

Nežádoucí účinky léčiv

Lékové interakce

Léčba otrav

MGR. JANA KUBÁTOVÁ, PH.D.

Nežádoucí účinek (NÚ)

- Odezva organismu 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/rok-2020>
- **Vedlejší účinek** – žádoucí i nežádoucí

Farmakovigilance

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

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

- **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**

Četnost (frekvence výskytu) NÚ

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, *erythema multiforme*

- **Velmi časté** (≥ 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)

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

Charakter NÚ – typologie

Typ A (**A**dverse/**A**ugmented) – předvídatelné

Typ B (**B**izzare) – nepředvídatelné

Typ C (**C**ontinuous) – při dlouhodobém podávání

Typ D (**D**elayed) – opožděné reakce

Typ E (**E**nd 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 inzulinem → hypoglykemie
 - Předávkování antikoagulantem → krvácení
- **Omezení eliminační schopnosti organismu:**
 - Předávkování při onemocnění jater (↓ metabolismu, ↓ exkrece)
 - Předávkování při onemocnění ledvin (↓ exkrece)

Nežádoucí účinky – typ B

- 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
 - Objevuje se obvykle hned po první dávce léčiva
 - Hematotoxicita – agranulocytóza (někt. antipsychotika, propylthiouracil), aplastická anemie (chloramfenikol)
 - Hepatotoxicita – iatrogenní hepatitida (mnoho různých léčiv)
 - Maligní hypertermie – někt. inhalační celková anestetika
- **Alergická reakce:**
 - Po opakovaném podání léku (senzibilizace)
 - Interakce antigen-protilátka → humorální/buněčná odp.
 - Přítomnost protilátek v plazmě
 - Peniciliny, sulfonamidy, 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, osteoporóza, diabetes...
 - Dráždivá laxativa → dysfunkce GIT („líné střevo“)

Nežádoucí účinky – typ D

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

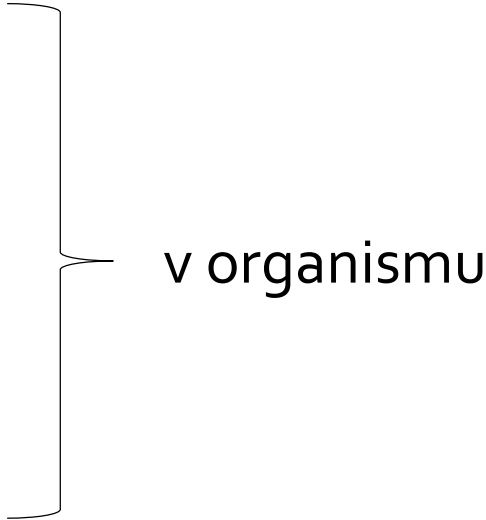
- Projeví se při ukončení podávání účinné látky
- **Abstinenční syndrom** – látky vyvolávající závislost (např. opioidy, bezodiazepiny)
- **„Rebound fenomén“** – zhoršení pův. obtíží po vysazení léčiva nejčastěji z důvodu změny počtu/aktivity receptorů
 - Betablokátory – hypertenzní krize
 - β_1 -sympatomimetika – otok nosní sliznice („sanorinismus“)
 - Anxiolytika – úzkostný stav
 - Antiepileptika – epileptický záchvat

Lékové interakce

Lékové interakce

- Ovlivnění jednoho léčiva vlivem současného podání jiného léčiva
 - Léčivo × léčivo
 - Léčivo × doplněk stravy/složka stravy
 - Léčivo × aspekt životosprávy
- Interakce **žádoucí** a **nežádoucí**
- Vyšší pravděpodobnost:
 - Polypragmazie, 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:
 - Ca^{2+} a tetracykliny → nevstřebatelné komplexy
→ neúčinnost léčby
 - Lipofilní léčiva a orlistat → snížení vstřebávání

Distribuce

- Vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny → zvýšení volné frakce léčiva → NÚ, toxicita
- Např. antidiabetika + nesteroidní antiflogistika
→ 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 konjugačních 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 betalaktamáz
 - 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, lékové omyly
- Pracovní expozice (BOZP)
- Nejčastěji: **léky**, čisticí přípravky, průmyslovými přípravky, jedovatými rostlinami a houbami
 - Léky: psychofarmaka, nesteroidní antiflogistika, analgetika, antihistaminika, antihypertenziva...
 - Vitamínové přípravky (děti)
- 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

Hemodialýza a hemoperfuze

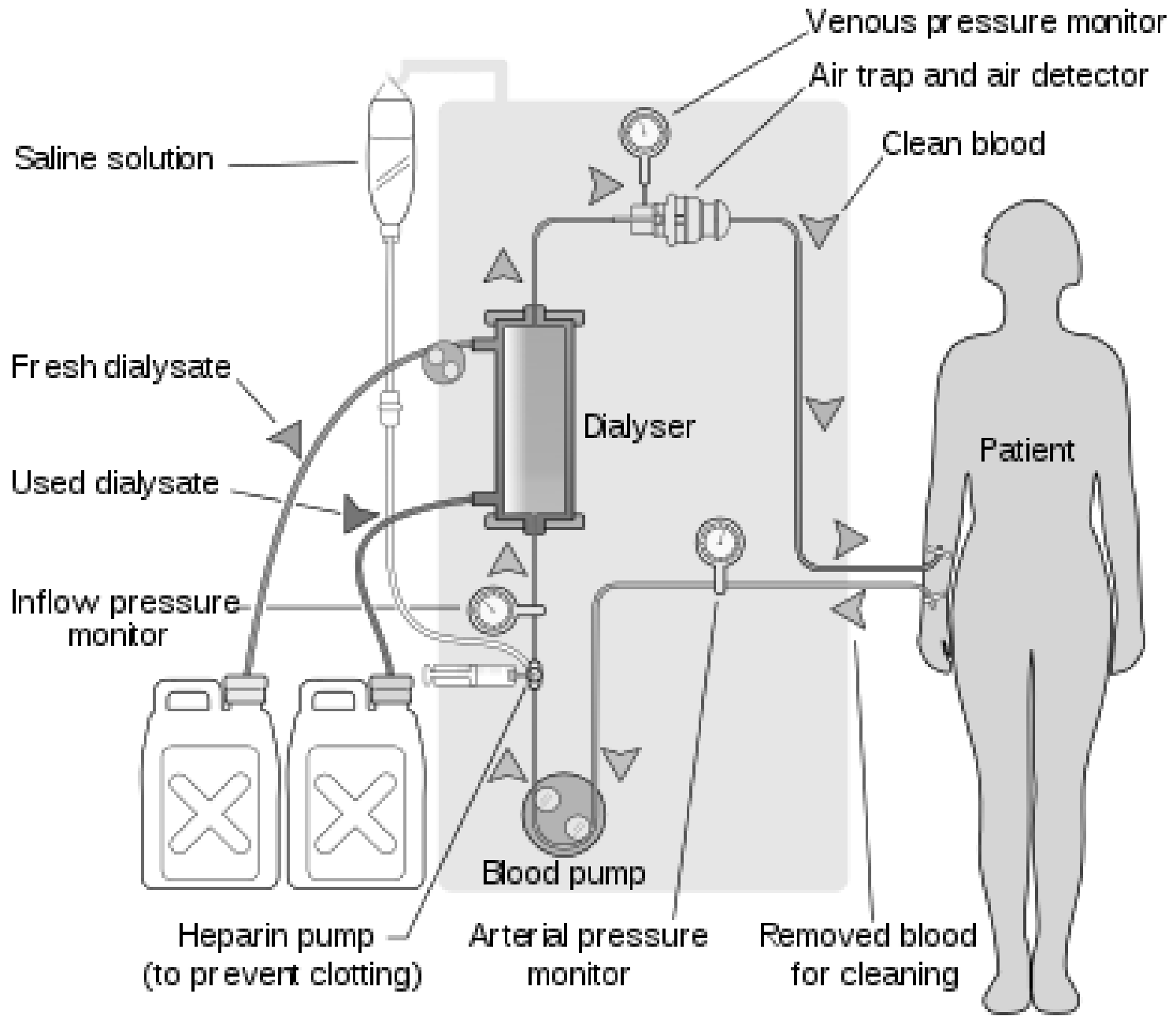
- Mimetělní odstraňování jedovatých látek

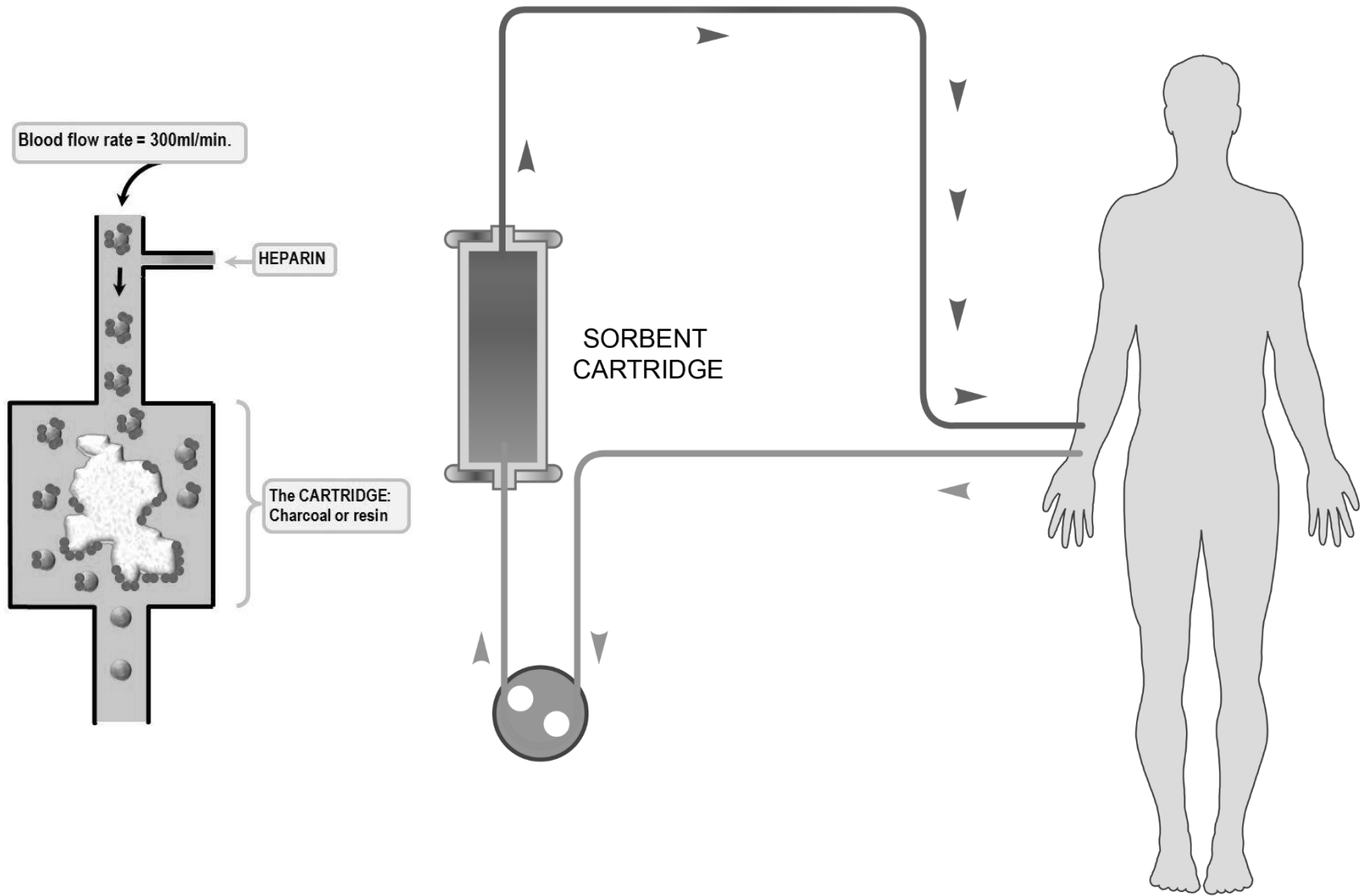
Hemodialýza = „umělá ledvina“

- Filtrace krve přes **semipermeabilní membránu**
 - Přítomnost jedovaté látky především v plazmě
 - Minimální vazba na tkáně 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...





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

| 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 |

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>

Výroční zpráva 2019

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