

Лекарственная аллергия

- **ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ** – это повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы.

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

Нежелательные эффекты лекарственных средств –

это любое непреднамеренное действие лекарства.

• Нежелательные эффекты

- Прогнозируемые
 - Передозировка ЛС
 - Побочное действие ЛС
 - Взаимодействие ЛС

• Совпадающие

• Непрогнозируемые

• Непереносимость

• Ферментопатии

• Аллергические реакции

• Псевдоаллергические реакции

• Психофизиологические

Псевдоаллергические реакции.

К препаратам либераторам гистамина относятся:

- Опиаты, радиоcontrastные вещества.
- Рентгеноконтрастные вещества
- Общие анестетики и миорелаксанты
- Ненаркотические анальгетики
- Плазмозаменители
- Белковые препараты
- Некоторые антибиотики (ванкомицин, полимиксин, грамидин, цефалоспорины)
- Местные анестетики
- АТФ
- Спазмолитики (но-шпа, атропин)
- Витамины группы В

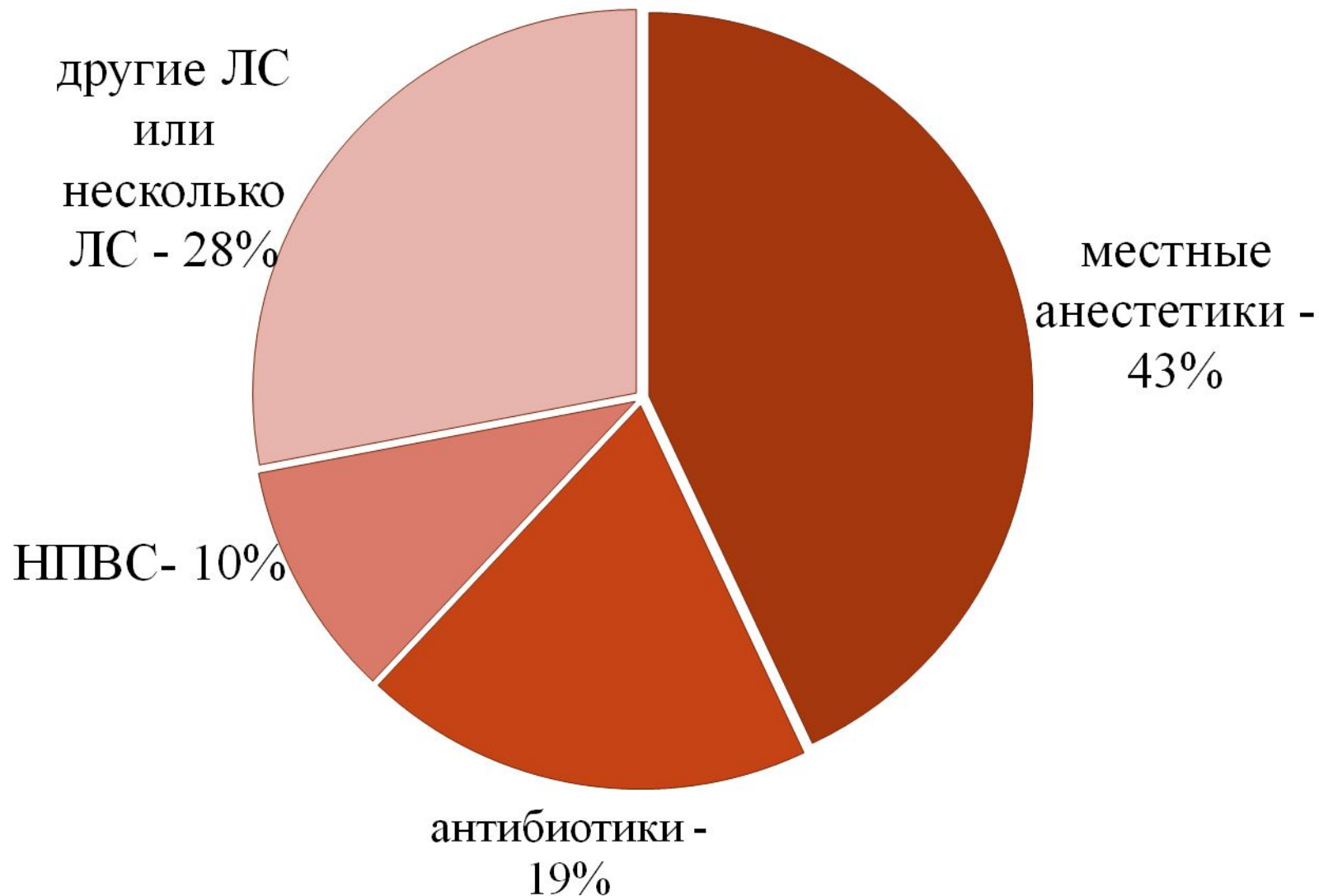
Таблица 1. Классификация аллергических реакций по механизму развития (Gell и Coombs)

Тип реакции	Описание	Антитела	Клетки	Клинические проявления
I	IgE-опосредованные (анафилактические, реактивные)	IgE	Мастоциты, базофилы	Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм
II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG, IgM	НК, нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Гемолитическая анемия, цитопении, нефрит
III	Иммунокомплексные	Комплекс антиген-антитело (IgG, IgM)		Сывороточноподобный синдром, лекарственная лихорадка
IV	Клеточно-опосредованные		T-лимфоциты	Контактный дерматит

Таблица 2. Классификация аллергических реакций по времени их развития (В.В. Levine, 1966 с доп.)

Тип реакции	Время развития, часы	Клинические проявления
Немедленные	0-1 ч	Анафилаксия Крапивница/отек Квинке Ларингоспазм Отек гортани Гипотензия
Ускоренные	1-72 ч	Крапивница/отек Квинке Отек гортани Ларингоспазм
Поздние	> 72 ч	Кореподобная сыпь Интерстициальный нефрит Гемолитическая анемия Сывороточноподобный синдром Лекарственная лихорадка Синдром Стивенса-Джонсона

Лекарственная аллергия



Перекрестные реакции между лекарственными препаратами

1. Природные и полусинтетические пенициллины	А. Цефалоспорины Синтетические пенициллины Б. Карбапенемы (тиенам, меронем)
2. Цефалоспорины	А. Природные и полусинтетические пенициллины в том числе с ингибиторами лактамаз: амоксиклав, аугментин, уназин и др. Б. Карбапенемы
3. Аминогликозиды	А. Неомицин, синалар-Н, локакортен-Н, Неогелазоль, софрадекс, мономицин, Канамицин, каноксицел, гентамицин, Гентацикол, тобрамицин (бруламицин), сизомицин, амикацин; нитромицин Б. Стрептомицины: стрептомицин, стрептосалюзид, пасомицин
4. Тетрациклины	Тетрациклин, окситетрациклин, метациклин (рондомицин), доксициклин (вибрамицин), мази оксикорт, гиоксизон, аэрозоли оксикорт, окициклозоль, олететрин
5. Макролиды	Эритромицин, эрициклин, олеандомицин, олететрин (тетраолеан), ровамицин, рулид, сумамед и др
6. Линкомицин	Линкомицин (линкоцин), клиндамицин (даллацин С).
7. Левомецетин	Левомецетин (хлороцид), левовинизоль, олазоль, левомеколь, кортикомицетин, левосин, фулевид, ируксол, синтомицин
8. Производные оксихинолона	Энтеросептол, мексаза, мексаформ, интестопан, синилар — С; нитроксолин

9. Фторхинолы	<p>А. Пефлоксацин (абактал), офлоксацин (таривид,заноцин), цiproфлорксацин (ципробай,квинтор), цифран, заноцин, клацид</p> <p>Б. Невиграмон, неграм, грамурин, палин</p>
10. Производные нитрофурана	Фурацилин (и содержащие его фура-Пласт, фастин, фулевид, дифузоль, клефурин, альгипор), фуразолидон, фуразолин, фурадонин, фурагин (солафур).
11. Сульфаниламидные препараты	<p>А. Сульфонамиды — уросульфан, сульфален и др.</p> <p>Б. Пероральные антидиабетические. Препараты производные сульфанилмочевины — бутамид, букарбан, цикламид, и др.</p> <p>В. Мочегонные: фуросемид, бринальдин, Гипотиазид, циклометиазид.</p> <p>Г. Новокаин (см. ниже)</p>
12. Барбитураты	Барбамил, барбитал (веронал), фенобарбитал, эстимал, этаминал натрий, а также препараты, содержащие их в своем составе — пенталгин, спазмалгин, валокордин, порошки по Когану, валоседан, циклобарбитал, реладорм и другие
13. Витамин В1	Кокарбоксилаза и все комплексные препараты, содержащие В1 в своем составе: пивные дрожжи, раствор тиодин, фосфотиамин, бентофиалин
14. Иод	<p>А. Иод и неорганические иодиды (К₂И, NaI,раствор Люголя)</p> <p>Б. Иодосодержащие рентгенконтрасные вещества: верографин, урографин,</p> <p>В. Иодосодержащие препараты- антиструмин, энтеросептол, мексаза, мексаформ, дермозолон и другие</p>
15. Новокаин	<p>А. Местноанестезирующие препараты- эфиры парааминобензойной кислоты: анестезин, новокаин, дикаин, а также содержащие их препараты: меновазин, сульфокамфокаин, геровитал, белластезин</p> <p>Б. Сульфаниламидные препараты (см), содержащие аминогруппу в пара-положении : норсульфазол, сульфазил, сульфадимезин, бактрим(бисептол),</p>
16. Эуфиллин	Супрастин

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ 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.

Лекарственная аллергия:

- **Клинические проявления**

- **Органоспецифические**

- 1. Дерматологические;
- 2. Гематологические синдромы;
- 3. Висцеральные проявления.

- **Генерализованные**

- 1. Анафилактический шок;
- 2. Сывороточноподобные реакции;
- 3. СКВ-подобный синдром;
- 4. синдром Стивенса-Джонсона;
- 5. синдром Лайелла

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,
противотуберкулезн
ые 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.

Поражение дыхательной системы

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

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
Коронариит	пенициллин, сульфаниламиды, тетрациклины, аллопуринол, бутадион, индометацин, препараты йода, изониазид.

Поражение органов крововетворения

Проявления	Причинно-значимые лекарственные средства
• Лейкопения • Агранулоцитоз	пенициллины, сульфаниламиды, барбитураты, амидопирин, бутадиион, хлорпропамид, метилдофа, сульфасалазин, тиреостатики

Следует проводить дифференциальный диагноз с:

- токсическими агранулоцитозами;
- агранулоцитозами при системных поражениях органов крововетворения (острый лейкоз);
- агранулоцитозами, возникшими вследствие воздействия излучения;
- инфекционными агранулоцитозами

Поражения печени

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

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 экстренного 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.

