

Лекарственная болезнь

- ▣ Лекарственная болезнь (ЛБ) -понятие, объединяющее широкий круг патологических эффектов лекарственных средств, зависящих или не зависящих от дозы, которые возникают при их применении с терапевтической целью. Эти состояния было бы более правильно называть побочными реакциями лекарственных средств (ПРЛС) или нежелательными эффектами лекарственных средств (НЭЛС).

КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

I. По предсказуемости:

1. Предсказуемые встречаются в 75% случаев.
 - ПРЛС, связанные с фармакологическими свойствами лекарственного препарата - седативный эффект и сонливость от применения антигистаминных препаратов.
 - Токсические осложнения, возникшие в результате абсолютной или относительной передозировки - ото- и нейротоксин какое действие аминогликозидов.

- Вторичные эффекты, при нарушении иммунобиологических свойств организма - развитие дисбактериоза и кандидоза при применении современных антибиотиков
- Синдром отмены - возникновение обострения заболевания после отмены глюкокортикостероидов

2. Непредсказуемые встречаются в 25% случаев

- Аллергологические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов, связанные с развитием реакций гиперчувствительности всех типов: анафилактический шок, сывороточная болезнь.
- Идиосинкразия (необычная реакция организма на приём лекарственного средства) - гемолитическая анемия при лечении сульфаниламидами больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

II. По тяжести:

- Слабые - не требуют применения антидотов, специальной терапии или увеличения продолжительности стационарного лечения.
Умеренные - необходима смена режима терапии, хотя сам препарат отменять не обязательно, увеличивается срок госпитализации или требуется специальное лечение.
- Тяжелые - угроза жизни больного, требующая отмены препарата и назначения специальных мер по устранению НЭЛС
- Летальные - являются непосредственной или косвенной причиной смерти больного.

ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД- ПРЕПАРАТЫ ПРЛС

- ▣ Кровотечения из ЖКТ и образование пептической язвы желудка - Кортикостероиды, НПВС, антикоагулянты.
- ▣ Кровотечения (не из ЖКТ) - Антикоагулянты, цитотоксические препараты
- ▣ Апластическая анемия - Хлорамфеникол, фенилбутазол, соли золота, цитотоксические препараты.
- ▣ Лекарственное поражение печени - Хлорпрозамин, изониазид.
- ▣ Почечная недостаточность - Анальгетики.
- ▣ Инфекционные осложнения - Кортикостероиды, иммунодепрессанты.
- ▣ Анафилактические реакции - Пенициллины, антисыворотки

Клинические формы реакций

- 1. Системные ПРЛС
 - а) Анафилактический шок (пенициллины и др. антибиотики)
 - б) Сывороточная болезнь (вакцины, сыворотки)
 - с) Аллергические васкулиты (аллопуринол, миелосан, пенициллины, фенотиазиды, сульфаниламиды, тетрациклиновый ряд)
- 2. Органоспецифические синдромы
 - а) Печеночных синдром (галотан, аспирин, фенотиазиды, азатиоприн, эритромицин)
 - б) Почечный синдром (метициллин, сульфаниламиды, цефалоспорины)
- 3. Легочной синдром:
 - Бронхоспазм (ферментные препараты, аспирин и другие НПВС)
 - Пневмонит (нитрофурагин, препараты золота)

4. Кожные реакции:

- ▣ Крапивница (пенициллин, сульфаниламиды, цефалоспорины, экстракты аллергенов)
- ▣ Высыпания (тетрациклин, сульфаниламиды, цефалоспорины)
- ▣ Фотодерматит - фототоксичность (доксициклин, каменноугольные смолы, аминазин)
- ▣ Фотодерматит - фотоаллергия (феноптиазиды, гризеофульвин, сульфаниламиды)
- ▣ Контактный дерматит (парааминобензойная кислота, неомицин, антигистаминны)
- ▣ Кожные реакции с явлениями лихорадки - синдром Лайелла (рифампицин, фенобарбитал, триметоприм, сульфаметоксозол, пенициллины)

5. Поражения ЖКТ - аллергический гастрит, энтероколит.

6. Гематологический синдром - анемии, гранулоцитопении, тромбоцитопении.

Клиническая картина и неотложные мероприятия

Клинические симптомы лекарственной аллергии:

- ▣ 1. Системные
- ▣ 2. Преимущественно кожные, с избирательным поражением органов (лёгких, печени, почек и др.)
- ▣ 3. Не патологических. Описана лекарственная лихорадка как единственное проявление лекарственной аллергии. Теоретически все лекарства могут вызвать любой синдром, однако наблюдения показывают, что определённые синдромы вызываются определёнными лекарствами.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

- Анафилактический шок - острая, бурно протекающая реакция, опосредованная IgE. Развивается при повторном введении сенсибилизирующего агента.
- Патогенез. Выработка антител, сенсибилизация тучных клеток -> при повторном контакте образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), тучные клетки разрушаются -> выделяется большое количество биологически активных веществ (БАВ), которые вызывают бронхоспазм, отек лёгких, расширение сосудов с выходом плазмы крови в ткани, резкое падение АД, аритмии и кардиогенный шок.
- Клиника: через 1-15 минут после введения препарата (иногда сразу "на игле") больной ощущает дискомфорт, беспокойство, сердцебиение, парестезии, зуд кожи, пульсация в ушах, затруднение дыхания. Признаками шока являются: снижение АД, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, судороги, кома. Может наступить летальный исход.

ЛЕЧЕНИЕ

1. Мероприятия первого порядка
 - ▣ А) Обеспечить проходимость дыхательных путей, в некоторых случаях показана интубация трахеи
 - ▣ Б) Адреналин 0,3 - 0,5 мл р-ра в разведении 1:1000 подкожно. При необходимости повторить ещё раз через 20 минут. В особо тяжёлых случаях 0,5 под язык, индотрахеально и\или внутривенно капельно 1 мг в 250 мл 5% глюкозы.
 - ▣ В) Восполнение ОЦК - внутривенное введение р-ров коллоидов и кристаллоидов в общем объёме до 500-1000 мл
 - ▣ Г) При выраженном бронхоспазме - ингаляции бетта-адреномиметиков
 - ▣ Д) Кортикостероиды: Гидрокортизон 150-300 мг каждые 6 часов (преднизолон 180 мг, дексаметазон 20мг)

МЕРОПРИЯТИЯ ОБЩЕГО ХАРАКТЕРА

- ▣ Аминофиллин внутривенно капельно или струйного медленно
- ▣ Обкалывание места инъекции адреналином
- ▣ Активированный уголь 50-100 мг внутрь
- ▣ Антигистаминные препараты
- ▣ Больным, получавшим бетта-адреноблокаторы - глюкагон 10 мг внутривенно струйного
- ▣ Наблюдение не менее 6 - 24 часов при умеренных реакциях. В тяжёлых случаях показана госпитализация в отделение интенсивной терапии, ЭКГ контроль

Сывороточная болезнь

- ▣ Сывороточная болезнь - аллергическая реакция на гетерологичные сыворотки или лекарственные средства, характеризующаяся лихорадкой, артралгиями, высыпаниями на коже и лимфаденопатией. Все эти проявления развиваются через 3-5-12 суток после применения средства. Частота развития 2-5%
- ▣ Введение гетерологических сывороток
- ▣ Введение гетерологических иммуноглобулинов
- ▣ Введение столбнячного анатоксина

Клиника:

- ▣ - Кожные проявления (встречаются в 85% случаев) - высыпания, зуд кожи, крапивница.
- ▣ - Лихорадка (70%)
- ▣ - Лимфаденопатия всех групп лимфатических узлов
- ▣ - Поражение суставов
- ▣ - Боли в животе, тошнота, рвота, в тяжёлых случаях при развитии ЖКТ - кровотечения может появиться мелена (чёрный стул)
- ▣ - Поражение почек

- Неврологические нарушения в виде нервитов периферических

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

- - При лёгком течении и средней тяжести достаточно применения антигистаминных препаратов (димедрол, пипольфен, супрастин)
- -При тяжёлом течении необходимо назначать глюкокортикостероиды до 0,5 мг\кг внутрь в течение 10-14 дней. Для сыпородочной болезни необходимо тщательно выяснять Аллер геологический анамнез. По анамнеза выделяют две группы лиц:
 1. Лица, которые никогда не давали аллергических реакций (им "опасные" препараты вводят по Безредке - сначала 0,1 мл в разведении 1:10 внутрикожно, через 30 минут, если нет местной или общей реакции, внутрикожно вводят 0,1 мл в разведении 1:1 , если через 30 минут не появляется никаких нежелательных эффектов, то всю оставшуюся дозу вводят внутримышечно.)
 2. Лица, у которых наблюдались даже тяжелые аллергические реакции (таким пациентам вакцинацию необходимо отложить, отменить или проводить под прикрытием антигистаминных препаратов и кортикостероидов).

КРАПИВНИЦА И ОТЕК КВИНКЕ

- Почти все лекарства , вызывающие развитие анафилактического шока и сывороточной болезни могут вызвать появление крапивницы или ангионевротического отека. Считается, что эти проявления редко связаны с применением тетрациклинов, аллопуринола , препаратов наперстянки, антикоагулянтов при приёме их внутрь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЫСЫПАНИЯ

- ▣ "Медикаментозной дерматит" - зуд, эритематозная сыпь, макулопапулезные, скарлатины подобные и экзематозные высыпания.
- ▣ Высыпания появляются спустя несколько дней после начала приёма препарата - на 7-8-е сутки, что характерно для аллергических проявлений. Механизм развития высыпаний неизвестен - определённую роль в этом играет клеточный тип гиперчувствительности, хотя точных доказательств этого пока не получено. В большинстве случаев сыпь исчезает в течение 3-4 суток после отмены препарата, но иногда, не смотря на отмену препарата, она прогрессирует до степени эксфолиативного дерматита.
- ▣ В ряде случаев кожные высыпания могут быть проявлением основного заболевания или временного изменения реактивности (например, пенициллиновая сыпь при инфекционной мононуклеозе).

ФИКСИРОВАННЫЕ ДЕРМАТИТЫ

- ▣ Ограниченные участки дерматита с различными единичными или множественными элементами, иногда крупными, от темно - красных пятен до экзематозных, везикулярных или буллезных, возникающие при повторных назначениях "виновного" лекарства на одних и тех же местах. Локализация может быть любой, включая слизистые оболочки. Общих симптомов обычно не бывает. Предполагается клеточный тип гиперчувствительности. Более 50 препаратов описаны как возможные причины возникновения фиксированного

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ВАСКУЛИТЫ

- Тяжёлые, иногда с летальным исходом реакции. В лёгких случаях поражается кожа. Высыпания появляются обычно на нижних конечностях и могут быть эритематозными, макулопапулезными и в виде пурпуры. В ряде случаев пурпура приобретает буллезную и не критическую форму.
- Этиология - Часто применяемые аллопуринол, миелосан, димедрол, этионамид, йодиды, изониазид, мепротан, дифенин, пенициллины, фенитиазины, бутатион, анаприлин (пропранолол, обзидан, индерал) , сульфаниламиды, тетрациклины, гипотиазид.
- *Клиника: лихорадка, миалгии, артриты, одышка, головная боль, периферические невриты, симптомы поражения кишечника и почек. При гистологическом исследовании в стенках сосудов обнаруживают иммуноглобулины и компоненты комплемента, что указывает на иммунокомплексный характер процесса. Снижение комплемента сыворотки крови, повышение СОЭ, эозинофилия.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЛИХОРАДКА

- Этиология - антибактериальные- пенициллины и цефалоспорины, реже- сульфаниламиды, барбитураты, хинин. Загрязнение жидкостей для парентерального применения экзогенными пирогенами, освобождении экзогенных пирогенов при асептическом воспалении. Стимуляция тканевого метаболизма (нарушение окислительного фосфорилирования при общей анестезии), периферическая вазоконстрикция (эффект норадреналина) с уменьшением теплоотдачи. Лихорадка сопровождается аллергические иммунокомплексные реакции (сывороточноподобные, ангииты). IgE-зависимые реакции обычно лихорадкой не сопровождаются.
- Встречается крайне редко- на 7-14 сутки от начала лечения препаратом.
- «Лихорадка девятого дня»-при лечении сифилиса препаратами, содержащими мышьяк. При успешном лечении лихорадочного заболевания обычно на 3-5 сутки температура падает, а затем снова повышается на 7-9 сутки лечения. После отмены препарата температура нормализуется менее чем через 48 часов. Повторный прием препарата вызывает быстрое развитие лихорадки. Механизм развития – не известен.

ЭОЗИНОФИЛИЯ КРОВИ

- Эозинофилия крови – нарастает по ходу лечения препаратом, служит поводом для его пробной отмены и наблюдения за дальнейшей динамикой этого показателя. Относительно высока частота эозинофилии при лечении канамицином (около 10 %) и пролонгированным стрептомицином (около 50%). Наблюдается при лечении наперстянкой и ее препаратами, хотя клинические проявления аллергии редки.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

- ▣ СКВ - как синдром лекарственной аллергии.
- ▣ Этиология: применение апрессина (гидралазина), прокаинамида, амиазина, изониазида (тубазида), пеницилламина, дифенина (алепсина), практолола. Замечено, что для практолола, селективного β_1 -адреноблокатора, СКВ- самая частая побочная реакция. Истинная лекарственная СКВ проходит через 1-2 недели после прекращения приема препарата, хотя антинуклеарные антитела могут обнаруживаться еще несколько месяцев.
- ▣ Клиника: слабость, лихорадка, поражение серозных оболочек. Кожные проявления, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия менее постоянны. При лабораторных исследованиях: повышена СОЭ, лейкопению, LE-клетки и положительная реакция на антинуклеарные антитела. Уровень сывороточного компонента нормален, анти-ДНК-антитела не выявляются. У больных с гидралазиновой СКВ бывает ложноположительная RW. Чем продолжительнее лечение «виновным» препаратом, тем чаще

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

- ▣ Респираторный тракт
- ▣ Бронхоспазм – проявление лекарственного анафилактического шока-при ингаляционном введении лекарства больному с предшествующей анафилактической сенсibilизацией к нему.
- ▣ Лекарственная аллергическая бронхиальная астма и аллергический ринит развивается при профессиональном контакте с лекарствами у рабочих фармацевтических заводов, фармацевтов, медицинских работников (питуитрин, интал).
- ▣ Возможно развитие экзогенного аллергического альвеолита, эозинофильных инфильтратов-аминосалициловая кислота, хлорпропамид (диабамид), пенициллин, сульфаниламиды, гипотиазид, метотрексат.
- ▣ Нитрофураны являются наиболее частой причиной острых легочных инфильтратов, которые развиваются у одного из 400 леченых.

ПЕЧЕНЬ

- ▣ Печень, принимающая прямое участие в метаболизме лекарств – орган-мишень для развития лекарственной аллергии. Лекарственные поражения печени можно разделить на две группы: 1) доброкачественные холестатические гепатиты; 2) паренхиматозные гепатиты.
- ▣ В первой группе болезнь начинается крапивницей и артралгией через несколько дней после начала лечения препаратом. В крови определяется эозинофилия. Затем развивается желтуха со всеми признаками механической. После отмены препарата состояние нормализуется в течении 2 недель. Чаще всего, лекарственный холестаз развивается при лечении аминозином, на втором месте стоит эритромицин;
- ▣ Описаны случаи поражения печени при применении сульфаниламидов, нитрофуранов, невидграмона. Паренхиматозные лекарственные поражения печени многие склонны считать скорее токсическими, чем аллергическими.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

- ▣ Лекарственные аллергические поражения сердца редко бывают изолированными. Чаще всего очаговые миокардиты могут быть следствием сывороточноподобных реакций. Описан эозинофильный миокардит с доброкачественным течением по типу эозинофильного инфильтрата Леффлера. Диагноз ставят на основании преходящих изменений ЭКГ, сочетающихся с высокой эозинофилией.

ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- Симптомы поражения пищеварительного тракта, особенно при пероральном применении лекарств, очень частое аллергическое проявление ПРЛС. Аллергический стоматит, эзофагит, гастрит. В тканях кишечника нередко локализуются лекарственные отеки Квинке, что выражается болям и симптомами кишечной непроходимости. В тонком кишечнике в связи с особенностями его тканевых структур (множество тучных клеток) аллергические реакции локализуются особенно часто. Клинически они выражаются аллергическим поносом обильным водянистым или слизистым с примесью крови. Часто это симптомы сочетаются с крапивницей и эозинофилией.

Гематологические аллергические синдромы

- Анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения – частые проявления лекарственной аллергии. Имеются предположения, что некоторые синдромы, которые до последнего времени считались проявлением лекарственной аллергии, в действительности обусловлены бактериальной, вирусной, микоплазменной инфекцией и другими факторами. К таким синдромам относятся: эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса – Джонсона (многоформная экссудативная эритема с поражением кожи и слизистых оболочек) и узловатая эритема.

ДИАГНОСТИКА

- Нет ни одного метода, который позволил бы врачу достоверно и без сомнений поставить диагноз лекарственной аллергии. Необходимо комплексное обследование, позволяющее с определенной степенью вероятности подтвердить или опровергнуть аллергию к данному препарату.
- Для диагностики имеют значение следующие факторы:
- Анамнез: для развития аллергической реакции организм должен быть сенсibilизирован к конкретному препарату, в анамнезе должно быть указание на прием этого препарата в прошлом. Причиной сенсibilизации может быть профессиональный контакт с лекарствами на фарм. предприятиях, в аптеках, медицинских и ветеринарных учреждениях. Также возможна перекрестная сенсibilизация к различным препаратам

- Аллергическая реакция не зависит от дозы препарата (ПРЛС могут развиваться в результате применения как минимальной, так и максимальной дозы).
- Аллергическая реакция обычно укладывается в определение «классические» синдромы аллергии.
- После отмены «виновного» препарата реакция может исчезнуть сразу, а может продержаться еще несколько дней (что зависит от фармакокинетических свойств отдельных препаратов).
- Кожные пробы при неправильном проведении могут привести к развитию анафилактического шока и других опасных для жизни аллергических реакций. Поэтому проводить их следует строго по правилам и показаниям.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ КОЖНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ

- ▣ 1) невозможность заменить препарат другим, менее эффективным, но более безопасным;
- ▣ 2) если больной имел длительный профессиональный контакт с лекарством, которое необходимо для его лечения;
- ▣ 3) если больному необходимо назначить препарат, который ранее давал аллергические реакции у этого больного;
- ▣ 4) если больному – аллергику необходимо назначить высокоаллергенный препарат, который он получал ранее;
- ▣ 5) при жизненных показаниях к назначению пенициллина больным с грибковыми поражениями кожи (т.к. грибковое поражение кожи сенсibiliзирует организм к антибиотикам группы пенициллина).

ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

- ▣ Применяют скарификационную и внутрикожную пробы. Разведение лекарств при этом должно быть большим (например, пенициллин разводят от 0,5 до 100 ЕД/мл). Для большинства лекарств отрицательная кожная реакция не является показателем полного отсутствия аллергии к тому препарату.
- ▣ Исключением являются лекарства, относящиеся к полноценным аллергенам (белковые препараты, гормоны, энзимы).
- ▣ При постановке кожной пробы помимо местной реакции может развиваться общая реакция организма, иногда тяжелой степени. Поэтому врач, производящий накожную и особенно внутрикожную пробы, должен иметь наготове противошоковый набор на случай развития анафилактического шока.
- ▣ Для диагностики контактного дерматита применяется аппликационный кожный тест. Этот тест достаточно

- Провокационные тесты применяют только в случае крайней необходимости в условиях специализированного аллергического стационара.
- Лабораторные методы. Наиболее часто применяются следующие тесты: дегрануляция базофилов по Шелли, дегрануляция тучных клеток,
 - освобождение гистамина сенсibilизированными лейкоцитами,
 - реакция бласттрансформации лейкоцитов (РБТЛ), реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ).
- Для определения антипенициллиновых IgE-антител применяется RAST.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

- ▣ 1. Запрещение продажи лекарств без рецептов.
- ▣ 2. усовершенствование технологии производства несинтетических гормонов, замена их синтетическими (например, замена АКТГ синактеном) – снизят возможность сенсibilизации чужеродными белками.
- ▣ 3. Нежелательно использование лекарств в качестве консервантов:
 - ▣ а) ацетилсалициловой кислоты при консервировании фруктов,
 - ▣ б) левомецетина при заготовке крови и плазмы,
 - ▣ в) пенициллина для сохранения мяса при дальних перевозках в жаркую погоду.
- ▣ Индивидуальные меры профилактики: внимательное отношение к анамнезу больного. Много случаев летального лекарственного анафилактического шока связаны с тем, что больного просто не спросили о том, лечился ли он этим препаратом ранее и как его переносил.

- Для введения лекарств больным, имеющим в анамнезе тяжелые проявления лекарственной аллергии, необходимо применять отдельные шприцы и иглы.
- Тщательное наблюдение за больным в период лечения предупреждает развернутую реакцию, если замечены «продромальные» симптомы – кожный зуд, гиперемия кожи в месте инъекции проявления ринита и конъюнктивита (при ингаляционном введении), нарастающая эозинофилия.
- «Профилактическое» назначение антигистаминов не предупреждает развитие аллергических реакций на лекарства.

- Сложная ситуация возникает при необходимости повторного исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ у больных, перенесших реакцию на предыдущее исследование. Реакции на эти препараты в настоящее время расцениваются как псевдоаллергические, связанные с гистаминоблокирующими свойствами препарата.
- Введение пробной малой дозы в настоящее время не применяется, т.к. реакция может развиваться не только на большую дозу.
- Интересно, что частота повторных реакций не так уж велика – 16-20%. Если повторное исследование имеет жизненное показание, больным с реакцией в анамнезе рекомендуют предварительно вводить большие дозы кортикостероидов, например, по 40 мг преднизолона 3 раза каждые 6 часов до введения контраста и 2 раза- после введения, а так же антигистамины.

- Обычно бывает достаточно отмены препарата, чтобы реакция претерпела быстрое обратное развитие. Тяжелые острые и затянувшиеся реакции требуют лечения.
- В остром периоде тяжелых реакций на пенициллиновую группу препаратов рекомендуется в/м введение 1 000 000 ЕД пенициллиназы- фермента бактериального происхождения, разрушающего пенициллины. Следует помнить, что метициллин, оксациллин и диклоксациллин нечувствительны к пенициллиназе.
- Если реакция вызвана препаратом фенотиазинового ряда – аминазином, левомепромазином (тизерцином), пропразином, френолоном, трифтазином, нельзя использовать в качестве антигистамина дипразин (пипольфен), который так же относится к производным фенотиазина.
- При тяжелых поражениях кожи, отдельных органов, системы крови, васкулитах применяют