

МЕДИЦИНА

ПОДПИСНАЯ НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ



1985/7

А.Н.Кудрин
Ю.П.Бородин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ
АЛЛЕРГИЯ



ЗНАНИЕ

НОВОЕ В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ

НОВОЕ В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ

ПОДПИСНАЯ НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ

МЕДИЦИНА

7/1985

Издается ежемесячно с 1967 г.

**А. Н. Кудрин,
Ю. П. Бородин**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Издательство «Знание» Москва 1985

ББК 53.52
К89

КУДРИН Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, заведующий кафедрой фармакологии фармацевтического факультета 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. Автор около 300 научных работ, 8 монографий.

БОРОДИН Юрий Петрович — доктор медицинских наук, руководитель межклинического научно-консультативного аллергологического центра 1-го Московского медицинского института. Автор 150 научных работ, посвященных клинической аллергологии.

Рецензент: Сергеев П. В. — доктор медицинских наук, профессор.

Кудрин А. Н., Бородин Ю. П.
К89 Лекарственная аллергия. М.: Знание, 1985.—
64 с.— (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Медицина»; № 7).
11 к.

В последние годы все чаще среди населения возникают аллергические реакции на прием лекарств. Как бороться с лекарственной аллергией? На этот вопрос отвечают авторы брошюры, рассчитанной в основном на медицинских работников.

41100000000

ББК 53.52
61

ПРЕДИСЛОВИЕ

В середине нашего века в фармакотерапии (лечении болезней с помощью лекарственных средств) стало увеличиваться число различных осложнений. В последующие годы при применении лекарственных средств осложнения от лекарственного лечения приняли еще более распространенный характер. В экономически развитых странах осложнения в процессе фармакотерапии колебались, по данным разных авторов, от 15 до 25%. Эти показатели означают, что из 100 больных осложнения возникали у 15—25 лиц.

Такое положение возникло в результате целого комплекса причин, среди которых можно назвать следующие:

1) обилие названий лекарственных препаратов, создающих путаницу в их выборе;

2) недостаточная подготовка врачей в медицинских институтах в сфере рационального использования арсенала лекарств и применения отдельных лекарственных препаратов;

3) чрезмерная реклама фармацевтическими фирмами выпускаемых ими лекарственных препаратов;

4) появление многих новых групп лекарственных препаратов сильного действия на организм;

5) распространение самолечения;

6) изменение биологических свойств самого человека — повышение чувствительности его к лекарствам и необычное на них реагирование.

Системный научный подход к анализу возникшего затруднительного положения в использовании и применении традиционных и новых лекарственных препаратов показал, что в лекарственном лечении участвуют три составных звена: лекарство — врач — организм больного. В связи с этим были выдвинуты дополнительные требования к фармацевтической промышленности по повышению качества лекарств, а в медицинских вузах расширено преподавание клинической фармакологии.

Для практических врачей и фармацевтов издаются бюллетени, содержащие сведения о лекарственных средствах и их применении в различных формах.

Чтобы оперативно информировать врачей о выпуске новых препаратов, изъятии из употребления устаревших лекарственных средств, фармацевтической службой организованы при поликлиниках кабинеты фармацевтической информации. В учебный план подготовки провизоров на фармацевтических факультетах введены новые учебные курсы для расширения знаний провизоров в области повышения эффективности лекарств и уменьшения возможных осложнений от их применения.

У нас и в других социалистических странах, благодаря государственной системе медицины и информационной службы, количество осложнений от применения лекарств меньше, чем в капиталистических странах, где процветает анархия в выпуске медицинских препаратов и назойливая их реклама.

Неопровержимая истина состоит в том, что лекарство не только исцеляет, но и калечит. Исцеления достигает врач с помощью лекарства по законам науки и искусства.

Получение пенициллина (1942), а затем его полусинтетических производных второго поколения (оксациллин, метициллин, карбенициллин и др.) является гордостью современной медицинской науки. Именно пенициллину человечество обязано спасением многих миллионов людей. Антибиотиками класса пенициллинов удалось спасти миллионы больных воспалением легких, сепсисом, гнойными воспалениями брюшины и плевры, ревматизмом, а также предупредить послеоперационные осложнения, сепсис при травмах и ожогах. Не меньшее значение имеет стрептомицин, раннее применение которого в комплексе с другими лекарствами позволяет излечить многие формы туберкулеза.

Эпидемию холеры — этот смертельный бич для миллионов людей — также удалось быстро приостановить применением антибиотиков. Во многих странах мира ежегодно вырабатываются сотни тонн пенициллина и производных от него препаратов.

Не меньшей гордостью медицинской науки является синтез и других антибиотиков целенаправленного действия, химиопрепаратов, а также сосудорасширяющих

средств, применяемых, например, при стенокардии, лекарственных препаратов, направленных на растворение тромбов при острых сосудистых заболеваниях (например, при инфаркте миокарда, острой закупорке сосудов конечностей), которые раньше заканчивались трагически.

Своевременное применение лекарственных препаратов спасает от многих тяжелых заболеваний (или послеоперационных осложнений), способствует росту продолжительности жизни людей.

Не уменьшая значения лечебных свойств многих лекарственных препаратов и не преувеличивая их теневых сторон, следует признать, что шаблонное и неоправданно широкое применение их (особенно антибиотиков) привело к сенсibilизации (повышенной чувствительности) миллионов людей и возникновению аллергических осложнений и заболеваний, начиная от кожного зуда, крапивницы и кончая смертельным анафилактическим шоком или распространенным воспалением кожи (дерматита), воспалением многих органов и систем. Кроме того, нужно иметь в виду нарастающую сенсibilизацию населения близкими в антигенном отношении антибиотиками (например, естественными и полусинтетическими), профессиональную сенсibilизацию.

Чрезвычайно важны знания всех сторон лекарственной аллергии. Это необходимо как для современной диагностики, лечения и профилактики аллергических осложнений лекарственной терапии, так и для успешного применения лекарственных препаратов при заболеваниях. Научно обоснованную терапию должен проводить только врач-профессионал. Он должен подумать, как обезопасить больного от осложнений. Ему необходимо своевременно предупредить пациента о негативных последствиях применения лекарственных препаратов, которые больной использует для самолечения.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

При анализе всех случаев неблагоприятного состояния организма или его органов и тканей после приема лекарств необходимо выяснить причины возникновения осложнений.

Если производятся некачественные лекарственные препараты, то в происхождении отрицательных реакций повинна фармация. Если же лекарственный препарат соответствует фармацевтическим стандартам, то необходимо искать причины в действиях врача и его помощников. Если учтены основные данные современной медицинской науки, правила применения и введения в организм лекарственного препарата, изложенные в соответствующих инструкциях к препарату, справочниках и руководствах, то следует считать, что врач и медицинский персонал не повинны в неблагоприятных последствиях медикаментозной терапии.

Когда лекарственный препарат соответствует всем стандартам и применен медицинским персоналом по всем правилам современной медицинской науки, то в развитии отрицательных реакций повинным может быть сам больной. В таких случаях нередко речь идет о несчастном случае, который часто приводит к трагическому исходу.

Любой вид отрицательного действия лекарственных средств является реакцией, зависящей от особенностей ткани, органа, целого организма, с одной стороны, и от свойств лекарственного препарата — с другой.

Все виды отрицательного действия лекарственных препаратов можно предвидеть на основании знания основных свойств медикамента.

Местное отрицательное действие проявляется при прямом соприкосновении лекарственного вещества с тканями организма.

Благодаря уменьшению концентрации вводимого вещества (прием порошков и таблеток предварительно смешанных с 50—100 мл воды), применению защитных средств (молоко, крахмальная слизь и др.), а также рациональной технике внутримышечного, подкожного или внутривенного введения можно избежать местного раздражения или значительно ослабить его.

Рефлекторное отрицательное действие — следствие выраженного местного раздражающего влияния и сводится к торможению функции органов. В противоположность этому умеренное местное раздражение от лекарственных препаратов приводит к рефлекторному стимулированию органов и может при обычной чувствительности организма стать положительным.

Побочное отрицательное резорбтивное действие (от

введения внутрь или в инъекциях) — прямое следствие особенностей фармакодинамики вещества. Оно зависит от специфического действия молекул самого лекарственного вещества на различные системы организма и, как правило, наиболее отчетливо проявляется при использовании относительно высоких доз препарата.

Отрицательное побочное действие можно представить, зная фармакологию вещества. Одним из побочных действий антибиотиков, в частности, является развитие гиповитаминоза. Поэтому одновременно с их назначением надо дополнительно вводить в организм витаминные препараты, особенно аскорбиновую кислоту.

Токсическое действие лекарственных препаратов может быть общим или местным с преимущественным поражением отдельных органов. Салицилаты, хинин и некоторые другие препараты вызывают обратимое угнетение слуха. Линкомицин при приеме внутрь нередко приводит к тяжелым поносам, которые связаны с местным токсическим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного канала. Препараты тетрациклиновой группы антибиотиков вызывают токсическое поражение печени, которое иногда выражается в появлении желтухи. Некоторые антибиотики (мономицин, стрептомицин и др.) могут привести к необратимой потере слуха.

Дисбактериоз — нарушение естественного состава микрофлоры желудочно-кишечного канала. Это состояние возникает в результате гибели сапрофитовой (полезной) флоры под влиянием антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклины и др.). В кишечнике развиваются патогенные или условно патогенные микроорганизмы и грибы типа кандиды. Вот почему с целью профилактики развития дисбактериоза и кандидоза одновременно назначают нистатин, леворин.

Тератогенное (от греческого слова *teratos* — урод) действие медикаментозных средств на плод. Структурные и функциональные нарушения развития плода возникают, как правило, в первые 3 месяца внутриутробного развития. Примерно у 2—4% новорожденных отмечаются явные и скрытые уродства. Около 80% из них обусловлены эндогенными (хромосомными) факторами, а остальные 20% — результат отрицательного дей-

ствия на плод экзогенных факторов, среди которых могут быть и лекарственные препараты.

Проявлениями такого отрицательного действия лекарственных препаратов являются дефекты умственного развития, памяти. Эти повреждения связаны с нарушениями клеточных и внутриклеточных структур, контактов между нервными клетками в головном мозге.

Профилактика медикаментозных повреждений плода заключается в воздержании женщин от приема медикаментов во время беременности (особенно в первые 3 месяца).

Эмбриотоксическое действие медикаментов развивается в первые дни и недели от начала оплодотворения. Оно является вначале следствием токсического действия на оплодотворенную яйцеклетку, а затем на эмбрион. Эмбриотоксическое действие обычно наступает при применении больших доз медикаментов.

В результате этого развитие эмбриона, процессы имплантации (1—2-я неделя), плацентации (3—6-я неделя) нарушаются, а беременность, как правило, заканчивается самопроизвольным абортom. Такая ситуация обычно возникает при приеме больших доз медикаментов, когда они переходят в слизистую оболочку матки, а затем попадают в эмбрион в больших количествах. Она также не исключена при длительном поступлении в организм женщин малых и средних доз лекарственных веществ, которые могут накапливаться в яичниках и слизистой оболочке матки.

Мутагенное (генетическое) действие может возникнуть вследствие применения лекарственных или иных химических средств женщиной в период развития плода (гонадогенеза и эмбриогенеза).

Мутагенные эффекты стойко закреплены в биологическом отношении и передаются по наследству, в то время как тератогенные аномалии по наследству не передаются.

По внешним клиническим проявлениям в результате этого действия развиваются различные уродства.

Лекарственная аллергия — индивидуальная несовместимость организма, возникающая от малых доз лекарств. Например, после приема ношпы, никотиновой кислоты, введения компламина (сосудорасширяющего средства) у некоторых больных возникает покраснение кожи и зуд, иногда даже появляются волдыри. Некото-

рые препараты тетрациклиновой группы могут вызывать тошноту, изжогу, рвоту. Введение новокаина у некоторых больных, особенно пожилых, может вызвать кратковременное головокружение, общую слабость, падение артериального давления и даже обмороки, что может быть объяснено воздействием новокаина на сосуды.

Эти данные мы привели для того, чтобы не превращать лекарственную аллергию в «мусорный ящик» (по образному выражению одного из американских аллергологов) для прикрытия многих непонятных и малоизученных симптомов и заболеваний без явного понимания их механизмов и объективных доказательств их аллергической природы. Истина же лежит в том, что лекарственная аллергия чаще зависит от свойств организма конкретного человека, чем от лекарства.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Что же такое аллергия? Так ли она загадочна, как принято думать?

К сожалению, специалистов высокой квалификации по клинической аллергии пока мало. Этим и объясняются многие ошибки в диагностике, трактовке и лечении аллергических заболеваний, а следовательно, и пессимизм больного в возможности лечения аллергических заболеваний.

Термин «аллергия» ввел в употребление австрийский педиатр Пирке в 1906 г. «Аллергия» происходит от двух греческих слов: «аллос» — другой, иной и «эргон» — я делаю. Буквальный перевод данного слова означает «делание по-другому». То есть термин «аллергия» обозначает измененную чувствительность и реактивность организма по отношению к тому или иному веществу. Такое определение аллергии дается в большинстве научной и популярной литературы.

Однако для понимания больными и врачами излагаемой темы назрела настоятельная необходимость расшифровать понятие «аллергия» более подробно, учитывая последние научные достижения в области клинической аллергологии.

Аллергией называют приобретенную, специфически измененную способность (готовность) организма к реак-

ции, основанную на взаимодействии антигена с антителом, регулируемую генетическими факторами, но не со специфическим фармакологическим действием лекарственного вещества. Аллергия развивается по законам иммунологической реактивности организма. Термин «приобретенная» указывает на то, что человек предварительно имел контакт с разрешающим антигеном, хотя этот контакт иногда трудно на первый взгляд установить. Повторный контакт организма с веществом у человека формирует состояние повышенной чувствительности к данному антигену или лекарственному веществу. Этот процесс выработки повышенной чувствительности называется сенсibilизацией. Она зависит от генетических, наследственных предрасполагающих факторов, длится, как минимум, 7—12 дней, но часто многие дни, недели и даже годы.

«Аллергические» антитела, как правило, не проходят через плаценту, и, следовательно, лекарственная и другая аллергия не может быть врожденной, она формируется в процессе жизни индивида. Это ответ пациентам на их самый частый вопрос о причине хорошей переносимости лекарственного препарата в прошлом и плохой (с аллергическими осложнениями) в настоящее время.

Идиосинкразия — старое обозначение аллергических реакций, возникающих при первом контакте с пищевыми, лекарственными и другими веществами. Раньше эти реакции считали врожденными, однако в настоящее время установлено, что при идиосинкразии происходит выработка антител, которые можно выявить современными иммунологическими методами, и речь идет о приобретенной аллергии, даже если контакт с соответствующим аллергеном установить не всегда удается.

В настоящее время идиосинкразией называют только врожденный, наследственный дефицит фермента, например фермента дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата в эритроцитах. В результате после первого приема примахина, хинина (противомалярийных средств) развивается гемолиз (растворение) эритроцитов. Антител к лекарственным веществам у этих больных не обнаружено. Сразу же у читателей возникает вопрос: а почему у больных после первого в жизни введения лекарства, например пенициллина, возникает аллергическое осложнение? Да, такие осложнения не так уж редки. Незамеченная, скрытая сенсibilизация наступает у лиц, работающих

на заводах медицинской промышленности, производящих лекарственные препараты; у большой группы медицинских сестер, которые ежедневно делают инъекции пенициллина и других лекарственных препаратов, последние при этом попадают на руки, лицо, а концентрация, особенно антибиотиков и витаминов, в процедурных комнатах высока и, следовательно, препараты попадают в нос и легкие. Почти аналогичная ситуация наблюдается у работников аптек, а также животноводческих колхозов и совхозов, которые широко сталкиваются с антибиотиками немедицинского назначения, применяемых для откорма животных.

У лиц, длительно страдающих некоторыми микозами (эпидермофиты, руброфития ногтевых пластинок), после первой инъекции пенициллина возникают аллергические дерматиты в местах локализации грибка. Это объясняется тем, что возбудители микозов и продукты их метаболизма вырабатывают пенициллиноподобные вещества и постепенно сенсибилизируют организм. При изучении антигенной структуры грибов, возбудителей названных дерматомикозов, установлены общие антигенные свойства как между ними, так и продуцентами пенициллина.

«Специфически измененная реактивность» означает измененную реакцию и повышенную чувствительность только к определенной группе препаратов, имеющих близкое химическое или, как говорят, антигенное родство. Такими свойствами обладают все сульфаниламидные препараты, новокаин, дикаин, лидокаин; антибиотики пенициллинового ряда, включая полусинтетические (ампициллин, оксациллин и др.); левомецетин и синтомицин, тетрациклины (рондомицин, морфоциклин); стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин; аминазин и пипольфен, фенерган, дипразин, тизерцин; амидопирин (пирамидон), бутадйон, анальгин; ацетилсалициловая кислота (аспирин) и индометацин; все рентгеноконтрастные средства и соли йода.

Часто можно услышать от пациентов, что они не переносят всех антибиотиков. Но это заблуждение. Антибиотиков много, и каждый из них, кроме названных с общими антигенными свойствами, имеет свои «собственные» структуры, различные от других антигенных детерминант. Следовательно, это не значит, что, если есть аллергия к пенициллину, нельзя лечить стрептоми-

цином. Однако при высокой степени сенсибилизации (например, повторные крапивницы или шоки от пенициллина) необходимо пользоваться индивидуальным шприцем и стерилизатором, так как антигенные свойства пенициллина при кипячении не исчезают, а шприцы содержат пенициллин (пусть в самых крохотных количествах), которого достаточно для провокации очередного не менее опасного аллергического осложнения даже при введении какого-либо другого лекарственного препарата.

Все это создает ложное впечатление о поливалентности лекарственной аллергии. По нашему многолетнему опыту поливалентность лекарственной аллергии явление редкое. Мы наблюдали повторные осложнения от пенициллина, сульфаниламидов и других препаратов. И когда больные, зная об аллергии к этим препаратам, принимали их спустя 15—20 лет, то вновь возникало аналогичное (воспаление кожи или крапивница) осложнение. Если же больной вновь принимает тот же лекарственный препарат, от которого раньше возникало осложнение, а спустя короткий срок оно не развивается, значит, или не от того лекарственного препарата возникало осложнение, или воспаление кожи или крапивница были от других причин (пищевых, бактериальных, пылевых, вирусных и т. д.), а лекарственная терапия совпала с наблюдаемым осложнением.

По механизму аллергическая реакция должна быть реакцией «антигена с антителом». Большинство химически синтезированных лекарственных препаратов являются неполноценными антигенами или гаптенами, но, вступая в прочную связь с белками крови, клеток, они становятся полными антигенами, которые способны образовывать антитела.

Антитела к лекарственным препаратам — это белковые вещества (чаще всего глобулины), но в отличие от обычных белков они имеют специфическое сродство к тому типу белка или комплексу белок — лекарственный препарат, который вызвал их образование, т. е. они способны соединяться с ним. Специфичность этой реакции заключается в том, что антитела соединяются только с тем антигеном, который вызвал их образование; ни с каким другим антигеном данные антитела соединяться не будут.

Таким образом, основным свойством антигенов лекарственных препаратов является их способность вызывать образование в организме специфических антител. Отрицательная реакция не должна быть обусловлена «фармакологическим действием» лекарственных препаратов. Мы уже указывали, что ряд препаратов (никотиновая кислота, ношпа, полиглюкин и др.) вызывают покраснение кожи, зуд и даже крапивницу, напоминая аллергическое осложнение.

Далее, необходимо исключить неиммунологические (псевдоаллергические) реакции от лекарственных препаратов, являющиеся «масками аллергии», которые протекают без участия антител. В этих случаях лекарственный препарат действует прямо, разрушая базофилы, тучные клетки. Он освобождает шокогенные вещества, главным образом гистамин, одно из активных сосудорасширяющих средств. Поэтому эти вещества называли либераторами (освободителями) эндогенного гистамина. К препаратам такого типа относятся дионин, морфин, атропин, папаверин, полиглюкин, кодеин, курареподобные препараты, которые широко применяют при проведении общего наркоза; искусственные заменители крови, гидролизаты белков, органические соединения мышьяка. Появилось много доказательств того, что подобным свойством обладают рентгеноконтрастные препараты (верографин, билигнон, урографин, иопогност, холевид).

Клиническими проявлениями псевдоаллергических осложнений лекарственной терапии являются крапивница, повышение температуры, небольшое падение артериального давления, головная боль. У больных, страдающих бронхиальной астмой, наступает приступ и удушье.

Основными отличиями псевдоаллергической реакции от истинной аллергической реакции являются: возникновение осложнения при первом контакте с лекарственным препаратом, кратковременное и быстрое снижение симптомов после введения антигистаминных препаратов (димедрол, супрастин, пипольфен, фенкарол и др.).

Псевдоаллергические реакции создают ложное представление у врача и больного о перенесенном аллергическом осложнении и приводят к отказу от необходимой лекарственной терапии. Говоря о терминологии лекарственных аллергических осложнений и заболеваний,

мы не можем не остановиться на термине «лекарственная болезнь».

Мы согласны с известным советским ученым Е. М. Тареевым, который, напомнив о термине «лекарственная болезнь» (1958), хотел подчеркнуть приоритет отечественной науки (русский врач Е. А. Аркин в 1901 г., введя этот термин, впервые выделил в отдельную группу лекарственные аллергические осложнения еще до открытия анафилаксии в 1901 г. французскими учеными Портье и Рише). Сейчас признан термин «лекарственная аллергия».

Известную путаницу создает такое понятие, как «токсикодермия» — так многие дерматологи называют острые лекарственные аллергические осложнения. Оно не отражает механизмов лекарственных аллергических осложнений с современных иммунологических позиций и не приводит к строгой дифференциации аллергических осложнений от токсических, что сейчас совершенно необходимо (особенно при применении антибиотиков, цитостатических средств при химиотерапии опухолей). Ведь профилактика и лечение токсических и аллергических осложнений совершенно различны.

Классификация лекарственной аллергии. Помещая ее, мы хотели достичь одной цели — ясного понимания читателями механизма лекарственных осложнений и очень опасных, и менее грозных, а следовательно, предупредить возникновение более серьезных осложнений.

Совершенно прав А. Д. Адо (1957), указывая, что ошибки локалистического понимания явлений аллергии нашли свое отражение в классификации аллергических реакций по характеру поражений органа. В соответствии с этим различали аллергию кожи, верхних дыхательных путей, аллергию глаза, аллергию желудочно-кишечного канала и т. д., что с позиций механизма аллергии нельзя признать корректным. Любая локальная аллергическая реакция всегда имеет в своей основе проявления аллергической реактивности всего организма как единого целого.

Мы полагаем, что в основу современной классификации лекарственной аллергии может быть положен иммунологический принцип разделения всех аллергических реакций (в механизме которых лежит взаимодействие аллергена с антителом) на две большие группы с совершенно различными механизмами.

Первая группа осложнений может называться аллергическими реакциями с циркулирующими гуморальными антителами. Основная характеристика их заключается в том, что в их механизме участвуют биохимические (или биологические) активные вещества (медиаторы) реакции антиген — антитело. При этом аллергические антитела, или реагенты (преимущественно иммуноглобулины Е), обнаруживаются в сыворотке крови и, как правило, не проходят через плаценту в плод. В качестве промежуточного звена важнейшее значение играют процессы возбуждения центральной и вегетативной нервной системы.

Положительные кожные и провокационные пробы при аллергических осложнениях с подобным механизмом возникают, как правило, в течение 10—15—20 мин, но срок их может растягиваться до 6 ч (так называемые реакции отсроченного типа).

Продукты соединения аллергена с антителами, где бы они ни возникали — в крови или тканях, вызывают существенные изменения в жизнедеятельности организма. В механизме этих расстройств видную роль играют как сами продукты соединения аллергенов с антибиотиками или другими лекарственными препаратами, так и вторично образующиеся ядовитые вещества. Вредоносное действие непосредственных продуктов взаимодействия антител с аллергенами заключается в том, что они повреждают мельчайшие кровеносные сосуды-капилляры, нарушая микроциркуляцию. Среди медиаторов реакции антиген — антитело большое значение имеет гистамин. Однако помимо него не меньшую роль играют гепарин, серотонин, брадикинин, медленно действующий фактор анафилаксии, который занимает ведущее место в возникновении бронхоспазма, другие факторы проницаемости капилляров (всего их около 12 видов).

Следовательно, при аллергических осложнениях с подобным механизмом применение антигистаминных препаратов (например, супрастина, пипольфена, диазолина и др.) оправданно, но они вопреки существующему мнению, не предупреждают возникновения лекарственных осложнений, так как аллергическое воспаление развивается с участием многих медиаторов реакции антиген — антитело.

К аллергическим осложнениям с подобным механизмом относятся: анафилактический шок, крапивница,

отек Квинке, астматический бронхит, аллергический ринит, бронхиальная астма, сывороточная болезнь, агранулоцитоз, гранулоцитопения (исчезновение или резкое уменьшение белых кровяных телец крови) и реже другие поражения системы кроветворения.

Вторую группу аллергических осложнений (всевозможные виды дерматитов) составляют реакции, в механизме которых ведущую роль играют процессы раздражения лекарственными препаратами эпидермальных и соединительнотканых структур и формирование различных видов воспалений кожи (в том числе и после кожных проб) через 12—24 и 72 ч. В основе этой группы аллергических осложнений лежит реакция аллергена с антителом, фиксированным на клетке. Перечисленные медиаторы реакции антигена с антителом при таких реакциях не принимают участия. Следовательно, и использование антигистаминных средств при осложнениях с подобным механизмом необоснованно.

К осложнениям с подобным механизмом относятся местные или системные воспаления кожных покровов различной интенсивности (дерматиты).

Следует подчеркнуть, что при всех аллергических заболеваниях биологически активные медиаторы реакции антиген — антитело раздражают различные отделы нервной системы, вызывая различные расстройства ее функций. Кроме медиаторов, сами аллергены являются чрезвычайными раздражителями нервной системы, вызывая нарушения функций центральной и вегетативной нервной системы.

ЧАСТОТА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Доля сенсibilизированных людей к лекарственным препаратам во Франции, Англии, США составляет 5—12% населения. В США ежегодно проводится около 8 млн. рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодосодержащих рентгеноконтрастных средств, и из них у 1,7% пациентов возникают анафилактические реакции, которые у 500 больных закончились летально. Ежегодно только от пенициллинового анафилактического шока в этой стране погибает 300 человек.

В связи с участвовавшими случаями аллергических осложнений от йода, вплоть до смертельных, приказом

министра здравоохранения СССР № 270 от 31 августа 1978 г. использование йода для традиционной обработки рук персонала и операционного поля запрещено.

Хотя и нет безаллергенных лекарственных препаратов, по нашему опыту, наиболее часто осложнения наблюдались нами от препаратов пенициллинового ряда (40,6%), сульфаниламидных препаратов (17,9%), реже от других антибиотиков (12,7%), от рентгеноконтрастных средств (13,3%), анальгина и амидопирина (пиромидона) — 11,5%, от местных обезболивающих средств (новокаин, лидокаин, дикаин и др.) — 10,5%, витамина В₁ и кокарбоксилазы (8,6%), левомецетина, синтомицина (4%).

Частота профессиональных аллергических заболеваний среди сотрудников завода медицинской промышленности, медицинских сестер, работников аптек, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 29%. Наиболее часто аллергия выявлена к стрептомицину (33,2%), пенициллину (22,5%), аминазину (17,3%), новокаину (11%), формалину (2,2%), витамину В₁₂ (1,1%), витамину В₁ (0,9%) и т. д.

Указывается, что среди обследованных 57,5% были медицинские сестры, 23,1% — рабочие фармацевтических заводов, 8,8% — санитарки, 5,8% — врачи и 4,8% — фармацевты.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Изучение литературы по лекарственной аллергии за последние годы показывает, что как только появляется новый препарат и начинается увлечение его применением, так сразу же возрастает количество аллергических осложнений. Было, например, замечено большое число аллергических реакций после применения хинина, аспирина, антипирина и особенно сульфаниламидных препаратов.

После открытия пенициллина и применения его в клинической практике (1942) через короткий срок появились сообщения об аллергических осложнениях, количество которых с каждым годом увеличивалось и сейчас превысило все сообщения об аллергии к другим медикаментам.

В связи с этим появилась возможность подытожить факторы, способствующие возникновению такой лекарственной аллергии.

Повторное лечение является основной причиной сенсibilизации организма.

Предшествующую сенсibilизацию организма медикаментами не всегда можно установить с достаточной достоверностью. Существует немало больных, которые или забыли, или просто не знали, что их в свое время лечили тем или иным медикаментом.

Непреднамеренная и скрытая сенсibilизация организма пенициллином, стрептомицином, витамином В₁ и другими лекарствами возможна при пользовании плохо отмытыми шприцами и стерилизаторами, ингаляции антибиотиков и витаминов медицинским персоналом во время инъекций и т. д.

Частицы антибиотиков, находящиеся в воздухе больничных помещений, не только сенсibilизируют здоровых, но иногда вызывают тяжелые анафилактические реакции у высокосенсibilизированных пациентов. Такие же реакции может вызвать контакт с пылью больничных помещений, в которых содержатся примеси пенициллина.

«Аллергическая конституция». Анализ лекарственных аллергических осложнений показывает, что основной процент тяжелых реакций возникает у больных, страдающих аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, астматический бронхит, аллергический ринит, крапивница, невродерматит). Лекарственная аллергия у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями отличается не только тяжестью, но и быстротой ее возникновения.

Среди факторов, влияющих на формирование аллергической конституции, особое значение в настоящее время придается широкому применению различного рода прививок, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, а также все более широкому использованию синтетических материалов, красок, растворителей. Большое значение придается нарушению гормонального профиля, углеводного обмена, количеству электролитов крови, проницаемости капилляров, поражению желудочно-кишечного канала, снижению уровня аскорбиновой кислоты.

Перекрестная сенсibilизация при дерматомикозах. Через короткий срок использования пенициллина было замечено, что он вызывает аллергические осложнения. Положительные внутрикожные пробы с пенициллином регистрировались в 3 раза чаще у больных, которые одновременно имели положительную внутрикожную реакцию аллергенами из этих грибов. В дальнейшем было установлено, что трихофитом и эпидермофитом вырабатывают пенициллиноподобные вещества, они сенсibilизируют организм к пенициллину.

Главный аллерголог Литовской ССР Э. Ф. Разгаускас обследовал 2818 медицинских работников и показал, что 31,3% медицинских сестер, 25,25% врачей и 24% работников аптек имеют лекарственную аллергию, причем 17,5% медицинских сестер и 16,3% врачей — в основном к пенициллину и стрептомицину.

Поэтому после первого введения этому контингенту людей, имеющих нередко минимальные проявления лекарственной аллергии (кожный зуд, легкие дерматиты и др.), пенициллина или стрептомицина развивается внезапное аллергическое осложнение вплоть до тяжелейшего анафилактического шока.

Большие трудности возникают, когда приходится лечить больных, перенесших лекарственный анафилактический шок, особенно от пенициллина. При парентеральном введении этим больным многих лекарственных препаратов (вплоть до самых индифферентных) возникают повторные и разнообразные аллергические реакции. У врача создается впечатление о поливалентной лекарственной аллергии и невозможности проведения какой-либо лекарственной терапии, а у больных появляется страх перед назначением любого лекарственного препарата.

Аллергологический анализ подобных осложнений показывает, что основная причина их возникновения — использование шприцев и стерилизаторов, содержащих остатки пенициллина, антигенные свойства которых не разрушаются при кипячении. У больных с высокой степенью сенсibilизации к пенициллину, стрептомицину, витамину В₁ поступление даже минимального количества их достаточно для провокации аллергической реакции. Применение этим больным для парентерального введения индивидуального шприца и стерилизатора, как правило, позволяет исключить так называемую «поли-

валентную» лекарственную аллергию и с успехом начать необходимую терапию.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Аллергические заболевания по механизму гуморального типа. Анафилактический шок. Этиология. Анафилактический шок могут вызывать практически все применяемые в настоящее время лекарственные препараты, но особенно часто группа пенициллина, производные пиразолона (анальгин, пирамидон, бутадиион), витамин В₁ и др.

Для возникновения сенсибилизации возможны разнообразные пути поступления аллергенов. Сенсибилизация возникает спустя некоторое время (минимум 7 — 8 дней), но может продолжаться многие месяцы и даже годы. Однако первичный или повторный контакт с лекарственным препаратом может быть незамеченным (например, профессиональный контакт с антибиотиками медицинских работников, сотрудников завода медицинской промышленности и т. д.).

Клиническая картина. Лекарственный анафилактический шок развивается, как правило, у больных, лечившихся данным медикаментом ранее (причем нередко с аллергическими осложнениями) или препаратом, имеющим с ним близкие антигенные свойства, а также у лиц с лекарственной сенсибилизацией, развивавшейся в результате профессионального контакта.

Скорость возникновения осложнения — несколько секунд или минут (но не более двух часов).

В основе симптомов анафилактического шока лежат спазмы гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол (асфиксия) и желудочно-кишечного тракта (боли в животе, понос, рвота), нарушение проницаемости сосудов (крапивница и отек Квинке), кожный зуд, отек слизистых оболочек с обильной эксудацией, чиханье, коллапс и потеря сознания.

По степени тяжести шока условно можно выделить легкий, среднетяжелый, тяжелый и крайне тяжелый, смертельный; по преобладанию клинических симптомов — асфиксическую, кожную, абдоминальную и мозговую формы, но часто они сочетаются.

Одни больные успевают только сказать, что «им плохо» или «все тело словно обожгло крапивой», после чего теряют сознание. Большинство же больных жалуются на внезапно наступившую резкую слабость, одышку экспираторного типа, сухой кашель, чувство «сдавления грудной клетки», «страха смерти», головокружение, снижение зрения, потерю слуха, кожный зуд или чувство жара во всем теле, озноб, боли в животе, сердце, тошноту, рвоту, позывы на стул и мочеиспускание, а потом, хотя и не всегда наступает потеря сознания, непроизвольные дефекация и мочеиспускание.

Объективно отмечается тахикардия, нитевидный пульс, низкое или неопределяемое артериальное давление, холодный пот, цианоз или резкая гиперемия кожных покровов, резкая гиперемия лица, одышка экспираторного типа. В легких выслушивается масса сухих хрипов, тоны сердца глухие. Расширение зрачков, судороги, пена у рта, непроизвольные мочеиспускания и дефекация, отек лица, языка, гортани, крапивница. На ЭКГ — всевозможные изменения вплоть до картины инфаркта миокарда. Эти изменения возникают как в первые часы анафилактического шока, так и несколько дней после него. Длительность их зависит от правильности лечения и, конечно, от сопутствующих заболеваний при осложнениях, возникающих в период лечения анафилактического шока.

В одних случаях смерть наступает в течение 5—30 мин при явлениях асфиксии, в других через 24—48 и более часов от тяжелых изменений в почках, печени, желудочно-кишечном тракте (профузное кишечное кровотечение), сердце (миокардит) или других органах.

После перенесенного анафилактического шока наблюдается лихорадка, адинамия, заторможенность, боли в мышцах, животе, пояснице, рвота, понос, иногда кровавый, кожный зуд, крапивница. Возникновение приступов бронхиальной астмы, ринореи или крапивницы наблюдается от очень минимальных доз пенициллина, находящегося в шприцах или в воздухе стационара.

При патолого-анатомическом исследовании умерших от анафилактического шока обнаруживается: полнокровие и отечность мягких мозговых оболочек и мозга, легких и других органов, кровоизлияния в плевру, эндокард, почки, надпочечники, слизистую оболочку желудка и кишечника, эмфизема легких,

Сердце, как шоковый орган, при лекарственной аллергии поражается более часто, чем это принято думать. Перемежающиеся отклонения ЭКГ вызываются изменениями в миокарде, и они сравнимы с теми, которые наблюдаются в коже при крапивнице: расширение капилляров сопровождается незначительной эксудацией, что часто отмечается при эритеме.

Описанные рядом авторов смертельные анафилактические шоки после кожных проб объясняются грубыми нарушениями их методики и последовательности выполнения. Осложнения анафилактического шока, которые мы наблюдали, показывают сложные его механизмы, в которых участвуют сосудистая и свертывающая система крови, а с другой стороны — ошибки при проведении лечения.

Диагноз анафилактического шока в типичных случаях не сложен. Труднее он у больных бронхиальной астмой, когда летальный исход после введения лекарственного препарата связывается не с анафилактической реакцией, а с приступом бронхиальной астмы. В этих случаях анализ аллергологического анамнеза позволяет установить лекарственную аллергию у больных в прошлом.

Необходимо иметь в виду обморочное состояние после введения лекарственного препарата или сосудистый коллапс, например, после введения новокаина, наиболее часто возникающий у пожилых людей; псевдоаллергические (неиммунологические) осложнения после введения рентгеноконтрастных средств (кратковременная гиперемия кожи с зудом, крапивница), но чаще возникает типичная клиническая картина анафилактического шока (с иммунологическим механизмом) на препараты йода.

Больные, перенесшие анафилактический шок, должны предупреждаться о смертельной опасности повторного введения данного препарата или растворителя (например, новокаина).

Врач стационара или поликлиники обязан указать в истории болезни и выписке из нее медикамент или группу их, от которых возник анафилактический шок. Во всех случаях больной должен быть проконсультирован врачом-аллергологом.

Из стационара больного можно выписать только после нормализации анализов крови, мочи, ЭКГ, кала,

Анафилактический шок заканчивается летально в 10% случаев. Летальные исходы зависят от тяжести сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, легочной и других систем, в том числе аллергического характера; от своевременности, последовательности лечения шока, т. е. от применения адреналина, эуфиллина, антигистаминных препаратов и глюкокортикоидных гормонов, своевременное введение которых значительно повышает шансы на спасение жизни больного, но и сводит их к нулю.

Описанные рядом авторов смертельные анафилактические шоки после внутрикожных и других проб с лекарственными препаратами объясняются грубыми ошибками, нарушениями методики и последовательности кожных проб, неправильным выбором первоначальной концентрации. По существу, внутрикожная проба является провокационной, она недопустима у больных с повторными анафилактическими шоками. Эти кожные пробы юридически может делать только опытный врач по лекарственной аллергии.

У больных, высокосенсибилизированных к пенициллину, стрептомицину и ряду других антибиотиков, после парентерального введения любого лекарственного препарата шприцем, содержащим остатки антибиотика, имеется реальная опасность возникновения неожиданных анафилактических реакций. Только применение индивидуального шприца и стерилизатора для парентерального введения любого лекарственного препарата может оказать существенную помощь в лечении такой категории больных.

Все больные, перенесшие анафилактический шок, нуждаются в диспансерном наблюдении аллерголога.

Все лица, имеющие контакт с лекарственными препаратами, от которых возник анафилактический шок, должны быть переведены на другую работу.

В профилактике лекарственного анафилактического шока роль врача заключается в том, чтобы не назначать больным в первую очередь тех высокоаллергенных медикаментов, к которым имеется аллергия или подозрение на нее.

Поэтому важнейшей профилактической мерой перед назначением лекарственного препарата больному является анализ аллергологического анамнеза. Главной ошибкой врача является назначение лекарственного

препарата без учета его переносимости в прошлом, факторов, способствующих возникновению лекарственной аллергии без учета пожизненного ее сохранения (в случае истинного доказательства аллергена). Нужно предупреждать медицинских работников об опасности аллергии к антибиотикам и необходимом аккуратном обращении со шприцами.

О предстоящем введении антибиотика или другого медикамента необходимо сообщать больному, особенно находящемуся в тяжелом состоянии, когда больной может забыть о лекарственной аллергии в прошлом.

Острая крапивница и отек Квинке (ангионевротический отек, гигантская крапивница) — аллергическое заболевание кожи с поражением сердечно-сосудистой и других систем в связи с нарушением проницаемости сосудистой стенки и отеком не только на коже, но и других органах.

Жалобы на мучительный локальный или распространенный кожный зуд, озноб, тошноту, боли в животе, иногда рвоту. При отеке Квинке кожного зуда нет, но появляется ощущение напряжения, увеличение размеров губ, век, носа, ушей, языка, мошонки, области суставов и т. д.; при отеке языка и стекловидном отеке гортани — затруднение глотания, осиплость голоса.

При появлении сыпи возникают волдыри, размерами от булавочной головки до ладони и больше. Иногда на поверхности волдырей при значительной эксудации развиваются пузырьковые и буллезные элементы, которые могут быть с геморрагическим содержанием. Характерно быстрое развитие волдырей, кратковременное их существование, быстрое и бесследное исчезновение. Нередко наблюдается повышение температуры от 37,5° до 39°С.

При отеке Квинке захватываются глубже лежащие отделы кожи и подкожной клетчатки. При этом внезапно появляются различной величины ограниченные уплотнения кожи и подкожной клетчатки без зуда, располагающиеся на различных участках тела.

Иногда поражаются слизистые оболочки пищеварительного тракта, когда отек распространяется на слизистую оболочку пищевода, желудка, кишечника, давая клиническую картину абдоминального синдрома, вплоть до картины острой кишечной непроходимости. При отеке мочеполовых путей наблюдаются дизурические рас-

стройства, затрудненное мочеиспускание. Может случиться отек мозга с соответствующей симптоматикой.

Острая крапивница от пенициллина иногда переходит в хроническую при сопутствующих дерматомикозах (трихофития, руброфития, эпидермофития, отрубевидный лишай), так как продукты метаболизма этих грибов имеют близкие антигенные свойства с пенициллином и поддерживают состояние сенсибилизации.

В случаях, когда острая крапивница длится более 3 месяцев, ее называют хронической рецидивирующей.

Электрокардиографическому обследованию больных острой крапивницей и отеком Квинке следует придавать большое значение, так как резко нарушается сосудистая проницаемость не только в коже, но и в сосудах сердца, что приводит к острым очаговым или диффузным воспалительным изменениям в миокарде, нарушениям сердечного ритма.

Клиническую картину острой крапивницы неиммунологического патогенеза могут вызвать либераторы эндогенного гистамина при парентеральном введении. К ним относятся: кураре и курареподобные вещества, белковые гидролизаты, рентгеноконтрастные препараты и многие другие.

Изолированный отек Квинке необходимо отличать от наследственного и неиммунологического, при котором главную роль играет дефицит альфа-2-глобулина, нормальное образование которого тормозит первый фактор комплемента. Это заболевание, как правило, возникает в раннем детстве или юношестве, не сочетается с крапивницей, но абдоминальный синдром и стекловидный отек гортани являются частыми и тяжелыми.

Крапивница и отек Квинке являются серьезными осложнениями лекарственной терапии. Особенно опасен стекловидный отек, который может возникнуть в любой момент и у любого больного и привести к тяжелой асфиксии.

Игнорирование крапивницы в прошлом в надежде на то, что лекарственная аллергия держится недолго, неоправдано. Введение подозреваемого медикамента может привести к анафилактическому шоку.

Сывороточная болезнь и сывороточноподобные реакции — системные заболевания, которые свое название получили от того, что по клиническому течению напоминают сывороточную болезнь после введения чужеродных

лечебных сывороток, но развились они после введения неполноценных антигенов — гаптенов, к которым относятся лекарственные препараты.

Клиническая картина: инкубационный период с 7 до 12 дней, но в зависимости от степени сенсибилизации (повторное введение препаратов) он может сокращаться до нескольких минут или часов или удлиняться до 20 дней.

По степени тяжести различают легкую, средне-тяжелую и тяжелую формы.

Жалобы больных: кожный зуд, озноб, головная боль, потливость, иногда тошнота, рвота, боли в животе, перемежающиеся боли в суставах.

Объективно: единичные или распространенные уртикарные высыпания и отек Квинке, повышение температуры от 37,2 до 40°C, увеличение лимфатических узлов, припухлость и болезненность в суставах (иногда выпот), тахикардия. Отеки слизистых оболочек могут быть причиной стекловидного отека гортани с угрозой асфиксии.

Длительность течения заболевания — от нескольких дней до 2—3 недель.

Анафилактическая форма сывороточной болезни по своему течению напоминает анафилактический шок.

Дифференциальный диагноз — дерматиты, при которых первичными элементами на коже являются папулы, везикулы, узелки, но не волдыри.

Осложнения: миокардит, гломерулонефрит, моно- и полиневриты, энцефалит.

Лекарственная бронхиальная астма. Уже давно известны больные, у которых единственной причиной приступов бронхиальной астмы были порошок корня ипекакуаны, кокаин, опий, горчица, льняное семя. У работников аптек и сотрудников медицинской промышленности сейчас наиболее частыми причинами профессиональной астмы являются панкреатин, витамин В₁, пенициллин, стрептомицин, фенол, а первыми предвестниками — аллергическая риносинусопатия, астматический бронхит.

Парентеральное введение этим больным даже минимальных доз лекарственного препарата вызывает тяжелейший анафилактический шок с кожным и бронхоспастическим синдромом.

Характерной клинической картиной заболевания яв-

ляется стойкая ремиссия после прекращения контакта с «виновным» лекарственным препаратом, за исключением витамина В₁.

Лекарственная бронхиальная астма может развиваться и у больных после перенесенного анафилактического шока от пенициллина, витамина В₁, причем приступы удушья возникают при контакте с минимальными дозами лекарственного препарата, находящегося, например, в воздухе больничных помещений, процедурном кабинете. Лекарственная аллергия у больных бронхиальной астмой отличается не только быстротой ее возникновения, но и тяжестью. Преобладание смертельных анафилактических шоков от пенициллинов у этих больных заставило большинство аллергологов мира отказаться от применения данных антибиотиков больным этой группы. Клинические проявления лекарственной аллергии — провокация приступа удушья, анафилактический шок, ринорея, крапивница и др.

С другой стороны, нередко и совпадение приступов удушья с приемом определенных лекарственных препаратов, что иногда заставляет врачей отказываться от назначения препаратов, жизненно необходимых больному (например, эуфиллина, эфедрина, адреналина, глюкокортикоидных гормонов). Особенно опасна аллергия к витамину В₁.

Агранулоцитоз — исчезновение белых кровяных телец в крови. В целом об агранулоцитозе можно говорить только в случае с абсолютным содержанием гранулоцитов менее 500 в мкл. Диагноз острого агранулоцитоза обычно не труден, когда имеется лихорадка, язвенная ангина, отсутствие в крови гранулоцитов, а затем септикопиемия.

Выделяют три основные формы агранулоцитоза: лучевой, токсический и иммуноагранулоцитоз, обусловленный образованием антител, например при некоторых вирусных инфекциях, и повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам.

Приведенные формы агранулоцитозов позволяют с разных позиций подойти к этиологической диагностике этого тяжелого заболевания, помня о том, что сульфаниламиды и препараты пиразолонового ряда являются наиболее частыми лекарственными препаратами, вызывающими иммунологические формы агранулоцитоза.

Предвестниками агранулоцитоза являются лейкопе-

ния, гранулоцитопения у лиц, злоупотребляющих препаратами пиразолонового ряда (антипирин, амидопирин, анальгин и комбинированные таблетки, содержащие их), а также у больных, которым проводится лечение сульфаниламидными препаратами.

Тромбоцитопеническая пурпура — уменьшение количества тромбоцитов в крови. Преобладают симптомы остро развивавшегося геморрагического диатеза, который проявляется пурпурой и кровотечением из слизистых оболочек (нос, мочеполовые пути, матка). При пурпуре высыпания (больше на нижних конечностях) достигают величины булавочной головки, не возвышаются над уровнем нормальной кожи, чем отличаются от высыпаний при болезни Шенлейна — Геноха, и не исчезают при надавливании предметным стеклом. В крови — уменьшение количества тромбоцитов до 1 000 — 10 000 в мкл. В случаях «чистой» медикаментозной тромбоцитопении содержание лейкоцитов нормально, уменьшение количества эритроцитов обычно связано с кровотечениями. После удаления (отмены) медикамента излечение наступает спонтанно в течение нескольких дней.

Наряду с острыми медикаментозными пурпурами существует медленно развивающаяся форма. Необходимо иметь в виду постинфекционную этиологию заболевания.

Своеобразна клиническая картина возникшей лекарственной аллергии у больных аллергическими заболеваниями. Так, при бронхиальной астме необоснованно резкое усиление приступов удушья, вплоть до возникновения астматического состояния; при хронической крапивнице — появление новых и обильных уртикарных высыпаний; при экземе, атопическом дерматите (невродермите) и других аллергических дерматитах — усиление эритемы, везикуляции, мокнутия, появление новых высыпаний на отдельных участках.

Аллергические реакции типа феномена Артюса — Сахарова («ягодичные реакции») возникают в месте введения лекарственного препарата.

В мягких тканях формируется гранулома, сложная по морфологическому строению, склонная к асептическому абсцедированию и образованию свищей. Характерной морфологической особенностью грануломы является развитие туберкулоидных структур, возможно большое сходство с картиной туберкулезного процесса.

Клиническая картина: срок возникновения — от 7 дней до месяца и более. Жалобы: резкая болезненность в области инъекций, местный кожный зуд.

Объективно — гиперемия, болезненные неадекватно большие уплотнения в местах инъекций. Если своевременно не прекратить введение препаратов, то инфильтраты увеличиваются в размерах, становятся резко болезненными, возможен местный некроз.

В отличие от абсцессов, развивающихся вследствие нарушения правил асептики, не характерно бурное течение воспаления с высокой температурой, которое, как правило, не требует оперативного лечения.

Аллергические заболевания по механизму клеточного типа (контактный дерматит) — местное аллергическое воспаление кожи, которое возникает при применении электрофореза, мазей, капель или у медицинских работников и сотрудников заводов медицинской промышленности.

Клиническая картина: инкубационный период длится от нескольких дней до многих месяцев или лет. Жалобы: чувство жжения, напряжения и болезненность кожи, иногда кожный зуд. Объективно: гиперемия и отек кожи, ее утолщение, шелушение, везикулезные, папулезные и другие высыпания. Течение заболевания легкое.

Поражение кожи может быть острым у больных при местном лечении или хроническим у медицинского персонала и сотрудников заводов медицинской промышленности.

При осложнениях, возникших в период лечения электрофорезом, этиологический диагноз ясен, так как кожные пробы можно ставить и методом электрофореза.

Грибковоподобные реакции или эритемо-везикулезные дерматиты — аллергические заболевания кожи, возникающие только при лечении пенициллином. Основанием для их выделения является связь с наличием дерматомикозов (трифития, эпидермофития, отрубевидный или разноцветный лишай).

Жалобы: кожный зуд в местах локализации грибкового поражения кожи — межпальцевые складки, паховые и подмышечные области, кожа туловища, шеи.

Объективно: зудящая эритема, везикуляция, мокнутие в местах локализации микозов.

Чем длительнее течение микоза, особенно с аллерги-

ческими проявлениями (высыпания), тем вероятнее развитие грибовоподобных реакций с более быстрым развитием и выраженностью клинических проявлений. Характерно их рецидивирующее и длительное течение. Требуется упорное лечение микоза.

Распространенные дерматиты — острые аллергические воспаления кожи. Срок возникновения — от нескольких дней до 2—4 и более недель.

Клинически аллергия к лекарственным веществам проявляется поражением кожи, слизистых оболочек, а также внутренних органов и систем. Однако у подавляющего большинства больных аллергические реакции на введение медикаментов протекают с преимущественным поражением кожи, что дает основание для диагноза «лекарственный аллергический дерматит».

Лекарственные сыпи отличаются полиморфизмом и разнообразием клинической картины. Они могут быть пятнистыми, папулезными, везикулезными, буллезными, папулезно-везикулезными и эритематозно-сквамозными.

Клинические проявления при дерматитах могут напоминать таковые при экземе, эксудативной эритеме, розовом лишае, обыкновенных угрях, красном плоском лишае, красной волчанке и других дерматозах.

Распространенные лекарственные дерматиты могут осложняться пиодермией — воспалительными процессами кожи, вызываемыми гноеродными микробами.

У большинства больных клиника лекарственной аллергии не имеет типичных для какого-либо медикамента черт. Поэтому необходимо тщательно и детально опросить больного, так как из анамнеза можно почерпнуть сведения, важные в диагностическом и прогностическом отношениях.

Однако некоторые лекарственные препараты вызывают развитие определенной клинической картины, позволяющей заподозрить и правильно определить этиологию лекарственной аллергии. Например, для аллергии к йоду характерно развитие угревой сыпи, а у больных лекарственной аллергией, вызванной приемом сульфаниламидных препаратов, отмечается возникновение ограниченных красновато-буроватых с сиреневым нюансом очагов, имеющих округлые очертания. Наряду с этим могут быть и другие проявления аллергии.

Клинические изменения кожи при повышенной чувствительности к пенициллину характеризуются разви-

тием преимущественно уртикарных, папулезных и везикулезных высыпаний. Наряду с обычными уртикариями могут развиваться изменения кожи типа ангионевротического отека Квинке. При контакте кожи с растворами пенициллина, мазями чаще всего возникают высыпания, свойственные клинике аллергического лекарственного контактного дерматита или экземы.

Лекарственные аллергические дерматиты в результате применения ртутных мазей хорошо известны врачам-дерматологам. Выраженные аллергические реакции наблюдаются у больных, перенесших в прошлом экзему. Клиническими проявлениями повышенной чувствительности к ртути являются эритематозные, везикулезные и пятнисто-папулезные высыпания. Лекарственная (экзематозная) сыпь, вызванная ртутью, может трансформироваться в эксфолиативный дерматит с тяжелым течением.

При продолжительном приеме препаратов брома развивается бромодерма, для которой характерно формирование своеобразных угревых элементов. Развитие бромодермы — специфический симптом, свойственный лекарственной сыпи, вызванной медикаментами из группы галоидов.

У больных экземой, вызванной аминазином (хлорпромазином), часто наблюдается фотосенсибилизация, особенно в весенние месяцы. Экзематозные элементы, появление сыпи от солнечного облучения в таких случаях локализуются на лице, главным образом вокруг глаз. Явления сенсибилизации к свету вызывают также препараты дегтя, хлортетрациклин и др.

Проявлением повышенной чувствительности к фтивазиду является развитие фиксированной эритемы, уртикарных и везикулезных высыпаний. Кортикостероидные препараты при приеме внутрь редко вызывают аллергию, протекающую по типу лекарственного дерматита, чаще аллергические реакции уртикарного характера дает АКГГ (полипептид). Обострение кожного процесса при лечении кортикостероидными мазями, как правило, вызывается входящими в их состав компонентами (неомицин) или их основой.

Аллергические реакции, вызванные снотворными препаратами (барбитуратами), клинически выражаются уртикарными, буллезными, патехиальными высыпаниями. Наиболее тяжелым является течение аллергии по

отношению к барбитуратам, протекающей по типу эксфолиативного дерматита или многоформной эритемы с геморрагическим компонентом. При аллергии к барбитуратам нередко поражаются слизистые рта и кожи половых органов.

При повышенной чувствительности к хинину и к его производным часто развиваются эритематозные, везикулезные и уртикарные высыпания, наблюдаются случаи эксфолиативного дерматита или генерализованных кожных сыпей. Применение противозачаточных шариков, содержащих производные хинина, может быть причиной рецидивирующего экзематозного дерматита половых органов.

Субъективные симптомы у больных лекарственным аллергическим дерматитом в большинстве случаев сводятся к ощущению боли, жара, жжения, напряжения или болезненности кожи пораженных участков. Жжение и боль могут быть весьма интенсивными, лишающими больного сна, либо умеренными, усиливающимися во вторую половину дня и ночью.

Значительным своеобразием отличается клиническая картина в тех случаях, когда лекарственная аллергия осложняет течение имеющегося кожного заболевания (экземы, аллергического дерматита и других дерматозов).

Одним из первых симптомов лекарственной аллергии у таких больных является усиление эритемы, везикуляции, мокнутия, зуда, появление аллергических высыпаний на отдельных участках.

Одной из особенностей течения лекарственной аллергии является сравнительно быстрое исцеление после своевременной отмены медикамента.

Необходимо отметить, что интенсивность общих симптомов при лекарственной аллергии может варьировать. У одних больных они проявляются резко и внушают серьезные опасения в отношении исхода заболевания, у других выражены умеренно, у третьих могут совершенно отсутствовать. Из общих симптомов могут наблюдаться функциональные нарушения нервной системы — раздражительность, сменяющаяся депрессивным состоянием, бессонница, эмоциональная лабильность. Отмечаются различные изменения внутренних органов, степень выраженности которых зависит от тяжести процесса. У ряда больных повышается темпера-

тура в отдельных случаях до 39—40°C, причем она может быть предвестником осложнения. Развитие температурной реакции сопровождается общим недомоганием, разбитостью, зудом, преходящими артралгиями, симптомами поражения сердечно-сосудистой системы, мелких сосудов, кожи, что обуславливает развитие геморрагического компонента, а также нарушением функции печени и почек. У части больных наблюдается несоответствие общих симптомов со степенью поражения кожных покровов и слизистых. Например, при генерализованном лекарственном дерматите общее состояние больного может быть нарушено незначительно, и, напротив, при ограниченных без тенденции к генерализации высыпаниях общие симптомы могут быть значительно выражены.

Своеобразную форму лекарственной аллергии представляет синдром Лайела. Возникновение этой тяжелой формы нередко связано с приемом антибиотиков, сульфаниламидов, пиридоксина и др., чаще после вирусных инфекционных заболеваний, по поводу которых назначались эти препараты. Синдром Лайела (аллергический буллезный эпидермальный некролиз) возникает, как правило, внезапно, остро. Клиническая картина характеризуется появлением на кожных покровах и слизистых оболочках розовых, красных или буровато-красных пятен различной величины, на фоне которых отмечается формирование вялых пузырей или отслойка поверхностных слоев эпидермиса, в результате которой образуются сплошные эрозивные поверхности, клинически напоминающие ожог II степени. Симптом Никольского — снятие поверхностного слоя кожи после легкого нажатия — положительный. Общее состояние больного прогрессивно ухудшается: температура повышается до 39—40°C, развивается значительная слабость, нарушение сердечно-сосудистой деятельности, коматозное состояние, летальный исход наступает на 3—4 сутки. Указанные явления разрешаются под влиянием своевременной терапии кортикостероидными гормонами, регуляции сердечно-сосудистой деятельности и симптоматической наружной терапии.

Нередко трудно провести дифференциальную диагностику между синдромом Лайела и Стивенса — Джонсона, который представляет злокачественную форму экссудативной эритемы — вирусной и бактериальной

причины. Процесс характеризуется высокой температурой, высыпаниями, нередко буллезного характера на коже и слизистых оболочках полости рта, носа, половых органах, области заднего прохода; конъюнктивитом, кератитом.

ПОРАЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

С самого начала следует подчеркнуть в подавляющем большинстве случаев системный характер лекарственных аллергических осложнений.

Нарушение сосудистой проницаемости при аллергических реакциях является одним из важнейших факторов, ведущих к тяжелым изменениям во всех органах.

На фоне различных, бесспорно лекарственных аллергических осложнений поражение сердечно-сосудистой системы аллергического характера (геморрагические васкулиты, диффузные и очаговые миокардиты и др.) отмечаются у 35,5% больных; органов желудочно-кишечного канала (боли в животе, тошнота, рвота, частый жидкий стул, вздутие живота, стекловидный отек гортани — при аллергических реакциях с гуморальными антителами; стоматиты, гингивиты, глоссит, колит — при аллергических реакциях с клеточными антителами) — у 20,8%; тяжелые поражения нервной системы (гемипарезы, периферические невриты, полирадикуло-невриты и др.) — у 1,2%; поражения печени и желчных путей (гепатиты, гепато-ренальный синдром, аллергические холецистопатии) — у 10,5%; поражения почек (аллергические нефропатии) — 23,1% больных, а незначительные функциональные нарушения центральной нервной системы, имеющие сосудистые и другие механизмы, — у всех больных анафилактическим шоком, крапивницей и отеком Квинке.

Лекарственные аллергические холестатические гепатиты, как правило, развиваются на фоне тяжелых дерматитов, крапивницы, сывороточной болезни или после анафилактического шока. Часто они быстро исчезают после отмены препарата и возникают повторно после его назначения. Изменения в печени подтверждаются пункционной биопсией. Следует подчеркнуть, что нередко трудно решить вопрос об этиологии гепатита в период лекарственной терапии. Во-первых, желтуха, воз-

никшая в период лечения, может быть вирусного происхождения, во-вторых, она может быть проявлением заболевания печени; в-третьих, желтуха, если даже вызвана каким-либо лекарством, может быть обусловлена не гепатитом, а повышенным гемолизом.

Гематологические синдромы заболевания при лекарственной аллергии. Необходимо выделить две группы клинико-гематологических синдромов. Одна из них наблюдается при бесспорно аллергических проявлениях лекарственной аллергии (анафилактический шок, крапивница, дерматиты и др.), а другая представляет самостоятельную группу заболеваний, при которых с самого начала ведущее место принадлежит изменениям тех или иных ферментных элементов периферической крови и костного мозга с характерной клинической картиной.

Гематологические показатели при лекарственной аллергии необходимо рассматривать в конкретной связи с течением основного заболевания и его возможными осложнениями, с учетом действия лекарственных препаратов, которые, кроме аллергенных, обладают многими другими свойствами. Поэтому важен осторожный подход в оценке гематологических показателей при лекарственной терапии. В противном случае с лекарственной аллергией связывают осложнения, которые ничего общего с ней не имеют, а гемограммы, особенно эозинофилия, характеризуют не лекарственное аллергическое осложнение, а основное заболевание, протекающее нередко с аллергическим компонентом.

Наши исследования гемограмм больных с лекарственной аллергией показали, что в первые дни осложнения наблюдается преимущественно лейкоцитоз, нейтропения, лимфопения и в меньшей степени эозинофилия.

По мере выздоровления количество лейкоцитов уменьшается, но нарастает эозинофилия, лимфоцитоз, моноцитоз, характеризуя в основном то или иное аллергическое заболевание, на фоне которого у $\frac{3}{4}$ наших больных возникли лекарственные аллергические осложнения.

В заключение необходимо перечислить предвестники и первые признаки лекарственных аллергических осложнений: кожный зуд (местный или генерализованный), гиперемия кожи и слизистых оболочек, лихорад-

ка, затрудненное дыхание вследствие отека языка; жжение в полости рта, языка, затрудненное носовое дыхание, ринорея, сухой кашель, одышка экспираторного типа, боли и уплотнения в местах инъекций, слабость, парестезии, тошнота, икота, рвота.

ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Анализ аллергического анамнеза. При анализе аллергического анамнеза устанавливается факт сенсибилизации (или лечения данным медикаментом в прошлом), включая профессиональный; длительность и способ лечения и осложнения; сопутствующие аллергические заболевания, при этом ориентировочно предполагается их этиология (пыльцевая, бытовая, эпидермальная, бактериальная, грибковая и др.).

При изучении развития лекарственного осложнения обращается внимание на следующие факторы. Состояние здоровья перед осложнением и по поводу какого заболевания началась лекарственная терапия. Важность этого объясняется тем, что возбудители многих вирусных и инфекционных заболеваний, их токсины и продукты метаболизма бактерий, грибов, пыльца растений являются сильными антигенами и могут явиться причиной не только крапивницы, но и разнообразных видов дерматитов, васкулитов, этиологию которых неправильно приписывают антибиотикам и химиопрепаратам.

Способ применения лекарственного препарата, длительность лечения. Дело в данном случае не только в дозе, разовой или суточной, а в длительности лечения. Если осложнение возникло в первые дни, то нужно иметь в виду ранее имевшийся контакт с применяемым медикаментом, а если осложнение возникло спустя 8—10 дней, то можно предположить и сенсибилизацию при первом контакте с лекарственным препаратом.

При определении препарата, вызвавшего осложнения, необходимо установить следующее:

произошло ли уменьшение или исчезновение клинических проявлений после отмены препарата. Некоторые острые лекарственные аллергические осложнения могут продолжаться в течение нескольких месяцев или лет после отмены препарата (например, от витамина В₁, кокарбоксилазы или пенициллина при сопутствующих дерматомикозах);

появлялись ли исчезнувшие симптомы при повторном введении подозреваемого медикамента.

Надо исключить этиологическую роль растворителя (например, новокаина при лечении антибиотиками).

В дифференциально-диагностическом отношении у больных, длительно лечившихся антибиотиками широкого спектра действия, нельзя недооценивать роль дрожжеподобных грибов и кишечной группы антигенов при дисбактериозах, которые являются сильными антигенами и могут быть причиной аллергических осложнений и заболеваний, приписываемых антибиотикам.

Этиологические принципы диагностики заключаются в определении лекарственного препарата, от которого возникло аллергическое осложнение.

Кожные и провокационные пробы с лекарственными препаратами были, остаются и пока будут основными методами окончательной этиологической диагностики лекарственной аллергии. В отличие от кожных проб с другими аллергенами, они требуют безупречной техники выполнения, определенной последовательности, подбора наиболее безопасной концентрации и способа постановки кожной пробы, что зависит от механизма лекарственного аллергического осложнения.

Кожные пробы показаны при:

сомнительных аллергических осложнениях в анамнезе, которые можно связать с течением или осложнением основного заболевания, а не с лекарственной терапией;

анафилактических шоках, развивающихся после введения двух или трех медикаментов одновременно (включая растворитель);

реакциях типа сывороточной болезни;

дерматитах;

крапивницах, отеках Квинке.

Их надо проводить у больных некоторыми дерматомикозами (трихофития, эпидермофития, разноцветный лишай) с длительным сроком заболевания только перед назначением пенициллинов у пациентов, которым проводилось многократное лечение антибиотиками.

Кожные пробы нецелесообразно делать всем больным, не лечившимся данным медикаментом в прошлом и без подозрения на лекарственную аллергию.

Кожную пробу можно делать только после тщательно собранного аллергологического анамнеза и клинического обследования больного. При подозрении на высо-

кую степень сенсibilизации внутрикожные пробы противопоказаны.

Антигистаминные препараты, глюкокортикоидные гормоны, адреналин, эфедрин тормозят местные и системные аллергические реакции. Поэтому у больных, длительно лечившихся глюкокортикоидными гормонами, кожные пробы можно ставить не ранее чем через 20 дней после их отмены, остальные препараты отменяются за сутки перед кожными пробами.

Кожные пробы в любых модификациях ставятся только с одним лекарственным препаратом в день.

Для правильной интерпретации положительных кожных реакций немедленного типа обязательно ставить параллельно пробу с 0,01%-ным раствором гистамина.

В случае возникновения тяжелой системной реакции сразу же после кожных проб (кожный зуд, крапивница, бронхоспазм, резкая слабость, коллапс и др.) в место введения лекарственного вещества необходимо ввести 0,3—0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина, внутримышечно 1 мл 2%-ного раствора супрастина или 1 мл 2,5%-ного раствора пипольфена, а при бронхоспазме — одна, две ингаляции беротека или сальбутамола. При легких системных реакциях можно обойтись введением только антигистаминных препаратов.

Кожные пробы с лекарственными препаратами являются достоверным средством этиологической диагностики лекарственной аллергии, но их могут делать только опытные врачи-аллергологи, прошедшие специализацию по клинической аллергологии. При недостаточно квалифицированной постановке кожных проб с лекарственными препаратами может развиваться анафилактический шок.

Кожные пробы противопоказаны в острый период любого лекарственного аллергического осложнения, а также при тяжелых сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой, легочной, нервно-психической систем, декомпенсированных заболеваний сердца, печени, почек, беременности, тиреотоксикозе и т. д.

Кожные пробы с лекарственными препаратами разделяются на капельные, эпидермальные, скарификационные, внутрикожные, скарификационно-пленочные, проводимые с помощью электрофореза.

Выбор кожных проб зависит от поставленных задач и от перенесенного в прошлом аллергического осложне-

ния. Наименьший риск имеется у больных дерматитами, наибольший — у больных после перенесенного анафилактического шока, при профессиональной бронхиальной астме.

Установлено, что внутрикожная проба намного чувствительнее скарификационной, однако она дает много реакций, трудных для интерпретации. Ее могут применять только опытные аллергологи. Диагностику аллергии к антибиотикам следует начинать скарификационной пробой и только в случае отрицательного результата делать другую пробу.

Остановимся подробнее на методике проведения отдельных диагностических проб.

Капельная проба. На кожу ладонной поверхности предплечья наносится капля испытуемого лекарственного препарата. При высокой степени сенсибилизации через 5—15 мин возникает местная резкая или системная реакция в виде кожного зуда, крапивницы, бронхоспазма, ринореи и т. д.

При аллергии к йоду и его солям положительная реакция воспалительного характера возникает через 24—48 ч, при шоковой степени сенсибилизации возможно и через 5—15 мин с системной реакцией.

Эпидермальная кожная проба. Путем легкого царапания оспонривательным ланцетом в 3 участках (для тест-контрольной жидкости, гистамина и лекарственного препарата), не повреждая сосудов, снимаются поверхностные клетки эпидермиса кожи на внутренней поверхности средней трети предплечья площадью 1 см². На эти участки наносится по 1-й капле вышеперечисленных компонентов. Положительная реакция возникает через 5—10—15 мин. При очень резкой реакции испытуемый раствор моментально снимается. Эта проба является методом выбора при обследовании больных, перенесших анафилактический шок, и применяется только врачом аллергологом.

Скарификационная кожная проба. Перед постановкой пробы кожу внутренней поверхности предплечья протирают 50%-ным раствором спирта. Стерильными сухими скарификаторами наносят поверхностные царапины. Они не должны кровоточить и иметь длину около 10 мм (расстояние между ними 3—4 см). Затем на царапины наносят по 1-й капле тест-контрольной жидкости, растворы 0,01%-ного гистамина и испытуемого ле-

карственного препарата. Реакция немедленного типа читается через 10—20 мин. Слабо положительной реакцией (+) считается развитие на месте скарификации зоны гиперемии не более 3 мм, положительной (++) — появление волдыря не более 3 мм с гиперемией без натягивания кожи, резко положительной (+++) и (++++) — волдыря диаметром от 5 до 10 мм с гиперемией, местным или системным кожным зудом.

При резко положительной местной или возникновении системной реакции через 5—10 мин лекарственный препарат немедленно снимается, а на предплечье выше кожной пробы сразу же накладывается жгут на несколько минут. Иногда следует внутримышечно ввести один из антигистаминных препаратов.

Внутрикожная проба делается в тех же местах, что и предыдущая. Используются туберкулиновые шприцы. Для каждого раствора применяется свой шприц. Игла вводится под небольшим углом к поверхности кожи. Расстояние между местами инъекций 3—4 см. Объем вводимого раствора 0,01 мл, что соответствует папуле 1 мм в диаметре. Шприцы часто пропускают вводимый раствор, поэтому за объемом вводимого вещества лучше следить по диаметру папулы, возникающей в момент введения.

Чтение положительных местных или системных реакций немедленного типа по вышеназванной четырехбалльной системе.

Внутрикожную пробу с лекарственными препаратами могут делать только опытные аллергологи и лишь только больным с осложнениями в прошлом, а также с отрицательными предыдущими пробами.

Скарификационно-пленочная проба ставится только после отрицательной скарификационной пробы для подтверждения или исключения аллергии клеточного типа. Скарификации наносятся так же, как и при предыдущей пробе. На скарификационную поверхность наносятся растворы лекарственного препарата (или порошкообразного, но хорошо растворимого медикамента) с последующим покрытием подсохшего раствора клеем БФ-6 или пленкообразующим аэрозольным составом «Пластибол» (Венгрия).

Пленкообразующий состав способствует прочному соединению с кожей испытуемого препарата и его фиксации.

Результат регистрируется через 24—48—72 ч.

При раннем (через 3—6 ч) развитии отека, воспаления или системной реакции пленка с лекарственным препаратом немедленно снимается.

Тест-электрофорез — метод диагностики лекарственной аллергии, основанный на активном введении лекарственного препарата в кожу больного с помощью постоянного тока, воздействие которого на ткани организма создает благоприятные условия для соединения лекарственных препаратов (гаптенов) с эпидермальным белком, что приводит к образованию полноценного антигена.

В межлопаточном пространстве паравербально накладываются 2 гидрофильные прокладки (марлевые салфетки в 16—20 слоев). Одну из них смачивают раствором испытуемого лекарственного вещества (справа), другую (в качестве контроля) — физиологическим раствором. На прокладки помещают свинцовые пластинки (электроды). Провода от электродов присоединяют к одноименной клемме аппарата для гальванизации (АГН-1) согласно полярности вводимого медикамента.

Тест-электрофорез рекомендуется применять для выявления повышенной чувствительности у больных лекарственной аллергией клеточного типа (дерматиты). При крапивнице и отеке Квинке в анамнезе использование данного метода должно проводиться под наблюдением врача в связи с возможностью развития быстрых системных реакций.

Противопоказано применение этого метода больным лекарственным анафилактическим шоком в анамнезе.

Достоинства метода — безопасность, высокая чувствительность (80—95%), активное введение лекарственного препарата в организм, простота и доступность в широкой медицинской практике.

Провокационные пробы при лекарственной аллергии. У некоторых больных этиологический диагноз лекарственной аллергии можно поставить только с помощью провокационных проб. Они показаны при некоторых формах лекарственной бронхиальной астмы, астматической триаде, аллергическом рините, крапивнице и для экстренной диагностики лекарственной аллергии в сомнительных случаях, когда больному по жизненным показаниям срочно нужно применить антибиотики или

сульфаниламидные препараты, которыми он лечился многократно.

Провокационные пробы нельзя делать больным, перенесшим анафилактический шок. На фоне лечения глюкокортикоидными гормонами они не информативны.

Провокационная подъязычная проба. С помощью этой пробы можно в течение 20 мин исключить или подтвердить возможность возникновения внезапного анафилактического шока перед началом любой лекарственной терапии, для диагностики аллергии к ацетилсалициловой кислоте (аспирину) и т. д.

Больному дается $\frac{1}{4}$ разовой терапевтической дозы испытуемого лекарственного препарата, причем таблетку или раствор нужно держать под языком не глотая. При положительной пробе через 5—10, 15—20 мин появляется кожный зуд, единичные или распространенные уртикарные высыпания, бронхоспазм, регистрируемый при аускультации и на пневмотахометре. При первых симптомах начинающейся аллергической реакции больной должен прополоскать рот.

Отрицательная реакция наверняка позволяет исключить возможность возникновения внезапного анафилактического шока после первого введения медикамента.

Провокационная назальная проба. Это проба ценна при аллергических ринитах, астматическом бронхите и бронхиальной астме, которые чаще всего наблюдаются у работников аптек, медицинских сестер и сотрудников заводов медицинской промышленности.

В носовой ход закапывается 1—2 капли физиологического раствора. Если через 15—20 мин состояние больного не изменилось, приступают к исследованию подозреваемого лекарственного препарата. Ватный тампон, смоченный исследуемым препаратом, вставляется в один из носовых ходов. При положительной реакции через 5—10—20 мин у больного возникает зуд, ринорея, чиханье или бронхоспазм. Доза испытуемого медикамента должна быть минимальной. После получения положительного теста слизистую носа промывают физиологическим раствором, в носовой ход закапывается 3 капли 5%-ного раствора эфедрина с 2 каплями 0,1%-ного раствора адреналина.

Наиболее объективным и быстрым методом оценки провокационных подъязычных и назальных проб с медикаментами, не обладающими сосудорасширяющими

свойствами, является их регистрация на термограммах. Для этого используются тепловизионные аппараты («Рубин-3», СССР, АГА, Швеция и др.).

При положительных реакциях температура кожи области носа, губ, лица повышается на 1,4—2,0°C и более (в первые 5 мин), что позволяет избежать системных реакций и поставить диагноз лекарственной аллергии гуморального типа.

Следует еще раз подчеркнуть, что ряд препаратов, наиболее часто применяемых в повседневной клинической практике, вызывает выраженные аллергические осложнения гуморального и клеточного типа, а также и псевдоаллергические реакции.

Например, после внутривенного введения рентгеноконтрастных средств, иногда сразу после начала введения пробной дозы развивается анафилактический шок, а после введения полной дозы — дерматит (на следующие сутки) или кратковременная крапивница (во время обследования после введения полной дозы).

Ацетилсалициловая кислота, имея совершенно другие антигенные свойства в сравнении с препаратами пиразолонового ряда (анальгин, пирамидон, бутадйон), может дать аллергическое осложнение (крапивницу) и бронхоспастический синдром.

В случаях, когда нет возможности оставить кожную или провокационную пробу больным с подозрением на лекарственную аллергию, лучше назначить антибиотики, обладающие меньшими антигенными свойствами — олеандомицин, цефалоспориновые препараты, линкомицин (последний иногда дает не аллергический, а токсический энтероколит) или препарат, которым больной прежде не лечился.

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Залогом успешной терапии лекарственных аллергических заболеваний и осложнений является их причинная диагностика, связь с другими аллергическими заболеваниями, которые также требуют лечения.

Не следует думать, что можно добиться стойкого и быстрого эффекта только лекарственной терапией.

Известно много хороших препаратов, имеющих неосценимое значение в лечении острых и хронических лекарственных аллергических заболеваний и осложнений.

Однако лекарственная терапия не достигает цели при отсутствии знаний причины и механизма и неиспользования комплексного подхода к лечению больных. Комплексный подход подразумевает сочетание общих, этиологических и патогенетических принципов лечения.

Общие принципы. Постоянная коррекция проводимой терапии. Диспансерные наблюдения за больными с достоверно установленной лекарственной аллергией, особенно после перенесенного анафилактического шока или крапивницы. Строго обоснованная антибиотико- и химиотерапия.

Как никогда остается верным старое положение о том, что больному выгоднее выздороветь без лекарств (особенно при острых вирусных заболеваниях). Твердо установлено, что обычные антибиотики и химиопрепараты (кроме интерферона и ремантадина) не действуют на вирусные инфекции.

Необходим полный покой, а при тяжелых осложнениях — своевременная госпитализация (лучше в аллергологические или кожные отделения) или консультация врача-аллерголога, дерматолога.

Следует проводить немедленные и четкие лечебные мероприятия. Своевременно назначенная терапия, как правило, обеспечивает благоприятный исход.

Лекарственная аллергия (достоверно доказанная) держится всю жизнь, и надежды на ее самостоятельное излечение или стихание нет. На фоне приема глюкокортикоидных гормонов (например, 25—30 мг преднизолона в сутки) лекарственная аллергия не возникает.

Антигистаминные препараты (димедрол, пипольфен, супрастин, фенкарол, диазолин и др.) не предупреждают возникновения лекарственных осложнений, а только маскируют начальные их проявления. Поэтому профилактическое их назначение не обоснованно.

Категорически запрещается лечение пациента какими-либо настоями трав, потому что лекарственные аллергические осложнения часто возникают у страдающих поллинозом — сезонным заболеванием, вызываемым пылью растений. Настояи трав имеют общие антигенные свойства с пылью соответствующего растения и могут резко ухудшать состояние больного с лекарственными аллергическими осложнениями.

Надо проводить профилактику гнойных осложнений кожи, учитывая, с одной стороны, кожный зуд и расчесы,

с другой — возникновение на коже пузырных элементов, повреждение которых ведет к возникновению гнойничков.

Этиологическое (причинное) лечение. Речь идет о мероприятиях по предотвращению дальнейшего поступления лекарственного препарата, от которого возникло осложнение: принятие внутрь 4—5 таблеток угля совместно с солевыми слабительными, например натрия сульфата, карловарской соли 15 г (1 столовая ложка соли на 1 стакан воды — 1—2 дня), очистительная клизма в течение 1—2 дней.

При аллергических осложнениях от рентгеноконтрастных препаратов обильное питье молока, внутривенное введение 10 мл 30%-ного раствора гипосульфита (тиосульфита) натрия. Если нельзя ввести раствор внутривенно, его следует пить по 10 мл 2 раза в день до еды за 30 мин.

Пенициллиназу надо использовать для лечения только острых аллергических осложнений от приема пенициллина (исключая полусинтетические). Этот фермент разрушает бета-лактомное кольцо пенициллина и переводит его в безантигенную пенициллиновую кислоту.

Больных после перенесенного лекарственного анафилактического шока (пенициллин, стрептомицин, витамин В₁ и т. д.) не рекомендуется помещать в палаты рядом с больными, получающими эти препараты. Им нельзя посещать процедурные кабинеты в связи с опасностью возникновения повторного шока, приступов бронхиальной астмы, ринореи, крапивницы.

Внутривенное, подкожное и внутримышечное введение любых лекарственных препаратов этим больным необходимо проводить с помощью индивидуальных шприцев, не содержащих даже минимальных примесей медикаментов, от которых возникло осложнение. Надо помнить, что антигенные свойства препаратов при кипячении не уничтожаются.

Патогенетическое лечение. Оно в высшей степени индивидуально и направлено на подавление основных механизмов лекарственного аллергического осложнения.

Лечение лекарственного анафилактического шока основано на снятии спазма гладкой мускулатуры бронхов, восстановлении гемодинамического равновесия, уменьшении проницаемости сосудистой стенки, предупреждении поздних органных осложнений.

Что для этого необходимо?

1. Уложить больного с опущенной головой и приподнятыми ногами, повернуть голову набок, при рвоте выдвинуть и держать нижнюю челюсть во избежание асфиксии.

2. В место инъекции ввести 0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина с 2 мл физиологического раствора (для замедления всасывания лекарственного препарата).

3. Подкожно через 15 мин — 0,3—0,5 мл раствора адреналина.

4. Внутримышечно — 2 мл 1%-ного раствора супрастина или димедрола или 1 мл 2,5%-ного раствора пипольфена (пипольфен нельзя вводить пациентам с аллергическими заболеваниями от приема аминазина, вследствие близких антигенных свойств этих препаратов).

5. Внутримышечно или внутривенно — 30—60 мг преднизолона, или 4—8 мг раствора дексаметазона, или 250 мг гидрокортизона (в зависимости от тяжести шока).

6. При отсутствии эффекта через 15 мин введение адреналина по 0,5 мл повторяется (но не более 1,5 мл. в течение 60 мин).

7. При сопутствующей бронхиальной астме с выраженным бронхоспазмом и асфиксией внутривенно — 10 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина в 10 мл физиологического раствора и одну ингаляцию беротека.

8. Увлажненный кислород лучше давать с помощью кислородного аппарата или подушки.

9. При анафилактическом шоке от пенициллина однократно внутримышечно вводится 1 млн. ед, пенициллины в 2 мл физиологического раствора.

10. Подкожно вводится 1 мл. 1%-ного раствора метазона и внутривенно 0,25—0,5 мл строфантина, предварительно разведенного в 10 мл физиологического раствора.

11. При отсутствии эффекта и тяжелом состоянии больного через 30—40 мин начинается внутривенное капельное вливание 1 мл 0,1%-ного раствора гидрохлорида адреналина в 300 мл физиологического раствора со скоростью 50—60 капель в мин. В капельницу добавляется 10 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина, 1 мл 5%-ного раствора гидрохлорида эфедрина, 1 мл 0,06%-ного раствора коргликона.

12. При молниеносном течении анафилактического шока и предельно тяжелом состоянии больного адреналин, антигистаминные препараты, эуфиллин вводятся сразу же внутривенно, затем раздельно — преднизолон.

13. Если лечение анафилактического шока начато поздно, то введение адреналина и препаратов сходного действия бесполезно. Известно, что в кислой среде они могут вызвать обратный бронхоспастический эффект. В этих случаях внутривенно и внутримышечно вводятся преднизолон, эуфиллин в больших дозах.

14. Транспортировка больного возможна только после купирования основного симптомокомплекса шока, нормализации артериального давления (при недостаточно интенсивной терапии вновь может наблюдаться падение артериального давления или резкое возбуждение).

15. После перенесенного анафилактического шока больные нуждаются в лечении глюкокортикоидными гормонами в течение 7—20 дней (в зависимости от тяжести заболевания), начиная с 60—90 мг преднизолона (в первые дни внутримышечно, а затем орально), что зависит от тяжести осложнения и состояния больного.

16. Больные, перенесшие анафилактический шок, должны предупреждаться о крайней опасности повторного введения данного лекарственного препарата.

17. Врач поликлиники или стационара обязан указать в истории болезни причину, от которой возник анафилактический шок.

Летальные исходы лекарственного анафилактического шока зависят от:

1. Тяжести сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и других систем.

2. От своевременности и грамотности лечения шока, правильного применения адреналина, эуфиллина, антигистаминных препаратов и кортикостероидных гормонов.

Анафилактическая реакция так неожиданна и ужасна, что врачи часто теряются, упуская драгоценные минуты, столь необходимые для спасения жизни больного.

Так, в первые минуты адреналин и антигистаминные препараты вводятся не более чем 30% больным. Зато почти у всех больных лечение шока начинают с введения кордиамина, кофеина, камфорного масла, а главное, хлористого кальция, хотя отсутствие действия послед-

него на какие-либо механизмы аллергической реакции было доказано академиком А. Д. Адо более 50 лет назад. Более того, при спавшихся венах, суматохе нередко подкожное введение хлористого кальция ведет к некрозу подкожной клетчатки с последующими длительными и опасными последствиями.

Острая крапивница и отек Квинке, сывороточная болезнь и сывороточноподобные реакции. Что делать в таких случаях?

1. При оральном применении медикамента — слабительные и очистительные клизмы 2 дня, отмена всех лекарственных препаратов.

2. В легких случаях назначается один из антигистаминных препаратов по 3 раза в день (орально или парентерально). Для предупреждения ортостатического коллапса больным после парентерального введения антигистаминных препаратов следует в течение часа соблюдать постельный режим.

3. В более тяжелых случаях, при распространенных уртикарных высыпаниях и отеке Квинке, угрозе асфиксии, абдоминальном и бронхоспастическом синдромах обязательно повторение (через 15 мин) введения подкожно 0,1%-ного раствора адреналина по 0,5 мл с 1 мл 5%-ного раствора эфедрина, 2 мл 1%-ного раствора лазикса, 10 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина до выведения больного из тяжелого состояния. Внутримышечно или внутривенно — 30—60 и более мг преднизолона.

При тяжелом течении заболевания, возникновении геморрагической или буллезной крапивницы назначают глюкокортикоидные гормоны (преднизолон), начиная с 30—60 и более мг в сутки, причем в первые сутки их лучше вводить внутримышечно (для ускоренного действия). Терапия гормонами продолжается 10—14 дней.

4. Если осложнение возникло от пенициллина, внутримышечно вводится 1 млн. ед. пенициллиназы в 2 мл физиологического раствора.

5. При нарастающем отеке гортани и отсутствии эффекта после вышеперечисленных мероприятий показана трахеостомия (в крайнем случае).

6. При выраженном абдоминальном синдроме у больных крапивницей и отеком Квинке необходима госпитализация и аналогичная терапия.

7. При тяжелой сывороточной болезни, наряду с антигистаминными препаратами, всегда отдается пред-

почтение курсу лечения глюкокортикоидными гормонами, например преднизолоном (10—14 и более дней), сначала внутримышечно 2—3 дня, а затем орально (начиная с 30—60—90 мг в сутки), так как при этих осложнениях наиболее часты поздние органические осложнения.

Острый аллергический дерматит контактного типа. В первые дни в случаях с большой везикуляцией, мокнутием назначается смазывание пораженных участков кожи 5%-ным раствором марганцовокислого калия, жидкостью Кастеллани (особенно при гнойничках), аскорбиновая кислота по 0,1 г 3 раза в день после еды.

В дальнейшем кортикостероидные мази — гидрокортизоновая, преднизолоновая, флуцинаровая, фторокортовая. Особенно хорошего эффекта можно достичь, если применять кортикостероиды в виде аэрозолей (например, типа оксикорта (ПНР) или оксиклозола (СССР)).

Распространенные аллергические дерматиты. Следует назначать внутривенные вливания 30%-ного раствора гипосульфита (тиосульфата) натрия по 1 мл в течение 5—10 дней, пантотенат кальция по 0,1 г 3—4 раза в день. Аскорбиновую кислоту по 0,1 г 3 раза в день после еды.

При дерматитах, осложненных инфекцией, кроме местных дезинфицирующих средств, назначаются антибиотики резерва (цепорин, алсандомицин и др.).

При отсутствии эффекта, тяжелом состоянии больного — глюкокортикоидные гормоны, начиная с 30—60 мг преднизолона и выше (в зависимости от распространенности и тяжести осложнения).

Тяжелые лекарственные аллергические дерматиты. К ним относятся: болезнь Лайела (эпидермальный некролиз), синдром Стивенса — Джонсона, буллезный и геморрагические дерматиты, эритродермия (воспаление всей кожи).

Ведущее место в терапии принадлежит глюкокортикоидным гормонам, при рациональном применении которых и в больших дозах можно спасти жизнь больного.

Не менее важную роль играет профилактика и лечение септических и органических осложнений с рациональным назначением антибиотиков.

ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Насколько разнообразны клинические синдромы лекарственной аллергии, настолько же многогранны и вопросы их профилактики. Сегодня антибиотики и химиопрепараты сплошным кольцом окружили человека. Применение их не должно сопровождаться игнорированием их отрицательных свойств, так как в противном случае можно не только стереть результаты лечения, но и «наградить» больного добавочным, тяжелым недугом.

Вряд ли сегодня во многих странах есть более популярный препарат, чем пенициллин. Им лечат врачи. Им лечатся пациенты без врачебного назначения. Пенициллин применяется внутрь в виде таблеток, внутримышечно, внутривенно для терапии самых различных заболеваний, как вызванных микробами, на которые пенициллин действительно может действовать, так и при некоторых вирусных заболеваниях, на которые пенициллин действовать не способен.

Антибиотиками лечение показано тяжелым больным в тех случаях, когда польза от такой терапии превышает отрицательное влияние. Назначать лекарство следует только при убеждении, что оно необходимо, а не из соображений «возможной полезности».

Основными критериями к назначению антибиотиков считают:

- 1) причинное лечение, действенность (нозологическую специфичность);
- 2) физиологическую дозволенность;
- 3) патогенетическую обоснованность;
- 4) индивидуальную переносимость;
- 5) противоэпидемическую эффективность.

Применение антибиотиков и химиопрепаратов необходимо резко ограничить и осудить практику назначения их любому больному с повышенной температурой, плохим самочувствием, ускоренным СОЭ.

Остается верным положение о том, что врач должен уметь вовремя отменить антибиотик, абсолютными показаниями к отмене которого являются: 1) отсутствие терапевтического эффекта в течение 7—8 дней для острых и в течение 14—15 дней для хронических заболеваний (кроме туберкулеза); 2) заболевание, возбудитель которого с самого начала устойчив к данному препара-

ту; 3) выраженные явления дисбактериоза, токсические и аллергические реакции.

Врачи должны повседневно в доступной и правильной форме разъяснять больным вред необоснованного применения лекарственных препаратов (особенно без назначения врача).

Уже твердо установлено, что одновременное использование антигистаминных препаратов не предупреждает развитие аллергических осложнений, хотя они и могут тормозить только начальные симптомы аллергических осложнений (кожный зуд и др.).

В главе о диагностике лекарственной аллергии уже указывалось на важность анамнеза в установлении вероятности аллергии к антибиотикам перед их назначением, что, к сожалению, не всегда делается.

Общие принципы профилактики аллергических осложнений антибиотической терапии вытекают из учёта тех факторов, которые способствуют возникновению этих осложнений: отказ от необоснованного широкого назначения антибиотиков, граничащего с безответственным злоупотреблением их, установление строгих показаний и ограничений к их применению.

В связи с тем, что ведущее место в предварительном диагнозе лекарственной аллергии принадлежит анамнезу, мы рекомендуем ввести в историю болезни стационара и поликлиники графу «лекарственная аллергия», тогда лечащий врач, назначая антибиотики и другие лекарственные препараты, не забудет задать соответствующий вопрос больному. Этого будет достаточно для профилактики неожиданных аллергических осложнений, особенно у больных, имевших лекарственные осложнения в прошлом.

Необходимость этого подтверждается тем, что у большинства больных с анафилактическим шоком врачи даже не предпринимали попытки (хотя бы с помощью анамнеза) установить лекарственную аллергию. Медицинских сестер отделений и поликлиник надо приучить к тому, чтобы они спрашивали больных перед каждой первой инъекцией антибиотиков и других лекарственных препаратов о том, как они переносили ранее подобные инъекции, не появлялся ли у них кожный зуд, крапивница, сыпь. И наконец, врач должен уметь вовремя заметить побочные явления и немедленно отменить лечение.

Изучение длительности сохранения аллергии к антибиотикам показало, что она держится долго, и надежда на то, что со временем она сама по себе исчезнет, мала. Поэтому на принципиальный вопрос о возможности повторного лечения таких больных необходимо ответить отрицательно. В то же время у некоторых больных с аллергией к антибиотикам имеются жизненные показатели к их применению, а найти антибиотик с другим антигенным свойством не всегда представляется возможным.

В этих случаях можно рекомендовать одновременно назначение глюкокортикоидных гормонов, но в достаточно высокой дозе (например, около 30—40 мг преднизолона), с тем чтобы подавить иммунологическую реактивность и провести необходимую терапию без аллергических осложнений.

Говоря о ценности кожных проб в профилактике аллергических осложнений от антибиотиков, не следует преувеличивать или преуменьшать их значения, так как кожные пробы являются методом достоверной этиологической диагностики лекарственной аллергии.

Являясь, по существу, провокационной проблемой, кожная проба может выявить латентную сенсibilизацию, которая была просмотрена в начальной стадии с первыми клиническими проявлениями или не была зарегистрирована во время последнего лечения антибиотиками.

Опыт выявления латентной сенсibilизации к пенициллину (от 6,1 до 7,5%) перед началом сезонной бициллинопрофилактики убедительно показал целесообразность применения кожных проб (несмотря на отрицание их диагностического значения некоторыми авторами).

У ревматолога перед началом очередного курса лечения бициллином всегда имеется боязнь неожиданных и тяжелых аллергических осложнений (особенно анафилактического шока). Поэтому всегда безопаснее сделать сначала скарификационную или подъязычную пробу с небольшой дозой (около 1000 ед/мл) пенициллина, ожидая появления не столько положительной местной, сколько общей реакции, которую, как правило, можно легко и быстро снять.

Совершенно очевидно, что это не дает полной гарантии от возникновения неожиданных аллергических реак-

ций после инъекций бициллина в дальнейшем, так как по мере его введения сенсibilизация организма нарастает. Однако можно утверждать, что после первой инъекции анафилактический шок не разовьется.

К сожалению, практические врачи и больные недооценивают или не знают первых симптомов начинающегося аллергического осложнения.

Изучение предвестников аллергических осложнений антибиотической терапии показало их большую (82,5%) частоту и практическую значимость. Поэтому к клиническим симптомам, даже на первый взгляд простым, наблюдаемым при антибиотической терапии и не укладывающимся в рамки основного заболевания, необходимо относиться серьезно, так как в большинстве случаев они сигнализируют о тяжелых осложнениях.

Необоснованное лечение антибиотиками и химиопрепаратами ведет к сенсibilизации организма и возникновению аллергических осложнений с поражением многих органов и систем, а главное, отрезает путь в дальнейшем к лечению таких заболеваний, при которых антибиотики необходимы по жизненным показаниям, а замена их не всегда возможна.

Поэтому строгое соблюдение приказа Министерства здравоохранения СССР (№ 181), запрещающего аптекам продажу антибиотиков без рецептов врачей, способствует уменьшению самолечения больными и тем самым сенсibilизации.

Мы остановились на аллергии преимущественно к антибиотикам и химиопрепаратам, наиболее широко применяемым в повседневной клинической практике. Новые лекарственные препараты и даже давно применяемые (особенно для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, как ни странно, гораздо реже дают аллергические осложнения. Это объясняется или тем, что к ним еще не успела развиться сенсibilизация, или они обладают слабыми аллергенными свойствами. Этот вопрос еще далеко не ясен и требует дальнейшего изучения.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А. Зависящие от больного

1. Отягощенная наследственность аллергическими заболеваниями или так называемая «аллергическая» конституция.

2. Сопутствующие аллергические заболевания в момент наблюдения или в прошлом.

3. Длительное и бесконтрольное самолечение различными лекарственными препаратами или настоями трав.

4. Профессиональные вредности (особенно у сотрудников заводов фармацевтической промышленности, сельскохозяйственных рабочих, связанных с применением антибиотиков немедицинского назначения для кормления животных, сотрудников химической промышленности и др.).

5. Длительные грибковые заболевания (трихофития, эпидермофития, руброфития). Здесь особенно выражена опасность возникновения аллергии к пенициллину.

Б. Зависящие от врача

1. Необоснованное назначение антибиотиков и химиопрепаратов с профилактической целью.

2. Назначение антибиотиков, препаратов пиразолонового ряда (анальгина, пирамидона, аспирина) при вирусных заболеваниях.

3. Неправильное проведение лечения (выбора дозы лекарственного средства), способа введения и растворителя лекарственного препарата. Опасно длительное применение антибиотиков в виде аэрозолей, капель, мазей у больных с «аллергической» конструкцией.

4. Повторное и многократное лечение необходимым лекарственным препаратом или комбинированными

средствами, имеющими с ним общие антигенные свойства.

5. Недооценка врачом выведения лекарственного вещества и его метаболитов из организма тремя механизмами (метаболизм, депонирование, экскреция). Преобладающее число лекарств претерпевает частичный метаболизм и удаляется из организма в основном неизменным. Лекарства, растворимые в воде, с низким молекулярным весом выводятся в основном через почки, тогда как соединения с более высоким молекулярным весом и растворимые в жирах элиминируются преимущественно желчью. Поэтому поражения органов экскреции и печени при проведении лекарственной терапии — существенный фактор риска возникновения лекарственной аллергии.

6. Недостаточно собранный аллергологический анамнез перед назначением лекарственного препарата.

7. Недооценка проб на индивидуальную совместимость организма к вводимым лекарственным препаратам.

Литература

Бородин Ю. П. Аллергические заболевания. — В кн.: Справочник терапевта. Под ред. академика АМН СССР Ф. И. Комарова. М., Медицина, 1979, с. 494—523.

Бородин Ю. П. с соавторами. Лекарственная аллергия (диагностика, этиологическая характеристика). Сб. трудов 1 ММИ им. И. М. Сеченова. «Терапевтическая эффективность и побочные действия лекарственных средств». М., 1980, с. 62—68.

Бородин Ю. П., Иванюшина О. К. Этапы и методы диагностики лекарственной аллергии. Военно-мед. журнал, 1983, № 6, с. 28—30.

Бородин Ю. П., Иванюшина О. К. Лекарственная аллергия. Клиника, диагностика, лечение (методические рекомендации) МЗ СССР, М., 1983.

Зацепилова Т. А., Кудрин А. Н. Влияние лекарственных веществ на плод. Формация, 1983, № 2, с. 68—71.

Кудрин А. Н. Фармакология с основами патофизиологии. М., Медицина, 1977.

Кудрин А. Н., Зацепилова Т. А., Пашин Ю. В. Лекарственные средства и мутагенез. — Акушерство и гинекология, 1980, № 2.

Кудрин А. Н., Намаконов Б. А. Лекарственная лихорадка. — Советская медицина, 1983, № 11.

В этой традиционной для серии «Медицина» рубрике пойдет речь о лекарственных препаратах, которые по своему химическому строению являются производными разнообразных витаминов. Клиническая практика показала, что при лечении многих патологических состояний витамины сами по себе иногда не оказывают фармакотерапевтического воздействия.

А вот комплексное взаимодействие их во многих случаях приводит к нужным результатам. Установлено, что резкие изменения физиологического состояния организма (повышенная психическая и физическая нагрузка, резкая смена климатических условий, периоды беременности и др.), а также различные патологические состояния вызывают потребность одновременно в нескольких витаминах. В этих случаях могут возникнуть состояния полигиповитаминозов, которые усугубляются дефицитом некоторых аминокислот и ионов металлов. Подобного рода предпосылки явились основанием для создания ряда комплексных поливитаминных препаратов с микроэлементами и аминокислотами, которые используются как в профилактических, так и в лечебных целях.

Расскажем подробнее о некоторых препаратах, созданных на основе производных витаминов, а также о комплексных витаминных препаратах, недавно введенных в медицинскую практику.

Пантогам. Обладает седативными свойствами. В эксперименте снижает спонтанную двигательную активность животных и фенаминовую гиперактивность, затрудняет координацию движений и угнетает ориентировочную активность с признаками миорелаксации. Пролонгирует снотворное действие барбитуратов и потенцирует подпороговые эффекты гексобарбитала.

При внутривенном введении вызывает кратковременный гипотензивный эффект и незначительно расширяет периферические сосуды. При приеме внутрь быстро всасывается. Проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг. Максимальное накопление в мозге отмечается через 1 ч после перорального введения. Полностью выводится с мочой в неизменном виде.

Является средством метаболической терапии с центральным компонентом в спектре действия. Эффектив-

ность в клинической практике определяется в основном способностью сочетать стимулирующую активность в отношении различных проявлений церебральной недостаточности экзогенно-органического генеза с противосудорожными свойствами. Действие пантогама приводит к уменьшению моторной возбудимости с одновременным упорядочением поведения и активирующим влиянием на работоспособность и умственную активность. Улучшает самочувствие, настроение, повышает общий тонус, устраняет головные боли и головокружения.

Отмечена выраженная терапевтическая активность в качестве корректора при нейролептическом экстрапирамидном синдроме (нейролептические гиперкинезы). Способствует уменьшению или полному купированию гиперкинетических расстройств. В связи с этим рекомендуется в качестве эффективного средства при патологических сдвигах, вызываемых нейролептиками в подкорковых образованиях.

Установлено улучшение в течении эпилепсии у взрослых при включении пантогама в схему лечения (особенно при наличии абсансов), выражающееся в урежении приступов, ускорении темпа мышления и речи.

При задержке умственного развития и олигофрении возрастает психическая активность, коммуникабельность, работоспособность, целенаправленность, улучшается внимание, память, развитие познавательных функций. При отставании речевого развития увеличивается словарный запас, при заикании речь становится свободнее, уменьшается клинический компонент заикания.

Важно сочетание стимулирующего и противосудорожного эффектов в действии препарата. У детей при эпилепсии с полиморфными припадками в случаях резистенции к противосудорожной терапии наблюдается прекращение приступов или их урежение. При различных подкорковых гиперкинезах у детей также отмечается урежение гиперкинезов и улучшение двигательной активности.

Хорошо переносится больными, не оказывает неблагоприятного влияния на функцию внутренних органов и состояние крови.

Препарат эффективен, если назначать его детям при умственной недостаточности (задержка психического развития) и олигофрении (церебрастенический синдром), а также при задержке речевого развития.

В составе комплексной терапии данное лекарство рекомендуется самостоятельно для лечения детей, страдающих эпилепсией, особенно при полиморфных приступах или малых эпилептических припадках.

Препарат можно рекомендовать в составе комплексной терапии последствий нейроинфекций (в том числе поствакцинального энцефалита) и черепно-мозговых травм, а также церебральной органической недостаточности у больных шизофренией. Рекомендуется также при расстройстве мочеиспускания у детей и взрослых (энурез и дневное недержание мочи, поллакиурия, императивные позывы и др.).

Метотрексат. Антиметаболит. Являясь антагонистом фолиевой кислоты, вызывает конкурентное угнетение активности фермента фолатредуктазы, участвующего в превращении фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую — птериновый кофермент, необходимый в процессе синтеза нуклеиновых кислот и репродукции клеток организма.

Опухолевые клетки при быстром и непрерывном размножении остро нуждаются в нуклеиновых кислотах. Препятствуя их синтезу, подавляет клеточный митоз, развитие активно пролиферирующих тканей, тормозит рост злокачественных новообразований.

При приеме внутрь в терапевтических дозах быстро (почти полностью) всасывается. При парентеральном введении быстрее удается достичь высокого уровня содержания в крови и органах. Активно трансформируется через клеточные мембраны, проходит через плацентарный барьер, что является противопоказанием для назначения его при беременности. Практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому при нейтролейкемиях вводится интралюмбально. Быстро выводится из организма, в основном с мочой.

Показания к применению: самостоятельно или в составе комплексной терапии при остром лейкозе и терминальной стадии хронического миелолейкоза, лимфосаркоме, хорионэпителиоме матки и других солидных опухолях.

Для растворения содержимого ампулы используют 2 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Дозы и сроки лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости препарата.

При передозировке препарата или индивидуальной непереносимости могут возникнуть побочные реакции: тошнота, диарея, кожные реакции, конъюнктивит, язвенно-некротические поражения слизистой оболочки рта и кишечника, агранулоцитоз, гепатит, понижение устойчивости к инфекции.

Применение метотрексата противопоказано при беременности, выраженных изменениях функций почек. При лейкозе метотрексат противопоказан при выраженном геморрагическом синдроме (профузное кровотечение) и выраженной лейкопении и тромбоцитопении.

Оксикобаламин — природная физиологически активная форма витамина B_{12} (цианокобаламина). Как по химической структуре, так и по фармакологическим свойствам сходен с цианокобаламином. Оксикобаламин близок к нему по спектру биологического действия. Однако является более активным в физиологическом отношении метаболитом, быстрее превращается в метилкобаламин, участвующий в процессах трансметилирования, способствующий биосинтезу холина, метионина и других аминокислот. Активнее превращается в коферменты, включающиеся в процессы обмена белков и нуклеиновых кислот и активирующие обмен углеводов и липидов. Медленнее выделяется из организма и соответственно дольше сохраняется в крови. Стимулирует, как и цианокобаламин, функцию костного мозга и нормализует кроветворение.

В эксперименте предупреждает развитие B_{12} — гиповитаминоза, оказывает тормозящее воздействие на развитие анемии у B_{12} — гиповитаминозных животных.

Установлена более выраженная активность (в сравнении с цианокобаламином) в нормализации липидного обмена при экспериментальной жировой дистрофии печени, вызванной четыреххлористым углеродом.

В отличие от цианокобаламина обладает выраженной антидотной активностью, проявившейся в профилактическом и лечебном действии при интоксикации мышей цианистым калием.

В клинической практике данное лекарство вызывает улучшение общего самочувствия, прилив бодрости, улучшение настроения, аппетита. При рассеянном склерозе уменьшается спастичность в ногах; при боковом амиотрофическом склерозе отмечено исчезновение или значительное уменьшение болей в мышцах и суставах,

уменьшение интенсивности фибриллярных подергиваний. При невралгии и радикулитах заметно снижается болевой синдром. В случае возникновения полиневритов препарат снижает болевое ощущение, уменьшает парезы, увеличивает скорость проведения возбуждения по нервам. При заднестолбовых нарушениях спинного мозга уменьшает расстройство чувствительности. При диабетических полиневритах уменьшаются боли в конечностях и повышается болевая и тактильная чувствительность.

Положительный эффект установлен и при различных анемиях. У больных, страдающих B_{12} -дефицитными анемиями, наблюдается улучшение морфологического состава крови (нормализация содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, повышение содержания ретикулоцитов), исчезновение глоссита, уменьшение проявления симптомов фуникулярного миелоза.

При анемиях, отягощающих желудочно-кишечные заболевания, происходит увеличение содержания эритроцитов, гемоглобина, улучшение усвоения жиров, белков и углеводов. Кроме нормализации клеточного состава крови и повышения содержания гемоглобина, обращено внимание на снижение уровня железа в крови и повышение железосвязывающей способности, что расценивается как улучшение усвоения железа.

При некоторых кожных заболеваниях введение данного лекарства приводит к улучшению общего состояния, уменьшению проявлений кожной симптоматики и нормализации нарушенного у этих больных липидного обмена.

Показания к применению: гематология — хронические анемии, протекающие с дефицитом витамина B_{12} , независимо от причин, вызывающих этот дефицит (нарушение секреции внутреннего фактора, тотальная резекция желудка, нарушение кишечного всасывания, инвазия широким ланцетом и др.). Неврология — неврологические заболевания (заднестолбовые нарушения, полиневриты, радикулиты, боковой амиотрофический и рассеянный склерозы); в комплексной терапии больных сахарным диабетом с диабетической периферической нейропатией. Дерматология — некоторые кожные заболевания (псориаз и др.).

Дипромоний. Участвует в окислительных процессах, оказывает липотропное действие, благоприятно влияет

на антитоксическую и пигментную функции печени, повышает устойчивость организма к гипоксии и различного рода интоксикациям.

Профилактическое введение дипромония оказывает в эксперименте защитное действие от интоксикации четыреххлористым углеродом и четыреххлористым аммонием.

В эксперименте при внутривенном введении вызывает гипотензивный эффект. Способен оказывать ганглиоблокирующий эффект, угнетать реактивность холинорецепторов. В экспериментах на изолированных органах выраженного спазмолитического действия не установлено. В больших дозах увеличивает продолжительность снотворного эффекта барбитуратов. Малотоксичен, не обладает местнораздражающим действием.

Наиболее выраженный лечебный эффект установлен у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов конечностей. Применение внутрь вызывает уменьшение болей в икроножных мышцах, потепление конечностей, увеличение расстояния для ходьбы без боли. При применении внутримышечно больным с облитерирующими заболеваниями артерий конечностей при синдроме периферической ишемии эффект проявляется быстро (уже через 5—15 мин после инъекции). Отмечается появление чувства тепла. Эффект не кратковременный, обычно он длится около 10 ч. Положительный результат от лечения устанавливается через 4—7 дней, когда у больных уменьшаются боли в конечностях, особенно ночные, исчезает чувство зябкости пальцев и онемение в области стоп, уменьшается перемежающаяся хромота, увеличивается расстояние безболевого ходьбы, у некоторых возможно заживление небольших язв на конечностях. Объективно обычно устанавливается повышение кожной температуры, усиление пульсации в сосудах конечностей, улучшение кровенаполнения. Во многих случаях отмечается улучшение осциллограммы, капилляроскопической картины, повышение реографического индекса, улучшение формы пульсовой волны.

При кардиосклерозе, стенокардии, разной степени сердечно-легочной недостаточности вызывает некоторое урежение приступов стенокардии, улучшение динамики ЭКГ, уменьшение интенсивности приступов, у многих больных отмечают умеренный гипотензивный эффект, снижение уровня холестерина.

При хроническом гепатите и жировой дистрофии у больных с умеренными признаками активности процесса способствует уменьшению болевого синдрома, вызывает токсизирующий эффект и улучшение функционального состояния печени, липидного обмена. Антитоксические свойства проявляются при назначении препарата больным с медикаментозными интоксикациями, в частности, при некоторых побочных реакциях, вызванных противотуберкулезными лекарственными средствами, особенно при осложнениях нейротоксического характера. Уменьшаются головные боли и головокружения, диспептические расстройства и др.

Видехол. Специфическое противорахитическое средство. Как все препараты витамина D, регулирует обмен кальция и фосфора, ускоряет всасывание кальция в кишечнике, улучшает реабсорбцию фосфора в почках; способствует формированию костного скелета и зубов у детей, а также сохранению структуры костей.

Эффективен при рахите и других костных заболеваниях, обусловленных нарушениями обмена кальция.

При назначении с лечебной целью оказывает выраженный терапевтический эффект: отмечается улучшение общего состояния детей, повышение мышечного тонуса, исчезновение потливости, улучшение сна, аппетита, уменьшение беспокойства.

Под влиянием видехола уплотняются края большого родничка. Наряду с влиянием на клинические проявления рахита отмечается положительный сдвиг минерального обмена: нормализация содержания в сыворотке крови фосфора, кальция и щелочной фосфатазы. Отмечено, что при лечении рахита видехолом улучшение наступало быстрее, чем при лечении витамином D₃ (спиртовым или масляным раствором).

В случае остеопороза, развивающегося у детей с коллагеновыми заболеваниями на фоне массивной длительной гормональной терапии, препятствовал развитию остеопороза, несмотря на продолжающуюся терапию кортикостероидами.

Клиницисты отмечают, что видехол следует назначать в соответствии с возрастом ребенка, тяжестью и периодом рахита, а также с учетом профилактической дозы витамина D, ранее полученной ребенком. У детей первого полугодия жизни, уже получавших с профилактической целью витамин D₃, дозы видехола рекомен-

дуются назначать в 2 раза меньшие с обязательным контролем мочи (пробы Сулковича).

Показания к применению: для профилактики и лечения рахита у детей раннего возраста, а также при костных заболеваниях, обусловленных нарушением обмена кальция (остеомаляция и некоторые формы остеопороза).

Дигидротахистерол. Относится к группе препаратов витамина D. Обладает способностью регулировать обмен кальция и фосфора, увеличивать абсорбцию кальция в кишечнике и экскрецию фосфора с мочой. По влиянию на эти процессы можно судить об активности препарата.

Оказывает выраженный терапевтический эффект у больных, страдающих гипопаратиреозом. У этих больных обычно наблюдается выраженная клиническая картина болезни: онемение конечностей, ощущение «ползания мурашек», тонические судороги мышц, положительные симптомы Хвостека, Труссо и др., при этом у них установлено снижение содержания кальция и увеличение концентрации фосфора в крови. Положительные сдвиги в состоянии больных гипопаратиреозом отмечаются уже на 3—4-й день после начала лечения. Наступает субъективное и объективное улучшение: исчезают или уменьшаются парестезии, отрицательным становится симптом Труссо, исчезает симптом Хвостека. В результате лечения у больных отмечается нормализация уровня кальция в крови. Повышение содержания кальция обычно наступает на 7—10-й день после начала лечения. Повышенный уровень фосфора в крови довольно устойчив к действию препарата и снижается медленно. После получения стойкого эффекта больные переводятся на поддерживающую терапию. При таком курсе достигается длительная стабилизация состояния больных. При рахите I и II степени, включая осложненные случаи со спазмофилией, устойчивом к другим препаратам витамина D, дигидротахистерол весьма эффективен. Результат лечения проявляется уже к 5—7-му дню лечения. Отмечается улучшение общего состояния, при клиническом обследовании — уплотнение костей черепа, закрытие сагитального шва.

При спазмофилии в ряде случаев уже на 3-й день лечения прекращаются судороги и улучшается общее состояние детей. У большинства детей по лабораторно-

клиническим данным установлена нормализация фосфорно-кальциевого обмена, хорошо переносится не только при ограниченном курсовом лечении, но и при длительном наблюдении за больными.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Осложнения лекарственного лечения и их классификация	5
Терминология и классификация лекарственной аллергии	9
Частота лекарственной аллергии	16
Причины возникновения лекарственной аллергии	17
Клинические проявления лекарственной аллергии	20
Поражения отдельных органов и систем	34
Диагностика лекарственной аллергии	36
Лечение лекарственной аллергии	43
Профилактика лекарственной аллергии	50
Приложение	54
Литература	55
Наш информационный бюллетень	56

**АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ КУДРИН,
ЮРИЙ ПЕТРОВИЧ БОРОДИН**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Главный отраслевой редактор А. Нелюбов

Редактор А. Поликарпов

Мл. редактор Н. Карячкина

Худож. редактор М. Бабичева

Техн. редактор С. Птицына

Корректор В. И. Гуляева

ИБ № 7318

Сдано в набор 22.04.85. Подписано к печати 17.06.85. А 09357. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 3. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 3,36. Усл. кр.-отт. 3,68. Уч.-изд. л. 3,49. Тираж 198 900 экз. Заказ 933. Цена 11 коп. Издательство «Знание». 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 856207. Типография Всесоюзного общества «Знание», Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.

11 коп.

Индекс 70100