

Информационное письмо к специалистам системы здравоохранения

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» обращает ваше внимание на наличие риска индуцирования тяжелых, в том числе фатальных, аллергических реакций, напрямую связанных с необоснованным и широким назначением бета-лактамов группы цефалоспоринов третьего поколения, в особенности лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием Цефтриаксон.

Данный риск является известным во всем мире, изученным и описанным в научных источниках, а также обозначен в общей характеристике лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием – Цефтриаксон.

Научные данные показывают, что цефалоспорины как класс являются одной из наиболее аллергенных групп антибактериальных препаратов, и по результатам исследования, до 20,7% анафилактических реакций на фоне назначения антибактериальной терапии приходится именно на цефалоспорины, причем Цефтриаксон, ввиду его исключительно широкого и зачастую нерационального использования, занимает лидирующее положение по количеству регистрируемых нежелательных реакций гиперчувствительности. Каждое назначение цефтриаксона без строгих показаний, и особенно без учета аллергологического анамнеза пациента, представляет собой неоправданный риск провокации немедленной IgE-опосредованной реакции или отсроченной Т-клеточной гиперчувствительности. Клинический спектр этих реакций включает не только крапивницу и ангионевротический отек, но и жизнеугрожающие состояния: анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Важно подчеркнуть, что назначение Цефтриаксона вне утвержденных показаний и не в соответствии с клиническими протоколами, является нарушением принципов рациональной антибиотикотерапии, напрямую способствующими росту частоты этих тяжелых и предотвратимых осложнений среди пациентов.

Риск развития перекрестной аллергической реакции у пациентов с подтвержденной гиперчувствительностью к пенициллинам составляет до 3,0% и варьирует в зависимости от структуры боковых цепей конкретного цефалоспорины. Назначение Цефтриаксона пациентам с анамнезом

аллергии на пенициллины, особенно при отсутствии острой жизненной необходимости и без должной оценки риска (включая рассмотрение альтернативных не-бета-лактамов классов), является допустимым, но следует помнить что это повышает вероятность развития аллергической реакции. Исследования демонстрируют, что значительная доля анафилактических реакций на цефалоспорины, включая Цефтриаксон, возникает именно в ситуациях необоснованного назначения или при игнорировании данных анамнеза. Практика использования цефалоспоринов третьего-четвертого поколения, в том числе Цефтриаксона, в качестве препаратов «первой линии» для терапии широкого спектра инфекций в амбулаторных и стационарных условиях должна быть признана недопустимой не только в свете глобального кризиса антимикробной резистентности, но прежде всего из-за высокого и предотвратимого аллергенного риска для пациента.

Хотя проблема антимикробной резистентности, усугубляемая нерациональным использованием Цефтриаксона (особенно селекция БЛРС-продуцирующих грамотрицательных бактерий), остается крайне серьезной, непосредственная угроза жизни пациента от анафилактического шока или тяжелой кожной токсической реакции при неоправданном назначении требует первостепенного внимания в клинической практике. Избыточное применение Цефтриаксона не только селектирует антибиотикорезистентные штаммы, но и масштабирует популяционное воздействие аллергена, увеличивая общее количество сенсibilизированных лиц и, как следствие, частоту тяжелых реакций при последующих введениях. Таким образом, врач, назначающий Цефтриаксон при отсутствии верифицированной бактериальной инфекции, неосложненных инфекциях, где эффективны более безопасные альтернативы, или при вирусных заболеваниях, несет прямую ответственность за создание индивидуального риска анафилаксии у данного пациента и вносит вклад в рост аллергизации населения.

Дополнительно следует отметить об экологической популяционной сенсibilизации населения.

Имеющиеся литературные данные относительно случаев развития тяжелых анафилактических реакций у пациентов, которым ранее не вводились лекарственные препараты группы пенициллинов или цефалоспоринов, свидетельствует о наличии дополнительного независимого фактора популяционной сенсibilизации, который у пациентов с определенными характеристиками иммунной системы способствует формированию иммунного ответа без непосредственного воздействия антигена лекарственного происхождения.

Предварительная оценка иных путей сенсibilизации населения, включая путь поступления пищи, а также имеющиеся литературные данные о случаях выявления антибиотиков группы пенициллинов в мясо-молочной продукции, не позволяет полностью исключить данный фактор, как возможную дополнительную причину повышения базисного популяционного уровня сенсibilизации населения.

В свете вышеизложенного, не рекомендуется использовать цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефподоксим) и выше в качестве препаратов первой линии для эмпирической антибактериальной терапии, за исключением случаев, предусмотренных клиническими протоколами.

Необходимо взвешено относиться к оценке клинической необходимости и наличию показаний для назначения антибиотикотерапии, особенно пациентам, поступившим в стационар в первые дни, без признаков инфекционной патологии.

В процессе общения с пациентами необходимо тщательно собирать аллергологический анамнез с акцентированием внимания на реакции, связанные с приемом на все бета-лактамы антибактериальные препараты (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактам).

При внутривенном струйном введении Цефтриаксона следует вводить раствор в течении 5 минут, а при внутривенном капельном – в течении 30 минут.

Следует обратить внимание, что рутинное использование Цефтриаксона с целью профилактики развития инфекции научно и клинически необосновано. При неспецифических лихорадках неясного генеза, неосложненных ОРВИ или легких бактериальных инфекциях (например, неосложненный цистит, фарингит), назначение цефалоспоринов третьего поколения и выше является грубым нарушением принципов безопасности пациента и рациональной фармакотерапии, а также напрямую способствует росту числа предотвратимых анафилактических шоков, тяжелых аллергических реакций и росту антибиотикорезистентности.

Ответственное и ограниченное применение Цефтриаксона строго по показаниям – это ключевая мера по предотвращению ятрогенных анафилактических реакций и сохранению жизни пациентов. Прекращение практики его необоснованного назначения как препарата «первого выбора» является этическим и профессиональным императивом для каждого врача.

Литературные источники:

Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):183-198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9.

Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):790-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.021.

Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar;136(3):340-7. doi: 10.1016/j.otohns.2006.10.007.

Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Courtney L, et al. Assessment of the Frequency of Dual Allergy to Penicillins and Cefazolin: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021 Dec 1;156(12):e215103. doi: 10.1001/jamasurg.2021.5103.

Conférence de consensus: Diagnostic et prise en charge des toxidermies graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, DRESS). Société Française de Dermatologie, 2022.

E Faria, J Rodrigues-Cernadas, A Gaspar et. Al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):40-8. PMID: 24765880

Информацию подготовили

Начальник клинико-фармакологического отдела РКФЛ
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Алимпиева С.К.

Ведущий специалист РКФЛ УП «Центр экспертиз и
испытаний в здравоохранении»

Кенденков О.И.