

Кожные реакции гиперчувствительности к клопидогрелю: проблемы и пути их решения



З. В. Лысак¹, С. Н. Дубинская¹, О. Т. Стременюк²

¹ Александровская клиническая больница г. Киева

² Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

В статье представлены данные литературы о встречаемости, распространенности, механизмах возникновения и клинических проявлениях реакций гиперчувствительности и аллергии, ассоциированных с приемом клопидогреля. Описаны общие принципы лечения больного с реакцией гиперчувствительности к медикаментозным препаратам и методы профилактики появления таких реакций. Представлен клинический случай возникновения побочного действия клопидогреля в виде кожных проявлений у пациента с ишемической болезнью сердца, который демонстрирует проблему выбора правильной тактики терапии.

Ключевые слова: клопидогрель, кожная сыпь, антитромбоцитарная терапия, реакции гиперчувствительности.

Неотъемлемой частью лечения и последующей вторичной профилактики у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), которая включает в себя ацетилсалициловую кислоту (75 мг) и клопидогрель (75 мг). Так, больным с ОКС и дальнейшей имплантацией элутинг-стента в идеале рекомендуют непрерывный прием ДАТТ не менее года [15, 17] для предотвращения его тромбоза. В последнее время в литературе все чаще затрагивают проблему реакций гиперчувствительности, ассоциированных с приемом клопидогреля, которые включают кожные проявления, ангионевротический отек, лихорадку, боль в животе, нейтропению и тромбоцитопению. В исследовании PLATO [8] отмечали распространенность аллергии и реакции гиперчувствительности, ассоциированных с приемом клопидогреля и тикагрелора соответственно у 1,7 и 1,6 % пациентов. В исследовании CAPRIE [7] при-

близительно 6 % пациентов, принимавших клопидогрель, отмечали появление зудящей сыпи, вследствие чего почти 1,5 % из них прекратили прием препарата. В исследовании [10] у 93 % пациентов с гиперчувствительностью к клопидогрелю отмечали кожную сыпь.

В клинической практике для облегчения мучительной для больного кожной сыпи прием антиагрегантов нередко досрочно прекращают. Этот вопрос очень важен, так как известно, что риск осложнений при ранней отмене антитромбоцитарной терапии (чаще клопидогреля) достаточно высок, поскольку нередко наблюдают тромбозы стента, большинство из которых приводит к инфаркту миокарда или смерти [6].

Представляем случай побочного действия клопидогреля в виде кожных проявлений, который демонстрирует проблему выбора правильной тактики терапии.

Больной Н., 33 года, находился на лечении в Александровской клинической больнице г. Киева поэтапно в отделениях кардиологической реанимации и реабилитации 16.10.2011 — 07.11.2011 (21 сут). В стационар поступил с жалобами на давящую боль за грудиной длительностью около 3 ч и общую слабость. Заболел внезапно, через несколько часов после физического перенапряжения появились боль за грудиной сжимающего характера, а затем общая слабость. Госпитализирован в стационар.

Стаття надійшла до редакції 25 листопада 2013 р.

Лысак Зореслава Василівна, лікар-кардіолог вищої категорії, зав. відділення 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

© З. В. Лысак, С. Н. Дубинська, О. Т. Стременюк, 2013

При объективном обследовании состояние средней тяжести. Кожа обычной окраски и влажности, без видимых повреждений и высыпаний. Видимые слизистые оболочки без видимых повреждений. Периферические лимфатические узлы без особенностей.

Частота сердечных сокращений 80 в 1 мин. АД 150/80 мм рт. ст. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца несколько приглушены, шумы не выслушиваются. Над легкими ясный перкуторный тон, дыхание везикулярное. Язык влажный, чистый. Живот мягкий при пальпации, печень у края реберной дуги.

При электрокардиографическом исследовании 16.10.2011: ритм синусовый правильный, элевация сегмента ST до 2 мм в отведениях II, III, aVF, V5–V6 и депрессия сегмента ST на 1 мм в отведении aVL.

При эхокардиографическом исследовании 17.10.2011: корень аорты 2,9 см, диаметр левого предсердия 3,2 см, конечный диастолический размер правого желудочка 2,0 см, конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) 122 мл, конечный систолический объем ЛЖ 53 мл, фракция выброса ЛЖ 57 %, толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,0 см. Регионарных нарушений сократимости стенок ЛЖ не наблюдали.

Анализ крови за 17.10.2011: Hb 149,3 г/л, эритроциты $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $11,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 10 мм/ч, лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 3, сегментоядерные — 67, эозинофилы — 1, моноциты — 5, лейкоциты — 24. Креатинин 67,7 мкмоль/л, общий билирубин 15,9 мкмоль/л, АЛТ 31 ед., АСТ 23 ед., холестерин 5,01 ммоль/л, глюкоза крови 4,66 ммоль/л, триглицериды 2,25 моль/л, тропонин I 23,25 мкг/л.

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачная, относительная плотность 1015, реакция кислая, лейкоциты 1–2 в поле зрения, белок не выявлен.

При поступлении больному поставлен диагноз: ИБС. ОКС с элевацией сегмента ST в области задней стенки ЛЖ (16.11.2011). Гипертоническая болезнь I стадии, 1-й степени, группа риска 4. Сердечная недостаточность I стадии с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

В соответствии с диагнозом, согласно рекомендациям [9], проведен системный тромболитический (стрептокиназа по 1,5 млн ЕД). Назначена терапия: нитроглицерин внутривенно (2 сут), «Клексан» подкожно (80 мг 2 раза в 1 сут), «Аспирин» (75 мг/сут), клопидогрель (75 мг/сут), метопролол (25 мг 2 раза в 1 сут), симвастатин (40 мг/сут), эналаприл (10 мг 2 раза в 1 сут), рабепразол (20 мг/сут).

На 4-е сутки пребывания в стационаре больному пожаловался на появление нескольких (1–2) узловатых внутрикожных образований на передней грудной стенке и в области живота. На 7-е сутки пребывания зафиксирована субфебрильная

температура тела 37,0 °С. При двухчасовой термометрии в течение 4 сут температура тела была в пределах 36,8 — 37,3 °С без каких-либо катаральных проявлений или других симптомов. Во время осмотра кожи на 12-е сутки пребывания в стационаре определяются в области передней стенки грудной клетки, живота, предплечий, голеней 7–8 внутрикожных узловатых образований размером от 0,5 до 2 см, не спаянных с подкожной основой, безболезненных при пальпации. Кожа над ними с экстравазатами различной стадии разрешения.

При диагностическом поиске данных симптомов (исключая узловатую эритему) установлена их схожесть с побочным действием медикаментозного препарата, а именно клопидогреля. На 12-е сутки решили отменить клопидогрель, продолжив прием других препаратов. В последующие 2–3 сут отмечена положительная динамика с нормализацией температуры тела, бесследным постепенным разрешением узелков и исчезновением экстравазатов к 21-м суткам пребывания в стационаре.

Больному на 22-е сутки проведена коронарорентрикулография, при которой обнаружена окклюзия огибающей ветви левой коронарной артерии. Выполнена имплантация элутинг-стента. Несмотря на наблюдавшуюся ранее гиперчувствительность к клопидогрелю, пациенту назначили ДАТТ с введением оригинального клопидогреля для возможного избежания повторной реакции. После стентирования за пациентом наблюдали 8 сут, в течение которых рецидива побочных реакций со стороны кожи не было. На 30-е сутки от начала заболевания выписан из стационара.

Клопидогрель — наиболее известный представитель группы тиенопиридинов. Механизм его действия связан с ингибированием АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых рецепторов P2Y₁₂. Это необратимые ингибиторы тромбоцитов, действующие в течение всего периода их жизни. Характеристика и механизм клопидогрель-ассоциированной реакции гиперчувствительности малоизвестны, и их варианты лечения ограничены [5]. Существуют данные, что кожные проявления появляются приблизительно между 5-ми и 6-ми сутками от начала приема ДАТТ [11]. В исследовании [5] описаны несколько видов кожных реакций: генерализованные зудящие экзантематозные высыпания, преимущественно располагающиеся на туловище без или с распространением на конечности; сыпь, локализованная фокально или симметрично в ограниченной области (эритематозная, десквамативная, гиперкератоз стоп); ангионевротический отек (языка и губ) или крапивница. Следует отметить, что при этом не повышалось количество эозинофилов в крови.

Гиперчувствительностью называют объективно воспроизводимые симптомы или признаки, разви-

ваючі після контакту з певним подразником в дозах, до яких не чутливі більшість пацієнтів. Її поділяють на алергічну, ґрунтоваючу на імунних механізмах, і неалергічну. Якщо імунний механізм виключений або не доведено, рекомендується використовувати термін «неалергічна гіперчутливість» або «псевдоалергія» [1]. В основі патогенезу неалергічної гіперчутливості лежать наступні механізми: гістаміновий, активації системи комплементу (наприклад, при використанні анестетичних засобів), порушення метаболізму арахідонової кислоти в сторону переважного утворення лейкотрієнів (наприклад, при призначенні ацетилсаліцилової кислоти), інгібіції ферментної активності моноаміноксидази [2]. Механізми розвитку істинних алергічних (гіперчутливих) реакцій достатньо добре вивчені і описані в літературі. Для їх характеристик найбільше часто використовують класифікацію Джелла і Кумбса (1964), в якій виділено чотири типи реакцій гіперчутливості: анафілактична, цитотоксична, іммунокомплексна, клітинна, або уповільненого типу. Якщо в основі механізмів реакцій гіперчутливості I, II, III типів лежить взаємодія алергену з антитілами, то реакції IV типу обумовлені сенсибілізованими лімфоцитами, несущими на своїй поверхні структуру, специфічно розпізнають алерген [2].

Первоначально для пояснення клопидогрель-асоційованої реакції гіперчутливості послужив IgE-опосередований механізм (I тип імунного відповіді) [16], підтверджений наступними повідомленнями про успішну десенсибілізацію до клопидогрелю при їх виникненні. Але в 2011 г. А. N. Cheema і співавт. [5] висказали припущення, що у 95% пацієнтів гіперчутливість до клопидогрелю представлена IV типом реакції, обумовленою активацією Т-лімфоцитів при взаємодії сенсибілізованих лімфоцитів з антигенами з наступною секрецією лімфокинів, беручих участь в міжклітинних зв'язках імунних реакцій. І тільки у 5% пацієнтів в перші години після прийому препарату спостерігали симптоми набуття Квінке і крапивниці, клінічні прояви, відповідні реакції гіперчутливості I типу. Виявлення лімфоцитарної інфільтрації при гистологічному аналізі шкірних біопатів підтвердило припущення про ролі реакції гіперчутливості IV типу в розвитку гіперчутливості до клопидогрелю. Механізм різних клінічних проявів гіперчутливості до клопидогрелю не ясний, але він описаний для інших препаратів [5]. Визначальною роллю в різних зовнішніх проявах може грати антиген

головного комплексу гистосовместимости major histocompatibility complex (МНС), так як особливістю імунної стадії реакцій уповільненого (клітинного) типу є розпізнавання Т-лімфоцитами антигенних детермінантів з високою ступенем специфічності з допомогою рецепторів, в склад яких входить МСН [13, 14].

Підтвердження реакції гіперчутливості до препарату в клінічній практиці ускладнено, так як повторна антигенна стимуляція і препарат-специфічні тести не використовують рутинно. Шкірні тести на алергію до лікарських препаратів (прик-тести, скарифікаційні і внутрішні проби) обов'язкові тільки при призначенні деяких з них (антибіотики, міорелаксанти, анестетичні засоби). Імплантація елутинг-стені часто супроводжується призначенням пацієнту вперше препаратів одразу декількох груп (статинові, тієнопіридині, ацетилсаліцилова кислота і др.), кожен з яких може викликати алергічну реакцію.

Существуют общие принципы лечения больного с реакцией гиперчувствительности к медикаментозным препаратам [3]:

1. Отмена всех лекарственных средств, кроме жизненно необходимых (например, инсулина).

2. Назначение голодной паузы или гипоаллергенной диеты. Показаны обильное питье, очистительная клизма, слабительные, энтеросорбенты, инфузионная терапия.

3. Назначение антигистаминных препаратов при развитии аллергии преимущественно по I типу, глюкокортикостероидов — при всех остальных типах аллергии.

4. При аллергиях, развивающихся преимущественно по III типу (например, сывороточная болезнь), показаны длительный прием глюкокортикостероидов и ингибиторов протеаз, гемосорбция, энтеросорбция.

5. При аллергии уповільненого типу глюкокортикостероиди призначають всередину і місно (алергічний контактний дерматит).

6. Посиндромна терапія основних клінічних проявів алергій.

7. Обязательная фиксация данных о развитии аллергии в медицинской документации.

Если лекарственное средство, вызвавшее аллергическую реакцию, не может быть отменено (сахарный и несахарный диабет, туберкулез), можно применить специфическую иммунотерапию (десенсибилизацию) лекарственным средством-аллергеном. Этот метод может быть эффективным, однако применять его нужно лишь в специальных учреждениях под контролем опытного специалиста, поскольку такая терапия небезопасна.

Імплантацію елутинг-стені, ймовірно, потрібно віднести до випадків неможливої відміни препарату. Але в нинішній час немає чітких рекомендацій по

ведению пациентов с кожными аллергическими реакциями на клопидогрель. Часто антигистаминные и/или стероидные препараты вводят в целях продолжения ДАТТ [11]. Так, в исследовании А. N. Cheema и соавторов [5] показано, что короткие курсы стероидов позволяют купировать кожные реакции гиперчувствительности без отмены ДАТТ.

Одним из способов ведения пациентов после стентирования с гиперчувствительностью к клопидогрелю является перевод на другой препарат из группы тиенопиридинов — тиклопидин или прасугрель. Но такая альтернативная терапия не может быть применена у всех пациентов, так как описаны случаи перекрестной реактивности этих препаратов [10, 12]. По данным А. N. Cheema и соавторов [5], перекрестная чувствительность определялась у 24 % пациентов к тиклопидину, у 17 % — к прасугрелю, у 7 % — к обоим препаратам. Возможно, в будущем применение тикагрелора, обратимого, непосредственно действующего (прямого) ингибитора рецепторов к аденозиндифосфату P2Y₁₂, станет альтернативой для лечения пациентов с гиперчувствительностью к клопидогрелю.

Не нужно забывать и о профилактике реакций гиперчувствительности к препаратам, которая обычно делится на индивидуальные мероприятия и меры общего порядка. Последние включают борьбу с полипрагмазией, изменение порядка работы аптечных учреждений, повышение качества выпускаемых препаратов, раннее выявление и тщательный учет случаев лекарственной аллергии

в учреждениях здравоохранения, запрещение использования лекарственных препаратов в качестве консервантов (ацетилсалициловой кислоты при консервировании овощей, левомицетина при заготовке крови и плазмы, пенициллина для сохранения мяса при перевозках в жаркую погоду и др.), проведение разъяснительной работы среди населения. К ним также можно отнести улучшение подготовки врачей по вопросам гиперчувствительности к медикаментам, изменение порядка назначения лекарственных препаратов в амбулаторных и стационарных учреждениях, тщательное обследование больных перед фармакотерапией. Индивидуальные меры профилактики осуществляют непосредственно пациенты, принимающие лекарственные средства. Больные должны представлять себе всю их небезопасность и соблюдать комплекс необходимых мер предосторожности. В этом может помочь внимательное отношение медицинских работников к анамнезу больного. При замене одного лекарственного средства на другое важно учитывать возможность перекрестных антигенных свойств между ними. Тщательная оценка и подбор препарата являются основой профилактики осложнений лекарственной терапии.

Представленный клинический случай свидетельствует о проблемах, которые возникают при назначении ДАТТ. Поэтому перед имплантацией элютинг-стентов нужно учесть все возможные осложнения ДАТТ, включая реакции гиперчувствительности.

Литература

1. Жерносок В. Ф., Дюбкова Т. П. Пищевая аллергия у детей первого года жизни: изд. второе, доп. и пер. — Минск: Эдит ВВ, 2007. — 48 с.
2. Зайков С. В. Псевдоаллергия и истинная аллергия: в чем сходство и различия? // Здоров'я України. — 2008. — № 16/1. — С. 56–58.
3. Пухлик Б. М., Зайков С. В. Лекарственная аллергия — актуальная проблема современной медицины // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 256.
4. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) // JACC. — 2004. — Vol. 44, N 3. — P. 671–719.
5. Cheema A. N., Mohammad A., Hong T. et al. Characterization of clopidogrel hypersensitivity reactions and management with oral steroids without clopidogrel discontinuation // JACC. — 2011. — Vol. 58. — P. 1445–1454.
6. Grines C. L., Bonow R. O., Casey D. E. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 813–818.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — 1329–1339.
8. Department of health and Human services. Ticagrelor for acute coronary syndromes, NDA 22–443. Available at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM220192.pdf>. Accessed June 7, 2011.
9. Kushner F. G., M., Smith S. C. et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) // JACC. — 2009. — Vol. 54. — P. 2205–2241.
10. Lokhandwala J, Best P. J., Butterfield J. H. et al. Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel // Circ. Cardiovasc. Intery. — 2009. — Vol. 2. — P. 348–351.
11. Lokhandwala J, Best P. J., Henry Y., Beger P. B. Allergic reactions to clopidogrel and cross-reactivity to other agents // Curr Allergy Asthma. — 2011. — Vol. 11. — P. 52–57.
12. Makkar K., Wilensky R. L., Julien M. B. et al. Rush with both clopidogrel and tiklopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent // Ann. Pharmacother. — 2006. — Vol. 40. — P. 1204–1207.

13. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions // *AAPS J.* – 2006. – Vol. 8. – P. E20–26.
14. Roujeau J. C. Immune mechanisms in drug allergy // *Allergol. Int.* – 2006. – Vol. 55. – P. 27–33.
15. Tantry U. S., Etherington A., Bliden K. P., Gurbel P. A. Antiplatelet therapy: current strategies and future trends // *Future Cardiol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 343–366.
16. Vigo P. G., MacDowell A. L., Wedner H. J. Successful desensitization with clopidogrel after a positive skin test // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 94. – P. 132.
17. Wright R. S., Anderson J. L., Adams C. D. et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – e215–367.

Шкірні реакції гіперчутливості до клопідогрелю: проблеми та шляхи їх розв'язання

З. В. Лисак¹, С. Н. Дубинська¹, О. Т. Стременюк²

¹Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

У статті представлено дані літератури про частоту розвитку, поширеність, механізми виникнення і клінічні вияви реакцій гіперчутливості та алергії, асоційованих з прийомом клопідогрелю. Описано загальні принципи лікування хворих із реакцією гіперчутливості до медикаментів та методи профілактики таких реакцій. Представлено клінічний випадок виникнення побічної дії клопідогрелю у вигляді шкірних виявів у пацієнта з ішемічною хворобою серця, який демонструє проблему вибору правильної тактики терапії.

Ключові слова: клопідогрель, шкірний висип, антитромбоцитарна терапія, реакції гіперчутливості.

Cutaneous hypersensitivity reaction to clopidogrel: problems and their solutions

Z. V. Lysak¹, S. M. Dubinska¹, O. T. Stremenyuk²

¹Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The article presents the literature data on the occurrence, prevalence, mechanisms and clinical manifestations of hypersensitivity reactions and allergies associated with clopidogrel. The article describes the general principles of treatment of patients with hypersensitivity reactions to medications and methods of their occurrence prevention. The article presents a case of side effects of clopidogrel in the form of cutaneous manifestations in patients with coronary artery disease, which demonstrates the problem of choosing the right tactics of therapy.

Key words: clopidogrel, skin rash, antiplatelet therapy, hypersensitivity reactions.