

# Nežádoucí účinky léčiv

PharmDr. Bc. Dana Mazánková, Ph.D.

PharmDr. Libor Číhal

PharmDr. Jan Šaloun, Ph.D.



# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se ze zákona (378/2007 Sb. O léčivech) rozumí **nepříznivá** a **nezamýšlená** reakce na podání přípravku , která se dostaví po dávce **běžně** užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo ovlivnění fyziologických funkcí.

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

## Adverse Drug Reaction (nežádoucí účinek), ADR

- jakékoliv nepříznivé a nezamýšlené reakce na léčivo, které se dostaví po dávce běžně používané k profylaxi, léčbě či určení diagnózy onemocnění nebo k modifikaci fyziologických funkcí

## Adverse drug event (nežádoucí příhoda), ADE

- libovolná nežádoucí příhoda, příznak nebo onemocnění, které nastane v časové souvislosti s aplikací léčiva

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

**Závažná nežádoucí příhoda (Serious Adverse Event – SADE)**

**a závažný nežádoucí účinek (Serious Adverse Drug Reaction – SADR)**

- opět definovány zákonem - mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků

- do 24 hodin povinně hlášeny na SÚKL

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

**Neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku (Unexpected Adverse Drug Reaction – UADR)**

- rozumí se jím takový nežádoucí účinek, jehož povaha nebo závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s dostupnými informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

**!!! Informace SPC, ne příbalový leták !!!**

## I. Očekávané X neočekávané NÚL

Očekávané: známé; shrnuty v SPC

Neočekávané: objevují se nově, jejich charakter ani závažnost nejsou zahrnuty v SPC

## II. Podle stupně závažnosti: mírné, střední a závažné NÚL

Mírné: neovlivňují fyziologické funkce, ale jsou subjektivně vnímány

Středně závažné: mírné změny fyziolog. fcí a výraznější subjektivní potíže

Závažné: poškození organismu (hospitalizace, ohrožení zdraví, trvalé následky, smrt) a výrazné subjektivní potíže

# Velmi časté, časté, méně časté, vzácné a velmi vzácné NÚL

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Výskyt</b>	<b>Výskyt v %</b>
<b>Velmi časté</b>	nad 1/10	nad 10 %
<b>Časté</b>	1/10 - 1/100	1 % - 10 %
<b>Méně časté</b>	1/100 - 1/1000	0,1 % - 1 %
<b>Vzácné</b>	1/10 000 - 1/100 000	0,01 % - 0,1 %
<b>Velmi vzácné</b>	pod 1/10 000	pod 0,01 %

# Příklady NÚ warfarinu

- Cévní poruchy:
  - časté (1-10%): krvácení
  - vzácné (0,01-0,1) kumarinová nekróza
  - syndrom purpurových prstů
- GIT problémy:
  - časté (1-10%): nauzea, zvracení, průjem
- Poruchy kůže:
  - Velmi vzácné (<0,01%): reverzibilní alopecie, vyrážka



# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

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

- A** (augmented) - vyvolané stejným mechanismem jako účinky terapeutické
- B** (bizarre) - 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

# A – Augmented

Způsobeny stejným mechanismem jako účinky terapeutické

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

Navozeny nevhodným dávkováním nebo změnou farmakokinetiky

Například: insulin > hypoglykémie

warfarin > krvácení

ibuprofen > renální insuficience

## B – Bizzare

- způsobeny genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie).

- nepředvídatelné
- nezávisejí přímo na dávce
- menší frekvence výskytu
- vyšší mortalita

Alergické reakce - reakce po předchozí senzibilizaci

Idiosynkrazie - je vrozená, kvalitativně abnormální reakce jedince na podání léčiva, obvykle následkem genetické abnormality (např. chybějící enzymatická výbava...)

# Alergická reakce - Typ I

Bezprostřední anafylaktická reakce, zprostředkovaná IgE protilátkami; velmi rychlý průběh; potenciálně život ohrožující

Reakce antigen-protilátka na povrchu mastocytů > degranulace mastocytů > uvolnění mediátorů zánětu (histaminu, leukotrienů, prostaglandinů, PAF aj).

např. bodnutí hmyzem, alergické astma bronchiale, sezónní alergická rinitida, kopřivka, rce. na penicilinová a erytromycinová antibiotika, RTG kontrastní látky, salicyláty...

## Alergická reakce- Typ II

Zejména efekt IgG protilátek, které jsou schopny v reakci s léčivem na povrchu buněk fixovat komplement a vyvolat lýzu buňky.

Klinicky se projevuje jako anémie (erythrocytopenie, trombocytopenie, leukopenie, aplastická a.)

Tuto reakci může vyvolat např. chinidin, sulfonamidy, heparin...

## Alergická reakce- Typ III

Interakce antigen-protilátka vyvolá tvorbu imunokomplexů.

Podobným mechanismem pravděpodobně vzniká plicní fibróza při terapii amiodaronem nebo nefritida, která je vyvolána NSAIDs.

## Alergická reakce- Typ IV

Buňkami zprostředkovaná hypersenzitivní reakce (pozdní reakce)

Látka, která se dostává na místo působení (např. kůže), vytváří antigenní konjugáty s proteiny a stimuluje tvorbu senzibilizovaných T-lymfocytů v regionálních uzlinách. Dojde-li k opakovanému kontaktu s látkou, pak se rozvíjí reakce (rash).

Např. dermatitida po penicilinových ATB.

## C – Chronic

- vyvolány dlouhodobým užíváním léčiva

- kortikoidy > iatrogenní Cushingův syndrom
- laxativa > dysfunkce tráv. traktu



## D – Delayed

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

společné rysy:

- změna genetické informace vlivem na DNA
- citlivost dělící se a rostoucí tkáně
- ireverzibilní změny
- nespecifičnost a různorodost zevních podnětů schopných vyvolat podobné účinky

Např. thalidomid

## E – End of use

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

Například:

tachykardie po vysazení betalytik.

záchvaty po vysazení antiepileptik.

# FAKTORY VZNIKU NÚL

<b>Léčivo</b>	<p>Polypragmazie Vlastnosti léčiva Dávkování léčiva</p>
<b>Pacient</b>	<p>Polymorbidita Porucha funkce jater a ledvin Poškození homeostatických mechanismů Genetické a sexuální vlivy Věk Porucha imunity Nežádoucí reakce v anamnéze</p>

## Vztah mezi počtem užívaných léčiv a NÚL

<b>Počet užívaných léčiv v průběhu 1 roku</b>	<b>Osoby s NÚL (%)</b>
1-2	2
3-5	7
6-10	13
více než 10	17

Vyšší frekvence výskytu NÚL souvisí více s polypragmazií než s vlastním věkem pacientů !



# Hepatotoxicita

5-10 % hepatotox. NÚ končí hospitalizací pro akutní hepatitidu

- místo biotransformace -> vznik toxických metabolitů
- zvýšení aminotransferáz (statiny)
- jaterní selhání (paracetamol, halotan, fenytoin)
- riziko chronického postižení (methotrexat)
- také možné cholestatické postižení - chlorpromazin

# Nefrotoxicita

místo exkrece léčiv (zvýšení koncentrace při tubulárním transportu)

NSAID - inhibice PG - retence tekutin

peniciliny, aminoglykosidy, amfotericin B,  
cisplatina

cyclosporin - konstrikce renálních arteriol

# Hematotoxicita

Destičkové a koagulační funkce

- ASA, NSAID, warfarin
- ATB - hypoprotrombinemie - krvácivé stavy

Trombocytopenie - ■destrukce x ■produkce

- heparin - 25% pacientů mírná trombocytopenie

Aplastická anemie

- chloramfenikol, sulfonamidy, zlato

Agranulocytóza

- clozapin, metamizol, mianserin, sulfasalazin



# Kardiotoxicita

## Antracykliny (doxorubicin)

- akutní: arytmie, myokarditis
- chronické: kardiomyopatie

## Prodloužení QT-intervalu ■■■■■ morová arytmie (torsade de pointes)

- cisaprid
- fenothiaziny (TCA, neuroleptika)

# Ototoxicita

Různé projevy: ztráta sluchu, tinnitus, vertigo

## Antibiotika

- aminoglykosidy
- makrolidy - erythromycin

## Cytostatika

- cisplatina, vinblastin, vinkristin

# NSAID gastropatie

Užívání NSAID - 10-20% pacientů trpí dyspepsií

USA...každoročně hospitalizováno 100.000  
pacientů s NSA gastropatií (náklady 2 mld USD)  
... zemře 16.500 osob

Srovnatelný počet zemře v USA na AIDS !

V ČR (extrapolace)...5.000 hospitalizací a 800  
úmrtí

# Kožní toxicita

## Projevy

- urtikarie
- morbiliformní erupce (spalničkám podobná)
- bulózní
- Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza
- fotosenzitivita (NSA, tetracykliny, erytromycin)

# Hlášení NÚL

## Zákon O léčivech:

„Lékař, popřípadě farmaceut či jiný odborný zdravotnický pracovník, který zaznamenal podezření ze závažného či neočekávaného nežádoucího účinku a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob související s použitím léčivého přípravku, je povinen tyto skutečnosti neprodleně oznámit SÚKLu, a to i tehdy, jestliže přípravek nebyl použit v souladu se SPC nebo byl zneužit.“

- hlásí se na **formuláři CIOMS**  
(*Council for International Organizations of Medical Sciences*)  
= Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd
- pokud je pacientovi podáno více přípravků najednou, musí být všechny ve formuláři uvedeny; všechny jsou podezřelé z vyvolání NÚ

<b>HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVA</b>													
JMÉNO A ADRESA OSOBY PODÁVAJÍCÍ HLÁŠENÍ													

**I. INFORMACE O NEŽÁDOUCÍM ÚČINKU**

1. INICIALY JMÉNA A PRŮMĚRNÍ PACIENTA	1a. ZEMĚ	2. DATUM NAROZENÍ			2a. VĚK Roky	3. POHLAVÍ	4-6. NASTUP REAKCE			8-12. VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI  <input type="checkbox"/> PACIENT ZEMŘEL  <input type="checkbox"/> PŘIJAT DO NEMOCNICE NEBO HOSPITALIZACE PRODLOUŽENA  <input type="checkbox"/> DOŠLO K TRVALÉ INVALIDITĚ NEBO VÝZNAMNĚMU OMEZENÍ AKTIVITY  <input type="checkbox"/> DOŠLO K OHROŽENÍ ŽIVOTA		
		Den	Měsíc	Rok			Den	Měsíc	Rok			
7-13. POPIS NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU/Ů (včetně výsledků podstatných testů či laboratorních hodnot)												

**II. INFORMACE O LÉČIVU/LÉČIVECH PODEZŘELÝCH Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU**

14. LÉČIVO PODEZŘELÉ Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU (název přípravku včetně generického / nechráněného názvu)				20. ODEZNEĽA REAKCE PO VYSAZENÍ LÉČIVA? <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> N.A.*			
15. DENNÍ DÁVKA/Y				16. ZPUSOB/Y PODÁNÍ			
17. INDIKACE				21. OBJEVILA SE REAKCE ZNOVU PO OPĚTNĚM NASAZENÍ LÉČIVA <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> N.A.*			
18. ZAČÁTEK A KONEC LÉČBY (od / do)				19. DÉLKA LÉČBY			

**III. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ÚDAJE O PACIENTOVI**

22. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ZAČÁTEK A KONEC JEJICH PODÁVÁNÍ (od / do, neuvádí se léčiva použitá k zvládnutí reakce)	
23. JINÉ PODSTATNÉ ANAMNESTICKÉ ÚDAJE (např. ve vztahu k diagnóze, alergií, graviditě s údajem o měsíci poslední menstruace aj.)	

**IV. DALŠÍ INFORMACE**

24a. JMÉNO A ADRESA VÝROBCE/DRŽITELE REG. ROZHODNUTÍ		V PŘÍPADĚ KLINICKÉHO HODNOCENÍ UVEĎTE NÁZEV A ČÍSLO PROTOKOLU STUDIE	
24c. DATUM, KDY ZPRÁVU OBDRŽEL VÝROBCE/DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ/SPONZOR	24b. KONTROLNÍ ČÍSLO VÝROBCE (ČÍSLO ŠARŽE)		24d. ZDROJ HLÁŠENÍ <input type="checkbox"/> STUDIE <input type="checkbox"/> LITERATURA <input type="checkbox"/> ZDRAVOTNICKÝ PRACOVNÍK
	24e. DATUM TOHOTO HLÁŠENÍ		
25a. TYP HLÁŠENÍ <input type="checkbox"/> PRVOTNÍ <input type="checkbox"/> NÁSLEDNÉ			

\*) Neaplikovatelné

Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Sekce klinického hodnocení léčiv a farmakovigilance  
 Šrobárova 48, 100 41 Praha 10  
 fax: 272 185 816

# Subjekty podílející se na hlášení NÚL

<b>Subjekt:</b>	<b>Činnost:</b>
<b>Centrum WHO: Uppsala (Švédsko)</b>	Sběr národních hlášení, publikace
<b>Národní centrum ČR: SÚKL</b>	Organizace hlášení, tvorba národní databáze, srovnávání s výsledky WHO
<b>Lékař</b>	Ze zákona má povinnost informovat národní centrum o neobvyklých reakcích pacienta
<b>Farmaceutický průmysl</b>	Sledování nežádoucích jevů vlastních přípravků
<b>Lékárník</b>	Ze zákona má povinnost informovat národní centrum o neobvyklých reakcích pacienta



# Farmakovigilance

- systém sledování bezpečnosti léčiv v klinické praxi
- cíl: minimalizace rizika vyplývajícího z používání léčiv, zajištění co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti LP k jeho rizikům (Risk/Benefit Ratio)
- sběr informací z klinické praxe

**Farmakovigilační centrum ČR = SÚKL**

# Farmakovigilanční aktivita SÚKL:

## černý trojúhelník

- seznam účinných látek, u kterých SÚKL vzhledem k novým informacím o jejich bezpečnosti přehodnocuje poměr prospěchu a rizik
- prostředek komunikace mezi farmakovigilančním centrem (SÚKL) a zdravotnickými pracovníky (lékaři, farmaceuti)
- po 6 měsících od převedení účinné látky do černého trojúhelníku se Risk / Benefit vyhodnotí

# Kritéria zařazení do černého trojúhelníku

- Účinná látka je na trhu v ČR = **registrované léčivo**
- Existuje varovný signál
- Očekávaný efekt = zveřejnění v černém trojúhelníku bude ku prospěchu řešení problému

# Léčiva v černém trojúhelníku

Datum zařazení	Datum vyřazení	Generický název Riziko	Obchodní názvy	Datum vyhodnocení
17.1.2003 (akt.20.8.2003)	15.12.2003	<b>Inhibitory COX-2 (koxiby)</b> <b>KVS příhody</b>	Celebrex, Dynastat, Arcoxia, Ceeox, Vioxx	15.12.2003
17.1.2003 (akt.27.1.2003)	1.8.2003	<b>Cyproteron acetát v kombinaci s ethinylestradiolem</b> <b>Venózní trombembólie</b>	Diane-35, Minerva	1.8.2003
16.12.2002	24.6.2003	<b>Metamizol (dipyron)</b> <b>Porucha krve tvorby</b>	Algifen, Novalgin	24.6.2003
16.12.2002	29.8.2003	<b>Nimesulid</b> <b>Jaterní poškození</b>	Aulin, Coxtral, Mesulid, Nimed, Nimesil	29.8.2003
16.12.2002	24.6.2003	<b>Cisaprid</b> <b>Ventrikulární arytmie</b>	Prepulsid, Prokinetin	29.8.2003

# Black Box Warnings (BBW)

= důrazné varování, které vydává FDA u Rx-léčiv, které mohou způsobit závažné NÚL

- způsob označení: **černá hranice obklopující text varování**
- FDA může vyžadovat, aby farmaceutická společnost umístila BBW na štítek (označení) Rx-léčiva nebo vyznačila v popisu přípravku (PI)

## FDA - umístění BBW na:

### **Koxiby (např. celecoxib - CELEBREX<sup>®</sup>):**

- zvýšené KVS riziko

### **Antidepresiva (více léčivých látek) – rok 2005:**

- zvýšení rizika suicidálních sklonů u dětí a adolescentů

### **Methoxyprogesteron (DEPO-PROVERA inj.<sup>®</sup>):**

- riziko úbytku kostní tkáně při dlouhodobém užívání

# Black Box Warnings



Black Box Warning information researched and published by:  
**Joyce Generali, MS, RPh, FASHP**  
Director of Drug Information  
Clinical Professor  
Kansas University Medical Center  
jgeneral@kumc.edu

## Celecoxib

**Cardiovascular Risk:** Celecoxib may cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. All NSAIDs may have a similar risk. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk. (See WARNINGS and CLINICAL TRIALS sections in package insert)

- Celecoxib is contraindicated for the treatment of peri-operative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery (See WARNINGS in package insert).

**Gastrointestinal Risk:** NSAIDs, including celecoxib, cause an increased risk of serious gastrointestinal adverse events including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach and intestines, which can be fatal. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients are at greater risk for serious gastrointestinal events (WARNINGS)

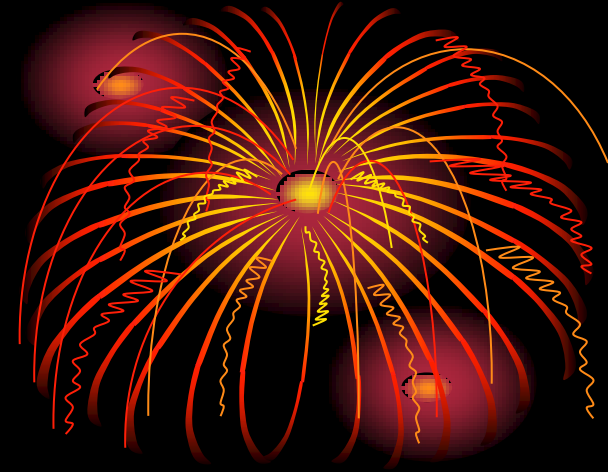
- [FDA Public Health Advisory FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs \(NSAIDs\)\(April 2005\)](#)
- [FDA Patient Medication Guide](#)

Review date: October 2006

Note: Products are listed by generic names. Combination products are not included as such. If a combination product contains a drug with a black box (BBx) warning (e.g. metformin/rosiglitazone), it will be found under the drug name with the BBx (metformin).

**Disclaimer:**

This information presents a SUMMARY of Black Box data from product information labeling and does not address additional warnings, precautions, or other important safety data in the product insert. Patient care decisions **SHOULD NOT** be made without reviewing the most recent product information insert, which may be obtained from the manufacturer. This table may not be complete as it was prepared using product information from package inserts. It is periodically updated with supplemental information from FDA safety alerts, the FDA labeling announcements, and new drug approvals. Last update: 5/3/2007



**Děkuji Vám za pozornost**