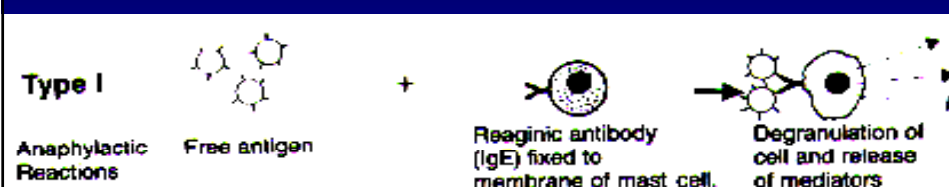


## 18. Лекарствена алергия – специфични особености. Токсикологични особености на генетичния полиморфизъм

Доц. д-р М. Мичева дм

18.1.

### ТИПОВЕ АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ



- Тип I (анафилаксия, бърза хиперсенситизация) – IgE е фиксирано към мембраната на мастните клетки и базофилите, антигенът (свободен) се свързва с IgE, при което се образува комплекс IgE-хептен-протеин
- ⇒ настъпва дегранулация на клетката и освобождаване на медиатори (серотонин, хистамин, хепарин, триптаза и левкотриени, простагландини и цитокини)
- ⇒ освобождаването на медиаторите на възпалението водят до едем и вазодилатация. Тези реакции засягат респираторната система (астма, ринит), кожа (уртикария), ГИТ, васкуларна система (анафилактичен шок)
- Клиника: затруднено дишане, рязка хипотензия, аноксия, едем в респираторния тракт, бронхоспазм – състояние водещо до фатален изход.
- Медикаменти: серумни ваксини, хормони, пеницилини, сулфонамиди

18.2.

**Type II**

Cytolytic Reactions      Antigen associated with cell membrane      +      Free Antibody (IgG, IgM, IgA)      →      Agglutination with complement fixation and lysis.

- Тип II – цитолитична (цитотоксична)
- антигенът е разположен върху клетъчната мембрана на еритроцити, левкоцити и тромбоцити. Антигенът се свързва със свободните антитела IgG, IgA и IgM, води до аглутинация, при което се активира системата на комплемента и се освобождават кинини, хистамин и лизозомални ензими, които могат да предизвикат лизис на клетката.
- клинични симптоми: хемолитична анемия, левкоцитопения, тромбоцитопения.
- Медикаменти: метилдопа, хинидин, аминопирин, сулфонамиди, пиразулонови и фенотиазини – индуцират тежка гранулоцитопения.

18.3.

**Type III**

Toxic Precipitin Reactions      Free soluble antigen in excess of antibody      +      Free antibody      →      Precipitin complex deposited in vascular epithelium

- Тип III (Arthus) – медирана от образуването на комплекс антиген-антитяло, отлагане и фиксиране на комплекса хаптен-протеин-Abs (IgG) върху стената на кръвоносните съдове. Това привлича неутрофилите, които фагоцитират комплекса и освобождават ензими, увреждащи съдовата стена⇒настъпва възпаление (серумна болест),
- клинични симптоми: треска, подути лимфни възли, ревматоиден артрит, гломерулонефрит,
- Лекарства: хидралазин, сулфонамиди, фенотиазини, противотуберкулозни, пеницилини и антиконвулсанти

18.4.

**Type IV**

Cell-mediated Hypersensitivity Reactions

Antigenic component of cell membrane

Activated T-cell killer lymphocyte

Death of cell followed by phagocytosis

- Тип IV, клетъчно-медиан отговор от забавен тип
- Антигенният компонент на клетъчната мембрана взаимодейства с T-killer лимфоцитите, които атакуват и унищожават антигенната клетка, при което се освобождават лимфокини, водещи до агрегация на лимфоцити, макрофаги и базофили. Всеки орган или тъкан може да бъде мишена с тежки последствия за организма.
- Напр. халотан-индуциран хепатит.

18.5.

## ГЕНЕТИЧЕН ПОЛИМОРФИЗЪМ

Генетичната вариация в популацията се нарича “полиморфизъм”, тогава когато генните варианти се срещат с честота най-малко в 1%. Тези разлики в активността могат да доведат до значими клинични последици, особено при употребата на повече от две лекарства при един и същи пациент.

При различните народи и различните популации, активността на CYP оксидазите варира.

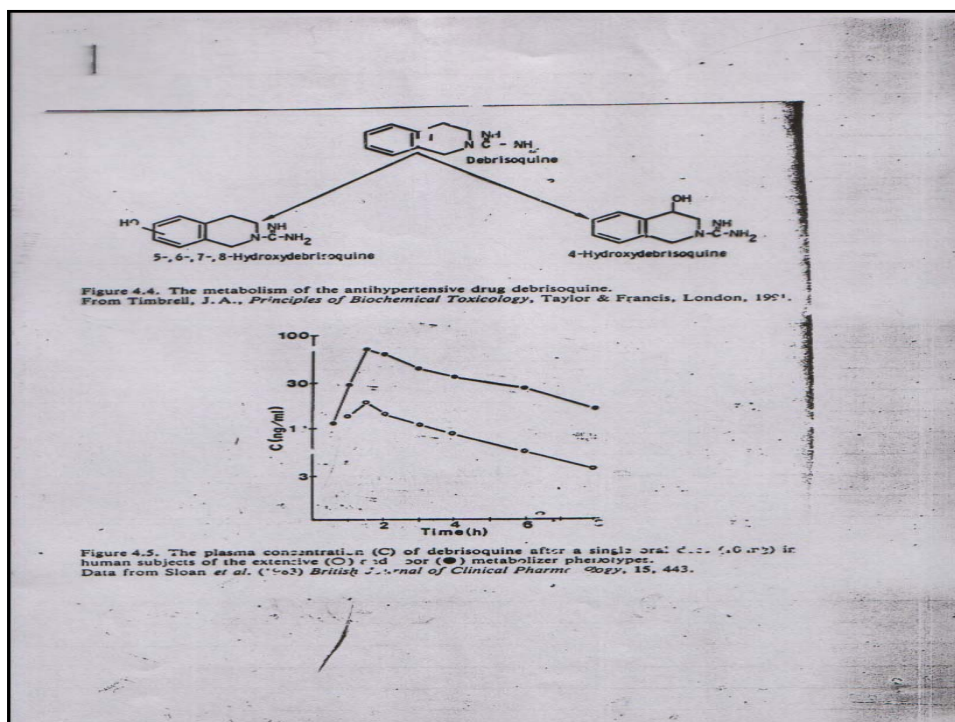
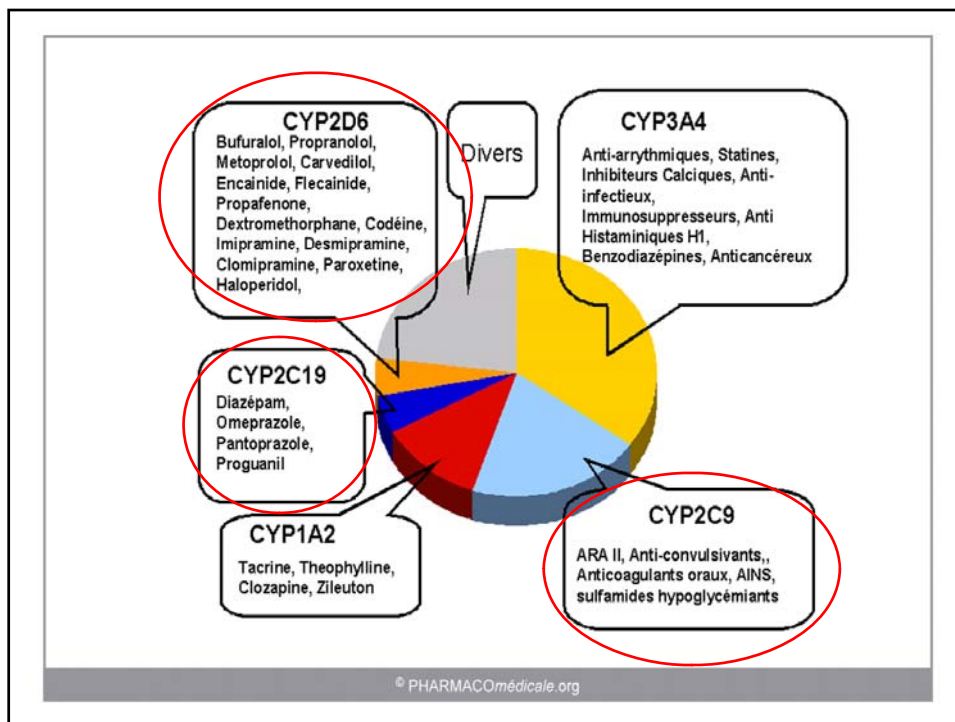
Полиморфизъм се среща при 2D6, 2C9 и 2C19.

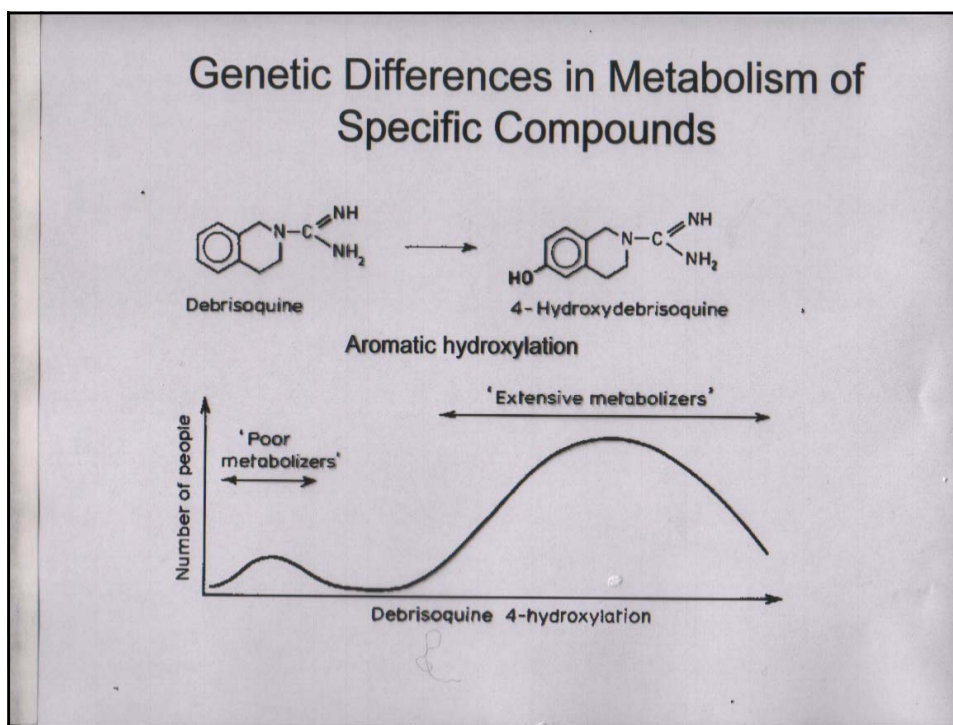


Изоензими с генетичен полиморфизъм

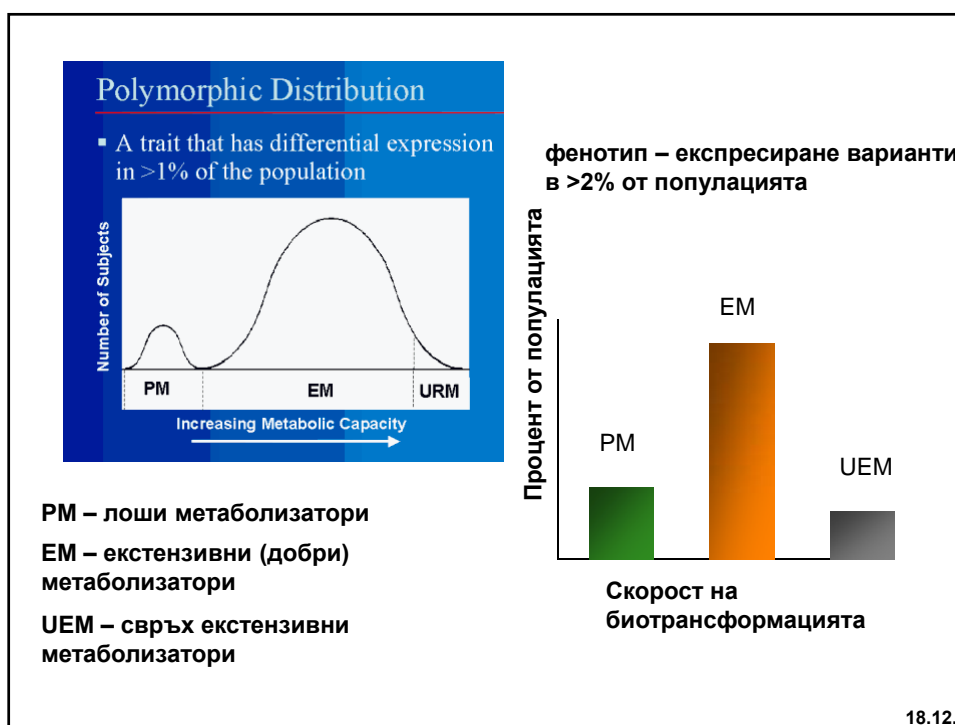
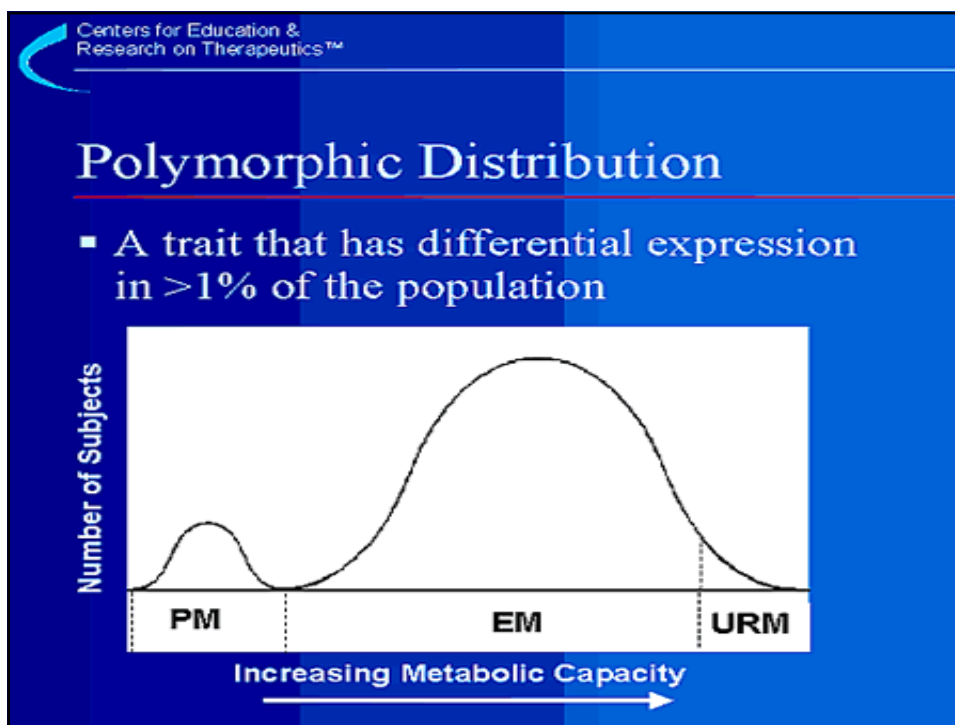


18.6.





CYP2D6 Субстрати		
<p><u>debrisoquine</u>/sparteine</p> <p>amphetamine</p> <p>dexfenfluramine</p> <p>quinoxan</p> <p>ondansetron</p>	<p><b>Антиаритмични</b></p> <p>encainide</p> <p>flecainide</p> <p>S-mexillitene</p> <p>lidocaine</p>	<p><b>Антипсихотици</b></p> <p>perphenazine</p> <p>thioridazine</p> <p>haloperidol</p> <p>risperidone (9OH)</p> <p>minaprine</p> <p>venlafaxine</p> <p>fluvoxamine</p>
<p><b>Бета Блокери</b></p> <p>propafenone</p> <p>S-metoprolol</p> <p>propranolol (4OH)</p> <p>timolol</p> <p>alprenolol</p> <p>bufuralol</p> <p>carvedilol</p>	<p><b>Аналгетици</b></p> <p><u>dextromethorphan</u></p> <p>codeine</p> <p>tramadol</p>	<p><b>Антидепресанти</b></p> <p>fluoxetine</p> <p>amitriptylline</p> <p>desipramine</p> <p>clomipramine</p> <p>imipramine</p>



### Cytochrome P450 2D6

- Absent in 7% of Caucasians, 1–2% non-Caucasians
- Hyperactive in up to 30% of East Africans
- Catalyzes primary metabolism of:
  - Codeine
  - Many  $\beta$ -blockers
  - Many tricyclic antidepressants
- Inhibited by:
  - Fluoxetine
  - Haloperidol
  - Paroxetine
  - Quinidine

Akiliu E et al. J Pharmacol Exp Ther 1996;278(1):441–446

### Cytochrome P450 2C9

- Absent in 1% Caucasians and African-Americans
- Primary metabolism of:
  - Most NSAIDs (including COX-2)
  - S-warfarin (the active form)
  - Phenytoin
- Inhibited by:
  - Fluconazole

18.13.

### Cytochrome P450 2C19

- Absent in 20–30% of Asians, 3–5% Caucasians
- Primary metabolism of:
  - Diazepam
  - Phenytoin
  - Omeprazole
- Inhibited by:
  - Omeprazole
  - Isoniazid
  - Ketoconazole

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.html>

18.14.