



NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Doc. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Nežádoucí účinky jsou nežádoucí odpovědi na terapeutické dávky. Doprovázejí účinky farmakoterapeutické.

- A – **augmented** – vyvolané stejným mechanismem jako účinky terapeutické.
- B – **bizzare** - jsou vyvolány genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie).
- C – **chronic** -jsou vyvolány dlouhodobým užíváním.
- D – **delayed** - projevují se po delší době latence.
- E – **end-of-use** -syndrom z vysazení léčby.

Účinky A - Augmented

způsobeny stejným mechanizmem jako účinky terapeutické

- předvídatelné
- přímo závisejí na dávce
- časté, zřídka fatální

Navozeny nevhodným dávkováním nebo změnou farmakokinetiky v důsledku patologického procesu.

Insulin > hypoglykémie

Antikoagulancia > krvácení

betalytika > bronchokonstrikce > astmatický záchvat

hydrochlorotiazid > hypokalemická alkalóza

NSAID > renální insuficience

Účinky B - Bizzare

Způsobeny genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie).

- nepředvídatelné
- nezávislí na dávce
- méně časté (1:1 000 až 1:10 000)
- vyšší mortalita

Idiosynkrazie - reakce na první dávku, bez předchozí senzibilizace (suxamethonium u jedinců s atypickou cholinesterázou), polymorfismy.

Alergické reakce - reakce po předchozí senzibilizaci.

Alergická reakce

Antigen, musí mít molekulovou hmotnost nejméně 1000.

Neimunogenní molekula látky (hapten) se kovalentně naváže na endogenní nosiče a vytvoří konjugát > antigen.

Antigen může vyvolat:

tvorbu specifických protilátek (**humorální odpověď**) nebo reakci T-lymfocytů (**buněčnou odpověď**) > zánětlivý proces.

Reakce I, II, III – způsobené protilátkami.

Reakce IV - způsobená buňkami.

Alergická reakce- Typ I

Bezprostřední **anafylaktická reakce**, zprostředkovaná IgE protilátkami – život ohrožující.

Reakce antigen-protilátka na povrchu mastocytů > degranulace mastocytů > uvolnění farmakologicky aktivních látek (histaminu, leukotrienů, prostaglandinů, destičky-aktivujícího faktoru aj).

Bodnutí hmyzem, alergické bronchiální astma, sezónní alergické rinitída, kopřivky, **penicilinová** a erytromycinová antibiotika, RTG kontrastní látky, salicyláty.

Alergická reakce- Typ II

Závisí na IgG a IgM protilátkách, které jsou schopny na povrchu buněk fixovat komplement a vyvolat lýzu buňky.

Klinicky se projevuje jako anémie, trombocytopenie, leukopenie a perniciozní anémie.

Tuto reakci může vyvolat chinidin, sulfonamidy, heparin.

Alergická reakce- Typ III

Interakce antigen-protilátka vyvolá tvorbu imunokomplexů > sérová nemoc.

Podobným mechanismem patrně vzniká **plicní fibróza** při terapii amiodaronem, **lupus-like syndrom** v souvislosti s léčbou hydralaziny nebo **intersticiální nefritida**, která je vyvolána nesteroidními protizánětlivými látkami.

Alergická reakce- Typ IV

Zpožděná hypersenzitivní reakce.

Kontaktní dermatitida po podávání penicilinu nebo po aminoglykozidových antibiotikách.

Látka, která se dostává do kůže, vytváří antigenní konjugáty s proteiny a stimuluje tvorbu senzibilizovaných T lymfocytů v regionálních uzlinách. Dojde-li k opakovanému kontaktu s látkou, pak se vyvíjí **kožní reakce** (rash). Tento typ reakce může být vyvolán i systémovým podáním látky.

Účinky C - Chronic

vyvolány dlouhodobým užíváním léčiva

např. analgetika > nefropatie
prednisolon > iatrogenní Cushingův syndrom
fenothiaziny > orofaciální dyskineze
laxativa > dysfunkce tráv. traktu

Účinky D - Delayed

projevují po delší době latence (nebo u dětí léčených pacientů) – mutageneze, teratogeneze a kancerogeneze

společné rysy:

- změnu genetické informace vlivem na DNA
- citlivost dělicí se a rostoucí tkáně
- ireverzibilnost vyvolaných změn
- nespecifičnost a různorodost zevních podnětů schopných vyvolat podobné účinky

Mutagenese

Náhle vzniklá, neusměrněná a trvalá změna genotypu, která se předává při buněčném dělení.

Některé druhy mutací mohou vyvolat kancerogenní účinky, protože mění sekvenci kódů pro bílkoviny, která je součástí regulace růstu.

Z farmak jsou mutageny např. **cytostatika ze skupiny alkylujících látek.**

Teratogeneze

Odchylky ve vývoji jedince – počínaje oplodněním vajíčka až po období postnatální, zahrnující smrt embrya či plodu, morfologické malformace, mentální defekty, retardaci růstu i intelektu až po různé funkční defekty orgánové.

Thalidomid (Contergan) 1960 > fokomélie

Rozhodující faktory:

Typ látky, fyzikální a chemické vlastnosti > průnik placentou

Dávka a doba expozice

Stádium vývoje nového plodu - *Gametogeneze > Blastogeneze*
> *Organogeneze > Období vývoje plodu*

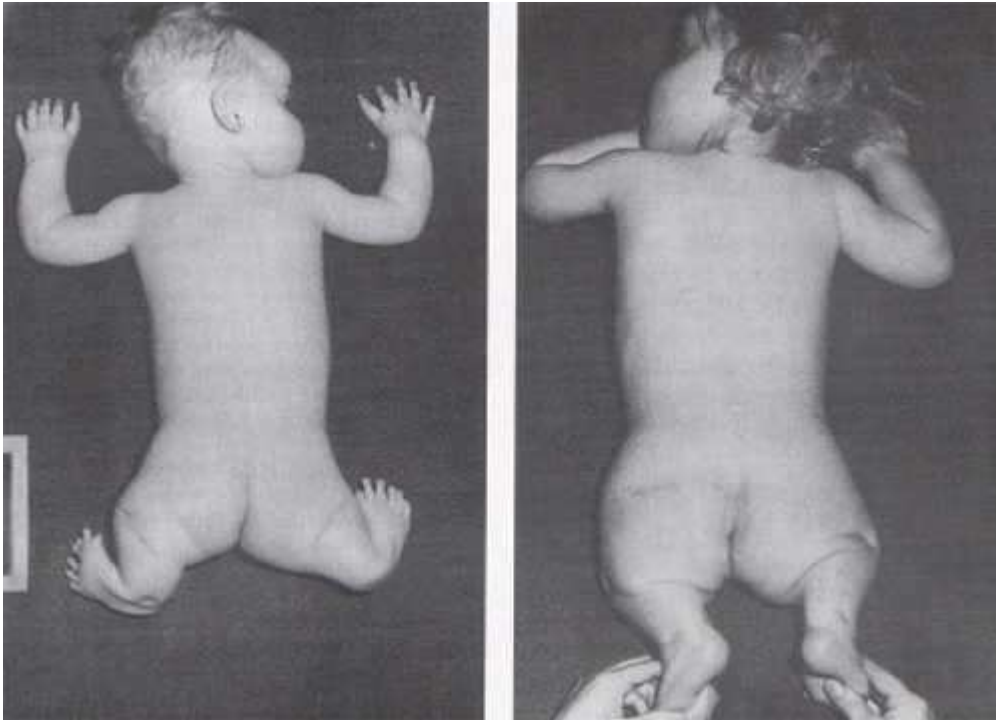
Organismus matky (věk)

Individuální reaktivita

Teratogeny

Teratogeny jisté	Teratogenní účinek
Thalidomid Antagonisté kyseliny listové izoretinoin a vitamin A (od 25 000 IU)	Časté fokomélie („ploutvičkové ruce“) tj. nasedání rukou přímo na rameno Abortus (potrat), útlum krvetvorby Srdeční vady, hydrocefalus, mikrocie
Teratogeny suspektní (nejisté)	
Tetracykliny Lithium Glukokortikoidy Androgenní hormony Warfarin ACE inhibitory Fenytoin Karbamazepin Valproát	Hypogeneze skloviny, zbarvení zubů, vzácněji porucha růstu dlouhých kostí Defekty srdce Omezení růstu, rozštěpy patra Maskulinizace zevního genitálu u plodů ženského pohlaví Chondrodysplasia punctata, anomálie obličejové části, četné anomálie CNS Oligohydramnion, renální selhání fétu, neonatální hypotenze, hypoplazie plic, intrauterinní smrt Kraciofaciální poruchy („fetální hydantoinový syndrom“: mikrocefalie, rozštěpy patra), malformace končetin, poruchy vývinu nehtů Kraniofaciální defekty, poruchy růstu nehtů Poruchy vývoje CNS

Teratogeny



Fokomélie (thalidomid)



Spina bifida (k. valproová)

Hyperplazie dásní (fenytoin)



Kancerogeneze

Látky, které svou expozicí vyvolávají nádorové bujení v predisponovaných tkáních

kancerogeny vykazují závislost síly účinku na dávce > kumulace dávky

spoluúčast dalších faktorů:

virové interakce

vliv prostředí

věk

pohlaví

imunologické faktory

Účinky E – End of use

Projeví se při ukončení podávání účinné látky např. jako syndrom z vysazení léčby (*rebound fenomen, withdrawal syndrome*).

up/down-regulace receptorů

Příklady:

Tachykardie po vysazení **betalytik**.

Adrenokortikální insuficience po vysazení **glukokortikoidů**.

Záchvaty po vysazení **antiepileptik**.