

# ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ



# Эпидемиология

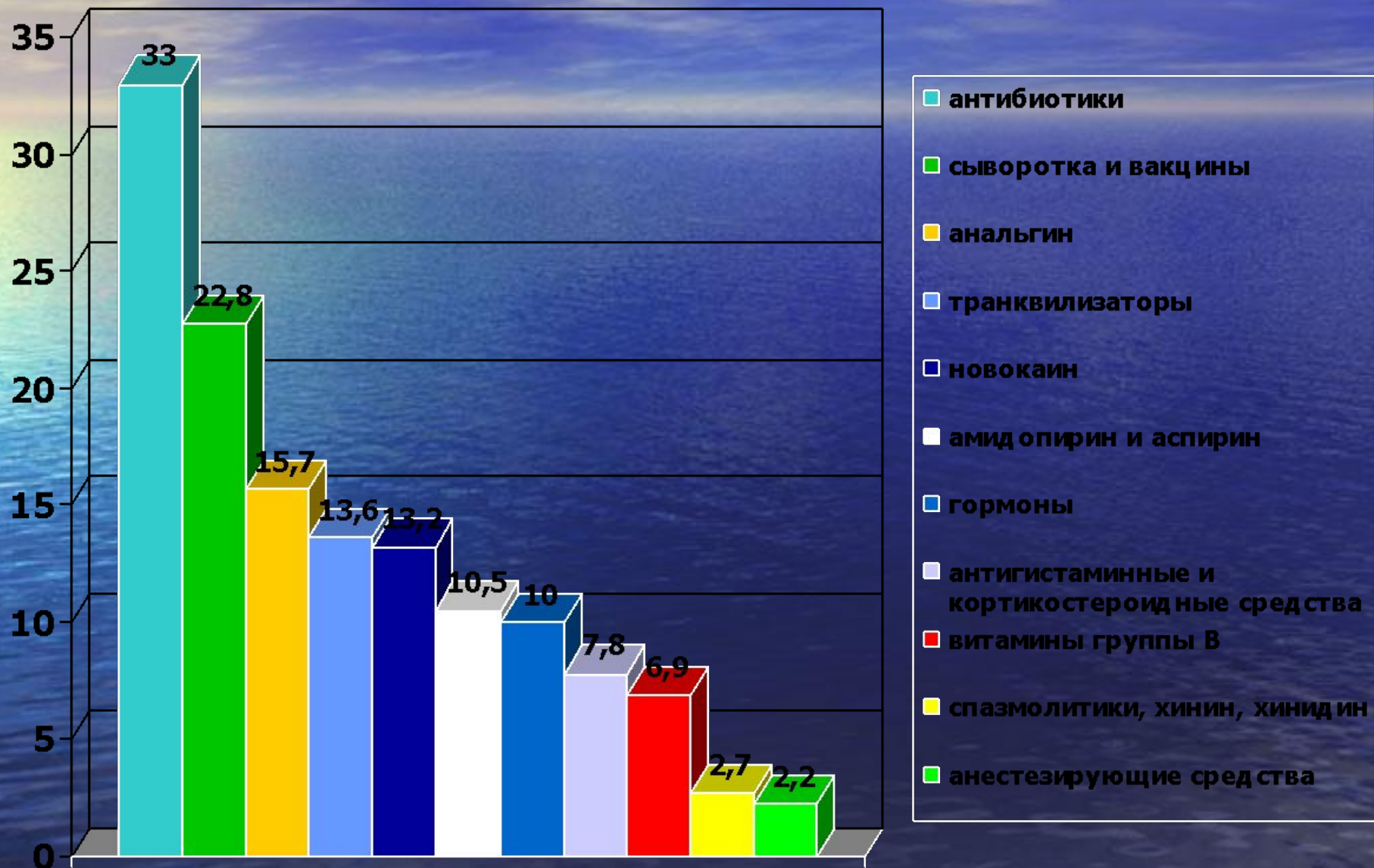
- **Частота:** Россия - 7-15%, Запад - 18-50% (разница в распознавании!).
- **Смертность:** 100 000 человек в год: 0,01% - хирургических и 0,1% - терапевтических стационарных больных .
- **Риски:** 1 - 3% большинства медицинских препаратов, 6 -10% всех побочных эффектов, неоправданные дозы, известные взаимодействия, известные аллергические реакции - назначения вне индивидуальных особенностей пациента.



# Факторы риска

- **Генотип, фенотип.**
- **Предшествующая сенсibilизация.**
- **Возраст.**
- **Пол.**
- **Психотравмы, эмоциональные стрессы.**
- **Заболевания с измененной организменной реактивностью.**
- **Сам лекарственный препарат** (его доза, путь введения, длительность и частота курсов терапии, "каскад назначений").
- **Полипрагмазия** с риском поливалентной сенсibilизации, **самолечение.**
- **«Слабые места»** для аллергической реакции независимо от способа введения препарата (золото - костный мозг, соли тяжелых металлов – печень).

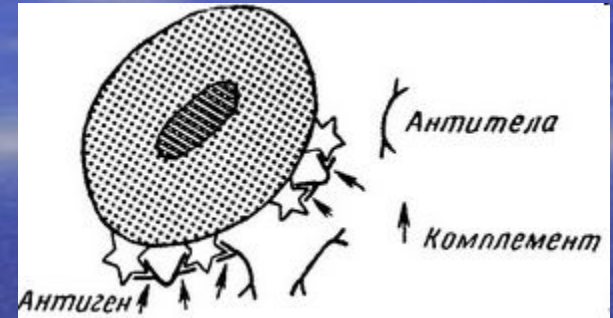
# Этиология





# Патогенез

- **Лекарственные препараты как антигены.**

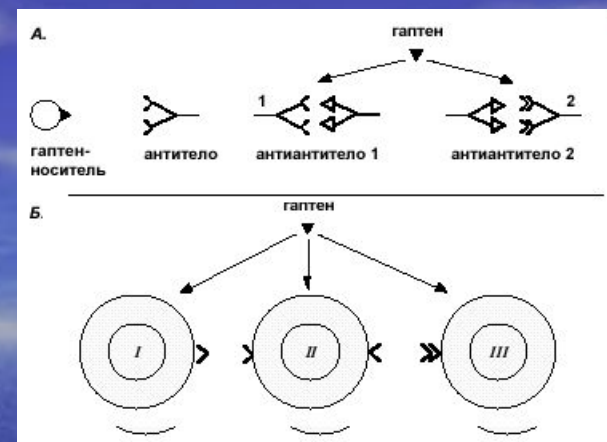


**Антигены** - ряд гормонов, ферментов, сыворотки, белковые препараты крови, вакцины. Реакции на антигены реализуются в механизмах антиген-антитело и/или антиген - сенсibilизированный лимфоцит.

**Реакции не связаны с фармакологическим действием препарата, дозозависимы, развиваются после повторной экспозиции !**

**Скорость сенсibilизации зависит от пути введения!**

- **Лекарственные препараты как гаптены.**



**Гаптены** образуют полноценные (конъюгированные) комплексные, сенсibilизирующие организм антигены в связывании с организменными белками.

**Гаптены являются перекрестно-реагирующими детерминантами !** (при сенсibilизации к одному препарату возникают аллергические реакции на другие препараты с той же детерминантой)

**Аллергические реакции не встречаются при первом применении медикамента, но возникают при повторных и длительных приемах !**



# Перекрестные реакции

При аллергии к препаратам	Нельзя применять
Пенициллины	Все бета-лактамы антибиотики (природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)
Сульфаниламиды	Все сульфаниламиды (Бисептол, Сульфадимезин, Сульфадиметоксин, Этазол, Норсульфазоли др.), тиосульфат натрия, Новокаин, Анестезин, Фенотиазиновые препараты (Дипразин, Пипольфен, Аминазин и др.), тиазидные диуретики (Гипотиазид и др.), Фуросемид, ингибиторы карбоангидразы (Диакарб)
Ацетилсалициловая кислота	Нестероидные противовоспалительные препараты и все комплексные препараты, содержащие нестероидные противовоспалительные средства (Пенталгин, Баралгин и т. д.)
Аминогликозиды	Антибиотики-аминогликозиды (стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин, гентамицин и др.)
Тетрациклины	Антибиотики-тетрациклины (тетрациклин, доксициклин, метациклин и др.)
Макролиды	Антибиотики-макролиды (эритромицин, олеандомицин) и азалиды (азитромицин, кларитромицин, джозамицин и др.)
Линкозамиды	Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндомицин)
Йод	Все рентгеноконтрастные вещества (Урографин, Омнипак, Тразограф и т. д.), ТиреокOMB, Йодомарин, L-тироксин, Йодиол, раствор Люголя и др. йодсодержащие средства
Витамин В <sub>1</sub>	Кокарбоксилаза и все комплексные препараты, содержащие витамин В <sub>1</sub>
Зуфиллин	Метилксантины (теофиллин, теобромин, кофеин) и производные этилендиамина (Супрастин, Этамбутол)
Барбитураты	Все препараты, содержащие барбитураты (Теофедрин, Валокордин, Спазмалгин, Фенобарбитал и др.)

## • **Формы иммунологического повреждения.**

В основе могут лежать все типы иммунологического повреждения, полной специфичности к препарату нет.

**Тип I** опосредован **IgE** и проявляется **немедленными и ускоренными** реакциями.

**Тип II** опосредован **цитотоксическими IgG и IgM** с развитием **ускоренных и поздних** гематологических реакций.

**Тип III** связан с формированием иммунных комплексов **из препарата, IgG или IgM** с **ускоренными и поздними** реакциями.

**Тип IV** опосредован **T-лимфоцитами** с **поздними** реакциями.



- ***Токсические реакции и неиммунная лекарственная аллергия.***

# Классификация





# Клинические проявления

**Анафилактический шок** - лекарственная аллергия немедленного типа на повторное введение препарата .



**Отек Квинке** - гигантская крапивница с отеком кожи и подкожной клетчатки, распространением на мышцы.



**Крапивница** - мономорфная сыпь вследствие острого отека сосочкового слоя кожи с волдырями.





**Лекарственные васкулиты** с генерализованным поражением артерий и вен разного калибра и вторичным вовлечением в процесс внутренних органов и тканей.



**Сывороточная болезнь** – реакция на введение чужеродных белков, содержащихся в гетерогенных (обычно из крови лошадей) сыворотках. Возникает после парентерального (путём инъекций) введения сыворотки с целью серопрфилактики или серотерапии.

**Синдром Лайела** (токсический эпидермальный некролиз) - заболевание с тяжелым буллезным тотальным поражением кожи и слизистых.



**Синдром Стивенса-Джонсона** - полиморфная сыпь с преобладанием багрово-фиолетового цвета, поражение слизистых ротовой полости, глаз, реже гениталий в виде обширных эрозий, грубых кровоточащих корочек, струпов, выраженная интоксикация.





# Поражение внутренних органов.

- **Органы дыхания** - аллергический бронхоспастический синдром, хронический бронхит, атопическая бронхиальная астма, аспириновая (простогландиновая) астма, аллергический альвеолит.
- **Сердце** - токсико-аллергический миокардит, перикардит.
- **Органы пищеварения** - энтероколиты, язвенно-некротические, гангрена кишечника (лекарственный васкулит мезентеральных артерий).
- **Печень** - токсико-аллергический и холестатический гепатит.
- **Почки** - иммунологический гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, нефротический синдром.
- **Органы кроветворения** - гипопластическая, гемолитическая анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоз

# Диагностика

- **Наследственный (медико-генетический) анамнез.**
- **Аллергологический анамнез.**
- **Элиминационные пробы** - отмена лекарственных препаратов.
- **Провокационные пробы** (подъязычная проба, назальный тест, кожные пробы)?
- **Специфическое иммунологическое обследование** с целью выявления этиологического фактора аллергического процесса:
  - радиоаллергосорбентный метод определения специфических к лекарству иммуноглобулинов классов E, M и G в сыворотке крови пациентов
  - иммуноферментный метод определения специфических к лекарству иммуноглобулинов классов E, M и G в сыворотке крови пациентов.
- **Базофильный тест Шелли и его модификации.**
- **Реакция гемагглюцинации** (с сывороткой больного нагруженных аллергеном эритроцитов).
- **Реакция бласттрансформации лимфоцитов** (аллергические реакции замедленного типа).
- **Реакция торможения миграции лейкоцитов.**
- **Метод хемилюминесценции.**
- **Тест высвобождения сульфидолейкотриенов.**
- **Тест высвобождения ионов калия.**
- **Флюоресцентный метод аллергической альтерации лейкоцитов.**
- **Биофизические методы экспресс-диагностики:**
  - оценка максимума интенсивности сверхслабого свечения сыворотки крови, предварительно инкубированной с предполагаемым лекарственным аллергеном и индуцированной перекисью водорода
  - оценка скорости наступления гемолиза эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов
  - оценка скорости оседания эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов
  - оценка уровня поглощения ультразвука в эритроцитах, предварительно инкубированных с предполагаемым лекарственным аллергеном



# Основные подходы к лечению лекарственной болезни

## *Неотложные состояния*

- Положение Тренделенбурга,
- противошоковая терапия: парентерально адреномиметики, препараты кальция, глюкокортикоиды, антигистаминные, кардиотонические пр-ты,
- бронходилататоры при бронхоспазме (инспираторно, парентерально),
- трахеостомия при отеке гортани,
- пенициллиназа при шоке пенициллиновой этиологии,
- реанимация при необходимости (искусственная вентиляция легких, массаж сердца),
- переход на плановую терапию.

## *Плановая терапия*

- Постельный режим,
- не раздражающая диета с обильным приемом жидкости,
- отмена всех медикаментов,
- общая десенсибилизация (препараты кальция, антигистаминные, глюкокортикоиды),
- специфическая гипосенсибилизация (не проводится при панцитопениях),

# Профилактика

- **НЕТ** полипрагмазии.
- Продажа лекарств **по рецепту!**
- **Тщательный** сбор аллергологического анамнеза!
- **Осторожное** отношение к антибиотикам, синтетическим гормонам, сывороткам и др.!  
**Осторожное** отношение к пищевым продуктам с консервантами, добавками, др.



# Исход

- **Выздоровление** с полным исчезновением непереносимости лекарственных препаратов в **80%**.
- **Хронизация** процесса в **14%** (бронхиальная астма, рецидивирующие агранулоцитозы, лекарственные миокардиты, гепатиты, нефриты, адгезивный конъюнктивит, исход в склеторические процессы).
- **Смерть** - **6%** (анафилактический шок, астматический статус, гипопластические анемии, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, васкулиты, др.)

# Резюме

- ***Зрим в корень.*** К лекарственной болезни есть предрасположенность (корень в генах!).
- ***Тщательное интервьюирование!***
- ***Подход к пациенту, но не к болезни!*** Будьте особенно внимательны к пациентам, имеющим любые инфекционно-аллергические заболевания.
- ***Поменьше*** комбинированной терапии!
- ***Будьте осторожны*** с "аллергизирующими" лекарственными средствами!



# Заповедь главная

Помнить о **больном**, лечить **больного**,  
но не болезнь, провести **больного** через  
болезнь наилучшим, оптимальным  
образом.

**Без лекарственной болезни, по  
крайней мере!!!**