

NEŽELJENA I TOKSIČNA DEJSTVA LEKOVA



Prof. dr Mirjana Milovanović

- Gotovo svaki lek pored terapijskih efekata ispoljava i neka neželjena dejstva.
- U nekim slučajevima ovakve neželjene reakcije su blage i podnošljive za pacijenta, ali mogu da budu i teške pa čak i opasne po život.
- **NEŽELJENA REAKCIJA LEKA PODRAZUMEVA “ŠKODLJIVU I NENAMERNO IZAZVANU REAKCIJU KOJA SE MOŽE POJAVITI PRI PROPISANOJ PRIMENI LEKA.”**
- Neželjene reakcije mogu biti:

očekivane (poznate) i predstavljaju deo celokupnog **“farmakološkog profila leka”**

neočekivane (nepoznate) i predstavljaju **neočekivanu, iznenadnu reakciju organizma** na lek.



- Faktori koji utiču na incidencu i stepen težine neželjenih dejstava su:
- **Faktor pacijent** – uzrast (novorodjenče, mladunče, stara životinja), specifična stanja (graviditet, laktacija), disfunkcija organa (jetra, bubrezi), genetski poremećaji enzima, alergijska predispozicija.
- **Faktor veterinar** - nedovoljno poznavanje farmakoterapije, neodgovarajući ili nepravilan izbor leka/lekova, neadekvatno doziranje, nekorektna dužina primene, način primene koji nije optimalan.
- **Faktor lek** - interakcije između lekova pri istovremenoj upotrebi više lekova, neodgovarajuća farmaceutska formulacija leka.



- Rizik od pojave neželjenih reakcija je neizbežan i prati svaku terapiju.
- Neželjene reakcije ili efekti su **češći** kod lekova čije je **dejstvo neselektivno**.



- Neželjene reakcije mogu da se podele u dve grupe:

A) Direktne neželjene reakcije

- a) Neželjene reakcije koje **nastaju kao direktna posledica farmakodinamskih efekata i mehanizma dejstva leka**
- b) Neželjene reakcije koje su **posledica neočekivane reakcije organizma na lek**

B) Indirektne neželjene reakcije



Direktne neželjene reakcije

- Javljaju se pri primeni leka u preporučenoj terapijskoj dozi i režimu doziranja, za ciljnu vrstu životinja.
- Očekivane su, prolazne, mogu se korigovati redukcijom doze ili sinergističkom interakcijom više lekova u subefektivnim dozama.
- Obično ne zahtevaju prekid lečenja, odnosno vrlo retko su ozbiljne do te mere da ugrožavaju život pacijenta.

Primeri:	gastrična iritacija	→	NSAIL
	bronhokontrikcija	→	propranolol
	tahikardija	→	izoprenalin,
	hipokalemija	→	jaki diuretici
	opstipscija	→	morfin

Direktne neželjene reakcije

- ❑ Direktne neželjene reakcije ozbiljnijeg karaktera su:

tolerancija

tahifilaksija

zavisnost od lekova

- ❑ Direktne neželjene reakcije – toksična dejstva

mutageneza

kancerogeneza

teratogeneza

- **Tolerancija**, nastaje **posle ponovljene primene leka** kada se može zapaziti da njegovo dejstvo progresivno slabi.
 - U ovakvim slučajevima da bi se postigao isti terapijski efekat leka kao na početku lečenja, doza se mora povećavati.
 - Mehanizmi nastajanja tolerancije su različiti.
 - Najčešće su u vezi sa **promenama u metabolizmu leka** ili **kvantitativnim promenama u receptorima**.
 - Primer za razvijanje tolerancije na nivou **promene metabolizma leka** su **barbiturati** koji su induktori svog metabolizma, pa se prema njima brzo stvara tolerancija.
 - Zbog indukcije enzima koji razgrađuju **barbiturate**, životinja podnosi sve veće doze ovih lekova, a njihov efekat progresivno slabi.

- Razvoj tolerancije usled **promene u broju receptora** zapažamo kod nekih **adrenergičkih agonista**.
- Broj receptora se menja zavisno od toga da li se u toku primene lekova za duže vreme na nivou receptora **nalazi agonist ili antagonist**.
- **Nishodna regulacija receptora** podrazumeva progresivno smanjivanje njihovog broja, koje nastaje ako na njih **dugo deluju agonisti**.
- **Ushodna regulacija receptora**, nastaje usled progresivnog povećanja broja receptora **kada antagonisti dugo deluju** na receptore.
- **Tahifilaksija** je poseban oblik tolerancije koji se izuzetno brzo razvija. Dovoljna je primena samo dve-tri doze leka, pa da tolerancija bude skoro kompletna. Najpoznatiji primer za tahifilaksiju je brzo smanjivanje osetljivosti prema efedrinu.

■ Zavisnost od lekova

- Psihička zavisnost, fizička zavisnost i tolerancija.
- Najviše tipova zavisnosti sadrže sve tri pobrojane karakteristike (npr. *morfinska zavisnost*).
- Kod drugih lekova može da postoji samo jedna ili dve od ovih karakteristika (npr. kod kokaina samo *psihička zavisnost*).
- Najznačajniji tipovi *zavisnosti* su: *opijatni tip*, *alkoholno-barbituratni tip*, *kokainski tip*, *amfetaminski tip*, *Cannabis tip*, isparljivi rastvarači i duvanski tip!

Psihička zavisnost

- Stvara se zato što lek izaziva neko prijatno ili posebno raspoloženje.
- Ovo zahteva povremeno ili stalno uzimanje leka.
- Lek (droga) zadovoljava neku osnovnu potrebu ličnosti tako da njeno optimalno duševno i telesno stanje zavisi od leka.
- Po prestanku uzimanja leka mogu se pojaviti znaci **apsinencije**, koji su uvek psihičkog karaktera (akutna anksioznost, nagla promena raspoloženja).

Fizička zavisnost

- Fizička zavisnost karakteriše prilagođeno stanje organizma koje se posle prestanka unošenja leka koji prouzrokuje zavisnost manifestuje fizičkim poremećajem.
- Fizički poremećaji se nazivaju **apstinentni sindrom** (tremor, bolu u digestivnom sistemu, delirijum tremens, strah ili napad panike).
- Najveću sposobnost izazivanja fizičke zavisnosti imaju opioidni lekovi.

Tolerancija

- U zavisnosti se razvija sve veća i veća tolerancija prema leku (drogi), tako da zavisna osoba podnosi sve veće i veće doze.
- Tolerancija prema jednom, istovremeno znači toleranciju i prema svim ostalim lekovima te grupe.
- Ova pojava se naziva unakrsna zavisnost ili unakrsna tolerancija.

Toksična dejstva lekova

■ *Mutageneza*

- Pojedine hemijske supstance, pa i neki lekovi, mogu da prouzrokuju mutaciju - oštećenje DNK ćelije i trajnu promenu nasledne osnove (genotip) jedinke.
- Ovakve supstance se nazivaju mutagenima
 - *hemijski mutageni - pesticidi (insekticidi, herbicidi, fungicidi, baktericidi)*

■ ***Kancerogeneza***

- Sposobnost lekova da prouzrokuju razvoj malignih neoplazija naziva se **kancerogenost**.
- Osnovni mehanizam kancerogeneze je alteracija proto-onkogeni ili tumor-supresornog gena.
- Neke supstance nisu mutageni i kancerogeni same po sebi, ali to postaju tek posle metabolizovanja u organizmu (organohlorni insekticidi, amitraz...).

■ **Teratogeneza**

- Sposobnost nekih lekova da prouzrokuju poremećaje u razvoju ploda i pojavu nakaznosti.
- Drastičan primer teratogeneze je bio lek talidomid. Između 1958. i 1961. godine ovaj lek je korišćen kao sedativ, a preko 10.000 beba u 46 zemalja rođeno je sa deformacijama ekstremiteta (fokomelijom).
- Posle ove nesreće uvedena su obavezna pretklinička ispitivanja leka na teratogenezu, mutagenezu i kancerogenezu.
- Izvode se na dve životinjske vrste.
- S obzirom na navedene činjenice, važi pravilo da se u ranom graviditetu (prvom trimestru) osim u slučaju vitalne indikacije, izbegava primena bilo kakvih lekova.
- Dokazano je da teratogeno deluju citostatici, kortikosteroidi, antitireoidni lekovi, estrogeni, antiepileptici, oralni antikoagulansi, metronidazol, ACE-inhibitori, neuroleptici, albendazol.
- Antibiotici za koje se sigurno zna da ne poseduju teratogeni potencijal su penicilini, cefalopsorini i eritromicin.



Talidomitska fokomelija

■ **Toksična dejstva lekova usled stvaranja hemijski reaktivnih metabolita**

U procesu metabolizma nekih lekova nastaju slobodni reaktivni molekuli koji izazivaju oksidativni stres i oštećuju proteinske i lipidne strukture i/ili nasledni materijal (DNK) ćelije prouzrokujući njenu smrt.

- **Hepatotoksičnost** (paracetamol- mačke, grizeofulvin, inhalacioni anestetici...)
- **Nefrotoksičnost** (aminoglikozidi, NSAID, ciklosporin...)
- **Neurotoksičnost** (aminoglikozidi – psi, mačke)
- **Kardiotoksičnost** (antineoplastični lekovi)

NEOČEKIVANE I NEPREDVIDIVE NEŽELJENE REAKCIJE

■ *Neželjene reakcije genetskog porekla*

- Farmakogenetika je grana farmakologije koja proučava genetske faktore koji regulišu individualnu reakciju prema lekovima.
- Ove anomalije su latentne i ispoljavaju se u trenutku kada pacijent (životinja) prvi put dobije određeni lek.
 - **Hiporeaktivnost**
 - **Hipereaktivnost-Intolerancija**
 - **Idiosinkrazija**

■ *Alergijske reakcije prema lekovima*

Intolerancija je pojava **izrazito velike osetljivosti životinja prema lekovima**, čak i ako se primene u vrlo malim dozama.

- Dešava se i pri prvom kontaktu sa lekom, kada nije bilo prethodne senzibilizacije.
- Najverovatnije nastaje zbog genetskih razlika u metabolizmu lekova.

Idiosinkrazija je reakcija organizma na lek koja se **kvalitativno razlikuje od uobičajene, a nije imunološke prirode**.

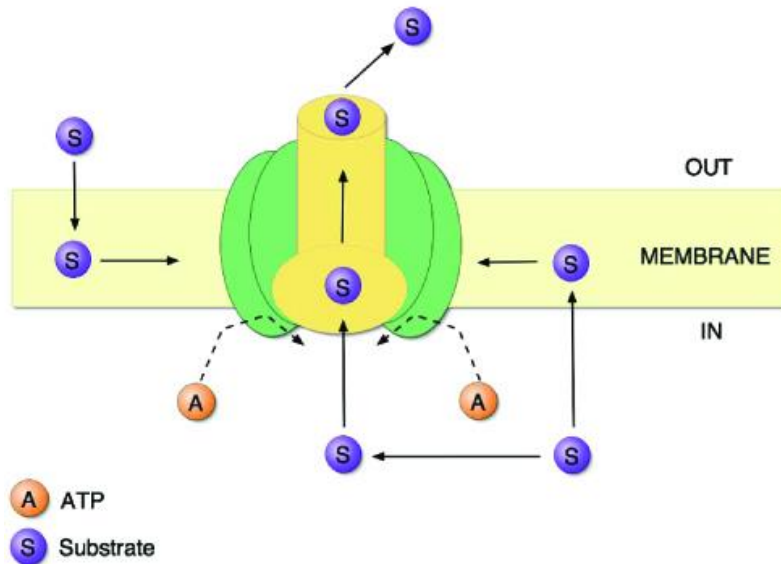
- Dešava se i pri prvom kontaktu sa lekom, kada nije bilo prethodne senzibilizacije i genetski je uslovljena.
- **Primeri:**

- Inhalacioni anestetici (halotan, sevofluran, desfluran) – **maligna hipertermija** kod svinja rase landsra i pietren



-Avermektini – neurotoksično dejstvo kod pasa rase Collie.

-Avermektini su dobar supstrat za P-glikoprotein, kojim se objašnjava selektivna toksičnost ovih anthelmintika prema invertebratama .



Centralni deo P-glikoproteina je kanal ili pora kroz koje se toksične hemikalije upumpava nazad u životnu sredinu.

Molekul ATP-a je pokretačka snaga ove ćelijsk pumpe

P-glikoprotein struktura i funkcija

P-glikoprotein je identifikovan u sastavu krvno-moždane barijere, intestinuma, bubrega, placente i testisa.

-P-glikoprotein je transporter i za ivermektin

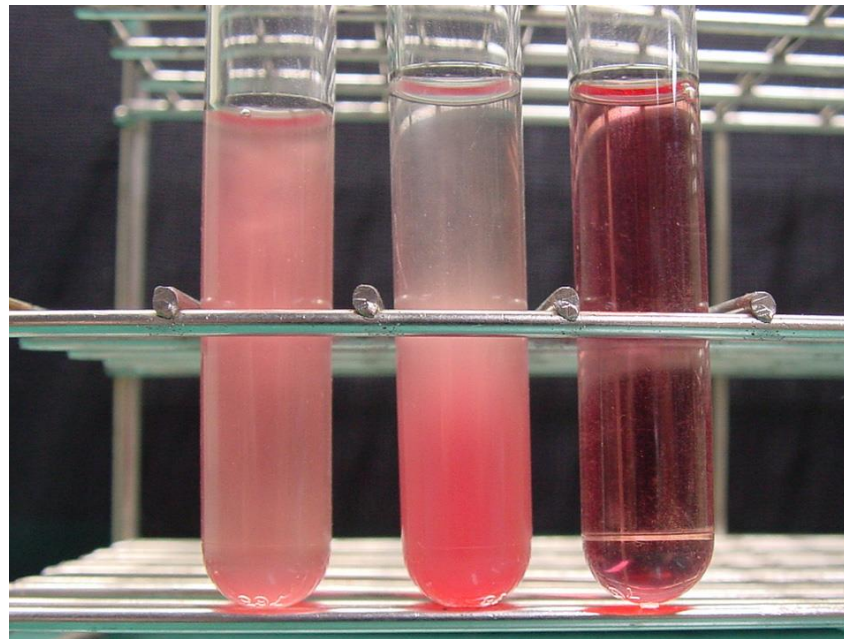
-Collie psi koji poseduju MDR1 gensku mutaciju mogu ispoljiti toksičnost na veoma niske doze ivermektina (čak niže od 0,1mg/kg)

-Danas su dostupni komercijalni testovi za otkrivanje ove mutacije



-Hloramfenikol –**aplastična anemija** kod ljudi.

- Hloramfenikol izaziva aplastičnu anemiju kod približno 1 na 50 000 ljudi usled deficita glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PDH) u eritrocitima.



■ **Alergijske reakcije prema lekovima**

- Alergijske reakcije su moguće pri ponovljenom unošenju lekova u organizam.
- Senzibilizacija prema leku nastaje pri njegovom prvom unošenju u organizam.
- Manifestna alergija nastaje kada senzibilisana životinja sa visokim titrom antitela, ponovo dođe u kontakt sa antigenom koji je izazvao stvaranje specifičnih imunoglobulina.
- Senzibilizacija organizma je moguća pri svakom načinu aplikacije leka, ali je daleko najintenzivnija posle lokalne primene lekova.
- Alergijske manifestacije su najčešće različite kožne erupcije (osip, makulo-papulozni raš), rinitis, konjuktivitis, otok periorbitalnog tkiva, njuške, larinksa, spazam bronhija. Najozbiljnija alergijska manifestacija je svakako **anafilaktički šok**, koji je kod životinja redak u odnosu na ljudsku populaciju.

INDIREKTNI NEŽELJENI EFEKTI

- Indirektni neželjeni efekti su sekundarno prouzrokovani nekim osnovnim dejstvom leka.
 - Poremećaj saprofitske mikrobiote u gastrointestinalnom traktu posle primene antibiotika širokog antibakterijskog spektra delovanja (*tetraciklini, fluorohinoloni*).

PROGRAM PRAĆENJA NEŽELJENI REAKCIJA LEKOVA

- Dužnost svake veterinarske ustanove i svakog veterinara je da **obaveštavaju Nacionalnu agenciju za lekove o novoj i neočekivanoj neželjenoj reakciji na lek koju primete**, ali i već **registrovane** i u uputstvu za primenu leka navedene **neželjene reakcije**, kako bi se pratila frekvenca i procenat njihovog pojavljivanja kod određenih vrsta i kategorija životinja i ljudi.
- U „Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)“ postoji odsek za **Farmakovigilancu**.
- **Farmakovigilanca** je proces identifikacije, praćenja i reagovanja na nove nalaze u pogledu rizika upotrebe leka.