НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВАТА

Р. П. Николов

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София

ADVERSE DRUG REACTIONS

R. P. Nikolov

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Резюме:

Нежеланите реакции към лекарствата са обичаен проблем в ежедневната медицинска практика. Нежеланата лекарствена реакция се дефинира като всеки вреден и непреднамерен ефект, наблюдаван при прилагане на лекарството в предназначените за лечение, профилактика или диагноза на болести дози. Най-важните рискови фактори за развитие на нежелани реакции са възрастта, женският пол и броят на едновременно приеманите лекарства. Нежеланите реакции на лекарствата се класифицират в две основни групи: тип А (augmented reactions) и тип В (bizarre reactions). Нежеланите реакции от тип А могат да се проявят при всеки пациент и са свързани с фармакологичното действие на лекарството. Нежеланите реакции от тип В се наблюдават само при пациенти с индивидуална чувствителност и не са свързани с фармакологичното действие на лекарството.

Ключови думи: нежелани реакции на лекарствата, тип А нежелани реакции, тип В нежелани реакции, рискови фактори, странични ефекти, токсични ефекти, алергични реакции

Адрес за кореспонденция: *Д-р Румен Николов, дм, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. "Здраве" № 2, 1431 София, тел. 91 72 621, e-mail: ru_nikolov@abv.bg*

Summary:

Adverse reactions to drugs are common problem of the daily medical practice. An adverse drug reaction is defined as any noxious and unintended response to the drug, occurring at doses normally used for therapy, prophylaxis or diagnosis of disease. Age, female gender and the number of drugs taken concomitantly are the most important risk factors for adverse drug reactions. Adverse drug reactions are classified into two main groups: type A (augmented reactions), and type B (bizarre reactions). Adverse reactions of type A may affect anyone and are related to the pharmacological action of the drug. Adverse reactions of type B occur only in susceptible patients and are unrelated to the pharmacological action of the drug.

Key words: adverse drug reactions, type A adverse reactions, type B adverse reactions, risk factors, side effects, toxic effects, allergic reactions

Address for correspondence: *Rumen Nikolov, M.D., Ph.D., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, 2, Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, tel. + 359 2 91 72 621, e-mail: ru_nikolov@abv.bg*

Според определението на СЗО нежелана лекарствена реакция е всеки вреден непреднамерен и/или нежелан ефект, който се наблюдава при прилагане на лекарството в обичайните (предназначените) дози за лечение, профилактика и диагноза на болести или за модифициране на физиологични функции [19]. Edwards and Aronson (2000) [20] добавят към това определение и нежеланите реакции, възникващи поради изменение на дозовия режим на лекарството или при прекъсване на лечението. Нежелани реакции, възникващи при изменение на дозовия режим, са напр. токсичните ефекти на лекарства при предозиране или синдромът на отнемане

при прекъсване на лечението с някои лекарства (напр. хипертензивна криза или стенокарден пристъп при отнемане на бета-рецепторния антагонист). Термините нежелана реакция и нежелан ефект често се употребяват като взаимнозаменяеми, но когато се отнася за лекарството, се използва нежелан ефект, а когато се отнася за пациента – нежелана реакция.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е 5-15% [61]. Според различни епидемиологични проучвания нежелани лекарствени реакции се наблюдават при 2-6% от всички хоспитализирани пациенти, като при 6-15% са регистрирани сериозни нежелани реакции и 0,1% с летален изход [7, 21, 38, 60].

При регистрирането и разрешаването на лекарството за употреба информацията за неговите нежелани реакции се базира на изследвания върху 1500 пациенти, поради което проучването на безопасността на лекарството е част от ежедневния клиничен опит [4]. За установяване на пълния профил на безопасност на едно ново лекарство са необходими приблизително 2-3 години на широко приложение на лекарството в практиката с използване на постмаркетингови проучвания, спонтанни съобщения и рецептурен мониторинг [2].

Рискови фактори за възникването на нежелани лекарствени реакции са възрастта (деца и възрастни > 65 год.), женският пол, патология на черния дроб и бъбреците, сериозни заболявания, лекарствени взаимодействия поради полипрагмазия (полифармация), HIV инфекция [8, 16, 33, 39, 43, 44, 54, 82].

В детска възраст нежеланите лекарствени реакции са 2-4,3% от педиатричните хоспитализации [46, 50]. Най-често наблюдаваните нежелани реакции в детска възраст са от страна на кожата и гастроинтестиналната система, свързани предимно с употреба на антибиотици [14]. Основен предразполагащ фактор за развитие на нежелани реакции при децата до 1 год. (особено при новородени и недоносени) представлява редуцираният чернодробен клирънс на много лекарства поради ниската активност на ензимите, участващи в биотрансформацията на лекарствата [2]. Поради невъзможност за метаболизиране и елиминиране на антибиотика хлорамфеникол при новородени деца и кърмачета съществува риск от синдром на сивото бебе (gray baby syndrome) [35, 47, 77]. Обикновено се проявява при плазмени концентрации на хлорамфеникола > 25 mg/l [53]. Синдромът на сивото бебе е рядко наблюдавана опасна нежелана реакция, която се характеризира с повръщане, абдоминални колики, цианоза, кардиоциркулаторен колапс, хипотермия, сивопепеляв цвят на кожата и смърт [6]. Освен това бъбречният клирънс у новородени деца и кърмачета е по-малък в сравнение с този на възрастните, което може да бъде причина за проява на ототоксичност при употребата на аминогликозиди. При деца до 18-годишна възраст с остра вирусна инфекция (грип, варицела, гастроентерити) и съпътстващ прием на ацетилсалицилова киселина (аспирин) в продромалния период на заболяването се наблюдава синдром на Reye, който се характеризира с бързо прогресираща невъзпалителна енцефалопатия и развитие на мастна инфилтрация на черния дроб [9, 30]. Най-често синдромът на Reye се асоциира с Influenza virus (почесто тип B и по-рядко тип A), Varicella-zoster virus и коксаки вируси [9].

При лица > 65 год. има повишен риск от нежелани лекарствени реакции, свързан с възрастови фармакокинетични и фармакодинамични промени, хронични заболявания, лекарствени взаимодействия поради полипрагмазия и неправилно съучастие на пациента в лечението [11, 39]. Честотата на нежеланите лекарствени реакции при лица в напреднала възраст варира от 7,9 до 24% от всички хоспитализирани пациенти [44]. Нежелани лекарствени реакции се наблюдават 2-3 пъти по-често при хората в напреднала възраст в сравнение с млади възрастни лица [78]. Освен това при лица в напреднала възраст наблюдаваните нежелани реакции са по-често от тип A в сравнение с тип B [12]. Поради намаляването на чернодробния клирънс у лица в старческа възраст се увеличава бионаличността и се засилва токсичността на лекарствата с интензивен предсистемен метаболизъм (first pass effect) като пропранолол, теофилин, морфин, трициклични антидепресанти, верапамил, нитрати и др. [68]. В резултат на намалена активност на ензимите, участващи в метаболитните реакции от I фаза, при лица в напреднала възраст се увеличават концентрацията и токсичността на лекарства като диазепам, хлордиазепоксид, кодеин, дифенхидрамин, варфарин [78]. При хората в напреднала възраст се намалява скоростта на гломерулната филтрация, като екскрецията на лекарствата се нарушава при редукция на бъбречната функция с 60% [13]. Поради редуцирането на бъбречния клирънс е възможно да се наблюдава кумулиране на лекарства, излъчващи се предимно с бъбреците, напр. дигоксин, литиев карбонат, аминогликозиди, ACE инхибитори, метформин и др. [45]. Обусловената от възрастта промяна в таргетите на лекарствата предизвиква промяна на лекарствените ефекти при лица в старческа

възраст. Намалената плътност на бета-адренергичните рецептори при хората в напреднала възраст може да причини токсични ефекти при прилагането на бета-блокери (напр. пропранолол) или да намали ефективността на лечението с β_2-агонисти (напр. салбутамол) [79]. При прилагане на антихипертензивни лекарства на лица в старческа възраст се наблюдава по-често развитие на ортостатична хипотония като резултат от прогресиращото намаляване във функционирането на хомеостатичните механизми [78]. Рискът от индуциране на язва се увеличава около 4 пъти при приложение на НПВЛ (нестероидни противовъзпалителни лекарства) у лица > 65 год. [24].

Нежелани лекарствени реакции се наблюдават по-често при жените, отколкото при мъжете [12, 25, 85]. При жените е установен 1,5-1,7 пъти по-висок риск от нежелани реакции, включително кожни реакции, в сравнение с мъжете [62]. Тази разлика вероятно се определя от по-ниската телесна маса и по-високия процент на мазнини при жените в сравнение с мъжете, хормоналните различия, различия в заболяванията и лекарствената терапия, фармакокинетични различия (напр. по-голям обем на разпределение на някои лекарства, по-висока активност на CYP3A4, CYP2A6 и CYP2B6 и по-ниска активност на CYP1A2 и CYP2E1 при жените) и повисоката чувствителност на жените към действието на някои лекарства (напр. общи анестетици, аналгетици, хипнотици) [3, 33, 70]. По време на бременност може да бъде променена фармакокинетиката на някои лекарства поради увеличаване обема на разпределение, намаляване на степента на свързване с плазмените протеини, ускоряване на метаболизма и увеличаване на екскрецията. При клинично мултицентрово проучване е установена по-честа проява на нежелани реакции, предизвиквани от приложение на НПВЛ и антибактериални средства при жените в сравнение с мъжете [85]. При жените е наблюдаван по-висок риск от развитие на лекарства-индуцирана полиморфна камерна тахикардия (torsade de pointes) и удължаване на QT-интервала, свързано с прилагане на лекарства, блокиращи калиевите канали [16, 40, 64, 83].

Полипрагмазия (полифармация) е едновременна употреба на няколко лекарства и/или прилагането на няколко лекарства при липса на клинична индикация. При пациентите, използващи едновременно няколко лекарства, се наблюдават по-често нежелани лекарствени реакции [22, 52, 54, 55], като с увеличаване на броя на лекарствата честотата на нежелани реакции се повишава пропорционално [66]. Възрастните > 65 год. употребяват средно 2-6 лекарства по лекарско предписание и 1-3 лекарства, отпускани без лекарско предписание [76]. Едновременното приложение на няколко лекарства увеличава риска от лекарствени взаимодействия [17]. Резултатите от клинично изследване на Grymonpre et al. (1988) [25] демонстрират увеличаване на честотата на нежелани реакции у лица над 50 год. при прием на едно лекарство от 5% на 20% при едновременно приемане на повече от 5 лекарства. Подобни са данните на Williamson and Chopin (1980) [82], които установяват повишаване на честотата на нежелани реакции от 11% при приемане на едно лекарство на 27% при едновременно приемане на 6 лекарства. Рискът от индуциране на язва се повишава приблизително 15 пъти при едновременно приложение на НПВЛ и глюкокортикостероиди [58]. Рискът от кървяща язва се увеличава около 13,5 пъти при комедикация на НПВЛ и индиректни антикоагуланти [72]. Проучване на Schmader et al. (1994) [69] показва, че 55% от 208 амбулаторни пациенти > 65 год. приемат лекарства без клинична индикация.

Съучастието на пациента в лечението (patient's compliance) е много важен фактор за провеждане на ефективна и безопасна лекарствена терапия. При хората в напреднала възраст съучастието на пациента в лечението може да бъде рисков фактор за проява на нежелани лекарствени реакции [37]. Данните от контролирано клинично изследване показват неправилна употреба при 26% от предписаните лекарства на участващите в проучването, като при 44,5% от нежеланите реакции е наблюдавано неправилно приемане на поне едно лекарство [32].

Нежеланите лекарствени реакции се класифицират в две основни групи – тип A (augmented effects) или доза-зависими нежелани реакции и тип B (bizzare reactions) или доза-независими нежелани реакции [20] (табл. 1). Същите автори обособяват и други категории нежелани реакции: тип C (chronic reactions – хронични реакции, доза- и време-зависими), тип D (delay reactions – забавени реакции, време-зависими), тип E (end of use reactions – свързани с прекъсване на лечението), тип F (failure of therapy – свързани с недостатъчна ефективност на терапията) [18, 20] (табл. 1). Meyboom et al. (2000) [49] категоризират нежеланите реакции на лекарствата в три групи: тип A нежелани реакции (drug actions) – ефекти, свързани с действието на лекарството; тип B нежелани реакции (patient reactions) – ефекти, свързани с индивидуална реакция на пациента; и тип C нежелани реакции (статистически ефекти). Характеристиката на нежеланите лекарствени реакции от тип A и B е представена в табл. 2.

Таблица 1. Класификация на нежеланите лекарствени реакции (модифицирана по Edwards and Aronson, 2000). Различават се следните групи нежелани реакции на лекарствата: тип A (augmented), тип B (bizarre), тип C (chronic), тип D (delayed), тип E (end of use) и тип F (failure of therapy)

Тип	*Характеристика*	*Примери*	*Поведение*
тип A	наблюдават се често; доза-зависими; свързани с механизма на действие на лекарството; могат да бъдат предвидени; ниска смъртност	странични ефекти; вторични ефекти; токсични ефекти; нежелани ефекти, свързани с лекарствени взаимодействия	намаляване на дозата; съобразяване на очакваните ефекти при комедикация
тип B	наблюдават се рядко; не са зависими от дозата; не са свързани с механизма на действие на лекарството; не могат да бъдат предвидени; висока смъртност	алергични реакции; псевдоалергични реакции; идиосинкразия; лекарствен интолеранс	прекъсване на приема на лекарството; избягване на следващо прилагане на лекарството
тип C	наблюдават се рядко; зависими са от кумулативната доза на лекарството	хипофункция на надбъбречната жлеза при лечение с ГКС	прекъсване на приема на лекарството след постепенно редуциране на дозата
тип D	наблюдават се рядко; обикновено са доза-зависими; развиват се при продължително приемане на лекарството или по време на критичен период	късна дискинезия при продължително лечение с невролептици; тератогенно действие; канцерогенно действие	трудни за повлияване; прилагане или избягване на лекарства по време на бременността да се извършва съгласно рисковите категории за бременност
тип E	наблюдават се рядко; развиват се скоро след прекъсване на приема на лекарството	опиоиден абстинентен синдром; rebound хипертония при употреба на бета-блокери	постепенно прекъсване на лечението
тип F	наблюдават се сравнително често; ниска ефективност от приема на лекарството; може да са доза-зависими	намален ефект на оралните контрацептиви при приемане на ензимни индуктори; резистентност към антибиотици; резистентност към цитостатици; толерантност; тахифилаксия	Повишаване на дозата или назначаване на друго лекарство

Таблица 2. Сравнителна характеристика на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от тип A и тип B (по Meyboom et al., 2000)

Показател	*Тип A (80% от НЛР)*	*Тип B (20% от НЛР)*
Честота	Наблюдават се често (> 1%)	Наблюдават се рядко (< 1%)
Механизъм на развитие	Фармакологичен ефект	Реакции на индивидуална чувствителност към лекарството
Зависимост от дозата	Зависими са от дозата	Не са зависими от дозата
Време на проява	Обикновено по време на приема на лекарството	Могат да се проявят отсрочено във времето
Предсказуемост	Могат да бъдат предвидени	Не могат да бъдат предвидени
Степен на тежест на нежеланата реакция	Обикновено не застрашават живота на пациента; ниска смъртност	Застрашават живота на пациента; висока смъртност

Нежеланите реакции от тип A (augmented reactions or drug reactions) са предвидими и доза-зависими фармакологични ефекти, обусловени от механизма на действие на лекарството. Класически пример за доза-зависима нежелана реакция е хепатотоксичността при предозиране на парацетамол – токсичният ефект показва пропорционална зависимост от дозата, която продължава да нараства и в рамката на токсичния диапазон на лекарството. Тип A реакциите представляват около 80% от всички нежелани реакции на лекарствата [29]. Нежеланите реакции от тип A се наблюдават често (> 1%) и възникват по време на приемането на лекарството. Обикновено нежеланите реакции от тип A се изучават подробно до широкото клинично приложение на лекарствата, които ги предизвикват. Към нежеланите лекарствени реакции от тип A се включват страничните ефекти, вторичните нежелани ефекти, токсичните ефекти и нежелани реакции, индуцирани от лекарствени взаимодействия [63].

Странични ефекти са нежеланите ефекти, предизвикани от прилагането на лекарството в терапевтични дози. Представляват фармакологични ефекти на лекарството, но за разлика от терапевтичните ефекти са непреднамерени. Примери за странични ефекти на лекарствата са седативният ефект на H_1-рецепторните антагонисти от първо поколение, гастропатията, свързана с приемане на НПВЛ, брадикардията, провокирана от бета-блокери, констипацията, предизвикана от употреба на опиоидни аналге-

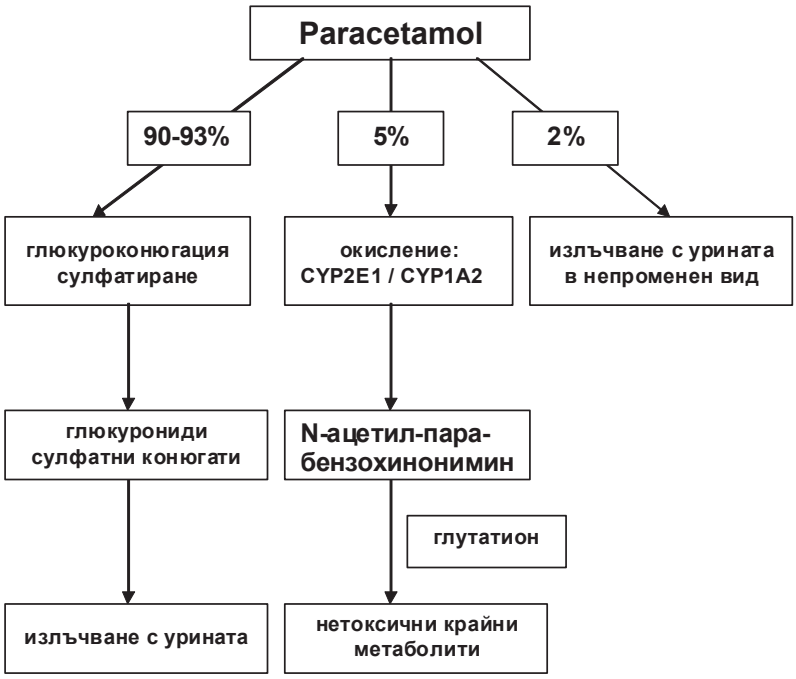
тици и др. Първостепенна роля в механизмите на НПВЛ индуцираната гастропатия имат системните ефекти, изразяващи се в намаляване на защитните механизми на гастродуоденалната мукоза поради инхибиране на ензима циклооксигеназа и редуциране на биосинтеза на простагландини [84].

Страничните ефекти могат да бъдат първични фармакологични нежелани ефекти, когато нежеланата реакция се предизвиква от желания основен фармакологичен ефект на лекарството (напр. брадикардия, индуцирана от бета-блокери) или вторични фармакологични нежелани ефекти, когато нежеланата реакция се предизвиква от действието на лекарството върху други органи и системи (напр. бронхоспазъм, индуциран от неселективни бета-блокери или студени крайници поради спазъм на периферните съдове, индуциран от неселективни бета-блокери). Вторични странични ефекти са суперинфекциите (дисбактериоза), развиващи се при продължително перорално лечение с широкоспектърни антибиотици (амоксицилин/клавуланова киселина, цефалоспорини, тетрациклини, клиндамицин и др.).

Токсични ефекти са нежеланите ефекти, развили се при предозиране на лекарството или при прилагането му в терапевтични дози у лица с бъбречна или чернодробна недостатъчност. статъчност. Примери за токсични ефекти на лекарствата са дигиталисовата интоксикация, хепатотоксичността на парацетамол при предозиране, нефротоксичността и ототоксичността на аминогликозидните антибиотици, ототоксичността на бримковите диуретици и др.

Остра дигиталисова интоксикация се наблюдава предимно у млади хора при приемане на много високи дози дигиталисов препарат [41]. Хронична дигиталисова интоксикация се наблюдава по-често у възрастни пациенти с нарушена бъбречна функция и възниква при постоянно приемане на дигиталисов гликозид като резултат от кумулирането му в организма [41].

Парацетамолът е аналгетик с антипиретично действие, който при предозиране предизвиква хепатотоксичност. Биотрансформацията на парацетамол при прилагането му в терапевтични дози се извършва предимно чрез конюгация с глюкуронова киселина (предимно при възрастни) и сулфатиране (предимно при деца), като образуваният в резултат на окисление от цитохром P_{450} междинен токсичен метаболит N-ацетил-пара-бензохинонимин (NAPQI) се подлага на бързо превръщане от глутатиона в черния дроб до нетоксични крайни продукти – меркаптурова киселина и цистеинови конюгати [51] (фиг. 1).



Фиг. 1. Метаболизъм на парацетамол (ацетаминофен). При прилагане на парацетамол в терапевтична доза ≈ 90-93% от препарата се метаболизират чрез глюкурониране и сулфатиране до неактивни метаболити, които се излъчват с урината. Около 2% от приложената доза се излъчват в непроменен вид с урината. Около 5% се подлагат на биотрансформация чрез окисление от цитохром P_{450} (CYP2E1 и CYP1A2) с образуване на токсичния междинен метаболит N-ацетил-пара-бензохинонимин. При нормално съдържание на глутатион в черния дроб токсичният метаболит се подлага на бързо превръщане в нетоксични крайни продукти – меркаптурова киселина и цистеинови конюгати, които се излъчват с урината

При предозиране на парацетамол (около 7,5 g при възрастни и > 150 mg/kg при деца) поради насищането на механизмите на глюкурониране и сулфатиране, приетата лекарствена доза се метаболизира предимно чрез окисление от цитохром P_{450} с образуване на NAPQI [15]. Поради изчерпването на глутатиона свободният NAPQI се свързва ковалентно с мембраната на хепатоцитите, като предизвиква центролобуларна некроза. Клиничната картина се характеризира с анорексия, гадене, повръщане, чернодробна недостатъчност, хипогликемия, коагулопатия и енцефалопатия; лабораторните изследвания показват пикови нива на трансаминазите (> 1000 U/L), увеличение на билирубина и протромбиновото време [27].

Нежелани лекарствени реакции могат да бъдат индуцирани от лекарствени взаимодействия, обусловени от медикаментозно лечение на няколко заболявания у един пациент или от комбиниране на лекарства поради по-висока ефективност на терапията. Лекарствените взаимодействия могат да предизвикат промяна в бионаличността, разпределението и клирънса на лекарствата, както и развитието на адитивни или антагонистични фармакодинамични ефекти. Според съвременни изследвания честотата на нежеланите реакции, свързани с лекарствени взаимодействия, е 15% [56]. Сулфонамидите могат да изместят индиректните антикоагуланти (СПП е 99%) от връзките им с албумина и да повишат плазмените концентрации на антикоагуланта, което предизвиква кървене. Салицилатите, фенилбутазонът и сулфонамидите изместват от връзките с плазмените протеини сулфанилурейните антидиабетни лекарства (СПП > 96%), което води до засилване на хипогликемичния им ефект. Токсичността на метилксантиновия препарат теофилин се увеличава при едновременно приемане с лекарства, които инхибират метаболизирането му от изоформите на цитохром P_{450} CYP1A2 и CYP3A3/4 (еритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, дилтиазем, флуконазол). Удължаване на QT-интервала и полиморфна камерна тахикардия (torsade de pointes) се наблюдават при прилагане на терфенадин или астемизол с еритромицин. H_1-рецепторните блокери от първо поколение потенцират седативно-сънотворния ефект на хипнотиците. Рискът от проява на ототоксичност се повишава при едновременно приложение на бримкови диуретици (напр. фуроземид) и аминогликозидни антибиотици.

Нежеланите реакции от тип B (bizarre or patient reactions) са непредвидими и доза-независими реакции, свързани с индивидуална чувствителност на пациента към лекарството. Тип B реакциите съставляват 13-20% от всички нежелани реакции на лекарствата [29]. Нежеланите реакции от тип B се наблюдават рядко (< 1%), като някои алергични реакции (напр. токсична епидермална некролиза или синдром на Lyell; тежката и генерализирана форма на еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson) и идиосинкразичните реакции имат много ниска честота. Нежеланите реакции от тип B може да се проявят отсрочено във времето. Проучването на нежеланите реакции от тип B се извършва предимно по време на широкото използване в клиничната практика на лекарствата, които ги предизвикват. Нежеланите реакции от тип B застрашават живота на пациента и се характеризират с висока смъртност (напр. анафилактичен шок). Към нежеланите лекарствени реакции от тип B се отнасят алергичните реакции, псевдоалергичните реакции, идиосинкразията и лекарственият интолеранс [63].

Алергичните реакции, свързани с приемане на лекарства, са 5-10% от всички нежелани лекарствени реакции [23]. Много важни рискови фактори за проява на алергични реакции от страна на лекарствата са химичната структура, молекулното тегло на лекарството и пътят на приложение [1]. Лекарствата с високо молекулно тегло (напр. инсулин) са истински антигени. Повечето лекарства имат ниско молекулно тегло (< 1000 D) (хаптени), но след свързване с плазмените протеини придобиват имунногенни свойства. По-висок риск от алергични реакции има при венозно, интрамускулно и локално приложение на лекарствата, отколкото при орално приложение [1]. Други рискови фактори за развитие на алергична реакция могат да бъдат възрастта (по-често при млади възрастни), женският пол, предишна реакция на лекарствена свръхчувствителност, HIV инфекция, генетични фактори, бронхиална астма и терапия с бета-блокери [1, 8, 36, 59]. Честотата на алергичните реакции на някои лекарства (напр. Co-trimoxazole, Pentamidine, Isoniazid, Rifampicin, Amoxicillin/Clavulanate, Clindamycin) е по-висока при пациенти със СПИН в сравнение с тази в общата популация. В механизма на алергичните реакции са включени лекарства-специфични IgE-антитела или T-лимфоцити. IgE-медиираните реакции се проявяват след предварителна експозиция на лекарството (или друго лекарство с подобна структура). Според класификацията на Gell and Coombs, базирана на имунологичния механизъм, медиращ реакцията, алергичните реакции на лекарствата са 4 типа: тип I (незабавни или анафилактични) – IgE-медиирани; тип II (цитотоксични) – IgG- и IgM-медиирани; тип III (имунни комплекси) – IgG-медиирани; и тип IV (забавени) (IV a, b, c, d) – медиирани от T-клетки [57]. Имунологичните механизми и клиничните прояви на лекарства-индуцираните алергични реакции са представени в табл. 3.

Таблица 3. Имунологични механизми на лекарствената алергия (модифицирана по Pichler, 2003)

Тип на реакцията	*Основен ефектор и механизъм на имунологичната реакция*	*Клинични прояви*
Тип I (незабавни)	IgE-антитела; активиране на мастоцити и базофили и освобождаване на медиатори – хистамин, триптаза, левкотриени, простагландини, TNF-α	Уртикария/ангиоедем, анафилактичен шок, бронхоспазъм, риноконюнктивити
Тип II (цитотоксични)	IgG- и IgM-антитела; цитотоксичност (лизис на клетките)	хемолитична анемия, неутропения, тромбоцитопения
Тип III (имунни комплекси)	IgG-антитела; тъканни депозити на имунни комплекси и възпаление	серумна болест, васкулити, алергични хепатити, лекарствен фебрилитет
Тип IV (забавени)	Т-клетки	
тип IVa	Th1; активиране на моноцити и освобождаване на цитокини (IL-1, IL-2, IL-4)	контактни дерматити
тип IVb	Th2; освобождаване на IL-5 и IL-4, еозинофилно възпаление	макулопапулозни и булозни обриви
тип IVc	цитотоксични Т-клетки; освобождаване на перфорин и гранзим В	макулопапулозни, булозни и пустулозни обриви
тип IVd	Т-клетки; освобождаване на IL-8, неутрофилно възпаление	пустулозни обриви, M. Behçet

Алергични реакции се наблюдават при прилагането на различни противомикробни лекарства (пеницилини, цефалоспорини, сулфонамиди, флуорохинолони и др.) [26]. Развитието на анафилактични алергични реакции е свързано най-често с използването на бета-лактамни антибиотици (напр. пеницилини, цефалоспорини). При 0,1-0,5% от пациентите, приемащи инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, се проявява алергичен ангиоедем [48].

Псевдоалергичните реакции са непредвидими неимунологични реакции, които възникват поради директно освобождаване на хистамин от мастоцитите от опиоидни аналгетици (Morphine, Codeine, Pethidine) и ванкомицин или поради активиране на комплемента от йод-съдържащи радиоконтрастни вещества [31, 80]. Клиничните прояви на псевдоалергичните реакции не се различават от анафилактичните реакции (тип I алергични реакции), въпреки че в механизма на тяхното развитие не са включени лекарства-специфични IgE-антитела. Гликопептидният антибиотик ванкомицин, както и някои други антибиотици (Amphotericin B, Ciprofloxacin, Rifampicin и Teicoplanin) могат да предизвикат директно освобождаване на хистамин от мастоцитите и развитие на синдром на червения човек, който се характеризира с еритемен обрив на лицето, шията и горната половина на трункуса, пруритус, главоболие, диспнея, хипотония, болка в гърдите, фебрилитет [71]. Симптомите се появяват 4-10 min след бърза венозна инфузия (< 1 h) на първата доза на ванкомицин. В повечето случаи прекъсване на инфузията на антибиотика и прилагане на дифенхидрамин повлияват благоприятно симптомите на синдрома на червения човек. Бавната венозна инфузия на ванкомицин (> 1 h) може да намали риска от развитие на този синдром [81]. Йод-съдържащите радиоконтрастни вещества предизвикват активиране на кръвните базофили или комплемента с образуване на C5a, който по рецепторен механизъм директно освобождава хистамин от мастоцитите [75]. Нейонните (нискоосмотични) рентгеноконтрастни вещества по-рядко причиняват псевдоалергични реакции, но честотата на тежко протичащи реакции е подобна на тази от йонните (високоосмотични) рентгеноконтрастни вещества [74]. Хиперсензитивни неимунологични синдроми, свързани с прилагането на ацетилсалицилова киселина, са ринит, назални полипи и астма. Аспирин-индуцирана бронхоконстрикция се наблюдава при 10-20% от възрастните пациенти с бронхиална астма [73] поради свръхпродукция на цистеинил-левкотриени (LTC_4, LTD_4 и LTE_4), повишена експресия на цистеинил-левкотриеновия рецептор-1 (CYSLTR-1) и увеличена активност на LTC_4 синтаза [5, 34].

Идиосинкразията представлява генетично детерминирана, качествено различна от обичайната за лекарството реакция, наблюдавана при малък брой хора. Примери за идиосинкразични реакции са удължаването на нервно-мускулния блок, свързано с прилагане на сукцинилхолин при лица с дефицит на псевдохолинестераза, лекарства-провокираната хемолиза поради недостатъчност на ензима глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа и малигнената хипертермия. При лица с дефицит на ензима псевдохолинестераза (атипична пседохолинестераза) използването на деполяризиращия периферен миорелаксант сукцинилхолин предизвиква апнея и мускулна парализа [42]. Дефектът се унаследява по автозомно-рецесивен тип, като

честотата на клинично значимото хомозиготно носителство на мутантните гени в повечето популации, включително европейската е 1:3000. При лица с недостатъчност на ензима глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа прилагането на някои лекарства (Chloroquine, Quinine, Primaquine, Dapsone, Nitrofurantoin, сулфонамиди и др.) може да причини хемолитична анемия [10]. Ензимният дефект се унаследява автозомно-рецесивно, свързано с пола, като съществуват две разновидности на дефекта: ускорено разрушаване на ензима (негроидна раса) и дефицит на ензима (средиземноморски тип). При недостатъчност на ензима глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа се намалява продукцията на глутатион и мембраната на еритроцитите се разрушава. Тя е рядко наблюдавано фармакогенетично нарушение на скелетната мускулатура, което се характеризира с развитието на хиперметаболитен синдром у предразположени индивиди при прилагането на инхалационни анестетици (напр. халотан, севофлуран, дезфлуран, изофлуран) и деполяризиращия нервно-мускулен блокер сукцинилхолин [28]. Честотата на малигнената хипертермия варира от 1:5000 до 1:50 000-1:100 000 [65]. Тя може да се прояви по време на общата анестезия или в ранния постоперативен период, като при повечето случаи се открива дефект в калциевия канал на саркоплазмения ретикулум на скелетните мускули, известен като рианодинов рецептор тип 1 (RYR-1) [28]. Генетичният дефект се унаследява автозомно-доминантно с вариабилна пенетрантност, като досега са идентифицирани повече от 90 мутации на гена на RYR-1, локализиран върху хромозома 19q13.1, но само 25 от тях са причина за малигнена хипертермия [67]. Протича с фебрилитет, тахикардия, хипертония, мускулна ригидност, хиперкалиемия, метаболитна и респираторна ацидоза. Лечението на малигнената хипертермия включва прилагане на дантролен, провеждане на ефективни мерки за понижаване на температурата, корекция на електролитните нарушения и възстановяване на киселинно-алкалното равновесие.

Лекарствената интолерантност (непоносимост) е индивидуална реакция на пациента, която се характеризира с по-нисък праг на чувствителност към фармакологичното действие на лекарството (напр. шум в ушите след приемане на еднократна средна терапевтична доза на ацетилсалицилова киселина).

Заключение

Най-важните критерии при провеждане на лекарствена терапия са ефективността и безопасността на предписаното лекарството (в детска възраст – и подходящата лекарствена форма). Нежеланите лекарствени реакции са чест проблем в ежедневната медицинска практика. Съобразяването на нежеланите реакции при провеждане на лекарствена терапия и адекватното поведение за тяхното избягване може да предотврати предписването на по-малко ефективни или по-скъпо струващи лекарства.

Библиография

1. Adkinson, N. F. Jr. Risk factors for drug allergy. – J. Allergy Clin. Immunol., 74, 1984, 567-572.
2. Ajayi, F. O., H. Sun et J. Perry. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. – J. Clin. Pharmacol., 40, 2000, 1093-1101.
3. Anderson, G. D. Gender differences in pharmacological response. – Int. Rev. Neurobiol., 83, 2008, 1-10.
4. Asscher, A. W., G. P. Parr et V. B. Whitmarch. Towards the safer use of medicines. – Br. Med. J., 311, 1995, 1003-1005.
5. Babu, K. S. et S. S. Salvi. Aspirin and asthma. – Chest, 118, 2000; 1470-1476.
6. Balbi, H. J. Chloramphenicol: a review. – Pediatr. Rev., 25, 2004, № 8, 284-288.
7. Bates, D. W. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events – implications for prevention. – JAMA, 274, 1995, 29-34.
8. Bayard, P. J., T. G. Berger et M. A. Jacobson. Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 5, 1992, 1237-1257.
9. Belay, E. D. et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. – N. Engl. J. Med., 340, 1999, № 18, 1377-1382.
10. Beutler, E. Disorders of red cells resulting from enzyme abnormalities. – In: Williams Hematology. Lichtman, M. et al. (Eds.). New York, McGraw-Hill, 2006, 603-631.
11. Bowman, L., B. C. Carlstedt et C. D. Black. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. – Can. J. Hosp. Pharm., 47, 1994, № 5, 209-216.
12. Bowman L., et al. Adverse drug reaction (ADR) occurrence and evaluation in elderly inpatients. – Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 5, 1996, № 1, 9-18.
13. Bressler, R. et J. J. Bahl. Principles of drug therapy for the elderly patient. – Mayo Clin. Proc., 78, 2003, 1564-1577.
14. Clavenna, A. et M. Bonati. Adverse drug reaction in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. – Arch. Dis. Child., 94, 2009, № 9, 724-728.
15. Corcoran, G. B. et al. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. – Mol. Pharmacol., 18, 1980, 536-542.
16. Drici, M-D. et N. Clement. Is a gender a risk factor for adverse drug reactions. The example of drug-induced long QT syndrome. – Drug Saf., 24, 2001, № 8, 575-585.
17. Douchet, J. et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. – Am. J. Geriatr. Soc., 44, 1996, 944-948.
18. Farcas, A. et M. Bojita. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. – J. Gastrointest. Liver Dis., 18, 2009, № 3, 353-358.

19. Edwards, I. R. et C. Biriell. Harmonisation in pharmacovigilance. – Drug Saf., 10, 1994, 93-102.
20. Edwards, I. R. et J. K. Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. – Lancet, 356, 2000, 1255-1259.
21. Einarson, T. R. Drug-related hospital admissions. – Ann. Pharmacother., 27, 1993, 832-840.
22. Gholami, K. et G. Shalviri. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. – Ann. Pharmacother., 33, 1999, 236-240.
23. Greenberger, P. A. Drug allergy. – J. Allergy Clin. Immunol., 117, 2006, № 2, 464-470.
24. Griffin M. R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. – Ann. Intern. Med., 114, 1991, 257-63.
25. Grymonpre, R. E. et al. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. – J. Am. Geriatr. Soc., 36, 1988, № 12, 1092-1098.
26. Gruchalla, R. S. et M. Pirmohamed. Antibiotic allergy. – N. Engl. J. Med., 354, 2006, № 6, 601-609.
27. Gussow, L. et K. Bizovi. Acetaminophen. – In: Pediatric Toxicology. Diagnosis & Management of the Poisoned Child. 1st ed. Erickson, T. B. et al. (Eds.). New York, McGraw-Hill, 2005, 212-218.
28. Hopkins, P. M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. – Br. J. Anaesth., 85, 2000, № 1, 118-128.
29. Hunziker, T. et al. Classification of ADRs: a proposal for harmonization and differentiation based on the experienced of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Bern/St. Gallen, 1974-1993. – Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 11, 2002, № 2, 159-163.
30. Hurwitz, E. S. Reye's syndrome. – Epidemiol. Rev., 11, 1989, 249-253.
31. Johansson, S. G. et al. Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclatue Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. – J. Allergy Clin. Immunol., 113, 2004, 832-836.
32. Jonville-Bera, A. P., F. Bera et E. Autret-Leca. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. – Eur. J. Clin. Pharmacol., 61, 2005, 231-236.
33. Kando, J. C., K. A.Yonkers, J. O. Cole. Gender as a risk factor for adverse events to medications. – Drugs, 50, 1995, 1-6.
34. Kim, S. H. et H. S. Park. Pathogenesis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced asthma. – Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 6, 2006, № 1, 17-22.
35. Knight, M. Adverse drug reactions in neonates. – J. Clin. Pharmacol., 34, 1994, № 2, 128-135.
36. Lang, D. M. et al. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. – Ann. Intern. Med., 115, 1991, 270-276.
37. Laroche, M. L. et al. Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. – Drugs Aging, 23, 2006, 49-59.
38. Lazarou, J., B. H. Pomeranz et P. N. Corey. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. – JAMA, 279, 1998, 1200-1205.
39. Leach, S. et S. S. Roy. Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward. – Age Ageing, 15, 1986, № 4, 241-246.
40. Lehmann, M. H. et al. JTc Prolongation with d, l-sotalol in women versus men. – Am. J. Cardiol., 83, 1999, № 3, 354-359.
41. Linden, C. H. Digitalis glycosides. – In: Clinical Toxicology. Ford, M. et al. (Eds.). Philadelphia, W. B. Saunders, 2000, 379-390.
42. Lockridge, O. Genetic variants of human serum cholinesterase influence metabolism of the muscle relaxant succinylcholine. – Pharmacol. Ther., 47, 1990. № 1, 35-60.
43. Mannesse, C. K. et al. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admissions: cross sectional study. – Br. Med. J., 315, 1997, 1057-1058.
44. Mannesse, C. K. et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admissions of older patients. – Age Ageing, 29, 2000, 35-39.
45. Mangoni, A. A. et S. H. D. Jackson. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. – Br. J. Clin. Pharmacol., 57, 2003, № 1, 6-14.
46. Martinez-Mir, I. et al. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. – Br. J. Clin. Pharmacol., 42, 1996, 319-324.
47. McIntire, J. et I. Choonara. Drug toxicity in the neonate. – Biol. Neonate, 86, 2004, № 4, 218-221.
48. Messerli, F. H. et J. Nussberger. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. – Lancet, 356, 2000, 608-609.
49. Meyboom, R. H. B., M. Lindquist et A. C. G. Egberts. An ABC of drug-related problems. – Drug Saf., 22, 2000, № 6, 415-423.
50. Mitchell, A. A. et al. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. – Paediatrics, 82, 1988, 24-29.
51. Mitchell, R. P. et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. – J. Pharmacol. Exp. Ther., 187, 1973, 211-217.
52. Moore, N. et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. – Br. J. Clin. Pharmacol., 45, 1998, 301-308.
53. Mulhall, A., J. deLouvois et R. Hurley. Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. – Br. Med. J., 287, 1983, 1424-1427.
54. Nguyen, J. K., M. F. Fouts et S. E. Kotabe. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. – Am. J. Geriatr. Pharmacother., 4, № 1, 2006, 36-41.
55. Onder, G. et al. Adverse drug reaction and cognitive function among hospitalized older adults. – Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 2002, 371-377.
56. Passarelli, M. C., W. Jacob-Filho et A. Figueras. Adverse drug reactions in the elderly hospitalized population: inappropriate prescription is a leading case. – Drugs Aging, 22, 2005, 767-777.
57. Pichler, W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions. – Ann. Intern. Med., 139, 2003, № 8, 683-693.
58. Piper, J. M. et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. – Ann. Intern. Med., 114, 1991, 735-740.
59. Pirmohamed, M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. – AAPSJ, 8, 2006, № 1, 20-26.
60. Pirmohamed, M. et al. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. – Br. Med. J., 329, 2004, 15-19.
61. Pourpak, Z., M. R. Fazlollahi et F. Fattahi. Understanding adverse drug reactions and drug allergies: principles, diagnosis and treatment aspects. – Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov., 2, 2008, № 1, 24-46.
62. Rademaker, M. Do women have more adverse drug reactions? – Am. J. Clin. Dermatol., 2, 2001, № 6, 349-351.
63. Rawlins, M. et W. Thompson. Mechanisms of adverse drug reactions. – In: Textbook of Adverse Drug Reactions. Davies, D. (Ed.). New York, Oxford University Press, 1991, 18-45.
64. Roden, D. M. Drug-induced prolongation of the QT interval. – N. Engl. J. Med., 350, 2004, № 10, 1013-1022.

65. Rosenberg, H. et al. Malignant hyperthermia. – Orphanet J. Rare Dis., 2, 2007, 21.
66. Routledge, P. A., M. S. O'Mahony et K. W. Woodhouse. Adverse drug reactions in elderly patients. – Br. J. Clin. Pharmacol., 57, 2003, № 2, 121-126.
67. Sambuughin, N. et al. Screening of the entire ryanodine receptor type 1 coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the North American population. – Anesthesiology, 102, 2005, № 3, 515-521.
68. Semla, T. P. et P. A. Rochon. Pharmacotherapy. – In: Geriatrics Review Syllabus: a Core Curriculum in Geriatric Medicine. 6th ed. Pompei, P. et J. B. Murphy (eds.). New York, American Geriatrics Society, 2006, 72-79.
69. Schmader, K. et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. – J. Am. Geriatr. Soc., 42, 1994, 1241-1247.
70. Schwartz, J. B. The influence of sex on pharmacokinetics. – Clin. Pharmacokinet., 42, 2003, № 2, 107-121.
71. Sivagnanam, S. et D. Deleu. Red man syndrome. – Crit. Care, 7, 2003, 119-120.
72. Shorr, R. I. et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. – Arch. Intern. Med., 153, 1993, 1665-1670.
73. Spector, S. L., C. H. Wangaard et R. S. Farr. Aspirin and concomitant idiosyncrazies in adult asthmatic patients. – J. Allergy Clin. Immunol., 64, 1979, 500-506.
74. Steinberg, E. P. et al. Safety and cost effectiveness of high-osmolality as compared with low-osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography. – N. Engl. J. Med., 326, 1992, 425-430.
75. Stellato, C. et N. F. Jr. Adkinson. Pathology of contrast media anaphylactoid reactions: new perspectives on an old problem. – Allergy, 53, 1998, 1111-1113.
76. Stewart, R. B. et J. W. Cooper. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. – Drugs Aging, 4, 1994, 449-461.
77. Sutherland, J. M. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of cloramphenicol. – Am. J. Dis. Child., 97, 1959, 761-767.
78. Turnheim, K. Drug therapy in the elderly. – Exp. Gerontol., 39, 2004, 1731-1738.
79. Turnheim, K. When drug therapy gets old. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. – Exp. Gerontol., 38, 2003, 843-853.
80. Vervloet, D. et S. Durham. Adverse reactions to drugs. – Br. Med. J., 316, 1998, 1511-1514.
81. Wallace, M. R., J. R. Mascola et E. C. Oldfield. Red man syndrome: incidence, aetiology and prophylaxis. – J. Infect. Dis., 164, 1991, 1180-1185.
82. Williamson, J. et J. M. Chopin. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. – Age Ageing, 9, 1980, № 2, 73-80.
83. Wolbrette, D. L. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. – Am. J. Cardiol., 91, 2003, № 6, 39-44.
84. Wolff, M. M., D. R. Lichtenstein et G. Singh. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. – N. Engl. J. Med., 340, 1999, № 24, 1888-1899.
85. Zopf, Y. et al. Gender-based differences in drug prescriptions: relation to adverse drug reactions. – Pharmacology, 84, 2009, № 6, 333-339.

Постъпил за печат на 11 януари 2010 г.

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА *ЦИТАТНА СПРАВКА*
В ОТДЕЛ „КОМПЛЕКСНО ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ"

- Трите имена на потребителя и областта, в която работи.
- Пълен и точен списък на авторските научни публикации и участия в научни прояви. Търсенето се извършва в български източници по първи автор и в **Science Citation Index**, в автоматизирания отдел на библиотеката на **Софийския университет „Св. Климент Охридски"**.
- Представените научни публикации трябва да са излезли от печат.
- Под научна публикация се разбира само научен труд, отпечатан в периодични научни списания или научни тематични сборници, самостоятелни или колективни научни студии и монографии, посочени с точни библиографски данни, вкл. страници.
- Срокът за извършване на цитатна справка е най-малко 15 работни дни от предоставяне на авторовия списък.
- Цитатните справки се заплащат според действащите тарифи на ЦМБ.

ЗА КОНТАКТИ И ИНФОРМАЦИЯ
ОТДЕЛ „КОМПЛЕКСНО ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ"
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

1431 София ✆ 952-62-60
ул. „Св. Георги Софийски" № 1 ФАКС: 851-82-65
92301/В. 534

E-MAIL: gvenkova@gmail.com; ninka_1959@abv.bg