**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 2»**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

«**Обсуждено**» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  ***«Утверждено****»-*

на заседании кафедры\_\_\_\_\_\_\_ Председатель УМС

Прот.№\_\_\_от\_\_\_\_\_\_\_2019 г факультета\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Зав.каф. Садыкова А.А. **Т**урсунбаева А.Т.

План-разработка практического занятия №7

на тему: **ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ.**

по дисциплине: **«Внутренние болезни 2 »**

для студентов, обучающихся по специальности:

**( 560002) Педиатрия**

Составитель: Исмаилова Ф.У.

Ош – 2018

**Тема практического занятия:** «**ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**». (50мин)

**План занятия:**

1. Определение понятия «Лекарственная болезнь».
2. Разобрать вопросы этиологии и патогенеза.
3. Особенности лекарственной аллергии. Виды аллергии.
4. Классификация ЛБ.
5. Клиника ЛБ, поражение отдельных органов и систем при ЛБ.
6. Клиника сывороточной болезни, синдрома Лайела и синдрома Стивенса-Джонсона.
7. Методы диагностики ЛБ.
8. Лечение и профилактика ЛБ.

**Задачи:**

1. Формировать умения анализировать, активно использовать полученные знания и умения в профессиональной деятельности.

2. Формировать готовность и способность целесообразно действовать в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

3. Формировать готовность и способность мобилизовать профессионально важные качества (толерантность, ответственность, способность работать в коллективе, стремление к саморазвитию), обеспечивающие продуктивность трудовой деятельности специалиста.

**Вид занятия:** практическое

**Контрольные вопросы:**

1. Дайте определение лекарственной болезни.

2. Расскажите, как классифицируются лекарственные болезни.

3. Перечислите этиологию ЛБ.

4. Охарактеризуйте патогенез ЛБ.

6. Назовите основные клинические проявления ЛБ.

7. Определите побочное действие лекарств.

8. Проведите сравнение с токсическим эффектом лекарств.

9. Дайте определение идиосинкразии.

10. Расскажите, как вы понимаете термин аллергические реакции. Назовите виды аллергических реакций.

11.Охарактеризуйте клинику, характерную для анафилактического шока.

12.Дайте определение синдрому Лайела.

13. Расскажите о сывороточной болезни.

14. Укажите диагностические методы ЛБ.

15. Выберите принципы лечения ЛБ.

16. Определите меры профилактики ЛБ.

**Цель практического занятия:** Научиться распознавать проявления ЛБ. Научиться составлять план обследования больных с ЛБ и проводить дифференциальный диагноз. Научиться оказывать неотложную помощь при развитии аллергических реакций.

**Средства обучения и контроля:**

1. методическая разработка занятия

2. учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов к занятию

3. дидактические средства контроля и тренажа:

1. тестовые задания;
2. ситуационные задачи с эталоном ответов;

**Формы контроля:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма контроля** | **Цель** |
| Индивидуальный устный | * выявить уровень теоретической подготовки, умения оперировать знаниями; * определить уровень логического, клинического мышления; * развивать речь |
| Индивидуальный письменный | * выявить уровень подготовленности всей группы и каждого студента в отдельности |
| Практический   * решение учебных заданий проблемного характера * выполнение практических действий, заданий | * выявить уровень самостоятельного мышления, умения анализировать явления, выделять главное * определить уровень клинического (профессионального) мышления; * проверить умение выполнения манипуляции, практического действия. |

**Междисциплинарные связи:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Дисциплины и профессиональные модули* | *Тема* |
| 1. Общепрофессиональные дисциплины  - Анатомия и физиология человека  - Латинский язык | * Дыхательная, сердечно-сосудистая системы, кожа и ее придатки. * Терминология. |
| Диагностическая деятельность  - Пропедевтика клинических дисциплин | * Методы обследования пациентов с проявлениями аллергии. * Дополнительные методы обследования пациентов с аллергическими заболеваниями. |
| Общепрофессиональные дисциплины  - Клиническая фармакология | * Противоаллергические, седативные средства. * Спазмолитические средства * Гормональные препараты * Витамины * Противоотечные средства |

**Внутридисциплинарные связи:**

1. Анафилактический шок.

2. Крапивница.

3. Бронхиальная астма.

**Уровни усвоения:** 2,3

2. – репродуктивный (выполнение деятельности по образцу, инструкции или под руководством);

3. – продуктивный (планирование и самостоятельное выполнение деятельности, решение проблемных задач).

**Карта компетенции:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Код и формулировка компетенций** | **Результаты обучения (ООП)** | **Результат обучения (дисциплины)** | **Результаты обучения (темы)** |
| **1.** | ПК13- способен выявлять у пациентов основные симптомы и синдромы заболеваний, использовать алгоритм постановки диагноза (основного, сопутствующего, осложнений) с учетом МКБ-10, выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных синдромов, угрожающих жизни  ПК14 - способен анализировать и интерпретировать результаты современных диагностических технологий у детей и подростков для успешной лечебно-профилактической деятельности | РО 5 – Владеет алгоритмом постановки предварительного, клинического и заключительного диагнозов и методами проведения судебно-медицинской экспертизы.  РО 6 – Умеет выполнять лечебные мероприятия наиболее часто встречающихся заболеваний и оказывать первичную медицнскую помощь при неотложных состояниях у детей и подростков. | **РОд-1:** способен и готов анализировать причины и механизмы развития заболевания, клиническую картину, классификацию и диагностические мероприятия; способен к оформлению медицинских документов.  **РОд-2:** способен и готов использовать современные подходы в диагностике и лечении заболеваний, оказанию неотложной помощи при жизнеугрожающих состояниях. | **РОт**: Знает и понимает: Этиологию, патогенез, классификацию, клиническую картину ЛБ.  - Методы современной диагностики и дифференциальный диагноз ЛБ с учетом их течения и осложнения.  Умеет на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования:  - выявить у больного, симптомы ЛБ;  - составить план лабораторного и инструментального обследования для подтверждения предполагаемого диагноза и интерпретировать полученные результаты;  - сформулировать развернутый клинический диагноз, руководствуясь современной классификацией ЛБ;  - произвести детализацию диагноза у конкретного больного, а именно, этиологию, механизм развития болезни, осложнений;  - произвести обоснование клинического диагноза у больного с оценкой результатов обследования и выявить критерии диагностики;  Владеет:  - навыками физикального обследования пациента.  - навыками определения прогноза ЛБ у конкретного больного; |
| **2.** | **ПК-17**: способен осуществлять детям и подросткам первую врачебную помощь в случае возникновения неотложных и угрожающих жизни состояниях, направить на госпитализацию больных в плановом и экстренном порядке |
|  |  |  |  |  |

***После изучения темы занятия студент должен уметь:***

1. Методически правильно провести обследование больного с ЛБ.
2. Выявить у пациента клинические признаки ЛБ
3. Составить план обследования для пациента с ЛБ
4. Дать оценку лабораторным показателям.
5. Сформулировать диагноз, используя современную классификацию ЛБ.
6. Сформулировать основные принципы и составить план лечения больного с синдромом Лайела и сывороточной болезнью.
7. Оценить эффективность и длительность терапии.

***После изучения темы занятия студент должен знать:***

1. Определение заболевания.

2. Вопросы терминологии и классификации лекарственной болезни.

3. Этиологические факторы.

4. Патогенез заболевания.

5. Клинические проявления лекарственной болезни.

6. Современные возможности диагностики заболевания. Иммунограмма. Биохимический анализ. Аллергопробы.

7. Современные методы терапии больных лекарственной болезнью.

8. Показания к госпитализации.

9. Основные формы ЛБ ( острые и затяжные).

**Ход занятия**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Этапы занятия** | **Цели этапов занятия** | **Деятельность преподавателя** | **Деятельность студента** | **Методы, механизмы** | **Результаты обучения** | **Оборудование занятия** | **Время** |
| 1 | Организационный момент | Ознакомление с новой темой, его вопросами | Преподаватель объявляет тему, цели занятия, акцентирует внимание на важности, сложности изучения данной темы; объясняет ход занятия. | Записывают тему и его вопросы, отмечают для себя некоторые важные моменты темы. | Методом проверки конспектов по данной теме. | Обращение внимания студентов к занятию, умение выявлять симптомы лекарственной болезни. Студент может диагностировать ЛБ и назначать лечение. | Доска с проектором, слайд, плакаты,конспекты. | 2мин |
| 2 | Опрос пройденного материала | Обобщение знаний студентов по пройденным материалам и установить связь с новой темой | Задание контрольных вопросов, совместное обобщение ответов | Выборочно по одному отвечают на заданные вопросы. | Вопрос-ответ | Вспоминание темы предыдущих занятий, способствование к самореализации | Перечень контрольных вопросов (Прил. 1.) | 7 мин |
| 3 | Изложение новой темы | Расширение знаний студентов по новой теме, сформировать навыки, умение их использовать на практических занятиях. | Объяснение новой темы с показом практических навык, касающихся данной темы. Акцентированние на важных аспектах темы. | Приложение максимальных усилий для усвоения темы, усидчивость и внимательность студента. | Презентации слайдов, устный рассказ, демонстрация на натурщике практических навыков по выявлению симптомов заболевания. | Сформируется теоретическая база знаний и умений, для использования их на занятиях в дальнейшем и способность к диагностике и лечению заболевания. | Доска с проектором, презентационный материал, натурщик | 30 мин |
| 4 | Закрепление новой темы и подведение итогов | Определение и анализ освояемости пройденного материала, внесение измений на его содержание | Демонстрация тестового задания и раздача ситуцационных задач. | Группа делиться на 2 команды задают блиц вопросы. В решении задач принимают участие все студенты группы; дополняют, исправляют ответы друг друга. Преподаватель контролирует, обобщает ответы студентов | Решение ситуационных задач и тестовый контроль. | Самостоятельно используют полученные знания по теме, сформируются познавательные компетенции. | Перечень ситуационных задач и тестовые вопросы (Прил.2.) | 8 мин |
| 6 | Оценивание студентов за участия на занятии | Научить студентов к самооценке и применять 4х шаговый метод Пейтона. | Коррекция заданных вопросов | Отвечают друг другу на заданные конкретные вопросы.  Студенты оценивают собственные действия, умения работать в команде, осмысливают итоги занятия; записывают заработанные баллы, домашнее задание. | Выборочный опрос, оценка друг друга  Оценить успешность достижения целей занятия студентами; определить перспективы последующей работы  Ориентировать студентов на следующее занятие, акцентировать внимание студентов на основных вопросах темы.  Формиров. пк2,пк17 | Преподаватель оценивает деятельность студентов и подводит общий итог занятия.  Оценка преподавателем формируемых общих и профессиональных компетенций студентов (происходит в ходе  наблюдения за деятельностью обучающихся в процессе изучения темы).  Преподаватель задает домашнее задание, благодарит студентов за занятие. | Примеры вопросов | 3 мин |

**Формы проверки знаний:**

1. Оперативный опрос на разрезе текущего контроля;
2. Тестовые задания на разрезе рубежного контроля;

**Литература:**

**Основная:**

**Основная литература:**

1. «Внутренние болезни» Маколкин В.И., Овчаренко С. И.

2. «Внутренние болезни» Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И.

3. Лекционный материал.

**Дополнительная литература:**

1. «Внутренние болезни» Макаревич А.Э.
2. «Пропедевтика внутренних болезней» Малов Ю.С.
3. «Пропедевтика внутренних болезней» Мухин Н.Ф.

**Электронные источники:**

1. [www.plaintest.com](http://www.plaintest.com)

2. [www.booksmed.com](http://www.booksmed.com)

3. [www.bankknig.com](http://www.bankknig.com)

4. [www.wedmedinfo.ru](http://www.wedmedinfo.ru)

5. [www.spr.ru](http://www.spr.ru)

**Тестовые задания для контроля исходного уровня знаний**

**Тема: Лекарственная болезнь.**

***Инструкция: Выберите один верный ответ***

1.Первичные элементы при крапивнице

1. [оставляют шелушение](http://www.zodorov.ru/virusnie-zabolevaniya.html)
2. оставляют шелушение и пигментацию
3. оставляют стойкую пигментацию
4. проходят без следа
5. оставляют рубцы

2. Чаще всего анафилактический шок вызывает

1. физиологический раствор
2. глюкоза
3. хлористый кальций
4. пенициллин
5. реополиглюкин

3. Для диагностики аллергического контактного дерматита используют

1. prick-тест
2. [скарификационный тест](http://www.zodorov.ru/grajdanstvo-test-po-leksike-i-grammatike-originalenij-test-vkl-v2.html)
3. [внутрикожный тест](http://www.zodorov.ru/grajdanstvo-test-po-leksike-i-grammatike-originalenij-test-vkl-v2.html)
4. аппликационный тест
5. все перечисленные тесты

4.Пищевая аллергия чаще встречается:

1. в [пожилом возрасте](http://www.zodorov.ru/immunodiagnostika-i-immunoterapiya-raka-molochnoj-jelezi.html)
2. в [юношеском возрасте](http://www.zodorov.ru/melanoma-koji-v2.html)
3. в [зрелом возрасте](http://www.zodorov.ru/i-v-bolee-zrelom-vozraste-v-silu-ryada-negativnih-faktorov-ili.html)
4. в [первые месяцы и годы жизни](http://www.zodorov.ru/podgotovila-frolova-olega-vladimirovna.html)
5. во всех возрастных периодах

5. Острая аллергическая крапивница и отек Квинке как симптом лекарственной аллергии:

* 1. встречаются редко
  2. не встречаются совсем
  3. встречаются только в [сочетании с поражением почек](http://www.zodorov.ru/pielonefrit-opredelenie-etiologiya-patogenez-klassifikaciya-kl.html)
  4. встречаются наиболее часто
  5. встречаются только в [сочетании с поражением сердца](http://www.zodorov.ru/po-mkb-10-i10-essencialenaya-pervichnaya-gipertenziya.html)

6. Астмогенными неинфекционными ингаляционными аллергенами не являются

* 1. пыльца растений
  2. споры непатогенных грибов
  3. частицы эпидермиса животных и человека
  4. бактерии
  5. частицы тел насекомых

|  |
| --- |
| 7.Аллергический ангионевротический отек Квинке локализуется: |

1. в эпидермисе
2. в дерме
3. в жировом слое
4. в слизистых оболочках
5. во всех перечисленных

8. Синдром Стивенса-Джонсона [характеризуется:](http://www.zodorov.ru/1-kontaktnij-dermatit-harakterizuetsya.html)

* 1. только поражением кожи
  2. изолированным поражением слизистой оболочки полости рта
  3. изолированным поражением слизистых оболочек глаз
  4. поражением кожи, [слизистых оболочек глаз](http://www.zodorov.ru/disciplina-vnutrennie-nezaraznie-bolezni.html), полости рта, носа, половых органов
  5. изолированным поражением слизистой носа

9. Синдром Лайелла характеризуется:

* 1. [подострым началом](http://www.zodorov.ru/instrukciya-po-primeneniyu-ispolnenie-vr-1000-proizvoditele-no.html)
  2. хроническим течением
  3. рецидивирующим течением
  4. острым, бурным началом
  5. возможны различные варианты течения

10. Больных атопическим дерматитом можно вакцинировать:

* 1. по жизненным показаниям
  2. при наличии ограниченных кожных поражений
  3. ни в [каких случаях](http://www.zodorov.ru/ftiziopulemonologiya-vopros-1-iz-kakih-kletok-formiruyutsya-kl.html)
  4. в [фазу ремиссии](http://www.zodorov.ru/perechene-zabolevanij-podlejashih-lecheniyu-v-otdelenii-medici.html)
  5. когда угодно

1. **Ситуационная задача №1.**

Больной, 16 лет, по поводу ранения стопы ржавым гвоздем введена противостолбнячная сыворотка по Безредке. На десятый день после введения препарата у больной появились крупные бляшки крапивницы, приподнимающиеся над поверхностью отечной кожи. Сыпь покрыла кожу лица, спины, живота и бедер. Веки, щеки и губы распухли. Больная жаловалась на зуд кожи и боли в суставах. Температура тела колебалась от 37,70С до 38,30С.

1. Какой типовой процесс лежал в основе осложнения лек. терапии?

2. Как объяснить отек кожи и появление крапивницы у больной?

**Ситуационная задача №2**

Больному 35 лет в стоматологическом кабинете удалили зуб. После местной анестезии новокаином больному стало плохо. У него закружилась голова, побледнели кожные покровы. Через несколько минут больной потерял сознание. При измерении артериального давления оно оказалось 85/50.

1. Какой аллергичекий процесс развился у больного?
2. Какого типа данный процесс?
3. Чем объясняется резкое падение давления?

**Ситуационная задача №3**

Больная П., 53 года, поступила в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 40 °С, кашель с отхождением слизистой мокроты, кожные высыпания на руках, ногах и животе, кожный зуд, слабость, чувство жара.

Заболела остро 10 дней назад, когда появился кашель со слизистой мокротой, температура тела поднялась до 38 °С. В течение 3 дней лечилась домашними средствами, без эффекта. На 4-й день заболевания обратилась в поликлинику, где больной поставили диагноз острого бронхита и назначили антибиотикотерапию (сумамед\* - 500 мг в сутки в течение 3 дней) и отхаркивающие средства. На фоне проводимого лечения самочувствие больной улучшилось: на 2-е сутки лечения снизилась температура, уменьшился кашель. Однако на 8-й день заболевания опять повысилась температура до 38-39 °С, появились высыпания сначала на коже ног, а потом - на руках и коже живота. На 10-е сутки заболевания больная госпитализирована в стационар.

Вредных привычек не имеет.

Перенесенные и хронические заболевания: ОРЗ, аппендэктомия 15 лет назад.

При осмотре - состояние средней тяжести. На коже голеней, бедер, предплечий и передней поверхности живота - множественные красные пятна до 4 см в диаметре и единичные пузыри с геморрагическим содержимым, вскрывающиеся. При осмотре слизистой рта обнаружены мелкие эрозии на слизистой щек и десен. ЧД - 18 в минуту. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушивается небольшое количество сухих хрипов. Границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, правильные. ЧСС - 96 в минуту, АД - 120/75 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

|  |
| --- |
|  |

Клинический анализ крови:

Hb - 130 г/л, лейкоциты - 18,2х109/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, СОЭ - 26 мм/ч.

1. Сформулируйте диагноз.

2. Назначьте соответствующее лечение.

3. Возможно ли было избежать данного осложнения лекарственной терапии? Каким образом?

4. Какие рекомендации следует дать больной при выписке?

Краткое содержание темы:

Лекарственной болезнью в широком смысле считают любые клинические проявления нежелательного действия ЛС, особенно требующие применения специальных методов лечения. В настоящее время большая часть населения развитых стран по разным причинам постоянно или периодически принимает разнообразные ЛС. Современная фармакотерапия имеет ряд особенностей.

• Разработаны высокоселективные, пролонгированные ЛС.

• Существует необходимость длительного, часто пожизненного приема ЛС (гипотензивных, гиполипидемических препаратов, антиагрегантов, иммунодепрессантов).

• Часто назначают большое число препаратов одновременно (полипрагмазия ).

• Возможен неконтролируемый прием ЛС, отпускаемых без рецепта (анальгетиков, седативных и снотворных препаратов).

Глава 76. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Распространенность различных нежелательных эффектов у пациентов, применяющих ЛС, достигает 50%. Риск развития нежелательных эффектов существенно выше у определенных групп риска (табл. 76-1). Помимо возраста, на вероятность появления нежелательных эффектов влияет недостаточность органов, участвующих в метаболизме и экскреции ЛС (прежде всего, почечной и печеночной). Имеют значение доза и длительность приема ЛС, тем более что некоторые из них способны накапливаться в организме.

**Таблица 76-1.**Группы риска развития нежелательных эффектов

**Группа риска**

**Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных эффектов**

Дети (особенно младшего возраста)

Наибольшая в популяции частота нежелательных эффектов.

Затруднение подбора стандартных доз. Активность метаболизма и экскреции, как правило, снижена

Пожилые лица

Прием большого количества ЛС, нередко неконтролируемый.

Функции почек и печени нередко бывают нарушены

Хроническая почечная недостаточность

Концентрация препарата в крови может быть выше терапевтической, что связано со снижением его экскреции.

ЛС может вызывать дальнейшее ухудшение функций почек

Хроническая печеночная недостаточность

Снижение скорости метаболизма многих ЛС, обусловливающее пролонгирование их действия. Возможность усугубления печеночно-клеточной недостаточности под действием ЛС

Больные отделений интенсивной терапии (особенно с нарушениями сознания)

Полиорганная недостаточность.

Трудность контроля переносимости препаратов

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Группа риска**

**Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных эффектов**

Больные с нарушениями психики

Трудность контроля переносимости лекарственных препаратов.

Риск приема избыточных доз (в том числе с суицидальной целью)

Больные с непереносимостью ЛС и/или клинически значимыми нежелательными эффектами в анамнезе

Риск непереносимости нескольких групп препаратов одинакового механизма действия и/или одного и того же класса (например, пенициллинов и цефалоспоринов)

Злоупотребление алкоголем, наркотиками

Трудность контроля приема лекарственных препаратов.

Потенцирование токсического действия многих ЛС

**Примечание.**ЛС - лекарственное средство.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  | |

По механизмам развития нежелательные эффекты можно разделить на следующие виды.

• Нежелательные эффекты ЛС, которые могут быть связаны с основным эффектом препарата. Примером служит развитие артериальной гипотензии при приеме гипотензивных препаратов (особенно короткодействующих), выраженной брадикардии и нарушений внутрисердечной проводимости, обусловленных р-адреноблокаторами и недигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов. Подобные нежелательные эффекты зависят от дозы ЛС, и их, как правило, описывают в доклиническую фазу испытаний ЛС и/или при исследовании на здоровых добровольцах.

• Отдельно стоит рассматривать нежелательные эффекты, обусловленные индивидуальной непереносимостью ЛС. Клинические проявления их неспецифичны и нередко могут напоминать системные заболевания.

Оценить риск их развития крайне трудно. Повышенная чувствительность к препарату - идиосинкразия - нередко бывает генетически детерминированной. Чаще в ее основе лежит врожденная недостаточность ферментов метаболизма ЛС. Приобретенная идиосинкразия - следствие перенесенных и/или хронических заболеваний.

Особое место среди нежелательных эффектов ЛС занимают аллергические реакции. Развитие их не зависит от дозы препарата. Серьезную

угрозу для жизни больных представляют такие острые аллергические реакции, как:

• генерализованный бронхоспазм;

• массивный гемолиз;

• анафилактический шок.

Одними из самых частых вариантов аллергии служат разнообразные кожные реакции в виде папулезной сыпи, крапивницы, угреподобных высыпаний.

Большое значение в установлении нежелательных эффектов лекарственных препаратов принадлежит клиническим исследованиям, проводимым в соответствии с правилами *GCP (Good Clinical Practice*- качественная клиническая практика). Нежелательные эффекты ЛС могут быть наиболее достоверно выявлены при сопоставлении действий препарата и плацебо. Однако во многих областях клинической медицины применение истинного плацебо (то есть лекарственной формы, по виду и органолептическим свойствам идентичной препарату, но не содержащей действующего вещества) бывает неприемлемым. В подобных случаях для сравнения с исследуемым ЛС используют препарат с заранее установленными эффективностью, безопасностью и профилем нежелательных эффектов. Оценку нежелательных эффектов осуществляют на основании степени тяжести их течения (табл. 76-2).

**Таблица 76-2.**Классификация нежелательных эффектов по степени тяжести

**Тяжесть**

**Характеристика**

Легкая

Нет необходимости в отмене лекарственного средства и/или специальном лечении.

Нежелательный эффект корригируется уменьшением дозы лекарственного средства

Средней тяжести

Требуют отмены препарата и специального лечения

Тяжелая

Угрожают жизни, требуют немедленной отмены препарата и специального лечения

Смертельная

Непосредственно приводят к смерти на фоне приема лекарственного средства

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Проспективные исследования позволяют выявить особую группу нежелательных эффектов, возникающих при длительном применении препарата, в том числе обусловленных кумуляцией самого препарата или его токсических метаболитов. Кроме того, при длительном наблюдении за больными, принимающими ЛС, может быть установлено его отрицательное влияние на долгосрочный прогноз, в то время как при

краткосрочном применении препарат эффективен в купировании симптомов заболевания, особенно в фазу обострения.

Особый риск с точки зрения развития нежелательных эффектов представляют ЛС с так называемым узким терапевтическим диапазоном. К ним относят:

• антикоагулянты и некоторые дезагреганты;

• антиаритмические препараты;

• противосудорожные и антипсихотические препараты;

• сердечные гликозиды;

• метилксантины;

• препараты лития.

У этих ЛС невелик диапазон доз, оказывающих лечебный эффект, и даже его незначительное превышение может приводить к лекарственной интоксикации.

Глава 17. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

Под термином «лекарственная болезнь» понимают неспецифические синдромы, имеющие сходную клиническую картину с системными заболеваниями и развивающиеся при назначении ЛС, в формировании которых участвуют иммунопатологические реакции. Лекарственная болезнь может развиваться под действием любого препарата и несколько чаще бывает у женщин.

**ЭТИОЛОГИЯ**

К числу препаратов, наиболее часто вызывающих развитие лекарственной болезни, относят:

• различные антибактериальные препараты;

• НПВС;

• контрастные вещества, используемые при проведении лучевых методов исследования;

• витамины (особенно группы B).

Большинство ЛС, вызывающих лекарственную болезнь, больные принимают самостоятельно, без назначения врача. Четкой зависимости между проявлениями лекарственной болезни и дозой препарата не установлено, однако известно, что вероятность ее развития существенно увеличивается при одновременном (нередко необоснованном) применении нескольких препаратов.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Клиническая картина лекарственной болезни неспецифична и проявляется общими симптомами болезни и признаками поражения отдельных органов.

• Повышение температуры тела - одно из самых частых проявлений лекарственной болезни. Типичен субфебрилитет, сохраняющийся на протяжении всего периода приема ЛС, однако нередко наблюдают выраженные подъемы температуры тела (до 39-40 °С), сопровождаемые ознобом. Лихорадка чаще возникает через 1-2 нед после

начала терапии, хотя может появиться сразу же после 1-го приема препарата.

• Кожные симптомы лекарственной болезни разнообразны, многие из них аллергической природы. Один из самых характерных вариантов поражения кожи - узловатая эритема, которую наблюдают также при саркоидозе, туберкулезе и злокачественных опухолях.

• Многие пациенты с лекарственной болезнью предъявляют жалобы на боли в суставах (артралгии). Варианты суставного синдрома при лекарственной болезни разнообразны: от артралгий, не сопровождаемых деформациями, до типичных артритов, например подагрического при приеме больших доз диуретиков.

• Гематологические нарушения - одни из самых распространенных проявлений лекарственной болезни (табл. 77-1).

- Наиболее прогностически неблагоприятными считают агранулоцитоз и гипопластическую анемию. Гипопластическую анемию вызывают хлорамфеникол, многие цитостатики. Последняя группа ЛС, наряду с сульфаниламидами и антитиреоидными средствами, могут также вызывать агранулоцитоз.

- Тромбоцитопения может развиваться при лечении хинидином, препаратами золота, сульфаниламидами, тиазидными диуретиками, а также гепарином, особенно нефракционированным.

- Эозинофилия - одно из наиболее часто встречаемых проявлений лекарственной болезни. При значительном увеличении содержания эозинофилов в крови (>1,5х109/л) в различных органах (легких, сердце) формируются инфильтраты из этих клеток.

• Многие ЛС могут вызывать дисфункцию эндокринных желез. Большинство нарушений функций эндокринных желез, индуцированных лекарствами, обратимы и проходят при отмене или уменьшении дозы препарата.

- Развитию гиперпролактинемии могут способствовать фенотиазины, галоперидол, ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты, резерпин, метилдопа, метоклопрамид, кокаин, верапамил, флуоксетин.

- Препараты некоторых групп могут воздействовать на щитовидную железу. При этом чаще развивается гипотиреоз (протионамид, этионамид, препараты лития, сульфаниламиды, интерфероны, амиодарон).

- При приеме ГК нередко формируется медикаментозный синдром Иценко-Кушинга.

**Таблица 77-1.**Гематологические проявления лекарственной болезни

**Проявление**

**Лекарственные средства**

Аплазия костного мозга

Хлорамфеникол, соли золота, пеницилламин, фенилбутазон

Анемия

Аминосалициловая кислота, каптоприл, цефалоспорины, сульфаниламиды, хлорпромазин, цисплатин, инсулин, хинидин

Тромбоцитопения

Ацетазоламид, ацетилсалициловая кислота, карбамазепин, циметидин гепарин, дилтиазем, рифампицин

Гранулоцитопения

Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, фенилбутазон, цефалоспорины, фенитоин

Гиперплазия лимфоидной ткани

Фенитоин

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Клиническая картина лекарственной болезни может быть схожей с системным заболеванием, чаще с проявлениями узелкового периартериита и СКВ. Течение «системных масок» лекарственной болезни несколько отличается от соответствующих заболеваний, например, при лекарственной СКВ реже развивается поражение почек. Однако в целом течение системных заболеваний, индуцированных ЛС, может быть весьма неблагоприятным.

• Лекарственная СКВ может вызываться 5-аминосалициловой кислотой, хлорохином, гидралазином, изониазидом, фенилбутазоном, тетрациклинами, тиазидными диуретиками и некоторыми вакцинами. Список ЛС, способных индуцировать эти заболевания, постоянно пополняется представителями вновь появляющихся классов лекарственных препаратов, например стрептокиназой и некоторыми р-адреноблокаторами.

• Лекарственная болезнь может принимать форму любого системного васкулита. Ярким примером подобных поражений служит «эпидемия» узелкового периартериита, наблюдавшаяся в странах Европы и США в 1950-х гг. и связанная с распространением сульфаниламидов. Некоторые препараты (аллопуринол, изониазид, фенотиазины) могут вызвать некротизирующие васкулиты, ассоциированные с АТ к компонентам цитоплазмы нейтрофилов. К особым вариантам лекарственной болезни, дебютирующим с поражения кожи и представляющим серьезную угрозу для жизни пациента, относят синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла.

- Синдром Стивенса-Джонсона характеризуется появлением на коже, слизистых оболочках рта, верхних дыхательных путей и мочеиспускательного канала и конъюнктиве эритематозных пятен и пузырей с геморрагической жидкостью. У больных наблюдают выраженный интоксикационный синдром (лихорадку, артралгии), нередко развивается распространенный некроз мягких тканей.

- При синдроме Лайелла (токсическом эпидермальном некролизе) внезапно появляются распространенная эритема, а в дальнейшем развивается некроз поверхностных слоев кожи. Как и при синдроме Стивенса-Джонсона, отмечают выраженные признаки интоксикации. Этот вариант лекарственной болезни также может приводить к смерти. Клиническая картина лекарственной болезни нередко складывается из преимущественно моноорганных поражений.

В подобных случаях важно рано распознать и устранить причину заболевания, поскольку это нередко способствует обратному развитию нарушений.

**Лекарственные поражения легких**

**Формы лекарственного поражения легких**

• К числу наиболее распространенных неспецифических легочных лекарственных реакций относят генерализованную бронхиальную обструкцию, которая развивается, как правило, остро при первом контакте с ЛС и может приводить к смерти от дыхательной недостаточности. Бронхиальная обструкция как проявление индивидуальной гиперчувствительности к препарату нередко сочетается с отеком Квинке. Развитие лекарственной бронхиальной астмы связывают, прежде всего, с приемом ацетилсалициловой кислоты и других НПВС.

- «Аспириновая» астма была описана в первые 15 лет с момента получения ацетилсалициловой кислоты. Установлено, что ведущими медиаторами бронхиальной обструкции при «аспириновой» астме служат лейкотриены, образуемые из арахидоновой кислоты под действием липоксигеназы, которая активируется при блокаде циклооксигеназы ЛС. Для заболевания характерна зависимость приступов бронхиальной обструкции от приема соответствующих препаратов.

- Считают, что к «аспириновой» астме существует наследственная предрасположенность. При обследовании больных нередко вы-

являют так называемую аспириновую триаду, включающую следующие компоненты: ◊ полипоз верхних дыхательных путей; ◊ непереносимость аспирина♠; ◊ бронхиальную астму.

- Ведение больного «аспириновой» астмой предполагает, прежде всего, устранение контакта с ЛС, провоцирующими приступ. Для контроля бронхиальной обструкции рекомендуют использовать антагонисты лейкотриенов (зафирлукаст) и ингаляционные ГК.

• ЛС способны индуцировать интерстициальную болезнь легких.

- Выделяют острую и хроническую формы интерстициальной болезни легких, индуцированной ЛС.

◊ Острое лекарственное поражение интерстиция легких, проявляющееся преимущественно лихорадкой и малопродуктивным кашлем, может быть расценено как пневмония. Постепенно присоединяются признаки дыхательной недостаточности - одышка (чаще инспираторная), цианоз и тахикардия. В крови обнаруживают эозинофилию. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние инфильтраты, чаще локализованные в базальных и средних отделах легких. Результаты спирографии указывают преимущественно на рестриктивный тип поражения легких. При КТ в легочной ткани можно определить очаги активного альвеолита (симптом «матового стекла»).

◊ Для хронической формы лекарственного поражения легочного интерстиция характерны малопродуктивный кашель и медленно нарастающая одышка. Лихорадку и эозинофилию наблюдают значительно реже, чем при остром варианте. При длительном приеме препарата возможно развитие диффузного фиброза легочного интерстиция.

- Поражение интерстиция легких могут вызывать многие антибактериальные ЛС (цефалоспорины, сульфаниламиды, пенициллины, изониазид). Клиническая картина нитрофуранового поражения легких сходна с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Как правило, отмена препарата способствует ремиссии заболевания, однако в ряде случаев оно продолжает прогрессировать. Отсутствие клинического улучшения спустя 2 мес после отмены нитрофурана - показание к началу терапии ГК.

- Диффузный фиброз легочного интерстиция может развиваться у больных, длительно получающих амиодарон.

◊ Показано, что риск развития «амиодаронового легкого» выше у больных, получающих препарат в дозе более 400 мг/сут или страдающих любой хронической болезнью легких.

◊ Наиболее распространенным клиническим вариантом «амиодаронового легкого» считают постепенно нарастающий фиброз легочного интерстиция. В этом случае наблюдают нарастающую инспираторную одышку, малопродуктивный кашель, лихорадку и потерю массы тела. У 10-20% больных возникают плевральные боли. Рентгенологическая картина не отличается от других вариантов лекарственного поражения легочного интерстиция.

◊ В ряде случаев в клинической картине «амиодаронового легкого» преобладает лихорадка, а при рентгенологическом исследовании в легких выявляют локализованные инфильтраты. Эту форму «амиодаронового легкого» чаще наблюдают после хирургических вмешательств, проводимых под общей анестезией, и ангиографических процедур.

◊ Основным методом лечения всех форм «амиодаронового легкого» служит своевременная отмена препарата. В тех случаях, когда замена амиодарона другим антиаритмическим препаратом невозможна, назначают ГК.

- Поражение легочного интерстиция может развиться при терапии цитостатиками (метотрексатом, циклофосфамидом, мелфаланом, хлорамбуцилом, блеомицином). У больных, получающих блеомицин, частота данного нежелательного эффекта достигает 10%. Прогноз блеомицинового поражения легких неблагоприятен: смертность достигает 50%. Факторами, ухудшающими прогноз, служат пожилой возраст, лучевая терапия, лечение кислородом, сочетание с другими цитостатиками и суммарная доза блеомицина, превышающая 450 мг. Для блеомицинового поражения легких характерны продолжение прогрессирования после отмены ЛС и низкая эффективность терапии ГК.

- Многие группы препаратов также могут вызвать интерстициальную болезнь легких:

◊ противовоспалительные препараты (препараты золота,

НПВС, фенилбутазон); ◊ противосудорожные и антипсихотические препараты (фени-

тоин, карбамазепин, хлорпромазин);

◊ антиаритмические препараты [р-адреноблокаторы (пропра-

нолол, пиндолол), прокаинамид]; ◊ гипотензивные препараты (гидралазин, гидрохлоротиазид).

• Некоторые ЛС могут вызвать острый респираторный дистресссиндром. Его особенно часто наблюдают у лиц, употребляющих наркотики в ингаляционных формах (героин, кокаин).

• Своеобразный вариант лекарственного поражения легких был описан в 1960-х гг., когда большое распространение получили ЛС, снижающие аппетит, используемые для коррекции массы тела. При приеме некоторых представителей этой группы препаратов наблюдали развитие поражения сосудистого русла и интерстиция легких, неотличимое от первичной легочной гипертензии. Заболевание продолжало прогрессировать и после отмены препаратов. В связи с этим назначение большинства представителей данной группы ЛС было запрещено.

**Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы**

Многие ЛС, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, при назначении в неадекватных дозах могут вызвать развитие разнообразных нежелательных эффектов, являющихся, как правило, чрезмерно выраженным проявлением их терапевтического действия. Антигипертензивные препараты в чрезмерных дозах вызывают артериальную гипотензию, а большинство антиаритмических средств могут оказывать проаритмогенное действие. Однако нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы свойственны и ЛС, не используемым в кардиологической практике (табл. 77-2).

**Таблица 77-2.**Лекарственные препараты, вызывающие поражения сердечнососудистой системы

**Варианты**

**Лекарственные средства**

Провокация приступов стенокардии

Эрготамин, левотироксин натрия (большие дозы), окситоцин, десмопрессин

Аритмии

Доксорубицин, атропин, ингибиторы холинэстеразы, даунорубицин, эритромицин, препараты лития, фенотиазины, метилксантины, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, синтетические аналоги гормонов щитовидной железы

Поражения миокарда (кардиомиопатии)

Даунорубицин, доксорубицин, фенотиазины, сульфаниламиды, симпатомиметики

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Варианты**

**Лекарственные средства**

Сердечная недостаточность или отеки

Эстрогены, индометацин, фенилбутазон

Артериальная гипотензия

Леводопа, морфин, фенотиазины, протамина сульфат

Артериальная гипертензия

Циклоспорин, глюкокортикоиды, ингибиторы моноаминооксидазы с симпатомиметической активностью, нестероидные противовоспалительные препараты, симпатомиметики, оральные контрацептивы, трициклические антидепрессанты с симпатомиметической активностью

Перикардит

Эметин

Тромбоэмболии

Оральные контрацептивы

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Помимо вышеуказанных нарушений, ЛС могут вызвать следующие нежелательные эффекты.

• Одним из самых распространенных нежелательных эффектов ЛС, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, считают синдром удлиненного интервала *Q-T,*диагностируемый при увеличении интервала *Q-T*более 440 мс.

- Его клиническими признаками могут быть развитие обмороков при стрессе и/или физической нагрузке и склонность к брадикардии.

- Выделяют семейные формы синдрома удлиненного интервала *Q-T,*для которых, помимо собственно специфических изменений на ЭКГ, характерно наличие аритмий, внезапной смерти, обмороков (синдрома Романо-Уорда) и глухоты (синдрома Джервелла и Ланге-Нильсена) в семейном анамнезе. Идентифицировано несколько генетических маркеров синдрома удлиненного интервала *Q-T,*большинство из них кодируют отдельные формы калиевых и натриевых каналов.

- Удлинение интервала *Q-T*нередко вызывают различные лекарственные препараты:

◊ антиаритмические препараты классов:

♦ Ia - хинидин, прокаинамид, дизопирамид;

♦ III - соталол, амиодарон, ибутилид;

♦ IV - верапамил;

◊ психотропные препараты (фенотиазины, галоперидол, трициклические антидепрессанты, хлоралгидрат);

◊ антибактериальные, противопаразитарные и противогрибковые препараты (эритромицин, ко-тримоксазол, кетоконазол); ◊ антигистаминные препараты; ◊ другие препараты (фуросемид, пробукол, ГК).

- Значение синдрома удлиненного *Q-T*определяется риском осложнений - разнообразных аритмий, в том числе желудочковых. Возможно развитие желудочковой тахикардии типа «пируэта» и внезапной смерти. Следует учитывать, что только антиаритмические препараты Ia и III класса могут непосредственно вызывать удлинение интервала *Q-T,*что связано с особенностями их механизмов действия. Развитие синдрома удлиненного интервала *Q-T*при применении других ЛС рассматривают как идиосинкразию. При появлении удлиненного интервала *Q-T,*как правило, требуется временная отмена или уменьшение дозы ЛС.

• При назначении представителей многих классов ЛС описано развитие миокардита, однако верификация диагноза и оценка риска этого лекарственного поражения сердца весьма затруднительны. Более специфичным поражением сердечно-сосудистой системы считают кардиомиопатию, индуцированную некоторыми цитостатиками (доксорубицином, циклофосфамидом). Среди механизмов кардиотоксического действия этих препаратов выделяют стимуляцию образования свободных радикалов и высвобождения катехоламинов и гистамина, оказывающих фиброгенное действие на эндокард и миокард, а также торможение синтеза нуклеиновых кислот кардиомиоцитами.

• Результаты некоторых эпидемиологических исследований свидетельствуют, что у больных, получающих некоторые препараты (циклоспорин, антиретровирусные препараты), наблюдают ускорение прогрессирования атеросклероза. Однако в целом роль воздействия ЛС в развитии атеросклероза остается не доказанной и по-прежнему требует подтверждения в исследованиях.

**Лекарственные поражения желудочно-кишечного тракта**

Самые частые проявления лекарственного поражения ЖКТ - тошнота, рвота и диарея.

• Тошнота и рвота - ведущие факторы, ухудшающие переносимость многих цитостатических ЛС.

• Диарея может возникать при назначении различных ЛС:

- любых слабительных ЛС в больших дозах;

- диуретиков (фуросемида, гидрохлоротиазида);

- метилксантинов;

- холинергических препаратов;

- ингибиторов холинэстеразы;

- хинидина;

- колхицина;

- ингибиторов АПФ;

- блокаторов Н2-рецепторов (ранитидина);

- антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина);

- простагландинов (мизопростола).

Одна из самых распространенных причин лекарственной диареи в популяции - антибактериальные ЛС. Среди кишечных осложнений антибактериальной терапии большое значение имеет псевдомембранозный энтероколит. Псевдомембранозный колит вызывается *Clostridium difficile*- бактерией, размножающейся в толстой кишке при приеме антибактериальных препаратов (цефалоспоринов, ампициллина, эритромицина, аминогликозидов) в больших дозах, особенно при их комбинациях. *Clostridium difficile*размножается на фоне гибели естественных микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, под действием антибиотиков широкого спектра действия.

• Патогенез псевдомембранозного энтероколита обусловлен продукцией возбудителем двух энтеротоксинов (A и B). Эти токсины оказывают прямое повреждающее действие на энтероциты, индуцируют развитие воспалительного ответа в кишечной стенке и гиперсекрецию в толстой кишке.

• Клиническая картина псевдомембранозного энтероколита складывается из диареи (появляющейся не ранее чем на 6 нед антибактериальной терапии), лихорадки и лейкоцитоза. В дальнейшем присоединяются признаки синдрома мальабсорбции (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, отеки). У больных с тяжелой диареей нередко наблюдают выраженную дегидратацию. При колоноскопии выявляют выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, на которой расположены характерные белесоватые бляшки. Однако, поскольку последние могут отсутствовать, для подтверждения диагноза необходимо бактериологическое исследование, а также определение токсинов A и B в испражнениях. Наиболее надежный метод обнаружения токсина В в каловых массах - выявление его цитопатического действия

на культуре клеток, однако доступность такого исследования невелика. В качестве скрининговых применяют ИФА и латекс-тест на токсины *Clostridium difficile,*содержащиеся в кале.

• Для лечения псевдомембранозного энтероколита используют ванкомицин и метронидазол. Предпочтение следует отдавать пероральным формам. Показаны высокие дозы ЛС и большая продолжительность терапии, поскольку заболевание нередко рецидивирует.

• Профилактика псевдомембранозного энтероколита заключается в применении рациональных схем антибактериальной терапии с уменьшением количества ЛС и длительности их приема, а также соблюдении правил асептики и антисептики в стационарах.

НПВС - одна из самых значимых в популяции причин язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Ведущим фактором, способствующим развитию НПВСассоциированных эрозий и язв слизистой оболочки, считают блокаду синтеза простагландинов (в частности, простагландина E2) под действием этих препаратов. Вероятность появления НПВП-ассоциированных язв и эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки максимальна в первые 3 мес терапии. У большинства пациентов наблюдают субклиническое течение поражения, однако при наличии нижеперечисленных факторов возможны появление характерных симптомов и формирование осложнений (желудочно-кишечных кровотечений, перфораций). Этими факторами являются следующие:

• Пожилой возраст.

• Прием НПВС в больших дозах и/или их длительное использование.

• Одновременная терапия ГК, антикоагулянтами.

• Злоупотребление алкоголем.

• Инфекция *Helicobacter pylori.*

• Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

Многие ЛС могут вызвать панкреатит (табл. 77-3), особенно при других предрасполагающих факторах (злоупотреблении алкоголем, желчнокаменной болезни, выраженной гипертриглицеридемии). Лекарственный панкреатит, как правило, развивается в течение 1-го месяца приема препарата. Лекарственному панкреатиту, как правило, несвойственно тяжелое течение.

**Таблица 77-3.**Лекарственные препараты, вызывающие панкреатит

**Доказанные**

**Возможные**

Азатиоприн

Диуретики (хлорталидон, этакриновая

Эстрогены

кислота)

Метронидазол

Месалазин

Диуретики (тиазидные, фуросемид)

Парацетамол

Сульфаниламиды

Циметидин

Метилдопа

Нитрофураны

Тетрациклины

Ингибиторы ангиотензинпревращающего

Вальпроевая кислота

фермента

Наркотики (кокаин, амфетамин)

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Представители многих классов ЛС могут вызывать разнообразные варианты поражения печени (табл. 77-4). Острое лекарственное поражение печени с некрозом обширных зон гепатоцитов нередко сопровождается выраженной печеночно-клеточной недостаточностью и приводит к смерти. Холестатический вариант лекарственного гепатита редко сопровождается выраженными клиническими проявлениями. Некоторые ЛС могут оказывать канцерогенное действие на ткань печени, особенно при наличии других предрасполагающих факторов, таких как злоупотребление алкоголем, инфекции вирусами гепатитов B и C. В связи с этим назначение значительного количества ЛС требует контроля активности печеночных трансаминаз, маркеров холестаза и показателей синтетической функции печени.

**Таблица 77-4.**Варианты лекарственного поражения печени и их причины

**Вариант поражения**

**Причины**

Некроз гепатоцитов с развитием печеночно-клеточной недостаточности

Симвастатин, парацетамол

Хронический гепатит:

- с преобладанием синдрома холестаза;

- с преобладанием синдрома цитолиза;

- аутоиммунный гепатит; стеатогепатит

Амоксициллин + клавулановая кислота,

пироксикам, галоперидол

НПВС, галотан, фенитоин, изониазид,

оксациллин

Метилдопа, диклофенак Амиодарон, глюкокортикоиды, тетрациклин, вальпроевая кислота

Гранулематоз печени

Фенилбутазон, аллопуринол

Фиброз

Метотрексат, витамин A (при передозировке)

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Вариант поражения**

**Причины**

Опухоли

Эстрогены, хлорвинил

Поражения печеночных сосудов:

- тромбоз печеночных вен;

- веноокклюзионная болезнь;

- артериит

Эстрогены

Азатиоприн

Аллопуринол

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Лекарственные поражения почек**

Частота различных форм поражения почек, индуцированных ЛС, в популяции весьма велика. Считают, что любой лекарственный препарат обладает потенциальной нефротоксичностью. Выделяют острые и хронические лекарственные поражения почек.

• К острым относят следующие нарушения.

- Один из наиболее распространенных вариантов - острый канальцевый некроз. Среди причин острого канальцевого некроза на первом месте стоят антибактериальные препараты, особенно аминогликозиды (гентамицин и канамицин), а также ампициллин, некоторые цефалоспорины и амфотерицин В. Полусинтетические пенициллины, рифампицин и сульфаниламиды также могут вызвать острый интерстициальный нефрит. Характерным побочным эффектом сульфаниламидов со стороны почек также считают острую обструкцию канальцев. НПВС могут вызвать ОПН не только за счет острого интерстициального нефрита, но и из-за нарушения перфузии почек в результате блокады синтеза почечных вазодилататорных простагландинов.

- К числу самых частых причин острого ухудшения функций почек относят рентгеноконтрастные вещества. Развитие ОПН при их введении может быть связано как с нарушениями внутрипочечной гемодинамики, так и с прямым токсическим воздействием контрастных агентов на эпителий почечных канальцев. Профилактика острой канальцевой нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными препаратами, заключается в использовании неионизирующихся контрастов (йогексола, йопромида), достаточной гидратации перед исследованием и предварительном назначении недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамила, дилтиазема).

- Преходящее повышение концентрации калия и креатинина в крови часто наблюдают при назначении ингибиторов АПФ и

блокаторов рецепторов ангиотензина II у пожилых лиц с распространенным атеросклерозом. Их причиной служит двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий (ишемическая болезнь почек), при котором эти препараты вызывают дальнейшее ухудшение почечного кровотока. Факторами риска ухудшения функций почек при приеме препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, считают одновременный прием диуретиков или НПВС, гиповолемию любого происхождения, а также пожилой возраст и наличие атеросклеротического поражения артерий различных локализаций. Подобным больным перед назначением ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II целесообразно проведение УЗИ почечных артерий в допплеровском режиме.

- Некоторые ЛС могут вызвать нефропатии с преимущественным поражением клубочка. Описаны случаи быстропрогрессирующего гломерулонефрита при длительном лечении гидралазином. Иммунокомплексный гломерулонефрит может быть индуцирован пеницилламином, препаратами золота, лития.

• Среди хронических вариантов поражения почек наибольшее значение имеет анальгетическая нефропатия. Большинство НПВС продают без рецепта, поэтому их прием нередко приобретает бесконтрольный характер.

- В развитии анальгетической нефропатии имеют значение длительность употребления и количество принятых НПВС. Описаны больные, употребившие в течение 20-30 лет до 30 кг НПВС. Вероятность анальгетической нефропатии выше при приеме комбинированных препаратов, включающих несколько НПВС.

- К факторам риска анальгетической нефропатии относят мигрень, пожилой возраст, хронические суставные боли, бессонницу, боли в спине, одиночество и чувство постоянного недомогания. Больные с названными состояниями нередко принимают НПВС с профилактической целью (предупреждение болей).

- Патогенез анальгетической нефропатии складывается из развития тубулоинтерстициального нефрита, дополняемого повреждением почечных сосочков с их последующей кальцификацией. Ведущее значение в развитии анальгетической нефропатии имеет уменьшение интенсивности синтеза почечных простагландинов, сопровождаемое ухудшением почечной гемодинамики с развитием ишемии преимущественно тубулоинтерстициальных структур.

- Анальгетическую нефропатию нередко выявляют уже на стадии ХПН. Клиническая картина этого заболевания неспецифична и складывается из полиурии, умеренного мочевого синдрома (эритроцитурии, абактериальной лейкоцитурии). К числу ранних проявлений относят снижение относительной плотности мочи, диагностируемое при пробе Зимницкого. При КТ обнаруживают кальцинацию сосочков. Существует 2 группы диагностических критериев анальгетической нефропатии. ◊ Большие критерии:

♦ ежедневный прием анальгетиков в течение года и более;

♦ уменьшение размеров почек, неровность их контуров и кальцинаты в них при УЗИ;

♦ уменьшение объема почек, неровность их контуров и кальцинаты в мозговом веществе при КТ.

◊ Малые критерии:

♦ любой хронический болевой синдром;

♦ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе;

♦ особенности личности (депрессия, склонность к ипохондрии);

♦ клинические признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита;

♦ абактериальная лейкоцитурия.

В распознавании анальгетической нефропатии ведущее значение имеют данные анамнеза. Предупреждение неконтролируемого потребления НПВС, в том числе связанного с их рекламой в средствах массовой информации, служит основой профилактики этого заболевания. В целом при назначении ЛС следует учитывать принадлежность пациента к той или иной группе риска развития нежелательных эффектов со стороны почек.

• Пожилой возраст.

• Обменные заболевания (сахарный диабет, нарушения обмена мочевой кислоты).

• Распространенный атеросклероз.

• Хроническую сердечную недостаточность.

• Злоупотребление алкоголем, наркотиками.

• Любое хроническое заболевание почек (в том числе реципиентов почечного трансплантата).

• Большое количество принимаемых ЛС (полипрагмазию).

У этих больных предпочтение следует отдавать препаратам, относительно не влияющим на почки, определять показатели функций почек в динамике и по возможности избегать одновременного назначения нескольких ЛС.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Основной принцип лечения лекарственной болезни - отмена препарата, ее вызвавшего. В ряде случаев возможна замена альтернативным ЛС со сходным механизмом действия, но из другой группы. Если полная отмена препарата невозможна, целесообразно значительно уменьшить

дозу.

Выраженные клинические проявления лекарственной болезни, особенно протекающей под маской системного заболевания, могут рассматриваться как показание к назначению ГК, особенно если симптомы сохраняются и после отмены препарата. В настоящее время к некоторым ЛС созданы специфические нейтрализующие АТ (например, бычьи АТ к дигоксину). Их используют, главным образом, для лечения острых интоксикаций.

Профилактика лекарственной болезни заключается в рациональном назначении ЛС с соответствующей коррекцией дозы у пациентов групп риска (пожилых, больных бронхиальной астмой, ХПН). Сведения о ранее принимаемых ЛС требуют детального уточнения. Наиболее надежным источником информации служит медицинская документация (выписные эпикризы, амбулаторные карты). Кроме того, в предупреждении лекарственной болезни сохраняет свое значение борьба с самостоятельным неконтролируемым применением ЛС.