Лекарственная болезнь (ЛБ)

Вопрос о теоретическом риске, который берет на себя врач при любом лечении, в том числе и лекарственными препаратами, приобрел особую известность в связи с наблюдаемыми в последние годы осложнениями. Профессор Георгий Мандраков так говорит: «Лекарство – это символ целей преследуемых медициной и возможностей, которыми она располагает для достижения этих целей».

В настоящее время мы располагаем огромным количеством лекарственных препаратов , у нас имеются наиболее мощные специфические лекарства, применение которых излечивает и возвращает к жизни миллионы людей. Однако широкое применение лекарственных препаратов , назначение поддерживающих и непрерывных терапий при некоторых заболеваниях (коллагенозы, заболевания крови) обусловило появление множества побочных эффектов лекарств. На наших глазах учащаются заболевания , которые ранее были большой редкостью (кандидозы, глубокие микозы) и появляются новые еще мало известные патологические состояния. Итак, как вы уже поняли из вступительного слова тема сегодняшней лекции -- ЛБ .

 Мы должны сегодня разобрать следующие вопросы:

1. определение понятия , его правомочность.
2. разобрать вопросы этиологии и патогенеза.
3. остановиться на особенностях лекарственной аллергии.
4. остановиться на вопросах классификации
5. разобрать клинику ЛБ, поражение отдельных органов и систем при ЛБ
6. Разобрать клинику анафилактического шока – как самой грозной формы ЛБ
7. методы диагностики ЛБ
8. Лечение и профилактика ЛБ

 Термин ЛБ был впервые предложен в 1901 году отечественным ученым Аркиным Ефимом Ароновичем (он обратил внимание что при втирании серно-ртутной мази у больного одновременно с сыпью появились тяжелые признаки поражения всего организма (анорексия, астения, лихорадка, диспепсические расстройства и т.д.). Отсюда он закономерно высказал мнение что эта болезнь, которая вызвана лекарственным веществом и в ней сыпь играет роль лишь внешнего проявления. Эти лекарственные поражения нельзя называть сыпями, как было бы неправильно корь назвать папулезной, а скарлатину – эритематозной сыпью.

Первая половина ХХ века характеризовалась успехами химиотерапии. В арсенал лечения входили производные хинолина, бензола, пирозольные, сульфаниламидные препараты, антибиотики. Одновременно во врачебной практике накапливалось все более число описаний осложнений от их применения. Обобщение этих данных показало, что эти осложнения совершенно различные по механизму возникновения, патологическим изменениям и клиническим проявлениям.

Большее разнообразие осложнений лекарственной терапии на позволяло привести их к единой нозологической форме, но было совершенно очевидно, что воздействие лекарства на организм -- это сложное биологическое явление, обусловленное многими механизмами, т.е. возникло понятие о побочном действии лекарств.

А.Н.Кудрин в 1968 г на 1 Международном симпозиуме по побочным действиям лекарственных препаратов все медикаментозные осложнения делят на следующие группы:

1. истинно побочные действия лекарственных препаратов
2. токсические эффекты лекарственных препарат
3. осложнения, связанные с внезапной отменой лекарственного препарат
4. индивидуальная непереносимость лекарственного препарат

Остановимся на этих понятиях.

Под *побочным действием лекарств* – понимают нежелательное действие лекарственного препарата , обусловленное его структурой и свойствами, которые он оказывает на организм наряду с основными его действиями.

*Токсические эффекты лекарств* – могут быть обусловлены передозировкой, ускоренным насыщением организма, быстрым введением средних и даже минимальных доз, недостаточной функцией органов выделения (ХПН) или нарушением процессов обезвреживания их в организме (при первичной печеночной недостаточности).

*Осложнения вследствие быстрой отмены лекарств (синдром отмены, обстиненции)* – при быстрой отмене некоторых сильнодействующих средств возникают болезненные симптомы, которые тяжело переносятся больными, среди которых синдром отмены. он характеризуются обострением тех симптомов, для устранения которых было проведено лечение.

*Индивидуальная непереносимость лекарств* – выражается в необычной извращенной реакции организма на обычные дозы лекарств, безвредных для большинства людей. Индивидуальная непереносимость – это болезнь измененной реактивности организма. К индивидуальной непереносимости относятся идиосинкразия и аллергическая реакция.

*Идиосинкразия* – это генетически обусловленное, своеобразное реагирование на данное лекарство при первом его приеме. Причиной идиосинкразии является недостаточное количество или низкая активность ферментов. Например недостаток фермента глюкозо-6-фосфатДГ в ответ на прием некоторых лекарств (хинидина, СА препаратов, аспирина, пиразалоновых, антибиотиков) приводит к развитию гемолитический анемии.

*Аллергические реакции* – это наиболее частая причина непереносимости лекарственных препаратов. Термин «аллергия» впервые был введен венским педиатром Пиркетом в 1906 г. Под АЛЛЕРГИЕЙ в настоящее время понимают измененную чувствительность организма на действие данного вещества, параспецифическим путем или вследствие наследственной высокой чувствительности организма. ЛБ это одна из наиболее значимых клинических форм аллергической реакции организма на медикаменты.

Продолжая развитие учения о ЛБ Landsteiner, который экспериментально доказал антигенность простых химических соединений и этим самым укрепил теоретическую основу о единстве механизмов реагирования организма на вещества небелковой природы. В нашей стране нозологическую очерченность ЛБ обосновал Тареев Е.М. в то же время до сих пор продолжается обсуждение о правомочности применения термина ЛБ. Такие авторы как Адо В.А., Бунин предлагают термином ЛБ обозначать всю группу нежелательных последствий активной лекарственной терапии, т.е. использовать его в качестве группового, а не нозологического понятия.

Однако , к настоящему времени собрано достаточное количество убедительных и неоспоримых фактов, подтверждающих нозологическую очерченность этого заболевания (это работы Северовой, Насоновой, Семенкова, Мондракова).

Итак, сто же понимают под ЛБ?

**ЛБ** – это своеобразная, стойкая неспецифическая реакция организма, возникающая при применении терапевтических или разрешающих (малых) доз медикаментов и проявляющаяся разнообразными клиническими синдромами. Частота ЛБ по данным отечественных авторов составляет 7-15%, по данным зарубежных авторов 18-50%.

**Этиология.**

По сути любой лекарственный препарат может принести к лекарственной аллергии. Наиболее частой причиной ЛБ являются антибиотики (33%). Из них на долю пенициллинов приходится около 58,7%, БИЦИЛЛИНОВ 18,5%, стрептомицина 15%. На втором месте – сыворотки и вакцины – 22,8%, на 3 – транквилизаторы 13,6%, на 4—гормоны – 10%, на 5 – анальгетики, СА препараты, на шестом – спазмолитические – 2,7% и анестезирующие – хинин, хинидин, СГ, препараты золота, салицилаты, витамины и др.

Частота поражений в результате фармакотерапевтический средств помимо самих лечебных свойств препарата и ответа организма при их применении, зависит от многих других факторов:

1. бесконтрольное применение лекарственных препаратов как врачами, так и самими больными
2. ЛБ чаще всего возникает в предварительно пораженном заболеванием организме, основное заболевание изменяет реактивность организма, а измененная реактивность обуславливает неожидаемые эффекты при применении лекарственных препаратов.
3. важной причиной развития ЛБ является полипрагмазия, которая создает условия для поливалентной сенсибилизации
4. несомненную роль играет питание, которое при применении лекарственных препаратов может изменять реактивность организма и переносимость лекарственных препаратов
5. возраст играет немаловажную роль в возникновении ЛБ. Издавна известна более высокая чувствительность детей к барбитуратам, салицилатам, у пожилых – к СГ. Это связано с недостаточным развитием в детском возрасте , понижением в пожилом возрасте – энзимных систем, принимающих участие в расщеплении и обезвреживании некоторых веществ.
6. важен вопрос о лекарственных генетических поражениях и генетической обусловленности ряда лекарственных поражений.
7. степень и темп сенсибилизации организма отчасти зависит от путей введения лекарств. Так, местные аппликации и ингаляции наиболее часто вызывают сенсибилизацию. При в\в введении сенсибилизация организма меньше, чем при в\м и в\к введениях.

**Патогенез.** Как мы уже договорились ЛБ – это одна из клинических форм лекарственной аллергии. Большинство лекарственных препаратов – это простые химические соединения. Они являются неполноценными антигенами (гаптенами), способными реагировать с имеющимися в организме антителами, но сами не могут вызвать их образование. Лекарственные препараты становятся полноценными антителами только после связи с белками тканей организма. При этом образуются комплексные (конъюгированные) антигены, которые и вызывают сенсибилизацию организма. Другие же лекарственные препараты уже без расщепления играют роль гаптенов (левомицитин, эритромицин, диакарб). При повторном введении в организм эти гаптены часто могут соединятся с образовавшимися антителами или сенсибилизированными лейкоцитами уже самостоятельно без предварительного связывания с белками. Эти участки могут оказаться одинаковыми у различных лекарственных препаратов. Они получили название общих или перекреснореагирующих детерминант. Поэтому при сенсибилизации к одному препарату, могут возникнуть аллергические реакции и на все другие лекарства, имеющих ту же детерминанту. Лекарства имеющие общую детерминанту:

1. пенициллин (природные, полусинтетические – оксациллин, карбенициллин, цефалоспорины), общей детерминант ой для них является бетта-лактамное кольцо. Если у больного положительная аллергическая реакция на природные пенициллины, то ему нельзя назначать бетта-лактамы (цепорин и др)
2. новокаин, парааминосалициловая кислота, СА, имеют общую детерминанту – анилин (фениламин)
3. перорально гипогликемические препараты (бутамид, букарбан, хлорпропамид), дизурические тиазидовые (гипотиазид, фуросемид), ингибиторы карбангидразы (диакарб) имеют общую детерминанту – бензол-сульфонамидную группу.
4. нейролептики (аминозин), противогистаминные (дипразин, пипольфен), метиленовый синий, антидепресанты (фторацизин), коронарорасширяющие (хлорацизин, нанахлозин), антиаритмические (этмозин) и др имеют общую детерминанту – фенотиазеновую группу
5. йод натрия или калия, р-р Люголя, йодсодержащие контрастные препараты – йод.

Вот почем у большинства больных наблюдается поливалентная сенсибилизация к нескольким препаратам.

Итак, для развития ЛБ (аллергии) необходимы 3 ступени:

1. превращение лекарственного препарата в такую форму , которая может реагировать с белками
2. с белками организма с образование полноценного антигена
3. иммунная реакция организма на этот комплекс, ставший чужеродным в виде образования антител через образование иммуноглобулинов.

Таким образом, под влиянием лекарственного препаратов происходит специфическая иммунологическая перестройка организма. Выделяют следующие стадии аллергических проявлений:

1. преиммунологическую – образование полных (полноценных) аллергенов (антигенов)
2. иммунологическую – на территории шоковых органов происходит реакция антиген-антитело. Реакция эта строго специфична и вызывается только введением специфического аллергена
3. патохимическую – в результате образования комплекса антиген-антитело высвобождается до 20 биологических активных веществ (гистамин, гепарин, серотонин, кинин). Реакция не специфична.
4. патофизиологическую – проявляется патогенетическим действием БАВ на различных органах и тканях.

Различают аллергические реакции немедленного и замедленного типов. Реакция немедленного типа связана с наличием в крови циркулирующих антител. Это реакция возникает через 30-60 мин после введения лекарственного препарата и характеризуется острым проявлением: местным лейкоцитозом, эозинофилией. Реакция замедленного типа обусловлена наличием антител в тканях и органах ,Ю сопровождается местным лимфоцитозом, возникает через 1-2 суток после приема лекарственного препарата. В основу этой классификации положено время появления реакции после введения лекарственного препарата. Однако она не охватывает всего разнообразия проявлений аллергии. Поэтому существует классификация аллергических реакций по патогенетическому принципу (Адо 1970, 1978). Все аллергические реакции делятся на истинные (собственно аллергические реакции) и ложные (псевдо аллергические реакции, не иммунологические). Истинные подразделяются на химергические (В-зависимые) и китергические (Т-зависимые), в зависимости от характера иммунологического механизма. Истинные аллергические реакции имеют иммунологическую стадию в своем развитии, ложно- не имеют. Химергические аллергические реакции вызываются реакцией антиген с антителом, образование которых связано с В-лимфоцитами, китергические – соединением аллергена с сенсибилизированными лимфоцитами.

Особенности лекарственной аллергии:

1. зависимость ее от вида лекарственного препарата или от так называемого индекса сенсибилизации. Например, фениэтилгидантоин вызывает аллергию почти всегда (индекс сенсибилизации 80-90%, у пенициллина -- 0,3-3%)
2. развитие Лекарственной аллергии зависит от индивидуальных способностей организма, в которой больное значение имеют генетические факторы. Например, дети реже страдают лекарственной аллергией, чем взрослые. Чаще лекарственная аллергия развивается у больных (т.е. на фоне основного заболевания ), чем у здоровых. Больные СКВ особенно подвержены лекарственной аллергии. Бронхиальная астма чаще развивается у лиц , имеющих дефицит Ig E, простогландинов и т.д.
3. для развития лекарственной аллергии большое значение имеет предшествующая сенсибилизация, особенно веществами белковой природы.
4. преимущественная локализация аллергической реакции независимо от способа введения лекарственного препаратов: СА, золото- повреждают костный мозг, сои тяжелых металлов – токсико-аллергический гепатит.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛБ : по остроте возникновения выделяют 2 формы:

1. Острые формы
2. анафилактический шок
3. бронхиальная астма
4. острая гемолитическая анемия
5. отек Квинке
6. вазомоторный ренит
7. Затяжные формы
8. сывороточная болезнь
9. лекарственные васкулиты
10. синдром Лайела и др.

По тяжести течения различают 3 степени

1. легкая (зуд, отек Квинке, крапивница) симптомы исчезают через 3 дня после назначения антигистаминных препаратов
2. средней тяжести (крапивница, экзематозный дерматит, многоформная эритема, лихорадка до 39, поли- или моноартрит, токсико-аллергический миокардит). Симптомы исчезают через 4-5 дней, но требуют назначения глюкокортикоидов в средний дозах 20-40 мг.
3. тяжелая форма проявляется анафилактическим шоком, эксфолиативным дерматитом, синдромом Лайела, присоединяются поражения внутренних органов (миокардит с расстройствами ритма, нефротический синдром). Все симптомы исчезают через 7-10 дней после сочетанного назначения не только глюкокортикоидов, но и иммуномодуляторов, антигистаминных.

КЛИНИКА.

Ранние проявления ЛБ очень разнообразны и мало специфичны, что нередко затрудняет их правильную оценку. Среди них наблюдается общее ухудшение самочувствия, недомогание, слабость, апатия, обычно необъяснимых течением основного заболевания . может быть головная боль, головокружение, диспептические расстройства и т.д. также чрезвычайно разнообразны клинические синдромы ЛБ, Полосухина образно выражаясь, говорит, что проявления ЛБ многообразные и неожиданные. Из множества описанных синдромов, мы остановимся лишь на тех, которые имеют наибольшее клиническое значение, как часто встречающиеся или тяжело протекающие, опасные для жизни.

Анафилактический шок.

Впервые понятие «анафилаксия» было сформулировано в 1902 году Рише и Портье, как необычная реакция организма собак на повторное введение им экстракта из щупалек акпениб. В 1905 году аналогичную реакцию на повторное введение лошадиной сыворотки у морских свинок описал Сахаров.

Анафилаксия – это состояние, противоположное защите организма от действия токсических продуктов.

Анафилактический шок – это вид лекарственной аллергии немедленного типа, возникшей на повторное введении медикамента в организм больного. Причиной анафилактического шока могут быть все применяемые в настоящее время лекарственные препараты. Наиболее часто анафилактический шок развивается на введение антибиотиков (пенициллин 0,5-16%). Доза пенициллина,вызываемого шок может быть крайне мала. Например описан случай шока на следы пенициллина в шприце, оставшегося в нем после того, как шприц, использованный для введения пенициллина одному больному, промыли прокипятили, сделали им инъекцию другого препарата больному, чувствительному к пенициллину. Описаны случаи анафилактического шока на введение рентген контрастных веществ, релаксантов, анестетиков, витаминов, инсулина, трипсина, гормонов паращитовидной железы. Анафилактический шок характеризуется резким падение сосудистого тонуса, возникшим в непосредственной связи с введением лекарства и приводящим к жизненно опасным циркуля торным и некротическим изменениям в тканях жизненно важных органов – мозга, сердца, почках и т.д.

Лекарственный анафилактический шок возникает через 3-30 мин после введения лекарственного препарата. Клинические признаки разнообразны. В зависимости от тяжести различают 3 степени анафилактического шока. Тяжесть шока обусловлена степенью нарушения кровообращения и функции внешнего дыхания. При легком течении анафилактического шока наблюдается короткий продромальный период 5-10 мин, который характеризуется появлением зуда, уртикальной сыпи, гиперемии кожи, отека Квинке, отека гортани с осиплостью голоса вплоть до афонии. Больные успевают пожаловаться на боль в грудной клетке, головокружение, нехватку воздуха, ухудшение зрения, онемение пальцев, языка, губ, болей в животе, поясничной области.

Объективно: бледность кожных покровов, цианоз, пульс нитевидный, бронхоспазм с дистанционными свистящими хрипами, рвота, жидкий стул. АД 60\30 - 50\0 мм рт ст тоны сердца едва прослушиваются, экстрасистолы.

ПРИ АНАФИЛАКСИЧЕСКОМ ШОКЕ средней тяжести отмечаются определенные симптомы предвестники: слабость, беспокойство, страх, головокружение, боли в сердце, рвота, изжога, удушье, крапивница, отек Квинке, судороги. Вслед за этим – потеря сознания, холодный липкий пот, кожа бледная, цианоз, зрачки расширены, пульс нитевидный, аритмичный, АД не определяется, тонические и клонические судороги, носовые, маточные и желудочковые кровотечения, за счет активации фибринолиза и выброса гепарина тучными клетками.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ АНАФИЛАКСИЧЕСКОГО ШОКА характеризуется отсутствием продромального синдрома, внезапной потерей сознания, судорогами и смертью.

По ведущему синдрому в клинической картине различают 5 варианта анафилактического шока:

1. гемодинамический
2. асфиксический
3. церебральный
4. абдоминальный
5. тромбоэмболический

Послешоковый период продолжается 3-4 недели. Больные, перенесшие шок, длительное время ощущают слабость, ухудшение памяти, головную боль. Их также могут беспокоить боли в сердце, одышка, тахикардия, вследствие развития миокардита и повреждения миокарда, симптомы поражения почек (повышение АД, никтурия, гематурия, протеинурия), печени – увеличение печени, желтуха, зуд. В послешоковом периоде могут развиваться инфаркт миокарда, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, менингоэнцефалит, полиартрит, арахноидит. Причиной смерти при анафилактическом шоке могут быть:

1. острая сосудистая недостаточность
2. асфиксия из-за отека гортани, бронхоспазма
3. тромбозы сосудов мозга и сердца
4. кровоизлияния в жизненоважные органы – гол. Мозг

за последние 3-5 лет частота смертельных исходов при анафилактическом шоке составляет 0,4 на 1 млн населения в год (от пенициллина 1 смертельный исход на 7,5млн инъекций, рентгенконтрастые вещества около 9 на 1 млн урологических исследований.

СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ.

Это довольно частый синдром лекарственной болезни. В настоящее время насчитывается более 30 препаратов, которые могут вызвать сывороточную болезнь . этот синдром сходен с истинной сывороточной болезнью, вызываемой гетеролитический или гомологический сывороток, выделяют легкую, тяжелую и анафилактическую формы сывороточной болезни. Развитию острой реакции предшествует инкубационный период 7-10 суток от момента введения лекарственного препарата. Продромальный период характеризуется гиперемией, гиперестезией кожи , увеличением л\у , высыпаниями в местах введения лекарственных препаратов.

Острый период. Характеризуется повышением температуры до 39-40, полиартралгией , обильной уртикальной и сильно зудящей сыпи. Сыпь может носить эритематозный, папулезный, папуловезикулезный, геммарогический характер , появляется полиартрит, отек Квинке, нередко диагностируется миокардит, полиневрит, диффузный гломерулонефрит, гепатит. Острый период продолжается 5-7 суток, при тяжелом течении до 2-3 недель. Осложнения редки. Клиническая картина при сывороточной болезни при повторном введении лекарственного препарата зависит от срока, прошедшего после первого введения. Если этот период равен 2-4 недели, то сывороточная болезнь развивается немедленно после введения лекарственного препарата и протекает тяжело в виде развития отека, воспаления по типу феномена Артюса в местах инъекций и лихорадки, сыпи, артралгии или анафилактического шока.

КРАПИВНИЦА И ОТЕК КВИНКЕ характеризуются мономорфной сыпью первичный элемент которой волдырь, представляет собой остро возникающий отек сосочкого слоя дермы. Заболевание начинается внезапно с интенсивного зуда кожи. Затем в местах зуда появляются гиперемированные участки сыпи, выступающие над поверхностью. Если общая продолжительность более 5-6 недель, то говорят о хронической форме крапивницы способной к рецидиву с мучительным зудом, присоединением папулезной сыпи, гнойников и других элементов.

Отек Квинке характеризуется отек дермы и подкожной клетчатки и даже иногда распространяется на мышцы. Отек Квинке – это гигантская крапивница. Локальные поражения наблюдаются в местах с рыхлой клетчаткой, излюбленная локализация – губы, веки, слизистые оболочки полости рта (язык, мягкое небе,, миндалины). Опасным является отек Квинке в области гортани, который встречается в 25% всех случаев. При возникновении отека гортани – охриплость голоса, «лающий» кашель, затем затруднение дыхания, инспираторно-экспираторная одышка, дыхание шумное стридарозное, цианоз лица, больные мечутся, беспокойные. Если отек распространяется на трахею, бронхи, то развивается бронхоспастический синдром и смерть от асфиксии. При легкой и средней тяжести отек гортани продолжается от 1 часа до суток. После стихания острого периода некоторые время остается осиплость голоса, боль в горле, затрудненное дыхание, в легких выслушивается сухие хрипы. При локализации отека на слизистых ЖКТ – абдоминальный синдром , который начинается с тошноты , рвоты, присоединяются острая боль, сначала локальная, затем по всему животу, сопровождается метеоризмом, усиленной перистальтикой. В этот период может наблюдаться положительный симптом Щеткина-Блюмберга. Заканчивается приступ профузным поносом. Абдоминальный отек в 30% сопровождается кожными проявлениями. При локализации отека на лице в процесс могут вовлекаться серозные мозговые оболочки с появлением менингиальных симптомов и судорог.

Таким образом, клиническая картина и тяжесть процесса определяется локализацией патологического процесса и степенью его интенсивности. Поражение кожи – это наиболее частая форма ЛБ, характеризуется различными поражениями: зуд, эритематозная сыпь, макулопапулезная, кореподобная, экземаподобная сыпь, эксудативная многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Лайела и др. Обычно высыпания появляются на 7-8 сутки после начала приема лекарств. Чаще всего они вызываются СА препаратами, эритромицином, гентамицином, барбитуратами, препаратами золота. Сыпь исчезает через 3-4 дня после отмены препарата.

Из всех кожных проявлений ЛБ хочется остановиться на синдроме Лайела. **Синдром Лайела** – это токсический эпидермальный некролиз – тяжелое буллезное заболевание с тотальным поражением кожи и слизистой. Заболевание начинается остро в течение нескольких часов или дней после приема лекарств (амидопирин, аспирин, букарбан, а\б, анальгетиков), иногда внезапно как острое лихорадочное инфекционное заболевание . появляются пузыри величиной с грецкий орех, которые лопаются , образуя эрозии, в дальнейшем вливаются, занимают большие участки на коже туловища, конечностях, некротизированный эпителий отторгаясь образует большие участки без защитного покрова эпителия с развитием токсемии и гибели больных от сепсиса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВАСКУЛИТЫ относятся к системным васкулитам - это группа заболеваний, в основе которых лежит генерализованное поражение артерий и вен различного калибра с вторичным вовлечением в процесс внутренних органов и тканей. Связь системных васкулитов с приемом лекарственного препаратов доказана еще Тареевым. Лекарственные васкулиты чаще развиваются у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом. Известно более 100 лекарственных препаратов, прием которых вызывает системные васкулиты. Лекарственные васкулиты (артерииты, капилляриты, венулиты, флебиты, лимфанаиты) редко представляют самостоятельные заболевания , чаще являются одним из слагаемых другого патологического процесса. Лекарственные васкулиты имеют острое и подострое течение, могут рецидивировать, но обычно не прогрессируют. Процесс носит временный характер и заканчивается полным выздоровлением. Заболевание протекает по типу геморрагического васкулиты (болезнь Шенлейн-Геноха), некротического васкулита, гранулематоза Вегенера, синдрома Машковица, облетерирующего тромбангиита и др.

Поражение внутренних органов при ЛБ.

Органы дыхания – атопическая форма БА,аллергический бронхоспастический синдром , аспириновая (простогландиновая) астма, хр бронхиты, аллергические альвеолиты.

Поражение сердца – токсико-аллергический миокардит, перикардит.

Поражение ЖКТ – энтероколиты, язвенно-некротические поражения и гангрена кишечника вследствие лекарственного васкулиты мезентеральных артерий.

Поражение печени в виде токсико-аллергического гепатита и холестатического гепатита. Клиническим проявлением их является желтуха, увеличение размеров печени, изменение функциональных проб печени. Холестатический гепатит является следствием внутрипеченочного холестаза. Из 1000 лекарственных препаратов, которые могут вызвать поражение печени наибольшее значение имеют метиландростендиол, СА, хлорпропамид, допегит, нитруфурановые препараты.

Поражение почек – при ЛБ характеризуется развитием иммунологического гломерулонефрита, развитием интерстициального нефрита, нефротического синдрома. Поражение почек при ЛБ особенно часто развивается при назначении СА, пенициллина, диуретиков, полимиксинов, азотиапрена, препаратов золота, метициклина. Гематологические лекарственные аллергические синдромы – гипопластическая, гемолитическая анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоз.

Диагностика ЛБ.

1. Тщательно собранный аллергологический анамнез. Больного надо подробно расспросить, какие медикаменты он принимал накануне развития аллергической реакции, о наличии лекарственной сенсибилизации к лекарственным препаратам. При этом надо помнить. Что существует «скрытая сенсибилизация» обусловленная добавлением антибиотиков, гормонов в корм с\х животных, некоторых веществ в тонизирующие напитки. Следует учитывать, что многие больные не считают за лекарства те препараты, которые они принимают ежедневно (слабительные, седативные, глазные капли, капли в нос, анальгетики).
2. Элиминационные пробы заключаются в отмене всех лекарственных препаратов. При целенаправленных элиминациях необходимо принимать во внимание возможность перекрестных реакций и поступление лекарственных препаратов в составе комбинированных препаратов, в продуктах питания и вкусовых добавках, а также помните, что после длительного применения препаратов пенициллинового ряда симптомы лекарственной аллегрии персистируют в течении нескольких недель или месяцев после их отмены.
3. Кожные аллергические пробы (в\к, скарификационные, аппликационные дают резко (+) с определенным лекарственными аллергенами.
4. Провокационные пробы ( назальные, ингаляционные, конъюнктивальные)
5. Базофильный тест
6. Реакция гемагглюцинации – заключается в агглютинации сывороткой больного эритроцитов нагруженных аллергеном.

РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов применяется для диагностики аллергической реакции замедленного типа. Лимфоциты больного смешиваются с предполагаемым аллергеном. После многодневной инкубации судят о остепени трансформации лимфоцитов по морфологическим критериям или по синтезу ДНК, РНК с использованием изотопной метки.

ЛЕЧЕНИЕ ЛБ строится на единых принципах, но с учетом особенностей клинической картины ЛБ:

1. режим постельный
2. диета не раздражающая с достаточным введением жидкости
3. отменить прием всех медикаментов
4. десенсибилизирующая терапия (хлористый кальций), антигистаминные средства, глюкокортикоиды)
5. специфическая гипосенсибилизация (хотя она малоэффективна), не проводится при панцитопениях
6. симптоматическая терапия
7. лечение анафилактического шока – требует срочных мер по борьбе с сосудистой гипотонией, бронхоспазмом, острой сердечной недостаточностью

Рекомендуется проведение следующих мероприятий при анафилактическом шоке.

1. п\к ввести 0,5 - 1 мл 0.1% р-ра адреналина
2. уложить больного лучше в положение Тренделенбурга для предупреждения аспирации рвотных масс
3. в\в ввести 10.0 - 10% р-ра Са хлор или 10%-10.0 глюконата Са в\к
4. в\в-струйно, затем капельно 300-500 мл 5% р-ра глюкозы или физ р-ра + 0.5-1 0.1% р-ра адреналина или мезатона 1%-1.0 с глюкокортикоидами (гидрокартизон 100-250 мг, преднизолон 50-100 мг). Гормональная терапия продолжается 3-5 дней после снятия острых явлений анафилактического шока.
5. при бронхоспазме – эуфиллин 2.4% - 10 , вазоспастическая новокаиновая блокада
6. при отеке гортани – трахеостомия, увлажненный кислород
7. антигистаминные средства (супрастин 2%-2.0, тавегил 0.1%-1.0, димедрол 1%-1.0)
8. сердечные гликозиды
9. при анафилактическом шоке пенициллиновой этиологии после принятия послешоковых мер – 800 тыс ЕД (или 1 млн) пеницилменазы, которая разрушает пенициллин , через 6-8 часов введение пенициллиназы повторяется
10. реанимационные мероприятия (искусственная вентиляция легких, закрытый массаж сердца при остановке дыхания и сердечной деятельности).

ИСХОДЫ ЛБ:

1. выздоровление – полное исчезновение признаков непереносимости лекарственных препаратов в 80.7%
2. переход в хроническое течение 11.7-13%. Типичным примером хронического течения ЛБ является БА, рецидивирующие агранулоцитозы, хронический лекарственный гепатит, хронический интерстециальный нефрит
3. остаточные явления после затяжного течения лекарственной аллергии с необратимыми явлениями в отдельных органах (миокардитический кардиосклероз, пневмосклероз, остеосклероз, адгезивный конъюнктивит)
4. смертность больных от ЛБ достаточно высока 6.3%. причины смерти – анафилактический шок, гипопластические анемии, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, васкулиты).

ПРОФИЛАКТИКА ЛБ делится на меры общего порядка и индивидуальные.

Меры общего порядка:

1. борьба с полипрагмазией
2. запрещение продажи лекарств без рецептов
3. усовершенствование технологии производства несинтетических гормонов (вместо АКТГ сипактен и т.д.)
4. запретить использовать лекарства в качестве консервантов (ацетилсалициловая кислота при консервировании фруктов, левомицитин при заготовке крови и плазмы, пенициллина для сохранения мяса при перевозках в жаркую погоду)

к индивидуальным методам профилактики относятся:

1. тщательный сбор аллергологического анамнеза
2. использование одноразовых шприцев

Необходимо отметить, что высокая эффективность современных сильнодействующих медикаментов настолько явно превышает возможные нежелательные эффекты, что ни один врач не может отказаться от их применения достаточно вспомнит какое значение имело открытие антибиотиков, гормонов, транквилизаторов а это значит что основную роль в профилактике ЛБ играет высокообразованный врач.

Группы препаратов, наиболее часто вызывающие лекарственную аллергию:

антибиотики 33%

психофармакологические ср-ва 13.6%

гормоны 10.2%

анальгетики 4.4%

СА 4.3%

спазмолитические средства 2.7%

анестезирующие средства 2.2%