

16. Нежелани ефекти на лекарствата - класификация

Доц. д-р М. Мичева дм

16.1.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ (НЛР)

**Основни причини, водещи до смърт,
установени в болниците в САЩ:**

Сърдечно-съдови заболявания
Злокачествени заболявания
Инсулт
Нежелани лекарствени реакции (НЛР)

16.2.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ЕФЕКТИ ХАРАКТЕРИСТИКА

Обхващат всички нежелани, вредни действия на лекарствата, вкл. и тези, които се дължат на неподходящо лекарство за даден пациент, неправилно подбрана доза, лекарствена форма, начин на прилагане, неподходящо заболяване и др.

Нежеланите ефекти могат да бъдат причинени, както от прилагането на лекарства, така и от експозицията на химични агенти и могат да доведат до неблагоприятен резултат - заболяване или смърт.

16.3.

1. ТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ

Токсичното действие се определя от:

- токсичния характер на самото вещество:

Биологично активни вещества с висока токсичност - отрови от растителен, животински и химичен характер - CO, HCN, ФОС и др., често водещи до летален изход.

- интоксикация с лекарства в резултат на предозиране:

Предозирането на лекарството може да бъде случайно или нарочно, както абсолютно или относително.

16.4.

- **АБСОЛЮТНО ПРЕДОЗИРАНЕ** води до остра интоксикация и **включва:**
 - **ОСТРО ПРЕДОЗИРАНЕ**
 - наблюдава се при многократно превишаване на максимално допустимата доза на лекарството (вместо терапевтичен ефект се появява токсично действие) и може да доведе до фатален изход
 - Например:
 - Най-често опит за убийство или самоубийство, рядко терапевтична грешка, токсични лекарствени комбинации, комбинация на алкохол и лекарства и др.
 - Рискови групи: малки деца, стари хора, психично болни (поради несъзнателно поемане на токсични дози).
 - **ЛОКАЛНО ПРЕДОЗИРАНЕ**
 - прилагане на терапевтична доза на лекарството, но приложено по начин и форма, което води до висока локална концентрация и картина на остра интоксикация.
 - Например:
 - Бързо въвеждане на калциев глюконат – затопляне, колапс
 - Строфантин, въведен бързо венозно – камерно мъждене
 - **КУМУЛАТИВНО ПРЕДОЗИРАНЕ**
 - може да настъпи остра интоксикация, при лекарства, които кумулират в организма
 - Например:
 - Дигиталисови гликозиди, барбитал (материално кумулиране)
 - стрихнин (функционално кумулиране)

16.5.

- **ОТНОСИТЕЛНО ПРЕДОЗИРАНЕ** може да доведе до остра интоксикация:

При нормална терапевтична доза и нарушена кинетика на лекарството (нарушени механизми при резорбция, плазмено свързване, метаболизъм, екскреция) поради патологични състояния в организма.

Например:

- При бъбречни заболявания – се затруднява елиминирането на лекарства, с полярен характер поради нарушени механизми на екскреция. Те остават с високи плазмени нива и се наблюдават явления на предозирание (аминогликозидни антибиотици).

- Заболявания на черния дроб, водещи до нарушения в биотрансформационната функция, затрудняват елиминирането на вещества с неполярен характер. Те остават с високи плазмени нива и причиняват интоксикации (кумаринови антикоагуланти, фенилбутазон, парацетамол, морфин, кодеин и др.)



16.6.

- **Хипопротеинемия (намалено съдържание на плазмени белтъци) - при чернодробни и бъбречни заболявания. Настъпва предозиране с вещества, които се свързват с плазмените протеини в неактивна форма (сулфанилурейни аптидиабетни, орални антикоагуланти, нестероидни противовъзпалителни).**

- **Нарушено йонно равновесие – състояние на хиперкалциемия, води до интоксикация с дигиталисови гликозиди, поради това, че калций е синергист с дигиталисовите гликозиди. При състояние с обилни повръщания, диарии, водещи до състояние на хипокалиемия (калий е антагонист на дигиталисовите гликозиди) - се повишава токсичността им.**

- **други патологични състояния**

16.7.

2. Странично действие

Наблюдава се при терапевтично приложение на дадено лекарство, но е неизбежна част от неговата фармакологична характеристика.

Например:

Антихистамини – седация

Антихолинергични – сухота в устата

16.8.

3. Вторично действие – допълнителен лекарствен ефект, който не е свързан с основното фармакологично действие.

Например:

Кортикостероиди – синдром на Къшинг

Широкоспектърни антибиотици – дисбактериоза

16.9.

4. Тератогенно действие – прилагане на тератогени през първия триместър на бременността могат да доведат до лекарство-индуцирани конгенитални малформации.

Например:

Антиконвулсанти – хидантоин, карбамазепин

Кумаринови антикоагуланти

Антиметаболити

Етанол

5. НЛР в кърмачето, причинени от лекарства, достигащи до кърмачето чрез кърмата.

16.10.

6. Мутагенно действие – някои лекарства:

Напр. - Антиметаболити, колхицин водят до хромозомни мутации.

7. Канцерогенно действие –

Напр. - диетилстилбестрол – води до развитие на вагинален карцином при дъщери (в някои случаи внучки) както и до проблеми със забременяването.

16.11.

8. Идиосинкразия – непредвидими и непредсказуеми НЛР. Те са генетично детерминирани реакции поради вродена свръхчувствителност или резистентност. Лекарственият отговор е изключително силен или качествено различен.

Например:

G-6-PDH дефицит – хемолитична анемия от антималярийни (примакин), сулфонамиди или храна – бакла (фавизъм).

vit.D резистентен рахит

9. Лекарствена алергия – имунологично медирана лекарствена реакция

16.12.

- **Нежелана лекарствена реакция е всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт, който се проявява при приложение на продукта в дози, нормално използвани за лечение, профилактика или диагностика на заболяване при хора, или за възстановяване, корекция, или модифициране на физиологична функция.**

(C30)

16.13.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА НЕЖЕЛАНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Тип А* (А от Augmentation, англ. - усилване, увеличаване) (80%)
(токсичност при предозиране, странични, вторични) – характеристика:

- фармакологична предсказуемост
- зависимост от дозата
- висока честота
- ниска смъртност
- лечение – корекция на дозата или промяна на медикамента

Тип В* (В от Bizarre, англ. - странен, особен) (20%) (лекарствена алергия, идиосинкразия, тератогенеза, канцерогенеза, мутагенеза) – характеристика:

- липсва фармакологична предсказуемост
- липсва зависимост от дозата
- ниска честота
- висока смъртност
- лечение – спиране на медикамента

*ПРЕДЛОЖЕНИ ПРЕЗ 1970 ОТ Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions.

In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.

16.14.

В последните години се използват допълнителни типове към НЛР (2002).

Тип С (С от Chronic, англ. – хроничен) – свързани с продължителната употреба на лекарството и евентуално развитие на процес на кумулиране и възможна зависимост (аналгетична невропатия, бензодиазепинова зависимост и др.)

Тип D (D от Delayed, англ. - отложен) – включват отложени реакции (отдалечени) – тератогенни, канцерогенни, мутагенни

Тип Е (Е от End, англ. – внезапно спиране, край) – реакции на отнемането. Хипертонични реакции при внезапно спиране на някои антихипертензивни лекарства.

Тип F (F от Failure, англ. – неуспех) – свързани с терапевтични грешки

Aronson JK. Drug therapy. In: Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA, eds. Davidson's principles and practice of medicine 19th ed. Edinburgh: Elsevier Science, 2002:147-63.

16.15.

- **НЛР могат да бъдат класифицирани по:**

- тежест

- леки
- умерени
- тежки
- летални

- сериозност

- смърт
- животозастрашаващи състояния
- състояние, изискващо хоспитализиране или удължаване на съществуващо хоспитализиране
- трайни или значителни увреждания, водещи до инвалидизиране и промяна в качеството на живот
- конгенитални дефекти

FDA

16.16.