

ID: 2012-10-213-R-1707

Лекция

Эйберман А.С.

Лекарственная болезнь у детей*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии***Ключевые слова:** лекарственная терапия, дети

На каждой шестой госпитальной койке в США лежит пациент, страдающий от последствий приема лекарств. В России такой статистики не ведется, но, судя по всему, и у нас эта проблема стоит достаточно остро. Ведь в медицине уже давно существует термин "лекарственная болезнь". По статистике ежегодно во всем мире эта болезнь приводит к появлению различных заболеваний у 2 миллионов человек и становится причиной смерти около 100 тысяч человек. Как считают исследователи, если бы врач своевременно учел взаимодействие нескольких лекарств, обратил бы внимание на индивидуальные особенности пациента и, если бы сам пациент сообщил об имеющейся у него аллергии на тот или иной препарат, то в половине случаев такие последствия могли бы быть предотвращены.

Все медикаментозные осложнения разделяются на следующие группы:

- истинно побочные действия лекарственных препаратов,
- токсические эффекты лекарственных препаратов,
- осложнения, связанные с внезапной отменой лекарственного препарата,
- индивидуальная непереносимость лекарственного препарата.

1. Побочное действие лекарств - нежелательное действие лекарственного препарата, обусловленное его структурой и свойствами, которое он оказывает на организм наряду с основными эффектами.

2. Токсические эффекты лекарств могут быть обусловлены:

- передозировкой,
- ускоренным насыщением организма,
- быстрым введением средних и даже минимальных доз,
- недостаточной функцией органов выделения,
- нарушением процессов обезвреживания лекарств в организме (при первичной печеночной недостаточности).

3. Осложнения вследствие быстрой отмены лекарств:

- синдром отмены, абстиненция;
- обострение тех симптомов, для устранения которых было проведено лечение.

4. Индивидуальная непереносимость лекарств - необычная извращенная реакция организма на обычные дозы лекарств, безвредные для большинства людей. Индивидуальная непереносимость - это болезнь измененной реактивности организма. К индивидуальной непереносимости относятся идиосинкразия и аллергические реакции.

Идиосинкразия - 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-фосфатдегидрогеназы при лечении хинидином, СА, аспирином, пиразалонами или антибиотиками может приводить к развитию гемолитической анемии.

Аллергические реакции - наиболее частая форма непереносимости лекарственных препаратов. Под аллергией в настоящее время понимают измененную реактивность организма на действие данного вещества вследствие наследственной высокой чувствительности организма.

Лекарственная болезнь (ЛБ) - это одна из наиболее значимых клинических форм аллергической реакции организма на медикаменты.

Стадии аллергических проявлений:

- преимунологическая - образование полных (полноценных) аллергенов (антигенов),
- иммунологическая - в тканях шоковых органов происходит реакция антиген-антитело. Реакция эта строго специфична и вызывается только введением специфического аллергена;
- патохимическая - в результате образования комплекса антиген-антитело высвобождается до 20 биологических активных веществ - БАВ (гистамин, гепарин, серотонин и др.). Реакция неспецифична;
- патофизиологическая - проявляется действием БАВ на различные органы и ткани.

Типы аллергических реакций:

- реакция немедленного типа связана с наличием в крови циркулирующих антител. Эта реакция возникает через 30-60 минут после введения лекарственного препарата и характеризуется острыми проявлениями: местным лейкоцитозом, эозинофилией;
- реакция замедленного типа обусловлена наличием антител в тканях и органах, сопровождается местным лимфоцитозом, возникает через 1-2 суток после приема лекарственного препарата.

Классификация аллергических реакций по патогенетическому принципу:

- 1) Истинные (аллергические) реакции подразделяются на химергические (В-зависимые) и китергические (Т-зависимые)

- а) химергические реакции вызываются взаимодействием антигена с антителами, образование которых связано с В-лимфоцитами;
 - б) китергические реакции вызываются соединением аллергена с сенсibilизирован-ными лимфоцитами.
- 2) Ложные (псевдоаллергические, не иммунологические) реакции - не имеют иммунологической стадии в своем развитии.

Свойства лекарств, имеющих общую детерминанту:

- пенициллины (природные и полусинтетические - карбенициллин, оксациллин, цефалоспорины) имеют общую детерминанту - бета-лактамно кольцо. Если у больного положительная аллергическая реакция на природные пенициллины, то ему нельзя назначать бета-лактамы;
- новокаин, парааминосалициловая кислота и СА имеют общую детерминанту - анилин (фениламин);
- пероральные гипогликемические препараты (бутамид, букарбан, хлорпропамид), диуретические тиазидовые (гипотиазид, фуросемид) и ингибиторы карбоангидразы (диакарб) имеют общую детерминанту - бензол-сульфонамидную группу;
- йодид натрия или калия, р-р Люголя, йодсодержащие контрастные препараты имеют общую детерминанту - йод;
- нейролептики (аминазин); противогистаминные (дипразин, пипольфен), коронарорасширяющие (хлорацизин) и антиаритмические (этмозин) препараты; метиленовый синий и антидепрессанты имеют общую детерминанту - группу фенотиазинов.

Особенности лекарственной аллергии у детей:

- зависимость аллергии от вида лекарственного препарата или от т. н. индекса сенсibilизации (например, у препарата фенилтилдантаин он составляет 80-90%, а у пенициллина - 0,3-3%);
- развитие лекарственной аллергии зависит от индивидуальных способностей организма и генетических факторов;
- дети реже страдают лекарственной аллергией, чем взрослые;
- чаще лекарственная аллергия развивается у больных (т.е. на фоне основного заболевания - СКВ, бронхиальной астмы и др.), чем у здоровых детей;
- для развития лекарственной аллергии большое значение имеет предшествующая сенсibilизация, особенно веществами белковой природы.

Для развития ЛБ (аллергии) необходимы 3 ступени:

- I. Превращение лекарственного препарата в такую форму, которая может реагировать с белками.
- II. Превращение лекарственного препарата в такую форму, которая может реагировать с белками организма с образованием полноценного антигена.
- III. Иммунная реакция организма на этот комплекс, ставший чужеродным, в виде синтеза антител через образование иммуноглобулинов.

Факторы развития ЛБ:

- бесконтрольное применение лекарственных препаратов как врачами, так и самими больными;
- наличие основного заболевания изменяет реактивность организма, что обуславливает неожиданные эффекты при применении лекарств;
- полипрагмазия, создающая условия для поливалентной сенсibilизации;
- неполноценное питание может изменять реактивность организма и переносимость лекарственных препаратов;
- возрастное снижение участия энзимных систем в расщеплении и обезвреживании некоторых веществ (например, более высокая чувствительность детей к барбитуратам и салицилатам);
- генетическая обусловленность ряда лекарственных поражений;
- степень и темп сенсibilизации отчасти зависит от путей введения лекарств (местные аппликации и ингаляции наиболее часто вызывают сенсibilизацию; при в/в введении сенсibilизация организма меньше, чем при в/м и в/к).

Наиболее частые причины ЛБ у детей:

- антибиотики - 33 %,
- сыворотки и вакцины - 22 %,
- транквилизаторы - 13 %,
- гормоны - 9 %,
- анальгетики - 4 %,
- сульфаниламиды - 4 %,
- психофармакологические средства - 3 %,
- спазмолитические препараты - 2 %,
- анестетики, хинин, хинидин, салицилаты, витамины и др. - до 10 %.

Классификация ЛБ:

- 1) Острые формы: анафилактический шок, бронхиальная астма, острая гемолитическая анемия, отек Квинке, вазомоторный ринит.
- 2) Затяжные формы: сывороточная болезнь, лекарственные васкулиты, синдром Лайела и др.

- 3) Легкая форма: зуд, отек Квинке, крапивница. Симптомы исчезают через 3 дня после назначения антигистаминных препаратов.
- 4) Средне-тяжелая форма: крапивница, экзематозный дерматит, многоформная эритема, лихорадка до 39^о С, поли- или моноартрит, токсико-аллергический миокардит. Симптомы исчезают через 4-5 дней, но требуют назначения глюкокортикоидов в средних дозах 20-40 мг в сутки.
- 5) Тяжелая форма: анафилактический шок, эксфолиативный дерматит, синдром Лайела, поражение внутренних органов (миокардит с расстройствами ритма, нефротический синдром). Все симптомы исчезают через 7-10 дней после сочетанного назначения ГК, иммуномодуляторов и антигистаминных препаратов.

Диагностика ЛБ:

- 1) Тщательно собранный аллергологический анамнез. 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.
- 3) Кожные аллергические пробы (в/к, скарификационные, аппликационные) - дают резко положительную реакцию с определенными лекарственными аллергенами.
- 4) Провокационные пробы (назальные, ингаляционные, конъюнктивальные).
- 5) Базофильный тест.
- 6) Реакция гемагглюцинации - заключается в агглютинации сывороткой больного эритроцитов, нагруженных аллергеном.
- 7) РБТЛ (реакция бласттрансформации лимфоцитов) - диагностика аллергической реакции замедленного типа. После инкубации лимфоцитов больного с предполагаемым аллергеном судят о степени трансформации лимфоцитов по критериям морфологии или по синтезу ДНК или РНК с использованием изотопной метки.

Принципы лечения ЛБ:

- режим постельный,
- диета нераздражающая, с достаточным введением жидкости;
- отмена приема всех медикаментов,
- десенсибилизирующая терапия (хлористый кальций, антигистаминные средства, ГК);
- специфическая гипосенсибилизация малоэффективна;
- симптоматическая терапия.

Принципы лечения острой аллергической реакции:

- прекращение поступления аллергена (на конечность - жгут, обкалывание 0,1% р-ром адреналина, пенициллиназа, холод);
- положение тела (горизонтальное или с опущенным головным концом, предупреждение аспирации рвотных масс); согревание, кислород;
- п/к, в/м, в/в или в/сердечно – адреналин или его производные (мезатон, норадреналин);
- в/в струйно, затем капельно 300-500 мл 5% р-ра глюкозы или физиологического раствора + 0.5-1 мл 0,1% р-ра адреналина или 1 мл 1% р-ра мезатона с ГК;
- при бронхоспазме – 10 мл 2,4% р-ра эуфиллина, новокаиновая блокада;
- при отеке гортани - трахеостомия, увлажненный кислород;
- антигистаминные средства, сердечные гликозиды;
- при анафилактическом шоке пенициллиновой этиологии – до 1 млн ЕД пенициллиназы, повторное введение - через 6-8 часов;
- реанимационные мероприятия при остановке дыхания и сердечной деятельности (искусственная вентиляция легких, закрытый массаж сердца).

Литература

1. Лепахин В.К., Астахова А.В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности // «Эксмо», 2008, 256с.
2. Белоусов Ю.Б., Петров В.И., Кукес В.Г., Лепахин В.К. Клиническая фармакология: национальное руководство // ГЭОТАР-Медиа, 2012, 976с.