

Reacții adverse alergice la medicamente

Reacțiile adverse alergice se constituie în efecte nocive ale medicamentelor care au un mecanism imun. Ele sunt independente de doză , pot apărea la doze foarte mici deoarece presupun o sensibilizare prealabilă. Frecvența generală a reacțiilor alergice la medicamente se situează în jurul a 10%. S-a descris o predispoziție care e probabil determinată genetic.

Sensibilizarea alergică se dezvoltă de obicei după 5 – 14 zile de la prima administrare, uneori mai mult în cazul tratamentului continuu.

Riscul e mai mare pentru administrarea locală și mai mic pentru administrarea orală. Alergia e specifică la o anumită substanță, dar poate cuprinde și compuși înrudiți structural. Reacțiile sunt spre exemplu comune pentru toate penicilinele. Pentru dezvoltarea alergiei e necesar ca medicamentul în general cu moleculă mică să formeze conjuugați prin legarea covalentă de o polipeptidă sau proteină din organism. Uneori determinantul antigenic este un metabolit al medicamentului (ex. derivații Peniciloil pentru peniciline).

Reacțiile adverse la produse farmaceutice si pentru diagnostic sunt un risc major în practica medicală, determinând morbiditate si costuri importante: apar la aproape 15% dintre pacienții tratați ambulator si la peste 17% dintre cei tratați în spital; circa 4% dintre internările în spitalele de pediatrie din Spania sunt legate de reacții adverse medica-mentoase (RAM) suficient de severe pentru a necesita reținerea pacientului sub observație. în SUA circa 50% dintre medicamentele aprobate au prezentat efecte adverse nedetectate în cursul etapelor de experimentare dinaintea aprobării; în aceeași țară RAM afectează 2,2 milioane de pacienți si reprezintă a cincea - a șasea cauză de deces (0,1% dintre pacienții internați în secțiile medicale).

Rareori este posibilă îndepărtarea specifică a unei stări morbide prin intermediul unui pharmacon fără să fie influențate concomitent si alte funcții ale organismului (efecte secundare). Efectele secundare pot fi : dorite / nedorite, nocive / nenocive, dependente sau nu de doză, previzibile / imprevizibile.

După definiția OMS, efectele secundare / acțiunile nedorite (tabelul 1) ar fi „reacții indiferent de mecanismul de producere - care lezează primitorul si se produc neintenționat, la dozele recomandate". Când se declanșează o stare morbidă prin intermediul unui pharmacon, stare ce persistă si după întreruperea medicamentului, aceasta poartă numele de boală iatrogenă medicamentoasă.

Tabelul 1. Clasificarea efectelor nedorite / secundare :

<p>A.Efecte nedorite de cauze farmacodinamice</p> <p>a.Efecte la supradozare (creșterea efectului principal; apariția unor efecte noi; accentuarea unor efecte diferite de cel principal, dar inseparabile)</p> <p>b.Efecte inevitabile la doze terapeutice</p> <p>1. datorite acțiunii principale:</p> <ul style="list-style-type: none">- prin același mecanism ca al acțiunii principale (bronhoobstrucție după β-blocante);- ca urmare a acțiunii principale (tahicardie reflexă după hipotensoare). <p>2. independente de acțiunea principală (trombozele după contraceptive orale).</p> <p>B.Efecte nedorite de cauze farmacocinetice (resorbție, distribuție, eliberare / biodisponibilitate, biotransformare, inducție enzimatică, eliminare, cumulare)</p> <p>C.Efecte nedorite prin interacțiuni medicamentoase (farmacocinetice / farmacodinamice)</p> <p>D.Efecte nedorite datorite vârstei (copii mici, bătrâni)</p> <p>E.Efecte nedorite prin influențe genetice (idiosincrazii)</p> <p>F.Efecte nedorite prin mecanism imun („alergii“)</p> <p>G. Acțiune cancerigenă</p> <p>H. Acțiune embriotoxică și teratogenă</p>

Un alt tip de clasificare ar fi cel bazat pe risc (tabelul 2) :

Tabelul 2. Clasificarea reacțiilor adverse după extinderea riscului :

<p>Tip A - risc universal: previzibile, corespund profilului farmacologic-toxicologic al substanței, cel mai adesea dependente de doză (supradozare, reducerea eliminării, interacțiuni medicamentoase, greșeli de aplicare, efecte secundare, efecte colaterale și indirecte, manifestări tardive teratogene / oncogene).</p> <p>Tip B - risc doar la subgrupe populaționale susceptibile (circa 25% dintre reacțiile adverse): imprevizibile, nu au legătură cu profilul de acțiune farmacologic-toxicologic al substanței, cel mai adesea independente de doză; sunt manifestări ale unor factori individuali:</p> <ul style="list-style-type: none">-defecte enzimatice: intoleranță (reacții farmacologice predictibile sau toxicitate, dar la doze mici, chiar subterapeutice);-cauze farmacogenetice: idiosincrazie (reacții neobișnuite, diferite de cele farmacologice, rezultate fie dintr-un metabolism alterat al drogului, fie dintr-o hiperreactivitate a organului țintă);-disfuncții imunologice: reacții adverse cu mecanism imun (alergie) (RAMMI).

RAPEL IMUNOLOGIC :

Unele macromolecule folosite terapeutic (de ex. proteine: antiseruri, insulină și alți hormoni, enzime și protamină, vaccinuri etc.), datorită masei moleculare mari cu prezența unor multipli epitopi, sunt antigene multivalente („complete”) astfel încât - prezentate sistemului imun - determină inducerea unui răspuns imun specific (sensibilizare) și activarea mecanismelor efectoare imune; degranularea mastocitară se produce prin mecanism mediat de IgE la un număr restrâns de persoane, la cei mai mulți indivizi apărând anticorpi specifici IgG care, prin realizarea de complexe imune circulante (CIC), activează complementul cu formarea de anafilotoxine (C3a, C5a) ce degranulează mastocitele. Există și câteva substanțe cu greutate moleculară mică ce - posedând un singur epitop, dar multiplu repetat (de ex. succinilcolina și alți compuși ce conțin epitopi de amoniu cuaternar) - se comportă ca un alergen „complet”.

Cele mai multe produse farmacologice au greutate moleculară mică (< 1 kDa) și o structură simplă, neîndeplinind astfel condițiile de a deveni alergene medicamentoase. Totuși, chiar și substanțele chimice cu greutate moleculară mică pot ajunge să îndeplinească condițiile de multivalență prin haptenare (directă sau a metaboliților). Indiferent de calea haptenării, complexul medicament / metabolit - carier se cuplează cu IgE specifice fixate pe receptorii membranei mastocitului, declanșând cascada de evenimente imunoclinice (**figura 1**).

TIPURI DE REACȚII ALERGICE :

- tipul I - anafilactic, mediat de IgE (urticarie, edem laringian, bronhospasm, hipotensiune arterială); apar precoce sau rareori tardivând cursul tratamentului; pot persista (ore / zile) după oprirea medicației;

- tipul II - citolitic, prin complement activat de anticorpii (IgG / IgM) - antihaptenă fixați pe celule (unele anemii hemolitice, unele trombocitopenii), prin citoliză celulară directă autoimună (anemie indusă de doză), prin mecanismul “innocent bystander” (unele anemii hemolitice);

- tipul III - leziuni produse de complexe imune circulante (cu IgG / IgM) depozitate extravascular, cu atragere de complement (boala serului, febra medicamentoasă, unele vasculite); manifestările apar de obicei după 1 – 3 săptămâni de la întreruperea tratamentului, atunci când drogul sau metabolitul său **nu** mai există în organism;

- tipul IV - hipersensibilitate de tip întârziat, cu limfocite $T\alpha\beta(CD4^+ / CD8^+)$ activate (dermatită alergică de contact, granuloame, fibroză?); limfocitele T ale pacienților cu RAMMI manifestate

cutanat au o înaltă exprimare a antigenului CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) care favorizează homing-ul în piele.

figura 1

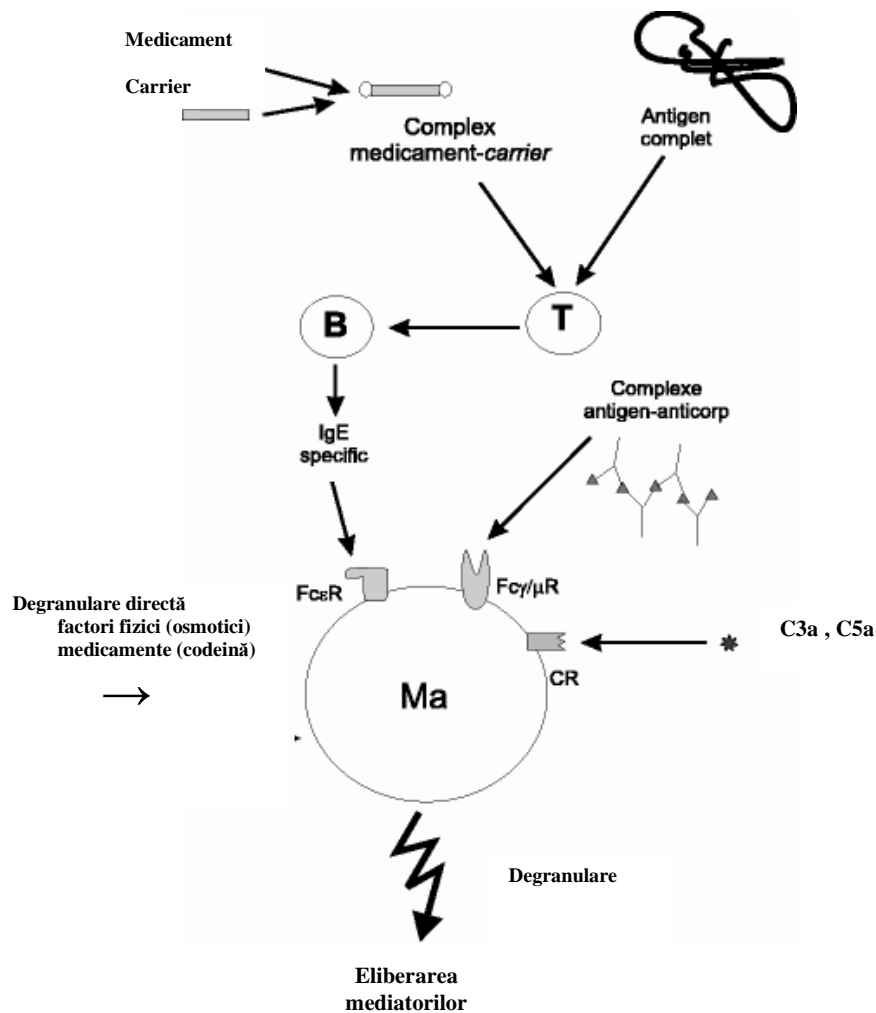


Figura 1, Multiplele căi prin care se poate realiza degranularea mastocitară.

FcεR - receptor pentru IgE specific ice; Fcγ / μR -receptor pentru IgG / IgM;

T - limfocit T; B - limfocit B; Ma - mastocit; C3a, C5a - fragmente de complement (anafilotoxine); CR - receptor pentru complement.

Anticorpii formați împotriva complexului haptena-carrier pot avea specificitate pentru medicament, dar pot fi specifici și numai față de carrier și - în acest caz - testarea cutanată doar cu medicamentul poate da rezultate negative.

Datorită unor epitopi foarte asemănători din structura chimică a farmaconului nativ sau a metaboliților lui, ori a complexului haptena - carrier, pacienții alergici la un medicament pot

reacționa la medicamente cu acțiune farmacologică asemănătoare sau diferită, dar aparținând aceluiași grup structural chimic (fenomenul de cross-reactivity) (tabelul 3).

Tabelul 3. Reacții alergice încrucișate în cadrul diferitelor grupe de medicamente :

- grupul para: sulfonamide, sulfoniluree, derivați procaină, fenotiazine, acetilanilidă, PAS; revelatori fotografici, azocoloranți, p-fenilendiamină, cosmetice, esteri ai acidului para-am inobenzoic;
- sulfonamidă: sulfoniluree, anumite diuretice (tiazide, furosemid), inhibitor! de carboanhidrază (acetazolamidă), disulfiram, anestezice locale cu grupare p-aminofenil (rareori);
- antibiotice β -lactam: ampicilină, amoxicilină, cefalosporine, carbenicilină, penicilină și alte produse semisintetice;
- antibiotice dezoxistreptaminice: neomicină, bacitracină, streptomycină, dihidrostreptomycină; mai rar kanamicină, gentamicină, framicitină, paramomicină;
- procaină: benzocaină, tetracaină, procainamidă (novocaină);
- etilendiamină: prometacină, antazolină, aminofilină;
- grupul tiazină: diverse fenotiazine, antihistaminice și diuretice (diazoxid);
- grupul terpen: plasturi, produse de cauciuc, parfumuri (lavandă, viorele, garoafe etc.); utilizat în compoziția siropurilor de tuse și a unguentelor.

Există factori de risc ce țin de medicamentul însuși; totuși, cum la marea majoritate a pacienților nu se decelează un răspuns imun specific chiar și la doze mari de medicamente înalt imunogene, este justificată ipoteza că răspunsul imun clinic semnificativ depinde în special de factori individuali! (tabelul 4).

O situație aparte o reprezintă **pacienții infectați cu HIV**, la care apar frecvent - funcție de gradul imunodeficienței - RAM (sulfonamide, pentamidină, ciprofloxacina, aciclovir, zidovudin); manifestările au mecanisme patogenice multiple, în principal de intoleranță și toxicitate, chiar dacă adesea li se pune eticheta de „alergie”.

Recent a fost definit sindromul „alergiei” multimedimentoase, la persoane cu o varietate de manifestări clinice la haptene medicamentoase neînrudite chimic, fără să se putut stabili baza

genetică și / sau metabolică a acestui agregat de reacții; par să concure mai mulți factori etiologici: pe lângă determinanții genetici /dobândiți ai imunității mai sunt incriminate frecvența / intensitatea terapiei. De curând a fost dovedită și existența unei tendințe familiale de a prezenta RAMMI la multiple droguri : persoanele care au un părinte cu RAMMI au un risc de 5 – 15 ori mai mare de sensibilizare la medicamente decât cele fără antecedente familiale.

Tabelul 4. Factori predispozanți :

>legați de pacient

- RAMMI în antecedente la acel medicament sau la unul cu structură chimică înrudită
- Factori genetici ce influențează metabolismul: viteza de acetilare (de ex., acetilatori lenți), rezervele de glutatation
- Rata de haptenare / dehaptenare
- Capacitatea propriului HLA de a se lega de haptene
- Prezența unui anumit tip de mediu inflamator
- Imunosupresie indusă de boală (SIDA) sau iatrogen
- Expunerea ocultă la epitopii nativi sau cross-reactivi (urme de antibiotice din alimente animale, amoniu cuaternar din alimente și cosmetice)
- Calea de administrare (în ordine descrescândă: topic, subcutan, intramuscular, intravenos, oral)
- Vârsta de adult
- Sexul feminin

>legați de medicament

- Contaminarea cu macromolecule imunogene
- Capacitatea de polimerizare
- Existența epitopilor cross-reactivi
- Reactivitatea cu proteinele
- Frecvența utilizării produsului
- Doza și durata tratamentului

Unele RAMMI sunt greu de explicat doar de unul din tipurile de reacții Gell-Coombs deoarece au imunopatogenie mixtă, iar un medicament poate induce manifestări tisulare și reacții imune eterogene (oricare și în orice asociere dintre tipurile de reacții Gell-Coombs).

Deși șablonul gândirii clinice curente creditează ca actori principali ai RAMMI anticorpilor specifici (IgE, IgM / IgG) pentru medicament, rezervând limfocitelor T doar tipul IV Gell-Coombs, trebuie reamintit că celulele T au rol crucial (prin contact direct, prin secreție de citokine) și în inducerea secreției de anticorpi (indiferent de izotip); participând atât la faza de inducere a sensibilizării cât și la faza efectoare a reacției imune, limfocitul T reprezintă de fapt pivotul RAMMI.

Reacții tip boala serului pot fi produse de mai multe medicamente, dar mai bine cunoscute sunt cele datorate complexelor penicilinoil-IgG (apărute la dozearide penicilină); deși clinic similare, aceste reacții diferă de boala serului clasică deoarece complexele nu induc distrucții tisulare (nu fixează complement). Si reacțiile lupoide (lupus-like) diferă de boala lupică: lipsesc anticorpilor anti-ADN, C3 nu este scăzut, nu există afectare renală și neurologică. Nu au fost elucidate nici mecanismele implicate în procesele autoimune din cadrul **sindromelor lupoide** (lupus-like) raportate după consumul unor medicamente neînrudite chimic.

Reacții medicamentoase asociate cu un anume metabolit ce induce manifestări specifice sau cu polimorfism farmacogenetic. Erupțiile morbiliforme, rash-urile eczematoase sau maculopapuloase, eritrodermia, erupția fixă medicamentoasă, unele vasculite, sindroamele cu dermatită buloasă (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell), hepatitele și nefritele imunologice nu au mecanisme clar elucidate; frecvența lor asociere cu administrarea unor medicamente (AIMS, anti-convulsivante, derivați dopa, nitrofurani, sulfamide) justifică oarecum presupusa intervenție a sistemului imun, fapt dovedit doar la unele dintre ele (de ex., implicarea limfocitelor T CD8⁺ de tip Tc1 în erupțiile morbiliforme și în leziunile de exantem bulos).

CRITERII DE DELIMITARE RAMMI :

RAMMI pot fi suspecionate în cazul îndeplinirii mai multor criterii :

- Nu a prezentat nici o reacție la tratamentele anterioare
- Reacțiile apar de obicei după mai multe zile de tratament
- Există rise de reacții chiar și la doze mult mai mici decât cele terapeutice
- Manifestările clinice:
 - diferă semnificativ de cele generate de efectele farmacologice ale drogului;
 - nu pot fi deduse din experimentele pe animale;
 - de obicei se limitează la un număr redus de simptome, în general acceptate a avea origine „alergică”;
- Prezența eozinofiliei sanguine / tisulare (neobișnuită, dar utilă când este prezentă)
- Existența anticorpilor sau a limfocitelor T ce reacționează specific cu medicamentul sau cu un metabolit al acestuia

- în cursul probei de provocare se reproduce exact aceeași reacție
- Simptomele / semnele dispar prompt la oprirea tratamentului (fenomen comun celor mai multe reacții adverse, indiferent de mecanism).

Dintre medicamentele care provoacă mai des alergii putem aminti :

- Amiodarona
- Papaverina
- Metotrexat
- Cefalosporine
- Insulina
- Vaccinuri
- Apomorfina
- Peniciline
- Sulfamidele , etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adkinson N.F. (Jr.). Drug Allergy. In: Middleton E (Jr.), Reed C., Ellis E., Adkinson N.F. (Jr.), Yunginger J. W., Busse W. W. (eds.). Allergy. Principles and Practice. Fifth edition, Mosby, New York, 1998; 1212-1224.
2. Alecu M., Alecu S. Reacții alergice la medicamente. Ed. Med., București, 2002.
3. Brockow K., Romano A., Blanca M., Ring J., Pichler W, Demoly P. General considerations for the skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002; 57:45-51.
4. Coleman J.W., Blanca M. Immunology Today. 1998; 19:196-8.
5. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.M. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200.5.
6. Stroescu V., Farmacologie, ediția a III^a, 1999.
7. Stoenescu M., Revista "INFO_MEDICA" nr. 9 (103), 2002.