

TYPY INTERAKCJI LEKOWYCH.
OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA INTERAKCJI LEKOWYCH
ORAZ DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LEKÓW.
IDENTYFIKACJA PRZECIWSKAZAŃ DO STOSOWANIA LEKÓW.
ROZPOZNANIE TOKSYDROMÓW ORAZ
OBJAWÓW ZATRUĆ SPOWODOWANYCH RÓŻNYMI
CZYNNIKAMI.

Mechanizmy interakcji farmakokinetycznych

- Zahamowanie bądź indukcja **izoenzymów CYP450** metabolizujących leki jest najczęstszym mechanizmem istotnych klinicznie interakcji leków.
- Najczęściej uczestniczące w interakcjach izoenzymy to **CYP3A4, następnie: 2C19, 2C9, 1A2, 2E6 i 2D6.**
- Leki wchodzące w interakcje z izoenzymami CYP450 można podzielić na **substraty, induktory lub inhibitory.**
- Kilka leków jest substratami białkowych kompleksów transportowych, takich jak **glikoproteina P (P-gp)** obecna w błonach komórkowych hepatocytów i enterocytów, a także komórek nabłonka kanalików nerkowych, bariery krew–mózg i łożyska. Te **transportery mogą ulegać hamowaniu lub indukcji**, co może wywołać interakcje leków.

Niepożądane działania polekowe

Niepożądane działania polekowe można podzielić na sześć grup :

- zwiększenie reakcji zależnej od leku
- nieoczekiwane reakcje ze strony pacjenta
- reakcje związane z przewlekłym stosowaniem leków
- reakcje opóźnione w czasie
- reakcje wywołane nagłym odstawieniem leku
- niepowodzenie/brak skuteczności terapii

Sytuacje, w których może wystąpić ndl



gdy stosuje się lek zgodnie ze wskazaniami i w zalecanej dawce



gdy stosuje się lek we wskazaniach innych od tych, które zawarte są w ulotce, czyli informacji dla pacjenta – *off-label use*



gdy nadużywa się leku



gdy stosuje się lek w celach pozamedycznych



gdy przedawkuje się lek – świadomie lub nieświadomie



gdy popełniony został błąd w stosowaniu leku

MONITOROWANIE NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ LEKÓW

LPO 430.001.2020

Niepożądane działania leków typu A –

Niepożądane działania leków typu A –zależne od dawki (augmented, drug actions)

- **Związane są z podstawowym mechanizmem działania leku**, np. hipoglikemia podczas terapii lekami przeciwcukrzycowymi, krwawienia występujące w czasie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub hipotonia stwierdzana po lekach obniżających ciśnienie tętnicze krwi.
- **Mogą wynikać z wielokierunkowego działania leku, jak również jego małej selektywności**, np. zwężenie źrenic po podaniu morfiny lub duszność u chorych na astmę poddanych terapii beta-adrenolitykami.
- Ich przyczyna mogą być **przedawkowania omyłkowe** leku.
- Są wynikiem **działania toksycznego substancji leczniczych**, takie jak np.:
 - zaburzenia słuchu i równowagi obserwowane po stosowaniu antybiotyków aminoglikozydowych lub
 - uszkodzenie wątroby związane z terapią paracetamolem.
- Powodują je **niepożądane interakcje** leków.

Niepożądane działania leków typu B –

- **Niepożądane działania leków typu B –niezależne od dawki (bizarre, patient reactions)**
- **wszystkie reakcje nadwrażliwości według podziału Gella i Coombsa**
 - typu I, IgE-zależne – wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy;
 - typu II, IgG- lub IgMzależne, cytotoksyczne i cytolityczne – niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość;
 - typu III, zależne od kompleksów immunologicznych – choroba posurowicza;
 - typu IV, opóźnione, zależne od limfocytów T – kontaktowe zapalenie skóry
- **reakcje pseudoalergiczne (anafilaktoidalne).**
 - Do czynników wywołujących należą, m.in.: radiologiczne środki cieniujące, kwas acetylosalicylowy, polimyksyna B, tiopental, opioidy.
Niektóre leki mogą odpowiadać za wystąpienie zarówno reakcji alergicznej, jak i pseudoalergicznej, np. wankomycyna
- **idiosynkrazja**
- **reakcja będąca wynikiem genetycznie uwarunkowanej zwiększonej wrażliwości osobniczej na leki**

Niepożądane działania leków typu C

- zależne od długotrwałego stosowania (chronic use)
- Przykładami tego typu powikłań mogą być lipodystrofia podskórnej tkanki tłuszczowej w miejscu
- podawania insuliny lub osteoporoza związana z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. Należą tu również przypadki tzw. chorób polekowych,
- np. niewydolność nerek związana z terapią lekami immunosupresyjnymi lub dyskinezy późne, stwierdzone
- po stosowaniu neuroleptyków. W tej grupie klasyfikowane są także uzależnienia, np. od opioidowych leków przeciwbólowych lub leków nasennych, a także
- nadużywanie leków przeczyszczających

Niepożądane działania leków typu D, E i F

Niepożądane działania leków typu D - opóźnione w czasie (delayed)

- Mogą one pojawiać się kilka lub kilkanaście miesięcy/lat od zakończenia terapii danym lekiem. Przykładami są objawy kardiotoksyczności obserwowane
- po 15 latach od zakończenia stosowania antybiotyków antracyklinowych lub występowanie nowotworów dróg rodnych u córek kobiet leczonych podczas ciąży dietylostilbestrolem

Niepożądane działania leków typu E – wywołane odstawieniem leku (end of use)

- Nagłe zaprzestanie stosowania niektórych przewlekłe używanych leków, do których organizm już się przyzwyczał, może spowodować nawrót choroby nawet w zaostrzonej formie, np. nagłe przerwanie terapii beta-adrenolitykiem może stanowić przyczynę wystąpienia objawów choroby wieńcowej o znacznym nasileniu.

Niepożądane działania leków typu F – brak skuteczności terapii (failure of therapy)

- Ich przyczyną jest głównie oporność na dany lek. Na przykład narastająca oporność bakteryjna może powodować brak skuteczności działania leku przeciwbakteryjnego

Zespół cholinergiczny

Objawy:

- niepokój, pobudzenie
- muskarynowe
- nikotynowe

Mnemonic – SLUG BAM (ślimak, leniuch)

S – salivation, secretions, sweating – ślinotok, nasilone wydzielanie, pocenie

L – lachrimation – łzawienie

U – urination – oddawanie moczu

G – gastrointestinal upset – pobudzenie perystaltyki

B- bronchorrhea, bradycardia – zwiększone wydzielanie śluzu w oskrzelach, bradykardia

A – abdominal cramps – kurczowe bóle brzucha

M – miosis – zwężenie źrenic

Zespół cholinolityczny (antychoolinergiczny)

- Ośrodkowy zespół cholinolityczny (działanie substancji cholinolitycznych na GABA)
- Faza indukcji, stuporu, delirium
- najpierw dominują objawy obwodowe
- następnie pojawia się ataksja, nadciśnienie, wzrost temperatury ciała, senność
- potem halucynacje (raczej wzrokowe), amnezja, niespójna mowa
- dość charakterystyczne jest obnażanie się pacjentów

Objawy:

- Układ krążenia
- Układ pokarmowy
- Układ moczowy

Mnemonik:

- **Ślepy jak nietoperz – rozszerzenie źrenic**
- **Suchy jak pieprz – suchość śluzówek i skóry**
- **Czerwony jak burak – zaczerwienienie skóry**
- **Gorący jak piec – wzrost temperatury**
- **Niespokojny jak tygrys w klatce – pobudzenie i halucynacje**

Zespół sympatykomimetyczny

• Zespół objawów spowodowany pobudzeniem współczulnego układu nerwowego poprzez:

- Substancje bezpośrednio pobudzające receptory adrenergiczne
- Substancje powodujące „wypchnięcie” katecholamin do przestrzeni synaptycznych
- Substancje zwiększające stężenie katecholamin poprzez blokowanie ich rozpadu – inhibitory MAO (monoaminooksydazy)
- Substancje zwiększające stężenie katecholamin poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego endogennych katecholamin

• Ośrodkowy zespół sympatykomimetyczny – pełnoobjawowy – substancje przenikające do OUN - amfetamina, kokaina, IMAO

- Efekt psychoanaleptyczny = psychostymulujący:
- zniesienie uczucia głodu, pragnienia
- zniesienie zmęczenia, senności – większych dawkach – bezsenność, pobudzenie, agresywność, halucynacje
- wzrost ciśnienia tętniczego

Obwodowy zespół sympatykomimetyczny – niepełnoobjawowy – substancje nieprzenikające do OUN – dopamina, dobutamina

- Efekt obwodowej stymulacji układu współczulnego

Zespół serotoninowy

- Zespół objawów spowodowany pobudzeniem przekąźnictwa serotoninergicznego ośrodkowo i obwodowo:
- spowodowany jest przez zażywanie dwóch lub więcej substancji serotoninergicznycch - dochodzi do potencjalizacji efektu serotoninergicznego
- prawie nigdy nie występuje po jednorazowym zażyciu substancji
- może pojawić się w wyniku przewlekłego stosowania dawek terapeutycznych

Rozpoznanie opiera się na:

- potwierdzeniu zażycia jednego lub więcej ksenobiotyków serotoninergicznycch
- stwierdzeniu co najmniej 3 objawów
- wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych
- wykluczeniu niedawnego rozpoczęcia leczenia neuroleptykami

Złośliwy zespół neuroleptyczny

- to idiosynkratyczny zespół objawów klinicznych
- związany z bardzo silnym obniżeniem aktywności neuronów dopaminergicznych w OUN
- pod wpływem ksenobiotyków o działaniu dopaminolitycznym
- lub wskutek nagłego odstawienia leków dopaminergicznych

Objawy

- Zaburzenia świadomości
- Sztywność mięśniowa
- Gorączka
- Zaburzenia układu autonomicznego

Hipertermia złośliwa

- to idiosynkratyczna reakcja na ksenobiotyk
 - występuje wzmożony metabolizm tlenowy w mięśniach szkieletowych
 - **prowadzi to do wzrostu temperatury ciała,**
 - **nadmiernego zużycia tlenu,**
 - **nadmiernego wytwarzania dwutlenku węgla,**
 - a w konsekwencji do załamania homeostazy.
- Nadmierne uwalnianie Ca z SR
 - receptor ryanodynowy RYR1 - mutacja
 - Przedłużenie skurczu mięśni
 - Wzrost zużycia tlenu i ATP
 - Rabdomioliza

Przyczyny:

- sukcylocholina – depolaryzujący środek zwiotczający
- prawie wszystkie anestetyki wzięwne (halotan, desfluran, sewofluran)

Proces diagnostyczny – co wskazuje na toksykologiczną etiologię objawów?

- wiek pacjenta – zatrucia przypadkowe – dzieci 2-5lat
- zatrucia samobójcze – 13-18 lat i 18-25 lat
- obecność w otoczeniu substancji toksycznych
- zaburzenia rutynowego trybu życia rodziny
- sytuacje konfliktowe w rodzinie, szkole, miejscu pracy
- negatywny wywiad w kierunku innych chorób
- przebyte leczenie psychiatryczne
- depresja
- nadużywanie alkoholu
- Okoliczności zachorowania – pożar, awaria przemysłowa

Proces diagnostyczny – co bardzo silnie przemawia za toksykologiczną etiologią objawów?

☐ Miejsce znalezienia pacjenta

❖ odosobnione – samobójstwo

❖ łazienki, garaże, chodniki kopalniane – CO

❖ magazyny do przechowywania żywności – CO₂

❖ galwanizernie – cyjanki

❖ chłodnie – amoniak

❖ silosy zbożowe – NO₂

Proces diagnostyczny – co bardzo silnie przemawia za toksykologiczną etiologią objawów?

- zapach z ust pacjenta lub zapach w pomieszczeniu
- w otoczeniu puste opakowania po lekach lub substancjach toksycznych
- towarzyszące upojenie alkoholowe
- ślady po iniekcjach na skórze chorego
- próby samobójcze w wywiadzie
- podobne objawy u kilku osób z tego samego miejsca narażenia

czynność serca i ciśnienie tętnicze krwi

parametr	przyczyna
bradykardia i niskie ciśnienie krwi	▪relaksacja naczyń i/lub bezpośrednio zwolnienie czynności serca - antagoniści Ca (werapamil), beta-blokery, opioidy, digoksyna, benzodiazepiny, TLPD
bradykardia i wysokie ciśnienie krwi	▪skurcz naczyń - noradrenalina, początkowo klonidyna, imidazoliny
tachykardia i niskie ciśnienie krwi	▪ utrata płynów (wymioty) – sole Fe, kolchicina, grzyby , inhibitory cholinesteraz, parakwat, sole metali ciężkich ▪ relaksacja naczyń – azotany, fenotiazyny, dihydropirydyny, teofilina, TLPD, fenoterol
tachykardia i wysokie ciśnienie krwi	▪skurcz naczyń i/lub bezpośrednio przyspieszenie czynności serca – amfetamina, kokaina, fenylefryna, fencyklidyna, LSD, początkowo IMAO

częstość oddechów

parametr	przyczyna
hiperwentylacja	kwasicca, stymulacja ośrodka oddechowego – salicylany stymulacja ośrodka oddechowego – kokaina, amfetamina hipoksja komórkowa – cvianki. CO
tachypnoe	niedotlenienie – gazy drażniące (SO ₂)
depresja oddychania (najczęściej)	depresja ośrodka oddechowego – leki nasenne, anksjolityczne, opioidy, etanol osłabienie mięśni oddechowych – toksyna botulinowa, związki fosforoorganiczne

Objawy ze strony układu oddechowego

objaw	przyczyna
zachłystowe zapalenie płuc	Detergenty, ropa naftowa,
skurcz oskrzeli i reakcja astmatyczna	Erytromycyna, antybiotyki beta-laktamowe, gazy drażniące, salicylany, jod, beta-blokery u chorych na astmę
toksyczny obrzęk płuc	Gazy drażniące, morfina, opary metanolu, barbiturany, węglowodory, związki fosforoorganiczne

temperatura ciała

parametr	przyczyna
hipotermia	długotrwała śpiączka – leki nasenno-uspokajające, etanol rozszerzenie naczyń – fenotiazyny, alfa-agoniści
hipertermia	drgawki, pobudzenie, sztywność mięśni, skurcz naczyń – amfetamina przyspieszenie procesów metabolicznych – salicylany, tyroksyna upośledzone pocenie – cholinolityki składnik złośliwego zespołu neuroleptycznego, zespołu serotoninowego, alkoholowego zespołu odstawiennego