

Nežádoucí účinky léčiv

Účinky léčiv

- Léčivo
 - účinek hlavní, pro který je pacientovi podáno
 - účinek vedlejší, nežádoucí
- NÚ mohou být vyvolány:
 - stejným mechanismem jako účinek hlavní (při působení na nevhodnou tkáň)
 - jinými mechanismy (např. příliš vysokou koncentrací látky v plasmě nebo odlišnou reaktivitou pacienta (nesnášenlivost, alergie))

Nežádoucí účinky léčiv

- Nežádoucí reakce na účinky léčiv (dle WHO)
= nežádoucí a škodlivá odpověď na normální dávku léčiva užívanou pro profylaxi, diagnostiku či léčbu onemocnění
 - Klasifikace dle typu: A, B, C, D a E
 - Většinou vyžadují změnu dávkovacího schématu či vysazení
 - Vedlejší účinky – mírné forma NÚ, se kterou se do značné míry počítá. Výskyt často nevyžaduje intervenci

Nežádoucí účinky léčiv

- **Mírné** – nevyžadují přerušování terapie, léčbu antidoty resp. hospitalizaci
- **Středně závažné** – vyžadují změnu terapie nebo alespoň úpravu dávkování; někdy vyžadují i hospitalizaci
- **Závažné** – potenciálně ohrožují život pacienta
– látku z terapie vysazujeme
a léčíme NÚ

Nežádoucí účinky léčiv

- **Letální** – vedou přímo nebo nepřímo k úmrtí pacienta (aplast. anémie po chloramfenikolu, krvácení do GIT po podávání kortikosteroidů)

Nežádoucí účinky léčiv

- 10 – 20% u hospitalizovaných pacientů
 - 0,5 – 0,9% - letální NÚ

Nežádoucí účinky léčiv

Typ A – 95%

Závislé na dávce

Farmaceutické, farmakokinetické

Typ B – 5%

Na dávce nezávislé

Imunologické reakce, pseudoalergické reakce,

Farmakogenetické odchylky

Typ C

Při delším podávání

Typ D

Opožděné reakce

Typ E

Po vysazení

Nežádoucí účinky léčiv typu A

- Augmented
- Shodný mechanismus jako účinek terapeutický
 - zvýšení (augmentace) terapeutického či jiného účinku léčiva
- Přímo závisí na podané dávce léčiva
- Dobrá predikce
- Nejsou závažné následky
- Nejčastěji se vyskytující NÚ
- 2 typy:
 - Farmaceutická varianta
 - Farmakokinetická varianta

Nežádoucí účinky léčiv typu A

- Příčinou bývá (farmaceutická varianta)
 - Nedostatečně čisté přípravky
 - Příměsi pyrogenů
 - Kontaminace bakteriemi
 - Exspirované léčivé přípravky

Nežádoucí účinky léčiv typu A

- Příčinou bývá (farmakokinetická varianta)
 - nevhodně zvolené dávkovací schéma
 - velikost dávky vs hmotnost (povrch těla), děti, závažnost onemocnění
 - dávkovací interval
 - ve farmakokinetice
 - patologický stav (selhání eliminačních orgánů - jater, ledvin a hypoalbuminémie)
 - věku (např. nižší renální eliminace ve stáří, nevyzrálé biotransformační enzymy u novorozenců)
 - genetický polymorfismus biotransformace
 - ve farmakodynamice
 - genetická predispozice či vliv patologického stavu -
KONTRAINDIKACE
 - non-compliance (např. nedodržení doporučených opatření)

Nežádoucí účinky léčiv typu A

- Příklady:
 - Antikoagulancia (např. wafarin) – krvácení
 - Antihypertensiva (např. α 1-blokátory) – hypotenze
 - Antidiabetika (např. insulin) - hypoglykemie
 - β 1-blokátory (např. metoprolol)
 - Symptomatické srdeční selhání u pacientů se systolickou dysfunkcí
 - Bronchokontrikce u pacientů s CHOPN
 - antiepileptika blokující Na^+ kanál (např. fenytoin) – neurologické příznaky - vertigo, ataxie, zmatenost
- Řešení – většinou postačí redukce dávky ($t_{1/2}$ léčiva!), event. užití antagonisty – akutní případy (např. heparin a protamin)
- Prevence: titrace dávek, individualizace terapie, monitorování farmakoterapie (farmakodynamický princip vs kinetický princip), sledování výskytu NÚ.

Nežádoucí účinky léčiv typu B

- Bizzare
- Vznikají na základě:
 - Imunologické reakce na léčivo (alergie)
 - Genetické predispozice (idiosynkrazie)
- Nemají přímý vztah k podané dávce
- Nemají přímý vztah k mechanismu farmakologického účinku
- Jsou neočekávané
- Vyskytující s mnohem nižší frekvencí (0,1-0,01%)
- Mívají častěji vážnější následky (i vyšší mortalita)

Nežádoucí účinky léčiv typu B

- Řešení: okamžité vysazení léčiva a symptomatická léčba následků,
 - farmakologicky: antihistaminika, glukokortikoidy, adrenalin...
- Prevence: obtížná, redukovat rizika lze poctivě odebranou lékovou anamnézou, volbou léčiva mimo skupiny s významným potenciálem typ B NÚ
 - Alergie: kožní a jiné in vitro testy s omezeným významem, desensitizace
 - Idiosynkrasie: genotypizace, fenotypizace

Alergické reakce

- Zprostředkovány imunologickým mechanismem
- Vznik vyžaduje předchozí expozici
- Většina léčiv je nízkomolekulárních ($M_r < 1000$)
 - nestačí pro navození imunitní odpovědi
 - Výjimka: nehumánní peptidy a proteiny
- Imunogenita nízkomolekulárního léčiva může být navozena
 - Jeho navázáním (jako tzv haptenu) na makromol. nosič
 - Příklad: Penicilin se váže kovalentně na albumin
 - Nízkomolekulární léčivo (prohapten) je metabolizováno na reaktivní metabolit, který se jako hapten váže na nosič
 - Příklad: Sulfametoxazol se metabolizuje na reaktivní metabolit
 - Nízkomolekulární léčivo interaguje s receptory imunitního systému
 - Léčivo aktivuje T-cell receptory (TCR), interakce je podpořena MHC

Alergické reakce

- Vliv způsobu podání léčiva
 - Parenterální podání
 - vyšší pravděpodobnost vzniku a závažnější projevy
 - relativně vysoká pravděpodobnost též při podání na kůži
 - Významně nižší pravděpodobnost při podání p.o.
- Nejen účinná látka může být zodpovědná za navození alergické reakce
 - Pomocné látky LP – antimikrobiální a konzervační látky...
 - Např.: parabeny
 - musí být uvedeny v SPC!
 - Rozkladné produkty léčivé látky, event. nečistoty:
 - Správné užívání, skladování léčiv, dodržení expirace a dozor nad L

Alergické reakce

- Dělí dle převažujícího imunologického mechanismu do 4 skupin:
 - TYP I (IgE zprostředkovaná reakce)
 - TYP II (cytotoxická reakce)
 - TYP III (imunokomplexová reakce)
 - TYP IV (opožděná buňkami zprostředkovaná reakce)
- Novější klasifikace
 - Bere v potaz podtypy T lymfocytů (Th1/Th2, Cytotox. T lymfocyty) specifitu cytokinové signalizace a rozdílné efekторы (monocyty, eosinofily, CD8 T buňky, neutrofily)
 - TYP IV – a, b ,c, d

Alergické reakce typu I

- Fáze senzitivace
 - Immunogenní komplex léčivo+nosič navodí tvorbu specifických IgE protilátek
- Spuštění vlastní alergické reakce
 - Po reexpozici se léčiva naváže tyto IgE protilátky
 - Dochází ke spojení dvou sousedních IgE
 - Degranulace mastocytů – uvolnění histaminu, leukotrienů, prostaglandinů → zánětlivá reakce
- Klinická manifestace: kožní vyrážka, svědění, nosní/oční hyperémie a sekrece, otok měkkých tkání, bronchospasmus, anafylaktická reakce
- Časová závislost: po předchozí senzitivaci je nástup rychlý (řádově sekundy až minuty)
- Příklady léčiv: peniciliny, cefalosporiny, chinolony, makrolidy, streptokinasa, salicyláty a periferní myorelaxancia, lok anestetika

Alergické reakce typu I

- Anafylaktická reakce (75% připadá na peniciliny)
Komplexnější (multiorgánová) a závažnější reakce typu I
 - Náhlé svědění, difúzní erytém, vyrážka, edém měkkých tkání, tlak na hrudi a dyspnoe – bronchospasmus, hypotenze, arytmie
- Anafylaktický šok
 - Šokový stav v důsledku plně vyjádřeného multiorgánové anafylaktické reakce s možnou progresí do celkového kolapsu a bezvědomí
 - Rizikové faktory: vyšší dávka léčiva, astma a atopický terén, vyšší věk
 - Farmakologická léčba: adrenalin + glukokortikoidy i.v., antihistaminika

Alergické reakce typu II

- Léčivo se váže na povrch buněk, které budou touto reakcí postiženy
- Produkce protilátek: IgG (IgG1 a IgG3), zřídka IgM
- Po reexpozici dojde k navázání protilátky na léčivo na povrchu buněk a aktivaci komplementu nebo NK buněk
- Výsledkem je destrukce buňky a/nebo vychytání např. pomocí RES
- Cíle pro cytotoxickou alergickou reakci jsou hl.: erythrocyty, leukocyty, trombocyty, hematopoetické buňky
- Léčiva: chinidin, heparin, sulfonamidy, cefalosporiny, penicliny, antikonvulziva....

Alergické reakce typu II

- Hemolytická anemie
 - Spojena s cefalosporiny, peniciliny, chinidinem, levodopou, methyldopou, některými NSAIDy
- Trombocytopenie
 - Spojen s heparinem (až 5% pacientů), chininem, chinidinem a sulfonamidy a novými biologickými léčivy (-maby např. bevacizumab)

Alergické reakce typu III

- Léčivo-nosič nebo léčivo (nehumánní protein) navodí tvorbu specifických protilátek IgG → vzniknou komplexy IgG-léčivo
- Za normálních okolností jsou tyto komplexy odstraněny RES, přičemž pouze dojde k poklesu terapeutické odpovědi
- Za určitých okolností dojde k rozvoji symptomatické reakce
- Časový osa: 1-3 týdny po expozici
- Frekvence: 1-3:100 000 případů

Alergické reakce typu III

- Klinický projev:
 - vaskulitidy a/nebo sérová nemoc,
 - kožní vyrážky a afekce, pruritus,
 - horečka
 - artritidy/artralgie,
 - glomerulonefritidy, lyfmadenopatie
- Sérová nemoc
 - poprvé popsána při užití cizího séra pro pasivní imunizaci
 - za 4-10 dnů vznikly protilátky, které s cizími proteiny utvořili komplexy obsahující komplement.
 - Ty se pak ukládaly v postkapilárních venulách a atrahovaly neutrofily
 - Vzniká zánět s uvolněním proteolytických enzymů poškozující cévu i okolní tkáň
- Léčiva: chimérické protilátky (např. infliximab) nebo cefalosporiny (cefaklor, cefalexin), amoxicilin, sulfametoxazol/trimetoprim, NSAID

Alergické reakce typu VI

- Buněčná reakce zprostředkována T-lymfocyty
- Obecný princip:
komplex léčivo-nosič je prezentován antigen-prezentujícími buňkami T-lymfocytům s jejich následnou klonální proliferací
- Při následném kontaktu s léčivem → jeho interakce s T lymfocyty → uvolnění specifických cytokinů a zánětlivých mediátorů
- Klinická manifestace: nejčastější je léková kontaktní dermatitida v různých formách + pruritus, tuberkulinová reakce, makulopapulární exanthemy. popř. hepatitida,
- Léčiva: aminoglykosidy, peniciliny, řada dalších
- Časová osa: 2-8 dní

Léčba alergických reakcí

- Prevence
 - Eliminace kontaktu s látkami, které mají schopnost vyvolat alergické reakce
- Farmakoterapie
 - Kortikoidy (glukokortikoidy) – působí imunosupresivně a blokuje vytváření IgE protilátek
 - Katecholaminy (adrenalin, isoprenalin) – snižují uvolňování mediátorů ze žírných buněk a bazofilů; bronchodilatační účinek
 - Antihistaminika – kompetitivně inhibují působení histaminu (snižují kapilární permeabilitu a brání bronchokonstrikčnímu působení histaminu)
 - Nespecificky působící látky – kalcium

Pseudoalergické reakce

- Nejsou primárně navozeny imunitní reakcí
 - Souvisí s přímou aktivací nebo vytěsněním histaminu a dalších mediátorů z mastocytů
- IgE nejsou zvýšené
- Jsou tak časté jako typ I (IgE zprostředkované) reakce a klinická manifestace je podobná (až nerozlišitelná) od typu I.
- Léčiva: NSAIDs, vancomycin, opiates, radiokontrastní látky

Idiosynkratické reakce

- Nevyžadují předchozí senzitivizaci
- Většinou se jedná o geneticky podmíněné odchylky v metabolismu organismu nebo biotransformaci léčiv
 - Atypická pseudocholinesterasa abnormálně pomalu odbourává periferní myorelaxans suxamethonium.
 - Deficit glukoso-6-fosfátdehydrogenasy – vyšší citlivost k hemolytickým anemiím (např. u chinidinu)

Nežádoucí účinky léčiv typu C

- Chronic, Continuous
- Souvisí s kumulativní/dlouhodobým účinkem podávání léčiva
 - Kumulace morfologických a funkčních změn navozených léčivem
- Příklad: Útlum osy hypotalamus-hypofýza-kortex nadledvin po dlouhodobém podávání glukokortikoidů (atrofie kůry nadledvin)
- Toxicita léčiv při dlouhodobém podávání terapeutických dávek
- Analgetická (NSAID) nefropatie
 - Patrně důsledek dlouhodobé abnormální perfúze ledvin v důsledku absence prostaglandinů (NSAID inhibují jejich tvorbu)

Nežádoucí účinky léčiv typu C

- Toxicita léčiv při dlouhodobém podávání terapeutických dávek
- Léčba: často obtížná, ireversibilita při vážnějším a/nebo delším podávání
- Prevence: redukce kumulativní dávky, terapie jen po nezbytně dlouhou dobu, monitoring, prevence non-compliance a abusu léčiv

Nežádoucí účinky léčiv typu D

- Delayed
- Projevují se typicky až po delší době latence
 - Teratogeneze,
 - Mutageneze
 - Kancerogeneze

Teratogenita

- Léčivý navozené odchylky v normálním prenatálním vývoji, které se typicky projeví se zpožděním
- Časová osa: od oplodnění vajíčka až po narození dítěte
- Možné důsledky: smrt embrya/plodu, morfologické malformace, funkční defekty (včetně behaviorálních), vývojové retardace...
- Teratogenní účinky závisí na fázi vývoje plodu
 - Blastogeneze (0-14 den) – vliv teratogenu má buď fatální následek, nebo dojde ke kompenzaci bez větších následků
 - Organogeneze (15-90 den) – vliv teratogenu se projeví anatomickými malformacemi různého typu
 - Období vývoje fétu (90-280 den) – dokončení vývoje.
 - teratogen většinou nezpůsobuje výrazné anatomické malformace, ale může se projevit dílčí funkční deficit cílové tkáně (často CNS)

Teratogenita

- Předpokladem je průnik léčiva placentární bariérou
 - Dobře pronikají léčiva s malou molekulou (M_r do 500) a dostatečně lipofilní
 - Mohou využívat transportní mechanismy
 - Ochranou funkci plní přítomnost efluxních transportérů (p-glykoprotein...) a CYP450
- Dle materno-fetální distribuce dělíme léčiva do 3 skupin:
 - Rovnoměrná distribuce léčiva mezi matkou a plodem: amoxicilin, morfin, paracetamol, nitrazepam
 - Vyšší koncentrace v krvi plodu: valproát, ketamin, diazepam
 - Vyšší koncentrace v krvi matky: prazosin, furosemid

Teratogenita

- Všechna léčiva musí být testována v průběhu preklinického vývoje na teratogenitu
 - s užitím přinejmenším 2 živočišných druhu (hlodavec + nehlodavec)
- Teratogeny jisté
 - Thalidomid, isoretinoin a vitamin A (vyšší dávky), warfarin, valproát
- Teratogeny suspektní
 - Tetracykliny, lithium, glukokortikoidy, ACE-inhibitory, fenytoin, karbamazepin

Mutagenita a kancerogenita

- Mutace = náhle vzniklá a perzistující změna v genomu, která se předává dle buněčným dělením
- Některé mutace mohou způsobit porušenou regulaci buněčné proliferace – kancerogeneze
- Specifiky se dotýká všech protinádorových látek, zejména těch přímo interferujících s DNA – alkylační cytostatika, cisplatina atd.
- Test na mutagenitu:
 - in vitro *Amesův test* – kultivace *S. typhimurium*, který mutací ztratil schopnost biosyntetizovat histidin, při testování je kmen exponován léčivu v mediu bez histidinu a sleduje se jestli mutagenním účinek léčiva zpětně nenavodí schopnost syntetizovat histidin
- Test na kancerogenitu
 - In vivo dlouhodobé, pracné a nákladné testování

Nežádoucí účinky léčiv typu E

- End of use
- Syndromy z vysazení léčiv, rebound fenomén
 - Při dlouhodobé léčbě β -blokátory, dochází k upregulaci množství receptorů → náhlé vysazení vyvolá tachykardii
 - Náhlé vysazení dlouhodobé systémové glukokortikoidní léčby – hrozí adrenální insuficience až krize s rizikem komatu až smrti.
- Abstinenční (odvykací) syndrom u léčiv vyvolávající závislost.
 - Zmatenost, úzkost až tonicko-klonické křeče po benzodiazepinech
- Prevence: pomalé snižování dávek po dlouhodobém podávání rizikových léčiv, vyvarovat se náhlému vysazení

Toxické účinky léčiv

Toxické účinky léčiv

- Nežádoucí a škodlivá reakce na supraterapeutickou dávku léčiva (předávkování)
 - Iatrogenní – terapeutická chyba, kritická situace risk vs benefit
 - Suicidální pokus (antidepresiva!...)
 - Omyl pacienta (sumace účinků různých LP obsahující např. paracetamol, OTC léčiva), děti!!!
 - Non-compliance
- Často spojené s morfologickými změnami, které mohou být ireversibilní
- Hodnocení toxicity:
 - Důsledná preklinická charakterizace toxických účinků léčiva

Toxické účinky léčiv

- **Farmakologické** - většinou mizí nebo se snižují při poklesu plasmatické hladiny farmaka
- **Patologické** – mohou se upravit regenerační schopností organismu (poškození jaterního parenchymu)
- **Genotoxické** – vznikají na podkladě poškození DNA (patří sem i teratogenní a karceroenní účinky)

Toxické účinky léčiv

- **Místní toxicita** – látky působí toxicky v místě aplikace (popálení, podráždění dýchacích cest)
- **Systemová toxicita** – látky se stávají toxickými až po vstřebání do systémové cirkulace (časté poškození CNS, KVS a parenchymatózních orgánů)

Toxické účinky léčiv

- **Akutní intoxikace** – nutnost rychlého nasezení intenzivní terapie
- **Chronická intoxikace** – nutná prevence dalšího vystavení organismu toxickému působení látky

Toxické účinky léčiv

- Molekulární důsledky:
 - Produkce ROS → oxidační poškození biomolekul
 - Ca^{2+} overload – přetížení buňky kalciumem – aktivace Ca dependentních proteáz, kumulace Ca v mitochondriích a ovlivnění MPTP – depolarizace mitochondrií
 - Poškození produkce ATP – zejména dýchací řetězec
 - Přímé ovlivnění regulace genové exprese
 - Aktivace proteolytických kaskád
 - Apoptotický signaling

Toxické účinky léčiv

- Prevence: omezení vydávání léčiv, omezení množství dávek, monitorování terapie
- Léčba:
 - nespecifická léčba
 - Specifická léčba pomocí antidot
- Hodnocení
 - In vitro, in vivo
 - Studie akutní (TD_{50} , LD_{50}), subchronické (90 dnů) a chronické toxicity (1 rok)
 - Důležitá je volba species, věku a pohlaví a ustájení zvířat
- Identifikace orgánových toxicit pomocí histopatologických a biochemických event. hematologických změn a dnes biomarkery toxicity

Toxické účinky léčiv

- Nefrotoxicita
 - Aminoglykosidy, cyklosporin, ACE-inhibitory, NSAIDy, cisplatina, amfotericin B, paracetamol
- Hepatotoxicita
 - Paracetamol, isoniazid, halothan, metotrexát
- Neurotoxicita – vinca alkaloidy
- Kardiotoxicita
 - antracykliny, trastuzumab, inhibitory fosfodiesterázy, katecholaminy
 - digoxin, antiarytmika
- GIT toxicita – NSAIDy, cytostatika (bevacizumab)
- Fototoxicita – piroxikam, diclofenac a sulfonamidy, hydrochlorothiazid

Toxické účinky léčiv

- Příklad – paracetamol (OTC)
 - V normálních terapeutických dávkách se jedná o velmi bezpečné léčivo
 - Při předávkování (10-15g u zdravého dospělého) dochází k život ohrožující hepatotoxicitě a nefrotoxicitě
 - Nositelem je reaktivní metabolit N-acetyl-p-benzochinon imin, který po saturaci přirozeného konjugačního mechanismu (konjugace s glutathionem) je volný a navozuje oxidační stres s následnou interakcí s biomolekulami v okolí – destrukce hepatocytu (nekróza)
 - Rizikové faktory – věk (mnohem pravděpodobnější u dětí), alkoholismus, předchozí jaterní onemocnění
 - Léčba: včasné i.v. podání acetylcysteinu! Donor SH skupin pro syntézu glutathionu a adekvátní konjugaci metabolitu