

ЛЕКАРСТВЕНН АЯ ПАТОЛОГИЯ

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

- Понятие ятрогенная патология (буквально "вызванная врачом"), используемое в современной медицине, является наиболее широким и включает в себя все случаи, когда ухудшение течения болезни или возникновение нового заболевания произошло под действием лечебных мероприятий.
- - **ятрогении 1 группы** - связанные с действиями врача, когда он сознательно идет на риск ятрогении во имя спасения жизни пациента.
- - **ятрогении 2 группы** - истинные ятрогении, когда патология развивается вследствие недостаточного качества оказания медицинской помощи.

- В огромном большинстве случаев поражения, наступающие в связи с лечением лекарственными средствами, являются результатом не столько свойств самих лекарств, сколько взаимодействий, наступающих между лекарством и организмом, реактивность которого была изменена.
- В возникновении лекарственной патологии могут играть роль экзо- и эндогенные факторы, а также сам характер фармакотерапии.

Эзогенные факторы, как причина нежелательных эффектов лекарств.

1. Лекарство и питание.

- наличие пищевой аллергии,
- патогенетическая роль продуктов, содержащих биологически активные вещества,
- патогенетическая роль приправ, пищевых добавок и консервантов,
- патогенетическая роль загрязнения продуктов питания посторонними токсическими соединениями, радионуклидами, микроорганизмами,
- взаимодействие между различными продуктами в рационе как источник биологически активных веществ,
- голодание.

2. Окружающая среда и лекарство.

Лекарство может менять свой эффект действия на организм при изменении практически любого фактора внешней среды.

- уровень инсоляции и внешней радиации,
- температура и влажность окружающей среды,
- общая химическая загрязненность атмосферы

3. Социальный фактор.

- В условиях урбанизации развивается хроническое стрессирование человека, которое существенно меняет процесс взаимодействия организма со многими лекарствами.
- Напротив, при наличии контакта с врачом, нередко удается усилить прямое действие лекарств за счет силы убеждения. Эффект «плацебо» обычно регистрируется не менее чем у 30% больных.

Эндогенные факторы.

- пол,
- возраст,
- индивидуальные наследственные особенности,
- перенесенные ранее заболевания,
- основное и сопутствующие заболевания,
- состояние беременности и лактации

Факторы, определяемые особенностями фармакотерапии.

- **Доза.** В организме могут создаваться условия, когда высокие разрешенные дозы препарата перейдут в токсические. Наиболее важным показателем является масса больного, а для ряда лекарственных веществ - масса отдельных органов или тканей.
- **Способ введения препарата** оказывает существенное значение при возникновении нежелательных последствий. Существуют многие механизмы, которые могут извратить действие лекарств при использовании соответствующих путей их введения.
- **Биотрансформация.** Дефицит или усиление активности ферментов, появление аномальной ферментативной активности или новых субстратов для реакций биотрансформации может привести к появлению вторичных метаболитов с токсическим или аллергизирующим действием на организм.

Другие факторы, способствующие проявлению нежелательных эффектов лекарственных препаратов:

- степень связывания с белками плазмы крови,
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами,
- возникновение лекарственной зависимости,
- нежелательное действие лекарств на собственную микрофлору и иммунитет организма,
- непосредственное взаимодействие лекарств с продуктами питания.

Наиболее важные феномены, наблюдающиеся при лечении лекарствами

- 1. Патоморфоз основного заболевания с изменением остроты течения процесса, соотношения клинических форм и чувствительности к лечебным воздействиям, развитие осложнения или суперинфекции (например, кандидоз при антибиотикотерапии).
- 2. Возникновение совершенно нового заболевания, в основе которого лежит воздействие лекарственного препарата на организм.

Классификация осложнений лекарственной терапии.

- 1. Абсолютная и относительная передозировка.
- 2. Непереносимость, повышенная чувствительность.
- 3. Прямые побочные явления, вызванные непосредственно фармакологическим воздействием.
- 4. Вторичные эффекты, например, нарушение кишечной флоры при лечении антибиотиками.
- 5. Идиосинкразия - врожденная гиперчувствительность.
- 6. Аллергические реакции - приобретенная гиперчувствительность.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

- Под лекарственной зависимостью понимают состояния, при которых в результате длительного неоднократного приема препарата человек оказывается вынужденным продолжать прием лекарства без каких бы то ни было медицинских показаний к тому.

В возникновении лекарственной зависимости важную роль играют три феномена:

- 1. Возникновение *психической зависимости*, когда лекарственный прием препарата вызывает ряд приятных ощущений, и связанное с этим непреодолимое желание снова принимать данное вещество.
- 2. *Физическая зависимость* состоит в том, что метаболическая перестройка в организме при приеме препарата в случае отказа от него или использования специфического антагониста вызывает тяжелые нарушения состояния человека (абстиненцию).
- 3. *Привыкание* (развитие толерантности) выражается в том, что при продолжении приема лекарственного препарата чувствительность организма к нему постепенно уменьшается, в связи с чем требуется увеличение дозы.

- **Кожа.** Могут повреждаться эпителиальные клетки, железистые образования, сосудистый и нервный аппараты.

Основные механизмы:

- биологическая несовместимость препарата при применении наружных средств,
- угнетение регенерации кожи под действием средств, влияющих на биологическое окисление, белковый и нуклеиновый обмен,
- развитие кожных проявлений аллергических реакций,
- непосредственное повреждение эпидермиса рядом тропных к коже препаратов.
- развитие суперинфекции, при применении веществ с антибактериальной или иммуносупрессорной активностью,
- активирование латентных генетических дефектов, изменяющих метаболизм и митотическую активность клеток,
- экскреция лекарств через сальные и потовые железы с развитием вторичного местного эффекта.

Наиболее распространенные клинические формы:

- Крапивница, отек Квинке - типичное кожное проявление аллергии.
- Эритемы, экземы, везикулезно-буллезные высыпания - характерны, как проявления токсического действия лекарственных препаратов.
- Инфекционные поражения являются проявлением иммунодефицита и присоединением суперинфекции.
- Лекарственные гранулемы и дерматиты при хроническом контакте кожи с лекарствами (нередко профессиональные у врачей и медсестер, фармацевтов - тальк, новокаин, сульфаниламиды и др.)



- **Поражения желудочно-кишечного тракта** при неблагоприятном действии лекарственных средств могут встречаться на любом его уровне, как правило ассоциируются с пероральным пути введения.
- Воспалительные процессы в пищеводе могут наблюдаться при лечении цитостатиками, а также как отражение кандидозной суперинфекции. Нарушения моторики встречаются при использовании массивных доз холинолитиков.

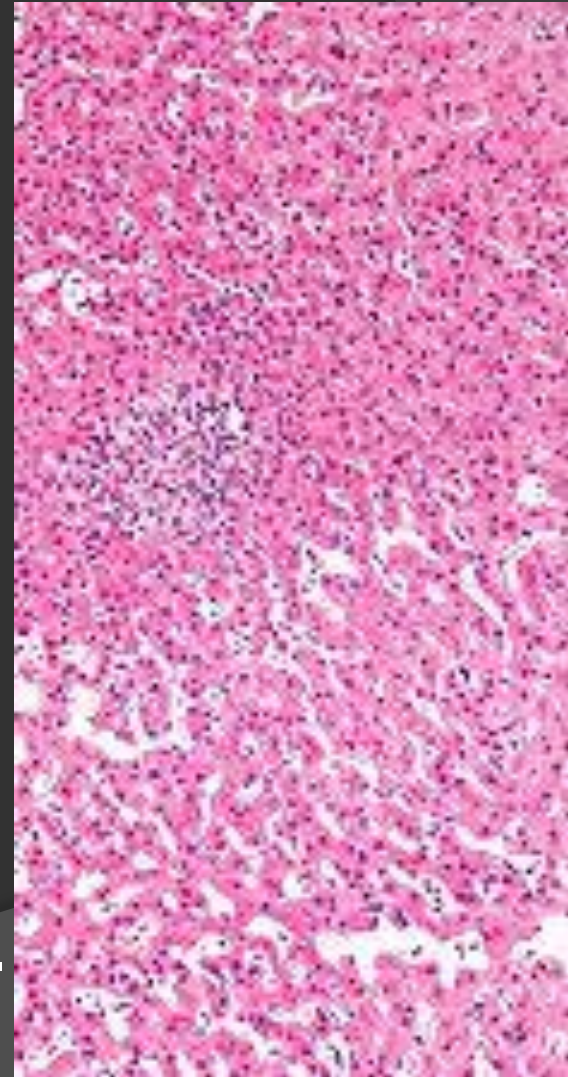
- Лекарственные поражения желудка :
- **1. Язвенные дефекты.** Наиболее изученным, классическим является механизм язвообразования при терапии кортикостероидами. Другими препаратами, способными вызвать образование язв или эрозий на слизистой желудка, являются салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства, препараты резерпинового ряда, сульфаниламиды, цитостатики.
- **2. Диспептические проявления.** Большое количество лекарственных препаратов, вызывая влияние на секрецию и моторику желудка, могут вызывать при пероральном приеме ощущения дискомфорта, тошноту, рвоту, иногда боли в желудке, ощущения распирания.
- **3. Дистрофические и атрофические изменения слизистой.** Длительный прием цитостатиков, ряда антибиотиков может приводить к атрофическому гастриту со снижением секции соляной кислоты и пепсина.

- Поражения кишечника в основном связаны с повышением слизиобразования, нарушениями всасывания (мальабсорбцией) или моторики при токсическом, аллергическом или вегетотропном воздействии лекарственных препаратов.
- В толстом кишечнике при токсическом действии препаратов и применении антибиотиков возникает нарушение естественной микрофлоры - дисбактериоз. При этом нормальная микрофлора постепенно замещается на условно-патогенную и патогенную с преобладанием факультативных анаэробов, бактероидов и грибов, в частности рода *Candida*.

- Повреждение печени способны вызывать более 1000 лекарственных препаратов, список этот непрерывно растет. Считается, что не менее 25% случаев острой печеночной недостаточности связаны с приемом лекарств.
- Практически на лекарственное воздействие печень отвечает небольшим набором стереотипных реакций.
- В настоящее время разделяют две группы поражений:
- 1. Облигатные поражения, вызываемые истинными гепатотоксинами (I группа). Они зависят от дозы и длительности лечения, прогнозируемы при назначении препарата.
- 2. Факультативные поражения (идиосинкразии, поражения II группы), вызываемые препаратами, у большинства людей в отношении печени не токсическими. От дозы и кратности не зависят, как правило, механизм повреждения печени - аллергический.

Клинико-морфологическим отражением лекарственного поражения печени может быть развитие:

- острого цитолитического или холангиолитического гепатита,
- гранулематозного гепатита,
- хронического гепатита,
- острого или хронического холестаза,
- цирроза печени,
- гепато-васкулярных нарушений,
- опухолевых процессов в печени.



Поражения органов дыхания встречаются реже, по сравнению с лекарственной патологией других органов и систем.

- Встречаются следующие формы патологии:
- 1. Фармакогенная ДН или гиперстимуляция дыхания.
- 2. Раздражение верхних дыхательных путей при ингаляционном применении лекарственных средств.
- 3. Бронхоспазм, вызванный приемом лекарственных средств.
- 4. Аллергические риниты и другие воспаления дыхательных путей. Реже - аллергические пневмонии.
- 5. Пневмонии, как проявление суперинфекции при длительном использовании антибиотиков, глюкокортикоидов или цитостатиков.
- 6. Пневмонии после введения рентгеноконтрастных веществ в бронхи.
- 7. Нарушения легочного кровообращения лекарственного генеза.



**Метатрексатовый
пневмонит**



**Амидороновый
пневмонит**

- Патологические изменения в крови при действии лекарственных препаратов могут затрагивать системы эритрона, лейкона, гемостаза, белковый состав крови или содержание в ней низкомолекулярных веществ.
- воздействие на органы гемопоэза, разрушение клеток крови, сосудистую стенку или на клетки непосредственно в просвете сосудов.
- токсическое угнетение гемопоэза или увеличение гемолиза, вследствие блокирования окислительно-восстановительных и АТФ-зависимых процессов в форменных элементах крови.
- аллергические и гаптеновые повреждения форменных элементов при действии лекарств.

- **Ткани сердца и сосудов**, выполняя транспортную функцию, весьма в малой степени вовлечены в процессы биотрансформации лекарственных средств. Вместе с тем, именно на сосудистую стенку приходится пиковые концентрации лекарственных препаратов на высоте их введения. Выделяют два механизма повреждения сердца и сосудов:
- 1. Специфическое повреждение, связанное с прямым кардиоили вазотропным действием лекарственных препаратов.
- 2. Аллергические повреждения сердца и сосудов лекарственного генеза.

Характерны следующие формы патологии:

- лекарственные нарушения сердечного ритма,
- лекарственные эндо-, мио- и перикардиты,
- инициация или усугубление ишемии миокарда, вызванное приемом лекарственных средств,
- гипертензии и гипотензии лекарственного генеза,
- воспалительные заболевания сосудов, в том числе лекарственные тромбофлебиты и воспаление, связанное с местным действием препарата при внутривенном введении,
- анафилактический шок.

- Поражения почек и мочевыводящих путей. Почки играют одну из ключевых функций в биотрансформации и элиминации лекарственных веществ. Интенсивный почечный кровоток, участие в формировании вторичной мочи процессов реабсорбции и секреции создают благоприятные условия для длительного контакта лекарственного препарата с тканями почек. Количество нефротоксических препаратов (более 700) едва уступает числу гепатотоксических.
- Все лекарственные поражения органов выделительной системы можно разделить на острые и хронические.

Локализация повреждения соответствует таковой при других заболеваниях - можно выделить:

- гломерулопатии лекарственного генеза
- тубулопатии и интерстициальные нефриты,
- патологию мочевыводящих путей, включая обтурационную патологию, связанную с индукцией камнеобразования в мочевыводящих путях под влиянием лекарственной терапии,
- острые лекарственные поражения почечных сосудов,
- инфекционная патология почек и мочевыводящих путей, как проявление суперинфекции при терапии цитостатиками, иммуносупрессантами и антибиотиками.

- Частота эндокринопатий, связанных с нежелательными эффектами лекарств, в последнее время неуклонно возрастает в связи с ростом употребления гормональных и гормоноподобных веществ. Патология может затронуть любую железу (чаще всего щитовидную железу, инсулярный аппарат поджелудочной железы и надпочечники) или их комбинацию.

- Основные механизмы :
- 1. Острая недостаточность гормональной функции при использовании блокаторов, антагонистов гормонов или их рецепторов.
- 2. Угнетение продукции гормона при длительном экзогенном введении соответствующего препарата или его агонистов.
- 3. Нарушение центральной регуляции гормональной деятельности при применении нейротропных средств.
- 4. Истощение гормональной функции при длительной стимуляции патологически измененной эндокринной железы.
- 5. Развитие дефицита метаболитов, необходимых для синтеза данного гормона.
- 6. Токсико-аллергическое поражение эндокринных желез при развитии соответствующей лекарственной патологии.
- 7. Инфекционное поражение эндокринной железы на высоте суперинфекции

Вакцинальные осложнения

- 1. Осложнения, связанные с нарушениями техники вакцинации.
- 2. Осложнения, связанные с качеством вакцины.
- 3. Осложнения, связанные с введением повышенной дозы препарата. Особую опасность представляет ошибочное введение препарата, сочетающего в себе, как правило нарушения как дозы, так и способа введения.
- 4. Осложнения вследствие индивидуальной реакции чаще всего имеют характер аллергических или неврологических расстройств.

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ НА ПЛОД

- возможно как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие лекарственных препаратов на плод, которое может привести либо к его гибели на различных этапах эмбриогенеза, либо к рождению детей с различными пороками развития, метаболическими нарушениями или психической неполноценностью.

- Фармакокинетика лекарственных препаратов в организме плода определяются анатомо-физиологическими особенностями системы "мать-плацента-плод".
- Подавляющее количество лекарственных препаратов поступает в организм плода трансплацентарно со скоростью, пропорциональной концентрации в плазме крови. Проникновение к плоду лекарственного препарата тем больше, чем меньше его молекулярная масса и выше липофильность.
- Препарат и его окончательные метаболиты могут быть удалены из организма плода только двумя путями – трансплацентарно и при секреции с мочой в околоплодные воды.

- К особым условиям следует отнести состояние перед родами, когда создается эффект "запасания" метаболитов, в том числе лекарственных препаратов, в организме будущего новорожденного.
- После рождения, с материнским молоком ребенок может получать не только питательные вещества, БАВ, но и лекарственные препараты. Трансформация лекарств в желудочно-кишечном тракте новорожденного значительно ниже, чем у взрослого.

Повреждающее действие лекарственных препаратов на плод может проявляться по-разному.

- 1. Тератогенный эффект. (teras, teratos - урод, уродство) заключается в том, что лекарственное вещество индуцирует аномалии развития плода, сохраняющиеся или впервые проявляющиеся после рождения.
- 2. Эмбриолетальный эффект заключается в до- или постимплантационной гибели плода, вызванной приемом лекарственного препарата.
- 3. Эмбрио- и фетотоксический эффекты, когда лекарственное вещество вызывает морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем организма.

- Выделяют 4 основных периода действия лекарственных веществ на плод и новорожденного:
- 1. **Период эмбриогенеза.** (первые три месяца беременности) характеризуется интенсивными процессами закладки органов (органогенез). Лекарственные препараты в этот срок могут вызывать пороки развития.
- 2. **Период фетогенеза.** (с 16-й недели до родов). Происходит развитие органов плода, применение лекарств вызывает токсическое повреждение органов, но не пороки их развития.
- 3. **Перинатальный период.** (непосредственный пред- и ранний послеродовый периоды). Действие лекарств связано с эффектом "запасания" и стрессорно-адаптационными процессами в рождающемся организме.
- 4. **Период грудного вскармливания,** когда могут токсически действовать препараты, проникающие с материнским молоком.