Мепикатон)
Бупивакаин (Маркаин),
Левобупивакаин
Ропивакаин (Наропин),
Этидокаин (Дуранест),
Артикаин (Ультракаин, Убистезин),
Пиромекаин (Бумекаин),
Цинхокаин (Совкаин),
Диклонин,
Прамокаин

Таблица 1. Классификация местных анестетиков



Препараты, содержащие новокаин: бензилпенициллин-5 (бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина), бензилпенициллин-3 (бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина + бензилпенициллин), инокаин (капли глазные), офтакаин (охубургосаин), меновазин (бензокаин + прокаин + рацементол), сульфокаин, сульфокампокаин, сульфокамфокаин для инъекций 10%, сульфопробаин (прокаин + сульфокамфорная кислота), оттославин (борная кислота + прокаин), новоциндол (борная кислота + прокаин + цинка оксид).

Препараты, содержащие лидокаин: ринза Лорсепт Анестетикс, стрепсилс плюс (амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт + лидокаин), терафлю-ЛАР (бензоксония хлорид + лидокаин), лигентен

(гентамицин + лидокаин + этилендициклоксикарбонилметиламмония дихлорид), ауробин (лидокаин + пантенол + преднизолон + триклозан), мазь гидрокортизон-Рихтер (гидрокортизон + лидокаин), дентинокс (лауромакрогол-600 + лидокаин + ромашки аптечной цветков экстракт), камистад (лидокаин + ромашки аптечной цветков настойка), анауран (лидокаин + неомицин + полимиксин-В), эмла (лидокаин + прилокаин), отипакс, отирелакс, фоликап (лидокаин + феназон), альфожил, каллагель, санагель, стомагель, анестезирующий крем с лидокаином и прилокаином EMLA.

Препараты, содержащие артикаин: артифин-здоровье-форте, септанест, убистезин, цитокартион, эрпикаин, ультракаин, альфакаин СП, брилокаин, септанест.



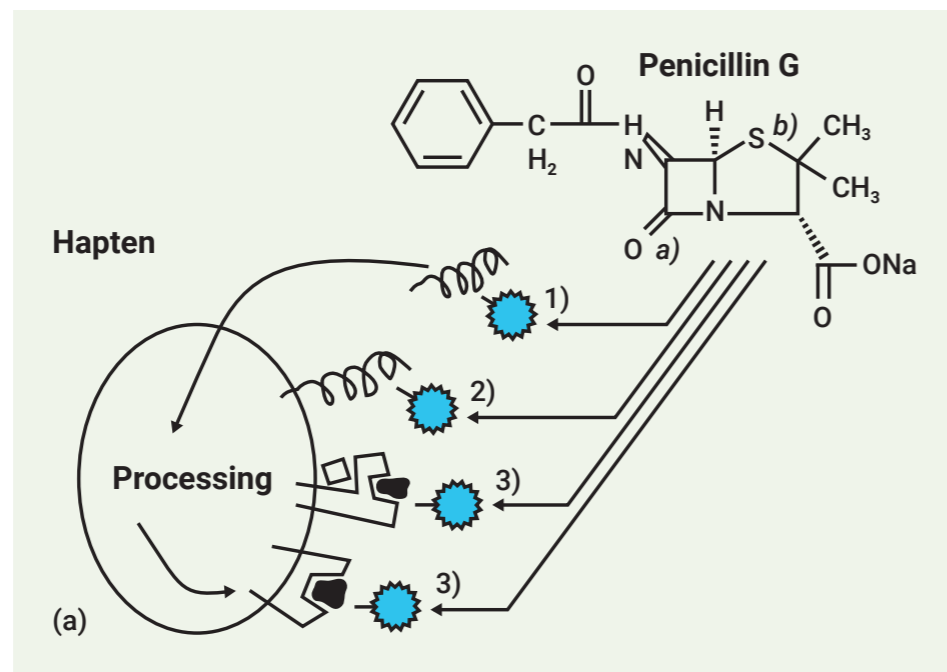
Препарат	Прик-тесты		Внутрикожные тесты		
	мг/мл	Разведение	мг/мл	Разведение	нг/мл
Максимальная концентрация и/или разведение					
Бупивакаин	2,5	Неразведенный	2,5	1/10	250
Лидокаин	10	Неразведенный	10	1/10	1000
Мепивакаин	10	Неразведенный	10	1/10	1000
Ропивакаин	2	Неразведенный	2	1/10	200

Таблица 2. Концентрация местных анестетиков, обычно не вызывающие на практике реакции при постановке кожных проб

# Механизм аллергических и неиммунных реакций на анестетики

Основной механизм действия местных анестетиков связывают с прямым влиянием на натриевые каналы нервных волокон и кардиомиоцитов. Изменения физико-химических свойств биологических мембран влияют также на различные мембранные белки — калиевые/кальциевые каналы, ацетилхолиновые и адренергические рецепторы; аденилатциклазу. Это объясняет широкий спектр не только основного фармакологического (обезболивающего) действия местных анестетиков, но и присущих им токсикологических свойств.

Местные анестетики амидной группы биотрансформируются в печени, а инактивация эфирных анестетиков происходит с помощью эстераз плазмы непосредственно в кровяном русле посредством фермента псевдохлинэстеразы. Около 10% анестетиков обеих групп в неизменном виде выводятся почками. Учитывая пути метаболизма, амидные анестетики следует с осторожностью применять у больных с заболеваниями печени; эфирные анестетики — при дефиците псевдохлинэстеразы плазмы, а при почечной патологии — все местные анестетики. Считается, что местные анестетики эфирной группы более аллергенны, чем амидной. Это связывают с парааминобензойной кислотой (ПАБК) или метилпарабеном. Кроме того, ПАБК является метаболитом новокаина. Поскольку очень многие лекарственные препараты (в том числе сульфаниламиды, пероральные антидиабетические, фуросемид и др.) являются производными ПАБК, при лекарственной аллергии на них нежелательно использование местных анестетиков, содержащих парабены (эфиры парагидроксибензойной кислоты), которые используют в качестве консервантов в связи с их антибактериальным и противогрибковым действием. Парабены входят в состав различных косметических и солнцезащитных средств, кремов, зубных паст и т. п., что вызывает скрытую сенсибилизацию организма.



Помимо парабенов, некоторые местные анестетики содержат динатриевую соль ЭДТА, сульфиты что может быть причиной аллергических реакций. Все эти наполнители используют с целью снижения окисления адреналина (эпинефрина). Практически все местные анестетики обладают вазодилатирующим действием, поэтому для пролонгации их действия добавляют адреналин. Исключение составляет ропивакаин — на длительность и интенсивность блокады, вызванной им, добавление эпинефрина не влияет. Адреналин умень-

шает абсорбцию местного анестетика из места инъекции и увеличивает местную концентрацию препарата вблизи нервных волокон, в связи с этим продолжительность действия анестезии увеличивается вдвое. Обратная сторона медали — токсичность адреналина, которая проявляется следующими симптомами: тахикардия, учащенное дыхание, артериальная гипертензия, аритмия, дрожь, потливость, головная боль, головокружение, бледность, общая слабость. Эти симптомы часто путают с анафилаксией.



При развитии нежелательных лекарственных реакций во время лечения больных местными анестетиками также следует иметь в виду аллергию на латекс, содержащийся в резиновых пробках, резиновых изделиях медицинского назначения и других стоматологических материалах, а также одновременное использование местных антисептиков (хлоргексидин и др.) и антибиотиков.

Истинные аллергические реакции на местные анестетики чаще развиваются по I и IV типу аллергических реакций, согласно классификации Джелла и Кумбса, поэтому внимательный сбор анамнеза необходим для определения типа реакции и проведения последующего обследования.

В процессе диагностики аллергии необходимо определить, является ли заболевание аллергическим, установить природу действующего аллергена и механизм развившейся реакции. Поэтому на первом этапе приходится решать дифференциально-диагностические задачи между аллергией и другими видами побочных реакций, в основе которых лежат часто проявления, схожие с аллергией (гипертезия, обморок, коллапс, истерические реакции).

Следует учитывать следующее: во-первых, истинные аллергические реакции не зависят от дозы препарата и являются непредсказуемыми. Симптомы ал-

лергических реакций на местные анестетики могут проявляться в виде отека и воспаления на месте инъекции, гиперемии кожи, зуда, конъюнктивита, ринита, крапивницы, отека Квинке, отека голосовых связок с чувством кома в горле и осиплости голоса, кашля, затруднения дыхания вплоть до асфиксии, а также анафилактического шока.

На втором этапе (а иногда одновременно), когда установлен аллергический характер заболевания, выясняют его связь с определенным аллергеном, вид и механизм аллергии, так как методы диагностики аллергии и их результаты зависят от типа аллергических реакций и ими же определяются.

**Параллельно проводится разграничение между аллергическими и псевдоаллергическими реакциями.**

Аллергические реакции обычно вызываются взаимодействием аллергена со специфическими иммуноглобулин-E (IgE) антителами. Эти антитела у сенсибилизированных индивидуумов связывают высокоаффинные FcεR1 рецепторы, локализованные на плазматической мембране тучных клеток и базофилов крови, и низкоаффинные FcεR2 рецепторы на лимфоцитах, эозинофилах и тромбоцитах. Это взаимодействие стимулирует клетки к высвобождению и преформированных

и вновь синтезируемых медиаторов — таких как гистамин, триптаза, фосфолипидные медиаторы — простагландин D, лейкотриены, тромбоксан A2 и тромбоцит активирующий фактор, а также различные хемокины и цитокины, которые и определяют клиническую картину. Шоковые органы обычно представлены кожей, слизистыми оболочками, сердечно-сосудистой и дыхательной системой и желудочно-кишечным трактом. Некоторые вещества, входящие в местные анестетики, например, декстраны, могут вызывать образование IgG антител, которые вызывают образование иммунных комплексов с антигенами поэтому активируют систему комплемента.

Точные механизмы неиммунных реакций до сих пор остаются сложными для понимания. Обычно считается, что они являются результатом не прямой фармакологической стимуляции тучных клеток и базофилов, вызывая освобождение воспалительных медиаторов. Однако, могут быть вовлечены и другие механизмы. Неаллергическая анафилаксия не обязательно включает иммунный механизм, поэтому предварительный контакт с причинно-значимым местным анестетиком не обязателен. Однако, при аллергических реакциях вовлечение лекарственно-специфических IgE, предшествующий контакт не обязателен, и сенсибилизация может происходить через перекрестно-реагирующие субстанции.

## Диагностика аллергии на местные анестетики



Любая подозрительная реакция лекарственной гиперчувствительности на местные анестетики должна быть диагностирована, используя комбинации различных тестов, как в раннем, так и отдаленном периоде.

**Н. В.** Диагностика лекарственных реакций на местные анестетики требует внимательного сбора анамнеза. Исследования при острой реакции проводят для подтверждения ее природы. В лучшем случае должна быть возможность определять продукты распада компонента (С3d, с3а, С 5а) и метилгистамина мочи. Надежные тесты для определения специфического IgE доступны не для всех препаратов. Требуется проведение прик-тестов и последующих внутрикожных тестов. Провокационные тесты имеют большую ценность, но их проведение отнимет много времени и имеет потенциальную опасность.

Должны быть предприняты серьезные попытки, чтобы стандартизировать и валидизировать как *in vivo*, так и *in vitro* тесты для диагностики аллергических реакций на местные анестетики. Однако, ни одна из существующих в настоящее время методик не является абсолютно достоверной. Ложноположительные результаты вызывают неоправданное избегание безопасного лекарства, в то время как ложноотрицательные результаты могут быть чрезвычайно опасны и серьезно затрудняют правильную вторичную профилактику. Насколько возможно, подтверждение неинкриминированного аллергена должно базироваться на иммунологических исследованиях, используют более, чем 1 тест.

Диагностические стратегии базируются на тщательно собранном аллергологическом анамнезе, лабораторных об-

следованиях, выполненных непосредственно после развившейся реакции и днями, и неделями спустя. Лабораторные обследования включают исследования высвобождения медиаторов во время развития реакции, определение специфических IgE вскоре или предпочтительнее в течение 6 месяцев после развившейся аллергической реакции, и других лабораторных обследованиях, таких как тест высвобождения гистамина и тест активации базофилов. Ранние тесты обычно выполняются, чтобы определить, вовлечен ли иммунологический механизм или нет, или, в конечном случае, были ли активированы тучные клетки (определение триптазы). Кожные тесты выполняются позже, но лучше в течение первого года после развившейся аллергической реакции, при этом попытка определить причинно-значимое лекарство будет выполнима.

**Аллергены «Алкор Био» предназначены для использования совместно с тест-системой «АллергоИФА-специфические IgE».**

**Широкий ассортимент жидких биотинилированных аллергенов — в том числе 81 наименование лекарственных аллергенов:**

- местные анестетики
- анальгетики и НПВС
- антибиотики
- противомикробные средства
- гормональные препараты
- витамины и другие

Стабильны после вскрытия в течение всего срока годности.

Неотложные исследования	Отсроченные исследования
Определение уровня триптазы тучных клеток, уровня С3, С4. Как можно раньше после развития реакции и через 24 часа после ее возникновения	Направить на исследование к аллергологу- иммунологу
Уровень альбумина сыворотки	Определение уровня специфического IgE, проведение прик-тестов и внутрикожных тестов: Flow-CAST; провокация лекарственным (двойная слепая плацебо-контролируемая провокация)

Таблица 3. Исследования при лекарственной аллергии

## Лечение

Лечение всех лекарственных реакций на местные анестетики включает немедленное прекращение введения препарата и в случае тяжелой реакции — оказание реанимационной помощи как при анафилактическом шоке.

Указания о реакциях на лекарственные препараты должны быть включены в медицинскую документацию.

Пациенты должны быть проинформированы о причинах их реакции, и при риске повторного развития им следует

носить медицинский тревожный браслет или его эквивалент.

### Важно помнить:

Передозировка местных анестетиков может вызывать серьезные нежелательные последствия; необходимо исключить вероятность их развития

Случайное внутривенное введение может быть причиной неспецифических симптомов, они не связаны с аллергией и не являются противопоказанием к дальнейшему использованию препарата

Следует идентифицировать вазовагальные реакции

При наличии сомнений относительно предшествующих реакций на местные анестетики следует использовать

артикаин, который является препаратом выбора в связи с его слабой реактогенностью.

Нельзя назначать лекарственное средство, имеющее перекрестно-реагирующие свойства с причинно-значимым медикаментом

Нельзя выставлять диагноз лекарственной аллергии только по данным лабораторного обследования, однако при наличии лекарственной гиперчувствительности лабораторная диагностика является неоценимым подспорьем для постановки диагноза





## Заключение

1. Постановка диагноза должна основываться на данных аллергоанамнеза, осмотра больного, результатов постановки кожных проб и провокационных тестов, а также данных общеклинического обследования пациента.
2. Лабораторные методы диагностики аллергии к ЛС выявляют только состояние сенсибилизации, то есть наличие IgE (IgG) антител и/или сенсибилизированных лимфоцитов, подтверждая, что у обследуемого пациента был контакт с данным аллергеном.
3. Указанные тесты не могут являться бесспорным доказательством того, что на данное лекарство разовьется аллергическая реакция, так как для возникновения и развития аллергической реакции недостаточно лишь наличия сенсибилизации аллергеном.
4. Уметь ответить на вопрос «Есть ли аллергия у пациента или нет?» должны не только профессиональные аллергологи, но и практические врачи, к которым часто обращаются за помощью больные с симптомами непереносимости ЛС, но которые не имеют возможности и юридического права производить аллергодиагностику *in vivo*. В таких случаях могут использоваться лабораторные тесты, простые в обращении и доступные для медицинских учреждений.
5. Бесспорным является тот факт, что в современных условиях аллергодиагностика *in vitro* служит важным подспорьем для диагностики лекарственной аллергии.

Автор статьи: **Лазаренко Людмила Леонидовна**, к.м.н. врач аллерголог-иммунолог высшей категории, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI).

ГРУППА КОМПАНИЙ  
**АЛКОР БИО**



## В КАЖДУЮ ЛАБОРАТОРИЮ, ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

Алкор Био – лидер российского рынка реагентов для диагностики аллергии *in vitro*. Компания предлагает **высокочувствительные наборы для количественного определения общего и специфических IgE** и более **770 наименований аллергенов** и их смесей, единственный российский производитель аллергокомпонентов.

**In vitro диагностика безопасна** для пациента: не имеет противопоказаний, может проводиться при обострении аллергии, без отмены лечения.

192148, Россия, Санкт-Петербург, а/я 44  
Тел.: +7 (812) 677-87-79, +7 (812) 677-21-65  
www.alkorbio.ru, www.alkorbiogroup.ru

### «АллергоИФА-специфические IgE»

Качество анализа обусловлено **современной технологией «capture»**, которая исключает перекрёстные реакции, позволяет определять концентрацию и классы сенсибилизации, даёт высокую корреляцию с «золотым стандартом» аллергодиагностики. Реагенты аттестованы по международному стандарту, что гарантирует стабильно точный результат.

### Свободный выбор аллергенов из широкого ассортимента:

- лекарственные, пищевые, эпидермальные, домашней и древесной пыли, инсектные, профессиональные, паразитарные, плесневые, клещевые, пыльцевые, их смеси
- **аллергокомпоненты** используются для контроля АСИТ, оценки перекрёстных взаимодействий
- длительный срок хранения — **18 месяцев**

**Вы можете автоматизировать исследования с помощью анализатора «Alisei Q. S.»**