

# Nežiaduce účinky liekov

I. Ďuriš

## Súhrn:

Nežiaduci účinok lieku (NÚL) môže spôsobiť liek samotný alebo jeho interakcia s inými liekmi. NÚL vzniká častejšie pri orgánových poruchách (porucha biotransformácie lieku pri hepatopatii alebo exkrécie pri obličkových chorobách). Čím menej liekov pacient užíva, tým menej NÚL sa vyskytuje. Liečba následkov NÚL je spojená s vysokými finančnými nákladmi. Ak sa objaví v priebehu liečby nový symptóm, je takmer isté, že ho vyvolal indikovaný liek. Pacient by mal byť o možnosti vážnejších NÚL vopred informovaný. Riziko NÚL je akceptabilné, ak je diagnóza správna a choroba vážna. Z forenzného hľadiska je dôležité hlásiť každú vážnu reakciu na liek do národného centra pre monitorovanie NÚL.

## Kľúčové slová:

nežiaduce účinky liekov – farmakokinetika – interakcie – liečba

## Summary:

Adverse drug reactions

Adverse drug reactions (ADRs) may be related to a drug or to the interaction of different drugs. ADRs are usually related to organ disorders (impaired biotransformation of the drug in the case of hepatopathy or impaired excretion of the drug in the case of kidney disorders). The smaller the amount of drugs taken by a patient, the lower the occurrence of ADRs. Treatment of ADRs involves high financial costs. If you encounter a new symptom after starting a therapy, you can be almost sure that it is iatrogenic. The patient should be informed about possible ADRs prior to treatment. The risk of ADRs is acceptable when the diagnosis is correct and the disease serious. It is very important from the forensic point of view that every serious ADR be announced to the national ADR monitoring centre.

## Key words:

adverse drug reactions – pharmacokinetics – interactions – therapy

## ÚVOD

Každá neočakávaná reakcia po podaní farmaka v obvyklej dávke s cieľom terapeutickým, diagnostickým alebo profylaktickým sa nazýva „nežiaduci účinok lieku“ (NÚL).

Každá takáto reakcia podlieha povinnosti hlásenia, t.j. vyplneniu tlačiva „Správa o nežiaducom účinku lieku“, ktoré sa odosiela do národného centra pre sledovanie nežiaducich účinkov liekov. (Na Slovensku ŠUKL, Kvetná 11, 825 08 Bratislava). Správy z národných centier sa odosielajú do WHO Collaborating Centre for International Drug monitoring v Uppsale, odkiaľ potom dostávame spätné informácie o NÚL z celého sveta, v publikácii WHO Pharmaceuticals Newsletter.

Na svete vzniká ročne až 2 milióny vážnych NÚL a z nich 100 000 ročne spôsobuje úmrtie. NÚL sú už na 4. mieste príčin úmrtí, pričom si treba uvedomiť, že počet NÚL u ambulantných pacientov nie je známy. Náklady na liečbu NÚL sú väčšie ako náklady na ošetrovanie a liečbu diabetikov a chorých s kardiovaskulárnymi ochoreniami! Pacienti s NÚL majú 2-násobne dlhšiu dobu hospitalizácie a vyššiu mortalitu oproti kontrolnej skupine. NÚL stúpajú

geometrickým radom u pacientov so 4 a viac liekmi [1 – 3]. Najlepšiu kontrolu liečiv má určite FDA (Food and Drug Administration), ktorá schvaľuje lieky až po ich 1 500 expozíciách pacientom. Niektoré lieky majú zriedkavé NÚL - 1 prípad na 20 000. Ku skutočne zriedkavej toxicite sa však možno vyjadriť, až keď je liek už v obchodnej sieti a za liek so zriedkavou toxicitou ho možno označiť až po 100 000-násobných expozíciách pacientom [4].

NÚL sa vyskytujú u hospitalizovaných pacientov v 10 – 20 %, u nehospitalizovaných asi v 5 %. Pacienti, ktorí užívajú menej ako 6 liekov, majú incidenciu NÚL v 5 %, kým pacienti užívajúci viac ako 15 liekov (čo môžu byť 2 – 3 tabletky, ktoré obsahujú viacero substancií), majú príznaky NÚL až v 40 %. Retrospektívna analýza hospitalizovaných pacientov ukázala, že až 20 % pacientov malo reakcie už pred hospitalizáciou a tieto neboli anamnesticky podchytené [7, 8].

Až 20 % pacientov s NÚL musí byť hospitalizovaných a z nich 2 – 12 % končí fatálne. Náklady na liečbu NÚL vyžadujú až 15 % z nákladov na lieky. Je jasné, aký zdravotný a ekonomický dopad má nesprávna indikácia. O to dôležitejšie je

objaviť, ktoré mechanizmy vzniku NÚL sú preventabilné.

Všeobecne platia zásady: čím menej liekov pacient užíva, tým je pravdepodobnosť NÚL nižšia. Ak po začatí liečby alebo v jej priebehu vznikne nový symptóm, je takmer s určitosťou spôsobený našou liečbou. Riziko NÚL je akceptabilné, ak je diagnóza správna a ochorenie vážne.

Sú lieky, u ktorých NÚL nielen predpokladáme, ale aj s istotou vieme, že nastane (cystostatiká, hormóny a pod).

Najčastejšie prejavy NÚL sú gastrointestinálne, hematologické a neuropsychické. Častejšie sú však hlásené kožné prejavy – zrejme preto, že sú viditeľné a najľahšie sa objektivizujú.

Najčastejšie lieky vyvolávajúce NÚL sú antibiotiká, kardiotoniká, antiarytmiká, psychofarmaká, analgetiká a antipyretiká. Účelom poznania NÚL je ich prevencia a liečba. Preto musíme poznať mechanizmy ich vzniku.

## MECHANIZMY VZNIKU NEŽIADUCEJ REAKCIE SÚ RÔZNE

**Reakcia A (augmented)** je reakcia, ktorá sa prejaví zvýšeným očakávaným účinkom lieku. V praxi to znamená pri hypnotiku

predĺženie očakávaného spánku zo 6 hodín na 24 hodín, alebo napr. nástup spánku za 5 minút oproti očakávaniu za 1 hod. Pri perorálnej liečbe antidiabetikom namiesto vyrovnaní glykémie navodíme hypoglykémii pri obvyklej dávke a podobne. Už z uvedeného je jasné, že niečo po užití lieku sa muselo zmeniť. Sledujme teda dráhu konkrétnej tabletky. Mohla sa zmeniť rýchlosť rezorpcie (po gastrektómii, pri súčasnom požití alkoholu, pri bypasoch, gastroenteroanastomóze), alebo väzba na albumín (pri hypoalbuminémii), alebo biotransformácia v pečeni a nakoniec exkrécia – jednoducho farmakokinetika. Je jasné, že už poznanie anamnézy a výsledkov laboratórnych vyšetrení (prekonané operácie, malnutričia, chronické hepatopatie, obličkové poškodenia – kreatinín) môžu mnohé objasniť. Získame informácie potrebné na redukcii dávky, ak sa liek vylučuje obličkou, ale aj o zníženej biotransformačnej schopnosti pri chorobách pečene, kedy je detoxifikácia liekov výrazne obmedzená. Poznatok, či sa liek metabolizuje cez cytochróm P450 – CYP, nám môže mnoho napovedať, najmä ak 2 či 3 lieky, ktoré sa vylučujú so žľou, budú pri porušenej pečeni zaťažovať tento systém. Zdá sa, že v budúcnosti bude možné tieto reakcie aj predvídať pri náleze polymorfizmov v génoch CYP2D6 a CYP 2C19, o ktorých už dnes vieme, že až 25 % liečiv sa metabolizuje práve cez tieto cytochrómy.

Biotransformačné pochody – znalosť spôsobu detoxikácie, metabolizovanie oxidázovým systémom nám dovolí odpovedať na otázku, či tento detoxikačný systém bude stačiť, najmä ak budeme indikovať viacero liekov. Ak teda bude ketokonazol metabolizovaný cez CYP 3A4, rovnako ako itrakonazol, astemizol a terfenadín, cimetidín, spolu s cisapridom alebo azitromycínom a grapefruitovou šťavou a budú interagovať a viesť k predĺženiu QT intervalu, je jasné, že ich spoločné použitie bude inhibovať CYP3A4 cytochróm a nežiaduci účinok sa dostaví skôr.

Keďže už poznáme mnohé molekuly, ktoré inhibujú CYP systém (cimetidín, ketokonazol, amiodaron, cyclophosphamid, kortikosteroidy, barbituráty, karbamazepín, fenytoín, rifampicín, omeprazol, etanol, izoniazid, verapamil) a vedú k rôznym interakciám, vieme aj predpokladať, že ak chceme dosiahnuť ich plný efekt bez NÚL, nie je možné ich používať spolu vo väčšom množstve [10]. Acetylsalicylová

kyselina (ASA) spolu s warfarínom vedie ku zvýšenému krvácaniu (aditívny účinok), rovnako ako spolu s niektorými fytofarmakami (Ginkgo biloba, cesnak, zázvor), ale efekt antihypertenzív oslabí. Účinok warfarínu však môže byť aj oslabený, napr. pri súčasnom užívaní barbiturátov, karbamazepínu, fenytoínu alebo rifampicínu [7, 9].

U pacientov liečených Simvastatínom dochádza po liečbe erytromycínom alebo klaritromycínom k útlmu cytochrómu P450, a preto sa vyvíja rabdomyolýza [11]. Nielen antimykotiká, ale aj rôzne antidepressíva môžu podobne interagovať, pričom sa účinok jedného lieku môže zvýšiť a druhého znížiť.

Znalosť detoxifikačných mechanizmov jednotlivých farmák nám umožní preventívne zasahovať a voliť liek s inou cestou biotransformácie. Všeobecne povedané, čím menej liekov, tým lepšia detoxifikácia, pretože sa nevyčerpávajú biotransformačné mechanizmy.

Pre klinického lekára to prakticky znamená, že pri dávkovaní lieku, resp. viacerých liekov, musí byť zvlášť opatrný, napríklad pri hypoalbuminémii (ostáva viac neviazaného lieku), chronickej hepatopatii (porušenie biotransformácie a detoxikačnej činnosti) a nefropatii s vyšším kreatinínom, t.j. porušenej exkrécnej činnosti. Redukcia dávky (dnes sú k dispozícii nomogramy na zníženie dávky rôznych liekov – podľa hladiny kreatinínu), príp. vylúčenie lieku

v takýchto situáciách, najmä ak ide o podávanie viacerých liekov, je často nutná a obvykle zabráni vzniku NÚL. Interakcie liekov metabolizovaných cez cytochrómový systém P450 sú len jednou z možností. Kontraceptíva môžu zvyšovať efekt mnohých liekov práve pre zníženie ich metabolizmu. Spolu tak zvýšia efekt kortikoidov, teofylínu, diazepamu, atorvastatínu, cyclosporínu až do toxického efektu, selegilínu, ale aj ľubovníka (St. John's Wort), čo sa prejaví krvácaním a zlyhaním antikoncepcie. Mnohé interakcie homeopatík a rastlinných výťažkov v rôznych čajoch sa len začínajú skúmať.

Ďalším mechanizmom NÚL je **B reakcia (bizzare)**. Zvláštna, neočakávaná, nepredvídateľná reakcia – v starších prácach býva uvádzaná ako idiosynkrasia. Termín je z gréckeho idio – sebe vlastný, syn – spolu a kyrenain – miešať. Ide o toxicitu bez vzťahu k farmakologickej aktivite. Pri tejto reakcii vzniká kovalentná väzba lieku alebo jeho metabolitu s tkanivovými makromolekulami (alkylačné látky, karcinogény). Príkladom takejto reakcie je aj izoniazid, ktorý sa acetyluje na acetylizoniazid a acetylhydrazín, ktorý aktivuje mikrozomálny zmiešaný oxidázový systém. Tento potom spôsobí uvoľnenie väzby tohto metabolitu, kovalentne viazaného na hepatocyt, čo vedie k nekroze pečene. Dnes by sme sa mohli priblížiť už aj k tejto

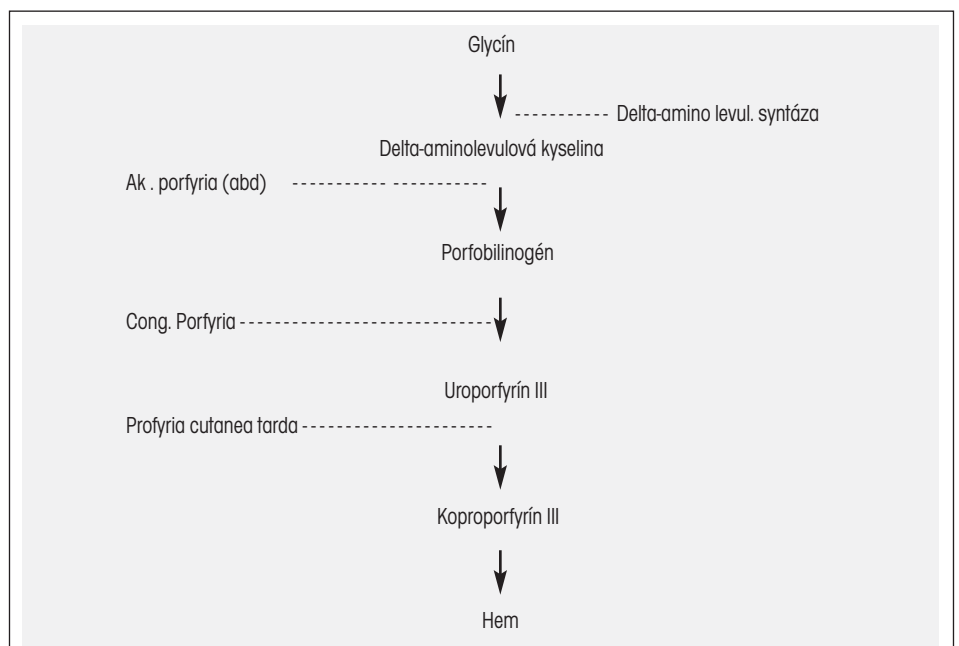


Schéma 1. Syntéza hemu a miesta jej porúch pri jednotlivých typoch porfýrií.

nepredvídateľnej reakcii a predpokladá jej vznik podľa kvanta acetylovaného Dapsonu. Rýchli „acetylátori“ majú väčší predpoklad pre takýto NÚL. Podobná reakcia môže vzniknúť aj po Acetaminoféne (paracetamol). Ak sa vyčerpá glutatión pri detoxifikácii liekov, viaže sa acetaminofén na makromolekuly hepatocytu a pri aktivácii oxidázového systému dochádza tiež k nekróze pečeneových buniek.

Do tejto skupiny nežiaducich reakcií možno zaradiť aj geneticky podmienené poruchy metabolizmu porfyrínov. Tvorba hemu je veľmi simplifikovane znázornená na schéme 1.

K poruche dochádza viacerými spôsobmi. Alebo sú enzýmy regulujúce metabolismus porfyrínov (dehydratáza delta amino levulovej kyseliny) deficientné a dochádza k hromadeniu prekursorov, alebo sa aktivuje (často liekmi) delta-aminolevulová syntáza, čo vedie k zvýšenej tvorbe delta-aminolevulovej kyseliny a porfobilinogénu – substancií, ktoré sú zodpovedné hlavne za parézy, poruchy na tzv. neurosvalovej platničke. Obrna dýchacieho svalstva pri akútnej abdominálnej forme je najobávanejšou poruchou.

Dnes je už známe značné množstvo liekov, ktoré môžu takéto záchvaty vyvolať a každý pacient s porfýriou by mal takéto zoznamy rizikových liekov nosiť pri sebe. Medzi najčastejšie patria barbituráty, sulfonamidy, perorálne antidiabetiká, kontraceptíva, ale aj amiodaron, kalciové blokátory, diazepam, diclofenac, ergotamín, hydantoín, antipyrín, aminopyrín, halotan, chloramfenikol, erytromycín, metronidazol, spironolaktón, metoclopramid a pod.

Záchvat môže byť vyvolaný aj olovom, alkoholom, hladovaním a stresom najrôznejšieho druhu. Keďže brušná symptomatológia pripomína akútne brucho, nezriedka sa, najmä v minulosti, pristúpilo k exploratívnej laparotómii. Vzhľadom na predoperačnú prípravu (barbiturát a podanie succinylcholínu) sa u porfyrikov po operácii nepodarilo obnoviť dýchanie a pacienti po dlhodobom pobyte v tzv. železných pľúcach exitovali. Preto údaj o požití liekov pred príhodou a údaj v rodinnej anamnéze o zlom priebehu operácie u rodinných príslušníkov je veľmi cenný. V nejasných prípadoch sa odporúča kontrolovať farbu moča (pri porfýrii červená, bez nálezu Er), resp. uskutočniť Ehrlichovu skúšku (2 kv. po stene skúmavky do moča) – nález červeného prstenca (nie sčerve-

nianie celého moča!!) sa považuje za pozitívny, svedčiaci pre porfýriu. Vyšetrenie porfyrínov vyžaduje špeciálne laboratóriá a čas (dni), a preto pre dg. akútnej porfýrie má obmedzený význam.

V akútnom porfyrickom záchvate je jedinou liečbou glukóza – 500 g/24 hod., pričom musíme dbať na možnosť navodenej hyponatrémie. Inhibíciu aktivity delta-aminolevulovej syntázy dosiahneme hemarginátom (Normosang) v dávke 3 mg/kg, maximálne 250 mg/die v infúzii, počas 15 min. prísne i.v. 3 – 5 dní po sebe. Tromboflebitíde možno predísť podaním 20 % albumínu. Z analgetík sú vhodné: aspirín, meperidín, morfín a fenotiazíny. Ak sa záchvaty objavujú v súvislosti s menštruačným cyklom, sú vhodné antagonisty luteín hormón releasing hormónu (leuprolid al. hystrelín). V profylaxii sa osvedčil buserelín 0,6 mg/die alebo nízke dávky estrogénov (v náplasti), príp. hemarginát 1-krát týždenne. Vylúčenie alkoholu a chrániť sa pred dlhším hladovaním a stresmi vôbec má zásadný význam. V príp. porfýria cutanea tarda sa odporúčajú malé dávky resochínu (250 mg týždenne), rozdelené do troch dávok (obedeň) po dobu 6 – 12 mesiacov + venepunkcie [5, 6, 12].

### Imunitná reakcia na liek

Lieky sú slabé imunogény. Ich molekulová hmotnosť je nízka (okolo 2 000). Keďže lieky majú nízku mol. hmotnosť, reakcia vzniká až vtedy, ak sa liek naviaže na proteín, glykoproteín, polysacharid a pod. Reakcia potom môže prebehnúť ako urtica, sérová choroba (s polyartritídou, lymfadenopatiou a teplotami, 3 – 4 týždne po opätovnom podaní lieku alebo séra), alebo ako najobávanejší NÚL – anafylaktický šok. Jeho poznanie nie je ťažké a obvykle má (najmä pri i.v. podaní kontrastných látok) aj svoje prodrómy. Ešte pred výrazným poklesom tlaku dochádza k hyperpnoe, svrbeniu pokožky, spastickému dýchaniu, poteniu a rôznym mimickým prejavom.

### Pri poklese tlaku je nutné čo najskôr zahájiť liečbu v poradí:

1. Adrenalin 1 ml do 20 ml fyziológu alebo glukózy i.v. pomaly (možnosť arytmií) tak, aby sa tlak držal okolo 100 mmHg. Čo najskôr je potrebné pripraviť infúziu súpravu, aby sa mohol adrenalin lepšie dózovať a neskôr držať objem.
2. Hydrokortizón 100 mg – 300 i.v.

### 3. Antihistaminikum.

Treba si uvedomiť, že uvoľnenie cytokínov a histamínu podobných látok vedie pri anafylaktickom šoku k zvýšenej permeabilite kapilár a v priebehu 1 hodiny môže vzniknúť výrazná hypovolémia v dôsledku prieniku tekutiny do extravazálneho priestoru. Inými slovami, k anafylaktickému šoku sa pridružuje šok hypovolemický. Nárast hrúbky kožnej riasy je dobrým markerom prieniku tekutiny do extravazálneho priestoru. Zhrubnutie kožnej riasy o 1 mm predstavuje stratu intravazálnej tekutiny cca 1 – 1,5 litra. Preto musíme spoluriešiť okrem anafylaktického šoku aj hypovolemický šok tekutinami, ktoré sú k dispozícii (fyziologický roztok, glukóza) alebo lepšie plazmaexpandermi. Azda najvhodnejší je Dextran. Nebezpečie, že vyvolá anafylaktický šok, ako upozorňuje príbalový letáčik, v prípade už rozbehnutého anafylaktického šoku nehrozí, pretože všetky vazoaktívne látky už vyplavené boli a udržanie objemu je prvoradé. Plazma a heta- škrob sú ďalšie liečebné modalities. Treba si uvedomiť, že pri anafylaktickom šoku sa dostáva do paniky nielen pacient, ale aj lekár, a pri vzniknutej situácii nie je schopný nájsť žilu a nezriedka si v panike nespomenie ani na uvedené lieky. Tie by mali byť v každej službe a lekárskej taške prítomné a označené ako „terapia anafylaktického šoku“. Ak nenájde žilu ani sestrička, možno podať adrenalin s.c., príp. i.m., ale rýchlejší efekt sa dosiahne pri instilácii do trachey.

**Typ C (continuous)** reakcie je ťažko dokázateľný, pretože začiatok jeho účinku je ťažko stanoviteľný. Príkladom takéhoto účinku drogy sú všetky karcinogénne pôsobiace substancie.

**Typ D reakcie (delayed)** je reakcia, ktorá sa prejaví s odstupom viacerých rokov, príp. až v nasledovnej generácii. Príkladom takejto reakcie bolo zistenie častejšieho výskytu karcinómu vagíny u dcér matiek, ktoré počas gravidity dostávali dietylstilbestrol. Rovnako oneskoreným NÚL je aj porucha schopnosti učiť sa, ktorá sa prejavila až v školskom veku u detí matiek užívajúcich benzodiazepíny v gravidite. Dôkazy týchto reakcií sú tiež mimoriadne ťažké [7, 8].

**E-typ (ending)** reakcia vzniká po ukončení terapie. Ide o syndróm z vynechania

lieku (rebound fenomén). Príkladom je náhle vynechanie kortikoidov, ktoré boli podávané vo vysokých dávkach. Už po 14 dňoch sa môže objaviť fenomén spätnou väzbou vyvolaného hypokorticismu a pseudoreumatizmu. Vysadenie prednisonu (po 5 – 10 mg dávkach) po dlhodobom podávaní rebound fenomén nevyvoláva. Náhle vysadenie amfetamínov a serotonínových inhibítorov môže viesť k depresii, beta blokátorov k hypertenzii a nitrátov k angine pectoris. Náhle vysadenie antikoagulantov vedie k hyperkoagulačnému stavu!

### BIOLOGICKÉ ÚČINKY

Medzi významné biologické účinky liekov patrí supresívny efekt antibiotík na črevnú flóru, kedy dochádza k vzniku postantibiotických hnačiek. Antibiotikum poruší kolonizačnú bariéru – naruší normálne zloženie črevnej, ale aj respiračnej flóry, dôjde k prerastaniu kandid, aspergilu, protea, stafylokokov, Ps. Aeruginosa, Bacterium melaninogenes s vývojom čierneho povlaku na jazyku (najbenígnejšia komplikácia), ale aj k pomnoženiu toxických kmeňov Clostridium difficile. Tento druh dysmikrobiu prebieha pod obrazom colitis pseudomembranosa. Táto kolitída sa prejaví nálezom typických membrán pri kolonoskopickom vyšetrení, hnačkami, často hemoragickými, vzostupom teplôt a neliečená má až 25 % letalitu [13-15]. Najúčinnjším liekom je metronidazol a Vankomycín, pochopiteľne po vysadení vyvolávajúceho ATB (veľmi často chinolónov). Pri systémových mykózach sa odporúča fluconazol, itraconazol a pod. [13-15].

Pri bežnej orofaryngeálnej kandidóze stačia obvykle probiotiká a Nystatin suspenzia. Pri črevnej kandidóze podávame nystatin vo forme dražé.

Po cytostatikách dochádza nezriedka k takému útlmu drene, že leukocyty klesnú pod  $1,0 \times 10^9/l$ , čo je už oblasť plne porušenej celulárnej imunokompetencie a vyžaduje ATB liečbu aj bez príznakov ochorenia. Krvácavé prejavy pri trombocytopenii často limitujú cytostatickú liečbu.

Ďalším vážnym biologickým účinkom okrem reakcie E je výrazné protizápalové pôsobenie glukokortikoidov, ktoré vedú

nielen k možnosti vzplanutia chronických zápalov (tbc), ale aj zakrytiu symptómov akútneho zápalu (napr. žľzníka). Preto u pacientov liečených vysokými dávkami kortikoidov nemôžeme očakávať klasickú symptomatológiu ochorenia!

Musíme si uvedomiť, že našou liečbou môžeme spôsobiť nielen nové symptómy (bolesť, krvácanie a hnačku), ale aj vytvoriť kompletný obraz chorôb. Tak napr. obraz akútnej pankreatitídy môže vzniknúť po kortikoidoch, cytostatikách, orálnych kontraktívach opiátoch, clozapíne, aj diuretikách, najmä v súvislosti s alkoholom a extrémnou fyzickou námahou. Obraz lupus erythematoses môže vzniknúť po hydralazínoch, procainamide, izoniazide. Ulcus a krvácania po kortikoidoch, reserpíne, indometacíne, agapuríne, fenylbutazóne, nesteroidných antireumatikách vôbec a KCl, najmä v tabletkovej forme, sú všeobecne známe NÚL. Hyperprolaktinémia a galaktorea u muža a ženy mimo fertílneho obdobia býva vážnym symptómom, ale môžu ju navodiť fenotiazíny, metyldopá, reserpín, tricyklické antidepresíva, dexfenmetrazín, metoklopramid, kokaín, verapamil, aj inhibítory spätného vychytávania serotonínu. Gynekomastiu indukujú estrogény, spironolaktón, digitalis, izoniazid, ale aj ciprinol. Obstipácia až ileózne stavy môžu vzniknúť po liekoch a procedúrach, ktoré znižujú kaliémiu – diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, aminoglykosidové antibiotiká, B12 vit., klyzmy, ganglión blokery, verapamil, tricyklické antidepresíva (psych. liečebne), bizmut, calcium carbonicum, gastroegel, bárium sulfát, iónomeniče – resonium, Fe SO<sub>4</sub>. Erytema nodosum sa niekedy objavuje po PNC a sulfonamidoch. Alopécia vzniká po cytotoxických liekoch, heparíne, etionamide i orálnych kontraktívach. Cardiomyopatie môže spôsobiť emetín, sympatiomimetiká, fenotiazíny, lítium. Perikarditídu prokaínamid, hydralazín, sulfasalazín. Arytmie všetky antiarytmiká. K výraznej retencii tekutín, až k obrazu kardiálnej insuficiencie, vedú estrogény, steroidy, karbenoxolón, fenylbutazón, indometacín, manitol. Niektoré ACE inhibítory

spôsobujú až v 10 % dráždivý kašeľ [7, 9, 10, 12].

### ZÁVER

Čím menej liekov pacient berie, tým menej je nežiaducich účinkov. Ak sa objaví nový symptóm alebo obraz novej choroby po začatí liečby, sú takmer iste iatrogénne. O možných nových symptómoch (krvácanie, zvracanie) je vhodné pacienta poučiť. Riziko NÚL je akceptabilné, ak je diagnóza jasná a ochorenie vážne. Ak vznikne NÚL, je v záujme ochrany lekára rozumné a z forenzného hľadiska nutné takúto reakciu zahlásiť do národného centra pre sledovanie nežiaducich účinkov liekov.

### Literatúra

1. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing Home. *Amer J Med* 2000; 109: 87–94.
2. Classen DC, Pestotnik SRS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of state costs and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301–306.
3. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient department emergency departments. United States 1997. National Center for Health statistics. *Vital He* 1999; 13: 143.
4. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM et al. The safety of new approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 1999; 28: 1728–1734.
5. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of Heme Arginate for Acute Porphyric Attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2004–2008.
6. Kalman DR, Bonkovsky HL. Management of Acute Attacks in the Porphyrias. *Clinics in Dermatology* 1998; 16: 299–306.
7. Kriška M. Riziko liekov v medicínskej praxi. Bratislava: SAP 2000: 474.
8. Kriška et al. Memorix klinickej farmakológie a liekov. Bratislava: SAP 2006: 610.
9. Mirrossay L, Majšič J et al. Základná farmakológia a farmakoterapia. 1. vyd. Košice: Equilibria 2006: 535.
10. Magulová L, Božeková L, Kriška M. Interakcie liečiv v klinickej praxi. 2. vyd. Bratislava: SAP 2004: 333.
11. Molden E, Andersson KS. Simvastatin - associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 603–607.
12. Parolla T. Hepatitische Porphyrien. In: Wolff UA. *Internistische Therapie*. München: Urban & Fischer 2004: 983–986.
13. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of clostridium difficile - associated disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549–557.
14. Surowiec D, Kuyumjian AG, Wynd MA, Cicogna CE. Past, present and future therapies for clostridium difficile-associated disease. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2155–2163.
15. Loo VG, Poirier L, Miller MA et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *New Engl J Med* 2006; 23: 2442–2449.

**prof. MUDr. Ivan Ďuriš, DrSc.**

I. interná klinika LFUK, Bratislava