

Biuletyn

"Bezpieczna Farmakoterapia"

"Bezpieczna Farmakoterapia"

Pracowni Monitorowania Działań

Niepożądanych Leków i Poprawy

Bezpieczeństwa Farmakoterapii

Nr 1, CZERWIEC 2013

Nr 1, CZERWIEC 2013

Gdańsk, dnia 11.06.2013r.

Szanowni Państwo,

Nasza Pracownia została utworzona 11 lutego 2013 roku. Po czterech miesiącach współpracy z Państwem, przedstawiamy raport z naszej dotychczasowej działalności.

Chcielibyśmy Państwu podziękować za dotychczasowe zaangażowanie w działania na rzecz poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii na Pomorzu i zachęcić do dalszego dzielenia się wiedzą i doświadczeniem.

Z poważaniem,

Zespół Pracowni

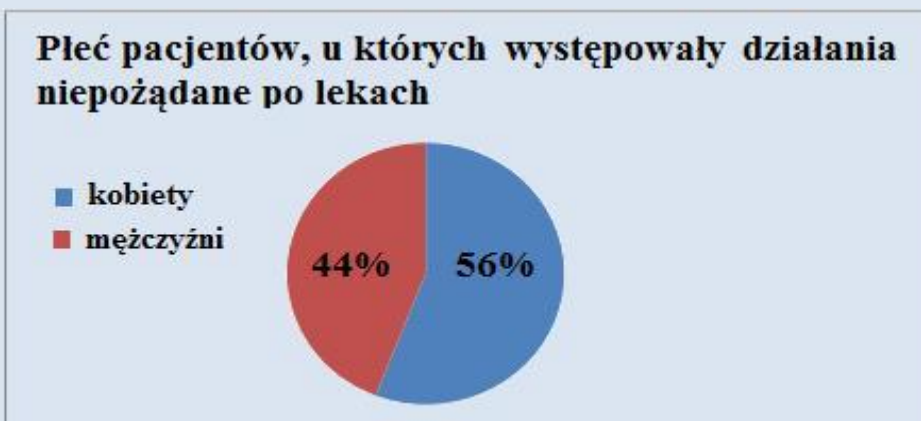
W okresie od 11.02.2013r. do 06.06.2013r. spośród wszystkich raportów przekazanych Pracowni, 50 % zostało nadesłanych przez lekarzy, 44% przez pacjentów, a jedynie 6% przez farmaceutów. [Wykres 1].

Wykres 1.



Z raportów wynika, iż tendencja do wystąpienia objawów niepożądanych po lekach jest podobna u obu płci, z niewielką przewagą kobiet : 56%. [Wykres 2].

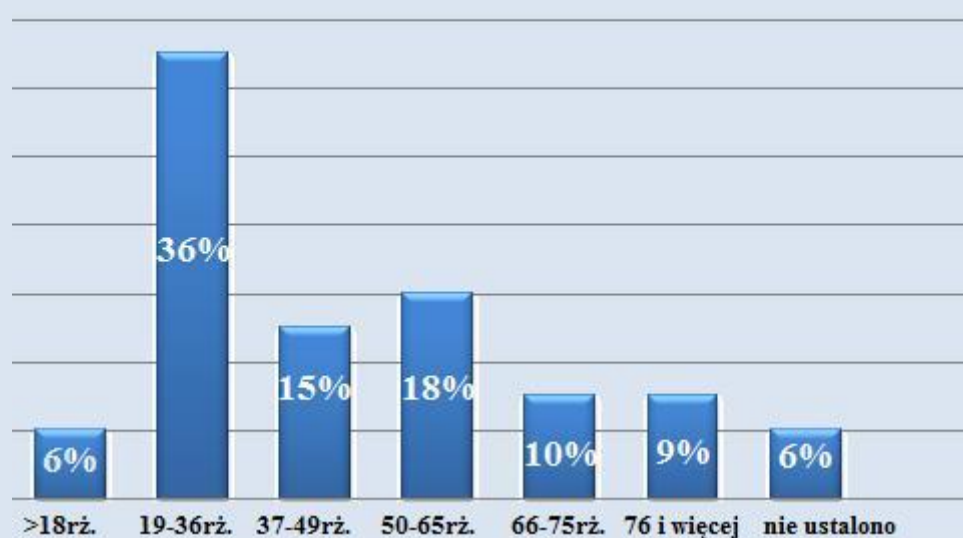
Wykres 2.



Najmłodszy z pacjentów, u których wystąpiły objawy niepożądane po lekach miał 2,5 miesiąca życia, natomiast najstarszy 87 lat. Spośród wszystkich zgłoszeń, aż 36% przypadków dotyczyło grupy wiekowej 37-49 lat, natomiast 25% obserwowanych było w populacji geriatrycznej, do której zalicza się pacjentów powyżej 65 roku życia. Pomimo zaledwie 6% doniesień o wystąpieniu niepożądanych reakcji w populacji do 18 roku życia, z licznych opracowań wynika, iż ich występowanie w tej grupie (a szczególnie u bardzo małych dzieci) jest bardzo powszechne. Istnieje zatem konieczność dołożenia wszelkich starań, aby liczba takich raportów wzrosła. Szczególnie cenne dotyczą leków stosowanych niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. [Wykres 3].

Wykres 3.

Wiek pacjentów, a występowanie objawów niepożądanych



Z opisu działań niepożądanych wynika, iż aż w 19% raportów występowały: wysypka, zmiany skórne lub obrzęk skóry/kończyn. Wspomniane reakcje przede wszystkim były związane z lekami stosowanymi w zakażeniach drobnoustrojami chorobotwórczymi oraz narkotycznymi i nienarkotycznymi lekami przeciwbólowymi.

Nudności, wymioty i biegunka stanowiły 11% zgłoszeń i przede wszystkim występowały po antybiotykach oraz niesteroidowych lekach przeciwzapalnych.

Bóle brzucha i zaburzenia gastryczne, które przekazane zostały w 10% formularzy, między innymi występowały po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych i inhibitorach reduktazy HMG-CoA („statynach”).

Warto nadmienić, iż u 11 letniego chłopca, który z powodu owsicy otrzymał dawkę dobową 500mg pyrantelu, wystąpiły dodatkowo utrzymujące się przez 3 dni od podania leku takie objawy jak: biegunka, wymioty, podwyższona temperatura ciała oraz ogólne osłabienie wymagające konsultacji ambulatoryjnej.

8% kolejnych zgłoszeń dotyczyło duszności, będącej konsekwencją stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ponadto w jednym zgłoszonym przez lekarza pediatrę przypadku zdarzenia niepożądanego, u 2,5 miesięcznego dziecka, doszło do zadławienia kapsułką preparatu Bioaron D, w konsekwencji czego życie dziecka było zagrożone.

Więcej informacji na temat zgłoszonych działań niepożądanych i wywołujących je leków zamieszczono poniżej [Wykres 4], [Tabela 5].

Wykres 4.

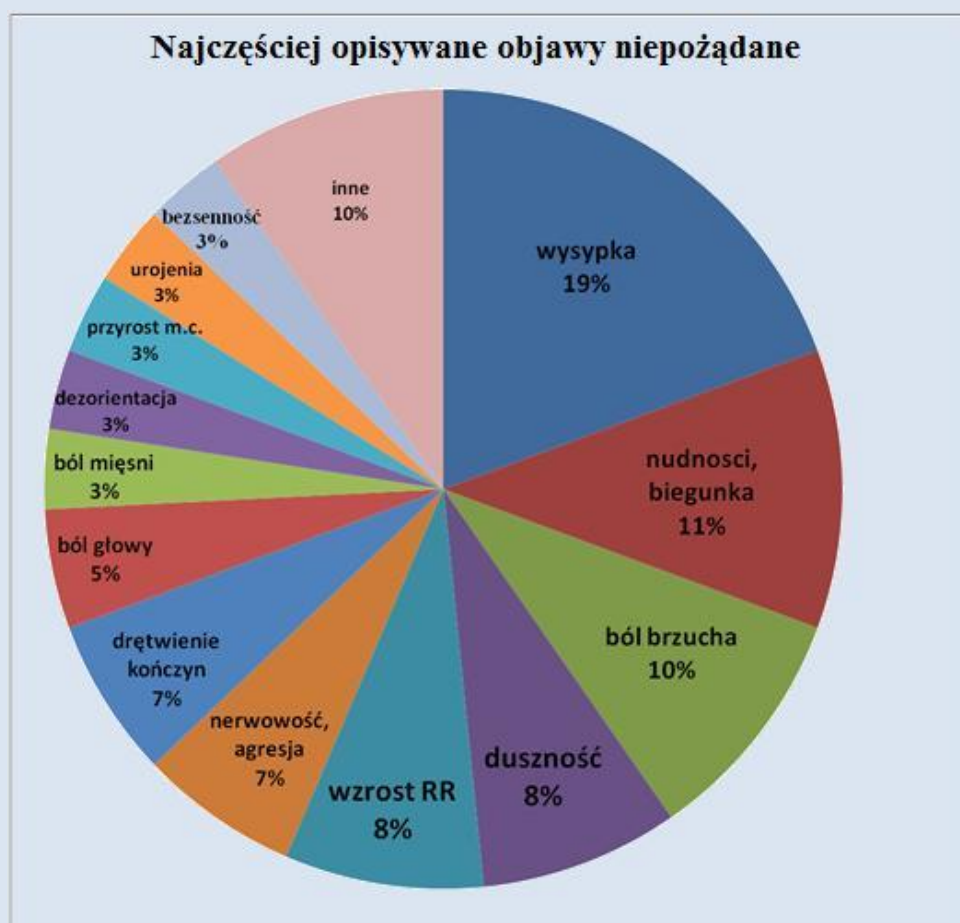


Tabela 5.

Rodzaj działania niepożądanego	% wszystkich zgłoszonych DN	Lek odpowiedzialny
Wysypka, zmiany skórne, obrzęk skóry/kończyn	19%	Klarytromycyna, Amoksiklav, Venofer 500, Diprophos, itrakonazol, morfina, naproksen, Norvasc, atorwastatyna, Succus Hyperici
Nudności, wymioty, biegunka	11%	Amoksiklav, diklofenak, Tetralysal, pyrantel
Bóle brzucha, zaburzenia gastryczne	10%	NLPZ w tym diklofenak, Tetralysal, meloksykam, atorwastatyna, Visanne, pyrantel
Duszność	8%	Diklofenak, Bioaron D, naproksen
Wzrost ciśnienia tętniczego	8%	Diprophos, fenspiryd, Bisocard, Loreblok, naproksen
Nerwowość, agresja	6%	Diprophos, memantyna, Bisocard
Drętwienie kończyn	6%	Norvasc, atorwastatyna, Yasminelle, lizynopryl+amlodypina
Bóle głowy	5%	Diprophos, fenspiryd, Yasminelle
Bóle mięśni/kurcze mięśniowe	3%	Diprophos, atorwastatyna
Dezorientacja	3%	Memantyna, donepezil
Przyrost masy ciała	3%	Beklometazon, Visanne
Urojenia	3%	Donepezil, memantyna
Bezsenność	3%	Afobam, rosuwastatyna
Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego	2%	Meloksykam,
Lęk, niepokój	2%	Afobam,
Szum w uszach	2%	Atorwastatyna,
Krwawienie z nosa	2%	ibuprofen
Zaburzenia erekcji	2%	Lizynopryl+amlodypina
Suchy kaszel	2%	Lizynopryl+amlodypina

Analizując zgłoszone działania niepożądane pod kątem ich dotkliwości, zaobserwować można, iż 70% z nich nie powodowało trwałych uszczerbków na zdrowiu. U 18% pacjentów nie udało się ustalić następstw zdrowotnych w chwili wypełniania raportu. W momencie zgłoszenia 12% chorych było w trakcie leczenia objawów niepożądanych, część z pacjentów wymagała hospitalizacji lub konieczności jej przedłużenia. Pomimo wielkiej wagi tego rodzaju przypadków, nie odnotowano takich, w których na skutek wystąpienia reakcji niepożądanych doszłoby do trwałych następstw (takich jak np. inwalidztwo, wady rozwojowe płodu). [Rysunek 6].

Rysunek 6.



W wielu przypadkach, w efekcie wystąpienia reakcji niepożądanych na leki, konieczne było odstawienie leku : 32%, zmiana dotychczasowego leku na inny lek (czasem wystarczyła zmiana preparatu handlowego): 12% lub redukcja dawki: 6% [Rysunek 7].

Pomimo mogłoby się wydawać niskiej szkodliwości niektórych niepożądanych reakcji na leki, bywają one na tyle nieprzyjemne dla pacjenta, że z uwagi na jego komfort psychiczny, konieczne było przerwanie leczenia np. bezsenność, suchy kaszel, suchość w jamie ustnej, szумы uszne.

Warto podkreślić, iż do niektórych działań niepożądanych dochodziło na skutek **nagłego odstawienia leku**. Niektóre skutki uboczne leczenia są na tyle uciążliwe lub niezrozumiałe dla pacjenta, że sam decyduje się na przerwanie terapii. Umiejętne prowadzenie dialogu z pacjentem może zapobiec ryzyku nagłego, samodzielnego odstawienia leku, które w przypadku niektórych z nich, bywa niebezpieczne np. nagłe odstawienie *deksametazonu* przez pacjenta z obrzękiem mózgu wywołanym nowotworem lub *beta-adrenolityku* u pacjenta leczonego z powodu zaburzeń rytmu serca (następstwa związane ze zjawiskiem up-regulacji receptorów).

Rysunek 7.



Jednym z kluczowych elementów każdego zgłoszenia jest informacja dotycząca stopnia ciężkości niepożądanego działania na lek.

Definicja ciężkiego działania niepożądanego leku obejmuje przypadki, w których w następstwie stosowania leku: życie pacjenta było zagrożone, nastąpił zgon, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenia, doszło do trwałego lub znaczącego inwalidztwa lub upośledzenia sprawności, a także w innych sytuacjach, które zgłaszający według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie.

W przypadku 21% raportów przekazanych Pracowni, działania niepożądane sklasyfikowano jako ciężkie, a w większości z nich, życie pacjenta było zagrożone[Rysunek8].

Najczęściej przyczyną zagrożenia życia było wystąpienie poważnych reakcji uczuleniowych, wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego Quinckego po takich lekach jak: antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, dekstran żelaza, środki kontrastowe stosowane w badaniach obrazowych.

Rysunek 8.



I. Działania niepożądane związane z dawką

Wystąpienie części zgłoszonych działań niepożądanych związanych było z zastosowaną dawką leku. Tego rodzaju działaniom niepożądanym często można zapobiec, ponieważ są zwykle możliwe do przewidzenia. Przykład: Wystąpienie bólów głowy po żelu *Nitrocard*.

II. Działania niepożądane związane ze zmianą leku

W niektórych przypadkach pomimo zastosowania tej samej substancji czynnej w identycznej dawce, dochodzić może do różnych reakcji na określone preparaty handlowe. Tego typu reakcje na leki mogą być trudne do przewidzenia, a tym samym nie jest łatwo im zapobiec. Często wówczas działanie niepożądane występuje pod postacią – **braku reakcji na lek** – zgłaszanie takich przypadków jest bardzo cenne [Rysunek 9].

Rysunek 9.

Lek wywołujący działanie niepożądane	Lek, który był dobrze tolerowany	Działanie niepożądane leku
Afobam 0,25mg (alprazolam)	Xanax 0,25mg (alprazolam)	Brak reakcji na lek
Bisocard 10mg (bisoprolol)	Concor 10mg (bisoprolol)	Brak reakcji na lek

Z klasycznym przykładem konieczności zmiany leku w leczeniu danej jednostki chorobowej ma się do czynienia, gdy istnieje bardziej wybiórczy przedstawiciel określonej grupy leków, przez co potencjalnie ilość działań niepożądanych może być mniejsza, a komfort pacjenta lepszy.

Należy jednak pamiętać, że początkowy entuzjazm przy wprowadzaniu nowych leków na rynek, często szybko ustępuje, gdy zaczynają się pojawiać nowe i bardziej niebezpieczne działania niepożądane – tak jak to chociażby miało miejsce po wprowadzeniu selektywnych inhibitorów COX-2 (tzw. *koksyby*).

Zgłaszanie przypadków wystąpienia działań niepożądanych po lekach „świeżo” wprowadzonych na rynek lub zawierających nowe połączenia substancji czynnych jest niezwykle istotne i często pozwala wcześniej ograniczyć liczbę pacjentów, którzy zostaną dotknięci konsekwencjami zastosowanego leczenia.

Opis przypadku:

Pacjentka 37 lat, stosująca *Cortare 250µg/dawka inhalacyjna (beklometazon)* z powodu astmy, zgłosiła się do lekarza prowadzącego z powodu szybkiego przybierania na wadze pomimo braku zmian dietetycznych oraz nawracających infekcji górnych dróg oddechowych. Po zmianie leku na *cyklezonid* masa ciała unormowała się, a infekcje ustąpiły.

Cyklezonid jest syntetycznym, wziwnym glikokortykosteroidem nowej generacji, charakteryzującym się silnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwalergicznym. W odróżnieniu od tradycyjnych GKS jest selektywny narządowo – zostaje przekształcany pod wpływem esteraz (hydroliza wiązania estrowego) w aktywny metabolit dopiero w drzewie oskrzelowym, co istotnie zmniejsza ilość działań niepożądanych charakterystycznych dla starszych przedstawicieli tej grupy leków.

FDA otrzymało niewiele raportów opisujących wystąpienie objawów niepożądanych po wspomnianym leku. Najwięcej - 9 zgłoszeń dotyczyło hipestezji (upośledzenie czucia powierzchniowego) oraz parestezji występujących u kobiet w wieku 50-59 lat.

III. Reakcje nadwrażliwości na światło indukowane lekami

W związku z nadchodzącym latem, w efekcie ekspozycji na promieniowanie słoneczne, część pacjentów stosujących leki będzie narażona na występowanie fotonadwrażliwości.

Teoretycznie nie jest rzeczą skomplikowaną odróżnić reakcje fotoalergiczne od fototoksycznych, choć w praktyce pojęcia te mogą być trudne do odróżnienia.

Przez pojęcie **fotoalergii** rozumie się nadwrażliwość na promieniowanie głównie UVA o podłożu immunologicznym (mediowane przez limfocyty T), po wcześniejszym lokalnym lub ogólnoustrojowym przyjęciu leków. Jest rzadko spotykaną reakcją, dotyczy niewielkiej liczby pacjentów. Jej pojawienie się jest tylko w niewielkim stopniu zależne od dawki zastosowanego środka wyzwalającego i wymaga wcześniejszego kontaktu z nim. Reakcji może towarzyszyć okres utajenia wynoszący od 24 do ok. 48 godzin. Charakteryzuje się przede wszystkim pojawieniem swędzących wyprysków skórnych, którym może towarzyszyć zaczerwienienie, a zmiany mogą wykraczać poza obszar ekspozycji na światło. Nie towarzyszą jej przebarwienia skóry, a swoiste jest występowanie reakcji krzyżowych. Przykładem leku mogącego wywołać reakcję fotoalergiczną jest *piroksykam* stosowany zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo.

Reakcje **fototoksyczne** występują częściej niż reakcje fotoalergiczne i w przeciwieństwie do nich pojawiają się już po pierwszym kontakcie światła z substancją wywołującą na nie nadwrażliwość. Nie są mediowane przez limfocyty T i nie obserwuje się w ich przypadku występowania reakcji krzyżowych. Kolejnym czynnikiem pozwalającym różnicować, jest fakt, iż w przypadku reakcji fototoksycznej nie obserwuje się okresu utajenia. Zmiany skórne ograniczone są do partii ciała wystawionych na promieniowanie, nie wykraczają poza obszar ekspozycji. Wyglądem przypominają silne oparzenie słoneczne, ale również mogą występować pod postacią przypominających reakcje fotoalergiczną - wyprysków skórnych. Dodatkowo często spotykanym zjawiskiem jest powstawanie trwałych, miejscowych przebarwień. Przykładem leku (często stosowanego w procesie samoleczenia) mogącego wywołać reakcję fototoksyczną jest *dziurawiec*.

Niektóre leki, pomimo tendencji do wywoływania reakcji fototoksycznych, mogą powodować także reakcje fotoalergiczne np. *ketoprofen* (szczególnie stosowany miejscowo).

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w niniejszym opracowaniu.

W przypadku osób/jednostek, które mają problem z uzyskaniem dostępu do formularza ułatwiającego zgłoszenie działania niepożądanego, zwracamy się z prośbą o wysłanie krótkiej informacji (droga mailowa/telefoniczna/fax/pocztowa) z adresem jednostki.

**Pracownia Monitorowania Działań Niepożądanych
Leków i Poprawy Bezpieczeństwa Farmakoterapii
Katedry i Zakładu Farmakologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębowa 23, 80-204 Gdańsk
Tel. 695 702 876
Fax: (58) 349 18 11
www.dnl.gumed.edu.pl**

Kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii: Prof. dr hab. med. Ivan Kocić
kocic@gumed.edu.pl

Kierownik Pracowni: mgr Daria Schetz
dariaschetz@gumed.edu.pl

