

Шкідливий вплив ліків

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі йдеться про шкідливий вплив лікарських засобів у контексті терапевтичного застосування – так звані несприятливі реакції на лікарські засоби – та навмисні або випадкові передозування. Іноді шкода є небезпечною для життя або необоротною, але варто враховувати, що значні побічні ефекти мають практично всі лікарські засоби, описані в цій книзі. Розглянуто класифікацію побічних реакцій на лікарські засоби та основні аспекти їх токсичності, а саме: описано тестування на токсичність при їх розробці, механізми індукованих токсинами пошкодження клітин, мутагенез і канцерогенез, тератогенність та алергійні реакції.

ВСТУП

Парацельсу, алхіміку XVI ст., приписують афоризм про те, що всі лікарські засоби є отрутами: «дозування робить їх або отрутою, або ліками». У наш час токсична дія лікарських засобів залишається клінічно важливою в контексті передозування (самоотруєння становить приблизно 10 % навантаження відділень невідкладної медицини у Великій Британії; але отруєння з метою самогубства трапляється надзвичайно рідко). Деякі чутливі особи можуть відчувати дозозалежну токсичність навіть при вживанні терапевтичних доз, і частково ця чутливість обумовлена генетично. Нині є широкий спектр генетичних тестів для ідентифікації та передбачення ризику в чутливих осіб, хоча ці тести рутинно використовуються у сучасній клінічній практиці відносно рідко (розд. 12).

Суворі випробування на токсичність на тваринах (див. с. 309), зокрема тести на канцерогенність, тератогенність та органоспецифічну токсичність, проводять щодо потенційних нових лікарських засобів під час їх розробки (див. розд. 60), і часто це призводить до відмови від сполуки перед її випробуванням на людях. Результати дослідження на токсичність є частиною пакета інформації, який регулярно подають до регуляторних органів фармацевтичній компанії з метою отримання дозволу на продаж нового препарату. Проте шкідливі наслідки часто спостерігаються вже після того, як лікарські засоби починають використовувати люди, через появу побічних ефектів, не виявлених у тварин. Ці шкідливі ефекти зазвичай називають «несприятливими побічними реакціями»

(НПР) на лікарські засоби, і вони викликають велику стурбованість у органів контролю за ліками, на які покладено відповідальність щодо встановлення безпеки, а також ефективності препаратів. Особливу тривогу викликають непередбачувані події. Деякі НПР можна передбачити як наслідок основних фармакологічних ефектів препарату, і тому їх відносно легко розпізнати, але деякі (наприклад імунологічні реакції) є непередбачуваними, іноді серйозними та, ймовірно, трапляються лише у певних пацієнтів.

Клінічно важливі НПР є частими, дорогими та їх часто можна уникнути (див.: Pirmohamed et al., 2004)¹. Основною мішенню може бути будь-який орган, і одночасно можуть бути задіяні кілька систем органів. Іноді симптоми та ознаки тісно пов'язані з введенням та припиненням прийому ліків, але в інших випадках побічні ефекти виникають лише при тривалому застосуванні (наприклад, *остеопороз* внаслідок тривалої терапії високими дозами глюкокортикоїдів (розд. 34) або *пізня дискінезія* через постійне вживання антипсихотичних засобів (розд. 47)). Деякі побічні ефекти виникають після припинення лікування або протягом кількох днів (наприклад, тахікардія внаслідок різкої відміни блокаторів β-адренорецепторів), або відстрочено, коли симптоми вперше з'являються через місяці чи роки після припинення лікування, як, наприклад, у випадку з деякими повторними зловживаннями утвореннями після успішної хіміотерапії. Отже, передбачення, уникнення, визнання та реагування на НПР є одними з найскладніших і найважливіших питань клінічної практики. Оцінювання шкоди від несподіваних або рідкісних побічних реакцій після тривалих періодів терапії є особливо проблематичним. За таких обставин рідко можна зробити точну оцінку ризику.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Шкідливий вплив ліків може бути або не бути пов'язаним з відомим механізмом дії препарату. У будь-якому випадку індивідуальні зміни (див. розд. 12) є основним чинником у визначенні від-

¹ Через НПР відбулися 6,5 % госпіталізацій у Великій Британії з прогнозованою річною вартістю 466 млн фунтів стерлінгів. Антиагрегантні препарати, діуретики, нестероїдні протизапальні засоби та антикоагулянти спричинили 50 % НПР, і при цьому 2,3 % пацієнтів померли. Більшості зазначених реакцій можна було уникнути.

повіді конкретного пацієнта та його схильності до побічних реакцій. Еронсон і Фернер (Aronson and Ferner, 2003) запропонували описувати побічні реакції відповідно до дози, часу і чутливості (англ. dose, time course and susceptibility to harm, DoTS). Потенційна чутливість обумовлена низкою факторів (віком, супутніми захворюваннями тощо), і це потрібно враховувати.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ, ЩО ВІДПОВІДАЮТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Багато побічних ефектів, пов'язаних з відомими фармакологічними діями лікарських засобів, є передбачуваними, принаймні, якщо ці дії добре усвідомлено. Іноді їх називають побічними реакціями типу А (від англ. «augmented» – доданий, розширений) за класифікацією Роулінза і Томсона (Rawlins and Thomson); вони пов'язані з дозою та індивідуальною чутливістю (Lee, 2005). Багато таких реакцій було описано в попередніх розділах. Наприклад, постуральна гіпотензія виникає при застосуванні антагоністів α_1 -адренорецепторів, кровотечі – антикоагулянтів, седатія – анксиолітиків тощо. У багатьох випадках небажані ефекти цього типу є оборотними, і проблему часто можна вирішити, відкоригувавши дозу, щоб отримати сприятливіший баланс між ефективністю та безпекою. Такі ефекти іноді є серйозними (наприклад, внутрішньомозкові кровотечі, зумовлені антикоагулянтами, гіпоглікемічна кома, спричинена інсуліном), а іноді їхня оборотність ускладнена (наприклад, залежність від наркотиків, зумовлена опіоїдними анальгетиками (див. розд. 50)).

Деякі побічні ефекти, пов'язані з основною дією препарату, призводять до дискретних подій, а не до наростання симптомів, і їх важко виявити. Наприклад, препарати, що блокують циклооксигеназу (ЦОГ)-2 (зокрема «коксиби», наприклад **рофєкоксиб**, **цєлєкоксиб** та **вальдєкоксиб**, а також звичайні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)), збільшують ризик інфаркту міокарда залежно від дози (розд. 27). Цей потенційний ефект можна було передбачити, врахувавши здатність цих препаратів інгібувати біосинтез простагліну та підвищувати артеріальний тиск, і ранні дослідження вказали на такі проблеми. Цей ефект було важко довести через високу частоту тромбозу вінцевих артерій, і лише тоді, коли плацебо-контрольовані дослідження провели за іншим показанням (очікувалось, що інгібітори ЦОГ-2 можуть запобігти раку кишківника), цей ефект було однозначно підтверджено.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ З ВІДОМОЮ ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ ДІЄЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Побічні ефекти, не пов'язані з основною фармакологічною дією, можуть бути передбачуваними у разі надмірного прийому препарату, напри-

клад, гепатотоксичність **парацетамолу** (див. далі) чи шум у вухах, спричинений **аспірином**; або при підвищеній чутливості, зокрема під час вагітності або через схильність до розладів, наприклад унаслідок дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або мутації в мітохондріальній ДНК, що сприяє ототоксичності аміноглікозидів (розд. 12).

Непередбачувані реакції, не пов'язані з основною дією лікарського засобу (іноді їх називають ідіосинкратичними реакціями, або реакціями типу В (від англ. «bizarre» – незвичайний, аномальний) за класифікацією Роулінза і Томсона часто ініціюються швидше хімічно реактивним метаболітом, ніж вихідним препаратом. До прикладів таких НПЗ, часто імунологічного характеру, належать індуковане лікарськими засобами ураження печінки або нирок, пригнічення функції кісткового мозку, канцерогенез і порушення розвитку плода. Нечастими, але важкими непередбачуваними побічними ефектами, про які згадувалося в попередніх розділах, є апластична анемія, спричинена **хлорамфеніколом**, та анафілаксія у відповідь на **пеніцилін**. Вони зазвичай тяжкі – інакше б їх не розпізнали – і їх важливо враховувати для встановлення безпеки лікарських засобів. Не передбачуваний характер таких реакцій означає, що коригування рекомендованої терапії (наприклад застосування меншої дози) може їм не запобігти.

Підручник Мейлера «Побічні ефекти лікарських засобів» (Meyler's Side Effects of Drug) є всеосяжним регулярно оновлюваним джерелом, в якому детально висвітлено НПЗ та їхні клінічні прояви (Aronson, 2015).

ТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ТЕСТУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ

Тестування токсичності на тваринах проводять щодо нових лікарських засобів для визначення потенційної небезпеки перед їх введенням людині. Це передбачає використання широкого спектра тестів для різних видів, з тривалим введенням препарату, регулярним моніторингом фізіологічних або біохімічних відхилень та детальним посмертним обстеженням, наприклад випробування для виявлення будь-яких грубих або гістологічних відхилень. Тестування на токсичність проводять з дозами, що значно перевищують очікуваний терапевтичний діапазон, і воно дає змогу встановити, які тканини чи органи є ймовірними «мішенями» токсичної дії лікарського засобу. Дослідження відновлення проводять, щоб оцінити, чи токсичні ефекти є оборотними, а особливу увагу приділяють необоротним змінам, таким як канцерогенез або нейродегенерація. Основне припущення полягає в тому, що токсичні ефекти, зумовлені препаратом, подібні у людей і тварин. Однак є широкі міжвидові відмінності, особливо у фер-

Види токсичності ліків



- Токсична дія ліків може бути:
 - пов'язана з основною фармакологічною дією (наприклад кровотеча при застосуванні антикоагулянтів) і зазвичай може бути передбачена на основі знань про мішені;
 - не пов'язана з основною фармакологічною дією (наприклад ураження печінки **парацетамолом**), її може бути важко передбачити, іноді її називають «нецільовим» пошкодженням (пошкодженням не тієї мішені).
- Деякі побічні реакції, що виникають при використанні звичайних терапевтичних доз, спочатку непередбачувані, серйозні і нечасті (наприклад агранулоцитоз при застосуванні **карбімазолу**). Такі реакції (їх називають ідіосинкратичними) майже неминуче виявляються лише після широкого застосування нового лікарського засобу. Іноді можлива розробка тесту для вилучення чутливих суб'єктів з-під медикаментозного впливу (наприклад, варіанти мітохондріальної ДНК/збільшена чутливість до ототоксичності аміноглікозидів).
- Побічні ефекти, не пов'язані з основною дією лікарського засобу, часто зумовлені реактивними метаболітами та/або імунологічними реакціями.

ментах, які метаболізують лікарські засоби; отже, токсичний метаболіт, що утворюється в одного виду, може не утворюватися в іншого, і тому тестування токсичності на тваринах не завжди є надійним орієнтиром. **Пронеталол**, перший синтезований антагоніст β -адренорецептора, не було розроблено як лікарський засіб, оскільки він був канцерогенним у мишей; згодом виявилося, що канцерогенність виявили лише в одного протестованого виду, але до того часу інші β -блокатори вже були в розробці.

Токсичні ефекти можуть варіювати від незначних до настільки серйозних, що виключають подальше використання сполуки. Проміжні рівні токсичності є більш прийнятними для препаратів, призначених для лікування тяжких захворювань (наприклад, СНІДу або раку), і рішення про те, продовжувати розробку чи ні, часто важко прийняти. Якщо розробка все-таки триватиме, моніторинг безпеки може бути зосереджений на системі, позначений як потенційна мішень токсичності, за допомогою дослідів на тваринах². Безпека препарату (на відміну від

токсичності) може бути встановлена лише під час застосування у людей.

ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ІНДУКОВАНОГО ТОКСИНАМИ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИН ТА ЇХ ЗАГИБЕЛІ

Токсична концентрація лікарських засобів або їх метаболітів може спричинити некроз; проте дедалі більше визнають значення (таке саме або більше) запрограмованої загибелі клітин (апоптоз; див. розд. 6), особливо при хронічній токсичності.

Хімічно реактивні метаболіти лікарських засобів можуть утворювати ковалентні зв'язки з молекулами-мішенями або пошкоджувати тканини за допомогою нековалентних механізмів. Печінка має велике значення для метаболізму лікарських засобів (розд. 10), а гепатоцити зазнають впливу вищих концентрацій початкових метаболітів. Препарати та їх полярні метаболіти концентруються в каналцевій рідині нирок, коли вода реабсорбується, тому ниркові каналці зазнають впливу вищих концентрацій лікарських засобів, ніж інші тканини. Деякі гепатотоксичні препарати (наприклад парацетамол) також є нефротоксичними.

Отже, ураження печінки чи нирок є поширеними причинами відмови від розробки препаратів під час тестування на токсичність, тому рутинними є хімічні аналізи для виявлення ураження печінки (зазвичай визначають рівень ферментів трансаминаз у плазмі або сироватці крові) та функції нирок (зазвичай концентрація креатиніну).

НЕКОВАЛЕНТНІ ВЗАЄМОДІЇ

▼ Реактивні метаболіти ліків потенційно причетні до кількох цитотоксичних нековалентних процесів, зокрема:

- пероксидного окиснення ліпідів;
- утворення токсичних активних форм кисню;
- виснаження відновленого глутатіону (GSH);
- модифікації сульфгідрильних груп.

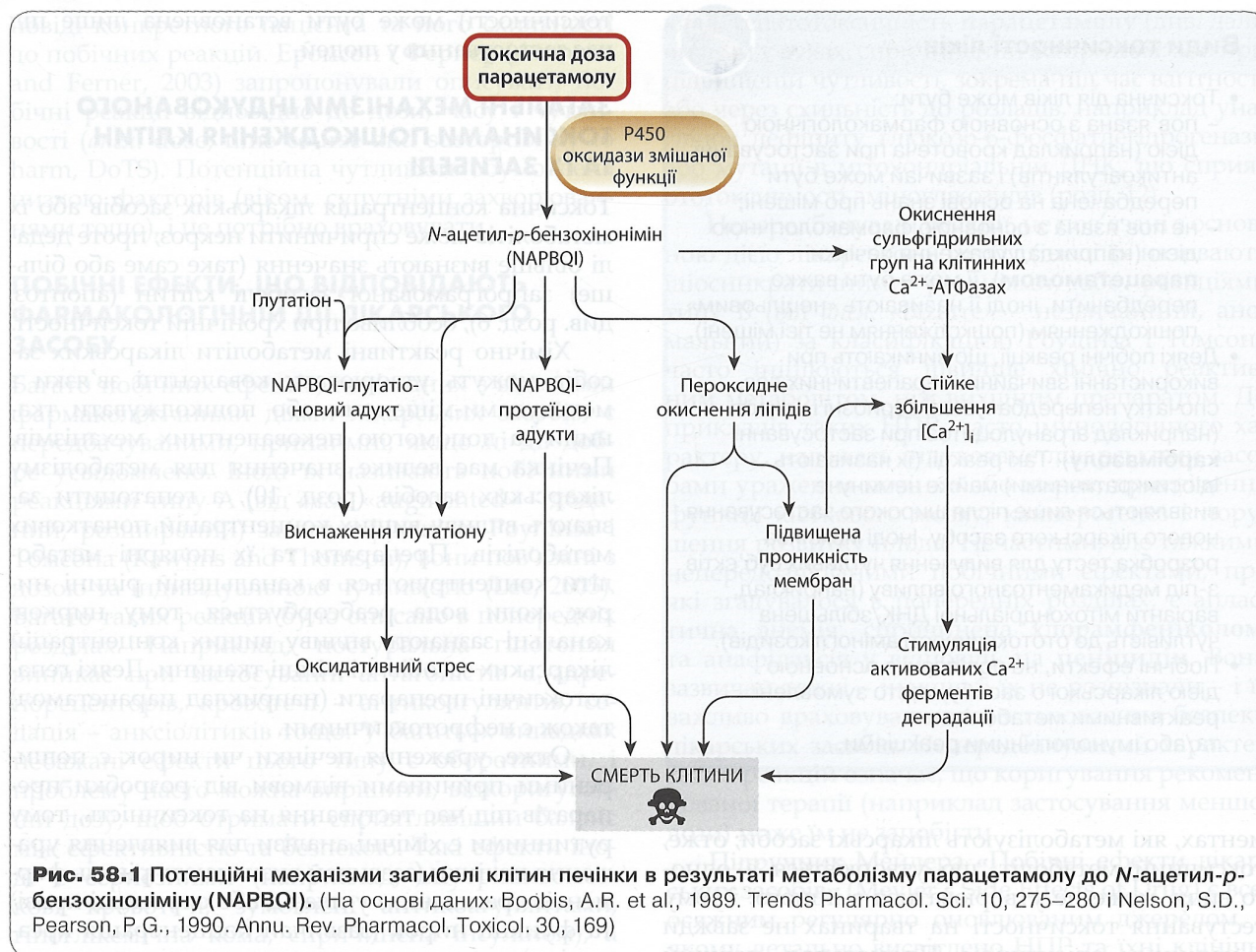
Пероксидне окиснення ліпідів

▼ Пероксидне окиснення ненасичених ліпідів може ініціюватися або активними метаболітами, або активними формами кисню (рис. 58.1). Пероксирадикали ліпідів ($\text{ROO}^\bullet$) можуть утворювати гідропероксили ліпідів (ROOH), які виробляють подальші пероксирадикали ліпідів. Ця ланцюгова реакція – пероксидативний каскад – може врешті-решт вплинути на більшу частину ліпідів мембрани. Захисні механізми, наприклад пероксидаза GSH та вітамін Е, захищають від цього. Пошкодження клітин є результатом зміни проникності мембран або реакцій продуктів пероксидного окиснення ліпідів з білками.

Активні форми кисню

▼ Після відновлення молекулярного кисню до супероксидного аніона ($\text{O}_2^{\bullet -}$) може відбуватися ферментативне перетворення в пероксид водню (H_2O_2), гідропероксильні ($\text{HOO}^\bullet$) та гідроксильні ($\text{OH}^\bullet$) радикали або синглетний кисень. Ці активні форми кисню є цитотоксичними як безпосередньо, так і через пероксидне окиснення ліпідів і відіграють важливу

² Цінність тестування токсичності ілюструє досвід застосування **трипаранолу**, препарату для зниження рівня холестерину, який продавали у США у 1959 р. Через три роки команда з FDA, діючи за рекомендацією, відвідала виробника з несподіваним візитом, і виявила фальсифікацію токсикологічних даних, що демонстрували виникнення катаракти у щурів та собак. Для препарату скасували дозвіл, але у деяких пацієнтів, котрі приймали його протягом року або більше, з'явилася катаракта. Нині регуляторні органи вимагають, щоб випробування токсичності проводилося відповідно до чітко визначеного кодексу практики (Good Laboratory Practice), який охоплює багато гарантій для мінімізації ризику помилки чи шахрайства.



роль у виникненні ексайтотоксичності та нейродегенерації (розд. 41, рис. 41.2).

Виснаження глутатіону

▼ Окисно-відновний цикл глутатіону захищає клітини від окислювального стресу. Вміст GSH може виснажуватися через накопичення нормальних продуктів окиснення клітинного метаболізму або під дією отруйних хімічних речовин. GSH зазвичай підтримується в окисно-відновній парі з його дисульфідом, GSSG. Окисні впливи перетворюють GSH в GSSG, GSH регенерується NADPH-залежно GSSG-редуктазою. Коли вміст клітинного GSH знижується захист клітини від токсичних сполук, і це може привести до загибелі клітини.

Модифікація сульфгідрильних груп

▼ Модифікацію сульфгідрильних груп може бути здійснено або шляхом окисних впливів, які оборотно змінюють сульфгідрильні групи, або шляхом ковалентної взаємодії. Вільні сульфгідрильні групи відіграють критичну роль у каталітичній активності багатьох ферментів. До важливих мішеней для сульфгідрильної модифікації реактивними метаболітами належать білок цитоскелета актин-GSH-редуктаза і Ca^{2+} -транспортувальні АТФази в плазматичній мембрані та ендоплазматичному ретикулумі. Вони підтримують концентрацію Ca^{2+} цитоплазми на рівні приблизно 0,1 мкмоль/л, тоді як позаклітинна концентрація Ca^{2+} – більш як 1 ммоль/л. Стойке

підвищення рівня клітинного Ca^{2+} відбувається при інактивації цих ферментів (або при підвищеній проникності мембран; див. вище), і це порушує життєздатність клітини. Летальні процеси, що призводять до загибелі клітин після гострого перевантаження Ca^{2+} , охоплюють активацію деградувальних ферментів (нейтральних протеаз, фосфоліпаз, ендонуклеаз) та протеїнкаїназ, мітохондріальні пошкодження та пошкодження цитоскелета (наприклад зміна зв'язку між актином та актинзв'язувальними білками).

КОВАЛЕНТНІ ВЗАЄМОДІЇ

Мішенями для ковалентної взаємодії є ДНК, білки/пептиди, ліпіди та вуглеводи. Ковалентний зв'язок з ДНК є основним механізмом мутагенних хімічних речовин; про це йтиметься пізніше. Кілька немутагенних хімічних речовин також утворюють ковалентні зв'язки з макромолекулами, але зв'язок між цим процесом та пошкодженням клітин до кінця не вивчено. Наприклад, інгібітор холінестерази параоксон (активний метаболіт інсектицидного паратіону) зв'язує ацетилхолінестеразу на нервово-м'язовому з'єднанні (розд. 14) і спричиняє некроз скелетних м'язів. Один токсин надзвичайно отруйної поганки, *Amanita phalloides*, зв'язує актин, а інший – зв'язує РНК-полімераза, перешкоджаючи відповідно деполімеризації актину та синтезу білка.

Загальні механізми пошкодження клітин та їх загибелі

- Пошкодження/загибель клітин, індуковані лікарськими засобами, зазвичай спричинені реактивними метаболітами препарату, залученими до нековалентних та/або ковалентних взаємодій з молекулами-мішенями. Клітинна смерть часто настає через апоптоз.
- До нековалентних взаємодій належать:
 - пероксидне окиснення ліпідів за допомогою ланцюгової реакції;
 - генерація цитотоксичних активних форм кисню;
 - виснаження відновленого глутатіону;
 - модифікація сульфгідрильних груп на ключових ферментах (наприклад Ca^{2+} -АТФаза) та структурних білках.
- Ковалентні взаємодії, наприклад утворення адукту між метаболітом **парацетамолу** (NAPBQI: *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін) і клітинними макромолекулами (див. рис. 58.1). Ковалентне зв'язування з білком може продукувати антиген; зв'язування з ДНК здатне спричинити канцерогенез і тератогенез.

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ

Багато лікарських засобів спричиняють ураження печінки, які виявляються клінічно як гепатит або (у менш тяжких випадках) лише лабораторно за аналізами (наприклад, підвищення активності аспартат трансамінази плазми – ферменту, що виділяється з пошкоджених гепатоцитів). **Парацетамол** і **галотан** викликають гепатотоксичність через механізми пошкодження клітин, описані вище. У деяких випадках (наприклад, це стосується **ізоніазиду** і **фенітоїну**) спостерігалися генетичні відмінності в метаболізмі лікарських засобів (див. розд. 12).

Помірні порушення функції печінки, спричинені лікарськими засобами, не є рідкісними, але механізм ураження печінки часто не визначений (наприклад *статинами*; розд. 24). Не завжди потрібно припиняти прийом препарату при легких змінах у лабораторних аналізах, але виникнення цирозу в результаті тривалого низькодозового лікування артриту або псоріазу **метотрексатом** (див. розд. 27 і 28) свідчить про необхідність бути обережними. Гепатотоксичність іншого типу, а саме оборотна обструктивна жовтяниця, трапляється при застосуванні **хлорпромазину** (розд. 47) та андрогенів (розд. 36).

Гепатотоксичність, зумовлена передозуванням **парацетамолу**, є частою причиною смерті внаслідок самоотруєння. Стислий огляд наведено в розд. 27. Отруєння парацетамолом ілюструє багато загальних механізмів пошкодження клітин. При токсичних дозах парацетамолу ферменти, що каталізують нормальні реакції кон'югації, є насиченими. Оксидази зі змішаною функцією

Гепатотоксичність

- Гепатоцити зазнають впливу реактивних метаболітів лікарських засобів, оскільки вони утворюються ферментами P450.
- Пошкодження печінки обумовлено кількома механізмами ураження клітин; отруєння **парацетамолом** ілюструє багато з них (див. рис. 58.1).
- Деякі препарати (наприклад, **хлорпромазин**, ко-амоксиклав) можуть спричинити оборотну холестатичну жовтяницю.
- Іноді мають значення імунологічні механізми (наприклад **галотан**).

внаслідок цього перетворюють препарат на активний метаболіт *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін (NAPBQI). Як пояснено в розд. 10, токсичність парацетамолу збільшується у пацієнтів, у яких ферменти P450 були індуковані, наприклад, хронічним надмірним вживанням алкоголю. NAPBQI ініціює декілька ковалентних і нековалентних взаємодій (їх описано вище та проілюстровано на рис. 58.1). У загибелі клітин велику роль відіграє оксидативний стрес унаслідок виснаження GSH. Регенерація GSH з GS-SG залежить від наявності цистеїну, внутрішньоклітинна доступність якого може бути обмеженою. *Ацетилицистеїн* або *метіонін* можуть замінити цистеїн, збільшуючи доступність GSH; їх використовують для лікування пацієнтів з отруєнням парацетамолом.

Ураження печінки також може бути зумовлене імунологічними механізмами (див. с. 311), які особливо значимі в генезі галотанового гепатиту (див. розд. 42).

НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ

Нефротоксичність, спричинена лікарськими засобами, – поширена клінічна проблема: НПЗЗ (табл. 58.1) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є одними з найпоширеніших факторів, що провокують виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай обумовленої основною фармакологічною дією цих препаратів. Хронічне ниркове захворювання, пов'язане з пошкодженням ниркових каналців або сосочків, може бути спричинене широким спектром лікарських засобів, зокрема аміноглікозидними антибіотиками, протівірусними препаратами та літієм. Нефротоксичні лікарські засоби часто добре переносяться здоровими людьми, але можуть спричинити ниркову недостатність в осіб похилого віку чи дітей або у пацієнтів із супутніми захворюваннями нирок.

МУТАГЕНЕЗ ТА ОЦІНЮВАННЯ ГЕНОТОКСИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

Індукований лікарськими засобами мутагенез є однією з важливих причин канцерогенезу і тератогенезу. Реєстрація лікарських засобів вимагає

Таблиця 58.1 Побічні ефекти, які нестероїдні протизапальні засоби здійснюють на нирки

Причина	Побічні ефекти
Основна фармакологічна дія (пригнічення біосинтезу простагландинів)	Гостра ішемічна ниркова недостатність Затримка натрію (що призводить до гіпертензії та/або серцевої недостатності або їх посилює) Затримка води Гіпоренімічний гіпoальдостеронізм (що призводить до гіперкаліємії)
Не пов'язана з основною фармакологічною дією (інтерстиціальний нефрит алергійного типу)	Ниркова недостатність Протеїнурія
Невідомо, чи пов'язана з основною фармакологічною дією (анальгетична нефропатія)	Папілярний некроз Хронічна ниркова недостатність

(Адаптовано з: Murray і Brater, 1993)

Нефротоксичність

- Клітини ниркових каналців зазнають впливу високих концентрацій лікарських засобів та їхніх метаболітів унаслідок концентрованості сечі.
- Пошкодження нирок може спричинити папілярний та/або тубулярний некроз.
- Пригнічення синтезу простагландинів нестероїдними протизапальними засобами спричиняє звуження судин і знижує швидкість клубочкової фільтрації.

всебічного оцінювання їхнього генотоксичного потенціалу. Оскільки жоден тест не є достатнім, звичайний підхід полягає у проведенні панелі тестів *in vitro* та *in vivo* на генотоксичність, які зазвичай охоплюють тести на генні мутації в бактеріях, тести *in vitro* та *in vivo* на хромосомні пошкодження, а також тести *in vivo* на репродуктивну токсичність і канцерогенність (див. далі).

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ МУТАГЕНЕЗУ

Хімічні агенти викликають мутацію шляхом ковалентної модифікації ДНК. Деякі мутації призводять до канцерогенезу, тому що уражена послідовність ДНК кодує білок, який регулює ріст клітин. Зазвичай потрібні більше ніж одна мутація клітини для ініціації змін, що призводять до злоякісної пухлини, і особливо мутації в протоонкогенах (які регулюють ріст клітин) і генах – супресорах пухлини (коднують продукти, що інгібують транскрипцію онкогенів) (див. розд. 6, 12 і 57).

Мутагенез та канцерогенність

- Мутагенез передбачає модифікацію ДНК.
- Мутація протоонкогенів або генів – супресорів пухлини призводить до канцерогенезу. Зазвичай потрібна більш як одна мутація.
- Лікарські засоби є відносно рідкісними (але важливими) причинами вроджених вад і раку.

▼ Більшість хімічних канцерогенів діють, змінюючи основи в ДНК, особливо гуанін, що у положеннях Об і N7 легко поєднується ковалентно з активними метаболітами хімічних канцерогенів. Заміна у положенні Об з більшою ймовірністю призведе до перманентного мутагенного ефекту, тому що заміни у положенні N7 зазвичай швидко відновлюються.

Доступність основ ДНК для хімічної атаки найбільша, коли ДНК перебуває в процесі реплікації (тобто під час поділу клітини). Тому ймовірність генетичного пошкодження багатьма мутагенами пов'язана з частотою поділу клітин. Особливо чутливим є плід, який розвивається, і мутагени з цієї причини також потенційно тератогенні (див. с. 308). Це також важливо стосовно мутагенезу статевих клітин, особливо у дівчаток, оскільки в людей виробництво первинних ооцитів відбувається шляхом швидких послідовних мітотичних поділів на дуже ранньому етапі ембріогенезу. Кожен первинний ооцит потім зазнає лише ще два поділи набагато пізніше в житті, під час овуляції. Отже, саме на ранніх термінах вагітності статеві клітини ембріона, що розвивається, найімовірніше можуть зазнати мутагенезу, а ці мутації передадуться нащадкам, зачатим через багато років. У чоловіків поділ статевих клітин відбувається протягом усього життя, і статеві клітини є постійно чутливими до впливу мутагенів.

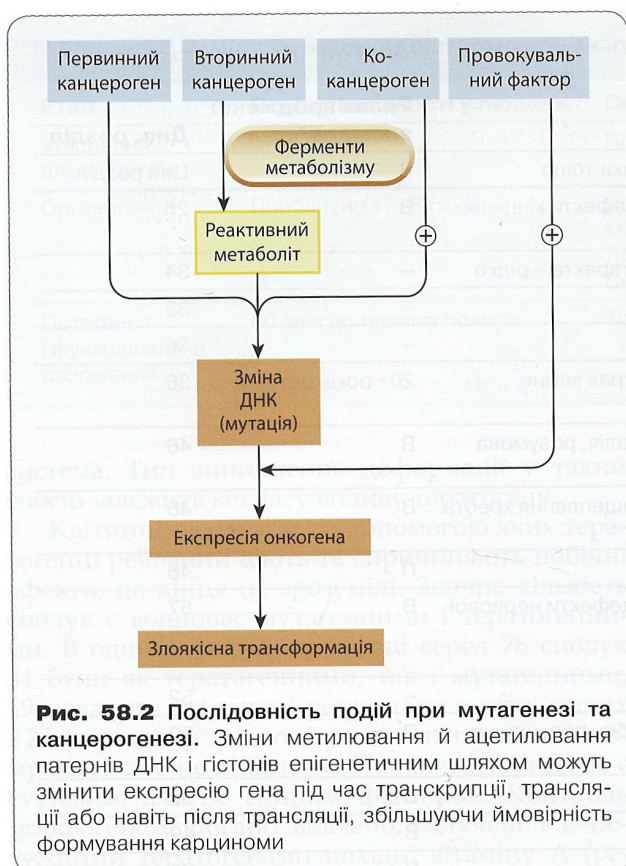
КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Зміна ДНК – це перший етап канцерогенезу (див. розд. 6 та 57). Канцерогенні сполуки можуть безпосередньо взаємодіяти з ДНК (генотоксичні канцерогени) або діяти на пізнішій стадії, збільшуючи ймовірність того, що мутація призведе до пухлини (епігенетичні канцерогени; рис. 58.2).

ВИМІРЮВАННЯ МУТАГЕННОСТІ Й КАНЦЕРОГЕННОСТІ

До розроблення аналізів для виявлення мутагенності й канцерогенності було докладено багато зусиль. Тести *in vitro* на мутагенність використовують для перевірки великої кількості сполук, але вони є ненадійними як прогностичні фактори канцерогенності. Тести на живих тваринах на канцерогенність дорогі та потребують багато часу, але регуляторні органи зазвичай вимагають їх проведення раніше, ніж новий препарат буде ліцензовано для застосування в людей. Основним обмеженням такого роду досліджень є важливі видові відмінності, переважно пов'язані з метаболізмом чужорідної сполуки та утворенням хімічно реактивних продуктів.

Тест Еймса широко використовують для вимірювання мутагенного впливу речовин на



Канцерогени

- Канцерогени можуть бути:
 - генотоксичними, тобто викликати мутації безпосередньо (первинні канцерогени) або після перетворення в реактивні метаболіти (вторинні канцерогени);
 - епігенетичними, тобто збільшувати можливості того, що мутаген спричинить рак, хоча самі вони не є мутагенними.
- Нові лікарські засоби випробовують на мутагенність і канцерогенність.
- Тест Еймса на виявлення мутагенності вимірює зворотність мутацій у вільному від гістидину середовищі мутантної *Salmonella typhimurium* (яка, на відміну від дикого типу, не може рости без гістидину) за наявності:
 - хімічної речовини, що підлягає випробуванню;
 - препарату мікосомальних ферментів печінки для утворення реактивних метаболітів.
- Ріст колоній свідчить про наявність мутагенезу. Тест швидкий і недорогий, але можливі хибнопозитивні та хибнонегативні результати.
- Випробування на канцерогенність:
 - передбачає хронічне вживання препарату групами тварин;
 - коштує дорого і потребує багато часу;
 - нелегко виявляє епігенетичні канцерогени.

швидкість зворотних мутацій (тобто повернення від мутантної до дикої (немутантної) форми) у *Salmonella typhimurium*.

▼ Штам дикого типу здатен рости в середовищі без додавання амінокислот, тому що він може синтезувати всі необхідні амінокислоти. Мутантна форма організму не може виробляти гістидин і тому росте лише на середовищі, яке містить цю амінокислоту. Тест Еймса передбачає вирощування мутантної форми на середовищі, що містить невелику кількість гістидину, а також препарат для тестування. Після кількох поділів запас гістидину виснажується, і єдині клітини, які продовжують ділитися, це ті, що зазнали зворотної мутації до дикого типу. Кількість колоній, що утворюються внаслідок культивування на чашках Петрі з дефіцитом гістидину, є мірою швидкості мутації.

Первинні канцерогени викликають мутацію шляхом прямої дії на ДНК бактерії, але більшість канцерогенів доводиться перетворювати в активний метаболіт (див. рис. 58.2). Тому в культуру потрібно додати ферменти, що каталізують необхідну конверсію. Зазвичай застосовують екстракт печінки щура, оброблений **фенобарбіталом** для індукування печінкових ферментів. Є багато варіацій, заснованих на тому самому принципі.

До інших короткострокових тестів *in vitro* на генотоксичні хімікати належать вимірювання мутагенезу клітин при лімфомі миші та аналізи хромосомних аберацій і сестринський обмін хроматидами в клітинах яєчників китайського хом'яка. Однак усі тести *in vitro* дають деякі хибнопозитивні та деякі хибнонегативні

результати. Тести на канцерогенність *in vivo* передбачають виявлення пухлин у групах тварин. Випробування канцерогенності триває довго, тому що зазвичай наявна затримка у місяцях або роках до розвитку пухлин. Крім того, пухлини у контрольних тварин можуть виникати спонтанно, і результатами часто є лише однозначні докази канцерогенності тестованого лікарського засобу, що ускладнює роботу промисловості та регуляторних органів влади, спрямовану на вирішення питання щодо подальшого вивчення та можливого ліцензування цього препарату. Жодне з випробувань, описаних досі, не може надійно виявляти епігенетичні канцерогени. Для цього проводять тести, які вимірюють вплив речовини на утворення пухлини за наявності порогової дози окремого генотоксичного агента.

Відомо, що декілька терапевтичних лікарських засобів, які перебувають у клінічному застосуванні, збільшують ризик виникнення раку. Найважливішими такими групами є препарати, що діють на ДНК, тобто цитотоксичні та імуносупресивні препарати (розд. 57 і 27 відповідно), та статеві гормони (наприклад *естрогени*, розд. 36).

ТЕРАТОГЕНЕЗ ТА ІНДУКОВАНІ ЛІКАМИ ВРОДЖЕНІ АНОМАЛІЇ

Тератогенез означає внутрішньоутробне виникнення грубих структурних вад розвитку, на відміну від інших видів ураження плода, спри-

Таблиця 58.2 Препарати, що несприятливо впливають на розвиток плода людини

Агент	Ефект(и)	Ризик вродженої аномалії ^a	Див. розділ
Талідомід	Фокомелія, вади серця, атрезія кишківника тощо	В	Цей розділ
Варфарин	Сідлоподібний ніс; уповільнення росту; дефекти кінцівок, очей, центральної нервової системи	В	25
Кортикостероїди	Розщеплення піднебіння та вроджена катаракта – рідко	–	34
Андрогени	Маскулінізація у жінок	–	36
Естрогени	Атрофія яєчок у чоловіків	–	36
Стилбестрол	Аденоз піхви у плода жіночої статі, також рак вагіни або шийки матки	20+ років потому	36
Фенітоїн	Розщеплення губи/піднебіння, мікроцефалія, розумова відсталість	В	46
Вальпроат	Дефекти нервової трубки (наприклад розщеплення хребта (spina bifida), аномалія обличчя)	В	46
Карбамазепін	Уповільнення росту голівки плода	П	46
Цитостатики (особливо антагоністи фолієвої кислоти)	Гідроцефалія, розщеплення піднебіння, дефекти нервової трубки	В	57
Аміноглікозиди	Глухота	–	52
Тетрациклін	Фарбування кісток і зубів, тонка емаль зубів, порушення росту кісток	П	52
Етанол	Фетальний алкогольний синдром	В	50
Нікотин	Пошкодження функцій нервової системи	В	49
Ретиноїди	Гідроцефалія та ін.	В	28
іАПФ	Олігогідрамніон, ниркова недостатність	В	23

^a В – відомо, що пов'язаний з високим ризиком вродженої аномалії (у піддослідних тварин та/або людей); П – є підозра щодо спричинення або підвищення ризику вродженої аномалії (у піддослідних тварин та/або людей)

чинених лікарськими засобами, таких як уповільнення росту, дисплазія (наприклад, зоб, пов'язаний з йодидом) або асиметричне скорочення кінцівок унаслідок звуження судин, зумовленого **кокаїном** (див. розд. 50) у нормально розвиненій кінцівці.

Інші вроджені аномалії можуть бути пов'язані з нервово-поведінковими функціями. Наприклад, відомо, що багато психоактивних лікарських засобів (див. розд. 46), які вводять під час вагітності, можуть збільшити ризик когнітивних та поведінкових проблем у потомства. Приклади препаратів, що впливають на несприятливий розвиток плода, наведено в табл. 58.2.

Значення опромінення та зараження краснухою як причин вад розвитку плода було виявлено на початку ХХ ст., але лише в 1960 р. з'явилися лікарські засоби, що є збудниками тератогенезу: шокуючий досвід використання **талідоміду** призвів до широкомасштабного переоцінювання багатьох інших препаратів, що перебувають в клінічному застосуванні, та до створення регуляторних органів у багатьох країнах. У більшості випадків патологія пологів (близько 70 %) виникає без визначеної причини. За оцінками, вплив лікарських або хімічних речовин під час вагітності становить лише приблизно 1 % усіх вад

розвитку плода. Вади розвитку плода поширені, тому абсолютна кількість постраждалих дітей є значною.

МЕХАНІЗМ ТЕРАТОГЕНЕЗУ

Терміни тератогенного ураження розвитку плода мають вирішальне значення для визначення типу та ступеня пошкодження. Розвиток плода ссавців проходить три фази (табл. 58.3):

1. Утворення бластоцисти.
2. Органогенез.
3. Гістогенез та дозрівання функцій.

Поділ клітин – основний процес, що відбувається при формуванні бластоцисти. Під час цієї фази лікарські засоби можуть вбити ембріон, пригнічуючи поділ клітин, але за умови виживання ембріона його подальший розвиток зазвичай нормальний. Винятком є етанол, що впливає на розвиток навіть на цьому дуже ранньому етапі (розд. 50).

Лікарські засоби можуть спричинити серйозні вади розвитку, якщо їх вводити під час органогенезу (17–60 днів у людини). Структурна організація ембріона відбувається в чітко визначеній послідовності: око та мозок, скелет і кінцівки, серце та великі судини, піднебіння, сечостатева

Таблиця 58.3 Природа впливу лікарських засобів на розвиток плода

Етап	Період вагітності у людини	Основні клітинні процеси	Впливають
Утворення бластоцистів	0–16 днів	Поділ клітин	Цитотоксичні препарати, ? алкоголь
Органогенез	Приблизно 17–60 днів	Поділ Міграція Диференціація Смерть	Тератогени Тератогени Тератогени Тератогени
Гістогенез і функціональне дозрівання	60 днів до терміну пологів	Те саме	Різні засоби (наприклад, алкоголь, нікотин, антитиреоїдні препарати, стероїди)

система. Тип виникнення деформації у такий спосіб залежить від часу впливу тератогену.

Клітинні механізми, за допомогою яких тератогенні речовини діють та спричиняють побічні ефекти, до кінця не зрозумілі. Значна кількість сполук є водночас мутагенними і тератогенними. В одному великому огляді серед 78 сполук 34 були як тератогенними, так і мутагенними, 19 показали негативні результати в обох тестах і 25 (серед них талідомід) – позитивний в одному тесті, але не в іншому. Пошкодження ДНК є суттєвим, але не єдиним фактором. Контроль морфогенезу погано вивчено; залучені і є потужними тератогенами похідні вітаміну А (ретиноїди) (див. с. 310 та розд. 28). До відомих тератогенів також належать декілька препаратів (наприклад, метотрексат та фенітоїн), які не вступають у реакцію безпосередньо з ДНК, але гальмують її синтез шляхом впливу на метаболізм фолієвої кислоти (див. розд. 26). Введення фолатів під час вагітності зменшує частоту спонтанних та медикаментозних вад розвитку, особливо дефектів нервової трубки.

Плід залежить від достатнього надходження поживних речовин на останній стадії гістогенезу та функціонального дозрівання, а розвиток регулюють різноманітні гормони. Грубі структурні вади розвитку не виникають під впливом мутагенів на цій стадії, але препарати, які перешкоджають надходженню поживних речовин або гормональному середовищу, можуть завдавати шкоди росту та розвитку. Вплив на плід жіночої статі андрогенів на цій стадії може викликати маскулінізацію. Стилбестрол (синтетичний естроген, який нині використовують рідко і який ліцензовано для лікування раку грудної залози або простати) зазвичай призначали вагітним, у яких в 1950-х роках повторювався викидень (з незрозумілих причин). Його використання призводило до дисплазії піхви у дівчаток-немовлят і збільшувало частоту виникнення у них у віці до 20 років карциноми піхви, рідкісної злоякісної пухлини, майже без фонових захворюваності. Ангіотензин II відіграє важливу роль на пізніх стадіях розвитку плода та у функціонуванні нирок у плода, а інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину (розд. 23) спричиняють

олігогідрамніон та ниркову недостатність, якщо їх застосовувати на пізніх термінах вагітності, та вади розвитку плода, якщо використовувати раніше.

ТЕСТУВАННЯ НА ТЕРАТОГЕННІСТЬ

Катастрофа з талідомідом раптово виявила необхідність вивчення тератогенності нових лікарських засобів. Діагностика медикаментозного тератогенезу в людей є особливо важкою проблемою, оскільки «спонтанний» рівень вад розвитку високий (3–10 %) і дуже варіює в різних регіонах, вікових групах та соціальних класах. Потрібні масштабні довгострокові дослідження, але їх результати часто є нульовими.

▼ Дослідження з використанням ембріональних стовбурових клітин для оцінювання розвитку токсичності вважають перспективним. Методи *in vitro*, засновані на культурі клітин, органів або цілих ембріонів, не було розроблено до такого рівня, щоб з їх допомогою задовільно прогнозувати тератогенез *in vivo*, і більшість регуляторних органів вимагають випробування тератогенності на гризунах та тваринах, які не належать до гризунів (наприклад на кроликах). Вагітні самки отримують препарати у різних дозах протягом критичного періоду органогенезу, і плоди досліджують на наявність структурних аномалій. Однак погана міжвидова кореляція означає, що тестування подібного роду не дають змоги здійснити надійний прогноз для людей, і зазвичай рекомендують не застосовувати нові препарати під час вагітності, крім випадків крайньої необхідності.

ДЕЯКІ ВИЗНАЧЕНІ ТА ЙМОВІРНІ ЛЮДСЬКІ ТЕРАТОГЕНИ

Хоча багато лікарських засобів є різною мірою тератогенними у піддослідних тварин, відносно мало з них виявляли тератогенність у людей (див. табл. 58.2). Деякі з важливіших препаратів розглянуто далі.

Талідомід

Талідомід майже унікальний, оскільки якщо цей препарат приймати в терапевтичних дозах у перші 3–6 тиж. вагітності, то він спричиняє вади розвитку практично у 100 % немовлят. Його представили в 1957 р. як снодійний і заспокійливий засіб, набагато безпечніший при передозу-



ванні, ніж барбітурати, і навіть рекомендували спеціально для використання під час вагітності (з рекламним гаслом «безпечний гіпнотик»). Талідомід було протестовано на токсичність лише на мишах, стійких до його тератогенності. Продаж талідоміду відбувався енергійно та успішно, а перші підозри щодо його тератогенності виникли на початку 1961 р. після повідомлень про раптове зростання захворюваності на фокомелію («тюленеподібні кінцівки», відсутність розвитку довгих кісток рук і ніг), яка доти була практично невідомою. У той час у Західній Німеччині щодня продавали мільйон таблеток. Повідомлення про фокомелію надходили одночасно з Гамбурга та Сіднея, і було встановлено її зв'язок із талідомідом³. Препарат було вилучено з продажу наприкінці 1961 р., а до того часу народилися приблизно 10 000 немовлят з вадами (на рис. 58.3 проілюстровано використання зв'язку даних для виявлення пізньої НІПР). Епідеміологічне дослідження дуже чітко показало кореляцію між терміном вживання та типом деформації (табл. 58.4).

Хоча механізм достеменно не вивчено, вважають, що причиною є пригнічення утворення кровоносних судин (ангіогенезу).

Цитотоксичні препарати

Багато алкілувальних агентів (наприклад, **хлорамбуцил** і **циклофосфамід**) та антиметаболітів

³ Про тяжку периферійну нейропатію, що призводить до незворотного паралічу та втрати чутливості, повідомляли протягом року після появи на ринку препарату, а згодом це було підтверджено у багатьох звітах. Відповідальна фармацевтична компанія не надто дотримувалася формальностей у відповідь на ці звіти (див.: Sjöström and Nilsson, 1972), які незабаром були затьмарені відкриттям тератогенної дії, але нейротоксична дія також була досить вираженою, щоб обмежити загальне вживання лікарського засобу. На сьогодні використання талідоміду поживалося з кількох причин. Його призначають фахівці (з дерматології, онкології та при ВІЛ-інфекції), але умови застосування жорстко контролювані та обмежені.

Таблиця 58.4 Тератогенез, спричинений талідомідом

День вагітності	Тип деформації
21–22	Вади розвитку вух Дефекти черепних нервів
24–27	Фокомелія рук
28–29	Фокомелія рук і ніг
30–36	Вади рук Аноректальний стеноз

(зокрема, **азатіоприн** та **меркаптопурин**) спричиняють вади розвитку при їх використанні на ранніх термінах вагітності, але частіше призводять до переривання вагітності (див. розд. 57). Антагоністи фолієвої кислоти (наприклад **метотрексат**) зумовлюють значно більшу частоту серйозних вад розвитку, що виявляються як у живонароджених, так і у мертвонароджених плодів.

Ретиноїди

Етретинат, ретиноїд (тобто похідне вітаміну А) з відомим впливом на епідермальну диференціацію, є тератогеном і спричиняє значну частку серйозних порушень (особливо деформації скелета) у плодів. Дерматологи використовують ретиноїди для лікування шкірних захворювань, зокрема таких, як вугрі і псоріаз, що поширені у молодих жінок. Етретинат накопичується в підшкірній жировій клітковині та виводиться вкрай повільно, зберігаючись у кількостях, які можна виявити, протягом багатьох місяців після припинення тривалого приймання препарату. Через це жінкам слід уникати вагітності протягом щонайменше 2 років після лікування. **Ацитретин** – активний метаболіт етретинату. Він також є тератогеном, але менш виражено накопичується в тканинах, і його виведення може бути швидшим.

Важкі метали

Свинець, **кадмій** і **ртуть** спричиняють у людини вади розвитку плода. Основні докази отримано через *хворобу Мінамата*, названу за найменуванням місцевості в Японії, де сталася епідемія внаслідок споживання місцевим населенням риби, забрудненої метилртуттю, яку використовували як сільськогосподарський фунгіцид. Це порушення розвитку мозку у плодів, що призводить до ДЦП та розумової відсталості, часто з мікроцефалією. Як і інші важкі метали, ртуть інактивує багато ферментів, утворюючи ковалентні зв'язки з сульфгідрильною та іншими групами, і це, як вважають, є причиною зазначених аномалій розвитку.

Протиепілептичні препарати (див. розд. 46)

Вроджені вади розвитку збільшуються у дватри рази у немовлят від матерів, хворих на епілепсію, особливо матерів, які лікуються двома

Тератогенез та медикаментозне пошкодження плода



- Тератогенез означає виникнення структурних вад розвитку плода (наприклад відсутності кінцівок) після застосування **талідоміду**. Менші комплексні пошкодження можуть спричиняти кілька препаратів (див. табл. 58.2). Менш як 1 % вроджених вад плода зумовлені препаратами, що вживала мати.
- Грубі вади розвитку виникають лише в тому випадку, якщо тератогени діють під час органогенезу. Це відбувається протягом перших 3 міс. вагітності, але після утворення бластоцисти. Індуковані лікарськими засобами пошкодження плода трапляються рідко під час формування бластоцист (винятком є алкогольний синдром плода) та після перших 3 місяців (виняток – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та сартани).
- Механізми дії тератогенів чітко не вивчено, хоча чинником є пошкодження ДНК.

або більше протиепілептичними препаратами протягом I триместру і в поєднанні з плазмовими концентраціями, вищими від терапевтичних. Причетними є багато протиепілептичних препаратів, зокрема **фенітоїн** (особливо розщеплена губа/піднебіння), **вальпроат** (дефекти нервової трубки) та **карбамазепін** (spina bifida та гіпоспадія, аномалія розвитку сечівника у плодів чоловічої статі) (розд. 46). Відносні ризики, пов'язані з різними протиепілептичними препаратами, визначені не чітко, але вальпроат вважають особливо шкідливим (рівень вроджених аномалій близько 10 % порівняно з 2–3 % у загальній популяції) і протипоказаним жінкам дітородного віку.

Варфарин

Застосування **варфарину** (розд. 25) у I триместрі вагітності пов'язане з гіпоплазією носа і різними аномаліями центральної нервової системи, що уражують приблизно 25 % немовлят. В останньому триместрі його не можна вживати через ризик внутрішньочерепної кровотечі у дитини під час пологів.

ІМУНОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Біологічні агенти (розд. 5) можуть спровокувати імунну відповідь; антитіла до інсуліну часто виявляють у хворих на діабет, хоча вони рідко спричиняють проблеми (розд. 32), але антитіла до еритропоєтину та тромбопоєтину можуть зумовлювати серйозні наслідки для пацієнтів, яких лікують цими препаратами (див. розд. 26). Вимірювання антитіл до лікарських препаратів

тепер є рутинною справою при розробці біопрепаратів. На перший погляд тривіальні відмінності у виробничому процесі (наприклад, між різними партіями або коли новий виробник робить копію біопрепарату після того, як закінчився термін його захисту патентом, – так звані біосиміляри) можуть призводити до помітних змін імуногенності.

Поширеною формою побічних дій лікарських засобів є різноманітні алергійні реакції. Низькомолекулярні препарати самі по собі не є імуногенними. Однак лікарський засіб або його метаболіт може діяти як *гаптен*, взаємодіючи з білком для утворення стабільного імуногенного кон'югату (розд. 7). Імунологічні основи деяких алергійних реакцій лікарських засобів було добре вивчено, але часто прямих доказів імунологічного механізму клінічної реакції немає. Наявність алергійної реакції передбачається затримкою її початку або виникненням лише після багаторазового впливу препарату. Алергійні реакції зазвичай не пов'язані з основною дією препарату та відповідають синдромам, пов'язаним з типами I, II, III та IV класифікації Джелла і Кумбса (Gell i Coombs) (див. далі та розд. 7).

Загальна частота алергійних реакцій на лікарські засоби не однакова і, за даними різних авторів, становить від 2 до 25 %. У більшості випадків – це незначний шкірний висип. Серйозні реакції (наприклад, анафілаксія, гемоліз і пригнічення функції кісткового мозку) трапляються рідко. Пеніциліни, які є найбільш частою причиною медикаментозної анафілаксії, спричиняють її приблизно у 1 з 50 000 пацієнтів. Висипання можуть бути серйозними, а летальні випадки можуть спричинятися синдромом Стівенса-Джонсона (спровоковані, наприклад, сульфаніламидами) та токсичним епідермальним некролізом (ТЕН, що може бути зумовлений, наприклад, **алопуринолом**). Про зв'язок між ТЕН, індукованим **карбамазепіном**, та геном конкретного лейкоцитарного антигена людини (англ. human leukocyte antigen, HLA) – алель *HLA*1502* – в осіб азіатського походження згадано в розд. 12. Схильність до серйозних висипів у відповідь на **абакавір** тісно пов'язана з варіантом *HLA*5701*, і це покладено в основу клінічно корисного фармакогенетичного тесту (розд. 12).

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ

Утворення імуногенного кон'югату між невеликою молекулою й ендогенним білком потребує ковалентного скріплення. У більшості випадків за це частіше відповідають реактивні метаболіти, а не сам препарат. Такі реактивні метаболіти можуть виникати під час окиснення ліків або фотоактивації у шкірі. Вони також можуть вироблятися в результаті дії токсичних метаболітів кисню, утворених активованими лейкоцитами. Рідко (наприклад, при індукованому ліками червоному вовчаку) реактивний фрагмент вза-

емодіє, утворюючи імунний комплекс з ядерними компонентами (ДНК, гістон), а не білками. Кон'югація з макромолекулою зазвичай важлива, але винятком є пеніцилін, оскільки він здатен утворювати досить великі полімери в розчині, щоб спричиняти анафілактичну реакцію у сенситивізованої особи навіть без кон'югації з білком, хоча кон'югати пеніциліну та білка також можуть діяти як антиген.

КЛІНІЧНІ ВИДИ АЛЕРГІЙНОЇ ВІДПОВІДІ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Реакції гіперчутливості I, II та III типів (розд. 7) опосередковані антитілами, тоді як IV типу – клітинами. До небажаних реакцій на лікарські засоби належать антитіло- та клітино-опосередковані реакції. Найважливішими клінічними проявами гіперчутливості є анафілактичний шок, гематологічні реакції, алергічні ураження печінки тощо.

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

Анафілактичний шок (див. також розд. 7 та 29) є реакцією гіперчутливості I типу. Це раптова реакція, що загрожує життю, яка виникає внаслідок вивільнення гістаміну, лейкотрієнів та інших медіаторів. До характерних проявів можна віднести кропив'янку, набряк м'яких тканин, звуження бронхів і гіпотензію.

Пеніциліни зумовили близько 75 % випадків анафілактичної смерті, що відображає частоту, з якою їх використовують у клінічній практиці. До інших препаратів, які здатні спричиняти анафілаксію, належать ферменти, такі як **аспарагіназа** (розд. 57); терапевтичні моноклональні антитіла (розд. 5); гормони, наприклад **кортикотропін** (розд. 34); **гепарин** (розд. 25); декстрини; радіологічні контрастні речовини; вакцини та інші серологічні продукти. Анафілаксія може бути спричинена місцевими анестетиками (розд. 44), антисептиком хлоргексидином та багатьма іншими лікарськими засобами (іноді внаслідок наявності домішок, таких як латекс, використовуваних для герметизації ампул багаторазового використання) або допоміжними речовинами та барвниками. Про лікування анафілаксії йдеться в розд. 29.

Іноді можливо провести шкірний тест на наявність гіперчутливості за допомогою внутрішньошкірної ін'єкції мінімальної дози. Пацієнт, який повідомив про наявність алергії на такий лікарський засіб, як пеніцилін, може мати алергію на грибкові компоненти, поширені в ранніх препаратах, а не на сам пеніцилін. Використання пеніциллоїл полілізину як реагенту для шкірного тесту наявності алергії на пеніцилін є кращим порівняно з використанням самого пеніциліну, оскільки це дає змогу обійти необхідність кон'югації досліджуваної речовини, тим самим знижуючи ймовірність хибнонегативного результату. Доступні інші спеціалізовані тести для виявлен-

ня специфічного імуноглобуліну E в плазмі або для вимірювання вивільнення гістаміну з базофілів пацієнта, але їх не використовують у рутинній практиці.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ

Гематологічні реакції, спричинені лікарськими засобами, можуть виникати за гіперчутливістю II, III або IV типу. Реакції II типу впливають на будь-які або всі формені елементи крові, можуть руйнуватися самі клітини циркулюючої крові або їх попередники у кістковому мозку. До них належить зв'язування антитіл з комплексом «лікарський засіб-макромолекула» на мембрані клітинної поверхні. Реакція «антиген-антитіло» активує комплемент, призводить до лізису або провокує атаку вбивчих лімфоцитів чи фагоцитарних лейкоцитів (розд. 7). Найчастіше повідомляли про *гемолітичну анемію* при застосуванні сульфаніламідів і пов'язаних препаратів (розд. 52) та антигіпертензивного лікарського засобу – **метилдопи** (розд. 15), який досі широко використовують для лікування гіпертензії під час вагітності. При застосуванні метилдопи значний гемоліз спостерігається у менше ніж 1 % пацієнтів, але поява антитіл, спрямованих проти поверхні еритроцитів, за тестом Кумбса може виявлятися у 15 %. Антитіла спрямовані проти резус-антигенів, але невідомо, як метилдопа спричиняє цей ефект.

Медикаментозний *агранулоцитоз* (повна відсутність циркулюючих нейтрофілів) зазвичай сповільнюється не раніше ніж через 2-12 тиж. від початку фармакотерапії, але потім може раптово виникнути. Часто проявами є виразки в роті, виражене ураження глотки або інша інфекція. Сироватка пацієнта лізує лейкоцити інших осіб, а циркулюючі антилейкоцитарні антитіла зазвичай можна виявити імунологічно. До препаратів, з якими пов'язаний агранулоцитоз, належать НПЗЗ, особливо **фенілбутазон**, **карбімазол** (розд. 35) і **клозапін** (розд. 47), **сульфаніаміди** та споріднені лікарські засоби (наприклад, *тіазиди* та *похідні сульфонілсечовини*). Агранулоцитоз виникає рідко, але є небезпечний для життя. Відновлення при відміні прийому препарату часто повільне або не відбувається. Руїнування лейкоцитів, опосередковане антитілами, слід відрізнити від прямого впливу цитотоксичних препаратів (див. розд. 56), що викликають гранулоцитопенію, яка починається швидко, передбачувано, пов'язана з дозою та оборотна.

Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів) може бути спричинена реакціями II типу на **хінін** (розд. 55), **гепарин** (розд. 25) та тіазидні діуретики (розд. 30).

Деякі препарати (особливо **хлорамфенікол**) можуть пригнічувати всі три гемопоетичні ростки, що зумовлює *апластичну анемію* (анемію, асоційовану з агранулоцитозом та тромбоцитопенією).

Відмінність гіперчутливості III типу та IV типу щодо причин гематологічних реакцій не

зрозуміла, і може бути задіяний один або обидва механізми.

АЛЕРГІЙНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Більшість уражень печінки, зумовлених лікарськими засобами, є наслідками прямого токсичного ефекту ліків або їхніх метаболітів, як описано вище. Однак іноді виникають реакції гіперчутливості (наприклад, спричинений **галотаном** некроз печінки (див. розд. 42)). **Трифторацетилхлорид**, активний метаболіт галотану, з'єднується з макромолекулою, утворюючи алерген. Більшість пацієнтів з галотановим пошкодженням печінки мають антитіла, які реагують з кон'югатами галотану та транспортера. Галотано-білкові антигени можуть експресуватися на поверхні гепатоцитів. Знищення клітини виникає через реакції гіперчутливості II типу, в яких беруть участь кілерні Т-клітини, але реакції III типу також можуть бути задіяні.

ІНШІ РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

Клінічні прояви реакцій гіперчутливості IV типу різноманітні, починаючи від незначних шкірних висипів і закінчуючи генералізованою аутоімунною хворобою. Ці реакції може супроводжувати гарячка. Висипи можуть бути опосередковані антитілами, але зазвичай опосередковані клітинами. Клінічні прояви варіюють від легких ерозій до смертельного відшарування шкіри. Синдром Стівенса-Джонсона є дуже тяжким генералізованим висипом, що поширюється на травний тракт і пов'язаний із високою летальністю. У деяких випадках ураження є світлочутливими, ймовірно, тому, що ультрафіолет перетворює лікарський засіб на хімічно реактивні продукти.

▼ Деякі препарати (зокрема, **гідралазин** і **прокаїнамід**) можуть провокувати аутоімунний синдром, що нагадує системний червоний вовчак. Це багатосистемний розлад, при якому відбувається імунологічне пошкодження багатьох органів і тканин (включно із суглобами, шкірою, легенями, центральною нервовою системою та нирками), особливо, але не обов'язково, за реакціями гіперчутливості III типу.

Алергійні реакції на лікарські засоби



- Лікарські засоби або їхні активні метаболіти можуть ковалентно зв'язуватися з білками, утворюючи антигени. Важливий приклад – **пеніцилін** (який може також утворювати антигенні полімери).
- Можуть виникати алергійні реакції (гіперчутливість), індуковані лікарськими засобами, опосередковані антитілами (I, II, III типи) або клітинами (IV тип). Важливі клінічні прояви:
 - анафілактичний шок (I тип): може бути спричинений багатьма лікарськими засобами, але більшість смертей зумовлено **пеніциліном**;
 - гематологічні реакції (II, III або IV тип): зокрема гемолітична анемія (наприклад спричинена **метилдопою**), агранулоцитоз (наприклад через **карбімазол**), тромбоцитопенія (наприклад через **хінін**) та апластична анемія (наприклад, через **хлорамфенікол**);
 - гепатит (II, III типи): наприклад через **галотан**, **фенітоїн**;
 - висипи (I, IV типи): зазвичай слабкі, але можуть бути небезпечні для життя (наприклад синдром Стівенса-Джонсона);
 - медикаментозний системний червоний вовчак (переважно II тип): утворюються антитіла до ядерного матеріалу (наприклад через **гідралазин**).

Великий масив антитіл, спрямованих проти власних клітин, отримали назву «аутоімунний шторм». Антитіла реагують з детермінантами, які наявні в багатьох молекулах, наприклад фосфодієфірним кістяком ДНК, РНК і фосфоліпідів. При системному вовчаку, спричиненому лікарськими засобами, алерген може виникнути в результаті взаємодії реактивного фрагмента препарату з ядерним матеріалом. Частим є пошкодження суглобів і легенів. Стан зазвичай проходить, якщо припиняється застосування препарату, що його спричинив.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Побічні реакції на лікарські засоби

- Aronson, J.K., Ferner, R.E., 2003. Joining the DoTS: a new approach to classifying adverse drug reactions. Br. Med. J. 327, 1222–1225. (Опис НІПР відповідно до дози, часу та чутливості.)
- Aronson, J.K. (Ed.), 2015. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, sixteenth ed. Elsevier Science.
- Lee, A. (Ed.), 2005. Adverse Drug Reactions, second ed. Pharmaceutical Press, London, pp. 12–38. (Якісний довідковий текст, в якому висвітлено класифікацію та побічні реакції залежно від систем органів.)
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., et al., 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. Br. Med. J. 329, 15–19. (Якісний аналіз із наголосом на частоті та вартості побічних реакцій

на лікарські засоби, більшості з яких можна було б уникнути. Найчастіше йдеться про аспірин та інші НІПЗ, діуретики, варфарин; найпоширенішою реакцією є шлунково-кишкова кровотеча.)

Talbot, J., Aronson, J.K. (Eds.), 2012. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions, sixth ed. Wiley-Blackwell, Oxford. (Безцінний довідник, який легко читати.)

Токсичність лікарських засобів: загальні аспекти та механізми дії

Bhagal, N., Grindon, C., Combes, R., Balls, M., 2005. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. Trends Biotechnol. 23, 299–307. (Проаналізовано поточну та ймовірну майбутню цінність нових технологій в оцінюванні токсичності.)

Timbrell, J.A., 2009. Principles of Biochemical Toxicity. Informa Healthcare, New York.

Walker, D.K., 2004. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. Br. J. Clin. Pharmacol. 58, 601-608. (Фармакокінетичний профіль є фактором оцінювання безпеки на ранніх стадіях розробки лікарських засобів, особливо щодо таких параметрів безпеки, як подовження інтервалу Q-T, коли прогнозують концентрацію вільного препарату в плазмі крові; є процедури, що дають змогу це зробити у мікродозовому масштабі, – розглянуто потенційні обмеження.)

Wobus, A.M., Loser, P., 2011. Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. Arch. Toxicol. 85, 79-117. (Описано методи виокремлення та диференціювання клітин серця та печінки з людських плюрипотентних стовбурових клітин.)

Токсичність лікарських засобів: канцерогенез, тератогенез

Briggs, G.G., Freeman, R.K., Towers, C.V., Forinash, A.V., 2017. Drugs in Pregnancy and Lactation, eleventh ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (Безцінний довідник для медичного персоналу, що доглядає вагітних жінок, про ризики для плода та новонародженої дитини.)

Sjöström, H., Nilsson, R., 1972. Thalidomide and the Power of the Drug Companies. Penguin Books, London.

Токсичність лікарських засобів: ураження органів

Murray, M.C., Brater, D.C., 1993. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33, 435-465.

Park, B.K., Kitteringham, N.R., Maggs, J.L., et al., 2005. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 177-202. (Розглянуто докази утворення активних метаболітів при прийомі гепатотоксичних лікарських засобів, таких як парацетамол, тамоксифен, диклофенак і троглітазон, та сучасні гіпотези щодо того, як це призводить до пошкодження печінки.)

Ritter, J.M., Harding, I., Warren, J.B., 2009. Precaution, cycloxygenase inhibition, and cardiovascular risk. Trends Pharmacol. Sci. 30, 503-514.

Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A., 2001. Cutaneous drug reactions. Pharmacol. Rev. 53, 357-380. (Охоплено епідеміологію, клінічну морфологію та механізми. Оцінено сучасні знання про чотири типи шкірних реакцій на лікарські засоби: імуноопосередковану негайного типу, імуноопосередковану уповільненого типу, фоточутливу та аутоімунну. Також розглянуто роль вірусної інфекції як провокувального фактора.)

Valentin, J.P., 2010. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. Br. J. Pharmacol. 159, 5-11. (Див. також супутні статті в цьому тематичному розділі про безпеку Q-T.)