

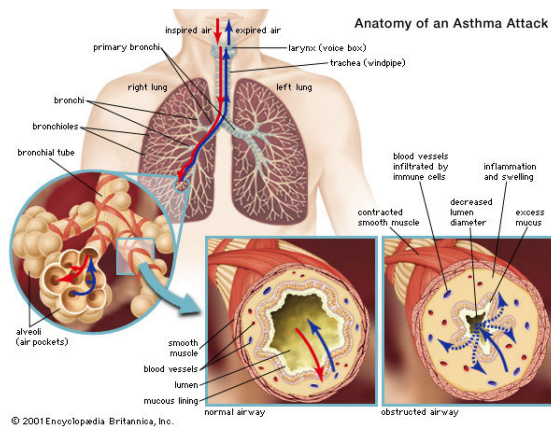
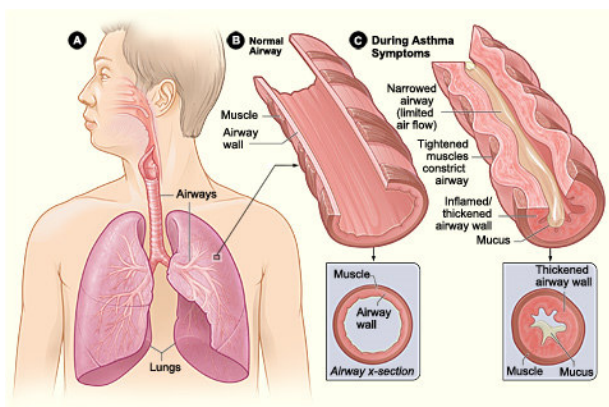


# Nežádoucí účinky léčiv

## Farmakoterapie alergických stavů

## Farmakoterapie nemocí s bronchiální obstrukcí

## Léčba kašle





# Nežádoucí účinky léčiv

# Nežádoucí účinky léčiv

= odezva na léčivý přípravek, která je **nepříznivá a nezamýšlená**

- mohou způsobovat všechna léčiva
- **bezpečné léčivo** = přínosy > riziko poškození
- klasifikace NÚ:
  - Dle charakteru
  - Dle četnosti
  - Dle povahy
  - ...

# Různá klasifikace nežádoucích účinků

## dle frekvence výskytu

- Předvídatelné
- Nepředvídatelné

- závislé na dávce
- nezávislé na dávce

- známý
- dosud nepopsaný

- **Velmi časté** (více než 1/10 pacientů)
- **Časté** (více než 1/100 pacientů)
- **Méně časté** (1/100 až 1/1 000 pacientů)
- **Vzácné** (1/1 000 až 1/10 000 pacientů)
- **Velmi vzácné** (1 na více než 10 000 pacientů)

## dle povahy

- **A – augmented** souvisí s hlavním účinkem, závislé na dávce
- **B – bizarre** často je příčinou genetická změna, nezávisí na dávce
- **C – continuous** dané dlouhodobým užíváním léčiva
- **D – delayed** vyskytují se se zpožděním měsíců i let
- **E – end of use** objevují se po ukončení užívání léčiva

## dle charakteru

- Očekávané x Neočekávané
- Závažné – ohrožující život, vyžadující hospitalizaci, až končící smrtí

# NÚ dle frekvence výskytu

**Příklad:** hormonální antikoncepce Logest (ethinylestradiol + gestoden)

**Časté NÚ:** nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změny nálady, bolest a napětí prsů

**Méně časté NÚ:** zvracení, průjem, retence tekutin (otoky), migréna, snížení libida, hypertrofie prsů, vyrážka, kopřivka

**Vzácné NÚ:** žilní a arteriální tromboembolismus, snížení hmotnosti, zvýšení libida, změny vaginální sekrece

- **Velmi časté** ( $\geq 1$  z 10)
- **Časté** (1 z 10 až 1 ze 100)
- **Méně časté** (1 ze 100 až 1 z 1000)
- **Vzácné** (1 z 1000 až 1 z 10 000)
- **Velmi vzácné** ( $< 1$  z 10 000)



# NÚ - typ A (augmented)

- Vystupňování účinku léčiva až do toxicity
- 95 % všech NÚ léčiv
- Shodný mechanismus → **předvídatelnost + závislost na dávce**
- **Podání vysoké dávky:**
  - Předávkování antihypertenzivem → hypotenze
  - Předávkování antikoagulanciem → krvácení
- **Omezení eliminační schopnosti organismu:**
  - Předávkování při onemocnění jater (↓ metabolismu, ↓ exkrece)
  - Předávkování při onemocnění ledvin (↓ exkrece)

# NÚ - typ B (bizzare)

Nezávislé na dávce a MÚ léčiva → **nepředvídatelnost**

Příčina: **genetické/imunologické pozadí** jednotlivce

**Idiosynkrazie** = kvalitativně odlišná reakce na léčivo

Mutace v genech pro enzymy, imunologické odlišnosti

Objeví se po **první** dávce léčiva

**Alergická reakce:**

**Po opakovaném podání léku** (senzibilizace)

Interakce antigen-protilátka → humorální/buněčná odp.

Přítomnost protilátek v plazmě

**Nízká morbidita, ale vysoká mortalita**

# NÚ – typ C (chronic, continuous)

- Vyvolány **dlouhodobým užíváním** léčiva
- Vznik patologického stavu, navození tolerance, ev. závislosti

Příklady:

- Nesteroidní antiflogistika → nefropatie
- Nesteroidní antiflogistika → gastroduodenální vředy
- Opioidní analgetika → tolerance, závislost



# NÚ – typ D (delayed)

- Projevují po delší době latence nebo až u potomků léčených pacientů
- Zásahy do DNA, ireverzibilní změny

**Mutagenese** = genotoxicita, poškození DNA

**Teratogeneze** = poruchy prenatálního vývoje, vrozené vady

**Kancerogeneze** = vznik nádorového onemocnění

Např. vznik nádorového bujení po chemoterapeutikách

- **Teratogenní léčiva:** cytostatika, warfarin, ACE inhibitory, tetracykliny

Klasifikace rizika dle FDA: **A**, **B**, **C**, **D**, **X**,

**- nově slovní popis**

# NÚ – typ E (end of use)

- Projeví se při ukončení podávání účinné látky
- **Abstinenční syndrom** – látky vyvolávající závislost
- **„Rebound fenomén“** – zhoršení pův. obtíží po vysazení léčiva  
nejčastěji z důvodu změny počtu/aktivity receptorů
  - Betablokátory – hypertenzní krize
  - $\beta$ 1-sympatomimetika – otok nosní sliznice
  - Antiepileptika – epi záchvat

# Řešení

Popis nežádoucího účinku	Farmakoterapeutická skupina	Mechanismus účinku léčiva	Typ NÚ
Hypertenzní krize po náhlém vysazení sotalolu (Sotahexal 160)	Neselektivní betablokátor => antarytmikum, antihypertenzivum	Antagonisté na beta2-receptorec => sympatolytikum	E
Kopřivka po phenoxymethylpenicillinum (Ospen 1500)	Penicilinové antibiotikum	Vazba na PBP	B
Sucho v ústech po atropinu (Atropin Biotika)	Alkaloid rulíku, terciální aminy => parasympatolytikum	Antagonista M-receptorů => parasympatolytikum	A
Ledvinné selhání po dlouhodobém podávání ibuprofenu (Apo-Ibuprofen)	NSAID	iCOX	C
Hypotenze po doxazosinu (Cardura XL 4mg)	Antihypertenzivum	Antagonista Alfa1-receptorů => sympatolytikum	A
Sanorinismus (reaktivní kongesci s projevem tzv. rhinitis medicamentosa) po xylometazolinu (Olynth)	Sympatomimetikum => dekongestivum	Agonista Alfa1-receptorů => sympatomimetikum	E
Astenie po rivastigminu (Begusin)	Nepřímé parasympatomimetikum	Reverzibilní inhibitor acetyl- a butyryl- cholinesterázy	A
Tachykardie po ipratropiu (Berodual)	anticholinergikum na obstrukční poruchy dýchacích cest	Antagonista M receptorů => N4+ parasympatolytikum	B

M U N I  
M E D

<http://www.youtube.com/watch?v=4-tyrYDgTQw&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=CvUp6eqdG88&feature=related>

# Farmakoterapie alergických stavů

# Antagonizace účinků histaminu

## Symptomatická

- vazokonstrikční l., sedativa, antacida, tokolytika atd.

## Kauzální

- inhibice syntézy - glukokortikoidy
- inhibice uvolňování – kromoglykát, nedokromil, betalytika, glukokortikoidy
- inhibice receptorů
  - nespecificky nepřímo – adrenalin
  - selektivní H<sub>1</sub> a H<sub>2</sub> antihistaminika

# H1-antihistaminika – práce ve dvojicích

– Dimetinden

– Bisulepin

– Ketotifen

– Cetirizin

– Levocetirizin

– Loratadin

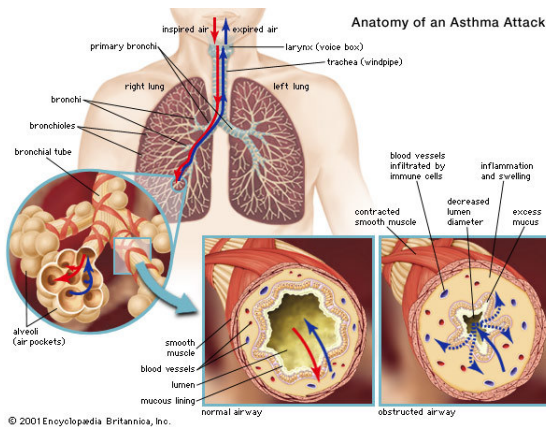
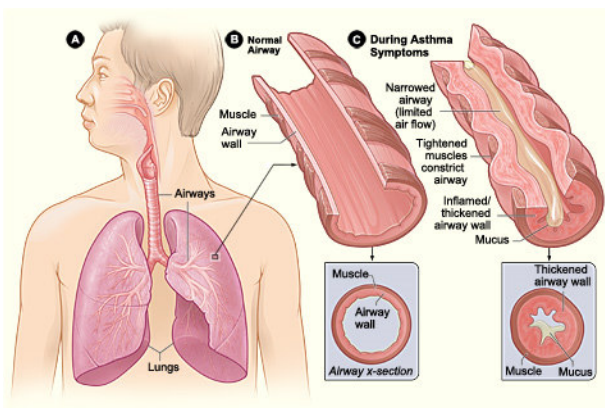
– Prometazin

– Moxastin

– Desloratadin

– Rupatadin

# Farmakoterapie nemocí s bronchiální obstrukcí



CHOPN



Astma



[https://www.youtube.com/watch?v=F1mjz046XTA&feature=youtu.be&fbclid=IwAR3-FUY\\_XBhv4jjcBILfoRqHGY54EqTBBEVVUnAOx2boFQrbiHkC6lpP8Us](https://www.youtube.com/watch?v=F1mjz046XTA&feature=youtu.be&fbclid=IwAR3-FUY_XBhv4jjcBILfoRqHGY54EqTBBEVVUnAOx2boFQrbiHkC6lpP8Us)



# Léčiva nemocí s bronchiální obstrukcí

## Bronchodilatancia

### β<sub>2</sub>-mimetika

SABA

LABA

U-LABA

RABA

salbutamol  
fenoterol

salmeterol  
clenbuterol

indakaterol  
vilanterol

formoterol

### Parasympatolytika

SAMA

LAMA

U-LAMA

ipratropium

aklidinium

tiotropium  
umeclidinium  
glykopyrronium

### Metylxantiny

theofylin  
aminofylin

## Protizánětlivá léčiva

### Glukokortikoidy

inhalační

p.o., i.v.

beklometazon  
budesonid  
flutikason

prednison  
triamcinolon  
hydrokortizon

### Antileukotrieny

montelukast

### Imunoprolaktika

nedokromil, ketotifen  
kromoglykát

### Anti-IgE protilátky

omalizumab

### Inhibitory PDE-4

roflumilast

**M U N I  
M E D**

# **Terapie kašle**

**Kašel** = reflexní děj pro vypuzení cizích těles z dýchacích cest

# Terapie kašle



## antitusika

na suchý dráždivý kašel

- **Kodeinová:**

**kodein, dextrometorfan**

- **Nekodeinová:**

**dropropizin, butamirát**

I:  
symptomatická terapie, chirurgický zákrok

## mukoaktivní látky

na produktivní kašel

- **Mukolytika** – snižují viskozitu hlenu

**N-acetylcystein**

**erdosteín, amboxol, bromhexin**

- **Expektorancia** – zvyšují aktivitu řasinek

**guaifenezin**

# Solná expektorancia

- ammonii chloridum (DTS: 0,3-1,0)
- Vincentka – minerální voda hydrogenuhlčitano-chlorido-sodného typu, se zvýšeným obsahem fluoridů a kyseliny borité
- IPLP/magistraliter přípravky ,jako např. bromoformový sirup, roztoky silic k inhalaci nebo Tinctura ipecacuanhae již dnes nejsou běžně připravovány.

**M U N I  
M E D**

# **Fytofarmakologie**

# Mukolytika

## – erdostein

- prolečivo
- aktivní metabolity narušují disulfidické můstky hlenu
- mírný protizánětlivý účinek + scavanger volných kyslíkových radikálů + snižují adhezi bakterií na epitel dýchacích cest
- lze využít jako podpůrná léčba u chronických zánětů respiračního traktu (CHOPN)
- ↑ průnik amoxicilinu
- vázán na Rp.
- NÚ: vzácné, alergie

# Mukolytika

## – acetylcystein

- derivát cysteinu
- štěpí disulfidické můstky hlenu a tím mění jeho reologii a urychluje mukociliární transport
- scavanger volných kyslíkových radikálů
- snižuje účinnost současně podávaných antibiotik penicilinové řady, tetracykliny se musí podávat odděleně
- není vhodné podávat u astmatiků → riziko bronchospasmu

## – karbocystein

- derivát cysteinu
- stejné účinky jako acetylcystein + snižuje objem hlenu (mukoregulační)
- není vhodné podávat u astmatiků

# Mukolytika

## – bromhexin

- prodrug (jeho aktivní metabolit je ambroxol)
- snižuje viskozitu hlenu (rozklad mukopolysacharidů) a aktivuje řasinkový epitel + zvyšuje produkci surfaktantu
- NE u pacientů s gastroduodenálními vředy, kojící a těhotné ženy

## – ambroxol

- přímo ovlivňuje řasinkový epitel a zvyšuje aktivitu enzymů rozkládajících mukopolysacharidy sputa + zvyšuje produkci surfaktantu
- antioxidační účinek
- ↑ penetraci ATB do plicní tkáně (↑ plazmatické c např. penicilinů, makrolidů, cefalosporinů)



# Expektorancia

## – guaifenezin

- snižuje viskozitu hlenu + zvyšuje jeho produkci
- má centrální myorelaxační a anxiolytické účinky
- NÚ: vyplývají z jeho aditivních účinků

# Moderní farmakognozie



- *Věda o přírodních (rostlinných, živočišných i minerálních) léčivech používaných v humánní a veterinární medicíně*
- „**Droga**“ = celé nebo rozdrobněné léčivé rostliny či houby, jejich části nebo produkty jejich metabolismu, nebo živočišné produkty užívané v prevenci a terapii onemocnění
- Fytofarmaka registrovaná jako léčivé přípravky

**SÚKL:** není povinné preklinické a klinické hodnocení – **tradiční použití**

- Nejistá účinnost, bezpečnost

# Obsahové látky

- **Obsahové látky** = veškeré látky nalézající se v droze
- **Účinné látky** = látky s významnou biologickou aktivitou
- **Obsah účinných látek** kolísá vlivem různých faktorů:
  - zeměpisná poloha, vegetační období
  - způsob sušení, rozdrobnění, úprava
  - podmínky skladování apod.
- Pěstitel, výrobce, prodejce!



# Slizové drogy

- mucilaginóza
- slizy = polysacharidy
- jsou schopny poutat vodu, pokrývat sliznici a tím ji zvlhčovat a chránit
- **Proskurník lékařský** (*Althaea officinalis*)
- **Podběl obecný** (*Tussilago farfara*)
- **Jitrocel kopinatý** (*Plantago lanceolata*)
- Lékové formy: nálevy, sirupy, pastilky k rozpuštění v ústech

# Slizové drogy



- Proskurník lékařský (*Althaea officinalis*)
- Podběl obecný (*Tussilago farfara*)
- Jitrocel kopinatý (*Plantago lanceolata*)
- Lékové formy: nálevy, sirupy, pastilky k rozpuštění v ústech

# Saponinové drogy

- saponiny = povrchově aktivní látky
- sekretolytika a sekretomotorika
- snižují viskozitu bronchiálního hlenu a také stimulují řasinky k produkci řídkého hlenu
- **Lékořice lysá** (*Glycyrrhiza glabra*)
- **Prvosenka jarní, vyšší** (*Primula veris, elatior*)
- **Břečťan popínavý** (*Hedera helix*)



# Siličné drogy

- silice = éterické oleje
- sekretolytika a sekretomotorika
- antiseptika, spasmolytika, antiflogistika
- vylučovány bronchiálními žlázkami a přímo je dráždí k zvýšenému vylučování řídkého hlenu
- **Tymián obecný** (*Thymus vulgaris*)
- **Mateřídouška obecná** (*Thymus serpyllum*)
- **Blahovičník kulatoplodý** (*Eucalyptus globulus*)



## Siličné drogy



é ole  
sekr  
asmo  
onchi  
kého



stika  
a přím



- Tymián obecný (*Thymus vulgaris*)
- Mateřídouška obecná (*Thymus serpyllum*)
- Blahovičník kulatoplodý (*Eucalyptus globulus*)

**M U N I**  
**M E D**

# **Atlas léčivých rostlin**

[https://is.muni.cz/auth/do/med/el/lecive\\_rostliny/atlas.html](https://is.muni.cz/auth/do/med/el/lecive_rostliny/atlas.html)

Rodové a druhové jméno léčivé rostliny	Sbíraná část	Hlavní typ účinných látek	Účinek	Praktické použití	HVLP
<b>Máta peprná</b>	nať	silice, flavonoidy	spasmolytický, antiseptický, karminativní (proti plynatosti)	křeče GIT, nevolnost, plynatost; rýma, záněty HCD	IBEROGAST ČAJ. SMĚS PROTI NADÝMÁNÍ
<b>Sléz lesní</b>	list, květ	slizy	antitusický, expektorační	kašel, záněty v dutině ústní, xerostomie	
<b>Heřmánek pravý</b>	květ	silice, flavonoidy	antiseptický, protizánětlivý, spasmolytický, mírně sedativní	křeče GIT, plynatost; nervozita; záněty HCD a dutiny ústní, hojení ran, hemoroidy	STOMARAN KAMISTAD SENZITIV
<b>Pelyněk pravý</b>	nať	hořčiny, silice	spasmolytický, choleretický, digestivní (zvyšuje vylučování trávicích šťáv)	podpora činnosti žaludku a žlučníku, nevolnost, dietní chyba – přejedení	
<b>Dub letní</b>	kůra	třísloviny	adstringentní (svíravý), hemostyptický (zastavuje drobné krvácení)	záněty kůže a sliznic, hemoroidy	
<b>Řepík lékařský</b>	nať	třísloviny	adstringentní, protizánětlivý	vnitřně proti průjmu, zevně na drobná poranění kůže a sliznic	ŘEPÍKOVÝ ČAJ STOMARAN
<b>Břečťan popínavý</b>	list	saponiny	expektorační, mukolytický (ředí hlen v dýchacích cestách), bronchospasmolytický	kašel	PROSPAN HEDELIX
<b>Meduňka lékařská</b>	nať	silice	sedativní, anxiolytický, spasmolytický, antiseptický	nespavost, nervozita; křeče GIT, nevolnost; záněty kůže a sliznic	PERSEN SPECIES NERVINAE PLANTA
<b>Kassie pravá (Senna)</b>	list, plod	antrachinony, flavonoidy	laxativní (projímavý)	zácpa	PROJÍMAVÁ ČAJ. SMĚS