

## **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ: ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА**

КАРПУК И.Ю.

*УО «Витебский государственный медицинский университет»*

**Резюме.** Появление большого количества малотоксичных местных анестетиков (МА) привело в два последних десятилетия к существенному расширению их применения в самых различных областях медицины для снятия боли у пациентов при разнообразных манипуляциях.

И хотя возникновение аллергических проявлений при местной анестезии не столь часто, массовое использование МА в медицине привело к увеличению абсолютного числа пациентов, у которых возникают клинические проявления аллергических реакций.

Таким образом, аллергонепереносимость МА стала важной проблемой, к которой должен быть готов клиницист в повседневной практике. В связи с этим необходимо иметь методы диагностики, для выявления непереносимости анестетиков с целью отбора инертных препаратов для конкретного компрометированного или относящегося к группе риска пациента на основе наиболее эффективных методов исследования *in vitro* и *in vivo*.

**Ключевые слова:** местные анестетики, диагностика, лекарственная аллергия, псевдоаллергия.

**Abstract.** The emergence of a large number of local anesthetics (LA) possessing low toxicity resulted in significant expansion of their application in various fields of medicine to relieve pain in patients on numerous manipulations during the last two decades.

Although the occurrence of allergic manifestations in case of local anesthesia is not so frequent mass using of local anesthetics in stomatology led to the increase in the absolute number of patients in whom clinical manifestations of allergic reactions occur. Thus allergy to LA became an important problem for which

doctors in their everyday practice should be prepared. In this connection it is necessary to have diagnosing methods for detecting anesthetics that are not tolerated to select inert drugs for specific compromise or risk group patients on the basis of the most effective methods of studies in vitro and in vivo.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии- Карпук И.Ю.

Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах свидетельствуют о том, что в настоящее время они поражают до 20-40% населения. Каждые 10 лет количество больных удваивается [1, 2].

Возникновение болезней может быть обусловлено многими факторами: ухудшением экологии, стрессами, приемом лекарственных средств, пищевых добавок.

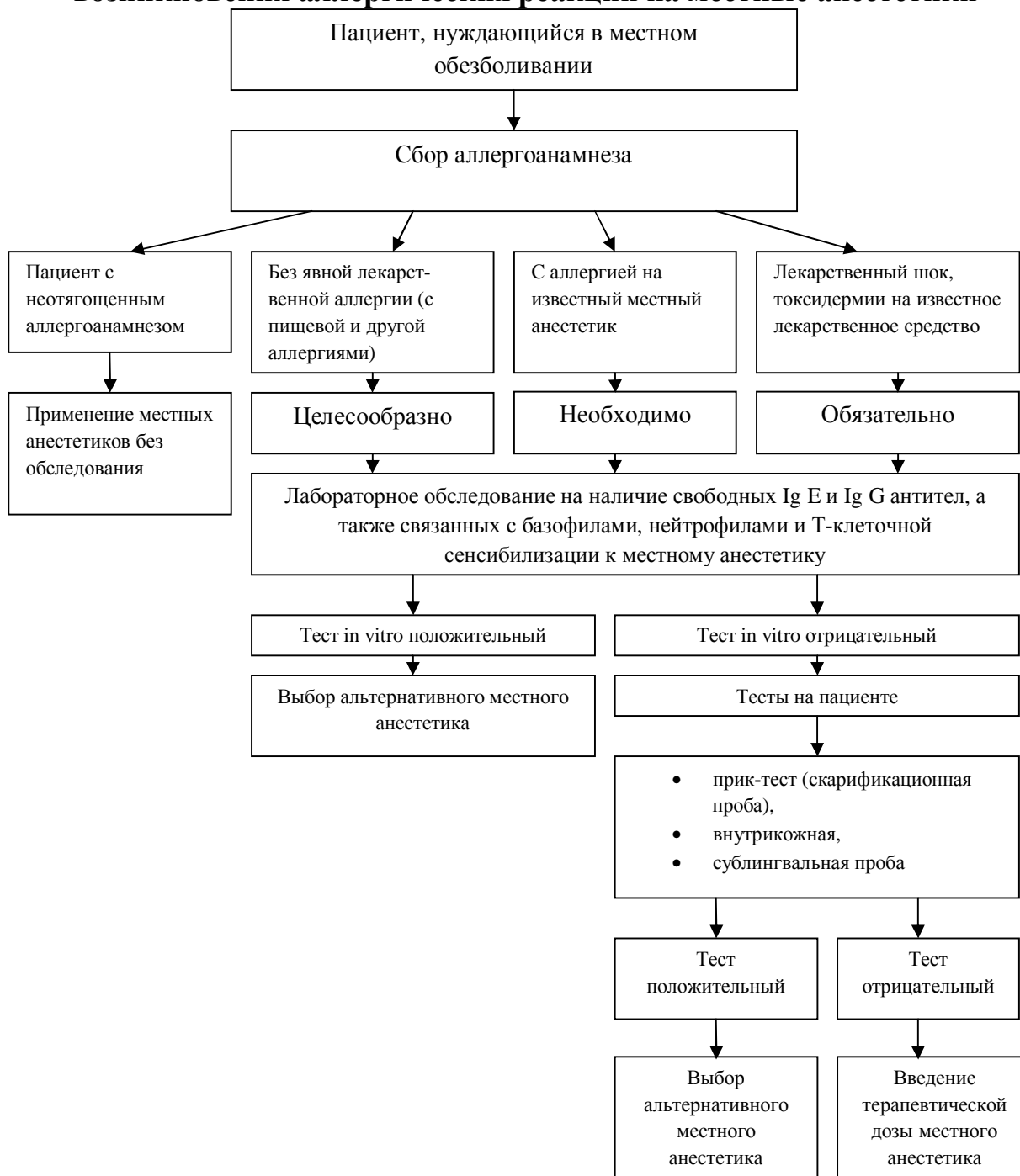
Важную роль играет наследственность: если один из родителей страдает аллергией, то вероятность возникновения болезни у ребенка составляет 30-40%, если аллергии подвержены оба родителя, то повышенная чувствительность к определенным аллергенам может появиться у ребенка в 70% случаев [3].

Эффективность и безопасность оперативного (инвазивного) лечения во многом зависит от безболезненности проводимых вмешательств.

Наиболее удобным и безопасным методом контроля над болью в медицине является местная анестезия, позволяющая снять боль без исключения сознания и сохранить контакт врача с пациентом.

Многообразие форм местных анестетиков представлены в таблице 1.

**Алгоритм действий специалиста с целью предупреждения возникновения аллергических реакций на местные анестетики**



Появление местного обезболивания связано с открытием В.К. Анрепом в 1879 году местноанестезирующего действия кокаина, который с 1884 года начали использовать в клинике, однако токсичность препарата и

возможность развития лекарственной зависимости (кокаинизма) стали препятствием для широкого применения его в медицинской практике.

Открытие в 1905 году А. Эйнгорном местноанестезирующих свойств новокаина значительно расширило возможности местного обезболивания тканей.

Достаточная активность, малая токсичность и стойкость при стерилизации позволили использовать новокаин для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Местное обезболивание стало конкурировать с наркозом. Эффективность и безопасность этого метода обеспечили его широкое применение и в стоматологической практике. Местное обезболивание непрерывно совершенствуется: синтезируются новые анестетики, разрабатываются новые способы их введения в организм.

В стоматологической практике наряду с поверхностной (аппликационной), инфильтрационной и проводниковой анестезией разработаны методы интралигаментарного и внутривульпарного введения этих препаратов. Для проведения обезболивания в стоматологии используются малые объемы местных анестетиков, поэтому они должны обладать высокой анестезирующей активностью. Этим требованиям удовлетворяют такие препараты, как лидокаин, мепивакаин и артикаин.

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, бупивакаин, этидокаин, артикаин, тримекаин, мепивакаин, прилокаин.

Среди местных анестетиков I группы часто отмечаются перекрестные аллергические реакции. Результаты аппликационных проб свидетельствуют о том, что они возможны и между препаратами II группы – лидокаином, прилокаином и мепивакаином, обладающими сходной структурой.

Перекрестные реакции между препаратами I и II групп отсутствуют. По немногочисленным данным, местные анестетики II группы реже вызывают побочные эффекты, чем препараты I группы[4].

Цель работы: на основе данных литературы разработать алгоритм действий специалиста для предупреждения возникновения аллергических реакций на местные анестетики.

### **Аллергические реакции на местные анестетики**

Побочные реакции являются частым следствием при применении местных анестетиков (МА). Аллергия или аллергические реакции к местному анестетику могут быть определены как любые иммунологические реакции к самому лекарственному средству или его метаболитам, которые приводят к развитию побочных реакций. В основе аллергии на местные анестетики лежат специфические иммунологические механизмы, определяющие повышенную чувствительность к МА. Чаще всего аллергия на МА встречается после предварительной сенсibilизации.

Таким образом, аллергические реакции обычно не встречаются при первом применении анестетика, но могут возникать при длительном его приеме. У некоторых индивидуумов может развиваться аллергия на все МА того же самого или подобного класса, т.е., так называемая, перекрестная чувствительность на общие антигенные детерминанты. Широкое применение этих препаратов обуславливает наибольшую частоту регистрации на них побочных реакций, хотя тяжелые осложнения отмечаются редко[6].

Согласно статистическим данным, риск развития аллергических реакций для большинства лекарственных средств составляет от 1 до 3% [7]. Среди всех побочных эффектов аллергические и другие иммунологические реакции составляют 6-10% [8]. У госпитализированных больных в 15-30% случаев развиваются побочные реакции на лекарства. Летальные исходы встречаются в 1 из 10.000 аллергических реакций [9]. Лекарства служат

причиной смерти у 0,01% хирургических и у 0,1% терапевтических стационарных больных [9, 10].

### **Клинические формы лекарственной аллергии[1]:**

1. По распространенности: а) генерализованные: анафилактический шок, сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии), лихорадка, генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями

б) локализованные (органные и системные): поражения кожи (многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, Стивенса – Джонсона), гематологические поражения, васкулиты, висцеральные (внутренних органов), слизистых оболочек и дыхательной системы, нервной системы.

2. По тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

3. По течению: острая, подострая, хроническая.

4. По наличию осложнений: неосложненная, осложненная формы.

### **Применение местных анестетиков в медицине**

Местные анестетики применяются в различных областях медицинской практики: хирургии, гинекологии, урологии и т.д., но наиболее часто в стоматологии.

В повседневной работе врача-стоматолога нередки ситуации, требующие оказания экстренной помощи по неотложным показаниям. Актуальность проблемы обусловлена рядом специфических особенностей амбулаторного стоматологического приема.

Во-первых, это самый массовый вид специализированной медицинской помощи, которая нередко (а у пожилых пациентов – как правило) оказывается на фоне сопутствующей соматической или психоневрологической патологии.

Во-вторых, стоматологические манипуляции выполняются в мощной рефлексогенной зоне, поэтому у пациентов, имеющих опыт лечения в условиях неадекватной анестезии, наблюдается страх перед

стоматологическим вмешательством, что создает характерный психоэмоциональный настрой и определяет усиленные либо извращенные реакции даже на подпороговые раздражители.

В третьих, возможности полного обследования больного с целью выявления нарушений структуры и функции жизненно важных органов и систем в условиях стоматологической амбулатории ограничены. Поэтому важной для стоматолога является тактика неотложной помощи при декомпенсированной сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунологической, респираторной, психоневрологической патологии.

У 436 (54,2%) пациентов, при применении местных анестетиков неотложные состояния возникли у 103 (12,8%) больных. Таким образом, два эти фактора явились поводом для оказания неотложной помощи у большинства пациентов[5].

### **Диагностика лекарственной аллергии**

При подозрении на аллергию к местным анестетикам их стараются не применять. Однако отказаться от этих препаратов часто бывает невозможно (например, при стоматологическом вмешательстве), поскольку их замена общими анестетиками повышает риск осложнений. Кроме того, лидокаин и прокаинамид назначают при аритмиях, и их не всегда можно заменить другими препаратами. Во всех случаях необходимо сопоставлять риск осложнений, к которым может привести применение препарата, с отрицательными последствиями отказа от него.

Если предшествующие реакции (как аллергические, так и неаллергические) были тяжелыми, необходимо полностью отказаться от местного анестетика.

В настоящее время выработаны следующие диагностические критерии[1]: наличие характерных анамнеза и клинических проявлений, пароксизмальное, приступообразное течение и быстро наступающая ремиссия при элиминации лекарств; наоборот, резкое обострение в случае

повторного их применения, эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений, наследственная предрасположенность к аллергии, характерные повреждения ткани при местном аллергическом процессе, выявление аллергенспецифических Т-лимфоцитов (особенно при ПЧЗТ), положительные кожные аллергические пробы со специфическим аллергеном, наличие специфических IgE-антител в значительном количестве в сыворотке крови и секретах, IgG антител. Обнаружение пассивно сенсibilизированных тучных клеток, базофилов и других лейкоцитов (нейтрофилов), эффективность неспецифической антиаллергической терапии и десенсибилизации лекарством.

Реакция на местные анестетики может быть как аллергической так и псевдоаллергической [11].

Лекарственная аллергия (ЛА) – это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты и медикаменты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Она развивается только на повторное введение (контакт) препаратов.

Псевдоаллергические реакции на лекарства – это неспецифические (без антител) повышенные реакции на препараты, которые клинически идентичны аллергическим реакциям.

Псевдоаллергию отличают от истинной аллергии. При истинной аллергической реакции в организме образуются специфические антитела класса IgE к какому-либо аллергену. Соединяясь с данным аллергеном на поверхности тучных клеток и базофилов, они обуславливают выброс из этих клеток медиаторов – гистамина, лейкотриенов и др., запускающих аллергическую реакцию, в которую затем включаются другие иммунные компоненты [12]. Либо МА-гаптены распознаются Т-лимфоцитами, когда связываются с МНС-пептидным комплексом.

Из крови больных выделены клоны Т-лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к некоторым лекарствам. Среди них могли быть



Tx 1, Tx 2 и CD-8-T-лимфоциты[11]. При псевдоаллергии различные препараты, непосредственно соединяясь с рецепторами на базофилах и тучных клетках, а также других клетках иммунной системы, вызывают их дегрануляцию и выброс медиаторов – гистамина и лейкотриенов, которые запускают такую же аллергическую реакцию, как и в первом случае. При этом клинические проявления истинной и псевдоаллергических реакций однотипны [12].

Важно отметить, что наличия в организме специфических IgE антител (при специфической аллергии) или прямого выброса медиаторов из тучных клеток и базофилов при попадании в организм аллергена (при псевдоаллергии) обычно недостаточно для развития патологических аллергических реакций. Для этого должна быть готовность клеточных и гуморальных реакций, в первую очередь повышенная чувствительность клеток к воздействию медиаторов [13 - 17].

Ранее аллергические реакции на местные анестетики связывали в основном с развитием аллергических реакций на консерванты, которые добавляют в растворы анестетиков. Сейчас эта проблема фактически снята, поскольку в большинстве случаев стоматолог использует карпулы однократного применения, в которых раствор анестетика не содержит консервантов. То, что в основе непереносимости местных анестетиков лежат аллергические и псевдоаллергическая реакция, определяет особенности в ее диагностике. В настоящее время большое внимание уделяется разработке адекватных методов диагностики и профилактики аллергических реакций для практики. Не вызывает сомнений, что для этого важное значение имеют методы *in vitro* и *in vivo*.

### **Диагностика и профилактика аллергии на местные анестетики**

#### ***Диагностика и профилактика in vitro***

Разработка методов определения непереносимости *in vitro* ведется в направлении оценки какого-либо компонента, принимающего участие в

развитии аллергических и псевдоаллергических реакций в организме. Суть большинства методов состоит в определении изменения активности клеток периферической крови после или в процессе инкубации их с растворами тестируемых препаратов.

Для определения непереносимости разные авторы предлагают использовать методы дегрануляции базофилов [1], бласттрансформации лимфоцитов [18], определение экспрессии рецептора CD63 на гранулоцитах, оценку уровня лейкотриенов [19, 20] или гистамина [9] в культуральной жидкости, реакцию торможения миграции лейкоцитов под влиянием испытуемого препарата [21]. Простыми и доступными для практики являются различные методы оценки повреждения или активации гранулоцитов после воздействия на клетки тестируемого вещества — реакции лейкоцитолита, альтерации лейкоцитов, хемилюминесценции [22], розеткообразования [12], выброса пероксидазы [23], лейкопенический тест [21], непрямой метод оценки выброса калия из лейкоцитов [1].

В многочисленных работах, посвященных апробации и сравнению этих методов, показано, что их чувствительность составляет не более 80% [1, 22]. Для повышения надежности результатов лабораторного выявления аллергии и псевдоаллергии *in vitro* предложено два подхода.

1. Одновременное исследование чувствительности клеток организма на препарат несколькими различными методами. Выявление реакции клеток на испытуемое вещество хотя бы в одном из тестов признается за положительный результат [1].

2. Определение чувствительности клеток организма к препарату в одном тесте, но при этом оценивают влияние на клетки не одной концентрации препарата, а серии, состоящей из 8-10 последовательных его разведений (обычно 10-кратных). Основанием явилось то, что инкубация с разными концентрациями препарата неодинаково влияет на клетки, причем это влияние не является дозозависимым, а скорее носит циклический

характер. У разных индивидов максимальное влияние на клетки оказывают разные разведения препарата.

При оценке результата учитывают не только отклонение среднего значения показателя реакции под влиянием испытуемого препарата от его значения в контроле, но и амплитуду колебаний. Этот подход мы считаем более эффективным, поскольку при этом учитывается максимальное влияние препарата на клетки (в то время как использование 1-2-х концентраций существенно снижает вероятность выявления максимального эффекта от воздействия препарата в любом используемом методе) [24].

### **Диагностика и профилактика *in vivo***

В соответствии с большинством опубликованных работ, кожные тесты и прик-тесты не позволяют получить достоверных результатов при выявлении аллергических и псевдоаллергических реакций организма [23].

Полоскательный тест А.Д. Адо [24], суть которого состоит в определении динамики эмиграции лейкоцитов в полость рта после полоскания рта раствором препарата в течение 2 мин., как свидетельствуют многие публикации, дает достаточно надежные результаты выявления непереносимости. Однако у компрометированных лиц, а это основная часть пациентов, обращающихся в лабораторию, могут возникать после проведения теста серьезные аллергические реакции вплоть до анафилактического шока (на этом акцентируют внимание и авторы соответствующих методических рекомендаций).

Слизисто-десневой тест [24] состоит в том, что в контакт с раствором препарата в концентрации в 100 раз ниже, чем в предыдущем тесте, приводится локальный участок десны (менее 0,5 см<sup>2</sup>), при этом длительность аппликации составляет 50 мин. Результат теста оценивают по изменению количества лейкоцитов, эмигрировавших в ротовую полость после контакта с аллергеном, по сравнению с исходным. Проверка этим методом реакции на местный анестетик, к которому в анамнезе возникал отек Квинке или

анафилактический шок, у 25 добровольцев показала безвредность данного теста для пациентов.

Высокая информативность данного теста для выявления аллергонепереносимости местных анестетиков доказана при обследовании большого количества людей и подтверждена практическим использованием свыше 5 лет. Однако как и другие провокационные тесты, этот метод несомненно дает и определенный процент гипердиагностики, особенно у лиц с различными хроническими воспалительными заболеваниями, активным аллергостатусом, поэтому применение этого теста наиболее целесообразно в тех случаях, когда по реакциям *in vitro* получен сомнительный результат.

Во многих монографиях для выявления аллергонепереносимости местных анестетиков предлагается использовать комплексный кожно-провокационный тест. Он состоит в проведении внутрикожного теста (который, как считается, является малоинформативным), а в случае отсутствия в нем реакции – провокационного введения МА в/м в постепенно увеличивающихся дозах [21]. Однако длительность проведения такого теста и его небезопасность для пациента дает основание считать его устаревшим.

Поэтому для выявления аллергонепереносимости МА у пациентов в настоящее время разрабатываются и предлагаются к использованию методы *in vitro* и *in vivo*. Обе группы методов имеют свои недостатки. Методами *in vitro* выявляется довольно большая группа лиц, имеющих несильную чувствительность к препарату, у которых возникновение клинической реакции на препарат зависит от ряда дополнительных факторов (например, чувствительности клеток к воздействию медиаторов), и в этих случаях сложно дать конкретное заключение о возможности применения препарата у пациента. Использование методов *in vivo* зачастую приводит к существенной гипердиагностике, особенно у лиц с наличием активного воспалительного, аллергического, аутоиммунного процессов. По-видимому, оптимальным для

выявления аллергонепереносимости является использование сочетания методов *in vitro* и *in vivo* у одного пациента.

С другой стороны, стоит вопрос, какие именно методы выбрать. Прежде всего, методы должны быть адекватными для решения поставленной задачи — в данном случае выявления аллергии и псевдоаллергии к препаратам. Кроме того, они должны быть безопасными для пациента и по возможности простыми в исполнении: технологии, разработанные на их основе, должны быть доступны для практической лаборатории.

### **Заключение**

Широкое использование анестетиков врачами всех специальностей и рост у населения аллергических реакций на местные анестетики обуславливает реальность возникновения аллергических реакций у пациентов на приеме у каждого клинициста. Это определяет необходимость наличия в кабинете врача набора антиаллергических препаратов и инструментов. Разработанный нами алгоритм обследования пациентов и профилактики возникновения аллергических реакций представлен в таблице 1. Для того, чтобы предотвратить возникновение аллергических реакций от применения местных анестетиков, у всех пациентов, имевших в анамнезе аллергические реакции на данные препараты, необходимо проведение подбора безопасных препаратов *in vitro*.

Таким образом, обследование пациента должно быть двухступенчатым:

1-й этап, который является обязательным, – это исследование *in vitro*, оно выявляет наличие повышенной чувствительности клеток организма к данному препарату.

2-й этап исследования проводится в сомнительных случаях, при наличии слабой чувствительности клеток организма к препарату. Это исследование *in vivo*, отражающее реакцию организма на препарат. На его основании делают окончательное заключение о возможности использования данного препарата.

## Литература

- 1.Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков; под ред. Д. К. Новикова. – Москва: Нац. академия микологии, 2001. – 313 с.
- 2.Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Н. И. Ильина [ и др.]; под общ. ред. Р. М. Хаитова. – 2-е изд., доп. – Москва, 2001. – 32 с.
3. Новиков, Д. К. Клиническая аллергология / Д. К. Новиков. – Минск: Высшая школа, 1991. – 511 с.
- 4.Кононенко, Ю. Г. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии / Ю. Г. Кононенко, Н. М. Рожко, Г. П. Рузин. – Москва: Книга плюс, 2004. – 352 с.
- 5.Ивасенко, П. И. Неотложные состояния в амбулаторной стоматологической практике / П. И. Ивасенко. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. – 211 с.
- 6.Chandler, M. J. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction / M. J. Chandler // J Allergy Clin. Immunol. – 1987. – P. 83.
7. Patterson, R. Allergic Diseases Diagnosis and Management / R. Patterson, L. C. Grammer, P. A. Greenberger. – Philadelphia: Pa. Lippincott, 1993. – 396 p.
8. Borda, I. T. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. / I. T. Borda, D. Slone, H. Jick // JAMA. – 1968. – Vol. 205. – P. 645-647.
- 9.Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced anaphylaxis: a cooperative study // JAMA. – 1973. – Vol. 224. – P. 613-615.
10. Bush, W. H. Radiocontrast. Immunol / W. H. Bush, D. P. Swanson // Allergy Clin. North Am. – 1995. – Vol. 15. – P. 597-612.

11.Новиков, Д. К. Аллергия на лекарства и медикаменты / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, П. Д. Новиков. – Витебск, 2003.

12. Пыцкий, В. И. Неиммунные механизмы в патогенезе atopической группы заболеваний / В. И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – № 1. – С. 98.

13.Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова. – Москва: Триада-Х, 1999. – 797 с.

14. Enright, T. The role of a documented allergic profile as risk factor for radiographic contrast media reactions / T. Enright // Ann. Allergy. – 1989. – Vol. 62. – P. 303.

15. Malandain, H. Quelle valeur clinique accorder aux resultats chiffres des ddosages d,IgE specifiques? / H. Malandain // Ref. Fr. Allergol. et immunol. – 2002. – Vol. 31. – P. 139.

16. Muller, U. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings / U. Muller // Clin. Exp. Allergy. – 1991. – Vol. 21. – P. 281.

17.Are our impressions of allergy test performances correct? / P. B. Willams [et al.] // Asthma and Immunology. – 2003. – Vol. 91, N 1. – P. 26-32.

18. Лазарев, Д. Н. Лекарственная аллергия / Д. Н. Лазарев, В. В. Плечев, Е. К. Алехин. – Уфа: Башбиомед, 2000. – 104 с.

19. Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophile and eosinophils by leucotriens and other lipoxygenase products / L. Nagy [et al.] // Clin. Exp.Immunol. – 1982. – Vol. 47. – P. 541.

20.Week, A. Z. For allergy diagnostic flow cytometry in oder hands / A. Z. Week, M. L. Sanz // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33 (6). – P. 849.

21.Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова; под ред. В. И. Пыцкого. – Москва: Триада-Х, 1999. – 797 с.

22. Хаитов, Р. М. Клиническая аллергология / под ред. Р. М. Хаитова. – Москва: Медпресс-информ, 2002. – 563 с.

23. Паттерсон, Р. Аллергические болезни (Диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. К. Греммер, П. А. Гринберг. – Москва: ГЭОТАР. Медицина, 2000. – 733 с.

24. Адо, А. Д. Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* для специфической диагностики лекарственной аллергии / А. Д. Адо. – Москва: НИИ иммунологии, 1986. – 20 с.



Домашний адрес: 210027, г. Витебск, пр. Победы, д. 5, кв. 29, р.тел. 8-0212-22-53-80; моб. 711-97-36 (МТС). – Карпук И.Ю.