

## Nežádoucí účinky léčiv

### Lékové interakce

### Léčba otrav

MGR. JANA MERHAUTOVÁ, PH.D.

## Farmakovigilance

- Dozor nad bezpečností léčiv v klinické praxi i v klinickém výzkumu
  - Sledování užívání léků (farmakoepidemiologie)
  - Sběr dat o NÚ:
    - Spontánní hlášení od zdravotníků a pacientů
    - Klinická hodnocení, zdrav. statistiky
    - Publikovaná medicínská literatura
    - Údaje od farmaceutických společností

## Charakter NÚ

- **Závažný NÚ:**
  - Úmrtí pacienta nebo ohrožení života
  - Hospitalizace nebo její prodloužení
  - Vznik vrozené vady u potomka
  - Omezení schopností
  - Vyžaduje intervenci, aby se předešlo trvalému poškození zdraví
- **Neočekávaný NÚ:** v rozporu s informacemi v SPC (reg.) nebo s dosud známými info o látce v klinickém výzkumu (nereg.)
  - = dosud nepopsaný NÚ

## Nežádoucí účinek (NÚ)

- ZoL: odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená
- Všechna léčiva mohou způsobit NÚ
- **Bezpečné léčivo** = přínosy > riziko poškození
- Informace o NÚ – web SÚKL:
  - SPC
  - Zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv
    - <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-2-2019>
- **Vedlejší účinek** – žádoucí i nežádoucí

## Farmakovigilance

- Dozor nad bezpečností léčiv v klinické praxi i v klinickém výzkumu
  - Monitoring dosud neznámých NÚ a změny u známých NÚ
  - Zhodnocení poměru přínosů a rizik léků
  - Zavádění opatření k omezení rizik:
    - Změny indikace, kontraindikace, dávkování...
    - Zrušení registrace = „stažení LP z trhu“
    - Změna způsobu výdeje (volný výdej → Rp.)

## Charakter NÚ

- Intenzita (*severity*):
  - Hodnotí se hlavně v klinickém výzkumu
- **Mírné – mild** (stupeň 1)
  - Přechodné, dobře snášené, nevyžadují intervenci
- **Středně těžké – moderate** (stupeň 2)
  - Vliv na běžné aktivity, minimální intervence
- **Těžké – severe** (stupeň 3)
  - Zásadní vliv na sebeobsluhu, vyžadují systémovou intervenci
  - Neohrožují život
- **Život ohrožující – life-threatening** (stupeň 4)
- **Úmrtí – death** (stupeň 5)

## Zkratky ve farmakovigilanci

NÚ se vyskytne v době užívání léčiva, není známá souvislost:

- **AE = adverse event**, nežádoucí příhoda
- **SAE = serious adverse event**, závažná nežádoucí příhoda

Je známá souvislost s podávaným léčivem:

- **ADR = adverse drug reaction**, nežádoucí reakce
- **SADR = serious adverse drug reaction**, záv. nežádoucí reakce
- **SUSAR = suspected unexpected serious adverse reaction**, podezření na neočekávanou závažnou nežádoucí reakci

## Četnost (frekvence výskytu) NÚ

Příklad: hormonální antikoncepce Logest (ethinylestradiol + gestoden)

- **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)
- **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, erythema multiforme

**Nizký terapeutický index:**  
srdeční glykosidy, antiarytmika, antikoagulancia, cytostatika, aminoglykosidová antibiotika...

## Charakter NÚ – typologie

Typ A (Adverse/Augmented) – předvídatelné

Typ B (Bizzare) – nepředvídatelné

Typ C (Continuous) – při dlouhodobém podávání

Typ D (Delayed) – opožděné reakce

Typ E (End of use) – po vysazení léčiva

## Nežádoucí účinky – typ A

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

## Nežádoucí účinky – typ B

- Nezávislé na dávce a MÚ léčiva → **nepředvídatelnost**
- Příčina: **genetické/immunologické pozadí** jednotlivce
- **Idiosynkrazie = kvalitativně odlišná reakce na léčivo**
  - Mutace v genech pro enzymy, imunologické odlišnosti
  - Objeví se po první dávce léčiva
    - Klozapin – rhabdomyolýza
    - Ranitidin, izoniazid, halotan a další – hepatopatie
- **Alergická reakce:**
  - Po opakovaném podání léku (senzibilizace)
  - Interakce antigen-protilátka → humorální/buněčná odp.
  - Přítomnost protilátek v plazmě
  - Peniciliny, sulfonamidy, RTG-kontrastní látky, salicyláty, vakcíny...

## Nežádoucí účinky – typ C

- Vyvolány **dlouhodobým užíváním** léčiva
- Vznik patologického stavu, navození tolerance, ev. závislosti
- Příklady:
  - Nesteroidní antiflogistika → nefropatie, gastroduodenální vředy
  - Glukokortikoidy → Cushingův syndrom
  - Dráždivá laxativa → dysfunkce GIT („líné střevo“)
  - Bronchodilatancia  $\beta_2$ -sympatomimetika → vznik tolerance

## Nežádoucí účinky – typ D

- Projevují po delší době latence nebo až u potomků léčených pacientů
- Zásahy do DNA, ireverzibilní změny
  - **Embryotoxická/teratogenita** = poruchy prenatálního vývoje, vrozené vady
  - **Mutagenita** = genotoxicita, poškození DNA
  - **Kancerogenita** = vznik nádorového onemocnění
- Teratogenní léčiva: retinoidy, cytostatika, ACE inhibitory, tetracykliny, benzodiazepiny, valproát...

## Nežádoucí účinky – typ E

- Projeví se při ukončení podávání účinné látky
- **Abstinční syndrom** – látky vyvolávající závislost (např. opioidy, benzodiazepiny)
- **„Rebound fenomén“** – zhoršení pův. obtíží po vysazení léčiva nejčastěji z důvodu změny počtu/aktivity receptorů
  - Betablokátory – hypertenzní krize
  - $\beta_1$ -sympatomimetika – otok nosní sliznice („sanorinismus“)
  - Anxiolytika – úzkostný stav
  - Antiepileptika – epileptický záchvat

## Lékové interakce

### Lékové interakce

- **Ovlivnění jednoho léčiva vlivem současného podání jiného léčiva**
  - Léčivo  $\times$  léčivo
  - Léčivo  $\times$  doplněk stravy/složka stravy
  - Léčivo  $\times$  aspekt životosprávy
- Interakce **žádoucí** a **nežádoucí**
- Vyšší pravděpodobnost:
  - Polypragmatie, senioři
  - Onemocnění jater a ledvin
  - Induktory/inhibitory jaterních enzymů

## Typy lékových interakcí

- **Farmaceutické (technologické)**
    - Vzájemná reakce dvou LL/LL a PL
    - Chemická reakce, změna fyz-chem vlastností, vznik sraženiny...
  - **Farmakokinetické**
    - Ovlivnění ADME
  - **Farmakodynamické**
    - Ovlivnění účinku
    - Synergismus a antagonismus
- } v organismu

## Farmakokinetické interakce

- Mění plazmatické koncentrace léčiva
- **Absorpce**
  - Chem. reakce, fyz-chem interakce v GIT
  - Příklady:
    - $\text{Ca}^{2+}$  a tetracykliny  $\rightarrow$  nevstřebatelné komplexy  $\rightarrow$  neúčinnost léčby
    - Lipofilní léčiva a orlistat  $\rightarrow$  snížení vstřebávání
- **Distribuce**
  - Vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny  $\rightarrow$  zvýšení volné frakce léčiva  $\rightarrow$  NÚ, toxicita
  - Např. antidiabetika + nesteroidní antiflogistika  $\rightarrow$  hypoglykemie

## Farmakokinetické interakce

- Mění plazmatické koncentrace léčiva

### Metabolismus

- **Inhibitory CYP450** → zpomalení metabolismu → **zvýšení** plazmatické koncentrace → NÚ, toxicita
- **Induktory CYP450** → zrychlení metabolismu → **snížení** plazmatické koncentrace → neúčinnost léčby
- Inhibice/indukce konjugčních enzymů (II. fáze metabolismu)

### Exkrece

- Vliv **pH moči na vylučování léčiv**
  - Kyselá moč – podpora exkrece léčiv povahy bází
  - Zásaditá moč – podpora exkrece léčiv povahy kyselin
- Ovlivnění **specifických transportérů**

## Farmakodynamické interakce

- V místě mechanismu účinku – enzym, receptor, iontový kanál, orgánový systém...
- **Synergismus = zesílení účinku**
  - 5-fluorouracil + leukovorin
  - Antihypertenziva + diuretika
  - Peniciliny + inhibitory betalaktamázy
  - Benzodiazepiny + ethanol
- **Antagonismus = zeslabení účinku**
  - Warfarin + vitamin K
  - Metotrexát + kyselina listová
  - Vakcinace + glukokortikoidy
  - Agonista + antagonist (nebo parc. agonista) receptoru
    - Např. morfin + naloxon

## Zásady léčby otrav

### Otrava, intoxikace

- **Náhodné** nebo **úmyslné** požití jedovaté látky
- Pracovní expozice (BOZP)
- „*Sola dosis facit venenum.*“ (Paracelsus, poč. 16. století)
- Nejčastěji otrava léky, průmyslovými přípravky, jedovatými rostlinami a houbami
  - Léky: hypnosedativa, psychofarmaka, srdeční glykosidy, analgetika...
- Smrt nejčastěji poškozením CNS, KVS a jater

### Hlavní zásady léčby otrav

- **Dekontaminace** = zabránit další absorpci
  - Výplach žaludku/střev, vyvolání zvracení, podání adsorbencí
- **Eliminace látky z organismu** = urychlit vyloučení
  - Laxativa, diuretika (forsírovaná diuréza)
  - Hemodialýza, hemoperfuze
- **Podání antidota** = specifický „protijed“
- **Symptomatická terapie** = podpora životních funkcí, léčba specifických symptomů otravy
  - Léčba křečí, srdečních arytmií, iontové dysbalance, dehydratace...
  - KPR, umělá plicní ventilace

### Výplach žaludku

- Ideálně do 1 hod po požití látky, lze do 3 – 4 hod
- Speciální kit – žaludeční sonda
- Vlažný **solný roztok** (izotonický, hypertonický)
- Podávání a odsávání, dokud není obsah žaludku čirý
- Alternativa u osob při vědomí – **mechanická indukce zvracení**
  - Ne u silných kyselin a zásad – poleptání jícnu
- Potom adsorbens – **aktivní uhlí** (asi 30 g)
- **Výplach střeva** – roztok osmoticky aktivních látek, nepůsobí laxativně, pouze propláchně střevo

## Forsírovaná diuréza

- Cílem je **eliminace látek ledvinami** → jedovatá látka musí být schopna vyloučit se močí (např. vhodná  $M_R$ )
- Vyšší příjem tekutin → vyšší diuréza → snížení zpětné resorpce jedovaté látky z primární moče
- **Krystaloidy** (roztoky elektrolytů) – 500 ml/hod. i.v.
- Podpora **diuretiky** (mannitol, furosemid)
- **Alkalizace** nebo **acidifikace** moči:
  - Alkalizace – hydrogenuhličitan sodný
  - Acidifikace – chlorid amonný

## Podání antidota

- Různé mechanismy působení:
  - Snížení **biologické dostupnosti** jedovaté látky
  - Ovlivnění **distribuce** jedovaté látky v organismu
  - Zpomalení **přeměny** látky, která vede k aktivaci toxicity
  - Urychlení přeměny vedoucí k inaktivaci jedovaté látky
  - Urychlení **eliminace** jedovaté látky
  - **Antagonismus** na receptorech
- Co nejrychlejší podání
- Některá antidota jsou finančně velmi nákladná

## Toxikologické informační středisko

- Nepřetržitá celorepubliková telefonická informační služba
- Pro laiky i zdravotníky – informace o **první pomoci** a léčení akutních otrav
- Léky, rostliny, houby, chemikálie, jedovatí živočichové...
- Od roku **1963** v rámci Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
- Telefon: **224 91 92 93, 224 91 54 02**
- <http://www.tis-cz.cz>

Základní rada: **Každá domácnost by měla mít minimálně 1 balení aktivního uhlí k dispozici.**

## Hemodialýza a hemoperfuze

- Mimetělní odstraňování jedovatých látek

**Hemodialýza** = „umělá ledvina“

- Filtrace krve přes **semipermeabilní membránu**
  - Přítomnost jedovaté látky především v plazmě
  - Minimální vazba na tkáň a plazmatické proteiny
  - Vhodná  $M_R$
- Např. lithium, etylenglykol, salicyláty, metanol, teofylin, valproát, paracetamol...

**Hemoperfuze**

- Filtrace krve přes **kapsli se sorbenty** (např. aktivní uhlí)
- Např. karbamazepin, teofylin, antipsychotika...

Jedovatá látka	Antidotum
benzodiazepiny	flumazenil
paracetamol	N-acetylcystein
těžké kovy	EDTA
opioidy	naloxon
inhibitory AChE	atropin, oximy
warfarin	vitamin K
metanol	etanol, fomepizol
heparin	protaminsulfát
digoxin, Digitalis	digitalisový antitoxin