



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ  
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 5

# Лекарствена алергия, лекарствена токсичност.

Част 2

Доц. Д-р Евгения Бързашка, дм



# Други прояви на алергия

## ■ Кожни алергични прояви

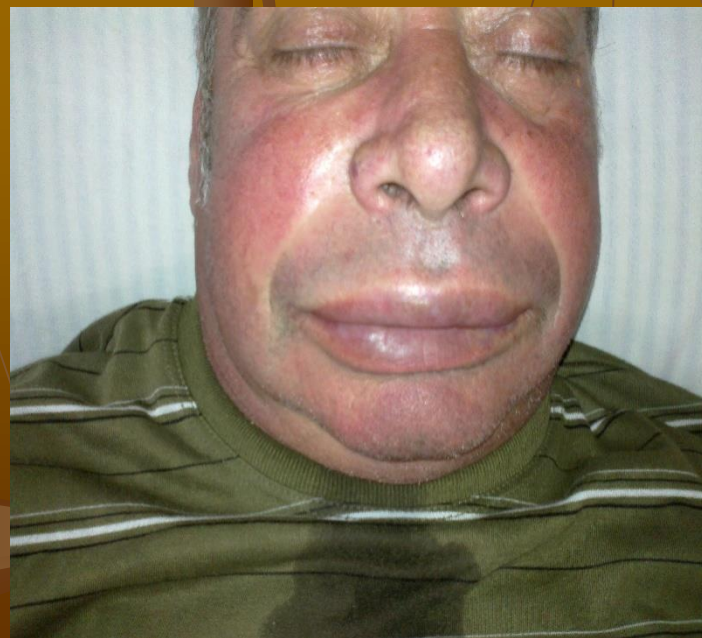




- Най-тежката проява на лекарствената алергия е **анафилактичният шок**, е най-опасната форма на лекарствена алергия, поради възможността от фатални последици.
- Най-опасните последици от лекарствените анафилактични реакции са:
  - отока на гърлото и ларинкса (който блокира преминаването на въздуха и може да доведе до прекъсване доставката на кислород) и
  - внезапното разширяване на кръвоносните съдове (което в тежки случаи може да причини катастрофално понижение на кръвното налягане и съответно смърт).



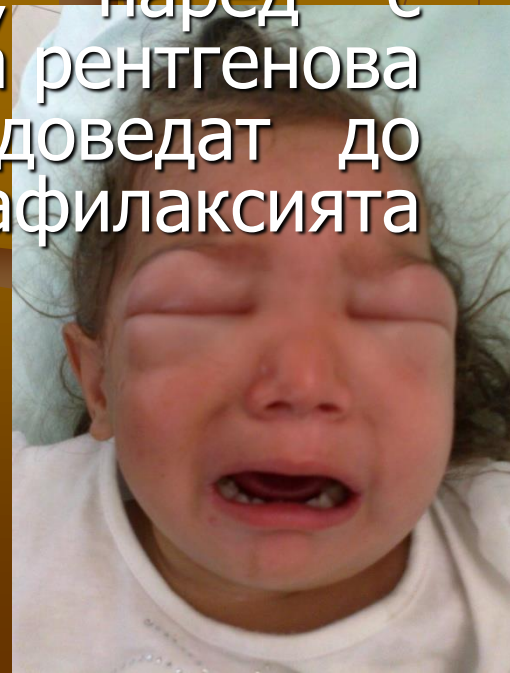
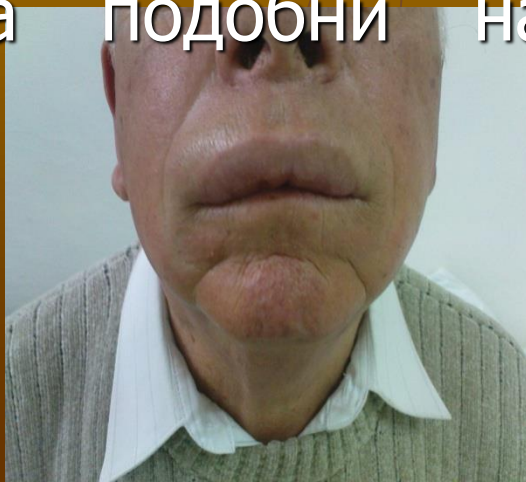
- В повече от случаите симптомите на анафилаксия се появяват изведнъж, в рамките на първите часове (много често през първите 30 минути) след приема на лекарството и може да се влошат много бързо.







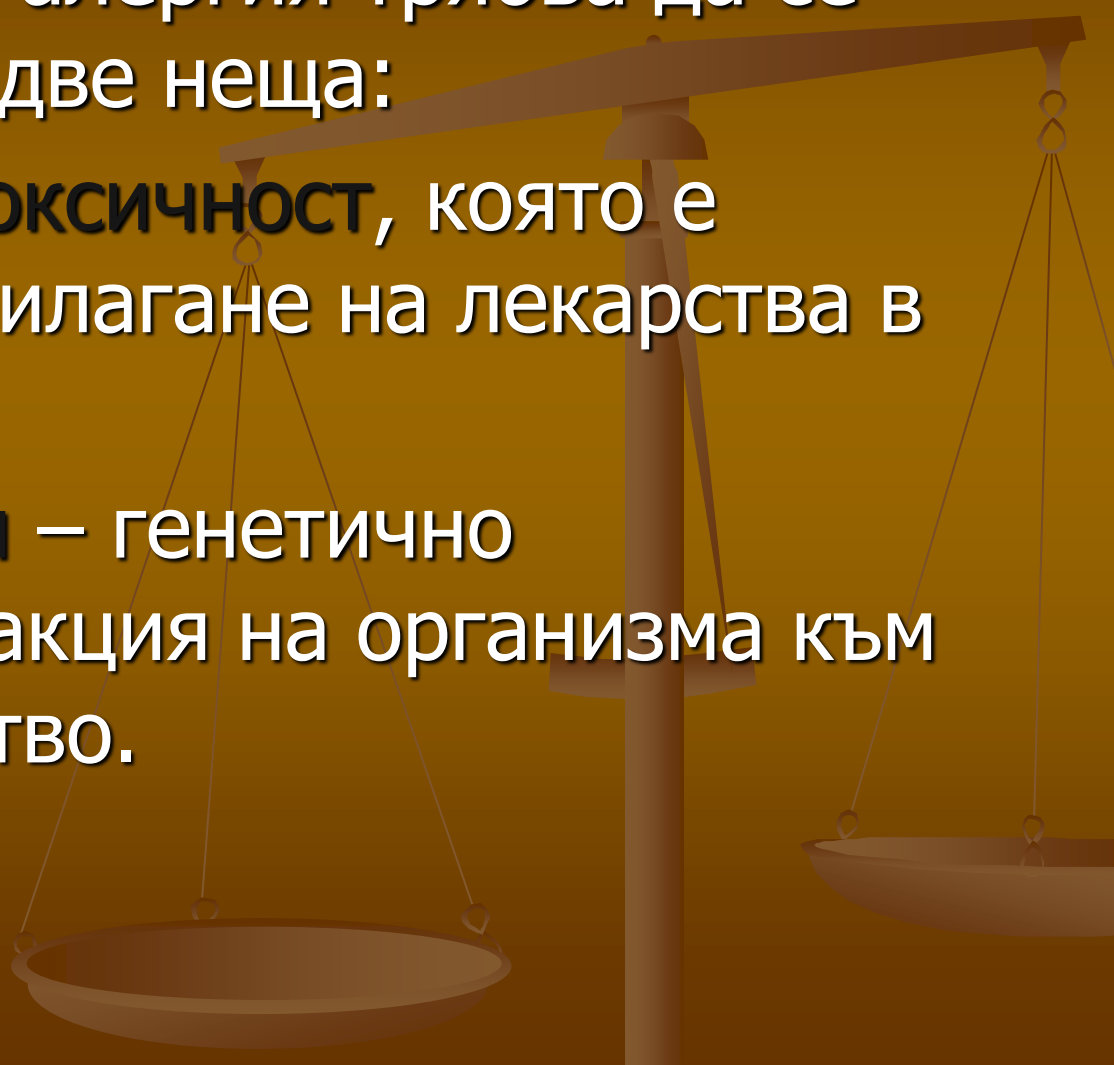
- Най-честия причинител на лекарствено индуцираната анафилаксия са антибиотиците (особено пеницилинът и представителите от групата на пеницилина).
- Аспиринът и другите нестероидни противовъзпалителни средства, наред с контрастните материали за образна рентгенова диагностика, може също да доведат до появата на подобни на анафилаксията СИМПТОМИ.





Лекарствената алергия трябва да се разграничи от две неща:

- **Лекарствена токсичност**, която е резултат на прилагане на лекарства в големи дози и
- **Идиосинкразия** – генетично обусловена реакция на организма към дадено лекарство.





- **Лекарствената токсичност** зависи от дозата.
- **Лекарствената алергия** се развива на базата антиген – антитяло и индивида може да бъде сенситизиран към различни медикаменти.
- **Идиосинкразията** е генетично обусловена чувствителност само към определено лекарство или към определена група лекарства.



Изучаваните от фармакогенетиката генетично детерминирани нежелани реакции към лекарства могат да се разделят на две групи:

***1. Нежелани реакции, които се дължат на генетично детерминирана изменена фармакокинетика, т. е генетично обусловени, изменени ефекти на организма към лекарствата.***





**2. Нежелани реакции, които се дължат на генетично обусловени, изменени ефекти на лекарството върху организма.**

Всички генетично обусловени ефекти към лекарствата, които са предмет на фармакогенетиката, се обединяват под общ термин **идиосинкразия.**



От характеризираните днес наследствено обусловени аномалии в ефектите на лекарствата / идиосинкразия / по-важни са следните:

**а) Удължен или скъсен ефект на лекарството –**

*н-р сукцинилхолинът – краткотрайно действащ миорелаксант, които се инактивира от серумната псевдохолинестераза, образуваща се в черния дроб.*

*Като генетична особеност се синтезира атипична псевдохолинестераза, която не може да хидролизира сукцинилхолина, натрупва се в кръвта и пациента остава в продължително апное, което може да бъде фатално.*



## **б) Засилен или отслабен ефект от лекарството**

***Н-р. Генетично променените хемоглобини могат да детерминират променена чувствителност към нитирити и др. лекарства, като се предизвиква метхемоглобинемия.***

***Установена е генетично детерминирана резистентност към кумариновите антикоагуланти.***

***Резистентност към инсулин, която се дължи на наличие в черния дроб на голямо количество инсулиназа.***



## в) Генетично детерминирани нови ефекти към лекарствата –

*Н-р Примахинова анемия – в дози на примахина, които не дават странични ефекти, при някои лица предизвиква тежка хемолитична анемия.*

*Същото е със сулфонамидите, хлорамфеникол, амидофен, хинин, ацетилсалицилова киселина.*

*Барбитуратите предизвикват порфирия – нервни смущения, коремна болка, психотични състояния, тъмночервен цвят на урината.*

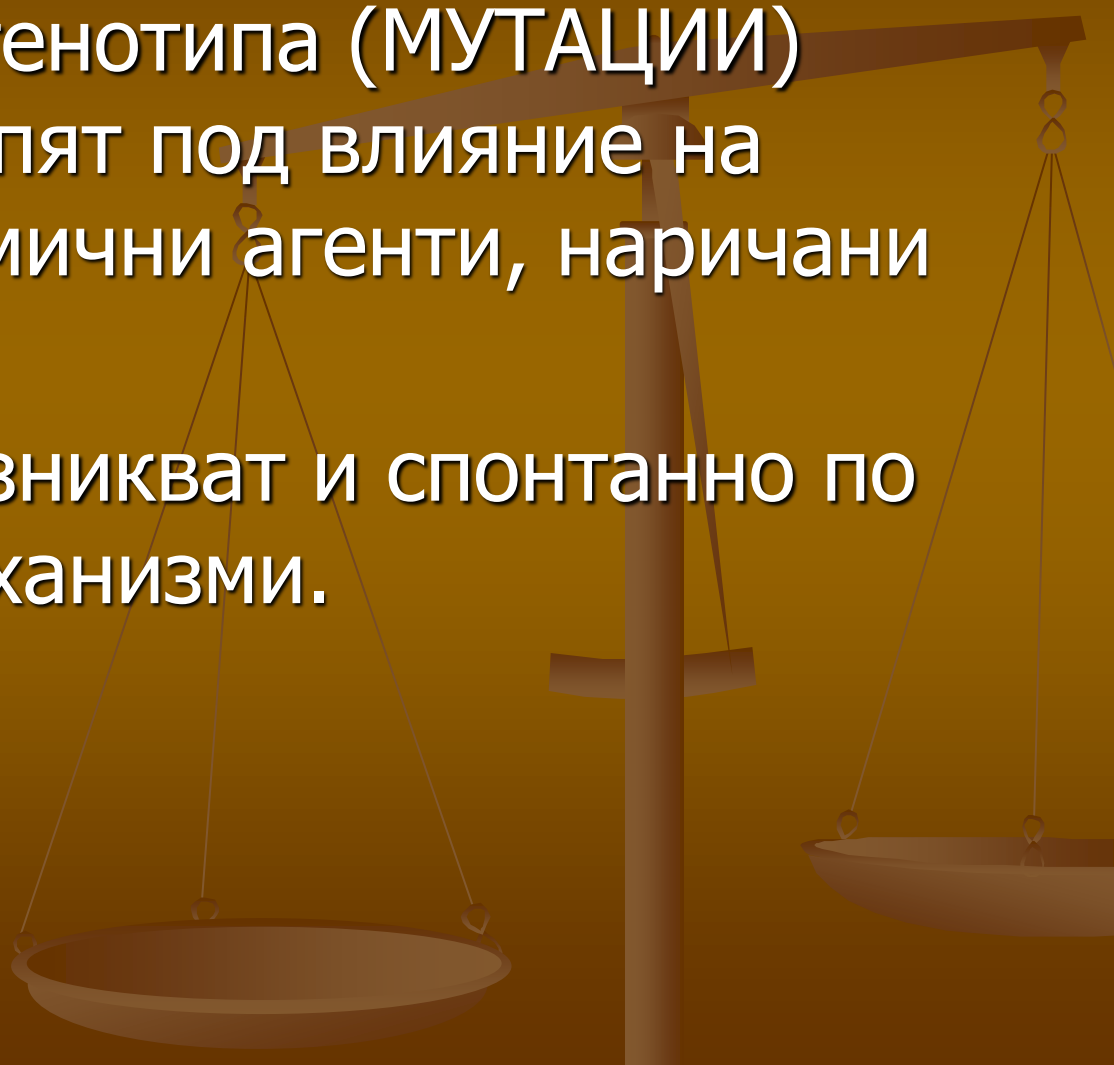




# Мутагенно и канцерогенно действие на лекарствата

Промени в генотипа (МУТАЦИИ) могат да настъпят под влияние на радиации и химични агенти, наричани мутагени.

Мутации възникват и спонтанно по неизяснени механизми.





Тъй като генетичната информация , която определя структурата, функциите и развитието на всеки индивид, е кодирана в ДНК, в основата на мутациите лежат настъпили едни или други промени в нея.

***Основните видове мутации са:***

- а) Дадена двойка бази в ДНК може да бъде изместена от друга двойка бази.



б) Прибавяне или отпадане на двойка бази

в) Отпадане на цели фрагменти, последвано от възстановяване.

Този вид мутации могат да засегнат единична ДНК – молекула или да се развиват на равнището на хромозомите.

г) Неравно поделение на хромозомите между дъщерните клетки.



Необходимо е от това да се разграничат два вида действие на мутагените:

- Агентите от едната група действат директно върху генетичния материал и предизвикват мутации във всяко време на клетъчния цикъл.
- Агентите от втората група могат могат само да изменят хода на даден процес – напр. репликацията на ДНК или движението на хромозомите.





В тясна връзка с мутагенното действие на лекарствата стои тяхното канцерогенно действие.

Главните групи химични канцерогени са полицикличните въглеводороди, някои амини, алкилиращите агенти.



От практическа гледна точка е важно да се има предвид, че всички цитостатичи и имуносупресивни лекарства имат и канцерогенно действие, но това не значи, не трябва да се употребяват при застрашаващи живота състояния.



Напр. Производни на кофеина нарушават цялостта на хромозомите, без да се инкорпорират в ДНК.

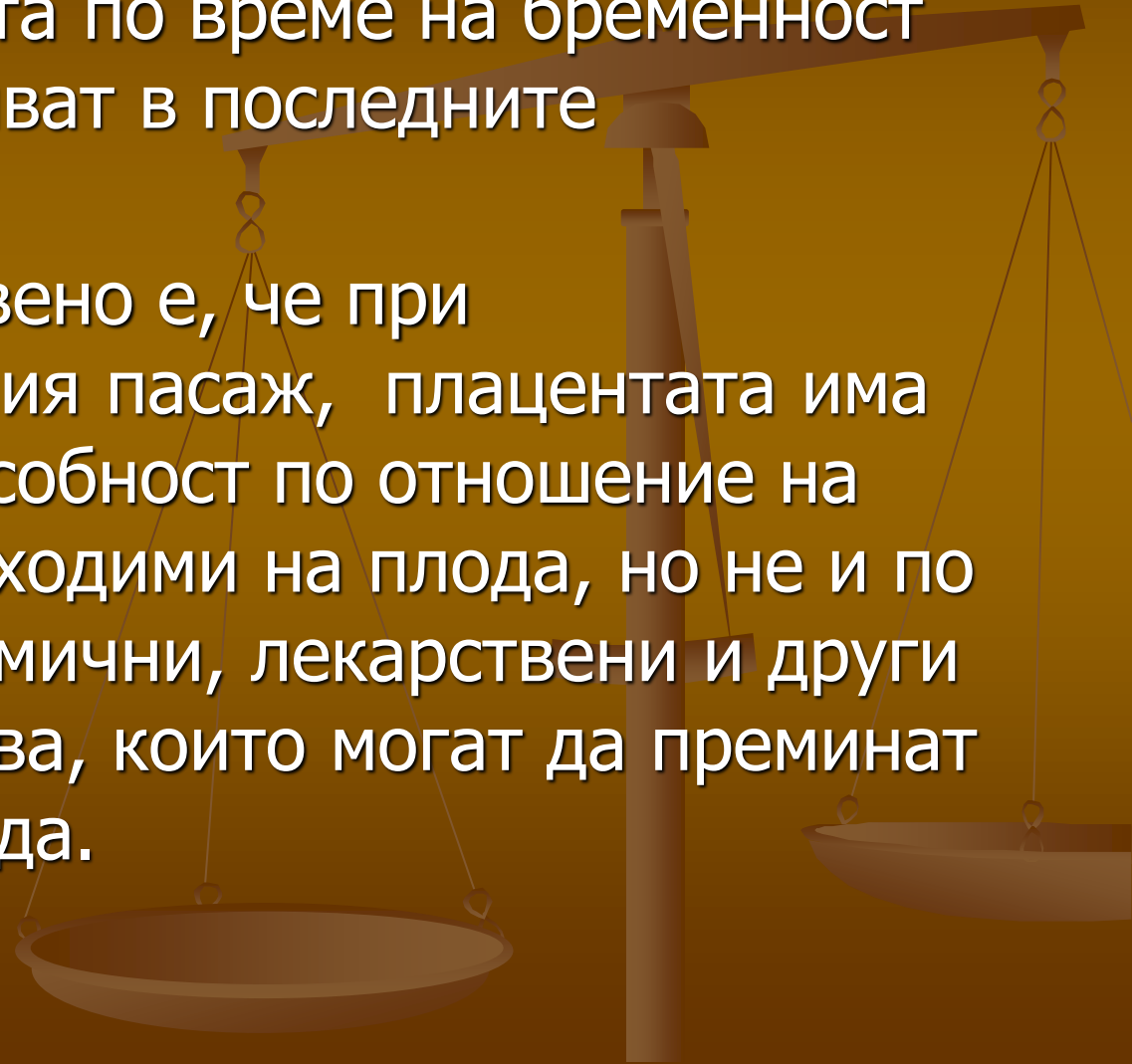
Има лекарства, за които е доказано, че предизвикват цитогенетични дефекти у човека – циклофосфамид – води до увеличаване на хромозомните аномалии.



# Лекарства и бременност

Ползата и рисковете от фармакотерапията по време на бременност активно се проучват в последните десетилетия.

Установено е, че при трансплацентарния пасаж, плацентата има избирателна способност по отношение на веществата необходими на плода, но не и по отношение на химични, лекарствени и други токсични вещества, които могат да преминат от майката в плода.







Лекарственото лечение най-често се провежда по индикации от страна на майката, като при това здрав плод попада под въздействие – не само тератогенно (предизвикване на вродени аномалии), но и може да доведе до прекъсване на бременността, изоставане в развитието на плода, вътрематочна смърт, вродени ендокринни и други функционални разстройства, изоставане във физическото и интелектуалното развитие в ранното и по-късно детство.



- Въздействието на дисморфогените (фактори предизвикващи вродени аномалии) зависи основно от фазата на развитието на плода –
- така напр. в периода на ***бластогенезата (първите 7 – 8 дни след оплождането)***, поради липса на пряка биологична връзка между майката и оплодената яйцеклетка се смята, че рискът от тератогенни лекарствени въздействия върху плода е практически нулев.



- Установено е обаче, че екзогенни агенти могат да доведат до ранна зародишева смърт. В периода на **ембриогенезата (до 12 г.с.)** резултатите от лекарствените въздействия са почти противоположни – рязко нараства рискът от развитие на вродени аномалии на плода, а намалява процентът на ембрионалната смърт. Това е закономерно следствие от развитието на плода – в периода на ембриогенезата се образуват всички органи и системи на плода.



Всеки орган има критичен период на диференциране, който е с най-висока ранимост по отношение възможността от развитие на вродени аномалии –

- **например** критичен за развитието на нервната система е 15-я до 25-я ден, за сърцето – 20 – 40 ден,
- за крайниците – 24 – 46 ден от оплождането.
- последният период в развитието на плода – фетогенеза (13 – 40 ф.с.) е сравнително най-безопасен по отношение на тератогенно лекарствено въздействие, поради завършеното развитие на органите и системите на плода.



Дисморфогенният лекарствен ефект (факторите предизвикващи възникване на вродени аномалии), зависи освен от:

- фазата на развитие на плода,
- от дозата,
- продължителността на лечението
- и начинът на приложение на медикамента.



## Най-често използваните при бременност лекарствени средства и какво е тяхното влияние върху бременната и плода?

### ■ **I. Антибиотици:**

- **Пеницилини** – преминават свободно през плацентата и достигат фетална серумна концентрация равна на майчината. До момента не са описани неблагоприятни ефекти върху плода, но не бива да се игнорира риска от алергични (включително и анафилактичен шок) реакции при бременната.
- **Цефалоспорици** – имат близост в химичния строеж с пеницилините. Това определя сходният им (но все пак доста по-широк) антибактериален спектър с пеницилините, както и подобните на тях резистентност и алергични реакции.





**Макролиди** – поради големината на молекулата си преминават трудно през плацентата. Важен момент е липсата на неблагоприятни ефекти върху бременната и плода.

- Тези характеристики на макролидите им отреждат широко място на употреба при бременни, особено в случаите за лечение на хламидиални инфекции.
- **Аминоглюкозиди** – рисков момент е доказаната им токсичност върху слуховия апарат, бъбреците и черния дроб на плода. Тава налага ограничения в употребата им – само при доказана необходимост и сериозни индикации от страна на бременната, продължителност на курса 5 – 7 дни и оптимална дозировка.



- ***Тетрациклини*** – поради неблагоприятния ефект върху костите и зъбния емайл на плода не бива да се използват при бременни.

***В заключение антибиотичното лечение при бременност трябва да е:***

- оправдано;
- мотивирано;
- с минимален риск за майката и плода;
- с оптимален избор на препарат, доза и продължителност на лечението.



## II. Лекарства, действащи на централната нервна система:

- **Сънотворни** – най-често производни на барбитуровата киселина. Лесно преминават плацентата и попадат в плода. Не се препоръчва употребата им при бременност (възможни тератогенни ефекти), освен при лечение на някои форми на епилепсия.
- **Противогърчови** – предимно антиепилептични средства – поради възможен тератогенен ефект следва да се изписват само след уточняване на диагнозата и преценка на съотношението “полза-вреда”, от специалист невролог.



- ***Психотропни вещества*** – изключително широка група от медикаменти формулиращи следните подгрупи – големи транквилизатори, малки транквилизатори, психостимуланти, антидепресанти, психоенергитични, ноотропни и халюциогенни средства.
- Поради многообразието на химичната им структура, широката гама ефекти (включително странични, в т.ч. тератогенни), ***препаратите от тази група трябва да се назначават от съответен профилен специалист в комбинация с акушер-гинеколог.***



- **Наркотични аналгетици** – от природен произход – опиум, морфин, кодеин; полусинтетични и синтетични – лидол, фентанил, метадон.
- Употребата им се разглежда в два аспекта – **приложени в еднократни дози**, в различни фази на бременността по медицински показания и **хронична употреба (наркомании)**.
- В последния случай са налице сериозни опасности и рискове за плода – изоставане във физическото развитие, тежки метаболитни и функционални нарушения, развитие на типичен абстинентен синдром след раждането, трайно изоставане в психомоторното развитие, нисък интелектуален потенциал.





- ***Ненаркотични аналгетици*** – по химическа структура се оформят в осем подгрупи. ***Имат следните общи ефекти*** – обезболяващ, понижаващ температурата, противовъзпалителен, антиагрегантен.
- Поради големия брой представители в групата, ще акцентирам само на най-често използваните в ежедневието.





- Acetysal (популярно познат, като Aspyrin) – има умерено обезболяващо и антипиретично действие. И при майката, и при плода променя процесите на кръвосъсирване, потискайки тромбоцитната агрегация. При дневна доза над 2 г , близо до раждането може да доведе до тежка форма на жълтеница при новороденото.



- Analgin – няма тератогенен ефект, може да се използва без рискове в хода на бременността в обичайната дозировка.
- Amidorphen - при продължителна употреба може да доведе до увреждания във функцията на костния мозък на новороденото – засягане на бялата кръвна редица.



### III. Токолитични средства – медикаменти, използвани за

потискане на маточните контракции.

- **Спазмолитици** – широко известните препарати папаверин, спазмалгон, бусколизин, но-шпа и др.
- **Малки транквилизатори и анксиолитици** – диазепам, реланиум, лексотан.
- **Блокатори на простагландин-синтезата** – индометацин и производните му.
- **Калциеви антагонисти** – нифедипин, верапамил.
- **Бета-2 адреностимуланти** – партусистен.
- **Магнезий съдържащи препарати.**



- Поради спецификата в избора на подходящ препарат, дозировка, възможности за комбиниране между групите, път на приложение, широки лекарствени взаимодействия, риск от странични ефекти и най-вече необходимост от прецизиране на специфичния риск от спонтанен аборт или преждевременно раждане, **препаратите от тази група следва да се назначават само от акушер-гинеколог.**



## IV. Хормонални препарати:

- **Естрогени** – в съвременното не намират място в лечебни програми по време на бременност.
- **Прогестагени** – естественият прогестерон е напълно безопасен за бременната и плода. В близкото минало бе широко използван за лечение и профилактика на заплашващ аборт. В последните години е изместен от перорани (приемани през устата) форми – деривати на хидрогестерона.
- **Андрогени и синтетични прогестагени** от нортестостероновия ред са контраиндицирани по време на бременност – ембриотоксичен ефект и вирилизация при женските плодове.



## ■ ***Хормони на щитовидната жлеза –***

тироксин и тиреоидни екстракти се използват без опасност за майката и плода при хипотиреоидизъм (понижена функция на жлезата).

Йодните соли и синтетичните антитиреоидни препарати са свързани с риск от развитие на преходна гуша и хипотиреоидизъм на новороденото.





- ***Инсулин и орални антидиабетични средства.*** Важно е да се знае, че всички форми на диабет налагат задължително изследване в болнична обстановка, още в началото на бременността, с цел избор на на правилен хранителен режим и лечение. Колаборацията между ендокринолози и акушери е задължителна.
- Поддържането на оптимална глюкозна концентрация е важно, с цел осигуряване на нормален метаболизъм в организма на бременната и плода.



- Това би осигурило оптимално развитие на плода и би свело до минимум рисковете от вродени аномалии и хипотрофия на плода, мъртвораждаемост и перинатална смъртност. Лекарствената програма се осъществява чрез инсулинови препарати.
- Синтетичните орални антидиабетични средства са противопоказани по време на бременност (висок тератогенен риск!)



## V. Витамини

- Употребата на поливитаминни препарати е препоръчителна по време на бременност, във връзка, както с повишените метаболитни нужди на бременната, така и за задоволяване нуждите на плода.

**Vit A, Vit E** – имат многообразно действие. Дефицитът им води до повишен риск от спонтанен аборт, нарушение в плацентацията, очни аномалии.

**Vit B2** – дефицит – води до скъсяване на долните кости на крайниците, “вълча уста”, очни аномалии.



**Vit B12** – дефицит – отговорен за развитие на пернициозна анемия при бременност.

- При дефицит на фолиева киселина се развиват множество различни аномалии на костната и централната нервна система – типичен пример са спина бифида.
- **Vit C** – дефицит – води до увеличаване риска от ранен спонтанен аборт. Има отношение и към желязодефицитните анемии на бременните.
- **Vit D** – дефицит – риск от костни аномалии. Освен витамините, важна роля в метаболизма на бременните и плода имат **минералите** и т.нар. микроелементи – Zn, Mn, Mg, Fe, Se, Cu и др.



***Съвременните проучвания показват, че дневните нужди на бременната и плода не се покриват в необходимата степен, дори и при балансиран хранителен режим на бременната.***

- ***Това налага задължителната употреба на поливитаминни препарати с минерални добавки през цялата бременност и кърмаческия период.***





# Благодаря за вниманието!!!

