



Роль биотрансформации и химического строения лекарственных средств в диагностике лекарственной аллергии

Мясникова Т. Н.¹, Смирнов В. В.^{1,2}

¹ — ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Несмотря на то, что фармакологическое действие лекарственных средств хорошо известно и изучено, к сожалению, предсказать развитие лекарственной аллергии (ЛА) невозможно, так как в её развитии большое значение имеют индивидуальные особенности реактивности организма.

Цель — анализ клинической ситуации развития лекарственной аллергии для иллюстрации важности роли биотрансформации и химического строения лекарственных средств в её диагностике.

Методы. Исследование было проведено на пациенте после подписания информированного согласия и включало в себя сбора анамнеза, физикальный осмотр, скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами, установки периферического венозного катетера, провокационное тестирование.

Результаты. Прик-тесты с: 0,9 % раствором NaCl (отрицательный контроль), раствором гистамина (10 мг/мл) (положительный контроль), амоксициллином + клавулановой кислотой (100 мг + 20 мг), ампициллином (100 мг/мл), цефалексином (50 мг/мл) — результаты положительные, цефтазидимом (20 мг/мл), кларитромицином (20 мг/мл) — результаты отрицательные; в/к тесты с: 0,9 % раствором NaCl (отрицательный контроль), цефтазидимом (2 мг/мл), кларитромицином (0,01 мг/мл) — результаты отрицательные; пероральный провокационный дозируемый тест (ПДТ) с цефуроксимом (кумулятивная доза — 250 мг), джозамицином (кумулятивная доза — 1000 мг) — результаты отрицательные. В результате проведённого кожного тестирования подтверждена ЛА на аминогруппу бета-лактамов; данных, касающихся ЛА, бета-лактамного кольца, клавулановой кислоты, макролидов не получено.

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность; лекарственная аллергия; биотрансформация; диагностика

Для цитирования:

Мясникова Т. Н., Смирнов В. В. Роль биотрансформации и химического строения лекарственных средств в диагностике лекарственной аллергии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(3):20-24. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-3-20-24>. EDN: PGBVUA

Поступила: 05.07.2024. В доработанном виде: 07.08.2024. Принята к печати: 07.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024.

The role of biotransformation and chemical structure of drugs in the diagnosis of drug allergies

Tatiana N. Myasnikova¹, Valerii V. Smirnov^{1,2}

¹ — National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Despite the fact that the pharmacological effect of drugs is well known and studied, unfortunately, it is impossible to predict the development of drug allergies, since the individual characteristics of the body's reactivity are of great importance in its development. The goal is to analyze the clinical situation of the development of drug allergies to illustrate the importance of the role of biotransformation and the chemical structure of drugs in its diagnosis.

Methods. The study was carried out on the patient after signing informed consent and included anamnesis, physical examination, skin prick tests with inhalant allergens, installation of a peripheral venous catheter, and provocative testing.

Results. prick tests with: 0.9 % NaCl solution (negative control), histamine solution (10 mg/ml) (positive control), amoxicillin + clavulanic acid (100 mg + 20 mg), ampicillin (100 mg/ml), cephalexin (50 mg/ml) — positive results, ceftazidime (20 mg/ml), clarithromycin (20 mg/ml) — negative results; intravenous tests with: 0.9 % NaCl solution (negative control), ceftazidime (2 mg/ml), clarithromycin (0.01 mg/ml) — negative results; oral PDT with cefuroxime (cumulative dose — 250 mg), josamycin (cumulative dose — 1000 mg) — negative results. As a result of skin testing, LA for the amino group of beta-lactams was confirmed; No data have been obtained for LA on the beta-lactam ring, clavulanic acid, or macrolides.

Keywords: drug hypersensitivity; drug allergies; biotransformation; diagnostics

For citations:

Myasnikova TN, Smirnov VV. The role of biotransformation and chemical structure of drugs in the diagnosis of drug allergies. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(3):20-24. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-3-20-24>. EDN: PGBVUA

Received: 05.07.2024. Revision received: 07.08.2024. Accepted: 07.09.2024. Published: 30.09.2024.

Введение / Introduction

Лекарственная гиперчувствительность (ЛГ) — это реакция на введение лекарственных средств (ЛС), которая клинически проявляется симптомами, характерными для аллергических реакций, и которая развивается на приём терапевтических доз ЛС [1]. В свою очередь, ЛГ подразделяется на аллергическую (лекарственная аллергия (ЛА)) и неаллергическую (псевдоаллергия). ЛА — иммунологически-опосредованная реакция, в развитии которой участвуют иммунные механизмы. Неаллергическая ЛГ — неиммунологически-опосредованная, в развитии которой не участвуют иммунные механизмы [2]. Несмотря на то, что фармакологическое действие лекарственных препаратов (ЛП) хорошо известно и изучено, к сожалению, предсказать развитие ЛГ невозможно, так как в развитии реакций ЛГ большое значение имеют индивидуальные особенности реактивности организма. Интенсивность биотрансформации ЛП и преобладание тех или иных её путей в каждом конкретном случае может значительно отличаться. При этом не следует забывать, что причиной развития ЛА может быть не только сам ЛП, но и его метаболиты [3, 4]. Выраженность реакций ЛГ может быть различной по клиническим проявлениям их течения и степени тяжести, вплоть до летальных исходов. *Johansson SG et al.* показали, что в США зарегистрировано 106 000 смертельных случаев в год из-за побочных реакций на ЛП у госпитализированных пациентов [1].

Полные антигены (бактерии, вирусы, ЛП с высокой молекулярной массой и т. п.) активируют врождённую иммунную систему, например, через Toll-подобные рецепторы, и подают начальный сигнал тревоги и активируют антиген-презентирующие клетки (АПК), которые фагоцитируют антиген и мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В лизосомах АПК происходит процессинг антигенов и их представление в виде пептидов в ассоциации с главным комплексом гистосовместимости Т-клеткам преимущественно лимфатических узлов. Развивается иммунный ответ, направленный на элиминацию аллергена. Таким образом, полные антигены обладают и антигенностью, и иммуногенностью.

ЛП — это вещества с низкой молекулярной массой (<1000 Да), то есть они слишком малы, чтобы запускать иммунный ответ. Несмотря на это, было показано, что ЛП могут быть триггерами таких реакций [5, 6]. В настоящее время существуют три концепции презентации лекарственных антигенов: гаптенная, прогаптенная и теория фармакологического взаимодействия ЛП с иммунными рецепторами (p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors).

Гаптенная концепция. Данная концепция предполагает, что маленькие молекулы могут стать анти-

генными, связавшись с белками с высокой молекулярной массой. Гаптены — химически активные мелкие молекулы, которые способны вступать в стабильную связь с большими белками или пептидами, что приводит к модификации боковых цепей.

Прогаптенная концепция. Многие препараты химически неактивны, но они, тем не менее, способны вызывать иммуно-опосредованные реакции. Гипотеза прогаптеннов заключается в том, что химически инертное лекарство может стать реактогенным в ходе метаболизма или биотрансформации [7, 8]. Например, сульфаметоксазол сам по себе химически неактивен, но приобретает активность и, следовательно, антигенность в ходе внутриклеточного метаболизма в печени. Цитохром Р450-зависимый метаболизм (CYP2C9) приводит к формированию сульфаметоксазол-гидроксиламина, который может быть обнаружен в моче и который легко окисляется в нитрозосульфаметаксозол. Последний обладает высокой химической активностью и легко связывается с внутриклеточными белками, создавая новые антигенные детерминанты [9].

Концепция фармакологического взаимодействия ЛС и иммунных рецепторов (p-i концепция) / The concept of pharmacological interaction of drugs and immune receptors (p-i concept)

Согласно гаптенной и прогаптенной концепциям, ЛС и другие вещества, которые химически неактивны, и, следовательно, неспособны образовывать соединения с белками, не будут антигенами и не смогут вызвать реакции гиперчувствительности. Однако это не так, и есть клинические и иммунологические данные, которые нельзя объяснить с позиции гаптеннов и прогаптеннов [10]. Согласно p-i концепции, химически инертные препараты, неспособные ковалентно связываться с белками, могут активировать некоторые Т-клетки, если у них есть высокий аффинитет к одному из разнообразных Т-клеточных рецепторов или к представленным молекулам главного комплекса гистосовместимости. Т-клетки, активированные *in vivo*, размножаются и впоследствии инфильтрируют кожу и другие органы. Эффекторными клетками и клетками памяти имеют значительно более низкий порог активации, чем наивные Т-клетки. Интересно, что хотя p-i взаимодействие было доказано для многих лекарств (сульфаметоксазол, лидокаин, ламотриджин, карбамазепин, р-фенилендиамин, рентгеноконтрастные средства) [11], все их метаболиты также могут участвовать в реакциях ЛГ. Анализ различных реакций ЛГ у некоторых пациентов показал присутствие гаптеннов, p-i взаимодействия одновременно с исходным веществом и его метаболитами [12]. Это означает, что одни Т-клетки реагируют с исходным препаратом

(p-i механизм), другие — с гаптенем, а некоторые — с исходным препаратом и гаптенем одновременно.

Очевидно, что при диагностике ЛГ необходимо учитывать знания фармакокинетики ЛС, в том числе структуру его возможных метаболитов. Если не учитывать биотрансформацию ЛС, то можно получить ложные результаты диагностики: гипердиагностику, когда в результате пациенту будет запрещён приём ЛС, на которые у него в действительности нет ЛА, и гиподиагностику, когда пациенту будет разрешён приём ЛС, на которые у него будет развиваться аллергическая реакция. При этом, необходимо учитывать химическое строение ЛС, особенно это касается бета-лактамов антибиотиков. Выявление конкретной детерминанты, отвечающей за аллергический ответ, является крайне важным в диагностике ЛА к этой группе препаратов. В связи с этим целью работы является анализ клинической ситуации развития лекарственной аллергии для иллюстрации важности роли биотрансформации и химического строения лекарственных средств в её диагностике.

Материалы и методы / Materials and methods

Пациент Г., 56 лет, обратился с жалобами на несколько перенесённых анафилактических реакций, возможно связанных с применением ЛП. *Фармакологический анамнез*: считает себя больным с лета 2022 г., когда впервые в жизни отметил генерализованную зудящую гиперемию кожи, отёчность всего тела, слабость, шаткость походки, плохое самочувствие, в связи с чем вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которая приехала через 15 мин. При осмотре отмечена гипотония. Введён адреналин, дексаметазон, супрастин с положительным эффектом. Через 20 мин состояние значительно улучшилось. Через 2 ч состояние полностью нормализовалось. Данное состояние связал с употреблением томатов, небольшого количества пива. Приём ЛП отрицал. После этого отмечал подобные состояния 2 раза. Дважды госпитализация в стационар по месту жительства. Помимо гипотонии, генерализованных зудящих высыпаний отмечал боли в животе, потерю сознания. Связывал с применением поливитаминов (витамины А, С, Е), возможно, был приём амоксициллина + клавулановая кислота (амоксиклав). В ноябре 2022 г. направлен к гастроэнтерологу для лечения эрозивного гастрита. Через 10 мин после приёма амоксициллина (флемоксин) и джозамицина (вильпрафен) (приём джозамицина впервые в жизни) аналогичная реакция с потерей сознания, артериальное давление (АД) 40/0 мм рт. ст. госпитализирован в отделение реанимации.

Консультирован в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, назначено обследование: сывороточная триптаза (базальный уровень) — 4,40 мкг/л (норма 0,00–11,0), специфические IgE (тест

система ImmunoCAP) к пенициллину G 0,00 кЕдА/л (класс 0), пенициллину V 0,05 кЕдА/л (класс 0); аллергенным детерминантам ампициллоилу и амоксициллоилу — анализ не сделан. Учитывая тяжесть перенесённой реакции, госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения провокационного тестирования с ЛП. *Аллергоанамнез*: в течение 3 лет в сезон апрель–май, отмечает конъюнктивит. Применяет супрастин с положительным эффектом. Скарификационные кожные пробы с ингаляционными аллергенами отрицательные. *Данные осмотра при поступлении*: рост: 182 см, масса тела 82 кг, температура тела 36,5 °С. Общее состояние: удовлетворительное. Кожные покровы: телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний. Видимые слизистые: розовые, без патологических высыпаний. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: не пальпируются, не увеличены. Органы движения (костно-мышечная система): без патологических изменений. Органы дыхания: носовое дыхание свободное с обеих сторон. Частота дыхательных движений (ЧДД): 17 в мин. Аускультация лёгких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритм правильный, патологические шумы не определяются. АД: 130/98 мм рт. ст. Частота пульса: 64 удара в мин. Органы пищеварения: живот — пальпация органов брюшной полости безболезненна, печень не увеличена, селезёнка не пальпируется. Стул: нормальный, оформленный, без патологических включений, регулярный. Мочеполовая система: патологические изменения не определяются, область проекции почек внешне не изменена, симптом поколачивания отрицательный. После получения информированного согласия, установки периферического венозного катетера было проведено провокационное тестирование с ЛП: амоксициллином + клавулановой кислотой (100 мг + 20 мг, н/к), ампициллином (100 мг/мл, н/к), цефалексином (50 мг/мл, н/к), цефтазидимом (20 мг/мл, н/к), кларитромицином (20 мг/мл, н/к), цефтазидимом (2 мг/мл, в/к), кларитромицином (0,01 мг/мл, в/к), цефуросимом (кумулятивная доза — 250 мг, п/о), джозамицином (кумулятивная доза — 1000 мг, п/о) — результаты отрицательные.

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Оценка результатов провокационного тестирования:

- прик-тесты с: 0,9 % раствором NaCl (отрицательный контроль), раствором гистамина (10 мг/мл) (положительный контроль), амоксициллином + клавулановой кислотой (100 мг + 20 мг), ампициллином (100 мг/мл), цефалексином (50 мг/мл) (рис. 1 а–в) — результаты положительные, цефтазидимом (20 мг/мл),



а



б



в

Рис. 1. Положительные результаты прик-тестов (оценка через 20 минут) с:

а — ампициллином (100 мг/мл); б — амоксициллином + клавулановая кислота (100 мг/мл + 20 мг/мл); в — цефалексином (50 мг/мл)

Fig. 1 (a–c). Positive results of prick tests (assessment after 20 minutes) with:

а — ampicillin (100 mg/ml); б — amoxicillin + clavulanic acid (100 mg/ml + 20 mg/ml); в — cephalexin (50 mg/ml)

кларитромицином (20 мг/мл) — результаты отрицательные;

- в/к тесты с: 0,9 % раствором NaCl (отрицательный контроль), цефтазидимом (2 мг/мл), кларитромицином (0,01 мг/мл) — результаты отрицательные;
- пероральный ПДТ с цефуросимом (кумулятивная доза — 250 мг), джозамицином (кумулятивная доза — 1000 мг) — результаты отрицательные.

В результате проведённого кожного тестирования подтверждена ЛА на аминогруппу бета-лактамов; данных за ЛА на бета-лактамное кольцо, клавулановую кислоту, макролиды не получено.

Диагноз: ЛА на аминогруппу бета-лактамов: анафилактический шок.

Благодаря проведённому тестированию запрещено применение только бета-лактамов с аминогруппой (аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), цефалоспоринов с идентичной боковой цепью (аминогруппой) (цефалексин, цефаклор, цефрадин, цефалоглицин, лоракарбеф, цефатризин, цефпрозил, цефадроксил). Противопоказаний для применения бета-лактамов без аминогруппы (бензилпенициллина, пиперациллина, цефтриаксона, цефотаксима, цефепима, цефазолина, цефоперазона, цефтазида, цефтибутена, цефиксима, цефуросима, цефподоксима, цефдиторена, карбапенемов, азтреонама) нет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мясникова Татьяна Николаевна

Автор, ответственный за переписку

к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: t_miasnikova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>

Tatiana N. Myasnikova

Corresponding author

PhD, Cand. Sci. (Med), Allergist, Senior Research Associate, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: t_miasnikova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>

Смирнов Валерий Валерьевич

д. фарм. наук, зав. научно-производственным комплексом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

Valerii V. Smirnov

PhD, Dr. Sci. (Pharm), Head of Research and Production Department, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; Professor of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Chair named after A.P. Arzamastsev, Institute of Pharmacy named after A.P. Neliubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

Список литературы / References

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591. PMID: 15131563.
- Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под редакцией Хайтова Р.М. — Москва, 2012 — 74 с. / Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Т.Н. Мясникова и др. [Lekarstvennaya allergiya. Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei. Ed by Khaitova RM. Moscow, 2012. / NI Il'ina, TV Latysheva, TN Myasnikova, et al. (In Russ.)].
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350.
- deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1997 Dec 10;278(22):1895-906.
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Aug;74(8):1457-1471. doi: 10.1111/all.13765.
- Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1300-1315. doi: 10.1111/all.14122.
- Pichler WJ. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors. *World Allergy Organ J*. 2008 Jun;1(6):96-102. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181778282.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):727-32. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07873-x.
- Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep;19(9):704-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e328330a3b8.
- Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008 Nov;9(11):1617-22. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.
- Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008 Dec;49(12):2087-91. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x. Epub 2008 Jul 14. Erratum in: *Epilepsia*. 2009 Apr;50(4):971.
- McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1134-43. doi: 10.1056/NEJMoa1013297.