

NEŽELJENE REAKCIJE LEKOVA



Prof. dr Saša M. Trailović

- **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 i predstavljaju deo celokupnog “*farmakološkog profila leka*”.**



- **Rizik od pojave neželjenih reakcija je neizbežan i prati svaku terapiju.**
- **Neželjene reakcije ili efekti su češći kod lekova čije je dejstvo neselektivno.**
- **Neželjena reakcija može da se javi i zbog promenjene farmakokinetike leka u slučaju poremećaja funkcije jetre i bubrega kada su poremećeni metabolizam ili eliminacije leka.**



- **Neželjene reakcije mogu da se podele u tri grupe:**
 - a) Neželjene reakcije koje nastaju posle direktnog delovanja leka na receptore ili određeni organ**
 - b) Neželjene reakcije koje su posledica neočekivane reakcije organizma na lek**
 - c) Indirektne neželjene reakcije**



DIREKTNE NEŽELJENE REAKCIJE

- Najveći broj lekova iz različitih terapijskih grupa, pored glavnog efekata, neke efekte ispoljavaju na više drugih organskih sistema.
- Multipla dejstva lekova, nastala aktivnošću prema više tipova receptora omogućava da se izabere poželjni efekat.
- Najpoznatiji direktni neželjeni efekti su: ***tahifilaksija, tolerancija, zavisnost od lekova, mutageneza, kancerogeneza i teratogeneza.***

Promenljivost reakcije prema lekovima

INDIVIDUALNA OSETLJIVOST ŽIVOTINJA PREMA DEJSTVU LEKOVA MOŽE BITI RAZLIČITA:

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

- Kod drugih lekova, na primer kod nekih adrenergičkih agonista, tolerancija nastaje zbog promena u broju receptora.
- 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.
- Nasuprot ovome, ako antagonisti dugo deluju na receptore onda nastaje **ushodna regulacija receptora**, odnosno progresivno povećanje njihovog broja, što znači da tolerancija može da bude posledica nishodne regulacije receptora.
- **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.
- **Stečena preosetljivost** je posledica antigenske senzibilizacije organizma prema leku koji nastaje kod životinja koje su prethodno bile lečene lekom prema kome su kasnije postale preosetljive.

■ Zavisnost od lekova

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

Psihička zavisnost

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

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**.
- 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.

■ *Mutageneza*

- *Pojedine* hemijske supstance, pa i neki lekovi, mogu da prouzrokuju mutaciju (permanentnu promenu) osnovne razvojne ćelije i da time promene naslednu osnovu (genotip) novorođene jedinke.
- Ovakve supstance se nazivaju mutagenima.



■ ***Kancerogeneza***

- Sposobnost lekova da prouzrokuju razvoj malignih neoplazmi naziva se kancerogenost.
- Osnovni mehanizam kancerogeneze je isti kao kod mutogeneze.
- Neke supstance nisu mutageni i kancerogeni same po sebi, ali to postaju tek posle metabolizovanja u organizmu.

■ *Teratogeneza*

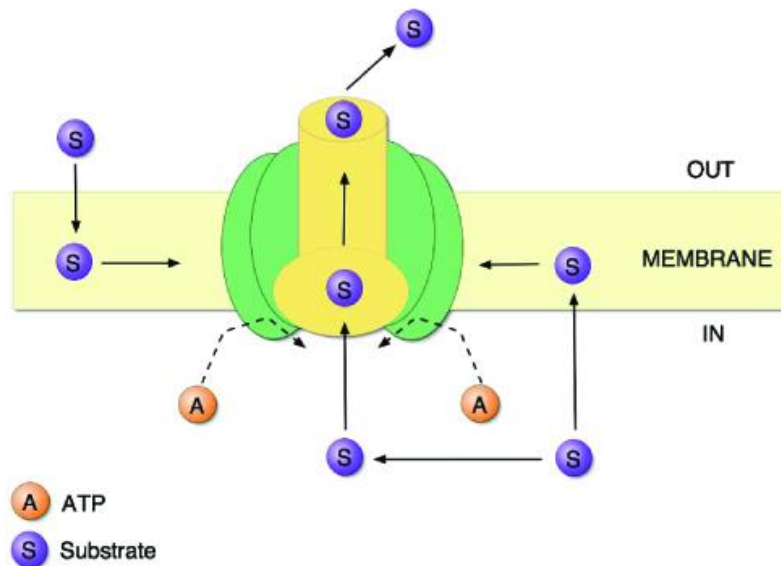
- Sposobnost nekih lekova da prouzrokuju poremećaje u razvoju plodova i pojavu nakaznosti.
- Drastičan primer teratogeneze je bio lek talidomid. Između 1958. i 1961. godine ovaj lek je korišćen kao sedativ a preko 10.000 beba je rođeno sa deformacijama.
- Posle ove nesreće uvedena su obavezna predkliničkih ispitivanja leka na teratogenezu.
- Izvode se na dve životinjske vrste.
- S obzirom na navedene činjenice, ipak važi pravilo da se u ranom graviditetu osim u životnim indikacijama, izbegava primena bilo kakvih lekova.

NEOČEKIVANE I NEPREDVIDLJIVE 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.

-Avermectins are good substrates for P-glycoproteins, which may explain their selective toxicity for parasites over their vertebrate hosts.



P-glycoprotein structure and function

The central portion of the P-glycoprotein is a channel or pore through which toxic chemicals are pumped back out into the environmental.

Molecules of ATP power the pumping action.

P-glycoprotein has been identified in blood-brain barrier, intestines, liver, kidneys, placenta and testes.

-P-glycoprotein 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



■ ***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.**

INDIREKTNI NEŽELJENI EFEKTI

- Indirektni neželjeni efekti su sekundarno prouzrokovani nekim osnovnim dejstvom leka.
 - Poremećaj saprofitske mikroflore u gastrointestinalnom traktu posle primene antibiotika širokog antibakterijskog spektrom dejstva (*tetraciklini, fluorfenikol*).

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 leka 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 kod ljudi.
- U Agenciji za lekove R Srbije postoji odsek za Farmakovigilancu.
- **Farmakovigilanca** je proces identifikacije, praćenja i reagovanja na nove nalaze u pogledu rizika upotrebe leka.