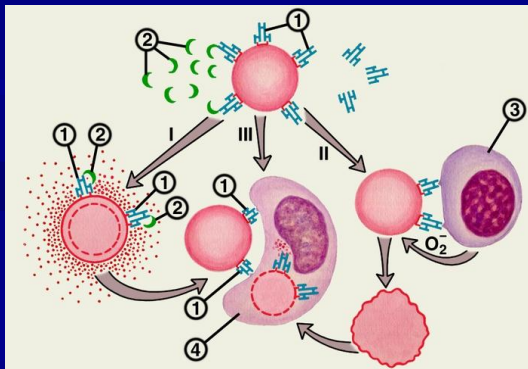


Лекция №1



ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ



Унифицированная терминология (ВОЗ, 1996)

- **Побочный эффект** – любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.
- **Нежелательные побочные реакции** — вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения лекарства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека.
- **Нежелательный случай** – любое неблагоприятное событие, которое возникает на фоне лечения ЛС и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с его применением.

Унифицированная терминология

Серьезный нежелательный случай или неблагоприятная лекарственная реакция: любой нежелательный медицинский случай, возникающий при применении препарата в любой дозе, приводящий к:

- смерти,
- осложнениям опасными для жизни, требующие госпитализации пациентов или увеличения сроков госпитализации,
- Инвалидизации/нетрудоспособности
- или врожденным дефектам развития

Реакции, зависящие от препарата (обусловленные свойствами препарата)

- Передозировка
- Побочный эффект препарата
- Лекарственной взаимодействии

Реакции, зависящие от чувствительности пациента (обусловленные индивидуальной чувствительностью пациента)

- Лекарственная толерантность
- Лекарственная идиосинкразия
- Лекарственная аллергия
- Псевдоаллергическая реакция

Классификация по тяжести клинического течения

- **Легкие НПР** - отсутствует необходимость в отмене препарата и в специальном лечении, клинические проявления исчезают самостоятельно с течением времени
- **Умеренные НПР**, требующие отмену препарата и проведение специального лечения, увеличение сроков госпитализации
- **Тяжелые** – с угрозой для жизни больного и с высоким риском развития инвалидизации, увеличение сроков госпитализации
- **Смертельные**

По клиническим исходам принято делить НПР

- Серьезные влекут за собой – смерть пациента, угрожающее жизни состояние, необходимость экстренной госпитализации или увеличение сроков госпитализации. Развитие генетических нарушений, дефектов развития, зло- и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 месяца и более, инвалидизация пациента.
- Несерьезные

По частоте возникновения, НПР подразделяют:

- Очень частые, возникающие более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС
- Частые – развившиеся у 1 – 10% больных
- Менее частые – развиваются у 0,1 – 1% пациентов
- Редкие – с частотой развития 0,01 – 0,1% случаев
- Очень редкие – частота развития, которых возникает менее 0,01% случаев.

Механизмы развития НПР

- **Прямая токсичность** с повреждением клеток и тканей организма. НПР с прямой токсичностью, как правило, имеют дозозависимый характер и являются предсказуемыми.
- **Фармакокинетический механизм**
- **Фармакодинамический механизм**
- Лекарственное взаимодействие, развиваются как по фармакодинамическому, так и по фармакокинетическому механизму.

Факторы риска развития НПР

- Общие факторы, предрасполагающие к появлению НПР:
- назначение ЛС в высоких дозах
- дозирование ЛС без учета индивидуальных особенностей больного
- длительное лечение
- перенесенные ранее НПР
- генетически обусловленные особенности
- возрастные группы
- Пол
- Наследственность
- Полипрагмазия
- Наличие сопутствующей патологии

Фармакокинетические причины

Количественное ухудшение

- Абсорбция препарата

Степень:

- Наличие пищи - гидрохлортиазид, нитрофурантоиды
- Лекарственные взаимодействия ослабляют эффекты
- Снижение моторики ЖКТ – дигоксин
- Состояние слизистой оболочки ЖКТ – ко-тримаксозол
- Пресистемная элиминация – морфин, циклоспорин
 - индивидуальные различия
 - заболевания печени
 - угнетение

Частота:

- Пероральное назначение ЛС
- Недостаточный эффект развивается наиболее часто

Реакции типа А

- Возникают в результате применения обычных терапевтических доз
- Предсказуемы и обусловлены фармакологическими и токсикологическими свойствами
- Доля НПР типа А относительно высокая
- Смертность обычно низкая

НПР типа В

- Не зависят от дозы
- Не зависят от концентрации
- Идиосинкразия (серьезные)
- Реакции гиперчувствительности
- Аллергические\иммуноаллергические псевдоаллергические реакции

Изъятые из клинической практики препараты

- Церивастатин – рабдомиолиз
- Цизаприд – удлинение интервала QT
- Дексенфлурамин – поражение сердечных клапанов
- Грепафлоксацин - удлинение интервала QT
- Нефазодон – гепатотоксичность
- Валдекоксиб – кожные реакции, кардиоваскулярный риск

- **ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ** – это повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы.
- **ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ** – это повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты (и медикаменты), сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями.

Участие иммунологических механизмов отличает лекарственную аллергию от иных нежелательных эффектов лекарственных средств.

ЭТИОЛОГИЯ

Основными общими факторами, способствующими росту аллергических заболеваний и конкретно лекарственной аллергии, являются:

- **загрязнение окружающей среды промышленными отходами;**
- **широкое применение (порой необоснованное) медикаментов, вакцин, сывороток;**
- **полипрагмазия;**

ЭТИОЛОГИЯ

Основными общими факторами, способствующими росту аллергических заболеваний и конкретно лекарственной аллергии, являются: *(продолжение)*

- **заболевания инфекционного, паразитарного, вирусного или другого характера, которые сами по себе не являются аллергическими, но способны в силу особенностей патогенеза стимулировать выработку аллергических антител в ответ на самые различные аллергены, в том числе и лекарственные, например, возникновение аллергических реакций на пенициллин у больных микозами стоп;**
- **применение антибиотиков, витаминов для лечения и откорма скота, что создает условия для сенсibilизации населения за счет пищевых продуктов (мясо, молоко);**
- **самолечение.**

ПАТОГЕНЕЗ

Аллергическая реакция на лекарства, как и на другие аллергены, всегда является вторичной иммунной реакцией и развивается уже в сенсibilизированном организме на повторный (третичный и т. д.) контакт с соответствующим препаратом. Степень сенсibilизации при новых контактах увеличивается в связи с нарастанием уровня антител и (или) клеточной сенсibilизации.

Возникшая сенсibilизация под воздействием лекарства-аллергена разрешается повышенными реакциями немедленного (I—III типа) или замедленного типа.

ИДИОСИНКРАЗИЯ

Идиосинкразия (от греческого *idios* – своеобразный, необычный + *synkrasis* – смешивание) – болезненная реакция, непереносимость, которая возникает на определенные раздражители, в том числе – медикаменты, на которые у большинства людей подобные явления не возникают.

В основе идиосинкразии лежит генетически обусловленная повышенная чувствительность вегетативной нервной системы к определенным раздражителям, детерминированная недостаточностью или низкой эффективностью ферментов (например, дефицит фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в ответ на прием таких лекарственных средств как сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота, антибиотики).

ИДИОСИНКРАЗИЯ

(ПРОДОЛЖЕНИЕ)

В отличие от аллергии, она возникает при **первом контакте** с вызывающим идиосинкразию агентом. К идиосинкразии чаще относят реакции, предопределенные наследственными дефектами ферментных систем, в основе которых **не лежат, в отличие от аллергии, иммунологические реакции разного типа.** Идиосинкразия возникает к минимальному количеству препарата, прием которого не вызывает фармакологический эффект, и, обычно, проявляется крапивницей и вегетативными симптомами.

- I тип ее, сопровождающийся развитием IgE-зависимых реакций на лекарства, наблюдается при анафилактическом шоке, крапивнице и др. Реакции II типа наиболее характерны для гематологических проявлений аллергии.
- Гиперчувствительность III типа в большей степени свойственна лекарственным васкулитам и сывороточной болезни.
- Реакции IV замедленного типа наблюдаются при аллергических контактных дерматитах, формировании мононуклеарных инфильтратов, индуцированных лекарствами в различных органах и тканях, особенно в случаях затяжного и хронического течения процесса.

Лечебный препарат может обладать:

- свойствами полноценного антигена, т.е. вызывать в организме образование антител и вступать с ними в реакцию;
- свойствами гаптена, т.е. неполноценного антигена. Полноценный антиген в этом случае образуется в результате связывания лекарственного вещества с сывороточными (альбумины, глобулины) или тканевыми (проколлагены, гистоны) белками. Так, например, антигеном является не сам пенициллин, а его метаболит — пенициллиновая кислота, которая, соединяясь с белками организма — альбуминами, приобретает свойства полноценного антигена. Некоторые препараты пенициллина содержат высокомолекулярный белок, соединяющийся с пенициллиновой группой.

Аллергенная активность комплекса медикамент — белок зависит:

- от химического строения медикамента. Например, лекарства, содержащие бензольное кольцо и радикал в виде аминогруппы или атома хлора, легко связываются с белком и вызывают активное образование антител;
- от устойчивости связи белок — медикамент, т.е. от стабильности образовавшегося в организме антигенного комплекса. Прочные ковалентные связи с белком возникают у сравнительно небольшого количества лекарств, способных образовывать при взаимодействии с карбоксильными окиси-, амино- и сульфгидрильными группами аминокислот белков устойчивые к гидролизу комплексы.

Подобными свойствами обладают производные арсенбензола (новарсенол, миарсенол), нитробензола (левомицетин), парааминобензола (новокаина, ПАСК) и близкие к ним по основной структуре производные фенилендиамина.

Клинические проявления аллергии

1. Аллергические проявления не напоминают фармакологического действия лекарства.
2. Возникают от минимального количества препарата (иногда это следы препарата).
3. После первого контакта с лекарством должен пройти период сенсibilизации (5-7 дней)
4. Лекарственная аллергия возникает в виде классических симптомов аллергических заболеваний.
5. Аллергические симптомы повторяются при последующих введениях лекарств-аллергенов.
6. Возможна эозинофилия крови и/или тканевая эозинофилия.
7. Отмена препарата приводит к регрессу реакции.

Дерматологические проявления

1. Крапивница



Лекарственные препараты:
пенициллин,
салицилаты,
сульфаниламиды,
эритромицин,
карбамазепин и др.

Дерматологические проявления

2. Отек Квинке



Лекарственные препараты:
пенициллин,
салицилаты,
сульфаниламиды,
эритромицин,
карбамазепин и др.

Дерматологические проявления

3. Аллергический контактный дерматит



Лекарственные средства-
местные
анестетики,
аминогликозиды,
витамины, соли
никеля и др.

Дерматологические проявления

4. Фиксированные дерматиты



Лекарственные средства-
препараты висмута, сульфаниламиды, НПВС, барбитураты.

Дерматологические проявления

5. Многоформная эксудативная эритема



Лекарственные препараты:

пенициллины,
цефалоспорины,
сульфаниламиды,
противосудорожные
барбитураты,
пироксикам,
аллопуринол,
противотуберкулезные
средства, НПВС.

Дерматологические проявления

6. Узловатая эритема



Лекарственные средства -

сульфаниламиды препараты брома, пероральные контрацептивы, пенициллин, барбитураты, салицилаты.

Дерматологические проявления

7. Фотодерматит



Лекарственные препараты-
тетрациклин,
амиодарон,
производными
фенотиазина,
НПВС,
гризеофульвин.

Генерализованные проявления

1. Синдром Стивенса-Джонсона



Лекарственные препараты:

пенициллины,
сульфаниламиды,
противосудорожные,
барбитураты,
пироксикам,
аллопуринол,
цефалоспорины,
противотуберкулезные
средства, НПВС и др.

Генерализованные проявления

2. Синдром Лайелла



Внешний вид напоминает ожог III степени. Эпидермальный некролиз.

в каждом случае присоединение сепсиса.

Летальность составляет 70—80%.

Генерализованные проявления

3. Анафилактический шок

- **Клиника:** появления чувства жара, гиперемии кожи, страха смерти, боли в сердце, в животе, рвота, удушье, крапивница, отек Квинке, холодный липкий пот, нередко — судороги, и затем наступает потеря сознания. Отмечается бледность кожных покровов, цианоз губ. Зрачки расширены. Тоны сердца глухие, пульс нитевидный, неправильного ритма, с тенденцией к тахикардии, реже — к брадикардии, АД не определяется. (**типичная форма**)

В зависимости от доминирующей симптоматики выделяют следующие разновидности анафилактического шока:

- 1) гемодинамический вариант** — на первый план выступают гемодинамические расстройства,
- **2) асфиктический вариант** — в клинике преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности,
- **3) церебральный вариант** — преобладают симптомы поражения ЦНС,
- **4) абдоминальный вариант** — на первый план выступают симптомы со стороны органов брюшной полости,
- **Молниеносная форма.**

Генерализованные проявления

4. Сывороточноподобные реакции

Основные симптомы появляются на 7-10 день после введения препарата.

- Повышается температура,
- появляются уртикарные высыпания,
- увеличиваются лимфатические узлы,
- появляется суставной синдром,
- возможно увеличение селезенки.
- Лекарственные препараты: чужеродные сыворотки, пенициллины, сульфаниламиды, цитостатики, НПВС, вакцины

Генерализованные проявления

5. Лекарственно - индуцированный волчаночный синдром

Морфологическая основа - васкулит.

- Характерны слабость, лихорадка, артриты, полисерозиты.
- Развивается фотодерматит лица, при котором может наблюдаться «волчаночная бабочка».
- Возможно поражение почек в виде гломерулонефрита
- Симптоматика обычно регрессирует через 1-2 недели после отмены препарата.
- Лекарственные препараты- гидралазин, новокаинамид, дифенин, аминазин, изониазид, метилдопа, хлорпромазин.

СИСТЕМЫ

Проявления	Причинно-значимые лекарственные средства
<ul style="list-style-type: none">• бронхоспазм,• острый пневмонит,• эозинофильный инфильтрат в легком (синдром Лёффлера),• экзогенный аллергический альвеолит	<p>антибиотики пенициллинового ряда, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, гипотиазид, нитрофураны, метотрексат, хлорпропамид.</p>

Поражение сердечно-сосудистой системы

Проявления	Причинно-значимые лекарственные средства
Аллергический миокардит	антибиотики пенициллинового ряда, сульфаниламиды, производные пиразолона, витамины группы В, новокаин, панкреатин.
Аллергический перикардит	бутадион, введение сывороток, анатоксинов
Коронарит	пенициллин, сульфаниламиды, тетрациклины, аллопуринол, бутадион, индометацин, препараты йода, изониазид.

Поражение органов кроветворения

Проявления	Причинно-значимые лекарственные средства
<ul style="list-style-type: none">• Лейкопения• Агранулоцитоз	пенициллины, сульфаниламиды, барбитураты, амидопирин, бутадион, хлорпропамид, метилдофа, сульфасалазин, тиреостатики

Поражения печени

Проявления	Причинно-значимые лекарственные средства
Острый гепатит	Галотан, изониазид, метилдопа
Холестатическая желтуха	фенотиазины
Хронический активный гепатит	Метилдопа, нитрофуран

Поражение почек

Проявления	Причинно-значимые лекарственные средства
Интерстициальный нефрит	НПВС, антибиотики пенициллинового ряда, рифампицина
Нефротический синдром	Препараты золота, триметадион

Диагностика лекарственной аллергии

1. Фармакологический анамнез.
2. Тесты *in vivo*: Кожные диагностические тесты; Провокационные (ингаляционный, подъязычный) тесты; Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ)
3. Тесты *in vitro*: определение аллергенспецифических IgE, тесты стимуляции Т-клетки (бласттрансформация лимфоцитов в ответ на воздействие специфического аллергена), тесты высвобождения гистамина из базофилов, определение гистамина и триптазы в плазме крови.
4. Элиминация ЛС.

Необходимо учитывать, что отрицательные результаты лабораторного теста не исключают лекарственной аллергии, а положительный тест не является неоспоримым ее доказательством.

Лечение

1. Отмена препарата, виновного в развитии ЛА, если пациент получает несколько препаратов, то необходимо отменить все.
2. Назначение гипоаллергенной диеты больным обязательно.
3. Если препарат вводился орально, то назначают очистительную клизму, используют энтеросорбенты.
4. Симптоматическая терапия.
5. Препаратом выбора в терапии АШ является адреналин (МНН — epinephrine), 0,1% раствор вводят в/м в объеме 0,3-0,5 мл (у детей 0,01 мл/кг массы тела) при первых признаках анафилаксии.
6. Десенситизация.

Профилактика

- Фармакологический анамнез (уточнить реакцию на ЛС, синонимы препаратов)
- Не назначать препараты, обладающие перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленными лекарственными аллергенами.
- Избегать полипрагмазии.
- Ограниченно применять поликомпонентные препараты.
- Не назначать фитотерапию пациентам с пыльцевой аллергией.
- При необходимости экстенного оперативного вмешательства, экстракции зубов, введении рентгеноконтрастных веществ у пациентов с отягощенным анамнезом- обязательно проведение премедикации:

за 1 час до вмешательства в/в или в/м ввести 0,2-0,4 мг/кг дексазона или 1-2мг/кг преднизолона и 1-2 мл тавегила.



Спасибо за внимание!