

Tab. 1. Klasifikace nežádoucích účinků léčiv dle závažnosti dle Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0 (CTCAE v5.0)

Stupeň	Typ postižení	Symptomy a nutná opatření
Stupeň 1	Mírné	Bez symptomů; doporučena pouze observace; bez nutnosti intervence
Stupeň 2	Střední	Minimální; nutná pouze lokální či neinvazivní intervence; limituje běžné denní činnosti (např. příprava jídla atd.)
Stupeň 3	Těžké či medicínsky významné, avšak nevedoucí k bezprostřednímu ohrožení života	Nutná hospitalizace či prodloužení hospitalizace, limitující běžnou sebeobsluhu
Stupeň 4	Život ohrožující	Nutná urgentní intervence
Stupeň 5	Smrt v souvislosti s nežádoucím účinkem	

et Iyengar, 2010). Vzájemně vytvořený komplex potě ovlivňuje celé molekulární sítě, jež mění expresi genů a modulují patologické procesy v orgánech a tkáních. Pro většinu léčiv je cílovou strukturou protein, který se většinou nachází v postižené tkáni. Vedlejší a nežádoucí účinky mohou vzniknout na podkladě žádoucího mechanismu účinku léčiva, anebo naopak na podkladě jiného, nezamýšleného mechanismu.

Nežádoucí účinky jsou obvykle tříděny podle závažnosti, četnosti a mechanismu vzniku. Vedle klasického dělení NÚ na typy A až E můžeme podle mechanismu vzniku ještě rozlišovat trojí druh NÚ.

1. NÚ dané přímo mechanismem účinku léčiva, které jsou přímým negativním důsledkem terapeutického účinku (např. malátnost po nasazení antihypertenziva, krvácení při užívání antikoagulační medikace apod.).

2. NÚ dané stejným terapeutickým cílem, který je ale přítomen v jiných tkáních (např. zácpa vlivem aktivace μ -opioidních receptorů ve střevě, přičemž cílovou strukturou terapeutického účinku jsou receptory v centrálním a periferním nervovém systému, nebo snížená srážlivost destiček vlivem aktivace serotoninových receptorů antidepresivy blokujícími zpětné vychytávání serotoninu).

3. NÚ dané aktivací nezamýšleného cíle (tzv. off target, např. Stevens-Johnsonův syndrom po nasazení lamotriginu) (Edinoff et al., 2021).

Klasifikace nežádoucích účinků dle závažnosti je uvedena v tabulce 1.

Důležitou roli ve vyjádření NÚ hrají také vzájemné farmakokinetické a farmakodynamické interakce. Farmakokinetickými rozumíme interakce, které probíhají na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece účinné

látky (Spoelhof et al., 2017). Jako farmakodynamické označujeme interakce, které se uskutečňují na úrovni cílové struktury léčiva (např. neurotransmiterových receptorů apod.).

Potřeba znalosti výše uvedených mechanismů narůstá s přítomností komorbidit a jim přidružené medikace. V rámci nemocniční péče se jeví dostupnost klinického farmaceuta čím dále důležitější, především pro možnost konzultace složitějších farmakoterapeutických intervencí, zejména v terénu polypragmatie a polymorbidity. Klinický farmaceut tak popřípadě může sám proaktivně iniciovat a doporučovat změny v předepisované léčbě.

Nápomocné mohou být také volně přístupné lékové a interakční databáze dostupné on-line, jako např. seznam léků prodlužujících QT interval na <https://crediblemeds.org/> či aplikace ke kontrole lékových interakcí na <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Arteriální hypertenze, tachykardie a bradykardie

Zahájení léčby neurologickými či psychiatrickými LP může vést v některých případech ke zvýšení krevního tlaku (Manolis et al., 2019) nebo tepové frekvence. Rizikové jsou svým sympatomimetickým efektem inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (např. venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy A i B, prvoliniové léčivo pro roztroušenou sklerózu (disease modifying drug; DMD) teriflunomid či antiepileptikum karbamazepin, ale také v neurologii běžně podávané kortikosteroidy (Rommer et Zettl, 2018; Grossmann et al., 2015). Tachykardie se může reflexně projevit při kompenzaci hypotenze vyvolané bloádou α_1 receptorů (např. trazodonem či risperidonem) nebo anticholinergním působením

psychofarmak (např. tricyklická antidepresiva, olanzapin).

Naopak inhibitory acetylcholinesterázy u 3,5 % pacientů mohou vyvolat svým vagotonickým účinkem významnou bradykardii. Tento efekt je často závislý na dávce a je vidán především v kombinaci s další bradykardizující medikací, tj. s betablokatory, verapamilem, amiodaronem, digoxinem a dalšími (Ali et al., 2015; Hoffman et al., 2011).

Ortostatická hypotenze

Ortostatickou hypotenzí (OH) rozumíme pokles krevního tlaku při vertikalizaci o více než 30 mmHg systolického a/nebo 10 mmHg diastolického tlaku, který je doprovázen malátností či závrativostí, pocitem na omdlení, v krajním případě synkopou (Espay et al., 2016). Těžší případy OH mohou být doprovázeny hypertenzí vleže. Potenciál k OH mají z neuropsychiatrických léčiv zejména přípravky blokující α_1 receptory ze skupin antipsychotik (klozapin), antidepresiv (především starší tricyklicka, trazodon), agonisté dopaminu a L-DOPA samotná (Manolis et al., 2019). Jedná se o dávkově závislý NÚ a nejvíce rizikové jsou vzájemné kombinace těchto léčiv nebo kombinace s diuretiky a antihypertenzivy. Proto by první krok v léčbě OH měla být revize stávající farmakoterapie, následovaná režimovými opatřeními, a teprve poté přidáváním dalších léčiv k léčbě projevů OH či hypertenze vleže (Espay et al., 2016).

Kazuistika 1: Muž, 60 let, závislý na benzodiazepinech a alkoholu přivezený RZS pro vertigo vázané na vertikalizaci. Recentně byl propuštěn z psychiatrické léčebny, kde mu byla nastavována medikace. Již před propuštěním pozoroval krátké epizody závratí, vázaných na postavení se. Z psychiatrické medikace: dosulepin 25 mg 2× denně, chlorprothixen 15 mg tbl až 3× denně při úzkosti, levomepromazin 25 mg 0-0-2, mirtazapin 15 mg večer a trazodon 50 mg večer, dále užíval fixní 3kombinaci antihypertenziva (amlodipin, perindopril, indapamid) a metoprolol. Vstupně bylo pomýšleno na benigní paroxysmální polohově vázané vertigo, polohové testy však byly negativní. Schellongův ortostatický test s hodnotou TK vleže 130/89 mm Hg, tepová frekvence 101/min, po postavení pokles TK na