

Лекарственный анафилактический шок

А. В. Матвеев^{1,3}, А. Е. Крашенинников¹, А. В. Белостоцкий²,
Д. М. Андреева², С. Д. Марченко², Е. А. Егорова³

¹ Национальный научный центр фармаконадзора,
Россия, 127051, г. Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского,
Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Drug-Induced Anaphylactic Shock

Alexander V. Matveev^{1,3}, Anatoly E. Krashennnikov¹, Andrew V. Belostotsky²,
Dilbar M. Andreeva², Sevara D. Marchenko², Elena A. Egorova³

¹ National Research Pharmacovigilance Center

² Malaya Sukharevskaya Square, Bldg. 2, 127051 Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

³ Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University,
5/7 Lenin Av., 295006 Simferopol, Russia

Для цитирования: Матвеев, А. Е. Крашенинников, А. В. Белостоцкий, Д. М. Андреева, С. Д. Марченко, Е. А. Егорова. Лекарственный анафилактический шок. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 76–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-76-84 [На русск. и англ.]

For citation: Alexander V. Matveev, Anatoly E. Krashennnikov, Andrew V. Belostotsky, Dilbar M. Andreeva, Sevara D. Marchenko, Elena A. Egorova. Drug-Induced Anaphylactic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 76–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-76-84 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Среди основных этиологических факторов, способных вызвать развитие анафилактического шока (АШ) у пациентов, лекарственные препараты составляют 31,2–46,5%.

Цель работы — выявление факторов, ассоциированных с повышенным риском развития АШ, зарегистрированного в 2010–2018 гг. у пациентов в Республике Крым.

Материалы и методы. Объектами исследования стали 112 карт-извещений о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств (ЛС), зарегистрированных в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE в Республике Крым за период 2010–2018 гг. На основании карт-извещений провели ретроспективный анализ случаев возникновения лекарственного АШ по следующим показателям: прием и способ введения препаратов, пол, возраст, аллергологический анамнез.

Результаты исследования показали, что лидерами по частоте развития АШ являлись противомикробные препараты местные анестетики, анальгетики-антипиретики, рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества и нестероидные противовоспалительные препараты. Случаи развития АШ чаще всего наблюдали у пациентов в возрасте от 31 до 60 лет, у мужчин с большей частотой (57 случаев), чем у женщин (54 случая). В одном случае указания на пол пациента отсутствовали. Лидером по частоте развития случаев АШ являлся цефтриаксон, с применением которого было ассоциировано 22 случая таких НР. Выявили, что в 87 случаях АШ развивался на фоне парентерального введения препаратов, среди которых преобладал внутривенный путь введения (44 случая). Развитие лекарственного АШ в 97 случаях представляло собой угрозу жизни пациента и требовало неотложной фармакотерапии, в 8 картах-извещениях содержалась информация о летальном исходе для пациентов.

Выводы. Стоит обратить внимание на высокую частоту, серьезность и мгновенную скорость развития нежелательных реакций в виде АШ. Учитывая скорость развития АШ и факты игнорирования лекарственного и аллергологического анамнеза, ошибки медикаментозной коррекции следует рассмотреть возможность проведения дополнительных образовательных мероприятий для врачей разных специальностей.

Ключевые слова: анафилактический шок; антибиотики; местные анестетики; анальгетики-антипиретики

Адрес для корреспонденции:

Елена Александровна Егорова
E-mail: elena212007@rambler.ru

Correspondence to:

Elena A. Egorova
E-mail: elena212007@rambler.ru

Summary

Among the major etiological factors that can cause an anaphylactic shock (AS), drugs account for 31.2–46.5%.

Purpose of the work was to identify factors associated with a high AS risk based on 2010–2018 records made in the Republic of Crimea.

Materials and methods. The objects of the study were 112 information reports about adverse reactions (AR) to medicine remedies (MR), which were recorded in the regional database of spontaneous information reports — ARCAD — in the Republic of Crimea during 2010–2018. A retrospective analysis of drug-induced AS cases has been carried out for the following indicators: intake and route of administration of drugs, gender, age, history of allergies.

Results of the study have shown that antimicrobial drugs, local anesthetics, analgesics-antipyretics, X-ray contrast iodine-containing substances, and non-steroidal anti-inflammatory drugs featured the highest AS incidence. Most frequently, AS cases were observed in patients aged 31 to 60 years, with no significant differences between men (57 cases) and women (54 cases). In one case the patient's gender was missed or not stated.

The leader in AS incidence is Ceftriaxone, which application was associated with 22 cases of such AR. In 87 cases, AS was found associated with parenteral administration drugs, the intravenous route of administration being predominant (44 cases). In 97 cases, development of drug-induced AS was life-threatening and required emergency pharmacotherapy; 8 reports contained a lethal outcome record.

Conclusions. Attention should be paid to high incidence, severity, and instant progression rate of adverse reactions in the form of AS. Considering the AS progression rate and facts of ignored past history of drugs and allergies, as well as pharmacological correction errors, additional educational events are worth conducting for physicians specializing in different fields.

Keywords: *anaphylactic shock; antibiotics; local anesthetics; analgesics-antipyretics*

DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-76-84

Введение

Одним из наиболее опасных осложнений лекарственной терапии является анафилактический шок (АШ) [1, 2]. Согласно данным ВОЗ, выявление частоты возникновения анафилактического шока существенно затруднено. Это обусловлено несоответствиями в постановке диагноза и кодировании диагноза АШ в разных странах мира, а также невозможностью проведения проспективных когортных исследований, касающихся его изучения. Средние показатели частоты развития АШ составляют от 80 до 120 случаев на миллион человеко-лет, при этом общий коэффициент летальности достигает 1% (1–5,5 смертельных случаев на миллион населения в год) [2]. Следует отметить, что эти показатели имеют тенденцию к постоянному росту, что связано с увеличением числа потенциальных аллергенов [3].

Среди основных этиологических факторов, способных вызвать развитие АШ у пациентов, выделяют лекарственные препараты (31,2–46,5%), пищевые продукты (23,3–31%) и яды насекомых (14,9–20%) [4–8]. По зарубежным данным, основными группами лекарственных средств, способных вызвать развитие анафилаксии, являются рентгенконтрастные средства, антибактериальные препараты, местные анестетики и средства для наркоза [3, 5, 9]. Значительно реже встречаются случаи развития АШ при постановке кожных проб и проведении аллергенспецифической иммунотерапии.

Introduction

Anaphylactic shock (AS) is one of the most dangerous complications of drug therapy [1, 2]. According to WHO, it is rather difficult to establish anaphylactic shock prevalence because of differences in AS diagnosing and coding between countries worldwide, and impossibility of undertaking prospective cohort studies to investigate it. The average overall prevalence of AS is 80–120 cases per million person-years, and the total mortality reaches 1% (the mortality rate of 1–5.5 per million population per year) [2]. It is worth noting that these indicators tend to grow continuously due to an increasing number of potential allergens [3].

The main etiological factors that can cause AS include medicine remedies (31.2–46.5%), food (23.3–31%), and poisons of insects (14.9–20%) [4–8]. According to international sources, the main groups of drugs capable of causing anaphylaxis are X-ray contrast aids, antibacterial drugs, local anesthetics, and narcosis aids [3, 5, 9]. The cases of AS developed in the course of skin tests or allergen-specific immunotherapy occur much rarer.

Purpose of the work was to identify factors associated with a high AS risk based on 2010–2018 records made in the Republic of Crimea.

Materials and Methods

The objects of the study of anaphylaxis cases were reports on adverse reactions (AR) to medicinal remedies (MR), which were recorded in the regional database of spontaneous reports — ARCAD (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), for the period of 2010–2018. 112 anaphylactic shock cases occurred dur-

Цель работы — выявление факторов, ассоциированных с повышенным риском развития АШ, зарегистрированного в 2010–2018 гг. у пациентов в Республике Крым.

Материал и методы

Объектами исследования случаев возникновения анафилаксии являлись карты-извещения о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств (ЛС), зарегистрированные в региональной базе спонтанных сообщений ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2010–2018 гг. Отобрали 112 случаев развития анафилактического шока при применении различных групп ЛС у пациентов, получавших лечение в медицинских учреждениях, использующих ЛС амбулаторно или в виде самолечения. Критерием для осуществления отбора случаев НР стало указание на развитие АШ в разделе «Стандартизированное описание реакции» в карте-извещении о нежелательной реакции.

Изучение частоты встречаемости АШ при применении различных групп ЛС проводили с учетом кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [10], данных инструкций Государственных реестров лекарственных средств Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации).

Серьезность нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [11].

При определении частоты событий (доли, % от общего количества) использовали программное обеспечение MS Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Случаи развития тяжелых аллергических реакций в виде АШ составили 1,74% от общего количества случаев НР за соответствующий период (6428 карт-извещений).

Первый этап исследования был направлен на определение основных фармакологических групп лекарственных препаратов, применение которых было ассоциировано с развитием аллергической реакции тяжелой степени в виде анафилаксии. Отметим, что лидером по частоте развития АШ за 2010–2018 гг. в Республике Крым являлась группа противомикробных препаратов для системного применения (АТХ-код — J01) 38 случаев. Реже причиной развития АШ у пациентов были препараты группы местных анестетиков (АТХ-код — N01B) 14 случаев, анальгетиков-антипиретиков (АТХ-код — N02B) 10 случаев, рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ (АТХ-код — V08A) 8 случаев и нестероидных противовоспалительных препаратов (АТХ-код — M01A) 5 случаев (рис.).

При использовании различных групп ЛС у пациентов, находящихся в медицинских учреждениях, для лечения или самолечения были выбраны. Критерием для отбора случаев АШ было указание на развитие АШ в разделе «Стандартизированное описание реакции» в карте-извещении о нежелательной реакции.

Частота АШ, ассоциированных с различными группами ЛС, изучали с учетом кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [10], данных инструкций Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации).

Серьезность АШ, зарегистрированных у пациентов, устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61 [11].

Частоту событий (доли, % от общего количества) рассчитывали с помощью MS Excel 2016.

Results and Discussion

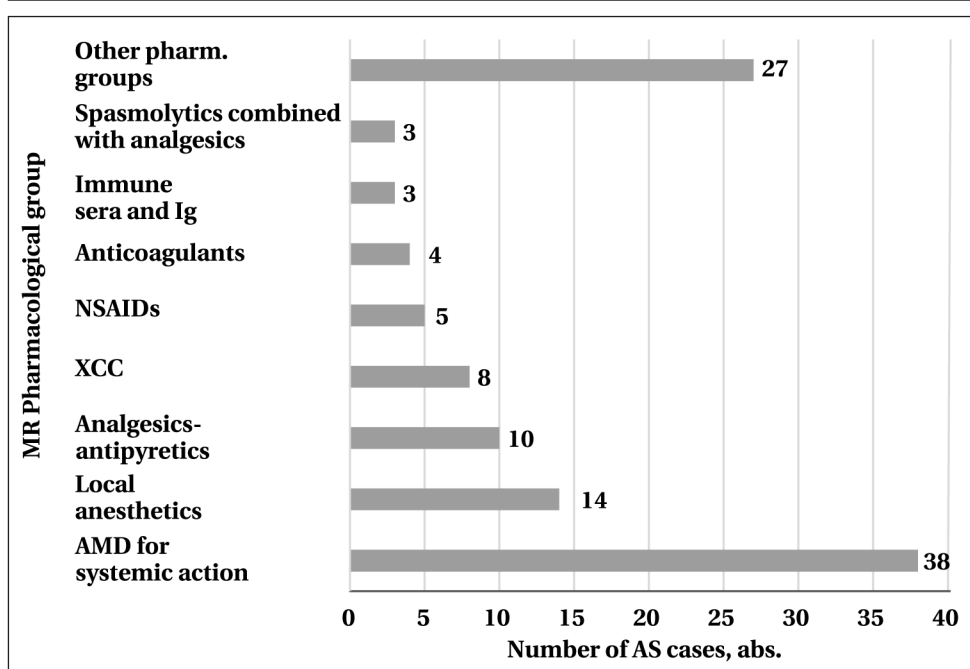
The cases of severe allergic reactions in the form of AS amounted to 1.74% of the total number of AR cases for the respective period (6428 reports).

The first stage of the study was aimed at establishing the main pharmacological groups of drugs, which were associated with development of severe allergic reactions in the form of anaphylaxis. It was noted that leader in AS incidence in the Republic of Crimea during 2010–2018 was the group of antimicrobial drugs for systemic administration (ATC code — J01) — 38 cases. A rarer cause of AS were drugs from the group of local anesthetics (ATC code — N01B) — 14 cases, analgesics-antipyretics (ATC code — N02B) — 10 cases, X-ray contrast iodine-containing substances (ATC code — V08A) — 8 cases, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (ATC code — M01A) — 5 cases (fig.). The remaining 37 cases of AS were associated with MR from various pharmacological groups.

A detailed analysis of AS cases during application of antimicrobial drugs for systemic use has shown that the most frequent cause of such complications was the use of antibacterial drugs of the group of cephalosporins (30 cases, 78.9% of the total number of AS cases related to group J01). The prevalence of AS cases during the use of cephalosporins is presented in table 1.

In three cases, development of AS associated with the use of drugs from the group of fluoroquinolones, and two AS cases were observed during treatment of patients with amino glycoside antibiotics (Amikacin) and drugs from the group of penicillins. In one case the AR of emergency type was due to the use of a drug combination containing antibiotic azalide/ azithromycin.

Among local anesthetics, the AS incidence was the highest for lidocaine (6 cases) and combined drugs on the basis of articaine (6 cases). One case



Распределение случаев развития АШ по фармакологическим группам подозреваемых ЛС.
Distribution of AS cases by pharmacological groups of suspected MR.

Note. AMD — antimicrobial drugs; XCC — X-ray contrast compounds; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; Ig — immunoglobulins.

Примечание. MR Pharmacological group — фармакологическая группа ЛС; number of AS cases, abs. — число случаев АШ, абс.; other pharm. groups — другие фарм. группы; spasmolytics combined with analgesics — спазмолитики в комб. с анальгетиками; immune sera and Ig — иммунные сыворотки и иммуноглобулины; anticoagulants — антикоагулянты; NSAIDs — нестероидные противовоспалительные средства; XCC — рентгеноконтрастные соединения; analgesics — antipyretics — анальгетики-антипиретики; local anesthetics — местные анестетики; AMD for systemic action — противомикробные средства для системного действия.

Оставшиеся 37 случаев развития АШ были ассоциированы с применением ЛС из различных фармакологических групп.

Детальное изучение случаев развития АШ при применении противомикробных средств для системного применения показало, что наиболее часто причиной развития таких осложнений у пациентов было применение антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов (30 случаев, 78,9% от общего количества случаев АШ группы J01). Частоту встречаемости случаев АШ при применении отдельных представителей группы цефалоспоринов представили в табл. 1.

В 3 случаях развитие АШ было связано с применением препаратов группы фторхинолонов, по 2 случая АШ наблюдали при применении у пациентов аминогликозидных антибиотиков (амикацин) и препаратов группы пенициллинов, в 1 случае НР немедленного типа была связана с применением комбинированных препаратов, содержащих антибиотик-азалид азитромицин.

Среди местных анестетиков лидерами по частоте развития АШ стали лидокаин (6 случаев) и комбинированные препараты на осно-

of such AR was observed when novocaine and bupivacaine were used. It should be noted that the AS develops during use of drugs belonging to this group very rarely. Besides, several studies point out the importance of differential diagnosis between an AS response and more commonly occurring vasovagal events including low-dose local anesthetics and featuring similar symptoms (breathing disorders, faintness, arterial blood pressure changes, convulsions) [12, 13].

AS were also observed in patients during the use of antipyretic analgesics. In 5 cases, the clinical

symptoms of AS developed during parenteral administration of analgin. In 3 cases, the AS was associated with the use of drugs containing paracetamol or paracetamol alone.

As for the X-ray contrast iodine-containing substances, AS was noted during administration of iohexol (4 cases), iopromide (3 cases), and diatrizoic

Таблица 1. Распределение случаев развития анафилактического шока при применении препаратов группы цефалоспоринов.

Table 1. Distribution of anaphylactic shock cases during administration of Cephalosporins.

Drug	Reports, abs. number (%)
Generation II Cephalosporins	
Cefuroximum	1 (0.9)
Generation III Cephalosporins	
Ceftriaxone and its combinations	22 (19.6)
Cefotaximum	4 (3.6)
Ceftazidimum	1 (0.9)
Cefpodoximum	1 (0.9)
Cefoperazone combined with other MR	1 (0.9)

Note. For tabl. 1, 2: % to total number of AS cases for 2010–2018.

Примечание. Для табл. 1, 5: Drug — лекарственный препарат; combined with other MR — в комбинации с другими ЛС. Для табл. 1–4: Reports, abs. number — абс. число карт-извещений. % от общего количества случаев АШ за 2010–2018 гг.

ве артикаина (6 случаев). По 1 случаю развития подобных НР наблюдали при применении новокаина и бупивакаина. Следует отметить, что при использовании препаратов этой группы анафилактический шок развивался крайне редко. Кроме того, в доступных источниках отмечается важность проведения дифференциальной диагностики анафилактической реакции и более частых вазовагальных проявлений, возникающих при использовании местных анестетиков и имеющих сходную симптоматику (нарушения дыхания, потеря сознания, изменения артериального давления, судороги, в т. ч. и при использовании низких доз) [12, 13].

Отметили случаи развития АШ при применении препаратов группы анальгетиков-антипиретиков. В 5 случаях имело место развития клинических симптомов АШ при парентеральном введении анальгина. В 3 случаях развитие АШ было связано с применением моно — и комбинированных препаратов, содержащих парацетамол.

Среди йодированных рентгенконтрастных соединений развитие АШ наблюдали при введении пациентам йогексола (4 случая), йопромида (3 случая) и диатризоевой кислоты (1 случай). Необходимо отметить, что развитие симптомов, характерных для АШ, при приеме данной группы препаратов происходит не по классическому механизму развития аллергического ответа, а является псевдоаллергической реакцией, обусловленной высвобождением гистамина под влиянием йода [14]. Мы посчитали обоснованным включение этих случаев в наш анализ, т. к. врачами проявления реакции были расценены именно как АШ, что нашло отражение в соответствующей форме извещения. Случаи развития АШ при применении НПВС были связаны с применением диклофенака, кеторолака, мелоксикама и декскетопрофена.

Наиболее часто развитие АШ у пациентов происходило на фоне парентерального введения ЛС, что объяснимо высокими показателями биодоступности при введении с использованием внутривенного и внутримышечного путей введения (табл. 2).

Следующий этап работы был посвящен изучению аллергологического анамнеза пациентов с клиническими проявлениями АШ. Своевременный и правильный сбор аллергологического анамнеза во многом определяет рациональность назначения лекарственных препаратов и позволяет выявить вероятность развития аллергических реакций при их введении. Результаты анализа характера сенсибилизации пациентов показали, что в большинстве случаев аллергологический анамнез был

Таблица 2. Анализ частоты развития случаев анафилактического шока при использовании различных путей введения лекарственных средств.
Table 2. Analysis of anaphylactic shock incidence depending on different routes of drug administration.

Route of administration	Reports, abs. number (%)
Intravenous	44 (39.3)
Intramuscular	37 (33)
Oral	16 (14.3)
Local	7 (6.2)
Regional anesthesia	3 (2.7)
Intracutaneous	1 (0.9)
Parabulbar	1 (0.9)
Paravertebral	1 (0.9)
Intranasal	1 (0.9)
Unknown	1 (0.9)

Примечание. Route of administration — путь введения; intravenous — внутривенно; intramuscular — внутримышечно; oral — внутрь; local — местно; regional anesthesia — проводниковая анестезия; intracutaneous — внутрикожно; parabulbar — парабульбарно; paravertebral — паравертебрально; intranasa — интраназально; unknown — неизвестно.

acid (1 case). It should be noted that during intake of drugs from this group, symptoms typical for AS are due to a pseudoallergic response caused by iodine-induced release of histamine rather than following the induction of general mechanism of allergic response development [14]. We included that cases in our analysis because the physicians considered and reported the responses specifically as AS. NSAIDs that induced AS development included diclofenac, ketorolac, meloxicam and dexketoprofen.

Most frequently, patients experienced AS because of parenteral administration of a MR, which can be explained by high bioavailability typical for intravenous and intramuscular routes of administration (table 2).

The next part of the study included analysis of case histories of allergic patients with clinical presentation of AS. Timely and correctly recorded case histories of patients with allergies containing information on prescription of drugs allows defining the probability of allergic responses to their administration. Analysis of the nature of patients' sensibilization has shown that in most cases the case history of allergies was informative to predict allergic reactions (84 cases, 75%); in 15 cases (13.4%) there was sensibilization to drugs, in 4 cases (3.6%) — to domestic allergens, in 2 cases (1.8%) — to food-based allergens, and in 3 cases (2.7%) a combined sensibilization (to food, domestic and pollen allergens) was observed. In 4 cases (3.5%), the history of allergies was unknown.

Not the least of the parameters requiring thorough study was the interval of time between drug administration and appearance of clinical symptoms of AS (sudden drop of arterial blood pressure, collapse, labored breathing, dyspnea, urticaria, skin itch). The findings have shown that in 19 cases the AS develops in patients during drug administration,

«спокоен» (84 случая, 75%), в 15 случаях (13,4%) имела место сенсibilизация к лекарственным препаратам, в 4 случаях (3,6%) — к бытовым аллергенам, в 2 случаях (1,8%) — к пищевым аллергенам и в 3 случаях (2,7%) наблюдали смешанный тип сенсibilизации (к пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам). В 4 случаях (3,5%) аллергологический анамнез пациентов был неизвестен.

Немаловажным показателем, требующим детального изучения, стало изучение временного промежутка между введением лекарственного препарата и возникновением клинических симптомов АШ (внезапное снижение артериального давления, коллапс, затрудненное дыхание, одышка, крапивница, кожный зуд). Результаты анализа показали, что в 19 случаях развитие симптомов АШ у пациентов происходило на фоне введения лекарственных препаратов, в 15 случаях в течение первых 5 минут после введения, в 17 случаях в течение 30 минут после введения. Эти данные подтверждают высокую скорость развития анафилаксии, что требует подготовки врача к оказанию неотложной медицинской помощи. В 3 случаях развитие клинических симптомов наблюдали в течение первых 45–60 минут после введения подозреваемого лекарственного препарата. В 9 случаях симптомы АШ начали наблюдать более, чем через 1 час после введения ЛС. В 49 случаях нежелательных реакций информация о скорости их развития отсутствовала.

Значимым фактором, необходимым для оценки причинно-следственной связи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и возникающей НР, является также количество назначаемых одновременно с ним лекарственных средств. Анализ карт-извещений показал, что развитие симптомов АШ в большинстве случаев (63 случая, 56,2%) наблюдали при введении препаратов в виде монотерапии. Распределение оставшихся случаев представили в табл. 3.

Изучение пола пациентов выявило, что непредвиденные анафилактические реакции возникали у пациентов женского и мужского пола практически с одинаковой частотой — 54 и 57 случаев соответственно. В одной карте-извещении указание на пол пациентов отсутствовало. Распределение пациентов по возрасту выявило, что наиболее часто такие нежелательные реакции были зарегистрированы у пациентов в возрасте от 31 до 60 лет (табл. 4).

Изучение категории НР выявило 8 смертельных исходов вследствие развития АШ на фоне введения ЛС; в 4 случаях смерть была вызвана парентеральным введением препаратов группы β -лактамовых антибиотиков: 3 слу-

Таблица 3. Распределение карт-извещений с клиническими проявлениями анафилактического шока по количеству сопутствующих лекарственных средств.

Table 3. Distribution of information reports containing anaphylactic shock presentation by the number of concurrent medicinal remedies.

Number of concurrent medicine remedies	Reports, abs. number
0	63
1 MR	16
2 MR	7
3 MR	10
4 MR	7
5 MR	5
6 MR	3
7 MR	1

Примечание. Для табл. 3, 4: Number of concurrent medicine remedies — количество сопутствующих лекарственных средств.

Таблица 4. Распределение пациентов с клиническими проявлениями анафилактического шока на фоне введения лекарственных средств по возрасту.

Number of concurrent medicine remedies	Reports, abs. number
Under 1 year	2 (1.8)
1–3 years	—
4–7 years	1 (0.9)
8–10 years	2 (1.8)
11–18 years	6 (5.4)
19–30 years	22 (19.6)
31–45 years	27 (19.6)
46–60 years	26 (23.2)
61–75 years	22 (19.6)
Over 76 years	4 (3.6)

Примечание. Under — до; years — лет; Over — старше.

in 15 cases — within the first 5 minutes after administration, in 17 cases — within 30 minutes after administration. These data confirm a high rate of anaphylaxis development that requires a physician to be trained in emergency medical care. In 3 cases, development of clinical symptoms was observed within the first 45–60 minutes after administration of a suspected drug. In 9 cases, AS symptoms were first observed later than 1 hour after MR administration. In 49 cases of adverse reactions, information about the rate of their development was missing.

A significant factor for evaluation of a cause-effect relation between intake of a suspected drug and occurring AR is the number of drugs prescribed concurrently. Analysis of reports has shown that development of AS symptoms was observed in most cases (63 cases, 56.2%) during drug administration as a monotherapy. Distribution of the remaining cases is shown in table 3.

Analysis of patients' gender revealed that unforeseen AS reactions occurred almost equally in female and male patients: 54 and 57 cases, respec-

чая — на введение цефтриаксона, 1 случай — на введение амоксициллина клавуланата. В 97 случаях развития АШ представляло угрозу жизни пациентов и требовало неотложной фармакотерапии и немедленной отмены введения препарата. В 3 случаях в картах-извещениях содержались указания на необходимость госпитализации пациентов и в 1 случае развитие АШ привело к временной нетрудоспособности пациента. В 3 случаях указания на категорию НР отсутствовали.

АШ является неотложным состоянием, требующем незамедлительного парентерального введения ЛС с целью коррекции нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, и спасения жизни пациента. К основным препаратам, входящим в стандарты скорой медицинской помощи при АШ, относятся растворы адреналина гидрохлорида, глюкокортикостероидных препаратов (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон), димедрола и аминофиллина [15, 16].

Анализ проведенной медицинской коррекции в изучаемых случаях возникновения АШ позволил получить следующие результаты: наиболее часто при купировании АШ использовали группы неселективных адреномиметиков, глюкокортикостероидов и противоаллергических средств. Распределение соответствующих групп препаратов по частоте их назначения с целью коррекции НР представили в табл. 5. Раствор адреналина гидрохлорида вводили пациентам в 69,6% случаев, что является рациональным в соответствии со стандартами скорой медицинской помощи при купировании АШ. Частота назначения глюкокортикостероидов с целью коррекции НР составила 94 случая (83,9%), при этом в большинстве случаев препаратом выбора являлся дексаметазон. Антигистаминные препараты для купирования АШ применяли значительно реже. Общее количество назначений препаратов данной группы составило 42–37,5% от всех случаев медицинской коррекции АШ.

Проведение обзора других исследований, посвященных изучению случаев АШ в различных странах мира, позволило выявить сопоставимость полученных нами результатов с данными других исследователей, в работах которых была описана высокая частота лекарственно-индуцированных случаев АШ. Так, исследования, направленные на изучение фатальной анафилаксии у пациентов, проживавших на территории США, за период 1999–2010 годы выявили 2458 таких случаев, и в 58,8% случаев АШ был вызван лекарственными препаратами [8]. В Латинской Америке наиболее часто развитие АШ ассоциирова-

Таблица 5. Частота назначения отдельных групп лекарственных препаратов с целью медикаментозной коррекции анафилактического шока.

Table 5. Frequency of prescription of particular groups of drugs for medicinal correction of anaphylactic shock.

Drug	MR prescriptions, abs. number (%)
Non-selective adrenergic agonists	
Adrenaline hydrochloride	78 (69.6)
Corticosteroids	
Dexamethasone	63 (56.2)
Prednisolone	20 (17.9)
Hydrocortisone	7 (6.2)
Hydrocortisone+prednisolone	4 (3.6)
Antiallergic drugs	
Chloropyramine	18 (16.1)
Clemastine	12 (10.7)
Diphenhydramine	11 (9.8)
Levocetirizine	1 (0.9)

Примечание. MR prescriptions, abs. number — число случаев назначения ЛС с целью коррекции НР; абс.; non-selective adrenergic agonists — неселективные адреномиметики.

tively. In one information report, the patient's gender was not mentioned. Distribution of patients by age established that such adverse reactions occurred most frequently in patients of 31 to 60 years of age (table 4).

Study of the AR category revealed 8 lethal outcomes due to AS to MR; in 4 cases death was caused by parenteral administration of drugs from the group of β -lactam antibiotics, Ceftriaxon (3 cases) and amoxicillin/clavulanate (1 case). In 97 cases, AS was life-threatening and required emergency pharmacological therapy and immediate discontinuation of drug administration. In 3 cases, information reports mentioned the need in patient's hospitalization, and in 1 case AS led to temporary disability. In 3 cases, AR category was not mentioned.

AS is an emergency condition requiring immediate parenteral administration of a MR to correct cardiovascular and respiratory disturbances and save the patient's life. The main drugs considered as the emergency medical care standards for AS include solutions of adrenaline hydrochloride, glucocorticosteroids (prednisolone, dexamethasone, hydrocortisone), dimedrol and aminophylline [15, 16].

Analysis of the treatment options demonstrated that to reverse the AS, non-selective adrenergic agonists, glucocorticosteroids and antiallergic drugs employed most frequently. The distribution of respective groups of drugs by the frequency of their use for AR correction is given in table 5. Adrenalin hydrochloride solution was administered to patients in 69.6% of cases, which is rational according to emergency medical care standards in reversing AS. The frequency of use of glucocorticosteroids for AR correction amounted to 94 cases (83.9%), the most often drug of choice being dexamethasone. Antihistamines were used much rarer to reverse AS.

лось с применением препаратов группы НПВС (57,8%) и антибиотиков (19,5%) [17]. Распространенность АШ в Казани изучалась по данным обращаемости за медицинской помощью в 1995 и 1999 годах и составила: 3,5 и 4,4 % соответственно от всех острых аллергических реакций. ЛС явились причиной АШ в 50 и 62% случаев, соответственно. Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов детского возраста за период 2009–2013 годы, проведенный в Южной Корее, выявил 991 случай развития анафилаксии. Случаи развития медикаментозной анафилаксии чаще остальных были зарегистрированы при применении антибиотиков (34,9%) и нестероидных противовоспалительных средств (17,9%) [18]. Анализ представленных данных и собственных результатов позволил выделить фармакологические группы-лидеры по частоте развития АШ: противомикробные средства для системного применения и НПВС [19]. В наших исследованиях достаточно часто (14 и 8 случаев соответственно) развитие АШ было связано с введением местных анестетиков и рентгенконтрастных соединений, что требует дальнейшего изучения частоты и особенностей развития аллергических и псевдоаллергических реакций тяжелой степени при их применении.

Заключение

Подводя итоги анализа карт-извещений, зарегистрированных в Республике Крым в 2010–2018 годах, стоит обратить внимание на высокую частоту и скорость развития нежелательных реакций в виде анафилактического шока. Среди всех фармакологических групп «лидерами» по частоте развития АШ явились β -лактамы антибиотиков, местные анестетики и анальгетики-антипиретики. Учитывая скорость развития АШ и факты игнорирования лекарственного и аллергологического анамнеза, ошибки медикаментозной коррекции следует рассмотреть возможность проведения дополнительных образовательных мероприятий для врачей разных специальностей, распространение информационных материалов, направленных на устранение ошибок оказания помощи (плакаты, алгоритмы).

Литература

1. Powrie R.O. Anaphylactic shock in pregnancy. *Critical care obstetrics*. 2018; chapter 40: 641–665. DOI: 10.1002/9781119129400.ch40.
2. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W., Lockey R.F., Blaiss M.S. World Allergy Organization. *White Book on Allergy: Update 2013*. 2013: 242 p. ISBN-10: 0615929168.
3. Новиков Д. К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Титова Н.Д., Ищенко О.В., Семенова И.В., Янченко В.В. Анафилаксия. Анафилактический шок. Клиническая картина, диагностика, лечение: пособие. Витебск: ВГМУ, 2018. 103 с.

The total number of prescriptions of drugs from this group was equal to 42, i. e. 37.5% of the total number of cases of medical correction of AS.

Our findings were corroborated by a number of international studies described high prevalence of drug-induced AS cases. Studies on fatal anaphylaxis in USA in 1999–2010 discovered 2458 such cases, wherein in 58.8% of cases AS was caused by drugs [8]. In Latin America, the AS development most commonly associated with the use of NSAID drugs (57.8%) and antibiotics (19.5%) [17]. AS incidence rate in Kazan city, Russia, which was studied using the data on medical aid available for 1995 and 1999 years, was found equal to 3.5% and 4.4 % of all acute allergic reactions, respectively. MR were the cause of AS in 50% and 62% of cases, respectively. The retrospective analysis of medical charts of pediatric population for the period of 2009–2013 years, which was carried out in South Korea, identified 991 anaphylaxis cases. The cases of drug-induced anaphylaxis were most often recorded for the use of antibiotics (34.9%) and non-steroid anti-inflammatory drugs (17.9%) [18].

Analysis of published data and our findings highlight the pharmacological groups mostly contributing to AS to include antimicrobial drugs for systemic use and NSAID [19]. In our study, AS has been rather frequently (14 and 8 cases, respectively) associated with administration of local anesthetics and X-ray contrast compounds, which requires further investigation of the incidence and features of development of severe allergic and pseudoallergic reactions during their use.

Conclusion

Summarizing the analysis of information reports recorded in the Republic of Crimea in 2010–2018, the attention should be paid to high incidence and speed of development of AS adverse reactions. Among all pharmacological groups, the 'leaders' in AS prevalence included β -lactam antibiotics, local anesthetics and anti-pyretic analgesics. Considering high AS development rate, the facts of commonly ignored information on drugs and allergies as a part of a case history, and the AS improper therapies, the urgent need in conducting additional education events for physicians specializing in different fields and distribution of information materials (posters, algorithms) aimed at eliminating medical aid errors should be warranted.

References

1. Powrie R.O. Anaphylactic shock in pregnancy. *Critical care obstetrics*. 2018; chapter 40: 641–665. DOI: 10.1002/9781119129400.ch40.
2. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W., Lockey R.F., Blaiss M.S. World Allergy Organization. *White Book on Allergy: Update 2013*. 2013: 242 p. ISBN-10: 0615929168.
3. Novikov D.K., Vykhristenko L.R., Novikov P.D., Titova N.D., Ishchenko O.V., Semenova I.V., Yanchenko V.V. Anaphylaxis. Anaphylactic shock. The clinical picture, diagnosis, treatment: allowance. D. Vitebsk: Voronezh State Medical University, 2018. 103 p [In Russ.].

4. Анафилактический шок. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2016: 36 с.
5. Wood R.A., Camargo C.A., Lieberman P., Sampson H.A., Schwartz L.B., Zitt M., Collins C., Tringale M., Wilkinson M., Boyle J., Simons F.E. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 461–467. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.016.
6. Turner J.P., Gowland H.M., Sharma V., Ierodiakonou D., Harper N., Garcez T., Pumphrey R., Boyle R.J. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 956–963. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.021.
7. Ye Y., Kim M., Kang H., Kim T., Sohn S., Koh Y., Park H.K., Jang G.C., Kim C.W., Jee Y.K., Hur G.Y., Kim J.H., Kim S.H., Choi G.S., Lee S.K., Park H.S. Predictors of the Severity and Serious Outcomes of Anaphylaxis in Korean Adults: A Multicenter Retrospective Case Study. *Allergy Asthma Immunol.* 2015; 7 (1): 22–29. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.1.22.
8. Jerschow E., Lin R.Y., Scaperotti M.M., McGinn A.P. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (6): 1318–1328. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.018.
9. Campbell R.L., Hagan J.B., Manivannan V., Decker W.W., Kanthala A.R., Bellolio M.F., Smith V.D., Li J.T. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 29 (3): 748–52. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.030.
10. ATC/DDD Index 2019. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
11. Федеральный закон ФЗ №61 от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
12. Ring J., Franz R., Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chem Immunol Allergy.* 2010; 95: 190–200. DOI: 10.1159/000315952.
13. Nakamura N., Tamagawa-Mineoka R., Masuda K., Katoh N. Immediate-type allergic reactions to local anesthetics. *Allergology International.* 2018; 67 (1): 160–161. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.003.
14. Ахмедзянова Д.Г., Рахматуллина Н.М., Сибгатуллина Н.А., Делян В.Ю., Закирова Г.Н., Трофимова О.Р., Пантелеймонова П.М. Острые побочные реакции на введение рентгеноконтрастных веществ в практике врача. *Вестник современной клинической медицины.* 2018; 11 (5): 100–104. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11 (5).100-104.
15. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов: Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку. Утверждены Президиумом РААКИ 23.12.2013 г. Режим доступа: <http://www.raaci.ru/ClinRec/8.Anaphylaxy.pdf>
16. Плотов М.А., Знаменская Л.К., Коняева Е.И. Клинический протокол профилактики и лечения анафилаксии. Симферополь, 2016. 24 с.
17. Jares E. J., Baena-Cagnani C.E., Sanchez-Bognes M., Ensina L.F., Arias-Cruz A. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice.* 2015; 3 (5): 780–788. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.012.
18. Lee S.Y., Ahn K., Kim J., Jang G.C., Min T.K., Yang H.J. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy, asthma & immunology research.* 2016; 8 (6): 535–540. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.6.535.
19. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Изучение лекарственно-индуцированных кожных реакций на основании карт-извещений о нежелательных реакциях лекарственных средств в Республике Крым за 2009–2016 гг. *Фармация и фармакология.* 2019; 7 (1): 32–41. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-32-41.
4. Anaphylactic shock. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2016: 36 p [In Russ.].
5. Wood R.A., Camargo C.A., Lieberman P., Sampson H.A., Schwartz L.B., Zitt M., Collins C., Tringale M., Wilkinson M., Boyle J., Simons F.E. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 461–467. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.016.
6. Turner J.P., Gowland H.M., Sharma V., Ierodiakonou D., Harper N., Garcez T., Pumphrey R., Boyle R.J. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 956–963. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.021.
7. Ye Y., Kim M., Kang H., Kim T., Sohn S., Koh Y., Park H.K., Jang G.C., Kim C.W., Jee Y.K., Hur G.Y., Kim J.H., Kim S.H., Choi G.S., Lee S.K., Park H.S. Predictors of the Severity and Serious Outcomes of Anaphylaxis in Korean Adults: A Multicenter Retrospective Case Study. *Allergy Asthma Immunol.* 2015; 7 (1): 22–29. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.1.22.
8. Jerschow E., Lin R.Y., Scaperotti M.M., McGinn A.P. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (6): 1318–1328. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.018.
9. Campbell R.L., Hagan J.B., Manivannan V., Decker W.W., Kanthala A.R., Bellolio M.F., Smith V.D., Li J.T. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 29 (3): 748–52. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.030.
10. ATC/DDD Index 2019. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
11. Federal Law FL No. 61 dated April 12, 2010 «Circulation of Medicine». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ [In Russ.].
12. Ring J., Franz R., Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chem Immunol Allergy.* 2010; 95: 190–200. DOI: 10.1159/000315952.
13. Nakamura N., Tamagawa-Mineoka R., Masuda K., Katoh N. Immediate-type allergic reactions to local anesthetics. *Allergology International.* 2018; 67 (1): 160–161. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.003.
14. Akhmedzyanova D.G., Rakhmatullina N.M., Sibgatullina N.A., Delyan V.U., Zakirova G.N., Trofimova O.R., Panteleymonova P.M. Acute adverse reactions for contrast medium infiltration in medical practice. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny.* 2018; 11 (5): 100–104 [In Russ.]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11 (5).100-104.
15. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists: Federal Clinical Recommendations for Anaphylactic Shock. Approved by the RAACI Presidium on December 23, 2013. Available at: <http://www.raaci.ru/ClinRec/8.Anaphylaxy.pdf> [In Russ.].
16. Glotov M.A., Znamenskaya L.K., Konyaeva E.I. Clinical protocol for the prevention and treatment of anaphylaxis. Simferopol, 2016. 24 p [In Russ.].
17. Jares E. J., Baena-Cagnani C.E., Sanchez-Bognes M., Ensina L.F., Arias-Cruz A. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice.* 2015; 3 (5): 780–788. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.012.
18. Lee S.Y., Ahn K., Kim J., Jang G.C., Min T.K., Yang H.J. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy, asthma & immunology research.* 2016; 8 (6): 535–540. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.6.535.
19. Matveev A.V., Krashennnikov A.E., Egorova E.A., Konyaeva E.I. Investigation of medically induced skin reactions based on the analysis of reports of adverse drug reactions in the Republic of Crimea (from 2009 to 2016). *Farmatsiya i farmakologiya (Pharmacy & Pharmacology).* 2019; 7 (1): 32–41 [In Russ.]. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-32-41.

Received 07.08.2019

Поступила 07.08.2019