

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WYDZIAŁ LEKARSKI



**Daria Schetz**

**ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA FARMAKOTERAPII NA TERENIE  
WOJEWÓDZTWA POMORSKIEGO**

Praca na stopień doktora nauk medycznych przedłożona  
Radzie Wydziału Lekarskiego  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: prof. dr hab. med. Ivan Kocić

Katedra i Zakład Farmakologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

GDAŃSK 2014

## SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	4
1.1 Klasyfikacja niepożądanych działań leków.....	5
1.2 Pharmacovigilance: system monitorowania działań niepożądanych leków na świecie oraz w Polsce.....	8
1.3 Monitorowanie działań niepożądanych leków w województwie pomorskim.....	11
1.4 Skuteczność i bezpieczeństwo leku przed jego dopuszczeniem do obrotu a konieczność monitorowania działań niepożądanych w ciągu całego cyklu życia produktu.....	11
1.5 Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych.....	14
1.5.1 Patofarmakokinetyka leków.....	14
1.5.2 Różnice w odpowiedzi na farmakoterapię związane z wiekiem.....	16
1.5.3 Politerapia i polipragmazja.....	21
1.5.4 Substancje pomocnicze obecne w lekach a reakcje niepożądane.....	22
1.5.5 Stosowanie leków generycznych.....	26
1.6 Przewidywanie działań niepożądanych leków i zapobieganie ich występowaniu.....	29
1.7 Ustalenie związku przyczynowo-skutkowego.....	31
1.8 Stosowanie leków poza wskazaniami „ <i>off label use</i> ” a bezpieczna farmakoterapia.....	33
2. CEL PRACY.....	36
3. MATERIAŁ I METODYKA.....	37
3.1 Analiza czynników, które przyczyniały się do niskiego zgłaszania działań niepożądanych.....	37
3.2 Opracowanie i wdrożenie skutecznego systemu monitorowania działań niepożądanych leków w województwie pomorskim.....	37
3.3 Gromadzenie, analiza i ocena działań niepożądanych leków w województwie pomorskim z wykorzystaniem opracowanego modelu systemu monitorowania działań niepożądanych..	38
3.4 Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego w latach 2012-2013.....	39
4. WYNIKI.....	41
5. DYSKUSJA.....	90
6. WNIOSKI.....	108
7. PIŚMIENNICTWO.....	109

## Wykaz skrótów i wyrażen obcojęzycznych występujących w pracy

**AMD** - związana z wiekiem neowaskularna postać zwyrodnienia plamki żółtej.

**AUC** – z ang. „*area under the curve*” – parametr farmakokinetyczny opisujący biodostępność leku, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu.

**ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego.

**DNL** – działanie niepożądane leku.

**EBM** – z ang. „*Evidence Based Medicine*” – medycyna oparta na wiarygodnych faktach naukowych.

**EMA** – z ang. „*European Medicines Agency*” - Europejską Agencję Leków.

**FDA** – z ang. „*Food and Drug Administration*” Amerykańska Agencja Leków i Produktów Spożywczych.

**NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

**Off label use** – stosowanie leku niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego.

**OTC** – z ang. „*Over the counter*” – lek dostępny bez recepty.

**PhV** – Pharmacovigilance - dziedzina farmakologii analizująca informacje dotyczące wystąpienia niepożądanych reakcji po lekach. Jej głównym celem jest poprawa bezpieczeństwa farmakoterapii.

**Probability Scale** – skala pozwalająca ocenić stopień prawdopodobieństwa, czy określone objawy niepożądane zostały wywołane stosowanym lekiem.

**UMC** – „*Uppsala Monitoring Centre*” - Międzynarodowy Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków WHO w Uppsali w Szwecji.

**„Up regulation” receptorów** – zjawisko polegające na zwiększeniu gęstości receptorów na powierzchni komórki, np. w wyniku ich przewlekłej blokady przez antagonistę.

**URPLiPB** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

**WHO** – „*World Health Organization*” – Światowa Organizacja Zdrowia

**Vd** – objętość dystrybucji leku.

## 1. WSTĘP

Farmakoterapia odgrywa istotną rolę w procesie leczenia, a czynnikiem warunkującym jej pomyślny przebieg jest racjonalne stosowanie leków. Do jednej z głównych przyczyn niepowodzenia farmakoterapii zalicza się wystąpienie działań niepożądanych leków (DNL). Badania pokazują, że stanowią one częstą przyczynę hospitalizacji oraz śmiertelności. Najważniejsze jest jednak, że aż około 60% z nich można uniknąć, o ile przestrzega się kilku ważnych zasad bezpiecznego stosowania leków [1].

Działanie niepożądane leku do niedawna definiowane było jako każda szkodliwa i niezamierzona reakcja, występująca po przyjęciu produktu leczniczego podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi oraz w celu leczenia chorób, profilaktyki ich wystąpienia, modyfikacji funkcji życiowych, jak również diagnostyki [2]. W celu lepszego poznawania i zapobiegania w przyszłości wystąpieniu reakcji po lekach, które stosowane są niezgodnie z zaleceniami, definicję tą zmodyfikowano (*dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r.*). Obecnie do DNL zalicza się także powikłania farmakoterapii, które wynikają nieprawidłowego stosowania leków. W myśl nowej definicji DNL jest każda niekorzystna i niezamierzona reakcja organizmu pacjenta, gdy:

- Lek jest stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego
- Lek jest stosowany w innych wskazaniach niż te, które widnieją w charakterystyce produktu leczniczego lub niezgodnie z zaleceniami lekarza ordynującego lek
- Lek jest nadużywany przez pacjenta
- Lek stosowany jest w pozamedycznych celach
- Dochodzi do świadomego lub nieświadomego przedawkowania leku
- Popelniane są błędy podczas jego stosowania

Rozszerzenie powyższej definicji jest istotne z punktu widzenia farmakologii i toksykologii. Pozwala przewidzieć reakcje będące rezultatem nadużywania leków lub przyjęcia toksycznych dawek. Dodatkowo dostarcza danych, gdy istnieje potrzeba określenia dawki toksycznej, czy reakcji organizmu na podanie leku w nowym wskazaniu, który był stosowany niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), a istnieją przesłanki o jego szkodliwości.

Inna definicja opisuje zdarzenie niepożądane (z ang. *adverse event*). Należy je rozumieć jako sytuację, w której przy aktualnym stanie wiedzy wydaje się, że nie istnieje

związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wystąpieniem działania szkodliwego, a mechanizmem działania stosowanego leku. Określane w ten sposób są też losowe wydarzenia, do których wystąpienia mogło, ale nie musiało, doprowadzić przyjmowanie określonego środka leczniczego. Przykładem zdarzenia niepożądanego było występowanie powtarzających się przebarwień tęczówek oka pacjentów, którzy stosowali syntetyczny analog prostaglandyny F2-alfa – latanoprost. Dopiero na podstawie obserwacji populacji stosującej przewlekłe wspomniany lek, udało się stwierdzić, że może on zwiększać w melanocytach zrębu tęczówki ilość melaniny [3]. Wyjaśniło to mechanizm wywoływania heterochromii, a także potwierdziło, że reakcja niepożądana jest rzeczywiście wywołana lekiem. Z punktu widzenia farmakologii klinicznej niezwykle istotne jest wczesne wykrycie wszelkich nowych reakcji niepożądanych oraz innych zagrożeń mogących być konsekwencją stosowania leków lub postaci leków.

### **1.1. Klasyfikacja niepożądanych działań leków**

Od 1970 roku, DNL w zależności od rodzaju i przewidywalności klasyfikuje się według dwóch podstawowych kategorii, A i B. Pierwsza z nich dotyczy reakcji możliwych do przewidzenia, a tym samym do uniknięcia. Do kategorii B zaliczane są reakcje, które są trudne do przewidzenia, a także takie, którym często nie sposób zapobiec. W związku z powyższym, w zależności od natury działań niepożądanych, zaliczyć je można do następujących typów:

- **Reakcje typu A – dawko-zależne**

Reakcje typu A ściśle związane są z dawką leku i wynikają z mechanizmu jego działania. Zaliczają się do najczęściej występujących i możliwych do przewidzenia działań niepożądanych (także w fazie badań klinicznych). Zwykle można zapobiec ich wystąpieniu poprzez właściwy dobór dawki. Klasycznym przykładem wspomnianego typu reakcji niepożądanych jest nasilenie krwawienia po zastosowaniu leków przeciwkrzepliwych, takich jak np. warfaryna [4], nadmierna sedacja po benzodiazepinach [5], czy też nasilenie bólu głowy po nitroglicerynie [6].

- **Reakcje typu B – niezależne od dawki i mechanizmu działania leku**

Zmniejszenie dawki nie pozwala na uniknięcie tego rodzaju reakcji niepożądanych. Są związane z idiosynkrazją lub nadwrażliwością immunologiczną występującą po przyjęciu leku. Przeważnie obarczone są wysoką śmiertelnością, a także trudno je przewidzieć oraz im

zapobiec. Zwykle w ich następstwie konieczne jest zaprzestanie stosowania środka wywołującego niepożądane objawy. Co najistotniejsze, ich wykrycie w fazie badań klinicznych przed dopuszczeniem leku do obrotu, jest niezwykle trudne. Klasycznym przykładem objawów tego rodzaju jest wystąpienie reakcji anafilaktycznej po penicylinie [7], zespołu Stevens-Johnsona po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych [8], czy uwarunkowana genetycznie predyspozycja do miopatii indukowanej statynami [9].

Istotnym czynnikiem uwzględnianym przy ocenie każdej reakcji niepożądanego jest czas jaki upłynął od przyjęcia leku do wystąpienia objawów niepożądanych. Poniżej przedstawione kategorie, pozwalają przyporządkować do określonego typu, reakcje pojawiające się podczas przewlekłego stosowania leków, reakcje opóźnione, jak również niepożądane objawy występujące po odstawieniu leku.

- **Reakcje typu C – występujące podczas przewlekłego stosowania leku**

Tego rodzaju reakcje są zależne od czasu trwania leczenia i dawki środka leczniczego. Charakterystyczne jest ich występowanie w grupie pacjentów stosujących lek przewlekłe. Ponadto są trudne do wykrycia u jednostki, natomiast wyraźnie zauważalne w grupie pacjentów stosujących określony lek przewlekłe. Przykładem reakcji tego typu jest neuropatia toksyczna nerwu wzrokowego po przewlekłym stosowaniu leków takich jak np. etambutol [10], izoniazyd [11], ryfampicyna [12], czy supresja nadnerczy z zahamowaniem wydzielania endogennych steroidów w trakcie stosowania syntetycznych glikokortykosteroidów.

- **Reakcje typu D – Reakcje opóźnione w czasie**

Do reakcji typu D zaliczają się działania niepożądane, które ujawniają się po długim czasie od przyjęcia leku. Klasycznym tego przykładem jest zmniejszenie aktywności układu immunologicznego, sprzyjające podatności na infekcje, po zastosowaniu leków immunosupresyjnych [13] lub działanie teratogenne na płód po stosowaniu talidomidu [14].

- **Reakcje typu E – Związane z przerwaniem lub zakończeniem leczenia**

Charakterystyczne dla tego rodzaju reakcji jest ich ujawnienie się dopiero po zaprzestaniu stosowania danej substancji leczniczej. Przykładem reakcji typu E jest wystąpienie zespołu odstawienia po benzodiazepinach [15] lub opioidach [16], a także nagły wzrost ciśnienia tętniczego po odstawieniu leku beta-adrenolitycznego, będący rezultatem zjawiska „*up-regulation*” receptorów beta [17].

Należy podkreślić, że według powyżej przedstawionej klasyfikacji, określony lek może być przyporządkowany do kilku typów reakcji niepożądanych jednocześnie. Z uwagi

na ten fakt, w 2003 roku zaproponowano wprowadzenie systemu klasyfikacji działań niepożądanych o nazwie DoTS [18]. Głównym założeniem tego systemu jest ułatwienie przyporządkowania reakcji niepożądaney do określonej kategorii. Istotną zaletą jest także możliwość uzyskana większej ilości informacji na temat natury i przewidywalności określonego działania niepożądanego leku. Reakcje niepożądane klasyfikowane są w systemie DoTS z uwagi na czynniki takie jak:

- **Dawka:**

- tradycyjna – gdy reakcja występuje po przyjęciu leku zgodnie z ogólnie przyjętym i zalecanym dawkowaniem,
- toksyczna – odnosi się do sytuacji, w której lek jest stosowany w zbyt wysokich dawkach,
- niska – opisuje przypadki wystąpienia reakcji niepożądanych po przyjęciu bardzo niskiej, subterapeutycznej dawki leku.

- **Czas:**

- niezależność od czasu – gdy dana reakcja występuje bez względu na długość stosowania leku,
- zależność od czasu – wyróżnia się takie podkategorie jak: po pierwszej dawce leku, po zbyt szybkim podaniu leku, związane z późnym lub wczesnym pojawieniem się reakcji, objawy opóźnione w czasie oraz wynikające z odstawienia lub zakończenia terapii lekiem.

- **Predyspozycje:**

- wiek,
- płeć,
- pochodzenie etniczne,
- czynniki genetyczne,
- choroby współistniejące.

Wykorzystanie klasyfikacji DoTS w praktyce, pozwala szacować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a także je minimalizować np. poprzez unikanie stosowania danego leku przez określony czas, u pacjenta w określonym wieku.

## 1.2. *Pharmacovigilance*: system monitorowania działań niepożądanych leków na świecie oraz w Polsce

Racjonalne stosowanie leków jest niezwykle istotne nie tylko ze względów ekonomicznych, ale także z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów. Według badań przeprowadzonych w 1998 r. w USA, działania niepożądane stanowiły od 4 do 6 z kolei, najczęstszą przyczynę śmiertelności [tabela 1][19,20].

**Tabela 1. Najczęstsze przyczyny zgonów w USA w roku 2009**

<b>Przyczyna zgonów</b>	<b>Ilość zgonów</b>
Choroby układu krążenia	779 367
Nowotwory złośliwe	568 668
Brak ubezpieczenia zdrowotnego	44 789
Działania niepożądane leków	37 485
Samobójstwa	36 547
Wypadki drogowe	36 284
<b>Łącznie</b>	<b>2 436 652</b>

W krajach rozwiniętych kładzie się nacisk na rozwój dziedziny farmakologii o nazwie *Pharmacovigilance* (PhV) (nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii). Nauka ta jest zaangażowana w wykrywanie, analizę, zrozumienie i prewencję wystąpienia DNL. Nadrzędnym celem tego systemu jest monitorowanie DNL, wczesne wykrywanie dotychczas nieznanymi zagrożeniami ze strony leków, szybkie reagowanie w przypadkach, w których częstotliwość raportowania określonego zagrożenia jest zwiększona. Dodatkowo pozwala na identyfikację czynników i grup ryzyka, jak również podejmuje się szeroko pojętych działań profilaktycznych związanych z zapobieganiem występowaniu takich niebezpieczeństw.

System monitorowania DNL na świecie funkcjonuje dzięki Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), która w roku 1968 przejęła patronat nad Światowym Systemem Monitorowania Działań Niepożądanych Leków [21]. Obecna siedziba Ośrodka koordynującego, sprawującego nadzór nad światowym systemem PhV, znajduje się w Uppsali w Szwecji i nosi nazwę Międzynarodowego Ośrodka Monitorowania Leków WHO (*Uppsala Monitoring Centre – UMC*). W Międzynarodowy Program Monitorowania Leków WHO włączyło się ponad 100 krajów. Kraje, które jako pierwsze do niego przystąpiły to: Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada, Szwecja, Wielka Brytania, Irlandia, Nowa Zelandia, Australia, Niemcy, Dania, Holandia i Czechosłowacja. Polska przyłączyła się w roku 1972. Największy udział w raportowaniu spontanicznych niepożądanych reakcji po lekach ma USA,



które przekazuje blisko 50% wszystkich raportów. W następnej kolejności wymienić należy takie kraje jak: Wielka Brytania, Niemcy, Kanada oraz Francja [22]. W każdym kraju możliwe jest funkcjonowanie zcentralizowanego lub zdecentralizowanego systemu monitorowania DNL. Oznacza to występowanie kolejno: jednego głównego Ośrodka monitorującego właściwego dla danego kraju lub kilku Ośrodków Regionalnych, monitorujących reakcje niepożądane na danym obszarze. Ośrodki te następnie przekazują raporty Ośrodkowi Centralnemu. Każdy kraj zobowiązany jest do przekazania zgromadzonych raportów do UMC w Uppsali, gdzie poddawane są dalszej analizie i wprowadzane do ogólnodostępnej Międzynarodowej Bazy Danych WHO. W Unii Europejskiej system nadzorowany jest przez Europejską Agencję Leków (EMA), która prowadzi bazę danych przy wykorzystaniu systemu EudraVigilance. W Stanach Zjednoczonych nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii sprawuje Amerykańska Agencja Leków (FDA).

W Polsce w latach dziewięćdziesiątych opracowano projekt utworzenia na styl francuski sieci Ośrodków Regionalnych, właściwych dla danego województwa. Z założenia powinny one funkcjonować przy zakładach farmakologii uczelni medycznych. Spoczywać na nich miała odpowiedzialność za spontaniczne monitorowanie przypadków wystąpienia DNL na terenie danego regionu kraju. Pierwotnie utworzono kilka Ośrodków, z których część przerwała swoją działalność. Przyczyną takiego stanu rzeczy był brak wewnętrznej organizacji polskiego systemu monitorowania DNL. Do chwili obecnej brak jest podstaw prawnych funkcjonowania Ośrodków Regionalnych. Ośrodki, które wciąż aktywnie monitorują DNL, funkcjonują na zasadach przyjętych i zaakceptowanych przez jednostkę, w ramach której funkcjonują – uczelnię medyczną. Są niezależne od Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB) w Warszawie. W praktyce, Ośrodki przekazują raporty na zasadzie dobrowolności Wydziałowi Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, mieszczącemu się przy URPLiPB i pełniącemu funkcje Ośrodka Centralnego. Zadaniem tej jednostki jest analiza wszystkich otrzymanych raportów, wyłonienie spośród nich tych, które wymagają uzupełnienia informacji niezbędnych, aby raport spełniał wymagania formalne. Dodatkowo Wydział wyklucza raporty, które opisują reakcje już zgłoszone u tego samego pacjenta. Niestety tylko w nielicznych województwach powstały Ośrodki Regionalne, co związane jest z niewłaściwą organizacją systemu monitorowania DNL i brakiem współpracy między już istniejącymi Ośrodkami.

Strategie *Evidence Based Medicine* (EBM) i PhV stanowią fundamentalną rolę w poprawie bezpieczeństwa farmakoterapii, jednakże ich zastosowanie w praktyce klinicznej nie jest łatwym zadaniem. Polska zaliczana jest do krajów, w których zgłaszanie DNL jest na najniższym poziomie w Unii Europejskiej. Ponadto około 40% procedur terapeutycznych i diagnostycznych w polskim systemie opieki zdrowotnej nie ma udowodnionej skuteczności klinicznej zgodnie z zasadami EBM [23]. Nie wszystkie DNL lekarz jest w stanie przewidzieć, co stwarza duży problem w praktyce klinicznej. Dzieje się tak, ponieważ duża ich część jest niezależna od dawki leku i długości trwania leczenia, a także z uwagi na znaczne różnice osobnicze pomiędzy konkretnymi pacjentami. Istotnym aspektem poprawiającym bezpieczeństwo farmakoterapii jest opracowanie i wdrożenie skutecznego systemu monitorowania działań niepożądanych leków, umożliwiającego sprawowanie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W tym celu konieczne jest gromadzenie i analiza raportów opisujących reakcje niepożądane, które stwierdzono u przyjmujących leki pacjentów, szczególnie, gdy dotyczą stosowania:

- Nowych leków
- Nowych postaci leków
- Nowych dróg podania leków
- Nowych połączeń leków (połączeń kilku substancji czynnych)
- Leków specjalnie oznakowanych (znak czarnego odwróconego trójkąta)
- Ciężkich lub nietypowych DNL
- Interakcji pomiędzy lekami, pożywieniem bądź współistniejącymi chorobami
- Dobrze znanych i udokumentowanych reakcji w celach statystycznych

Na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty ze zm., (Dz.U. z 1997r. Nr 28 poz. 152) oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz.U. Nr 47 poz. 405) obowiązkiem lekarza, lekarza dentysty i farmaceuty jest zgłaszanie zaobserwowanych przypadków wystąpienia DNL. Według dyrektywy Unii Europejskiej do 21 lipca 2012r. pacjenci powinni mieć możliwość zgłaszania działań DNL. Błędem w funkcjonowaniu polskiego systemu był brak nowelizacji prawa farmaceutycznego (aż do 25 listopada 2013 roku), uniemożliwiający pacjentom zgłaszanie działań niepożądanych. Istotną luką w tym systemie było także pominięcie ratowników medycznych i pielęgniarek, mających również bezpośredni kontakt z pacjentami.

### **1.3. Monitorowanie niepożądanych działań leków w województwie pomorskim**

Według danych z 2010 roku, Gdańsk zajmował ostatnie miejsce wśród innych dużych miast (takich jak Kraków, Warszawa, Szczecin, Łódź, Katowice) [24], pod względem zgłaszania DNL. Konsekwencją takiego stanu rzeczy był brak informacji na temat najczęściej występujących DNL, ich stopnia ciężkości, pacjentów najbardziej narażonych na ich wystąpienie, informacji na temat błędów medycznych oraz leków, których, w danych sytuacjach należy unikać w województwie pomorskim.

### **1.4. Skuteczność i bezpieczeństwo leku przed jego dopuszczeniem do obrotu a konieczność monitorowania działań niepożądanych w ciągu całego cyklu życia produktu**

Zanim lek zostanie dopuszczony do obrotu na terytorium danego kraju, podlega rygorystycznym badaniom oceniającym jego skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Proces ten nie kończy się w momencie jego zarejestrowania przez producenta, a trwa w ciągu całego cyklu życia produktu. Nieustanne monitorowanie działań niepożądanych oraz analiza skuteczności, mają się przyczynić do lepszego poznania rzeczywistej wartości leku, a tym samym minimalizowania ryzyka występowania powikłań leczenia. Bezpieczeństwo i skuteczność są oceniane w pięciu fazach badań, z których każda dostarcza odmiennych informacji.

#### **• I Faza badań przedklinicznych**

Badania przedkliniczne trwają od 2 do 5 lat. Pierwszym etapem są badania laboratoryjne - in vitro. Gdy profil leku jest korzystny, przeprowadzane są testy na zwierzętach. Celem badań jest ustalenie bezpiecznej dawki oraz identyfikacja narządów, na które wysokie stężenia leku wpływają szczególnie negatywnie, jak również:

- ocena, czy lek jest prawidłowo wchłaniany,
- ustalenie dawkowania,
- analiza toksyczności,
- analiza potencjalnego działania kancerogennego,
- badanie mutagenności,
- badanie teratogenności,
- badanie mechanizmu działania leku.

Poważnym ograniczeniem tych badań jest fakt, iż nawet gdy lek wypada korzystnie, to wciąż nie ma gwarancji, że będzie bezpieczny u ludzi i badania zostaną zakończone pomyślnie.

- **Faza 0 - Mała grupa ochotników**

Badania fazy zero trwają zwykle kilka dni i zostały wprowadzone stosunkowo niedawno w USA. Są one prowadzone na grupie 10-15 osób, celem wczesnego określenia bezpieczeństwa i skuteczności badanego leku. Korzyścią przemawiającą za wyborem badań w fazie 0 jest mniejsze ryzyko poniesienia niepotrzebnych kosztów, gdy lek okaże się nie spełniać oczekiwań badaczy [25]. Ponadto za słuszością prowadzenia tego rodzaju badań przemawia:

- wczesna ocena efektywności leków,
- redukcja kosztów, jeśli lek nie spełni oczekiwań,
- otrzymanie wczesnych danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki leku.

Faza 0 ma wielu przeciwników, obawiających się przedwczesnego przerwania badań leków, które wypadły niekorzystnie w dawkach subterapeutycznych, podczas gdy w pełnych mogłyby okazać się efektywne [25].

- **Badania I fazy - zdrowi ochotnicy**

Badania zwykle trwają około jednego miesiąca i odbywają się (z wyjątkiem leków stosowanych w specyficznych chorobach np. w leczeniu chorób nowotworowych) na 20-80 zdrowych ochotnikach. Ich celem jest określenie wpływu leku na organizm ludzki oraz:

- ustalenie, czy podczas stosowania leku nie obserwuje się zwiększonego ryzyka wystąpienia zagrażających życiu powikłań,
- ustalenie odpowiedniego schematu dawkowania,
- uzyskanie informacji na temat biodostępności leku i niektórych DNL,
- analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki leku,
- określenie wpływu leku na niektóre parametry standardowo przeprowadzanych badań (np. morfologia, ciśnienie tętnicze, EKG) [26,27].

Na tym etapie możliwe jest wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

- **Badania kliniczne II i III fazy**

Badania są prowadzone na pacjentach z konkretną jednostką chorobową, a czas ich trwania wynosi kilka lat. Celem badań jest ustalenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa

leku u osób obciążonych daną jednostką chorobową oraz ocena ogólnego stosunku korzyści do ryzyka w populacji zróżnicowanej pod względem demograficznym, jak również:

- ustalenie najkorzystniejszej dawki w leczeniu danej jednostki chorobowej,
- gromadzenie informacji na temat występujących działań niepożądanych, często w porównaniu z placebo,
- uzyskanie informacji na temat możliwych interakcji lekowych,
- uzyskanie informacji na temat możliwych interakcji leku z chorobami współistniejącymi (w tym z chorobą leczoną).

Zwykle badania kliniczne pozwalają zidentyfikować większość poważnych DNL, natomiast nietypowe/rzadkie reakcje są trudne do wykrycia na tym etapie badań.

- **Faza IV - nadzór po wprowadzeniu do obrotu**

W przypadku fazy IV badania trwają tak długo, jak lek jest dostępny na rynku danego kraju. Profil bezpieczeństwa i efektywność leku są monitorowane po jego wprowadzeniu do obrotu. Jest to konieczne z uwagi na niedostateczną ilość uzyskanych informacji, z powodu stosunkowo małej próby osób badanych we wcześniejszych fazach badań. Celem badań jest spontaniczne zgłaszanie DNL oraz:

- gromadzenie danych epidemiologicznych,
- wykrywanie rzadkich, ciężkich lub niecharakterystycznych DNL,
- zidentyfikowanie populacji szczególnie narażonych na wystąpienie niepożądanych reakcji,
- zbieranie informacji na temat konsekwencji niewłaściwego stosowania leku,
- ustalenie dawki śmiertelnej dla ludzi, na podstawie danych z samobójstw i niecelowego przedawkowania [28].

Zdrowi ochotnicy dobrowolnie poddający się badaniom I fazy, zwykle nie doznają groźnych uszczerbków na zdrowiu, jednak istnieje takie prawdopodobieństwo. W Londynie w 2006 roku doszło do fatalnego w skutkach zdarzenia z udziałem leku o nazwie TGN1412, który zawierał humanizowane przeciwciała monoklonalne anty-CD28. Pomimo korzystnych wyników badań przedklinicznych, po podaniu parenteralnym leku sześciu zdrowym mężczyznom, wystąpiła nagła, nasilona odpowiedź immunologiczna. Jej rezultatem był rozwój niewydolności wielonarządowej. Aktywacja i proliferacja limfocytów T regulatorowych (Treg) miała przynieść korzystne efekty w leczeniu autoimmunologicznych chorób takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, czy stwardnienie rozsiane. Przyczyną wystąpienia działania niepożądanego było prawdopodobnie dodatkowe aktywowanie limfocytów T pomocniczych (Th) oraz

popudzenie ich do wytwarzania cytokin wywołujących uogólnioną reakcję zapalną. Opisane wydarzenie sugeruje, że szacowanie ryzyka oraz ustalenie zakresu dawek uważanych za bezpieczne na podstawie modelu zwierzęcego czasami może okazać się zawodne. W związku z powyższym, leki o potencjalnie ryzykownym mechanizmie działania powinny być badane z zastosowaniem szerszego marginesu bezpieczeństwa stosowanych dawek [29,30,31].

## **1.5. Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych leków**

Niektóre czynniki mogą szczególnie predysponować do wystąpienia określonych niepożądanych reakcji po lekach i mogą być charakterystyczne dla określonej populacji pacjentów. Zaliczyć do nich można: wiek pacjenta, płeć, czy obecność określonej choroby lub zmian patologicznych. W tym przypadku zmiana profilu działania leku wynika z zaburzeń procesów farmakokinetycznych lub jak dotąd gorzej poznanych – farmakodynamicznych, co przekłada się na wystąpienie odmiennej reakcji organizmu. Wieloletnie obserwacje pozwoliły prognozować, jakie grupy pacjentów są szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków.

### **1.5.1. Patofarmakokinetyka leków**

Patofarmakokinetyka jest działem farmakologii klinicznej badającym wpływ określonych stanów patologicznych organizmu na losy leków w ustroju. Określa w jaki sposób schorzenie lub dysfunkcja konkretnego układu lub narządu będzie wpływała na procesy farmakokinetyczne takie jak: wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie leków. Zakłócenie każdego z powyższych wspomnianych procesów może wpływać na biodostępność leków. Jest to widoczne już na etapie wchłaniania, przy niedostatecznym wydzielaniu kwasu solnego w żołądku lub niedoborze czynnika wewnętrznego Castley'a, rzutując na zmniejszoną absorpcję witaminy B12 [32]. Upośledzenie czynności motorycznej przewodu pokarmowego może także istotnie przekładać się na zmniejszenie biodostępności leków przyjmowanych doustnie. Tym samym zwężenie odźwiernika skutkujące zwolnionym opróżnianiem żołądka, wydłuża czas przebywania leku w układzie pokarmowym. W tym przypadku jego absorpcja może być upośledzona, co jest charakterystyczne dla: paracetamolu, lewodopy, chloropromazyny, ponieważ metabolizm pierwszego przejścia w ścianie jelit jest nasilony [33]. Odwrotny efekt można uzyskać stosując leki prokinetyczne

np. metoklopramid, który zwiększa absorpcję leków dobrze wchłanianych z jelita cienkiego (np. paracetamolu, lewodopy, alkoholu, tetracyklin) – co czasami stosowane jest celowo w praktyce klinicznej, w celu zwiększenia biodostępności niektórych z tych substancji. Należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku zastosowania leku prokinetycznego, w wyniku przyspieszonego opróżniania żołądka, leki o niskim pH np. digoksyna będą gorzej wchłaniane [34].

Biegunki oraz stany zapalne jelit i żołądka również powodują przyspieszenie pasażu jelitowego, a co za tym idzie, mogą stwarzać ryzyko zaburzeń wchłaniania wielu leków. Wówczas za sprawą zmniejszonej dostępności biologicznej, skuteczność terapeutyczna niektórych z nich np. doustnych środków antykoncepcyjnych, może być upośledzona. Z kolei, konsekwencją wstrząsu jest centralizacja krążenia, w przypadku której w istotnym stopniu może zostać zaburzona dystrybucja leków [34] np. katecholamin z obwodu do serca. W związku z powyższym nie zaleca się podskórnego, czy domięśniowego podania leków we wstrząsie [35].

Klinicznie istotne są również wszelkie zaburzenia, w przypadku których eliminacja leku może być zakłócona. Najlepszym tego przykładem są pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, u których istnieje konieczność stosowania doksorubicyny lub innych leków, których metabolizm odbywa się głównie w wątrobie, a wydalanie przebiega drogą żółciową. Przed rozpoczęciem stosowania wspomnianych leków, a także w trakcie leczenia zalecane jest przeprowadzenie oceny czynności tego narządu oraz zdolności wydzielniczej żółci. W takim przypadku dawka doksorubicyny powinna być dostosowana w zależności od wartości bilirubiny. Gdy jej stężenie w surowicy przekracza  $50\mu\text{mol/l}$ , zalecane jest przyjęcie zaledwie 25% dawki standardowej. Z kolei do wystąpienia hepatotoksyczności po paracetamolu może predysponować choroba alkoholowa. W przypadku aż 40% alkoholików hepatotoksyczne działanie paracetamolu stwierdzono już podczas stosowania terapeutycznych dawek nieprzekraczających 4g/dobę [36].

Drugim, kluczowym dla prawidłowego przebiegu eliminacji leku narządem są nerki. Niedostateczna redukcja dawki u pacjenta z niewydolnością nerek, powoduje zwiększoną toksyczność środka leczniczego lub jego metabolitów za sprawą wydłużenia czasu ich eliminacji. Z kolei przyjmowanie leków przeciwartmicznych I klasy (wg klasyfikacji Vaughana Williamsa), u pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory serca, może prowadzić do niebezpiecznych zaburzeń hemodynamicznych, będących konsekwencją addytywnego działania inotropowo ujemnego [37].



Zdarza się, że wystąpienie patologicznej lub raczej nieoczekiwanej reakcji organizmu w odpowiedzi na lek, ma pewną wartość diagnostyczną. Najlepszym tego przykładem jest możliwość wykonania prostego testu wykrywającego akatalazję. W peroksysomach komórek ssaków znajduje się enzym oksydacyjny katalaza, której najwyższą aktywność stwierdzono w wątrobie, nerkach, erytrocytach, błonach śluzowych i szpiku kostnym. Charakteryzuje się ona zdolnością do utleniania wielu substancji, uczestnicząc między innymi w przemianach nadtlenku wodoru, który jest produktem ubocznym utleniania kwasów tłuszczowych, do wody i tlenu cząsteczkowego. W niektórych populacjach, a szczególnie u Japończyków, może występować jej deficyt spowodowany dziedziczną autosomalnie dominującą mutacją genu. W przypadku niedoboru enzymu, charakterystyczne jest zbrunatnienie uszkodzonych tkanek w kontakcie z nadtlenkiem wodoru, zamiast pojawienia się przypominających pianę - pęcherzyków tlenu [38,39]. W tym konkretnym przypadku działanie uboczne środka leczniczego może być prostym testem pozwalającym wykryć tę rzadką patologię. Niemniej jednak niekiedy granica pomiędzy działaniem niepożądanym a działaniem ubocznym leku jest zbyt słabo zaznaczona. Szczególnie wtedy, gdy reakcję niepożądaną w jednym wskazaniu, wykorzystuje się, jako działanie terapeutyczne w innym. Tym sposobem pierwszej generacji lek przeciwhistaminowy - difenhydramina pojawiła się w popularnym preparacie kombinowanym dostępnym bez recepty (OTC) z paracetamolem - w celu łagodzenia objawów przeziębienia i uzyskania działania nasennego.

### **1.5.2. Różnice związane z wiekiem pacjenta**

Zwiększona częstość występowania reakcji niepożądanych jest charakterystyczna dla populacji pediatrycznej. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest gwałtowne i stałe zachodzenie zmian fizjologicznych związanych z dorastaniem. Przekłada się to na konieczność uwzględnienia różnic w odpowiedzi organizmu na leki na każdym etapie rozwoju dziecka. Różnice farmakokinetyczne w porównaniu do pacjentów dorosłych mogą być widoczne już na etapie wchłaniania leków. W przypadku wcześniaków wymagających iniekcji domięśniowych, ze względu na niską masę mięśniową i zmniejszoną perfuzję obwodową w miejscu wkłucia, ustalenie stopnia absorpcji z miejsca podania może być trudne do oszacowania [40]. Z kolei nagłe zwiększenie perfuzji może skutkować niespodziewanym zwiększeniem stężenia leku w krążeniu ogólnym, co jest szczególnie niebezpieczne



w przypadku leków o niskim indeksie terapeutycznym, (np. digoksyna). Miejscowe stosowanie leku, szczególnie w przypadku wcześniaków, również obarczone jest pewnym ryzykiem. Cienka warstwa rogowa naskórka oraz duży stopień uwodnienia skóry ułatwia absorpcję leku zaaplikowanego na jej powierzchnię, w związku z czym możliwość wystąpienia działania ogólnoustrojowego jest dużo wyższa niż w przypadku dzieci starszych lub osób dorosłych. Zaznaczyć należy, iż nie bez znaczenia jest miejsce aplikacji leku. Jak dowiedziono na przykładzie miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów, fałdy pachwinowe, doły pachowe, twarz, szyja, okolice narządów płciowych, charakteryzują się szczególnie wysoką chłonnością. W następstwie zwiększonej absorpcji, niekiedy dochodzić może do zespołu Cushinga, niedoczynności kory nadnerczy, czy opóźnienia tempa wzrostu dziecka [41]. Ponadto obserwowane są także różnice farmakokinetyczne przy doustnym przyjmowaniu leków. Od momentu urodzenia do pierwszych 3-5 godzin życia, pH żołądka zwykle oscyluje w przedziale między 6 a 8. Podwyższone w odniesieniu do osoby dorosłej pH, przyczynia się do zmniejszenia lub zwiększenia stopnia jonizacji leku, a tym samym zakłóca jego biodostępność [42,43]. Opóźnione opróżnianie żołądka prowadzi do zmniejszenia absorpcji leków wchłanianych w jelicie cienkim oraz zwiększenia wchłaniania leków ulegających absorpcji w żołądku [40,43,44]. Dla przykładu biodostępność paracetamolu, fenytoiny, fenobarbitalu będzie zmniejszona, natomiast ampicyliny, penicyliny G, nafcyliny, ulegnie zwiększeniu [40].

Wraz z wiekiem zmniejsza się zawartość wody w organizmie. U wcześniaków stanowi 85% masy ciała, u noworodków 70-75%, podczas gdy u osoby dorosłej 50-60%. Z uwagi na ten fakt, u najmłodszych pacjentów obserwowane jest zwiększenie objętości dystrybucji leków hydrofilnych [45]. Analogicznie ilość płynu zewnątrzkomórkowego zmniejsza się w miarę zachodzenia procesu dojrzewania. Ponadto wraz z upływem lat, widoczne jest zwiększenie całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej ( wcześniaki 1%, dzieci urodzone o czasie 15%). Leki lipofilne, które mają tendencję do kumulacji w tkance tłuszczowej, w populacji o jej niskiej zawartości nie będą się kumulowały, tym samym ich toksyczność będzie zwiększona [46,47][tabela 2].

**Tabela 2. Porównanie odrębności fizjologicznych pomiędzy osobami w różnym wieku**

Etapy rozwoju	Całkowita zawartość wody w masie ciała	Zawartość płynu zewnątrz-komórkowego	Całkowita zawartość tłuszczu w masie ciała
Osoba dorosła	50-60%	20%	Kobiety 22% Mężczyźni 19%
Noworodek	70-75%	40%	15%
Wcześnieśnik	85%	45-50%	1%

Zauważalne są także różnice w stopniu wiązania z białkami osocza. Do około 3 roku życia wyraźnie niższy jest ich poziom, za sprawą czego, zmniejsza się zdolność wiązania wielu leków [44]. Dla przykładu siła wiązania nafcyliny w przypadku osoby dorosłej wynosi 89%, natomiast u noworodka 69%, a digoksyny – kolejno 32% i 20% [42]. Ma to szczególnie istotne znaczenie w przypadku żółtaczki noworodków, ponieważ leki konkurujące z osoczną bilirubiną o miejsce wiązania z albuminami osocza mogą ją wypierać. Bariera krew-mózg u niedojrzałych fizjologicznie pacjentów ma zwiększoną przepuszczalność. Niezwiązana frakcja bilirubiny może w łatwy sposób tę barierę pokonywać, a w konsekwencji wywołać żółtaczkę jąder podkorowych z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego [48,49]. Interakcja taka zaobserwowana została między innymi podczas stosowania sulfonamidów w profilaktyce sepsy.

Istotne z klinicznego punktu widzenia różnice, predysponujące do występowania DNL w najmłodszej grupie pacjentów, zauważalne są także pod względem osłabionego metabolizmu leków, szczególnie u wcześniaków. Całkowita zawartość cytochromu P450 w wątrobie płodu stanowi zaledwie 30-60% wartości osoby dorosłej. Stwierdzono wysoką aktywność CYP3A7 i bardzo niską CYP3A4 u noworodków zaraz po urodzeniu, osiągającą poziom osoby dorosłej w ciągu pierwszych lat życia. Dowiedziono także, iż do 6 miesiąca życia jest istotnie niższa aktywność izoenzymu CYP1A2 [50,51].

Do trzeciego miesiąca życia aktywność izoenzymów UGT1A1 i UGT2B7 z rodziny glukuronylotransferaz – biorących udział w reakcjach metabolicznych II fazy w wątrobie jest zbliżona do poziomu osiąganego przez osoby dorosłe. Pomimo tego w przypadku UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 często dopiero osiąga wartość osoby dorosłej w 10 roku życia [50]. Niedostateczna zdolność do metabolizowania środków leczniczych u wcześniaków i noworodków może powodować obniżenie klirensu i wydłużenie okresu półtrwania wielu z nich. Sytuacja taka wymaga zredukowania dawki i zmiany częstości

podawania leków, ponieważ zauważalnie wzrasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i toksyczności.

W przypadku skrajnego wcześniactwa wskaźnik filtracji kłębuszkowej w nerkach może wynosić zaledwie 1/10 wskaźnika noworodka. Zdolność do eliminacji leków zwiększa się powoli do pierwszego miesiąca życia. Pomiędzy 2 a 12 rokiem życia klirens leków gwałtownie wzrasta. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż w wieku poniemowlęcym (tj 12-36 miesiąc życia) szybkość metabolizowania leków może przekraczać wartości obserwowane u osób dorosłych. Krótszy okres półtrwania może stwarzać konieczność ich częstszego podawania. Dla przykładu okres półtrwania fenobarbitalu w przypadku osoby dorosłej wynosi 64-140 godzin, podczas gdy w 30 miesiącu życia zaledwie 50 godzin.

Z uwagi na odbiegające od osób dorosłych różnice farmakokinetyczne, w populacji pediatrycznej konieczne jest zastosowanie odmiennego schematu dawkowania leków. Najbardziej wiarygodne źródło informacji na ten temat zamieszczone jest w ulotce dołączonej do leku lub w charakterystyce produktu leczniczego. Niestety w większości przypadków, lek zarejestrowany jest wyłącznie do stosowania przez dzieci starsze lub osoby dorosłe. Sytuacje takie wymuszają konieczność obliczenia dawki w oparciu o masę ciała, wiek lub powierzchnię ciała pacjenta, co wiąże się z mało precyzyjnym i zwykle zaniżonym dawkowaniem i nie jest zalecane, gdy producent leku jasno precyzuje dawkowanie. Należy podkreślić, iż w niektórych sytuacjach wspomniana redukcja dawki może być niewystarczająca. U noworodków i wcześniaków zdolność do metabolizowania leków może być zmniejszona, a tym samym eliminacja wydłużona. W sytuacji takiej może być konieczne zastosowanie znacznie niższych dawek niż ustalone w przeliczeniu na kilogram masy ciała [46].

Klinicznie istotna w populacji pediatrycznej i odbiegająca od populacji dorosłych odpowiedź na niektóre leki wymaga ustalenia profilu bezpieczeństwa leku na każdym etapie rozwoju dziecka. Właśnie z tego powodu zauważalne są ograniczenia w ilości leków przeznaczonych dla tej populacji pacjentów. W konsekwencji bardzo często istnieje potrzeba zastosowania leku, który zarejestrowany jest do leczenia osób dorosłych, a jego bezpieczeństwo stosowania u pacjentów pediatrycznych w badaniach klinicznych przed dopuszczeniem do obrotu nie zostało zbadane przez producenta leku. Jest to o tyle ryzykowne i niekorzystne, że ciężko jest przewidzieć konsekwencje zdrowotne takiej terapii. Obserwacja pacjentów pozwoliła stwierdzić, że niektóre działania niepożądane charakterystyczne są wyłącznie dla tej populacji np.: zespół szarego dziecka po chloramfenikolu [52], zespół

niewydolności oddechowej tzw. "Gaspig Syndrome" po alkoholu benzylowym [53]. Powyżej przedstawione fakty udowadniają jak istotne jest prowadzenie badań klinicznych na docelowej grupie pacjentów i monitorowanie DNL w czasie całego cyklu życia danego produktu leczniczego.

Populacja pacjentów w geriatrycznym wieku jest także szczególnie narażona na wystąpienie DNL. Osoby powyżej 60 roku życia, stanowią 16,5% polskiego społeczeństwa [54]. Charakterystyczne dla wspomnianej grupy jest występowanie zmian zanikowych związanych ze starzeniem organizmu, czego odzwierciedleniem jest tendencja do występowania chorób przewlekłych i obniżonej wydolności wielu narządów i układów. Wielolekowość jest zatem przeważnie nieunikniona, a pacjenci przyjmują średnio od 2 do 6 leków dostępnych na receptę i od 1-4 leków dostępnych bez recepty, z których część jest zbędna [55]. Bardzo istotnym elementem leczenia farmakologicznego jest świadomość zmian w procesach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków, które zachodzą w starzejącym się organizmie. Widoczną zmianą w układzie krążenia jest obniżenie maksymalnej pojemności minutowej serca, w efekcie czego dochodzi do zmniejszonego ukrwienia tkanek i niektórych narządów. Za sprawą tego mechanizmu, wchłanianie leków z miejsca podania może być upośledzone, a ich transport do miejsc wiązania z receptorem utrudniony [56]. Wspomniany problem dotyczy zarówno parenteralnego jak i doustnego podania leków. Ponadto obniżona perfuzja nerek, za sprawą upośledzonej filtracji kłębuszkowej może spowodować wydłużenie czasu eliminacji leków wydalanych z moczem.

Kolejnym układem podlegającym zmianom jest układ pokarmowy. Osłabiona perystaltyka i zmniejszona powierzchnia wchłaniania mogą również przyczyniać się do zmniejszenia biodostępności leków. Z kolei podwyższone pH treści soku żołądkowego wpływa na stopień jonizacji leków. Tym samym, absorpcja substancji leczniczych o charakterze słabych kwasów (np. kwas acetylosalicylowy, barbiturany) będzie utrudniona.

W wątrobie, która stanowi kluczowe miejsce dla metabolizmu leków, również zachodzą zmiany. Osłabienie efektu pierwszego przejścia, zwiększona dostępność biologiczną leków, przez co ich eliminacja ulega wydłużeniu, a ilość działań niepożądanych występuje częściej [55,56].

W przeciwieństwie do pacjentów pediatrycznych, wraz z wiekiem zmniejsza się całkowita zawartość wody w organizmie, a zwiększa zawartość tkanki tłuszczowej. W rezultacie objętość dystrybucji leków hydrofilnych będzie zmniejszona, natomiast zwiększy się w przypadku leków lipofilnych. Kumulacja leków w tkance tłuszczowej może

nasilić ich toksyczność. Ponadto obserwowane jest zmniejszenie albumin osocza z podwyższeniem syntezy kwaśnej alfa-1 glikoproteiny, przyczyniające się do utrudnionego wiązania substancji o niskim pH [55].

### 1.5.3. Politerapia i polipragmazja

Politerapię (z ang. *polytherapy*) rozumieć należy jako celowe leczenie skojarzone przynajmniej dwoma lekami, w trakcie którego w efekcie uzyskania działania addytywnego, możliwe jest osiągnięcie lepszej odpowiedzi terapeutycznej, pomimo zastosowania tradycyjnych lub niższych dawek niż standardowe [57]. W tym celu wykorzystuje się leki o tym samym mechanizmie działania, lecz różnych punktach uchwytu lub leki o różnym mechanizmie działania farmakologicznego. Nierzadko zdarza się, że określony lek wykazuje kilka mechanizmów działania, a jego zastosowanie w terapii skojarzonej może okazać się korzystne. Dla przykładu, tak złożonym mechanizmem charakteryzuje się topiramate. Lek blokuje kanały sodowe oraz wapniowe przy jednoczesnym hamowaniu anhidrazy węglanowej, a także blokowaniu receptorów AMPA, modulowaniu receptorów GABA-A i powodowaniu wzrostu przewodności GABA. W niedawno opublikowanym badaniu, dowiedziono, iż najbardziej efektywna terapia padaczki jest oparta o zastosowanie leku o pojedynczym mechanizmie działania z drugim lekiem, charakteryzującym się takim właśnie złożonym mechanizmem działania farmakologicznego [58]. Pomijając rozważania dotyczące skuteczności, konieczne jest przeprowadzenie badań oceniających bezpieczeństwo takich połączeń pod kątem interakcji farmakokinetycznych i toksyczności.

Niewątpliwie korzyścią wynikającą z leczenia skojarzonego jest większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii opornej na leczenie pojedynczym lekiem, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Doskonałym tego przykładem jest farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniach przeprowadzonych na łącznie 11 000 pacjentów wykazano, że zastosowanie dwóch leków hipotensyjnych z wybranych dwóch klas, powoduje o wiele większe obniżenie ciśnienia tętniczego niż zwiększenie dawki pojedynczego leku [59]. Zwykle jednak pojawia się dylemat, czy leczenie rozpoczynać od razu od terapii skojarzonej, czego uzasadnieniem może być obawa, że któryś z leków okaże się nieskuteczny, a jego zidentyfikowanie może nie być proste. Dodatkowo każda z zastosowanych substancji czynnych może wywoływać określone działania niepożądane,

które mogą się sumować. Ustalenie, który z zastosowanych leków jest odpowiedzialny za wystąpienie niepożądanych objawów w przypadku terapii wieloma lekami jest bardzo trudne.

Warto podkreślić, że do niekorzystnych interakcji lekowych może dochodzić w dowolnym momencie terapii i bez względu na czas jej trwania. Stwarza to konieczność zachowania ostrożności nawet wtedy, gdy dodatkowy lek przyjęty zostaje jednorazowo (np. jednorazowe przyjęcie NLPZ w przypadku wystąpienia nagłego bólu podczas terapii innym lekiem). Racjonalna politerapia powinna opierać się o przekonujące dowody przemawiające za słuszością jej wykorzystania w konkretnym przypadku u danego pacjenta. Wymaga znajomości farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz dokładnej analizy historii choroby pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem wszystkich przyjmowanych przez niego leków. Konieczna jest zatem wnikliwa analiza dotychczasowego leczenia podczas włączania każdego kolejnego leku. W przypadku stwierdzenia, że któryś z nich w sposób jawny jest mało skuteczny, powinien być zastąpiony innym lekiem.

W przeciwieństwie do korzystnej terapii skojarzonej, polipragmazja (z ang. polypharmacy) charakteryzuje się nieuzasadnionym i nieracjonalnym przyjmowaniem wielu leków jednocześnie. Naraża to pacjenta na szczególne ryzyko wystąpienia interakcji lekowych i działań niepożądanych [60,61]. Za brakiem uzasadnienia takiej terapii przemawia fakt istnienia ścisłej korelacji pomiędzy ilością jednocześnie stosowanych substancji leczniczych, a ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych. Dowiedziono, iż w przypadku łącznego stosowania 2 leków na dobę, prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnych interakcji wynosi 6%. Gdy przyjmowanych jest 5 leków na dobę, zagrożenie takie wynosi już 50%. Z kolei stosowanie 8 leków na dobę wiąże się ze 100% ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych [62]. Niektóre populacje mogą być szczególnie podatne na wystąpienie interakcji lekowych. Do populacji podwyższonego ryzyka należy zaliczyć pacjentów w wieku geriatrycznym, populację pediatryczną, kobiety w ciąży, innych pacjentów, u których w wyniku określonego schorzenia lub dysfunkcji narządu dochodzić może do zmian farmakokinetyki przyjmowanych leków.

#### **1.5.4. Substancje pomocnicze obecne w lekach a reakcje niepożądane**

Zwykle, gdy po podaniu leku występują niepożądane objawy, zakłada się, że to substancja czynna jest odpowiedzialna za ich pojawienie się. W skład postaci leku wchodzi także szereg substancji pomocniczych. Pełnią one wiele istotnych funkcji: zwiększają



trwałość produktu leczniczego, nadają mu odpowiednią formę, poprawiają rozpuszczalność lub przeciwnie – powodują opóźnione uwalnianie. Mogą także modyfikować absorpcję substancji czynnej, a także poprawiać wygląd i smak leku. Często dodatki te, stanowią większą część postaci leków występujących w formie tabletek czy kapsułek, umożliwiając uformowanie odpowiedniej masy, która pozwala na bezpieczne przyjęcie nawet bardzo małej dawki leku. Paradoksalnie zdarza się, że to właśnie te substancje wykazują pewien efekt biologiczny i są odpowiedzialne za wystąpienie niepożądanych reakcji, które często niesłusznie przypisywane są substancji czynnej. Już na podstawie raportów z początku 1980 roku, FDA w Biuletynie Zachorowalności i Śmiertelności wydanym w czerwcu 1982 roku, wyraziło stanowisko, iż odradza stosowania roztworów do wstrzyknięć zawierających alkohol benzylowy u noworodków [63]. Substancja ta jest wciąż często stosowanym konserwantem, który znaleźć można w preparatach leczniczych podawanych w formie iniekcji. Jego stosowanie u wcześniaków i noworodków, szczególnie o niskiej masie urodzeniowej, wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności na skutek rozwoju zespołu niewydolności oddechowej tzw. „*Gasping Syndrome*”. Zespół objawia się kwasicą metaboliczną, bradykardią, drgawkami, ciężkim oddechem, a w konsekwencji ostrą niewydolnością krążeniowo-oddechową i zgonem. Związek przyczynowo-skutkowy został potwierdzony obecnością metabolitów alkoholu benzylowego w moczu zmarłych noworodków [63, 64].

Metyloparaben z uwagi na przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze właściwości jest zaliczany do najczęściej obecnie stosowanych konserwantów wchodzących w skład leków. Znajduje się on w około 43% leków zarówno dostępnych za okazaniem recepty, jak i OTC [65]. Substancja ta, pomimo że jest uważana za bezpieczną, może powodować kontaktowe zapalenie skóry oraz reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza po aplikacji na uszkodzoną skórę. Prawdopodobne jest także ujawnienie się nadwrażliwości po jego doustnym przyjęciu [66]. Ponadto przewlekłe stosowanie tego związku może sprzyjać jego akumulacji w warstwie rogowej skóry, przyczyniając się do zmniejszenia zdolności proliferacji keratynocytów [67].

Drugim z kolei pod względem częstości występowania w produktach leczniczych konserwantem, który może znajdować się w aż ok. 36% leków jest propylparaben [65]. Substancja ta może wykazywać niekorzystny wpływ na wydzielanie testosteronu i funkcje rozrodcze mężczyzn [68].

Nielogiczne wydaje się dodawanie chlorku benzalkoniowego jako środka konserwującego do leków przeciwastmatycznych np. w dostępnym w Polsce preparacie

Atrovent zawierającym bromek ipratropium, a także w roztworach do nebulizacji zawierających salbutamol i beklometazon. Wdychanie tego związku może powodować nagłą, dawko-zależną i długo utrzymującą się bronchokonstrykcję [69], której oprócz kaszlu towarzyszyć może zaczerwienienie twarzy oraz świąd skóry. Prawdopodobnie reakcja nie jest mediowana przez IgE. Pomimo że występuje w niewielkiej dawce, a ryzyko ewentualnego pogorszenia kontroli astmy jest mniejsze dzięki temu, że pacjenci zwykle jednocześnie stosują beta-2-mimetyk, to istnieją przekonujące dowody, że leki przeciwastmatyczne niezawierające chlorku benzalkoniowego zapewniają skuteczniejszą kontrolę choroby [70,71]. Z uwagi na powyżej przedstawione argumenty, u pacjentów z ciężkim przebiegiem astmy i hospitalizowanych z powodu zaostrzenia jej objawów, jak również pacjentów, w przypadku których stwierdza się pogorszenie czynności wentylacyjnej płuc, bezpieczniej jest stosować leki niezawierające tego środka. Dzięki temu uniknie się dylematu, czy pogorszenie stanu pacjenta jest wywołane zaostrzeniem przebiegu choroby, czy też działaniem niepożądanym zastosowanej substancji pomocniczej.

W celu zmodyfikowania smaku leków wykorzystuje się najczęściej takie środki słodzące jak: sacharoza, sacharynian sodu oraz sorbitol, a często połączenia dwóch tych substancji jednocześnie. Dodatki te również mogą wywoływać objawy uboczne. Będący związkiem osmotycznie czynnym sorbitol, może powodować zaburzenia układu pokarmowego i biegunki [72]. Z kolei będący imidem kwasu o-sulfobenzoesowego sacharynian sodu może wywoływać niepożądane reakcje skórne i nie powinien być stosowany u osób uczulonych na sulfonamidy, ponieważ może powodować alergię krzyżowe [73]. Od wielu lat liczne kontrowersje budzi dodawanie do żywności i leków aspartamu. Składa się on z dwóch reszt aminokwasowych – kwasu asparaginowego oraz fenyloalaniny, dlatego też nie powinien być stosowany u pacjentów z fenyloketonurią w wywiadzie. U podłoża wspomnianej choroby leży mutacja genu odpowiedzialnego za aktywność enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej, który bierze udział w metabolizmie aminokwasu fenyloalaniny do tyrozyny [73]. Rezultatem mutacji jest kumulacja niezmetabolizowanej fenyloalaniny, mogąca się przyczynić do uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Wprawdzie hipotezy o występowaniu neurobehawioralnych następstw po stosowaniu dużych dawek aspartamu u osób zdrowych nie znalazły potwierdzenia w podwójnie zaślepionych z udziałem placebo badaniach kontrolnych [68], to potwierdziło się przypuszczenie, że niektórzy pacjenci są szczególnie podatni na wystąpienie bólu głowy lub reakcji nadwrażliwości po jego przyjęciu [74,75].



Innym i wartym omówienia zagadnieniem są reakcje niepożądane w odpowiedzi na barwniki obecne w lekach. W 2001 roku ukazał się opis przypadku [76] chorego na gripę 53-letniego mężczyzny z reakcją nadwrażliwości na aspirynę w wywiadzie, u którego wystąpiła reakcja alergiczna po przyjęciu erytromycyny. Pomimo że w przytoczonym przykładzie wystąpienie alergii krzyżowej w odpowiedzi na erytromycynę nie jest prawdopodobne, to jej przyczyną był wchodzący w skład kapsułki zawierającej erytromycynę barwnik - żółcień pomarańczowa (E110). Barwnik ten może powodować reakcje alergiczne oraz indukować astmę, szczególnie u pacjentów z alergią po aspirynie. Od tamtego czasu odnotowano wiele podobnych przypadków z udziałem E110. Nie był to jednak odosobniony przypadek wystąpienia niepożądanych reakcji w odpowiedzi na środki stosowane w celu zmodyfikowania walorów estetycznych leków. W 2007 Komitet Toksykologiczny Wielkiej Brytanii i Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności przeprowadził badania na grupie dzieci. Dowiedziono, iż w efekcie spożycia sześciu barwników, także w Polsce powszechnie dodawanych do żywności oraz leków (E102, E104, E110, E122, E124, E129), występować może pobudzenie i nadpobudliwość ruchowa, niepokój, zaburzenia koncentracji oraz nerwowość [77]. Po dokonaniu tego odkrycia wprowadzono obowiązek umieszczenia ostrzeżeń o możliwym szkodliwym wpływie na aktywność i skupienie uwagi u dzieci na etykietach produktów zawierających wcześniej wspomniane barwniki. Przykładowe reakcje niepożądane w odpowiedzi na przyjęcie substancji pomocniczych występujących w lekach zestawiono w tabeli 3.

Według wytycznych Europejskich, wszystkie substancje pomocnicze wchodzące w skład leków powinny zostać wymienione w ulotce dołączonej do leku. W przypadku aż 77% leków zawierających cukier, informacja na temat jego dokładnego stężenia była pomijana. Dodatkowo z czterech leków zawierających aspartam, dwa nie zawierały informacji ostrzegającej pacjentów chorych na fenylketonurię o jego obecności [65]. Pomijanie niektórych informacji dotyczących składu ilościowego i jakościowego substancji pomocniczych wchodzących w skład leków, może narazić pacjentów na wystąpienie poważnych niepożądanych reakcji polekowych.

**Tabela 3. Przykładowe reakcje niepożądane po spożyciu substancji pomocniczych występujących w lekach**

<b>Substancja pomocnicza</b>	<b>Zastosowanie</b>	<b>Reakcja niepożądana</b>
Metyloparaben	Konserwant	Reakcje nadwrażliwości, szczególnie po aplikacji na uszkodzoną skórę. Kontaktowe zapalenie skóry, przypadki nadwrażliwości po spożyciu doustnym. Przewlekłe stosowanie miejscowe może powodować akumulacje w warstwie rogowej i powodować starzenie się i zmniejszenie zdolności proliferacji keratynocytów.
Timerosal	Konserwant	Działanie neurotoksyczne, kumulacja w tkance tłuszczowej.
Chlorek benzalkoniowy	Konserwant	Bronchokonstrykcja, zaczerwienienie twarzy, świąd skóry.
Propylparaben	Konserwant	Niekorzystny wpływ na wydzielanie testosteronu i funkcje rozrodcze mężczyzn.
Laktoza	Substancja słodząca	Biegunka, wzdęcia, bóle brzucha u pacjentów z nietolerancją laktozy.
Aspartam	Substancja słodząca	Bóle głowy, niepożądane objawy u pacjentów z fenylketonurią [78].
Sacharynian sodu	Substancja słodząca	Skórne reakcje, ryzyko alergii krzyżowej u uczulonych na sulfonamidy.
Sorbitol	Substancja słodząca	Biegunka, ból brzucha.
Indygotyna E132	Barwnik	Świąd skóry, pokrzywka.
Tartrazyna E102 (żółcień spożywcza)	Barwnik	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, astma, nadpobudliwość, bóle głowy, nadpobudliwość, niepokój, zaburzenia koncentracji, nerwowość.
Żółcień chinolinowa E104, Żółcień pomarańczowa E110, Azorubina E122, Czerwień koszenilowa E124, Czerwień Allura E129	Barwniki	Pobudzenie, nadpobudliwość ruchowa, niepokój, zaburzenia koncentracji, nerwowość.

### 1.5.5. Stosowanie leków generycznych

Lekiem generycznym lub odtwórczym określany jest odpowiednik oryginalnego produktu leczniczego, którego ochrona patentowa skończyła się. Generyki powinny wykazywać biodostępność zbliżoną do produktu oryginalnego, jak również zawierać te same

substancje czynne, w tej samej ilości, przyjmowane tą samą drogą. Ich jakość, skuteczność oraz bezpieczeństwo nie powinny w żadnym zakresie odbiegać od leku oryginalnego (*Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/27/EC*).

Lekiem generycznym hybrydowym określa się lek, który pomimo podobieństwa do leku oryginalnego w zakresie tej samej substancji czynnej, różni się sposobem podania. Dobrym przykładem takiego środka jest fentanyl, którego oryginalny preparat dostępny jest w postaci tabletek podjęzykowych i pastylek doustnych, a hybrydowy lek generyczny występuje w formie aerozolu donosowego [79].

Generyk od swojego odpowiednika często różni się wizualnie opakowaniem lub wielkością czy kolorem postaci leku. Pomimo iż sam aspekt wizualny nie powinien przekładać się na efektywność terapii, o ile z jakiś powodów nie powoduje uprzedzeń pacjentów do jego stosowania, to inne, kluczowe z terapeutycznego punktu widzenia (omówione w rozdziale „działania niepożądane związane z postacią leku”) różnice mogą już przekładać się na ostateczny wynik terapii. W praktyce, pomimo podobieństwa w zakresie substancji czynnych, zastosowane substancje pomocnicze wchodzące w skład generycznego leku mogą różnić się od oryginału. Na uwagę zasługuje fakt, że od zastosowanych substancji pomocniczych zależy stopień i szybkość absorpcji leku.

Lek generyczny powinien odpowiadać oryginalnemu produktowi w zakresie postaci leku, drogi podania, siły działania, profilu bezpieczeństwa, jakości i przeznaczenia [80]. Władze USA i Europy przyjęły podobne stanowisko w kwestii kryteriów jakie taki lek powinien spełniać:

- Powinien zawierać identyczne substancje czynne, natomiast dopuszcza się możliwość stosowania innych substancji pomocniczych
- Powinien być identyczny pod względem siły działania, postaci farmaceutycznej oraz drogi podania
- Wskazania do stosowania nie powinny się różnić
- Powinien być biorównoważny
- Powinien spełniać identyczne wymogi co do czystości, jakości, wytrzymałości
- Powinien być wytwarzany według ścisłych standardów zgodnych z dobrą praktyką wytwarzania GMP

Jednym z istotniejszych aspektów porównujących lek generyczny z lekiem oryginalnym jest biorównoważność, która powinna być rozpatrywana na wiele sposobów.

Ocenie podlegają dwa istotne parametry farmakokinetyczne: AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu oraz C<sub>max</sub> - maksymalne stężenie leku w osoczu [81]. W przypadku oceny dostępności biologicznej leku po 24 lub 48 godzinach przy pomocy parametru AUC, należy mieć świadomość, że szybkość wchłaniania obu porównywanych leków może być różna w pierwszych 30 minutach od jego podania. W takiej sytuacji parametr ten może okazać się niedostatecznie czuły, by pokazać często istotne terapeutycznie różnice w szybkości wchłaniania na krótko po podaniu leku. Równoważność leku powinna być rozważana na dwóch płaszczyznach: równoważności chemicznej - która odnosi się do postaci leku zawierającej identyczną ilość substancji czynnej oraz równoważności terapeutycznej - która określa, czy lek będzie wykazywał identyczny efekt terapeutyczny, a nie tylko posiadał taką samą biodostępność jak lek oryginalny mierzoną parametrem AUC. Często, pomimo że dwa leki generyczne są równoważne odpowiednikowi oryginalnemu, mogą one być jednocześnie sobie nierównoważne, co w praktyce klinicznej może okazać się istotne. Ważnym aspektem oceniającym podobieństwo postaci leku jest szybkość uwalniania substancji czynnej.

Zastosowanie leku generycznego może budzić obawy, w przypadku, gdy trudno jest przewidzieć stopień lub szybkość wchłania substancji czynnej, a także gdy wymagane jest zastosowanie specjalnej postaci dawkowania. Porównując leki generyczne z lekiem oryginalnym, które są przeznaczone do stosowania doustnego, można stwierdzić, że największe różnice w biodostępności obserwowane są dla tabletek dojelitowych, tabletek o długotrwałym uwalnianiu, jak również preparatów złożonych [82].

Kwestie równoważności leków generycznych powinny być także poruszane w przypadku stosowania leków będących mieszaniną enancjomerów. Ilość odpowiedniego izomeru optycznie aktywnego w leku jest istotnym aspektem warunkującym jego skuteczność oraz bezpieczeństwo. Dla przykładu cząsteczka klopidogrelu zawiera asymetryczny węgiel, przez co składa się on z mieszaniny dwóch enancjomerów R i S, z których tylko drugi wykazuje efekt terapeutyczny. Badania porównujące oryginalny produkt klopidogrelu z osiemnastoma produktami odtwórczymi wykazały, że aż 60% leków odtwórczych zawierało więcej R-enancjomeru (nawet czterokrotnie) niż produkt oryginalny. Dodatkowo większość z porównywanych leków wykazywała gorszą rozpuszczalność, a tabletki traciły stabilność po 3 miesiącach ich przechowywania [83]. Z przytoczonych danych wynika, iż konieczne jest przeprowadzanie dokładnych testów biodostępności oraz częstych kontroli jakości leków pod kątem zawartości substancji aktywnej.

## **1.6. Przewidywanie działań niepożądanych leków i zapobieganie ich występowaniu**

Minimalizowanie ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji, stanowi fundament bezpiecznego stosowania leków. Logiczne jest, że powinno się unikać przyjmowania produktów leczniczych w sytuacjach, gdy ryzyko DNL jest zwiększone i przeważa na korzyściami, które mogą wynikać z leczenia. Przykładowo przeciwwskazane jest stosowanie amoksycyliny jeżeli w przeszłości u pacjenta wystąpiła reakcja anafilaktyczna po przyjęciu antybiotyków beta-laktamowych. W przypadku niektórych leków np. eplerenonu, przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie jego trwania należy oznaczać stężenie potasu w surowicy i odpowiednio modyfikować dawkę. Takie działanie ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipokaliemii [84]. Istotnym, choć często niewłaściwie interpretowanym narzędziem wykorzystywanym w ramach PhV jest klasyfikacja określająca „jak wiele ustalono” w kwestii bezpieczeństwa stosowania określonego leku. Substancje lecznicze można przyporządkować do jednej z czterech kategorii przedstawionych w tabeli 4.

Przynależność do określonej kategorii nie jest jednoznaczna ze stopniem bezpieczeństwa leku. Dana substancja czynna może być przypisana do pierwszej kategorii, niekoniecznie będąc bezpieczniejszą od leków zaliczanych do kolejnych. Wspomniana klasyfikacja ma jedynie dostarczać wiedzy na temat tego, jak dużo informacji pozwalających ocenić profil bezpieczeństwa leku jest dostępnych. W dużym stopniu ma na to wpływ czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu oraz powszechność jego stosowania przez pacjentów.

**Tabela 4. Podział z uwagi na ilość dostępnych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa leków**

<b>Kategoria</b>	<b>Interpretacja</b>
Dobrze ustalone	Leki, które są powszechnie stosowane od minimum 20 lat. W ich przypadku istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia dotychczas nieznanymi działań niepożądanych.
Ustalone	Leki, których profil bezpieczeństwa był badany i jest dobrze znany, natomiast nie spełniają kryteriów pozwalających je przyporządkować do kategorii pierwszej.
Wymagające ustalenia	Leki od 2 lat dopuszczone do obrotu lub zarejestrowane w celu leczenia określonej jednostki chorobowej. W ich przypadku istnieje konieczność systematycznego zbierania informacji na temat profilu bezpieczeństwa w codziennej praktyce klinicznej.
Ograniczone ustalenia	Leki, na temat których profilu bezpieczeństwa niewiele wiadomo, natomiast korzyści wynikające z ich stosowania mogą przewyższać na ewentualnym ryzykiem. Np. tzw. leki sieroce.

Skuteczność farmakoterapii z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji po lekach jest zależna od właściwego doboru leku. Jego wyłonienie spośród wielu przedstawicieli określonej grupy leków stwarza często problemy w praktyce klinicznej i wymaga znajomości różnic farmakokinetycznych pomiędzy konkretnymi przedstawicielami. Dla przykładu znajomość farmakokinetyki inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (tzw. statyn), pozwala uniknąć niektórych niepożądanych reakcji np. na poziomie metabolizmu, a nawet zwiększyć skuteczność terapii u niektórych pacjentów. W fizjologicznym pH (7-7.4) lekiem o najwyższej lipofilności jest simwastatyna oraz ceriwastatyna, a następnie atorwastatyna o rozpuszczalności porównywalnej z lowastatyną i fluwastatyną. Dla odmiany prawastatyna jest 70-300 razy bardziej hydrofilna od reszty statyn. Wiele czynników takich jak: wiek pacjenta, aktywność fizyczna oraz różnego rodzaju stany patologiczne, może mieć wpływ na reologię krwi. Pomimo że zarówno prawastatyna jak i simwastatyna powodują obniżenie wartości cholesterolu całkowitego u pacjentów z typem II hiperlipoproteinemii, to wyłącznie pierwsza z nich dodatkowo redukuje poziom osocznego fibrynogenu oraz lepkość krwi do wartości prawidłowych. Hydrofilność prawastatyny i niewielka zdolność do wiązania z białkami osocza w dużym stopniu odpowiada za ten korzystny efekt [85]. Ponadto dodatkowa korzyść

wynikająca ze stosowania hydrofilnej statyny może być związana z odmiennym szlakiem metabolicznym. Podczas, gdy lipofilne statyny metabolizowane są przy udziale izoenzymu CYP3A4, metabolizm hydrofilnej prawastatyny nie zachodzi w istotnym klinicznie stopniu przy udziale cytochromu P450 [86]. Możliwe jest zatem jej jednoczesne stosowanie z substratami lub inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, ketokonazol, sok grejpfrutowy) bez ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznej, jak to ma miejsce w przypadku innych statyn [80].

### **1.7. Ustalanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym lekiem a niepożądanymi objawami**

Wczesne rozpoznanie niepożądanych objawów po lekach odgrywa istotną rolę w praktyce klinicznej. Przeważnie pozwala na ograniczenie poważnych następstw zdrowotnych, kosztów leczenia oraz konieczności hospitalizacji lub jej wydłużenia. Szacuje się, że osoby leczone z powodu wystąpienia niepożądanych reakcji wymagają hospitalizacji średnio do około 3 dni dłuższej od pozostałych pacjentów [87]. Czasami działania niepożądane mogą być na tyle złożone, że ciężko je odróżnić od jednostek chorobowych, którymi obciążony jest pacjent. W ponad 50% przypadków rzeczywista przyczyna hospitalizacji nie zostaje wcześniej wykryta przez lekarzy [88], narażając tym samym pacjentów na niewłaściwe leczenie oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. Ustalenie, czy objawy niepożądane rzeczywiście były wywołane lekiem wymaga zbadania, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zastosowanym środkiem leczniczym, a wystąpieniem niepożądanych objawów. Niestety stwierdzenie tego faktu nie zawsze jest proste i często wymaga długotrwałych obserwacji. Z tego powodu, aby zgłosić niepożądane objawy, które wystąpiły po zastosowaniu leku, nie jest konieczne posiadanie pewności, czy dana reakcja rzeczywiście została wywołana stosowanym lekiem. Używa się wówczas określenia: „lek podejrzany o wywołanie działania niepożądanego”. Jest to szczególnie przydatne w niektórych sytuacjach, gdyż czasami wystąpienie DNL jest niezależne od mechanizmu działania leku, np. reakcje o podłożu immunologicznym, genetycznym. Przy ustaleniu istnienia związku przyczynowo-skutkowego, jedną z ważniejszych kwestii jest rozważenie innych możliwych przyczyn mogących powodować określoną reakcję oraz ocena czasu jaki upłynął od momentu przyjęcia leku do wystąpienia niepożądanych objawów. Zależne od czasu trwania leczenia DNL mogą pojawiać się:



- Natychmiast po podaniu leku (np. przy zbyt szybkim podaniu dużej dawki wankomycyny może występować charakterystyczny „zespół czerwonego człowieka”)
- Po pierwszej dawce (np. grypopodobne objawy po interferonie beta-1a)
- W danym okresie od rozpoczęcia leczenia (np. hipotonia ortostatyczna i senność w początkowym okresie leczenia chlorprotiksenem lub obrzęk naczynioruchowy w ciągu pierwszych trzech tygodni od rozpoczęcia terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny)
- W nieokreślonym czasie leczenia (np. obniżenie frakcji cholesterolu HDL oraz hiperprolaktynemia u kobiet po kwetiapienie)
- Po odstawieniu leku (zespół odstawienia po benzodiazepinach, zwiększone ryzyko krwawień przez ok. 8 dni od czasu przyjęcia ostatniej tabletki kwasu acetylosalicylowego)

Ustalenie, czy niepożądane objawy były rzeczywiście wywołane lekiem jest niezbędne do podejmowania właściwych decyzji klinicznych. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia danej reakcji w przyszłości. W tym celu każda nietypowa reakcja niepożądana powinna być w sposób obiektywny oceniana według Skali Prawdopodobieństwa (z ang. „*Probability Scale*”). Opracowano wiele metod w formie krótkich kwestionariuszy, czy nawet algorytmów, mających na celu ustalenie związku przyczynowo skutkowego pomiędzy reakcją niepożądaną a lekiem. Ich głównym założeniem było opracowanie metody pozwalającej na ujednoczoną i rzetelną ocenę tego związku. Do najbardziej powszechnych i najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej metod zaliczyć należy system oceny związku przyczynowego zaproponowany przez UMC, a szczególnie Skalę Prawdopodobieństwa opracowaną przez Naranjo (ang. „*Naranjo Probability Scale*”). Skala ta cieszy się największą popularnością wśród klinicystów, ze względu na swoją przejrzystość i przystępną formę [89]. Na podstawie wyniku otrzymanego przy wykorzystaniu skali Naranjo można uznać za: ewidentne, raczej pewne, dopuszczalne lub mało prawdopodobne/wątpliwe, że objawy niepożądane wystąpiły w odpowiedzi na terapię określonym lekiem [89][tabela 5].



**Tabela 5. Ocena związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy reakcją niepożądaną a stosowanym przez pacjenta lekiem – skala Naranjo**

Ocena związku przyczynowo-skutkowego	Tak	Nie	Nie wiem
1. Czy istnieją przekonujące doniesienia, że wywołanie określonej reakcji niepożądanego jest charakterystyczne dla zastosowanego leku?	+1	0	0
2. Czy reakcja wystąpiła dopiero po przyjęciu leku?	+2	-1	0
3. Czy zaobserwowano zmniejszenie lub ustąpienie objawów po podaniu specyficznego antagonisty?	+1	0	0
4. Czy reakcja pojawiła się/nasiliła kiedy ponownie podano lek?	+2	-1	0
5. Czy istnieje przypuszczenie, że reakcja mogła być wywołana innym czynnikiem?	-1	+2	0
6. Czy reakcja pojawiła/nasiliła się, gdy podano placebo?	-1	+1	0
7. Czy wykryto toksyczne stężenia leku we krwi lub innych płynach ustroju?	1	0	0
8. Czy obserwowano zmniejszenie nasilenia reakcji po redukcji dawki leku lub jej nasilenie po zwiększeniu dawki?	+1	0	0
9. Czy wcześniej zdarzały się u pacjenta podobne reakcje na podejrzany lek lub podobne leki?	+1	0	0
10. Czy reakcja niepożądana została potwierdzona badaniami lub obiektywnymi dowodami?	+1	0	0
<b>Interpretacja wyniku:</b>			
<b>9=ewidentne, 5-8=raczej pewne, 1-4=dopuszczalne, 0=wątpliwe</b>			

### **1.8. Stosowanie leków poza wskazaniami: „Off label use” a bezpieczeństwo farmakoterapii**

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) ściśle określa wskazania i zakres stosowania danego produktu leczniczego. Gdy lek jest stosowany niezgodnie ze sposobem zatwierdzonym przez organ upoważniony do rejestracji leków, używa się stwierdzenia „stosowanie leków poza wskazaniami” lub „off label use”.

Odnosi się zatem do sytuacji, w której:

- Lek stosowany jest we wskazaniu innym niż zawarte w ChPL
- Lek stosowany jest zgodnie ze wskazaniem, lecz w innej grupie pacjentów
- Droga podania leku lub sposób podania jest niezgodny z zatwierdzonym w ChPL

Praktyka ordynowania leków „off label” powszechna jest na świecie, w tym także w Polsce. Jest to związane z ograniczeniem prowadzenia badań przedrejestracyjnych nad bezpieczeństwem stosowania leków w szczególnych populacjach pacjentów np. dzieci, kobiet w ciąży, pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby czy nerek. Wspomniane zjawisko dotyczyło aż 21% wszystkich leków stosowanych w USA [90], a w oparciu o informację z końca lat 90-tych, w Polsce wynosiło w zależności od dziedziny: interna -10%, onkologia – 40% i pediatria – 90% [91]. Polskie ustawodawstwo nie precyzuje jasno, w jakich sytuacjach dopuszcza się stosowanie leku „off label”. Odwołując się do art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2008 r. Nr 136, poz. 857 ze zm., dalej: u.z.l.), lekarz ma obowiązek wykonywania zawodu „zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej”. Nie istnieją podstawy prawne, na podstawie których, zastosowanie leku z korzyścią dla zdrowia lub życia pacjenta wg aktualnej wiedzy medycznej (np. wytyczne czy zalecenia towarzystw naukowych, opracowania tematyczne, badania kliniczne) lecz niezgodne z ChPl, miałyby być traktowane jako błąd w sztuce medycznej i podlegało karze. Błąd medyczny interpretować należy jako naruszenie art. 4 u.z.l., a zatem stosowanie leku niezgodne zarówno z aktualną wiedzą medyczną jak i z ChPl.

Istnieje wiele sytuacji, w których stosowanie „off label” leku, może ratować życie lub jest bardzo korzystne dla pacjenta. Czasami jednak lek jest stosowany, choć nie istnieją wiarygodne przesłanki co do jego korzystniejszego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z innymi, zatwierdzonymi w danej jednostce lekami. Znane są np. liczne przypadki, w których jedynym kryterium wyboru jednego leku („off label”) nad drugim jest cena, a nie poparta naukowymi badaniami skuteczność. Stosowany w okulistyce, hamujący angiogenezę ranibizumab - fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (antyVEGF-A), jest zarejestrowany min. w leczeniu związanej z wiekiem neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej (AMD). Lek wstrzykiwany jest do ciała szklistego. Wysoki koszt terapii spowodował stosowanie „off label” tańszego bewacizumabu - rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko VEGF-A. Lek jest przeznaczony do podania dożylnego i zarejestrowany do leczenia niektórych rodzajów raka (min. okrężnicy, jajnika). Wyniki badań oceniających skuteczność tego środka w leczeniu AMD są ze sobą sprzeczne [92][93]. Postać leku nie jest przystosowana do śródgałkowego podania, co stwarza ryzyko jego zanieczyszczenia, w efekcie może dojść do ciężkiego zapalenia gałki ocznej. Ponadto po podaniu leku obserwowane były objawy niepożądane

ogólnoustrojowe tj.: zakrzepica tętnicza, krwotok oraz przypadki zgonów o podłożu naczyniowym.

Stosowanie „off label” leków jest zjawiskiem powszechnym w populacji pediatrycznej z uwagi na ograniczoną dostępność preparatów zarejestrowanych i przeznaczonych dla tej grupy pacjentów. Z punktu widzenia producenta leku jest to związane z dynamiką zmian fizjologicznych zachodzących w organizmie dziecięcym, przez co prowadzenie badań przedrejestracyjnych musiałoby obejmować różne grupy wiekowe.

Potencjalną korzyścią wynikającą z „off label use” jest możliwość tańszego i alternatywnego leczenia, często w sytuacjach, gdy inne metody zawodzą lub gdy stwierdza się ich brak. Ponadto z punktu widzenia producenta leku, zaletą jest niższy koszt i oszczędność czasu związana z brakiem konieczności przeprowadzania procedur rejestracyjnych. Największa odpowiedzialność spoczywa jednak na lekarzu ordynującym lek. Nawet pomimo doniesień naukowych przemawiających za skutecznością i bezpieczeństwem leku, istnieje zagrożenie niedoszacowania potencjalnego ryzyka. Odnosząc się zatem do powyższych faktów, pomimo różnych korzyści mogących płynąć ze stosowania leków „off label”, rozważenie potencjalnego ryzyka powinno być zawsze priorytetem przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu niezatwierdzonej terapii.

## 2. CEL PRACY

Głównym celem badań było przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa farmakoterapii oraz opracowanie metody umożliwiającej sprawowanie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w województwie pomorskim. Celami szczegółowymi były:

1. Analiza czynników przyczyniających się do niskiego raportowania niepożądanych reakcji po lekach w województwie pomorskim przed rozpoczęciem badań (przed utworzeniem Pracowni Monitorowania Działań Niepożądanych Leków i Poprawy Bezpieczeństwa Farmakoterapii).
2. Opracowanie i wdrożenie skutecznego systemu umożliwiającego zgłaszanie działań niepożądanych leków w województwie pomorskim.
3. Gromadzenie, analiza i ocena działań niepożądanych leków w województwie pomorskim z wykorzystaniem opracowanego modelu systemu monitorowania działań niepożądanych.
4. Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego w latach 2011-2013.

### **3. Materiał i Metodyka**

#### **3.1. Analiza czynników przyczyniających się do niskiego raportowania niepożądanych działań leków w województwie pomorskim przed rozpoczęciem badań**

W celu ustalenia przyczyn rzadkiego raportowania działań niepożądanych leków w województwie pomorskim, skonstruowano krótką autorską ankietę [załącznik 1] kierowaną do lekarzy, farmaceutów, osób wykonujących inne zawody medyczne oraz pacjentów województwa pomorskiego. Narzędzie dostępne było w formie drukowanej oraz elektronicznej dostępnej na stronie internetowej Pracowni Monitorowania Działań Niepożądanych Leków i Poprawy Bezpieczeństwa Farmakoterapii. W przypadku kwestionariusza elektronicznego umożliwiono wielokrotne wypełnienie formularza z jednego komputera. Ankieta składała się z czterech pytań jednokrotnego wyboru. Badani mieli określić swoją przynależność do określonej populacji: lekarzy, farmaceutów, osób wykonujących inny zawód medyczny, pacjentów oraz wskazać jak często obserwują występowanie niepożądanych reakcji po lekach. W następnej kolejności zostali proszeni o udzielenie odpowiedzi, czy w przeszłości zdarzyło się im zgłosić niepożądane działanie leku oraz jakie czynniki mogą zniechęcać do zgłaszania takich reakcji. W celu dokonania analizy statystycznej zależności, użyto testu nieparametrycznego  $\chi^2$ .

#### **3.2. Opracowanie i wdrożenie skutecznego systemu zwiększającego zgłaszanie działań niepożądanych leków w województwie pomorskim**

W ramach prowadzonych badań, 11 lutego 2013 roku utworzono Pracownię Monitorowania Działań Niepożądanych Leków i Poprawy Bezpieczeństwa Farmakoterapii przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Zadaniem jednostki jest zbieranie, analiza i ocena raportów spontanicznych, opisujących wystąpienie niepożądanych reakcji po lekach na terenie województwa pomorskiego. Ponadto Pracownia podejmuje się działań informacyjno-edukacyjnych zmierzających do poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii. Jednostka nawiązała współpracę z Pomorskim Oddziałem Wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Okręgową Izbą Lekarską w Gdańsku. Za pośrednictwem mediów (min.: Radio Gdańsk, Dziennik Bałtycki, [trójmiasto.gazeta.pl](http://trójmiasto.gazeta.pl)), Oddziału Gdańskiego NFZ, Pomorskiego Magazynu Lekarskiego oraz specjalnie do tego

celu utworzonej strony internetowej Pracowni, społeczność lokalna, a szczególnie środowisko medyczne, zostały poinformowane o utworzeniu jednostki, jej zadaniach oraz zagrożeniach jakie mogą wynikać z nieracjonalnego stosowania leków. Działania informacyjno-edukacyjne miały na celu zwiększenie spontanicznego zgłaszania DNL. Nawiązanie współpracy z Wydziałem Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Leków w Warszawie przyczyniło się do wzbogacania ogólnopolskiej i światowej bazy danych UMC, raportami otrzymanymi przez Pracownię. Jako pierwsza w Polsce, jednostka ta umożliwiła zgłaszanie niepożądanych działań leków pacjentom oraz osobom wykonującym inne zawody medyczne. Do badania włączono wyłączone raporty przekazane przez pacjentów, które udało się potwierdzić medycznie. Każdy raport, w przypadku którego była możliwość potwierdzenia jego autentyczności przez fachowego pracownika służby zdrowia uznano za zgłoszenie potwierdzone medycznie. Umożliwiono zgłaszanie niepożądanych reakcji za pośrednictwem: poczty e-mail, formularza elektronicznego dostępnego na stronie Pracowni, faksu, telefonu oraz tradycyjnej poczty. Zgłaszający mieli także możliwość przekazania raportu bezpośrednio osobie odpowiedzialnej za zbieranie raportów. W celu ułatwienia pisemnego zgłaszania działań niepożądanych, umożliwiono korzystanie z formularza opracowanego przez Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL [załącznik 2]. Elektroniczne przekazywanie raportu przebiegało za pośrednictwem autorskiego i niewymagającego logowania formularza elektronicznego zamieszczonego na stronie internetowej Pracowni pod adresem internetowym: [www.dnl.gumed.edu.pl](http://www.dnl.gumed.edu.pl) [załącznik 3].

Analiza spontanicznych raportów opisujących reakcje niepożądane po lekach pozwalała na publikowanie komunikatów bezpieczeństwa oraz ukazującego się co kwartał autorskiego Biuletynu Pracowni „Bezpieczna Farmakoterapia”. W celu dotarcia do większej liczby odbiorców – lekarzy, streszczenie z raportu publikowano w Pomorskim Magazynie Lekarskim.

### **3.3. Gromadzenie, analiza i ocena działań niepożądanych leków w województwie pomorskim z wykorzystaniem opracowanego modelu systemu monitorowania działań niepożądanych.**

W niniejszej pracy poddano analizie roczne zestawienie (od 11.02.2013r. do 01.02.2014r.) spontanicznego zgłaszania niepożądanych objawów po lekach.

Do opracowania włączono jedynie raporty kompletne tj. zawierające przynajmniej minimalną ilość informacji, aby zgłoszenie można było uznać za ważne.

Raporty włączone do analizy badano pod kątem:

- Wyboru najczęstszej formy przekazywania raportów
- Częstości zgłaszania niepożądanych reakcji w określonych grupach osób wykonujących zawody medyczne i pacjentów
- Częstości zgłaszania niepożądanych reakcji w określonych grupach wiekowych z podziałem na płeć pacjenta
- Stopnia ciężkości reakcji niepożądaney i późnych następstw
- Grup leków z wyodrębnieniem konkretnych preparatów, które powodowały objawy niepożądane
- Częstości występowania określonych objawów niepożądanych
- Typów reakcji niepożądanych
- Błędów medycznych
- Interakcji lekowych

Za ciężkie działanie niepożądane uznano reakcje, których wystąpienie wiązało się z koniecznością hospitalizacji, inwalidztwem, trwałym uszczerbkiem na zdrowiu, zagrożeniem życia, zgonem, a także takie powikłania farmakoterapii, które z innych powodów zostały przez osoby raportujące uznane jako ciężkie.

W celu oceny istnienia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zgłoszoną, nietypową reakcją niepożądaną a stosowanym lekiem, przeprowadzono analizę korzystając ze skali prawdopodobieństwa *Narajo*.

### **3.4. Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego w latach 2012-2013**

Badanie zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby zrealizowanych recept na leki refundowane uzyskane z Pomorskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizę wykonano przy wykorzystaniu narzędzia jakim jest platforma analityczna „Oracle Business Intelligence Enterprise Edition”, umożliwiająca badanie dużej ilości zmiennych uporządkowanych w przygotowanych w tym celu hurtowniach danych. Dane były

pozyskiwane z aptek województwa pomorskiego na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie informacji gromadzonych przez apteki oraz informacji przekazywanych Narodowemu Funduszowi Zdrowia (Dz. U. Nr 294, poz. 1742 ze zm.). Dane cechował wysoki stopień prawdopodobieństwa z uwagi na fakt, że stanowiły one podstawę do wypłaty refundacji aptece.

Do przeprowadzenia analizy konieczne było zidentyfikowanie międzynarodowych nazw leków, z jednoczesnym pominięciem leków recepturowych oraz leków niezawierających kodów EAN. Przeprowadzono szczegółową analizę zużycia leków w oparciu o dane pochodzące z lat 2012-2013. Zbadano populację najbardziej narażoną na występowanie zjawiska polipragmazji oraz istnienie korelacji pomiędzy liczbą stosowanych leków a liczbą lekarzy ordynujących leki. Ustalono jaka część populacji narażona jest na wystąpienie ryzykownych interakcji lekowych.

Wejście w życie w dniu 1 stycznia 2012 r. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, wiązało się najmniejszą ilością pacjentów korzystających z refundacji w ostatnich latach. Z uwagi na ten fakt, przeprowadzono analizę zużycia leków dwukrotnie. Wybrano w tym celu okres charakteryzujący się najmniejszą ilością realizowanych recept 01-15.01.2012 oraz okres charakteryzujący się najwyższym zużyciem leków – 16-30 kwiecień 2012 r. W celu przeprowadzenia kolejnej analizy zużycia leków, wyłoniono populację realizującą recepty na pięć lub więcej leków w roku 2013, z uwzględnieniem wszystkich 24 okresów refundacyjnych.



## 4. WYNIKI

### 4.1. Analiza czynników przyczyniających się do niskiego raportowania niepożądanych reakcji po lekach w województwie pomorskim przed rozpoczęciem badań

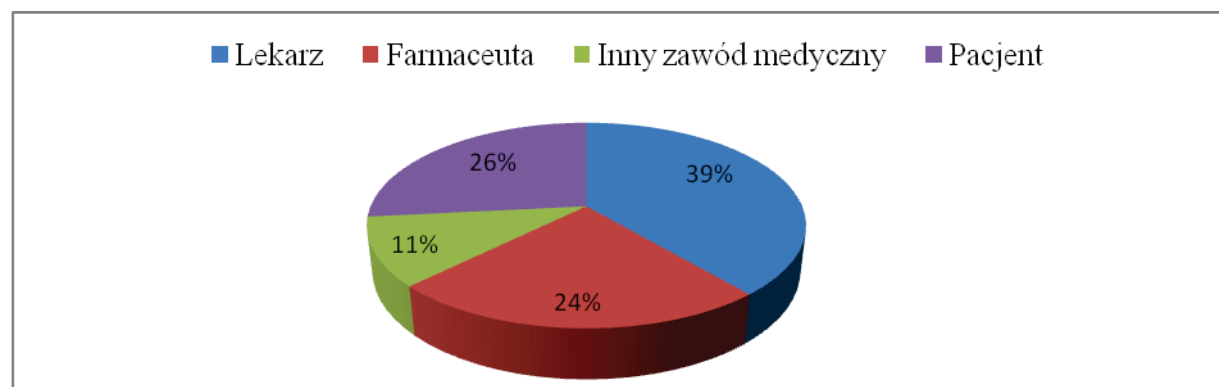
Analiza czynników wpływających na raportowanie działań niepożądanych leków w województwie pomorskim została przeprowadzona za pomocą krótkiej autorskiej ankiety kierowanej do lekarzy, farmaceutów, osób wykonujących inne zawody medyczne oraz pacjentów. Respondenci udzielali odpowiedzi na cztery krótkie pytania jednokrotnego wyboru [załącznik 3]. Kwestionariusz został wypełniony przez 214 respondentów, z czego najwięcej – 39% stanowili lekarze, następnie 26% pacjenci oraz 24% farmaceuci. Pozostałe 11% stanowiły osoby wykonujące inne zawody medyczne [tabela 6, rycina 1].

Zdecydowana większość ankietowanych, gdyż aż 46% przyznało, że często obserwuje DNL, natomiast 25% uznało, że bardzo często ma z nimi do czynienia. Kolejnych 24% respondentów stwierdziło, że rzadko spotyka się z występowaniem niepożądanych reakcji, natomiast zaledwie 5% badanych udzieliło odpowiedzi, że nigdy się z nimi nie spotkało [tabela 7].

Tabela 6. Informacja o respondencie

Respondent	n	%
Lekarz	83	39
Farmaceuta	51	24
Inny medyczny	23	11
Pacjent	57	26
<b>Łącznie</b>	<b>214</b>	<b>100</b>

Rycina 1. Informacje o respondencie



**Tabela 7. Częstość obserwowania niepożądanych reakcji po lekach**

<b>Jak często obserwowane są niepożądane reakcje po lekach</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Bardzo często	53	25
Często	98	46
Rzadko	52	24
Nigdy	11	5
<b>Łącznie</b>	<b>214</b>	<b>100</b>

W oparciu o analizę statystyczną należy uznać, iż częstość obserwowania DNL jest zależna od przynależności do określonej populacji. Najczęściej niepożądane reakcje obserwują lekarze, co potwierdziło aż 53% badanych. Rzadko uboczne działania leków są obserwowane przez pacjentów, co potwierdziło 51% ankietowanych. Spośród osób, które deklarowały, że nigdy nie spotkały się z wystąpieniem niepożądanej reakcji po leku największą grupę - 17% - stanowiły osoby wykonujące inne zawody medyczne [tabela 7,8].

Najwięcej, gdyż 40% pacjentów udzieliło odpowiedzi, że zgłosiło reakcje niepożądaną po leku. W następnej kolejności do zgłoszenia epizodu wystąpienia niepożądanego działania leku przyznało się 22% osób wykonujących inny zawód medyczny. Zaledwie 11% lekarzy i 6% farmaceutów odpowiedziało, że kiedykolwiek w przeszłości zgłosiło przypadek wystąpienia niepożądanego działania leku [tabela 9].

Zebrane dane pozwoliły wnioskować, iż czynniki zniechęcające do zgłaszania niepożądanych reakcji są zależne od przynależności do określonej populacji. Najczęstszą przyczyną niezgłaszania DNL zdaniem respondentów jest brak czasu. Odpowiedzi takiej udzieliły aż 92 osoby ze wszystkich grup, w tym aż 71% farmaceutów i 51% lekarzy. Kolejnym czynnikiem jest brak pewności jakie informacje są istotne podczas raportowania niepożądanych działań (odpowiedź takiej udzieliło aż 70% badanych). Warto wspomnieć, że w tej kwestii najczęściej wątpliwości mają osoby wykonujące inny zawód medyczny- 65% lub pacjenci – 37% [tabela 10].

**Tabela 8. Zależność pomiędzy częstotliwością obserwowania niepożądanych reakcji po lekach, a przynależnością do określonej grupy społecznej.**

Zawód	Częstość obserwowania niepożądanych reakcji po lekach									
	Bardzo często		Często		Rzadko		Nigdy		Łącznie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lekarz	44	53	35	42	4	5	0	0	83	39
Farmaceuta	2	4	35	69	12	23	2	4	51	24
Inny zawód medyczny	2	9	10	44	7	30	4	17	23	11
Pacjent	5	9	18	31	29	51	5	9	57	26
<b>Łącznie</b>									<b>214</b>	<b>100</b>

Poziom istotności:  $\alpha = 0,05$

Wartość statystyki:  $\chi^2=94,95$

Liczba stopni swobody:  $k=9$

Wartość graniczna:  $\chi^2\alpha=16,91$

$$\chi^2 > \chi^2\alpha$$

#### Wniosek

Należy odrzucić hipotezę o niezależności częstotliwości obserwowania niepożądanych reakcji po lekach od wykonywanego zawodu.

Należy uznać, iż częstość obserwowania działań niepożądanych po lekach jest zależna od wykonywanego zawodu.

**Tabela 9. Zależność pomiędzy przynależnością do określonej grupy społecznej a zgłoszeniem niepożądanego reakcji po leku**

Zawód	Epizody zgłaszania niepożądanych reakcji w przeszłości					
	Tak		Nie		Łącznie	
	n	%	n	%	n	%
Lekarz	9	11	74	89	83	39
Farmaceuta	3	6	48	94	51	24
Inny zawód medyczny	5	22	18	78	23	11
Pacjent	23	40	34	60	57	26
<b>Łącznie</b>					<b>214</b>	<b>100</b>

Poziom istotności:  $\alpha = 0,05$

Wartość statystyki:  $\chi^2=702,1$

Liczba stopni swobody:  $k=3$

Wartość graniczna:  $\chi^2_{\alpha}=7,815$

$$\chi^2 > \chi^2_{\alpha}$$

### **Wniosek**

Należy odrzucić hipotezę o niezależności zgłaszania wystąpienia niepożądanych reakcji na leki od wykonywanego zawodu.

Należy uznać, iż zgłaszanie wystąpienia niepożądanych reakcji po lekach jest zależne od wykonywanego zawodu.

**Tabela 10. Zależność pomiędzy przynależnością do określonej grupy społecznej a czynnikami zniechęcającymi do zgłaszania niepożądanych reakcji po lekach**

Zawód	Brak pewności Jakie informacje są istotne		Brak czasu		Zarzucenie zlej ordynacji leku		Dane osobowe		Nic nie zniechęca		Inna przyczyna		Łącznie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lekarz	23	28	42	51	5	6	6	7	5	6	2	2	83	39
Farmaceuta	11	21	36	71	0	0	1	2	0	0	3	6	51	24
Inny medyczny	15	65	6	26	0	0	0	0	2	9	0	0	23	11
Pacjent	21	37	8	14	2	3	8	14	18	32	0	0	57	26
<b>Łącznie</b>													<b>214</b>	<b>100</b>

Poziom istotności:  $\alpha = 0,05$

Wartość statystyki:  $\chi^2 = 77,69$

Liczba stopni swobody:  $k=15$

Wartość graniczna:  $\chi^2_{\alpha} = 24,99$

$$\chi^2 > \chi^2_{\alpha}$$

### Wniosek

Należy odrzucić hipotezę o niezależności wykonywanego zawodu od czynników zniechęcających do zgłaszania niepożądanych reakcji po lekach.

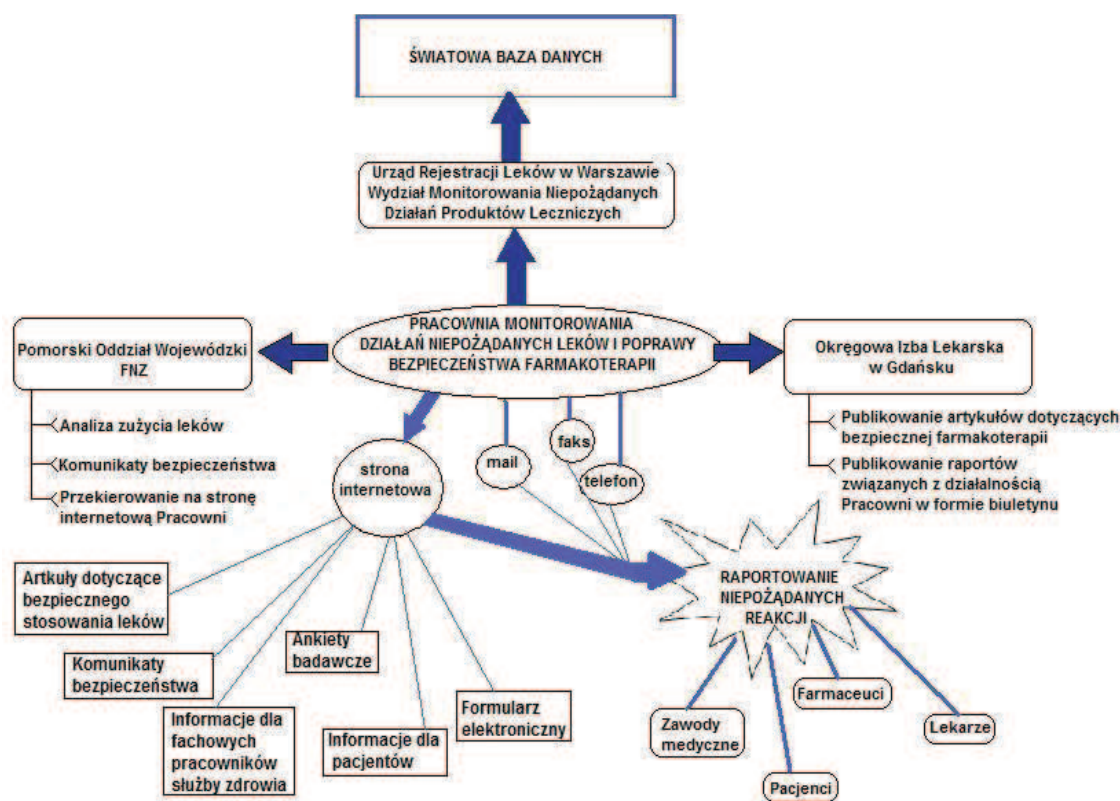
Należy uznać, iż czynniki zniechęcające do zgłaszania niepożądanych reakcji są zależne od wykonywanego zawodu.

#### **4.2. Opracowanie i wdrożenie skutecznego systemu zwiększającego zgłaszanie działań niepożądanych leków w województwie pomorskim**

Działania informacyjno-edukacyjne Pracowni Monitorowania Działań Niepożądanych Leków i Poprawy Bezpieczeństwa Farmakoterapii przyczyniły się do wzrostu raportowania niepożądanych reakcji na terenie województwa pomorskiego. Działania te były możliwe min. dzięki nawiązaniu współpracy z jednostkami działającymi na terenie województwa pomorskiego takimi jak: Oddział Gdański Narodowego Funduszu Zdrowia, Okręgowa Izba Lekarska, Radio Gdańsk oraz gazety: Trójmiasto i Dziennik Bałtycki. W badanym okresie zamieszczono 9 komunikatów bezpieczeństwa i 14 artykułów adresowanych do fachowych pracowników służby zdrowia, jak również wydano 2 biuletyny „Bezpieczna Farmakoterapia”. Dodatkowo prowadzono szkolenia, wysyłano do jednostek medycznych listy motywujące do zgłaszania tychże reakcji oraz publikowano materiały przypominające i opisujące zgłoszone przypadki.

W okresie od 11.02.2013 r. do 01.02.2014 r. otrzymano 147 raportów opisujących powikłania farmakoterapii. Spośród nich 114 spełniało wymagania formalne, umożliwiające ich przekazanie Wydziałowi Monitorowania Działań Niepożądanych Leków Urzędu Rejestracji Leków oraz włączenie do niniejszych badań. Umożliwienie zgłaszania niepożądanych reakcji pacjentom, z możliwością wskazania lekarza prowadzącego, zwiększyło ilość otrzymywanych potwierdzonych medycznie raportów o 12%. Schemat opracowanego i wdrożonego systemu został przedstawiony na rycinie 2.

**Rycina 2. Schemat opracowanego i wdrożonego systemu monitorowania działań niepożądanych leków w woj. pomorskim**



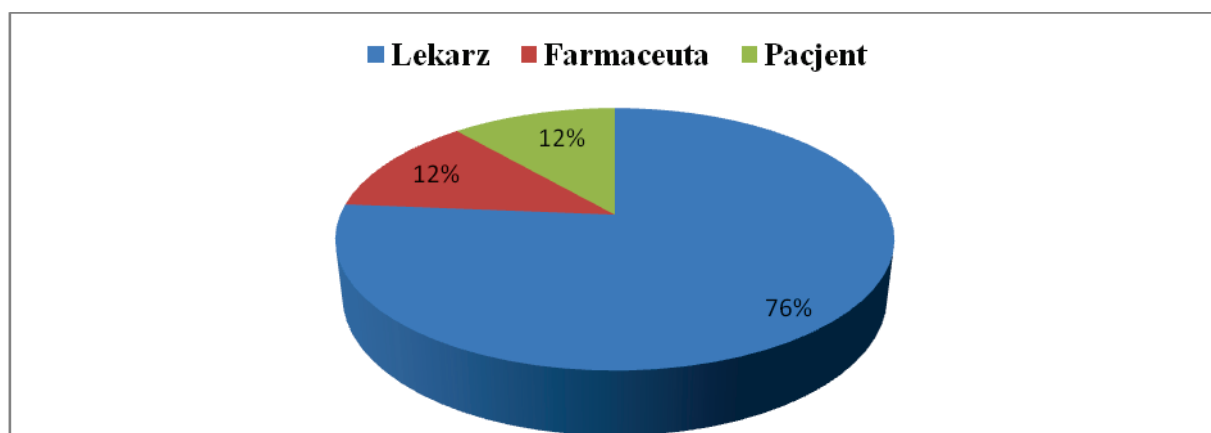
#### 4.3. Analiza i ocena zgłoszonych raportów opisujących wystąpienie niepożądanych reakcji po lekach po wdrożeniu opracowanego systemu monitorowania DNL

Spośród 147 raportów otrzymanych przez Pracownię w badanym okresie (11.02.2013 r.-01.02.2014 r.), trzydzieści trzy wykluczono z badania z uwagi na brak podstawowych informacji, koniecznych aby zgłoszenie spełniało wymagania formalne.

Do najczęstszych przyczyn wykluczenia raportu z badania zaliczyć należy: brak informacji o zastosowanej dawce dobowej leku, nieczytelna nazwa leku, brak opisu reakcji niepożądaney, sprzeczne informacje dotyczące czasu wystąpienia reakcji niepożądaney (np. wystąpienie reakcji niepożądaney przed przyjęciem leku). Wymagania formalne spełniało 114 raportów, które zostały włączone do analizy. Najwięcej, gdyż aż 76% zgłoszeń, zostało przekazanych przez lekarzy [rycina 3].

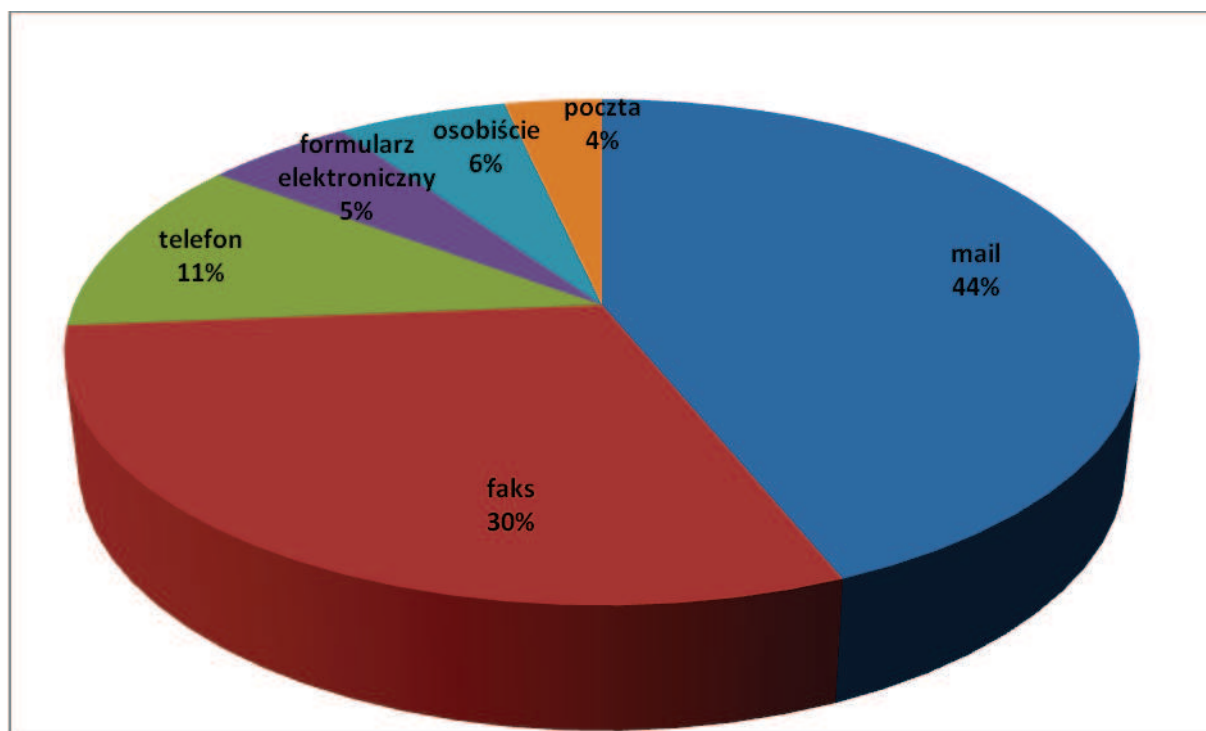


**Rycina 3. Informacja o populacji raportującej wystąpienie niepożądanego reakcji po leku**



Spośród wszystkich dostępnych metod, aż 44% (50 raportów) zgłoszeń opisujących wystąpienie niepożądanego reakcji po leku, zostało przekazanych pocztą elektroniczną. Następna z kolei, preferowana przez 30% zgłaszających (34 osoby) procedura przekazywania raportu odbywała się za pośrednictwem faksu. W dalszej kolejności - 11% zgłaszających korzystało z możliwości telefonicznego opisywania objawów niepożądanych, a 6% przekazało raport osobiście. Zaledwie 5% populacji skorzystało z pomocy formularza elektronicznego, a najmniej – 4% z tradycyjnej poczty [rycina 4, tabela 11].

**Rycina 4. Preferowane metody przekazywania zgłoszeń opisujących wystąpienie niepożądanych objawów po lekach**



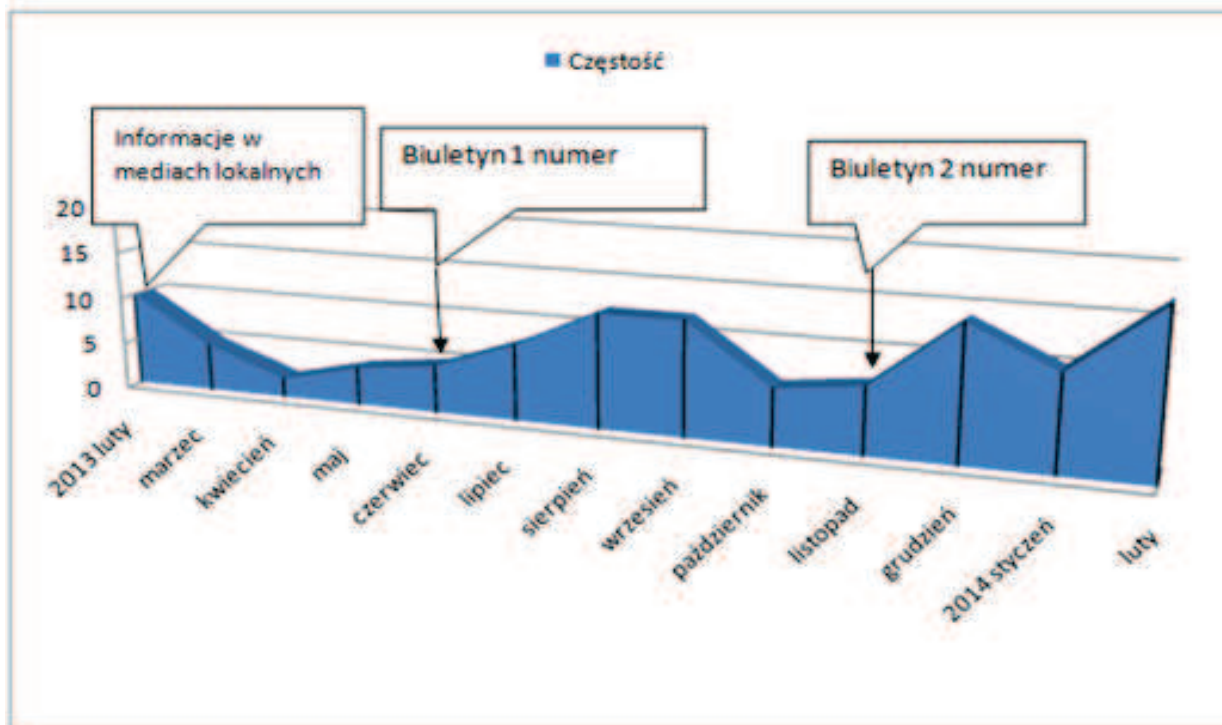
**Tabela 11. Preferowane metody przekazywania zgłoszeń opisujących wystąpienie niepożądanych objawów po lekach**

Sposób przekazywania raportów	Liczba raportów	%
Mail	50	44
Faks	34	30
Telefon	12	11
Formularz elektroniczny	7	5
Osobiście	6	6
Poczta tradycyjna	4	4
<b>Łącznie</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Po ukazaniu się komunikatów bezpieczeństwa kierowanych do lekarzy, farmaceutów i pacjentów, liczba zgłoszeń opisujących wystąpienie DNL wzrastała. Zauważalny był trzykrotny wzrost raportowania niepożądanych reakcji po opublikowaniu pierwszego numeru Biuletynu „Bezpieczna Farmakoterapia”, który umieszczony został na stronie internetowej Pracowni oraz w miesięczniku „Pomorski Magazyn Lekarski”. Kolejny wzrost liczby

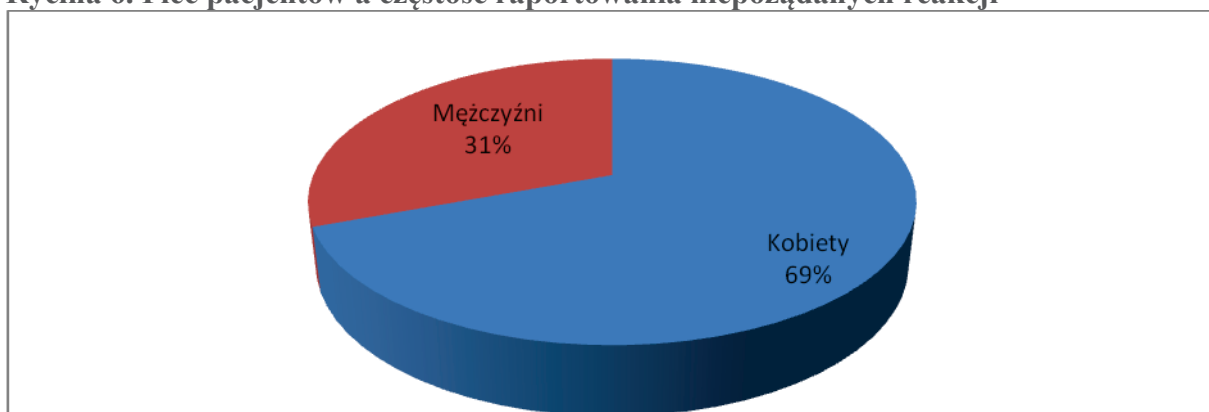
otrzymanych przez Pracownię raportów, stwierdzono po opublikowaniu numeru drugiego Biuletynu [rycina 5].

Rycina 5. Wpływ kampanii informacyjno-edukacyjnej na raportowanie działań niepożądanych leków



Na podstawie wszystkich włączonych do analizy raportów należy stwierdzić, iż najczęściej zgłaszano reakcje niepożądane występujące u kobiet, co stanowiło aż 69% zgłoszeń [rycina 6 , tabela 12].

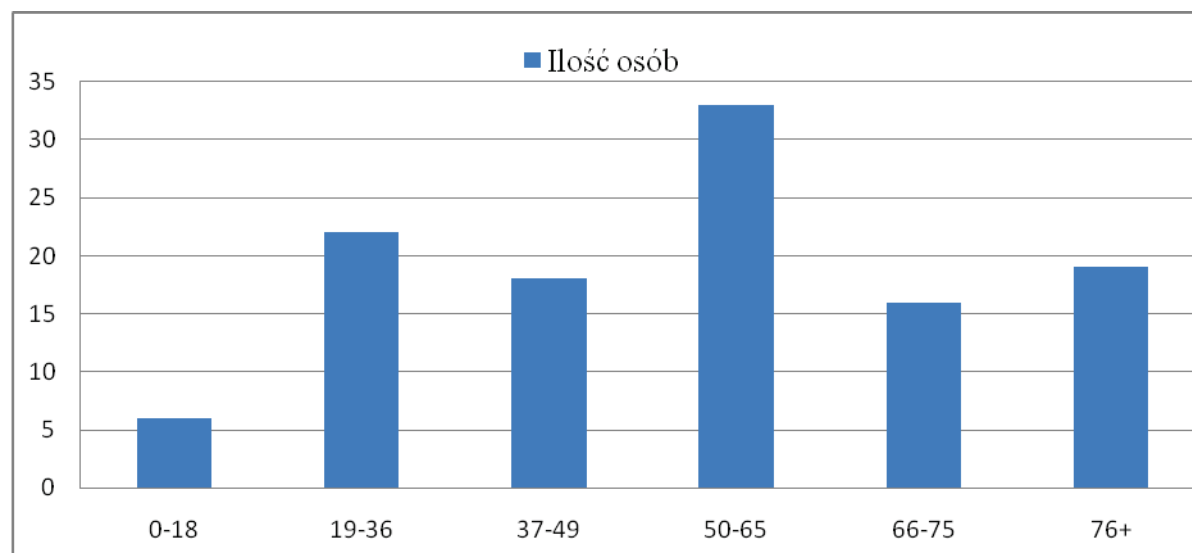
Rycina 6. Płeć pacjentów a częstość raportowania niepożądanych reakcji



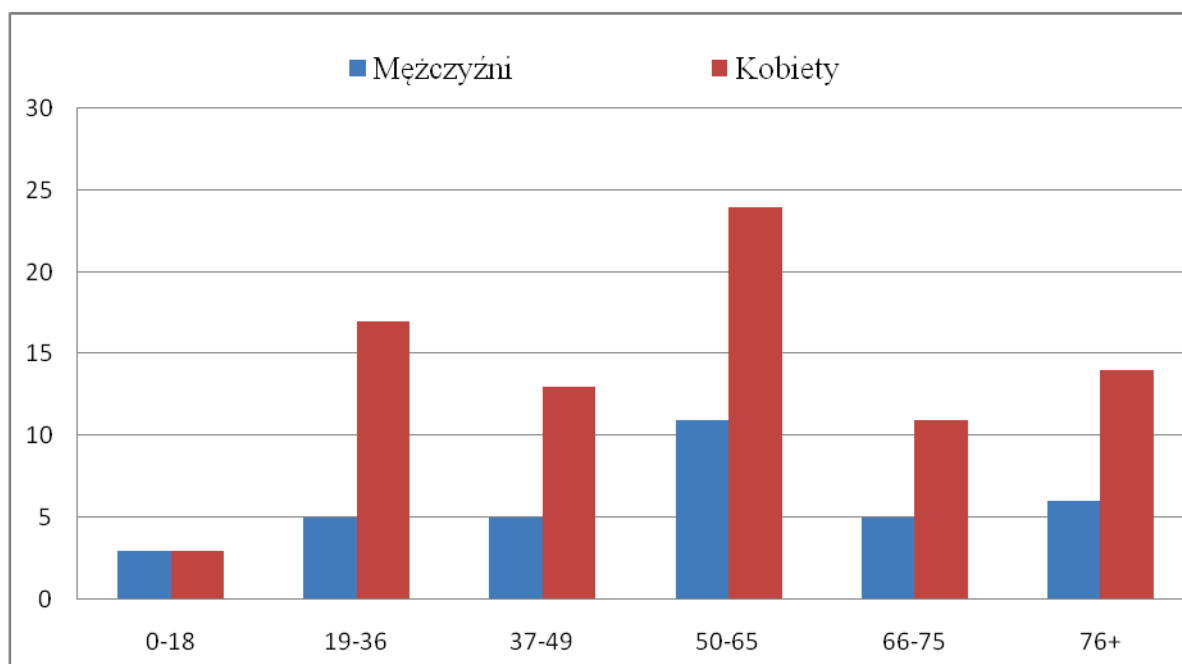
**Tabela 12. Płeć pacjentów a częstość występowania niepożądanych reakcji**

Płeć	Ilość	%
Kobiety	79	69
Mężczyźni	35	31
<b>Łącznie</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Z badań wynika, iż najbardziej podatna na wystąpienie niepożądanych objawów po lekach (29% pacjentów) była grupa wiekowa 50-65 lat. Z kolei 19% zgłoszeń dotyczyło populacji w wieku 19-36 lat. Nieznacznie mniej, 17% raportów, opisywało reakcje u pacjentów najstarszych, czyli powyżej lat 75 oraz 16% u pacjentów w średniej grupie wiekowej (37-49 lat). Pomimo, że przypadki takie są szczególnie istotne, to najmniej ich zgłoszono z udziałem najmłodszych pacjentów (do 18 roku życia) [rycina 7]. W każdej grupie wiekowej, z wyjątkiem najmłodszej, zdecydowanie częściej objawy niepożądane były zgłaszane u kobiet [rycina 13].

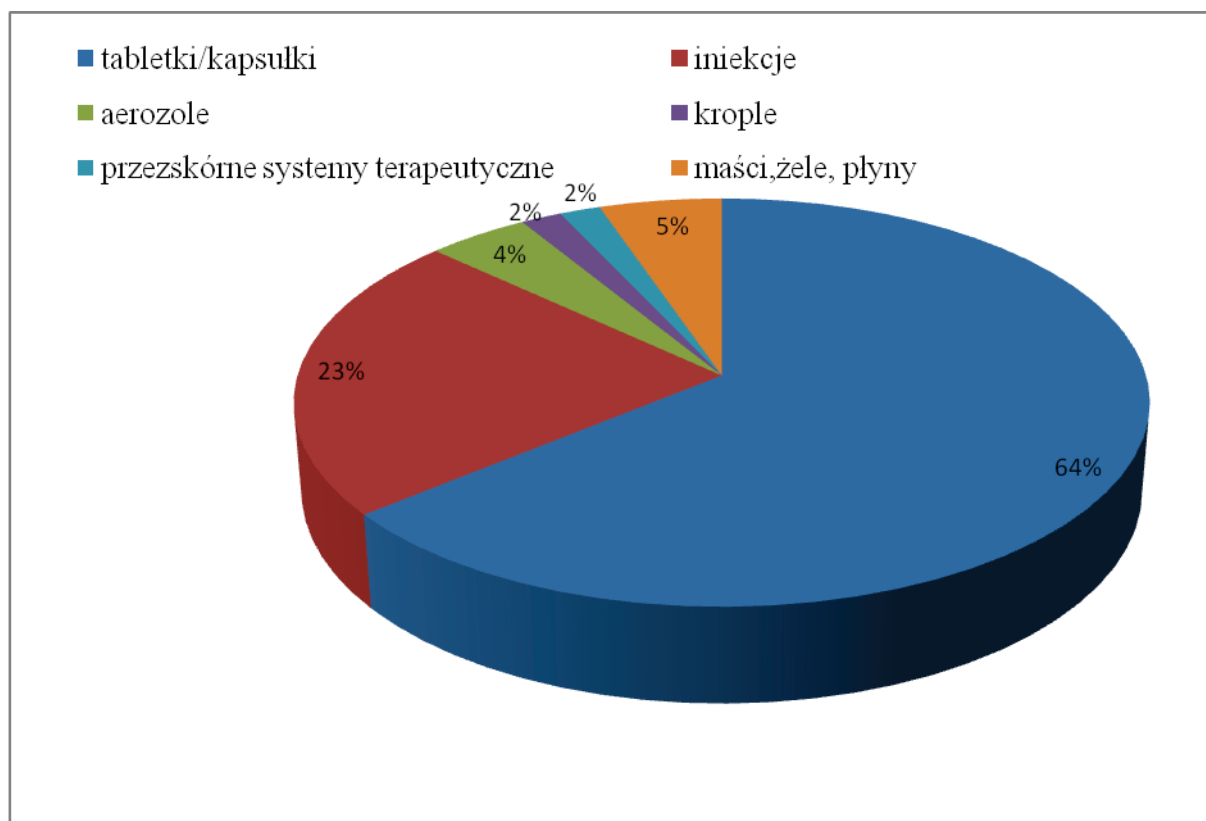
**Rycina 7. Częstość występowania niepożądanych reakcji w określonych grupach wiekowych**

**Rycina 8. Porównanie częstości występowania niepożądanych reakcji wśród kobiet i mężczyzn w konkretnych grupach wiekowych**



Jak wynika z opisu reakcji niepożądanych, najczęściej występowały one w konsekwencji przyjęcia doustnej postaci leku (64%), dostępnej w postaci tabletek lub kapsułek. W następnej kolejności wymienić należy podanie leku w iniekcjach – 23% zgłoszeń. Farmaceutyki występujące pod postacią maści, żelu, a także płynów, wywoływały zaledwie 5% objawów niepożądanych. Również niewiele – 4% niepożądanych reakcji było spowodowanych preparatami przeznaczonymi do inhalacji. Najrzadziej zgłaszano reakcje niepożądane leków występujących w postaci kropeł i przezskórnych systemów terapeutycznych [rycina 9].

Rycina 9. Postać farmaceutyczna leku, który wywołał niepożądane objawy

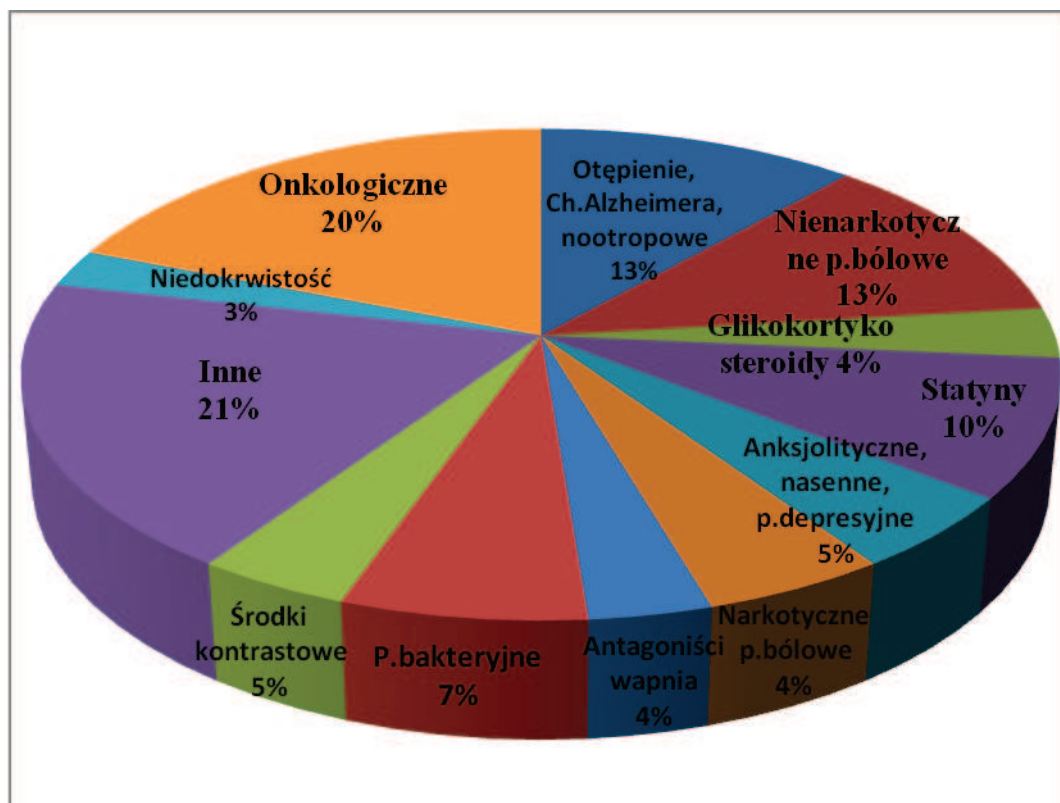


Z badań wynika, iż najczęściej niepożądane reakcje występowały w odpowiedzi na terapię lekami przeciwnowotworowymi, co zostało opisane w aż 20% otrzymanych przez Pracownię raportów. Lekiem zaliczanym do wspomnianej grupy, którego nazwa międzynarodowa pojawiała się najczęściej, była cisplatyna. Należy nadmienić, iż z uwagi na powszechność występowania powikłań farmakoterapii u pacjentów leczonych onkologicznie, lekarze niechętnie zgłaszali niepożądane reakcje u tych chorych. Raporty przekazane Pracowni najczęściej opisywały ciężkie niepożądane reakcje.

Wiele reakcji niepożądanych (13%) wystąpiło także po lekach nootropowych oraz stosowanych w celu poprawy funkcji poznawczych w przebiegu otępienia i choroby Alzheimera (szczególnie donepezil – 7 zgłoszeń), jak również nienarkotycznych leków przeciwbólowych (zwłaszcza diklofenak i kwas acetylosalicylowy). Lekom tym nie ustępowały inhibitory reduktazy HMG-CoA, które wywołały 10% zgłoszonych reakcji niepożądanych. Spośród nich, najczęściej pojawiała się nazwa międzynarodowa rosuwastatyny.

W następnej kolejności wymienić należy leki stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych, które zostały wskazane w 7% włączonych do badania raportów. Spośród nich, połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym powtarzało się najczęściej. Pozostałe grupy leków odpowiedzialne były za około 5% wszystkich raportowanych zgłoszeń [rycina 10, tabela 13, tabela 14 ].

**Rycina 10. Grupy leków najczęściej wywołujące niepożądane objawy**





**Tabela 13. Ilość raportów opisujących wystąpienie niepożądanych reakcji w określonej grupie leków**

<b>Grupa leków</b>	<b>Ilość raportów</b>
Onkologiczne	24
Leki stosowane w otępieniu, chorobie Alzheimerera, nootropowe	14
Immunoglobuliny	1
Nienarkotyczne leki przeciwbólowe	14
Glikokortykosteroidy	4
Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych	1
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	12
Leki anksjolityczne, nasenne, przeciwdepresyjne	6
Leki beta-adrenolityczne	2
Leki dermatologiczne	2
Pochodne progesteronu i antykoncepcyjne	2
Narkotyczne leki przeciwbólowe	6
Inhibitory konwertazy angiotensyny	2
Antagoniści receptora angiotensyny II	2
Antagoniści wapnia	4
Leki przeciw pasożytnicze	1
Leki przeciwwirusowe i immunostymulujące	2
Leki przeciwbakteryjne	8
Leki przeciwgrzybicze	1
Środki kontrastowe	5
Witamina D	2
Inhibitory prolaktyny	1
Leki przeciwzkrzepowe	1
Tryptany	1
Leki stosowane w chorobie Parkinsona	1
Azotany	2
Leki przeciwpadaczkowe	1
Leki mukolityczne	1
Leki stosowane w niedokrwistości	3
Leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów	1
Leki przeciwwymiotne	1
Leki hamujące migrację limfocytów	1
Leki sympatykomimetyczne	4
<b>Łącznie</b>	<b>114</b>

**Tabela 14. Leki które najczęściej raportowano, jako wywołujące reakcje niepożądane**

Grupa leków	Lek	Liczba raportów
Onkologiczne	Cisplatyna	5
	Dokсорubicyna	3
	Docetaksel	2
	Etopozyd	3
	Temozolomid	2
	Winorelbina	1
	Gemcytabina	1
	Winkrystyna	1
	Ifosfamid	1
	Navelbina	1
	5-fluorouracyl	1
	Irynotekan	1
	Adriamycyna	1
	Cyklofosfamid	1
	<b>Łącznie</b>	<b>24</b>
Nienarkotyczne leki przeciwbólowe	Diklofenak	3
	Meloksykam	2
	Naproksen	2
	Paracetamol	2
	Kwas acetylosalicylowy	3
	Ibuprofen	1
	Ketoprofen	1
	Metamizol sodowy	1
	<b>Łącznie</b>	<b>15</b>
Leki stosowane w ośpieniu, chorobie Alzheimera oraz leki nootropowe	Donepezyl	7
	Piracetam	4
	Winpocetyna	1
	Memantyna	1
	Milorzab japoński	1
	<b>Łącznie</b>	<b>14</b>
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Rosuwastatyna	6
	Atorwastatyna	4
	Simwastatyna	2
	<b>Łącznie</b>	<b>12</b>
Leki przeciwbakteryjne	Amoksycylina+kwas klawulanowy	3
	Klarytromycyna	2
	Lewofloksacyna	1
	Limecyklina	1
	Furagina	1
	<b>Łącznie</b>	<b>8</b>
Leki nasenne, przeciwdepresyjne, anksjolityczne	Alprazolam	3
	Amitryptylina	1
	Wenlafaksyna	1
	Dziurawiec	1
	<b>Łącznie</b>	<b>6</b>

Pod względem stopnia ciężkości niepożądanych reakcji, 23 zostały sklasyfikowane jako ciężkie, co stanowiło 20% wszystkich otrzymanych raportów. Analizując szczegółowo, życie pacjenta było zagrożone w 13 przypadkach (11% wszystkich raportów). Trzech pacjentów wymagało hospitalizacji, natomiast jeden pacjent jej przedłużenia. W kolejnych 6 raportach, zgłaszający uznał reakcje jako ciężką z innego powodu [tabela 15].

**Tabela 15. Leki odpowiedzialne za wywołanie ciężkich działań niepożądanych**

Ciężkie DNL	Objawy	Lek	Łącznie
Zagrożenie życia	Obrzęk naczynioruchowy Quinckego, duszność	Amoksyliny+kwasklawulanowy	13
Zagrożenie życia	Zakrzuszenie lekiem	Bioaron D	
Zagrożenie życia	Wstrząs anafilaktyczny z nagłym zatrzymaniem krążenia	Ultravist 370	
Zagrożenie życia	Toksyczne uszkodzenie wątroby	Temozolomid	
Zagrożenie życia	Gorączka neutropeniczna, agranulocytoza, małopłytkowość G1	Doxorubicyna+Docetaksel	
Zagrożenie życia	Gorączka neutropeniczna	Cisplatyna+etopozyd	
Zagrożenie życia	Gorączka neutropeniczna, neutropenia G4, anemia G2	Navelbina+ 5-fluorouracyl	
Zagrożenie życia	Neutropenia G4	Doxorubicyna+Docetaksel	
Zagrożenie życia	Gorączka neutropeniczna, anemia G3	Cisplatyna + winorelbina	
Zagrożenie życia	Zakrzuszenie lekiem	Witamina D	
Zagrożenie życia	Zakrzuszenie lekiem	Witamina D	
Zagrożenie życia	Spadek ciśnienia, obrzęk twarzy, wysypka, duszność	Środek kontrastowy	
Zagrożenie życia	Reakcja alergiczna	Venofer 500	
Hospitalizacja	Gorączka neutropeniczna G4	Cisplatyna+Etopozyd	
Hospitalizacja	Silne wymioty	Cisplatyna+Gemcytabina	
Hospitalizacja	Reakcja alergiczna	Klarytromycyna	1
Przedłużenie hospitalizacji	Omamy, agresja, urojenia	Fentanyl	
„inne”	Obrzęk, duszność, RR 200-210/140mmHg	Naprosken	6
„inne”	Obrzęk, świąd	Gadoteridol	
„inne”	Zaburzenia rytmu, wzrost RR	Sotalol	
„inne”	Ryzykowne zachowanie	Alprazolam	
„inne”	Tachypnoe >30 oddechów/min. wzrost ciśnienia tętn. 150/40mmHg, ASM >130, pogorszenie stanu ogólnego	Flebogamma DIF	
„inne”	Skąpomocz, spadek ciśnienia tętniczego	Meloksykam	
<b>Łącznie</b>		<b>23</b>	

Na podstawie otrzymanych raportów należy stwierdzić, iż jeden lek wywoływać może kilka niepożądanych objawów, ze strony różnych układów. W objętych badaniem raportach opisano 221 objawów niepożądanych. Najczęściej opisanymi reakcjami niepożądanymi były zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (łącznie 41) oraz ze strony układu pokarmowego (37 reakcji). W przypadku tych drugich, najczęściej powtarzały się nudności i wymioty. Częstym objawem ubocznym (23 reakcje) były także reakcje skórne oraz ze strony błon śluzowych. Warto również wspomnieć o reakcjach ze strony układu sercowo-naczyniowego (22 uboczne objawy), spośród których najwięcej dotyczyło incydentów wzrostu ciśnienia tętniczego lub kołatania serca [tabela 16 , tabela 17].

**Tabela 16. Częstość raportowania określonych reakcji niepożądanych**

<b>Rodzaj reakcji niepożądanej</b>	<b>Ilość raportów</b>
Zaburzenia ze strony OUN	41
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	37
Zmiany skórne i w obrębie błon śluzowych	27
Zaburzenia ze str. ukł. sercowo-naczyniowego	22
Zaburzenia hematologiczne	17
Zaburzenia ze strony układu oddechowego	16
Zaburzenia ze str. mięśni szkieletowych	10
Zaburzenia snu	8
Obrzęki	7
Ból głowy	5
Wzmoczona potliwość	4
Problemy z przełykaniem	4
Parestezje	4
Zaburzenia wagi	3
Zaburzenia wzroku	3
Drętwienie, mrowienie kończyn	2
Zmiany stężenia lipidów	2
Zakrzuszenie	2
Szumy uszne	1
Zaburzenia węchu	1
Krwawienia	1
Wstrząs anafilaktyczny	1
Nagłe zatrzymanie krążenia	1
Zaburzenia erekcji	1
Wzrost temperatury ciała	1
<b>Łącznie</b>	<b>221</b>

**Tabela 17. Najczęściej raportowane objawy niepożądane po lekach**

Rodzaj reakcji niepożądaney		Lek	Liczba raportów
<b>Zaburzenia ze strony OUN</b>	Pobudzenie	Memantyna, buprenorfina	<b>41</b>
	Dezorientacja, splątanie	Memantyna, donepezil, buprenorfina, tramadol, alprazolam	
	Agresja	Memantyna, fentanyl, buprenorfina	
	Nerwowość	Bisoprolol, Choligrip Max, betametazon	
	Urojenia	Donepezil, fentanyl, buprenorfina	
	Lęk, niepokój	Alprazolam, rosuwastatyna, Flebogamma DIF, gadoteridol	
	Zaburzenia pamięci	Simwastatyna, rosuwastatyna, alprazolam	
	Zaburzenia koncentracji	Simwastatyna, rosuwastatyna, alprazolam	
	Ryzykowne zachowanie	Alprazolam	
	Zawroty głowy	Amlodypina + atorwastatyna, amitryptylina, donepezil, winpocetyna, bromokryptyna, karbidopa+lewodopa, lewofloksacyna, żelazo, amlodypina + simwastatyna, diklofenak, fenspiryd, formoterol, tramadol, alprazolam	
<b>Zaburzenia ze strony układu pokarmowego</b>	Ból żołądka, brzucha	Meloksykam, pyrantel, ketoprofen, donepezil(2), kolchicyna, atorwastatyna, Solpadeine, ambroksol, diklofenak, limecyklina	<b>37</b>
	Biegunka	Meloksykam, pyrantel, piracetam(3), kolchicyna, donepezil, amoksycylina+kwas klawulanowy	
	Nudności, wymioty	Pyrantel, ketoprofen, amitryptylina, bromokryptyna, karbidopa+lewodopa, cisplatyna+Gemcytabina, ambroksol, klarytromycyna, diklofenak, limecyklina, amoksycylina+kwas klawulanowy	
	Inne zaburzenia żołądkowo- jelitowe	Atorwastatyna, Visanne, rosuwastatyna, simwastatyna, metamizol	
	Toksyczne uszkodzenie wątroby	Temozolomid	
	Brak apetytu	Buprenorfina	
<b>Łącznie</b>			<b>78</b>

W konsekwencji wystąpienia niepożądanych objawów, 72% pacjentów nie doznało trwałego uszczerbku na zdrowiu. Dla odmiany 18% chorych, w momencie przekazywania raportu było w trakcie leczenia tychże objawów. Los 10% pacjentów po wystąpieniu reakcji niepożądaney był niewiadomy. Dużą wartość kliniczną mają raporty opisujące reakcje niepożądane, w konsekwencji których pacjent doznał trwałych następstw zdrowotnych lub nastąpił jego zgon. W przypadku raportów otrzymanych przez Pracownię, reakcje takie nie zostały zgłoszone [rycina 11].

**Rycina 11. Stan pacjenta po wystąpieniu DNL w momencie przekazywania raportu**



Działania niepożądane zostały podzielone z uwagi na ich przewidywalność. Większość z nich (39%), zostało sklasyfikowanych jako reakcje typu A. W siedmiu przypadkach objawy pojawiły się przy zwiększeniu dawki leku, a jej redukcja spowodowała ustąpienie objawów niepożądanych. Reakcje typu B stwierdzono w 26% zgłoszeń, a w ich konsekwencji konieczne było odstawienie leku. Inne typy polekowych reakcji stanowiły 35% raportowanych przypadków [tabela 18 , tabela 19, tabela 20, rycina 12].

**Tabela 18. Reakcje typu A –zależne od dawki i mechanizmu działania leku**

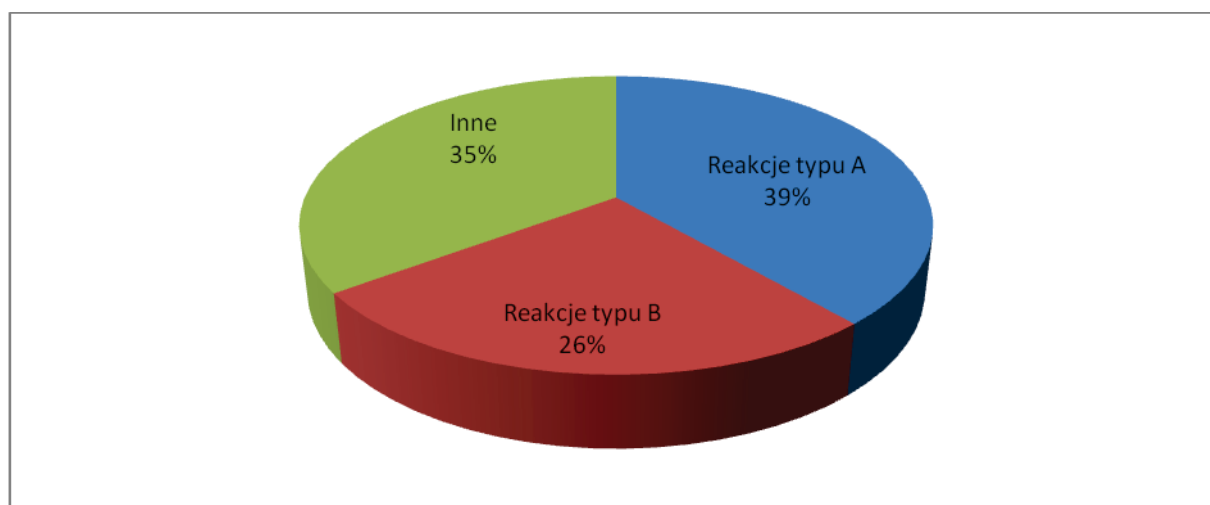
<b>Lek podejrzany o wywołanie reakcji niepożądaney</b>	<b>Przyczyna wystąpienia reakcji niepożądaney</b>
Donepezil	Zwiększenie dawki z 5 mg na 10 mg
Donepezil	Zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg
Donepezil	Zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg
Nitrogliceryna	Aplikacja żelu
Rosuwastatyna	Zwiększenie dawki z 30 mg do 40 mg
Bromokryptyna	Zwiększenie dawki z 1,25 mg do 5 mg
Karbidopa+lewodopa	Zwiększenie dawki
Alprazolam	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Amitryptylina	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Fenspiryd	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Donepezil	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Piracetam	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Piracetam	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Piracetam	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Winpocetyna	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Limecyklina	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Fentanyl	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Simwastatyna 20mg	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Rosuwastatyna 10 mg	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Atorwastatyna 20 mg	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Monoazotan izosorbidu	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Donepezil 5 mg	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Donepezil 5 mg	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Donepezil 5 mg	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Ibuprofen	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Diklofenak	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Tramadol	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Lisinopril+amlodypina	Wynikająca z mechanizmu działania leku
Ambroksol	Wynikające z mechanizmu działania leku
Ketoprofen	Wynikające z mechanizmu działania leku
Ksylometazolina	Wynikające z mechanizmu działania leku
Ksylometazolina	Wynikające z mechanizmu działania leku
Buprenorfina 35mcg/godzina	Wynikające z mechanizmu działania leku
Rosuwastatyna 10 mg	Wynikające z mechanizmu działania leku
Cisplatyna+gemcytabina	Wynikające z mechanizmu działania leku
Cisplatyna+winorelbina	Wynikające z mechanizmu działania leku
Cisplatyna+etopozyd	Wynikające z mechanizmu działania leku
Cisplatyna	Wynikające z mechanizmu działania leku
Winkrystyna+ifosfamid+doxorubicina+etoposid	Wynikające z mechanizmu działania leku
2 x Doksorubicyna+docetaksel	Wynikające z mechanizmu działania leku
Kolchicyna	Wynikające z mechanizmu działania leku
Choligrip max	Wynikające z mechanizmu działania leku
Salbutamol	Wynikające z mechanizmu działania leku
<b>Łącznie</b>	<b>44</b>



**Tabela 19. Reakcje typu B – niezależne od dawki i mechanizmu działania leku**

<b>Lek podejrzany o wywołanie reakcji niepożądaney</b>	<b>Opis reakcji niepożądaney</b>
Memantyna 10 mg	Pobudzenie, dezorientacja, agresja
Morfina	Pokrzywka na kończynach górnych
Morfina	Pokrzywka na kończynach
Kwas acetylosalicylowy	Duszność
Amoksycylina+kwas klawulanowy	Obrzęk naczynioruchowy Quinckego
Ondansetron	Zaczerwienienie, świąd, pokrzywka
Irynotekan	Wynaczynienie, obrzęk i zaczerwienienie
Betametazon	Wzrost ciśnienia śródgałkowego, wzrost RR=160/90mmHg, zaczerwienienie twarzy, kołatanie serca, ból głowy, nerwowość
Ultravist 370	Wstrząs anafilaktyczny z nagłym zatrzymaniem krążenia
Gadoteridol	Obrzęk śluzówki jamy ustnej, trudność w połykaniu śliny, ogólny niepokój.
Gadoteridol	Świąd, obrzęk
Visipaque (Iodixanolum)	Spadek RR 70/50, obrzęk twarzy, wysypka, duszność
OMNIPAQUE 350 (Iohexolum )	Obrzęk powiek
Flebogamma DIF	Dreszcze, sinica, tachypnoe>30 oddechów/min., wzrost RR150/40mmHg, ASM>130, pogorszenie stanu ogólnego, niepokój
Lewofloksacyna	Zawroty głowy, splątanie, duszność, parestezje
Wenlafaksyna	Bóle mięśni, obfite pocenie się, obrzęk kończyn dolnych, wzrost D-dimerów
Acnosan T	Silna alergja kontaktowa w miejscu użycia środka oraz rozległe miejsca sąsiednie, świąd i pokrzywka
Venofler	Odczyn miejscowy w miejscu podania: zaczerwienienie, obrzęk, silny ból kończyny górnej
Venofler	Reakcja anafilaktyczna
Preparat żelaza	Oslabienie, zawroty głowy, wzmożona potliwość
Milorzab japoński	Pokrzywka
Klarytromycyna	Reakcja alergiczna
Klarytromycyna	Zaczerwienienie powłok skórnych, wymioty
Itrakonazol	Złuszczające zapalenie skóry
Sumatryptan	Ucisk w klatce piersiowej, duszność
Amoksycylina+kwas klawulanowy	Wysypka skórna
ProbioSet	Wysypka
Naprosken	Obrzęk podudzi, duszność, RR=200-210/140mmHg
Diklofenak	Duszność, kołatanie serca
Diklofenak	Duszność, kołatanie serca, pieczenie w klatce piersiowej
<b>Łącznie</b>	<b>30</b>

**Rycina 12. Klasyfikacja niepożądanych reakcji według typów i przewidywalności**



**Tabela 20. Klasyfikacja niepożądanych reakcji według przewidywalności**

Typ reakcji niepożądananej	n	%
Typu A	44	39
Typu B	30	26
Skasyfikowane jako inne	40	35
<b>Łącznie</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Rozszerzona klasyfikacja niepożądanych reakcji z uwagi na czas (reakcje typu C,D,E), pozwoliła wyłonić 14 leków lub połączeń leków, w przypadku których przewlekła farmakoterapia wiązała się z wystąpieniem lub nasilaniem objawów niepożądanych [tabela 21]. W trzech przypadkach stwierdzono pojawienie się reakcji niepożądanej na skutek przerwania stosowania leku [tabela 22].

**Tabela 21. Reakcje typu C i D – zależne od długości leczenia i dawki**

<b>Lek podejrzany o wywołanie reakcji niepożądaney</b>	<b>Opis reakcji niepożądaney</b>	<b>Efekt końcowy</b>
Beklometazon 250µg/dawka inhalacyjna	Nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, przyrost masy ciała	Zmiana leku na cyklezonid 160µg/dawka inhalacyjna, spowodowała unormowanie masy ciała i ustąpienie infekcji.
Dienogest 2 mg	Przyrost masy ciała, podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL	Odstawienie leku spowodowało normalizację masy ciała i poziomu lipidów.
Lisinopril 20 mg+amlodypina 10 mg	Zmiany skórne	Odstawienie amlodypiny spowodowało ustąpienie objawów po kilku tygodniach
Temozolomid 130mg	Toksyczne uszkodzenie wątroby	Konieczność hospitalizacji
Temozolomid 140 mg	Małopłytkowość	Leczenie objawowe
Cisplatyna 201mg	Neutropenia G3, granulocytopenia G3	Hospitalizacja
Cisplatyna 163,55mg +etopozyd 204,44mg	Gorączka neutropeniczna	Hospitalizacja
Doxorubicyna+ docetaksel	Neutropenia G4	Leczenie objawowe
Rosuwastatyna 10 mg	Zaburzenia widzenia	Brak danych
Cisplatyna i winorelbina	Gorączka neutropeniczna, anemia G-3	Leczenie objawowe
Winorelbina+5-fluorouracyl	Gorączka neutropeniczna, neutropenia G4, anemia G2	Leczenie objawowe
Amlodypina 10 mg	Zmiany skórne – plamica Schamberg	Zmiany ustąpiły kilka tygodni po odstawieniu leku
Cyklezonid 160µg/dawka	Nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, chrypka	Leczenie objawowe
Retygabina 500mg	Zabarwienie skóry dłoni i wokół ust na niebiesko, kruchość naczyń krwionośnych na twarzy, niewyraźne widzenie	Odstawienie leku
<b>Łącznie</b>		<b>14</b>

**Tabela 22. Reakcje typu E - Związane przerwaniem lub zakończeniem leczenia**

Lek	Przyczyna wystąpienia reakcji niepożądaney	Opis reakcji niepożądaney
Sotalol	Nagle odstawienie leku	Tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego, osłabienie, bóle głowy
Drospirenon+etynyloestradiol	Odstawienie leku	Zanik menstruacji, wypryski skórne, uczucie przemęczenia, drętwienie kończyn
Ksylometazolina	Odstawienie leku po długim okresie nadużywania	Przekrwienie błony śluzowej, obrzęk wtórny
<b>Łącznie</b>		<b>3</b>

W niektórych przypadkach, pomimo zastosowania tej samej substancji czynnej w identycznej dawce, dochodziło do różnych reakcji na określone preparaty handlowe. Zdarzało się także, że niektóre reakcje niepożądane występowały w konsekwencji zastosowania leku z określonej grupy leków, pomimo iż inny przedstawiciel tejże klasy był dobrze tolerowany. 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 lub gorszej tolerancji określonego środka leczniczego.

Podczas stosowania 7 farmaceutyków stwierdzono gorszą tolerancję określonego preparatu handlowego lub konkretnego przedstawiciela określonej grupy leków. Pięć przypadków było związanych z gorszą tolerancją jednego określonego preparatu handlowego zawierającego identyczną ilość tej samej substancji czynnej. Potwierdzeniem wystąpienia gorszej reakcji na lek było ustąpienie niepożądanych objawów po zmianie preparatu handlowego.

W dwóch innych przypadkach niepożądane reakcje pojawiły się w odpowiedzi na lek i ustępowały w chwili jego zmiany na inny, w obrębie tej samej grupy leków. Wspomniane przypadki dotyczyły objawów osłabienia mięśniowego i zaburzeń żołądkowo-jelitowych po niskiej dawce atorwastatyny, które ustąpiły po zmianie leku na simwastatynę. Podobnie nawracające infekcje górnych dróg oddechowych i przyrost masy ciała po belkometazonie w aerozolu, zmniejszyły się po zmianie preparatu na cyklezonid w aerozolu [tabela 23].

**Tabela 23. Działania niepożądane związane ze złą tolerancją określonego preparatu handlowego lub konkretnego przedstawiciela określonej grupy leków**

<b>Lek gorzej tolerowany</b>	<b>Lek dobrze tolerowany</b>	<b>Opis reakcji niepożądaney</b>	<b>Efekt końcowy</b>
Afobam (alprazolam) 0,25 mg	Xanax (alprazolam) 0,25 mg - tolerancja dobra	Nasilenie dolegliwości lękowych, bezsenność	Zmiana leku na Xanax spowodowała ustąpienie działań niepożądanych
Bisocard (bisoprolol) 10 mg	Concor (bisoprolol) 10 mg - tolerancja dobra	Wzrost ciśnienia skurczowego do 180-190 mmHg, nerwowość	Zmiana leku na Concor spowodowała ustąpienie działań niepożądanych
Loreblok (losartan) 100mg	Lakea (losartan) 100mg - tolerancja dobra	Wzrost RR 180-190/70 mmHg	Zmiana leku na Lakea spowodowała ustąpienie działań niepożądanych
Biotropil (piracetam) 1200 mg	Nootropil (piracetam) 1200 mg - tolerancja dobra	Duszący kaszel	Zmiana leku na Nootropil spowodowała ustąpienie działań niepożądanych
Neosine (inozyny pranobeks) 12 ml	Groprinosin (inozyny pranobeks) 12 ml – brak reakcji na lek, lecz brak działań niepożądanych	Brak skuteczności leku, wysypka typu rumieniowego na całym ciele	Pomimo braku skuteczności Groprinosine, podczas terapii nie występowały działania niepożądane
Atorwastatyna 10 mg	simwastatyna 20 mg - tolerancja dobra	Oslabienie siły mięśniowej, bóle mięśni, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zmiana atorwastatyny na simwastatynę spowodowała ustąpienie działań niepożądanych
Cortare (beklometazon) 250µg/dawka inhalacyjna	Alvesco (cyklezonid) 160µg/dawka inhalacyjna – tolerancja dobra	Nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, przyrost masy ciała	Zmiana leku na Alvesco (cyklezonid) 160µg/dawka inhalacyjna spowodowała unormowanie masy ciała i ustąpienie infekcji.
<b>Łącznie</b>		<b>7</b>	

Z uwagi na fakt, że 13 reakcji niepożądanych było mało charakterystycznych lub też ciężko było ustalić, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zastosowanym lekiem, a reakcją niepożądaną, przeprowadzono ocenę prawdopodobieństwa przy wykorzystaniu skali prawdopodobieństwa *Naranjo*. Na podstawie analizy wykazano, że w przypadku 4 objawów, ewidentne jest istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Podobnie za raczej pewne uznano 4 inne objawy niepożądane. W dwóch przypadkach związek przyczynowo-skutkowy został oceniony jako dopuszczalny. Jako wątpliwe oceniono powiązanie wystąpienia niepożądanych reakcji z dwoma przyjmowanymi przez pacjentów lekami [tabela 24].

**Tabela 24. Ocena związku przyczynowo-skutkowego nietypowych reakcji niepożądanych na podstawie wyniku skali Naranjo**

<b>Lek</b>	<b>Opis reakcji</b>	<b>Efekt końcowy</b>	<b>Skala Naranjo</b>
Amlodypina	Reakcja skórna	Objawy niepożądane ustąpiły po kilku tygodniach po odstawieniu leku	5 – raczej pewne
Rosuwastatyna 10 mg	Bezsenna	Objawy niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku	5 – raczej pewne
Simwastatyna 20 mg	Zaburzenia pamięci, rozkojarzenie na początku leczenia	Objawy niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku	7 - ewidentne
Rosuwastatyna 10 mg	Drętwienie lewej połowy twarzy, mroczki przed oczami	Objawy niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku	2 - wątpliwe
Pyrantel 500 mg	Podwyższenie temperatury ciała do 38°C, bóle brzucha, biegunka, wymioty	Ustąpiły 2 dni po przyjęciu leku	4 - dopuszczalne
Kandesartan 16 mg	Koszmary senne, problemy z zasypianiem, ciągłe wybudzanie się	Objawy niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku	5 – raczej pewne
Atorwastatyna 10 mg	Szumy uszne	Leczenie objawowe (Betaserc 24 mg)	5 – raczej pewne
Metamizol 500 mg	Subiektywne uczucie nieprzyjemnego „chemicznego zapachu”	Objawy ustąpiły kilka godzin od przyjęcia leku	6 - ewidentne
Furagina 300 mg	Silne skurcze nóg	Objawy niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku	6 - ewidentne
Meloksykam 15mg/1,5ml	Obniżenie RR=80/50, skąpomocz, niesmak w ustach, suchość gardła, brak łaknienia	Objawy utrzymywały się ponad tydzień od odstawienia leku	4 -dopuszczalne
Rosuwastatyna 10 mg	Drżenie rąk, uczucie zimna	Objawy niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku	6 - ewidentne
Solpadeine	Ból w prawym górnym kwadracie brzucha	Objawy niepożądane ustąpiły po kilku godzinach po przyjęciu leku	3 - wątpliwe
Limecyklina	Opryszczka wargowa	Objawy powtórzyły się po ponownym przyjęciu leku po 12 dniach	3 - wątpliwe
<b>Łącznie</b>		<b>13</b>	



Na podstawie otrzymanych wyników, stwierdzono wystąpienie ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych po dwóch lekach stosowanych miejscowo. Podczas miejscowej aplikacji minoksydylu, u pacjenta wystąpiło kołatanie serca, w efekcie którego lek musiał zostać odstawiony. Podobnie w trakcie farmakoterapii z udziałem formoterolu w aerozolu, zgłoszono objawy niepożądane manifestujące się przyspieszeniem akcji serca i jego kołataniami, z towarzyszącymi zawrotami głowy [tabela 25].

**Tabela 25. Działania niepożądane ogólnoustrojowe podczas stosowania leku przeznaczonego do stosowania miejscowego**

<b>Lek podejrzany o wywołanie reakcji niepożądanej</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Opis reakcji niepożądanej</b>	<b>Typ reakcji niepożądanej</b>
Minoksydyl 50mg/ml	Płyn na skórę	Kołatanie serca	Reakcja typu A Zależna od dawki i mechanizmu działania leku
Formoterol 24 mcg/dawka	Aerozol	Zawroty głowy, przyspieszenie akcji serca, kołatanie serca	Reakcja typu A Zależna od dawki i mechanizmu działania leku
<b>Łącznie</b>		<b>2</b>	

Do reakcji klasyfikowanych jako „inne typy” działań niepożądanych leków, zaliczono przede wszystkim reakcje nietypowe, stanowiące 11% wszystkich zgłoszeń, jak również reakcje związane z nieprawidłową odpowiedzią na określony preparat – 6%. Jedynie 2% raportów dotyczyło wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji po miejscowym zastosowaniu leku [tabela 26].

**Tabela 26. Udział procentowy zgłoszonych przypadków „innych reakcji niepożądanych”**

Typ reakcji niepożądaney	n	%
Typu A	44	39
Typu B	31	27
Typu C,D	14	12
Typu E	3	3
Związane z konkretnym preparatem	7	6
Reakcje nietypowe	13	11
Reakcje ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym leku	2	2
<b>Łącznie</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Do części niepożądanych reakcji dochodziło w rezultacie nieprawidłowego stosowania leków. W przypadku 5 pacjentów reakcja niepożądana była konsekwencją niezgodnego z charakterystyką produktu leczniczego stosowania leków [tabela 40].

- **„Off label use” Stosowanie leku niezgodnie ze wskazaniem**

Pacjentka 17-letnia w procesie samoleczenia zaaplikowała na skórę twarzy diklofenak w żelu. Wybór preparatu argumentowała jego właściwościami przeciwzapalnymi, które miały zmniejszyć nasilenie zmian trądzikowych. Po ekspozycji na światło słoneczne skóry twarzy, wystąpiła miejscowa reakcja fototoksyczna, która objawiała się pieczeniem, zaczerwienieniem i obrzękiem skóry, jak również długo utrzymującymi się przebarwieniami.

- **Błąd medyczny oraz „off label use” - nieprawidłowe stosowanie leku**

Pacjent 54-letni połknął tabletkę zawierającą meloksykam w postaci przeznaczonej do powolnego rozpuszczania w jamie ustnej. Dodatkowo termin ważności leku upłynął 14 dni wcześniej. W konsekwencji popełnienia błędu, wystąpiła reakcja niepożądana pod postacią duszności, problemów z przełykaniem, uczucia skurczu w gardle i osłabienia. W przeszłości nie stwierdzono podobnych objawów podczas prawidłowego stosowania leku.

- **„Of label use” – nieprzestrzeżenie zaleceń producenta leku**

Pacjentka 27-letnia przyjmowała w procesie samoleczenia z powodu lekkich stanów depresyjnych stabilizowany etanolem sok z dziurawca w dawce 8 ml/dobę. Po upływie 10 dni od odstawienia preparatu, doszło do umiarkowanej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. W konsekwencji, wystąpiła reakcja fotoalergiczna na skórze przedramion, objawiająca się swędzącą wysypką i zaczerwienieniem skóry, nieznacznie wykraczającymi poza obszar ekspozycji (ubranie) [fotografia 1].

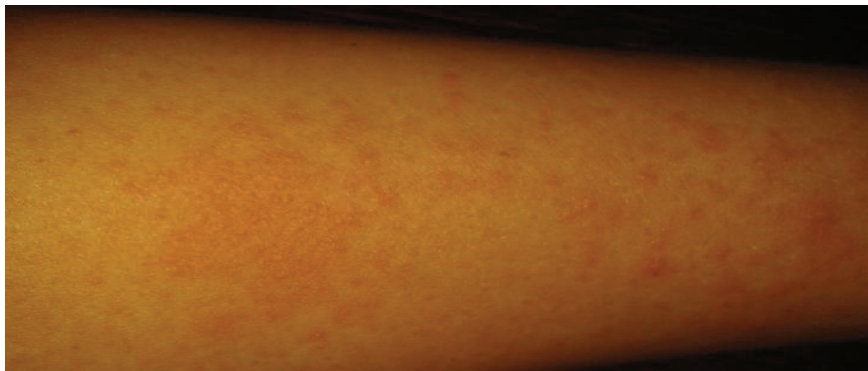
- **Błąd medyczny - nieprzestrzeganie zaleceń producenta leku**

Pacjentka 32-letnia stosowała przez pięć lat regularnie ksylometazolinę w kroplach do nosa. Z relacji pacjentki wynika, iż wielokrotne próby odstawienia leku uniemożliwiała nasilająca się niedrożność, z jednoczesnym uczuciem ucisku u nasady nosa, towarzyszącymi zawrotami głowy oraz subiektywnym uczuciem niedotlenienia. Objawy odstawienia leku były na tyle uciążliwe, że uniemożliwiały zasypianie i codzienne funkcjonowanie. Obfite i powtarzające się krwawienia z nosa były powodem konsultacji laryngologicznej. Lek stopniowo został odstawiony, co spowodowało wycofanie się niepożądanych objawów.

- **Błąd medyczny związany z brakiem znajomości farmakokinetyki leku**

Mężczyzna 63 - letni z powodu drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego odczuwał bardzo silne bóle głowy, odporne na tramadol. Lekarz pierwszego kontaktu przepisał pacjentowi przezskórny system terapeutyczny uwalniający buprenorfinę w dawce 35mcg/godzina. Kilka godzin od naklejenia plastra transdermalnego, ból wciąż się utrzymywał, w konsekwencji czego konieczna była interwencja pogotowia i podanie postaci leku umożliwiającej szybkie uzyskanie stacjonarnego stężenia leku w osoczu.

**Fotografia 1. Reakcja fotoalergiczna po ekspozycji na światło słoneczne 10 dni po odstawieniu dziurawca**



**Tabela 27. Reakcje niepożądane będące konsekwencją błędów medycznych i stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego**

Lek/postać leku	Płeć pacjenta	Wiek pacjenta(lat)	Przyczyna wystąpienia niepożądanego reakcji
Diklofenak/żel	Kobieta	17	Off-label use, błąd medyczny,
Meloksykam/tabletki	Mężczyzna	54	Błąd medyczny, nieprawidłowe stosowanie leku
Dziurawiec/sok stabilizowany etanolem	Kobieta	27	Błąd medyczny, nieprzestrzeganie zaleceń producenta leku
Ksylometazolinę/krople do nosa	Kobieta	32	Błąd medyczny, nieprzestrzeganie zaleceń producenta leku
Buprenorfina/TTS	Mężczyzna	63	Błąd medyczny - farmakokinetyczny
<b>Łącznie</b>			<b>5</b>

Spośród wszystkich raportów włączonych do badania, trzy dotyczyły zdarzeń niepożądanych z udziałem leków [tabela 28].

- **Dwa przypadki zakrztuszenia lekiem**

W odstępie dwóch miesięcy otrzymano dwa raporty opisujące zagrażające życiu zakrztuszenie u 2,5 oraz 3 miesięcznego dziecka kapsułką typu „twist off”. Do zdarzeń dochodziło podczas próby wyciśnięcia przez opiekuna zawartości postaci leku – witaminy D oraz witamin D i K.

- **Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego po leku anksjolitycznym**

Pacjentka 59 letnia z powodu dolegliwości lękowych przyjęła pierwszą tabletkę 0,25 mg alprazolamu. Około godziny od przyjęcia leku, pojawiły się niepożądane objawy pod postacią : zawrotów głowy, splątania, zaburzeń równowagi.

**Tabela 28. Zdarzenia niepożądane z udziałem leków**

Lek	Płeć pacjenta	Wiek pacjenta	Przyczyna wystąpienia niepożądanego reakcji
Witamina D	mężczyzna	2,5 miesiąca	Zakrzuszenie postacią leku
Preparat witaminowy D i K	kobieta	3 miesiące	Zakrzuszenie postacią leku
Alprazolam	kobieta	59	Zaburzenie ze strony ośrodkowego układu nerwowego
<b>Łącznie</b>			<b>3</b>

Trzy spośród otrzymanych raportów opisywały podejrzenie wystąpienia interakcji lekowych. Dochodziło do nich podczas jednoczesnego stosowania niskich dawek simwastatyny z atorwastatyną, naproksenu z niskodawkowym kwasem acetylosalicylowym oraz połączenia 5 leków: rosuwastatyny, kwasu acetylosalicylowego, bisoprololu, tolperisonu i ramiprilu [tabela 29].

- **Miopatia w konsekwencji wystąpienia interakcji lekowej simwastatyny 20 mg/dobę z amlodypiną 5 mg/dobę**

Mężczyzna 63-letni, stosował od kilku lat simwastatynę 20 mg/doba z powodu hiperlipidemii, a także trandolapril 2mg/dobę i indapamid SR 1.5mg/dobę z powodu współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Leki zapewniały dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz prawidłowe stężenia lipidów. Pacjent zmienił indapamid na amlodypinę 5 mg/doba. W rezultacie zaczął odczuwać nasilające się osłabienie siły mięśniowej, uczucie uginających się kończyn dolnych, osłabienie koordynacji ruchowej, zawroty głowy utrudniające pracę zawodową. Po odstawieniu amlodypiny objawy zauważalnie się zmniejszyły, a znaczną poprawę uzyskano dopiero po 2 tygodniach od odstawienia statyny.

- **Interakcja lekowa naproksenu 250 mg i kwasu acetylosalicylowego 75 mg**

Pacjentka 81-letnia przyjmująca przez kilka lat 75mg/doba kwasu acetylosalicylowego w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, przyjęła naproksen 250 mg z powodu bólu stawów. Po zastosowaniu leku wystąpiły objawy niepożądane w postaci kołatania serca i narastającego ucisku w klatce piersiowej. Na drugi dzień po odstawieniu naproksenu objawy niepożądane ustąpiły.

- **Interakcja rosuwastatyny z kwasem acetylosalicylowym, bisoprololem, tolperisonem oraz ramiprilem:**

Pacjentka 83-letnia stosowała przez kilka lat kwas acetylosalicylowy 75mg, bisoprolol, tolperison oraz ramipril z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego oraz przebytego udaru niedokrwinnego. W związku ze współistniejącą hiperlipidemią włączono rosuwastatynę. Po 20 dniach terapii wystąpiła uogólniona pokrzywka, w efekcie której po pięciu dniach od wystąpienia niepożądanych objawów odstawiono statynę, a kolejnego dnia kwas acetylosalicylowy. W chwili zgłoszenia przypadku pacjentka była w trakcie leczenia niepożądanych objawów.

**Tabela 29. Zgłoszone przypadki podejrzenia interakcji lekowych**

<b>Leki</b>	<b>Płeć pacjenta</b>	<b>Wiek</b>	<b>Reakcja niepożądana</b>
Simwastatyna20mg+amlodypina 5 mg	Mężczyzna	63	Miopatia, zawroty głowy
Naprosken250mg+ kwas acetylosalicylowy75mg	Kobieta	81	Kołatanie serca, ucisk w klatce piersiowej
Rosuwestatyna+Acard+bisoprolol+tolperison +ramipril	Kobieta	83	Uogólniona pokrzywka
<b>Łącznie</b>		<b>3</b>	

W jednym przypadku reakcja niepożądana wystąpiła w odpowiedzi na lek, który nie miał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. Pacjentka 59-letnia z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów stosowała w procesie samoleczenia Tauredon 20 mg, którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wygasło w czerwcu 2004 roku. W konsekwencji jego przyjmowania wystąpiły objawy niepożądane w postaci bólu gardła, pieczenia i wystąpienia wybroczyn w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, narządu rodnego i blizn pooperacyjnych [tabela 30].

**Tabela 30. Działania niepożądane po leku wycofanym z obrotu na terenie Polski**

Lek	Płeć pacjenta	Wiek pacjenta	Reakcja niepożądana
Tauredon	Kobieta	58 lat	Ból gardła, pieczenie i wystąpienie wybroczyn w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, narządu rodnego i blizn pooperacyjnych
<b>Łącznie</b>			<b>1</b>

Podsumowując wszystkie przypadki wystąpienia reakcji niepożądanych klasyfikowanych jako inne niż typ A,B,C,D lub E, najczęściej dochodziło do błędów medycznych, które stanowiły aż 46% tego rodzaju objawów. Następnie 27% stanowiły zdarzenia niepożądane z udziałem leków, oraz 18% - interakcje lekowe. Z kolei w jednym przypadku, niepożądane objawy związane były ze stosowaniem leku, któremu cofnięto dopuszczenie do obrotu na terenie Polski [tabela 44].

#### **4.4. Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego w latach 2012-2013.**

Na podstawie danych uzyskanych z pomorskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia, w roku 2012 pięć lub więcej leków jednocześnie stosowało średnio 7,8% populacji korzystającej z leków refundowanych [tabela 31]. Okres od 01 do 15 stycznia 2012 r. charakteryzował się najmniejszą ilością pacjentów korzystających z refundacji (185 525 recept), w porównaniu z wcześniejszymi latami [tabela 32] i kolejnymi okresami refundacyjnymi roku 2012 [tabela 31]. Było to prawdopodobnie związane z wejściem w życie w dniu 1 stycznia 2012 r. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. *o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, która wprowadziła nowe regulacje dotyczące ordynacji leków refundowanych.

Najwyższą liczbę pacjentów korzystających z leków refundowanych (302 854 osób) w roku 2012, stwierdzono w drugiej połowie kwietnia [tabela 31,32].



**Tabela 31. Szczegółowe zużycie leków w roku 2012, w 24 okresach refundacyjnych**

Miesiąc	Okres czasu	Liczba ogółem realizowanych recept/osoba	Realizacja recept na 5 lub więcej leków/osoba	Polipragmazja %
Styczeń	I połowa	185 525	8 576	4,62
	II połowa	277 778	17 964	6,47
Luty	I połowa	266 356	18 229	6,84
	II połowa	261 649	17 372	6,64
Marzec	I połowa	291 998	21 198	7,26
	II połowa	295 447	21 630	7,32
Kwiecień	I połowa	254 929	17 508	6,87
	II połowa	302 854	24 648	8,14
Maj	I połowa	241 602	18 849	7,80
	II połowa	292 848	24 126	8,24
Czerwiec	I połowa	272 807	22 627	8,29
	II połowa	287 000	27 034	9,42
Lipiec	I połowa	223 911	16 296	7,28
	II połowa	252 433	20 553	8,14
Sierpień	I połowa	230 596	19 390	8,41
	II połowa	260 304	23 262	8,94
Wrzesień	I połowa	247 438	21 817	8,82
	II połowa	250 494	20 016	7,99
Październik	I połowa	278 663	23 184	8,32
	II połowa	298 596	25 115	8,41
Listopad	I połowa	266 550	21 999	8,25
	II połowa	283 471	23 551	8,31
Grudzień	I połowa	295 917	25 689	8,68
	II połowa	274 024	19 416	7,09
<b>Wartość średnia</b>				<b>7,8</b>

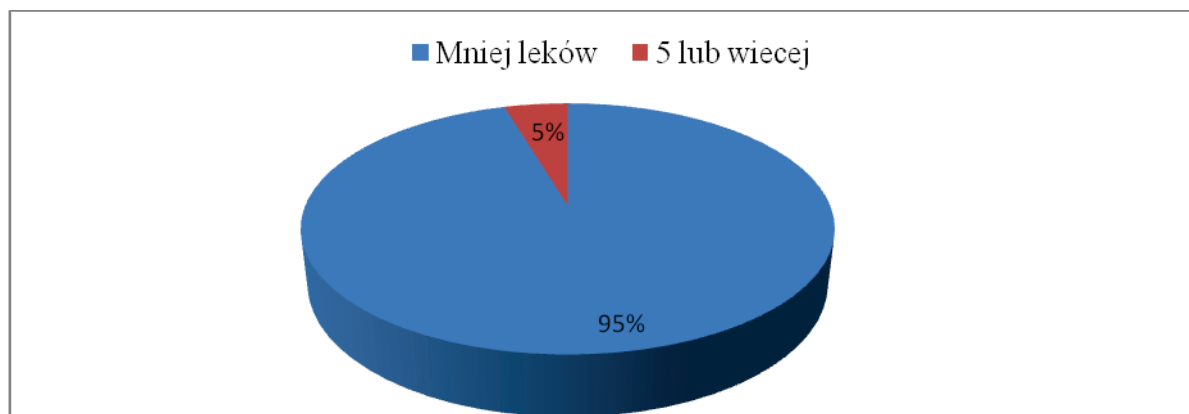
**Tabela 32. Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane. Porównanie okresów refundacyjnych**

Rok	Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane
1-15 styczeń 2011 r.	292 667
1-15 styczeń 2012 r.	185 560
16-30 kwiecień 2012 r.	302 874
1-15 styczeń 2013 r.	278 330

#### 4.1.1. Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego w roku 2012. Okres refundacyjny charakteryzujący się najniższym zużyciem leków - od 01 do 15 stycznia roku 2012

Okres refundacyjny od 01 do 15 stycznia 2012 r. charakteryzował się najniższym zużyciem leków w roku 2012. Pięć lub więcej recept refundowanych realizowanych było przez 8 576 pacjentów, co stanowiło około 5% populacji korzystającej z refundacji [rycina 13].

**Rycina 13. Liczba pacjentów realizujących recepty na pięć lub więcej leków refundowanych w okresie refundacyjnym 1-15 styczeń 2012**



Wraz z wiekiem charakterystyczny był wzrost liczby osób stosujących polipragmazję. W najmłodszej grupie wiekowej – do 19 roku życia, tylko 44 pacjentów – 1% populacji korzystającej z refundacji, stosowało pięć lub więcej leków jednocześnie. W grupie wiekowej od 20-39 roku życia, liczba ta stanowiła również 1% populacji generalnej (115 osób). W przedziale wiekowym od 40 do 59 roku życia, zjawisko polipragmazji dotyczyło aż 18%, czyli - 1513 pacjentów, a najwyższe było wśród pacjentów powyżej 60 roku życia - 80% ogółu (6873 pacjentów) [tabela 33].

**Tabela 33. Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych z podziałem na wiek, w okresie 01-15 stycznia roku 2012**

<b>Grupa wiekowa</b>	<b>Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków</b>	<b>%</b>
0-19	44	1
20-39	115	1
40-59	1513	18
60 i więcej	6873	80
<b>Łącznie</b>	<b>8545</b>	<b>100</b>

W badanym okresie, w najmłodszej grupie wiekowej (do 19 roku życia) wykryto maksymalnie 8 refundowanych leków przypadających na jednego pacjenta. Wśród osób w wieku 20-39 lat, najwięcej stwierdzono stosowanych jednocześnie jedenaście leków. W przypadku pacjentów w średnim wieku (40-59 lat), stwierdzono maksymalnie 15 farmaceutyków, a 19 stwierdzono w najstarszej grupie wiekowej (60 lat i więcej lat). Na uwagę zasługuje fakt, że aż 95 pacjentów powyżej 59 roku życia, stosowało łącznie 10 leków [tabela 34].

Średnio na jednego pacjenta stosującego powyżej 4 leków z najmłodszej grupy wiekowej przypadało 5,3 leku. Wraz z wiekiem liczba ta się zwiększała do 5,9 w najstarszej grupie wiekowej [tabela 34].

**Tabela 34. Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 1-15 stycznia 2012 r. Podział z uwagi na liczbę jednocześnie stosowanych leków.**

Grupa wiekowa	Liczba leków	Liczba pacjentów	Łącznie		Średnia ilość leków na 1 pacjenta
			n	Populacja ogólna %	
0-19	5	32	44	0,5	<b>5,3</b>
	6	10			
	7	1			
	8	1			
20-39	5	83	115	1,3	<b>5,4</b>
	6	21			
	7	6			
	8	4			
40-59	5	883	1513	17,8	<b>5,7</b>
	6	383			
	7	138			
	8	65			
	9	28			
	10	9			
	11	3			
	12	3			
60 i więcej	5	3453	6873	80,4	<b>5,9</b>
	6	1780			
	7	831			
	8	427			
	9	181			
	10	95			
	11	49			
	12	26			
	13	20			
	14	3			
	15	5			
	17	1			
19	2				
<b>Łącznie</b>			<b>8545</b>	<b>100</b>	

W okresie objętym analizą, w przypadku 121 recept na leki refundowane stwierdzono przepisane określonych połączeń leków, które mogą prowadzić do wystąpienia istotnych interakcji lekowych. U 94 pacjentów z różnych grup wiekowych stosujących

polipragmazję, wykryto połączenia dwóch leków zagrażające wystąpieniu niebezpiecznych interakcji lekowych. W przypadku 30 osób stwierdzono przeciwwskazane, ze względu na właściwości proarytmiczne, połączenie flukonazolu z indapamidem [tabela 35]. Dodatkowo z analizy wynika, iż 15 pacjentów w wieku od 65-75 lat stosowało jednocześnie dwa leki niewskazane w populacji geriatrycznej. U dwunastu pacjentów stwierdzono ryzykowne połączenie diklofenaku z enoksaparyną, predysponujące do synergizmu działania przeciwzakrzepowego. Podobna obserwacja widoczna jest w grupie wiekowej pacjentów powyżej 75 lat, gdzie wspomniane połączenie diklofenaku z enoksaparyną zaobserwować można również w przypadku 12 chorych. Łączne stosowanie ibuprofenu z kłopidogrelem stwierdzono u 2 osób w grupie wiekowej 65-75 lat. Z kolei połączenie ibuprofenu z enoksaparyną zidentyfikowano u jednego pacjenta z tej samej grupie wiekowej [tabela 36].

**Tabela 35. Liczba pacjentów, u których zidentyfikowano ryzykowne połączenia leków w okresie 1-15 stycznia 2012 roku**

<b>Połączenia leków</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Rodzaj interakcji</b>	<b>Ryzyko</b>
Flukonazol + indapamid	30	Przeciwwskazane połączenie – ryzyko zaburzeń rytmu serca	Przeciwwskazane połączenie
Indapamid + fluoksetyna	26	ryzyko zaburzeń rytmu serca, wydłużenie odcinka QT	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Fluoksetyna + metoprolol	6	Inhibicja CYP2D6 -zmniejszony metabolizm metoprololu	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Werapamil + lowastatyna	1	Inhibicja CYP3A4 i P-glikoproteiny - zmniejszenie metabolizmu lowastatyny. Ryzyko rabdomiolizy	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Werapamil + digoksyna	9	Obniżenie nerkowego klirensu digoksyny. Zwiększenie stężenia digoksyny przez zahamowanie P-glikoproteiny.	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Walsartan + enalapril	12	Podwójna blokada RAAS – zwiększone ryzyko hipotonii, hiperkaliemii, niewydolności nerek.	Ryzyko niebezpiecznej interakcji
Fluoksetyna + donepezyl	6	Hamowanie CYP2D6 - Zmniejszony metabolizm donepezylu, zwiększenie jego stężenia w osoczu	Ryzyko istotnych interakcji
Werapamil + diazepam	1	Hamowanie CYP3A4 - zmniejszenie metabolizmu diazepamu	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Loratadyna + digoksyna	3	Hamowanie P-glikoproteiny- zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu	Ryzyko istotnych interakcji
<b>Łącznie</b>	<b>94</b>		

**Tabela 36. Liczba pacjentów w grupach wiekowych 65-75 i od 76 lat, realizująca recepty na określone połączenia leków w okresie 01-15 stycznia 2012 roku**

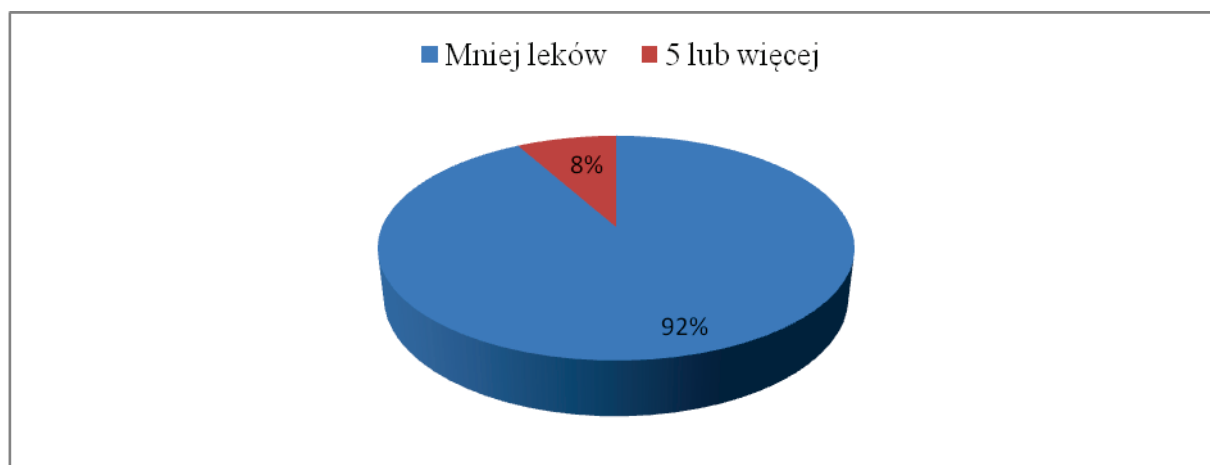
<b>Połączenia leków</b>	<b>65-75 lat</b>	<b>76 + lat</b>	<b>Rodzaj interakcji i ryzyko</b>
Ibuprofenu + kłopidogrel	2	0	Ryzyko niebezpiecznych interakcji – synergizm działania, zwiększone ryzyko krwawień
Ibuprofenu + enoksaparyna	1	0	Połączenie przeciwwskazane. Ryzyko niebezpiecznych interakcji – synergizm działania, zwiększone ryzyko krwawień
Diklofenak + enoksaparyna	12	12	Połączenie przeciwwskazane. Ryzyko niebezpiecznych interakcji – synergizm działania, zwiększone ryzyko krwawień
<b>Łącznie</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	

**4.1.2. Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego. Okres refundacyjny charakteryzujący się najwyższym zużyciem leków w roku 2012 - pomiędzy 16 -30 kwietnia roku 2012**

W roku 2012, okresem charakteryzującym się największą liczbą pacjentów korzystających z refundacji był przedział czasowy od 16 do 30 kwietnia. Aż 302 874 pacjentów realizowało 403 360 recept na refundowane leki, z czego polipragmazję stwierdzono u 8% [rycina 14].

Podobnie jak w przypadku okresu refundacyjnego w styczniu 2012 roku, wraz z wiekiem liczba pacjentów oraz ilość jednocześnie przyjmowanych leków wzrastała. W najmłodszej grupie wiekowej – do 19 roku życia, 5 lub więcej leków jednocześnie stosowanych było przez jedynie 0,3% populacji (74 osoby). Grupę wiekową od 20-39 roku życia charakteryzowało zwiększenie liczby pacjentów stosujących polipragmazję do 1,2% (308 osób). Znaczny wzrost zjawiska polipragmazji zauważalny był u blisko 17% populacji (4118 osób) z przedziału wiekowego 40-59 lat, a najwyższy - prawie 82% populacji (20 063 osób) w grupie wiekowej powyżej 59 lat[tabela 37].

**Rycina 14. Liczba pacjentów realizujących recepty na pięć lub więcej leków refundowanych w okresie refundacyjnym 16-30 kwietnia roku 2012**



**Tabela 37. Liczba pacjentów realizująca recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 16-30 kwietnia.2012 r.**

Wiek	Liczba pacjentów realizujących recepty na $5 \leq$ leków	%
0-19	74	0,3
20-39	308	1,2
40-59	4 118	16,8
60 i więcej	20 063	81,7
<b>Łącznie</b>	<b>24 563</b>	<b>100</b>

Szczegółowa analiza zużycia leków ponownie ujawniła, iż wraz z wiekiem oprócz liczby pacjentów stosujących polipragmazję wzrasta również liczba reprezentująca maksymalną ilość leków realizowanych przez jednego pacjenta. W najmłodszej grupie wiekowej maksymalnie przez jednego pacjenta stosowanych było 8 farmaceutyków, zaś w przedziale wiekowym 20-39 lat stwierdzono wzrost ich liczby do 12. W grupie badanych w wieku średnim obserwowano wzrost do osiemnastu, maksymalnej liczby jednocześnie stosowanych farmaceutyków. W najstarszej grupie wiekowej, najwyższa liczba leków przypadająca na jedną osobę wynosiła 22. Analogicznie jak w przytoczonym wcześniej okresie refundacyjnym (01-15 stycznia 2012) wraz z wiekiem, średnia liczba leków przypadających na jednego pacjenta wzrastała z 5,4 w najmłodszej grupie wiekowej do 6,1 w najstarszej. Warto podkreślić, iż w populacji geriatrycznej 5 lub więcej leków stosowane było przez 81,7% populacji realizujących recepty na leki refundowane, osiem lub więcej



leków zidentyfikowano dla 11,4% populacji, a 10 lub więcej u 2,8%[tabela 38].

**Tabela 38. Liczba pacjentów realizująca recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 16-30 kwietnia 2012. Podział szczegółowy**

Wiek	Maksymalna liczba leków	Liczba pacjentów /liczba leków										Średnia leków/osoba
		5 ≤		8 ≤		10 ≤		15 ≤		18 ≤		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
0 - 19	8	74	0,3	1	0	0	0	0	0	0	0	5,4
20 - 39	12	308	1,2	18	0,0	1	0	0	0	0	0	5,6
40 - 59	18	4 118	16,8	321	1,3	58	0,2	4	0	1	0	5,8
60 +	22	20063	81,7	2796	11,4	687	2,8	33	0,1	5	0	6,1
<b>Łącznie</b>		<b>24563</b>	<b>100</b>	<b>3138</b>	<b>12,7</b>	<b>746</b>	<b>3</b>	<b>37</b>	<b>0,1</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>5,7</b>

Na podstawie szczegółowej analizy liczby lekarzy ordynujących pacjentom recepty na leki refundowane stwierdzono, iż wzrost ilości jednocześnie stosowanych leków nie jest wprost proporcjonalny do wzrostu liczby lekarzy ordynujących leki. Wspomniana sytuacja miała miejsce w najmłodszej grupie wiekowej, w której leki przepisane były przez najwyżej 4 lekarzy, przy czym wraz ze wzrostem nasilenia zjawiska polipragmazji, zmniejszała się liczba lekarzy ordynujących leki. Dla przykładu, w trzech przypadkach 7 i 8 leków było ordynowanych przez jednego lekarza, podczas gdy 5 leków wypisało aż czterech lekarzy. Podobne obserwacje zauważalne są w przedziale wiekowym 20-39 lat. W populacji tej farmaceutyki ordynowało maksymalnie 4 lekarzy. Najwięcej jednocześnie stosowane w tej grupie było 12 leków, ordynowanych przez zaledwie dwóch lekarzy.

Chorzy w średnim wieku mieli ordynowane leki przez maksymalnie 6 lekarzy, przy czym warto wspomnieć, że incydent ten dotyczy jedynie jednego pacjenta w grupie o najmniejszym ryzyku polipragmazji (5 leków stosowanych jednocześnie). Niemniej jednak, w przytoczonym przypadku ewidentne było podwójne przepisanie tej samej substancji czynnej przez różnych lekarzy. Wspomniana sytuacja stwarza zagrożenie dla zdrowia pacjenta, szczególnie gdy pacjent jest nieświadomy składu przyjmowanych leków.

W pozostałych grupach widoczny był spadek liczby lekarzy ordynujących leki wraz ze wzrostem ryzyka niekorzystnych interakcji (nasilenia zjawiska polipragmazji). Ponadto, jednemu pacjentowi aż 18 leków wypisało zaledwie dwóch lekarzy. W najstarszej grupie

wiekowej maksymalnie leki przepisywało sześciu lekarzy, przy czym ordynowali oni po 12 i 6 leków. Niepokój budzi ilość jednocześnie stosowanych farmaceutyków w tej populacji, która w najbardziej skrajnym przypadku realizowała recepty na aż 22 leki, przepisane przez zaledwie dwóch lekarzy.

Podobnie jak w poprzednich grupach wiekowych, wraz z nasileniem polipragmazji zmniejszała się liczba pacjentów otrzymujących receptę od większej liczby lekarzy.

Analiza ilości jednocześnie stosowanych leków w określonych grupach wiekowych nasuwa interesujące spostrzeżenie, iż liczba lekarzy ordynujących leki zmniejsza się wraz ze wzrostem ilości jednocześnie stosowanych leków. Zauważalny jest spadek średniej liczby lekarzy ordynujących leki przypadających na jednego pacjenta z 1,8 w najmłodszej populacji do 1,3 w populacji najstarszej. [tabela 39].

**Tabela 39. Ilość lekarzy ordynujących leki pacjentom stosującym polipragmazję w okresie 16-30 kwietnia 2012 roku**

Wiek	Maksymalna liczba leków	5 ≤ leków %	Liczba lekarzy	
			Maksymalna	Średnia/pacjent
0 - 19	8	0,3	4	1,8
20 - 39	12	1,2	4	1,5
40 - 59	18	16,8	6	1,4
60 ≤	22	81,7	6	1,3
<b>Łącznie</b>				<b>1,3</b>

W okresie objętym analizą, łącznie aż 347 pacjentów stosowało połączenia leków, które mogą prowadzić do wystąpienia istotnych interakcji lekowych. Połączenia dwóch leków mogących przyczynić się do wystąpienia niebezpiecznych interakcji lekowych stwierdzono u aż 286 pacjentów stosujących polipragmazję. W przypadku aż 43 osób stwierdzono przeciwwskazane, ze względu na właściwości proarytmiczne, połączenie flukonazolu z indapamidem. Kolejne połączenia leków stwarzające ryzyko wystąpienia poważnych interakcji zostały przedstawione w tabeli 40.

**Tabela 40. Liczba pacjentów realizująca recepty na wybrane, ryzykowne połączenia leków w okresie 16-30 kwietnia 2012 roku**

<b>Połączenie leków</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Rodzaj interakcji</b>	<b>Ryzyko</b>
Flukonazol + indapamid	43	Przeciwwskazane połączenie – ryzyko zaburzeń rytmu serca	Przeciwwskazane połączenie
Indapamid + fluoksetyna	59	Ryzyko zaburzeń rytmu serca, wydłużenie odcinka QT	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Fluoksetyna + metoprolol	14	Inhibicja CYP2D6 - zmniejszony metabolizm metoprololu	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Werapamil + lowastatyna	1	Inhibicja CYP3A4 i P-glikoproteiny - zmniejszenie metabolizmu lowastatyny. Ryzyko rabdomiolizy	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Werapamil + digoksyna	11	Obniżenie nerkowego klirensu digoksyny. Zwiększenie stężenia digoksyny przez zahamowanie P-glikoproteiny.	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Werapamil + enalapril	65	Istotna interakcja – Zwiększone działanie hipotensyjne, zwiększone ryzyko hiperkaliemii i upośledzenia funkcji nerek	Ryzyko niebezpiecznej interakcji
Walsartan + enalapril	45	Podwójna blokada RAAS – zwiększone ryzyko hipotonii, hiperkaliemii, niewydolności nerek	Ryzyko niebezpiecznych interakcji
Fluoksetyna + diklofenak	33	Zwiększone ryzyko krwawień	Ryzyko niebezpiecznej interakcji
Loratadyna + digoksyna	5	Hamowanie P-glikoproteiny- zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu	Ryzyko istotnych interakcji
Fluoksetyna+ donepezil	10	Inhibicja CYP2D6 – zwiększenie stężenia donepezilu w osoczu	Ryzyko istotnych interakcji
<b>Łącznie</b>	<b>286</b>		

Aż 61 osób w wieku geriatrycznym spośród populacji ogólnej (w której stosowanych było 5 lub więcej leków), realizowało recepty na określone połączenia leków niewskazanych w populacji geriatrycznej. W grupie wiekowej od 65 do 75 roku życia, najczęściej obserwowane było jednoczesne stosowanie diklofenaku i enoksaparyny (przez

26 chorych). Podobna obserwacja widoczna była wśród pacjentów powyżej 75 roku życia, gdzie przytoczone niewskazane połączenie lekowe stwierdzono u aż 21 pacjentów [tabela 41].

**Tabela 41. Liczba pacjentów realizująca recepty na określone połączenia leków niewskazane w populacji geriatrycznej w okresie 16-30 kwietnia 2012 roku**

<b>Połączenie leków</b>	<b>Wiek 65-75 lat</b>	<b>Wiek 76≤</b>	<b>Rodzaj interakcji</b>
Diazepam + propranolol	0	1	Interakcja o umiarkowanym ryzyku. Zmniejszenie metabolizmu diazepam
Amitryptylina + diazepam	1	0	Zawroty głowy, senność, problemy z koncentracją, ryzyko upadków.
Chlorpromazyna + haloperidol	1	0	Przeciwwskazane połączenie. Obydwa leki wydłużają odcinek QT, ryzyko zaburzeń rytmu serca. Synergizm działania sedatywnego. Hamowanie CYP2D6 – zwiększenie stężenia chlorpromazyny.
Ibuprofen + kłopidogrel	1	3	Ryzyko niebezpiecznych interakcji – synergizm działania, zwiększone ryzyko krwawień
Ibuprofen + enoksaparyna	6	1	Ryzyko niebezpiecznych interakcji – synergizm działania, zwiększone ryzyko krwawień
Diklofenak + enoksaparyna	26	21	Ryzyko niebezpiecznych interakcji – synergizm działania, zwiększone ryzyko krwawień
<b>Łącznie</b>	<b>35</b>	<b>26</b>	

#### **4.2. Analiza i ocena zjawiska polipragmazji na terenie województwa pomorskiego w roku 2013.**

W roku 2013 stosowanie jednocześnie 5 lub więcej leków stwierdzono średnio u 8,7% pacjentów korzystających z refundacji [tabela 42]. Przedział czasowy 16-31 stycznia 2013 r. charakteryzował się najwyższym zużyciem leków w porównaniu z innymi okresami refundacyjnymi w latach 2011-2013 [tabela 43]. Spośród 278 330 pacjentów realizujących recepty na leki refundowane w okresie od 1-15 stycznia 2013 r. u 7,8% populacji zidentyfikowano 5 lub więcej leków realizowanych przez jednego pacjenta [rycina 15]. Przedziałem czasu charakteryzującym się największym zużyciem leków była druga połowa stycznia, gdzie recepty realizowało 322 299 osób, spośród których 8% kupowało co

najmniej 5 leków podlegających refundacji. Dla odmiany przedziałem czasowym, w którym stwierdzono najniższe zużycie leków był okres pomiędzy 1-15 sierpnia 2013 r. Paradoksalnie w tym okresie polipragmazja wynosiła aż 9% [tabela 42].

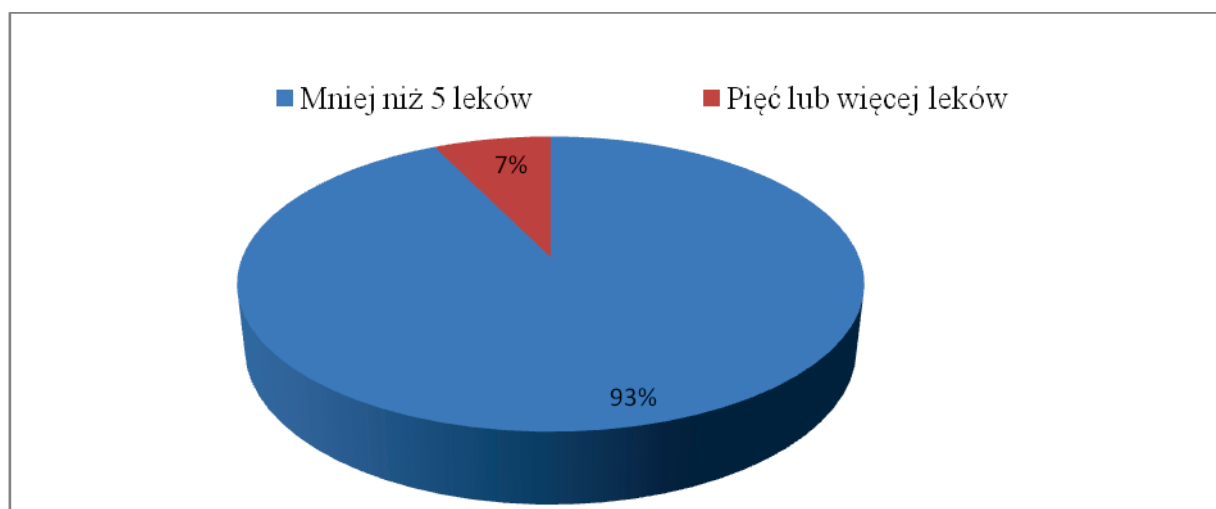
**Tabela 42. Szczegółowe zużycie leków roku 2013 w 24 okresach refundacyjnych**

<b>Miesiąc</b>	<b>Okres czasu</b>	<b>Liczba ogółem realizowanych recept</b>	<b>Realizacja recept na 5 lub więcej leków</b>	<b>Polipragmazja %</b>
Styczeń	I połowa	278 330	21 663	<b>7,78</b>
	II połowa	322 299	25 460	<b>7,90</b>
Luty	I połowa	305 599	25 143	<b>8,23</b>
	II połowa	236 965	18 343	<b>7,74</b>
Marzec	I połowa	290 664	24 405	<b>8,40</b>
	II połowa	286 237	22 176	<b>7,75</b>
Kwiecień	I połowa	272 072	22 848	<b>8,40</b>
	II połowa	292 858	25 764	<b>8,79</b>
Maj	I połowa	242 464	20 977	<b>8,65</b>
	II połowa	277 898	24 389	<b>8,78</b>
Czerwiec	I połowa	271 621	24 273	<b>8,94</b>
	II połowa	253 407	21 527	<b>8,50</b>
Lipiec	I połowa	265 692	23 802	<b>8,96</b>
	II połowa	260 489	23 733	<b>9,11</b>
Sierpień	I połowa	236 852	22 069	<b>9,32</b>
	II połowa	254 420	23 963	<b>9,42</b>
Wrzesień	I połowa	248 652	23 072	<b>9,28</b>
	II połowa	278 316	24 167	<b>8,68</b>
Październik	I połowa	289 003	25 520	<b>8,83</b>
	II połowa	303 517	27 190	<b>8,96</b>
Listopad	I połowa	261 735	23 706	<b>9,06</b>
	II połowa	272 595	24 516	<b>8,99</b>
Grudzień	I połowa	280 949	25 624	<b>9,12</b>
	II połowa	272 662	22 657	<b>8,31</b>
<b>Wartość średnia</b>				<b>8,7</b>

Tabela 43. Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych. Analiza porównawcza

Okres refundacyjny	Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane	Liczba pacjentów stosujących 5 lub leków jednocześnie	
		n	%
1-15 styczeń 2011 r.	292 667	21 794	8
1-15 styczeń 2012 r.	185 560	8545	5
16-30 kwiecień 2012 r.	302 874	24 563	8
1-15 styczeń 2013 r.	278 330	21 663	7
16-31 stycznia 2013 r.	322 299	25 460	8
1-15 sierpnia 2013 r.	236 852	22 069	9

Rycina 15. Pacjenci realizujący recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 1-15 stycznia 2013 roku



## 5. DYSKUSJA

Przeprowadzone badania pozwoliły na opracowanie i wdrożenie systemu monitorowania działań niepożądanych leków w województwie pomorskim. Zaproponowanie nowych rozwiązań, przyczyniło się do istotnego wzrostu raportowania DNL, które bezpośrednio przyczyna się do poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii. Istotnym czynnikiem ryzyka niepowodzenia leczenia jest wystąpienie DNL. Nawet jeżeli teoretycznie określony lek jest dobrze tolerowany przez 99% chorych, nie oznacza to, że u 1% nie spowoduje groźnych powikłań. Przyczyną mogą być między innymi uwarunkowania genetyczne, które predysponują do wystąpienia idiosynkratycznych reakcji nadwrażliwości, co zostało udowodnione dla np. indukowanej statynami miopatii [94].

Pomimo wysokiego zużycia leków w porównaniu do innych krajów członkowskich Unii Europejskiej, zgłaszanie DNL w Polsce jest na najniższym poziomie. Reakcje niepożądane raportowane są głównie przez firmy farmaceutyczne w tzw. "raportach bezpieczeństwa", a spontaniczne zgłaszanie stanowi zaledwie 30% raportów otrzymywanych przez URPLiPB [95]. Dane te są niepokojące, zważywszy na fakt, iż DNL stanowią jedną z głównych przyczyn śmiertelności w Europie i do 15% wszystkich powodów hospitalizacji [96]. Ponadto wielokrotnie potwierdziło się, iż nawet w przypadku leków obecnych na rynku od wielu lat, zdarza się, że ich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostają zawieszane. Dzieje się tak ponieważ często okazuje się, iż korzyści mogące wynikać z ich stosowania nie przewyższają możliwego ryzyka, na jakie narażony może być pacjent w konsekwencji wystąpienia niepożądanych reakcji [97]. Najlepszym tego przykładem było cofnięcie pozwolenia do obrotu w 2013 roku w całej Unii Europejskiej preparatów zawierających w swoim składzie ketokonazol. Uznano, iż ryzyko uszkodzenia wątroby w rezultacie stosowania tego leku przeważało nad korzyściami wynikającymi z leczenia infekcji grzybiczych [98].

Główną przyczyną niskiego zgłaszania DNL w Polsce jest brak regulacji prawnych określających zasady funkcjonowania systemu monitorowania DNL, Ośrodków Regionalnych monitorujących DNL na terenie danego województwa oraz niezależność tych Ośrodków od Urzędu Rejestracji Leków. Zadaniem Ośrodków Regionalnych powinno być sprawowanie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w danym województwie i współpraca z innymi Ośrodkami Regionalnymi oraz Ośrodkiem Centralnym – mieszczącym się w URPLiPB. W województwie pomorskim do czasu utworzenia Pracowni, w lutym 2012 roku, nie

funkcjonowała jednostka pełniąca funkcję Regionalnego Ośrodka Monitorowania DNL. Po roku jej wdrożenia zgłaszanie niepożądanych reakcji było satysfakcjonujące. Pracownia jest zaangażowana w działania zmierzające do prewencji występowania niepożądanych reakcji poprzez różnego rodzaju kampanie informacyjno-edukacyjne oraz zachęcanie do raportowania niepożądanych reakcji na szczeblu lokalnym. Jej działania przyczyniły się w istotnym stopniu do zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii w całej Polsce. Było to możliwe, ponieważ każdy raport niepożądanego działania produktu leczniczego przekazywany jest Ośrodkowi Centralnemu, a następnie producentowi leku. Najważniejszym czynnikiem mającym usprawnić funkcjonowanie systemu było wprowadzenie rozwiązań zwiększających zgłaszanie DNL. W tym celu konieczne było poznanie przyczyn niskiego raportowania DNL. Według literatury, w 2005 roku raporty spontaniczne dotyczące wystąpienia niepożądanych reakcji, najczęściej przekazywane były przez farmaceutów (36%), rzadziej przez lekarzy (12%) [97]. Analiza badań własnych pokazała odwrotną tendencję. W województwie pomorskim zdecydowana większość - 76% reakcji niepożądanych było zgłaszanych przez lekarzy, a zaledwie 12% przez farmaceutów. Wyniki kwestionariusza badającego przyczyny niskiego raportowania działań niepożądanych przed utworzeniem Pracowni również potwierdziły, że częściej DNL zgłaszali lekarze niż farmaceuci. Niestety zgłoszenie takiej reakcji, pomimo jej zaobserwowania, potwierdziło jedynie 11% lekarzy. Z ankiety wynika także, iż najczęściej DNL zgłaszali pacjenci (40% respondentów) i osoby wykonujące inne zawody medyczne (20% respondentów). Niemniej jednak, w przypadku lekarzy i farmaceutów zgłoszenie reakcji niepożądanego wiąże się z koniecznością przekazania informacji o jej wystąpieniu ośrodkowi monitorującemu DNL. W przypadku pacjentów i innych osób wykonujących zawody medyczne, może polegać jedynie na poinformowaniu o niepokojących objawach swojego lekarza. Nie jest wówczas pewne, że raport zostanie przekazany ośrodkowi monitorującemu DNL. Przypuszcza się, że taka była intencja ankietowanych wskazujących przytoczoną odpowiedź, zważywszy na fakt, że pacjenci i osoby wykonujące inne zawody medyczne otrzymali możliwość bezpośredniego zgłaszania niepożądanych reakcji dopiero w 2013 roku. Pierwszą jednostką w Polsce, która umożliwiła im ich zgłaszanie była utworzona na potrzebę badań prezentowanych w niniejszej pracy Pracownia, która otrzymała zaledwie 12% takich raportów od osób innych niż lekarze i farmaceuci.

Na podstawie opublikowanych badań ankietowych, aż 98% fachowych pracowników służby zdrowia spotkało się w swojej praktyce klinicznej z wystąpieniem niepożądanego



reakcji u przynajmniej jednego pacjenta. Pomimo tego, aż 85,6% lekarzy przyznało, że pomimo zaobserwowania objawów niepożądanych, nigdy ich nie zgłosiło. Jako przyczynę takiego stanu rzeczy najczęściej wskazywali brak pewności, czy reakcja niepożądana była rzeczywiście wywołana stosowanym lekiem [99]. Aż 71% ankietowanych w badaniu własnym przyznało, iż ich zdaniem reakcje niepożądane po lekach są często lub bardzo często obserwowane. Podobnie jak w przytoczonym wcześniej badaniu, najczęściej odpowiedź taką wskazywali lekarze – 95%. Farmaceuci rzadziej niż lekarze spotykali się z wystąpieniem reakcji niepożądanych (73%). Zdecydowana większość, gdyż aż 89% lekarzy w badaniu własnym przyznało, że nigdy nie zgłosiło przed utworzeniem Pracowni niepożądanej reakcji po leku, pomimo jej zaobserwowania. Dane te są również bardzo zbliżone do wcześniej wspomnianego badania. Nie znalazły jednak potwierdzenia przyczyny nieraportowania działań niepożądanych. Na podstawie badań własnych stwierdzono, że najczęstszą przyczyną takiego stanu rzeczy, zdaniem lekarzy był brak czasu, a w następnej kolejności brak pewności, jakie informacje są istotne przy raportowaniu DNL. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku farmaceutów, których zdaniem do zgłaszania reakcji niepożądanych również najbardziej zniechęca brak czasu, co prawdopodobnie związane jest z charakterem ich zawodu. W dołączonym do ankiety uzasadnieniu opisywali, iż oczekujące kolejki pacjentów uniemożliwiają im wypełnienie raportu i przekazanie go faksem lub tradycyjną pocztą. Drugą z kolei wskazywaną odpowiedzią był brak pewności jakie informacje są istotne przy zgłaszaniu reakcji niepożądanych. Uzyskane na podstawie przeprowadzonej ankiety dane jednoznacznie sugerują, jak ważne w celu zwiększa częstości raportowania DNL jest prowadzenie intensywnych działań informacyjno – edukacyjnych oraz umożliwienie przekazywania raportów w szybki i łatwy sposób - drogą elektroniczną oraz telefonicznie. Spośród wszystkich ankietowanych, największą obawę o zamieszczanie danych osobowych osoby zgłaszającej wystąpienie DNL mieli pacjenci. Liczne badania potwierdziły, że umożliwienie bezpośredniego raportowania niepożądanych reakcji przez pacjentów jest niezwykle cenne i ważne dla poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii. Przekazywane przez nich raporty są pod względem merytorycznym często bardzo zbliżone do zgłoszeń przekazywanych przez lekarzy. Ponadto chętniej i częściej zgłaszają przypadki nowych i rzadkich reakcji niepożądanych [100]. Na podstawie analizy własnej należy stwierdzić, że umożliwienie zgłaszania DNL pacjentom spowodowało wzrost otrzymanych raportów potwierdzonych medycznie o 12%. Wskazuje to na słuszność stworzenia pacjentom możliwości wskazania lekarza prowadzącego terapię. Ponadto wszystkie opisywane przez

nich objawy, które udało się potwierdzić medycznie, były spójne z opisem reakcji niepożądanego potwierdzonej przez fachowego pracownika służby zdrowia. Dodatkowo charakteryzował je dłuższy i bardziej szczegółowy opis niepożądanych objawów, co przy analizie raportów jest bardzo cenne.

Według literatury, zgłaszane jest zaledwie jedno na dziesięć DNL. Z publikacji naukowych wynika, iż lekarze najczęściej raportują reakcje niepożądane, które są przez nich uznane za szczególnie istotne, jak również gdy mają pewność, że są wywołane stosowanym lekiem. Niestety znaczna ilość działań niepożądanych albo celowo nie jest zgłaszana, albo nie jest rozpoznawana [101]. Wielu badaczy podkreśla, że kluczem do sukcesu w zwiększeniu raportowania niepożądanych objawów jest zwiększenie świadomości pracowników ochrony zdrowia, jak bardzo jest to istotne dla poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii i zdrowia publicznego [102]. Istotnie, prowadzone przez Pracownię działania informacyjno-edukacyjne, szkolenia, wysyłanie listów motywujących do zgłaszania tychże reakcji, publikowanie materiałów przypominających i opisujących zgłoszone przypadki, przyczyniło się do otrzymania w ciągu roku 147 raportów. Co więcej, ukazywanie się komunikatów kierowanych do lekarzy, farmaceutów i pacjentów sprawiło, że liczba przekazywanych zgłoszeń opisujących niepożądane objawy sukcesywnie wzrastała. Zauważalny był trzykrotny wzrost raportowania niepożądanych reakcji po ukazaniu się pierwszego numeru Biuletynu „Bezpieczna Farmakoterapia” w „Pomorskim Magazynie Lekarskim”, a następnie kolejny wzrost po ukazaniu się drugiego numeru.

Raporty opisujące wystąpienie DNL najczęściej były przekazywane przez lekarzy. Prawdopodobnie miała na to wpływ nawiązana współpraca z Oddziałem Gdańskim NFZ oraz Okręgową Izbą Lekarską, za pośrednictwem których było możliwe dotarcie do tej populacji.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii, niezwykle istotne są informacje o wystąpieniu ciężkich reakcji po lekach. Niestety przegląd literatury sugeruje, iż przypadki takie są rzadko zgłaszane. Według FDA takie raporty stanowią mniej niż 1%, z kolei inni badacze oceniają ich raportowanie na poziomie od 8% do 13% ogółu otrzymywanych raportów [103,104]. W porównaniu do przytoczonych danych, ciężkie reakcje niepożądane były częściej zgłaszane i stanowiły aż 20% wszystkich zgłoszeń włączonych do analizy własnej. Co więcej, w przypadku ponad połowy z nich życie pacjenta było zagrożone.

W związku ze zmianami inwolucyjnymi zachodzącymi w starzejącym się organizmie i powszechnością stosowania wielu leków jednocześnie, występowanie reakcji niepożądanych

jest bardzo charakterystyczne dla populacji geriatrycznej. Na podstawie analizy danych przedstawionych w niniejszej pracy, reakcje niepożądane najczęściej obserwowane były w grupie wiekowej powyżej 76 roku życia. Pomimo, że tylko 5% raportów opisywało wystąpienie DNL w grupie pacjentów najmłodszych (do 18 roku życia), liczne dane z piśmiennictwa wyraźnie wskazują, że występują one powszechnie w tej populacji. Badania przeprowadzone w USA wykazały, iż w roku 2001 z powodu DNL konsultacji ambulatoryjnej wymagało 244.000 pacjentów poniżej 15 roku życia. Ponadto u dzieci do 5 roku życia narażenie na ich wystąpienie było czterokrotnie wyższe niż u osób dorosłych [105]. Najczęściej opisywanymi przez wielu autorów reakcjami niepożądanymi w tej populacji były: reakcje skórne (wysypka i pokrzywka), dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunka), a także reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wymienione objawy w przeważającej większości występowały w odpowiedzi na leki powszechnie stosowane w grupie młodych pacjentów tj. szczepionki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki [106]. Istotnym wyzwaniem dla zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii jest opracowanie strategii zmierzającej do zwiększenia raportowania niepożądanych reakcji w populacji najmłodszych pacjentów.

Płeć pacjenta jest również jednym, z czynników mogącym warunkować odmienną odpowiedź na farmakoterapię. Różnice pomiędzy mężczyznami i kobietami na poziomie procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych zostały potwierdzone wynikami wielu badań, ale najwięcej z nich koncentrowało się na różnicach w farmakokinetyce leków.

Wynikają one z odrębności fizjologicznych, anatomicznych, hormonalnych oraz genetycznych. Dostrzegalne różnice w budowie fizycznej, obejmujące wyższy wzrost i większą masę ciała u mężczyzn, znajdują przełożenie na zwiększenie objętości dystrybucji ( $V_d$ ) i zwiększony klirens większości leków [107]. Wobec powyższego, zastosowanie tej samej dawki w przypadku kobiet, może prowadzić do zwiększenia stężenia leku w osoczu lub zwiększenia pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (parametr AUC) za sprawą obniżonego klirensu leku i mniejszej  $V_d$  leku [108]. Dowiedziono, że butorfanol i nalbufina - opioidy o mieszanych ago-antagonistycznych właściwościach, wywołują znacznie silniejszą analgezję u kobiet niż mężczyzn, co prawdopodobnie ma związek z warunkowaną płcią odrębną odpowiedzią na pobudzenie receptora  $\kappa$  [109].

W miarę osiągnięcia dojrzałości, pojawiają się zauważalne różnice pomiędzy płciami w zakresie słabszej absorpcji i wolniejszej eliminacji leków u kobiet, wynikających z podwyższenia pH soku żołądkowego i szybszego opróżniania żołądka. Ponadto

dowodzono, iż estrogeny hamują izoenzymy cytochromu P450, w rezultacie czego metabolizm I fazy jest zmniejszony. Jest to wyraźnie widoczne np. w przypadku stosowania antagonistów receptora H<sub>2</sub>. Wszystkie ze wspomnianych leków z tej grupy, z wyłączeniem famotydyny hamują efekt I przejścia etanolu, co w przypadku jego nadużywania podczas przyjmowania tych leków przez kobiety może mieć istotne znaczenie [45]. Dodatkowo dowiedziono, że biodostępność 60% leków będących substratami izoenzymów z rodziny CYP3A (np. cyklosporyna, leki anty-HIV, atorwastatyna) jest dwukrotnie zwiększona u kobiet. [110,111]. Odpowiedź na parenteralne podanie niektórych leków np. antybiotyków może być również zależna od płci pacjenta z uwagi na różnice w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Charakterystyczne zwiększanie się z wiekiem całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej, co szczególnie widoczne jest w przypadku kobiet, może znajdować odzwierciedlenie w zwiększeniu V<sub>d</sub> leków lipofilnych [107] oraz obniżeniu V<sub>d</sub> leków hydrofilnych. Z danych Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA wynika, iż do niepożądanych reakcji po lekach częściej dochodzi u kobiet i częściej mają one poważniejszy przebieg [112,113]. Zaobserwowano dla przykładu, że ryzyko wystąpienia skórnych reakcji niepożądanych u kobiet jest od 1,5 do 1,7 razy większe niż u mężczyzn. Jak tłumaczą badacze prawdopodobnie jest to związane z determinowanymi płcią różnicami farmakokinetycznymi, immunologicznymi, hormonalnymi, ale także farmakodynamicznymi [114,115]. Różnice farmakodynamiczne są szczególnie zauważalne w przypadku stosowania leków psychotropowych i kardiologicznych. Chlorpromazyna stosowana w tej samej dawce i osiągająca identyczne stężenie w osoczu krwi pacjenta jest bardziej skuteczna u kobiet niż mężczyzn. Podobnie w przypadku stosowania przez kobiety niektórych leków przeciwartmicycznych, ryzyko wydłużenia odcinka QT jest wyższe niż w grupie mężczyzn [114]. Badania własne również potwierdziły, że reakcje niepożądane częściej obserwowane są w populacji kobiet. Aż 69% wszystkich zgłoszeń raportowało wystąpienie niepożądanych objawów u kobiet. Dodatkowo tendencja ta była widoczna we wszystkich grupach wiekowych, z wyłączeniem pacjentów najmłodszych – w wieku od 0-18 lat. Szczególnie podatne na DNL wydają się być kobiety w wieku od 50 do 65 lat, oraz powyżej 65 lat. Według niektórych autorów częstsze występowanie niepożądanych reakcji u kobiet, jest wynikiem przyjmowania większej ilości leków przez tą populację.

Nie wszystkie leki posiadają podobną tendencję do wywoływania niepożądanych reakcji. Znajomość grup leków szczególnie predysponujących do ich wystąpienia jest niezwykle istotna. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż antybiotyki, antykoagulanty, leki

inotropowo dodatnie, diuretyki, leki przeciwcukrzycowe, przeciwpadaczkowe oraz NLPZ, są odpowiedzialne za wystąpienie 60% reakcji niepożądanych wymagających hospitalizacji i 70% skutków ubocznych podczas terapii szpitalnej [116]. Jak wykazało wielu badaczy, najbardziej powszechne jest występowanie niepożądanych reakcji po lekach onkologicznych. Reakcje niepożądane związane z ich stosowaniem stanowiły ponad 21% wszystkich zgłaszanych raportów [117]. Badania własne również potwierdziły, iż najwięcej zgłoszonych objawów niepożądanych, związanych było ze stosowaniem leków onkologicznych (20%). Występowanie powikłań leczenia farmakologicznego u pacjentów onkologicznych jest powszechne i wiąże się z dużą niechęcią lekarzy onkologów do ich zgłaszania. W tym wypadku zbieranie raportów opisujących wszystkie możliwe reakcje w celach statystycznych nie jest realne do wykonania. Najważniejsze dla poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii raporty, powinny opisywać nowe, ciężkie lub rzadkie reakcje niepożądane po lekach onkologicznych. Produktem leczniczym, który bardzo często wymieniany jest przez autorów, jako powodujący wiele niepożądanych reakcji była cisplatyna. Spośród 51 pacjentów, którzy ją otrzymywali na oddziale onkologicznym, u aż 48 wystąpiły niepożądane objawy w postaci nudności i wymiotów, zaburzenia smaku, biegunek, hipokalcemii [118]. Ponadto wielokrotnie opisywano charakterystyczną dla tego leku tendencję do wywoływania nefrotoksyczności, ototoksyczności, obwodowej neuropatii, jak również zaburzeń elektrolitowych [119,120,121].

Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie również potwierdziły, iż niekorzystne reakcje po cisplatynie były najczęściej raportowane spośród wszystkich innych leków onkologicznych. W następnej kolejności lekami najczęściej wywołującymi niepożądane objawy były leki stosowane w poprawie funkcji poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera i otępienia (13%). Najczęściej występowały podczas stosowania donepezylu.

Równie często uboczne działania leków obserwowano podczas terapii z wykorzystaniem nienarkotycznych leków przeciwbólowych (13%). Do leków które najczęściej wywoływały niepożądane zaliczyć należy kwas acetylosalicylowy i diklofenak. Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, zarówno w terapii przeciwbólowej, jak i w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych jest bardzo powszechne, może przekładać się to na częstość raportowania działań niepożądanych z jego udziałem. Kolejną często raportowaną jako wywołującą niepożądane objawy grupą leków – 10% - były statyny, z których najczęściej powtarzała się nazwa - rosuwastatyna i atorwastatyna. Dane te są bardzo zbliżone do informacji opisanych przez innych badaczy. Szacuje się, że u jednej na pięć osób przyjmujących leki z tej grupy występują objawy uboczne takie jak bóle mięśniowe

i miopatie, a u 0,006% dochodzi do niebezpiecznej rhabdomyolizy[122]. W niedawno opublikowanym dużym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania statyn stwierdzono, iż największe ryzyko wystąpienia niekorzystnych reakcji, związane jest ze stosowaniem atorwastatyny w dawkach przekraczających 40 mg oraz rosuwastatyny[123]. Należy jednak mieć świadomość, iż częstość raportowania niepożądanych objawów z udziałem danego leku może być związana z jego bardziej powszechnym stosowaniem.

Do najczęściej opisywanych przez badaczy niepożądanych objawów po lekach należy zaliczyć zaparcia, nudności i wymioty, reakcje skórne oraz zmiany w obrębie błon śluzowych, zmęczenie, senność, biegunkę, a także brak apetytu [124]. W badaniu własnym najczęściej zgłaszano również zaburzenia ze strony układu pokarmowego (zwłaszcza nudności i wymioty), a także zmiany zachowania pacjenta, reakcje skórne oraz ze strony błon śluzowych. Nierzadko występowały także objawy uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego, spośród których najwięcej dotyczyło incydentów wzrostu ciśnienia tętniczego lub kołatania serca.

W procesie poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii niezwykle istotne jest zbieranie i analizowanie przypadków, w których stwierdza się gorszą tolerancję określonego preparatu handlowego, w porównaniu z innym zawierającym tę samą substancję czynną. W literaturze opisano wiele przypadków, w których zmiana leku powodowała wystąpienie niepożądanego reakcji lub gorszą kontrolę choroby podstawowej. Niemniej jednak, tylko kilka zaślepionych badań kontrolnych oceniało farmakokinetykę leków generycznych, przy czym często tylko jeden z kilku odpowiedników był badany. Analiza zgłoszonych raportów w badaniu własnym ukazała 5 przypadków gorszej tolerancji określonego preparatu handlowego, w porównaniu z innym zawierającym tę samą substancję czynną w identycznej dawce. Stwierdzono przypadki gorszej tolerancji leku generycznego niż oryginalnego. Wspomniana sytuacja miała miejsce w przypadku zmiany leku oryginalnego Xanax na odtwórczy Afobam, a także leku Concor na Bisocard i Nootropil na Biotropil. Zaobserwowano również 2 przypadki gorszej tolerancji leku należącego do danej grupy leków, w porównaniu z innym przedstawicielem tejże grupy. W jednym z przypadków pacjentka stosowała niską dawkę atorwastatyny (10mg) i zgłaszała ból mięśni i osłabienie siły mięśniowej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które ustąpiły po zmianie preparatu (w obrębie tej samej grupy lekowej) na simwastatynę 20 mg. Z kolei zgłaszająca nawracające infekcje górnych dróg oddechowych pacjentka, która zażywała beklometazon w aerozolu, po zmianie leku na selektywny glikokortykosteroid – cyklezonid, zauważyła znaczną poprawę i ustąpienie działań



niepożądanych. Cyklezonid należy do nowych i selektywnych glikokortykosteroidów. Jego największą zaletą, w porównaniu do innych przedstawicieli tejże grupy, jest występowanie w formie proleku. Dzięki temu możliwe jest uniknięcie ogólnoustrojowych objawów niepożądanych, gdy lek jest stosowany w aerozolu w leczeniu astmy. Produkt leczniczy ulega przekształceniu w formę aktywną dopiero w oskrzelach [125].

W Stanach Zjednoczonych spośród 300 neurologów, aż 56% zgłaszało wystąpienie niepożądanego reakcji, a 68% incydent napadu padaczkowego u co najmniej jednego pacjenta leczonego z powodu padaczki po zmianie leku oryginalnego na generyczny. Najczęściej przypadki te dotyczyły zastosowania jednej z trzech substancji czynnych: karbamazepiny, fenytoiny lub walproinianu sodu [126].

Podobne badania porównujące leki generyczne z grupy przeciwwirusowych przeciw wirusowi HIV wykazały, że poziom stawudyny był istotnie niższy po przyjęciu leku odtwórczego [127]. Inna analiza porównawcza została przeprowadzona w 2007 roku pod kątem biorównoważności leków nasennych. W ich skład wchodził: triazolam, brotizolam lub flunitrazepam. Badania wykazały, iż leki różniły się od produktu oryginalnego głównie szybkością absorpcji. Wszelkie inne różnice związane były z zastosowanymi substancjami pomocniczymi lub postacią leku [128].

Jedną z głównych przyczyn przerwania, a tym samym niepowodzenia terapii z winy pacjenta jest wysoka cena leków [129] i zdecydowana większość z nich aprobejuje stosowanie tańszych odpowiedników, gdy są przepisane przez lekarza [130]. Pomimo tego, aż 25% pacjentów uważa, że jakość leków generycznych jest gorsza niż w przypadku produktu oryginalnego [130]. Uprzedzenia pacjenta do leku generycznego mogą przyczyniać się do nagłego przerwania terapii lub zgłaszania działań niepożądanych, które w rzeczywistości nie są spowodowane lekiem. Istotną rolą lekarza, a zwłaszcza farmaceuty jest przekazanie rzetelnej informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowanego leku.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii, abstrahując od kwestii biorównoważności, ulotki leku odtwórczego również powinny zawierać identyczne informacje dotyczące jego bezpieczeństwa, jakie widnieją na etykietach produktu oryginalnego. Jednak jak wykazało badanie przeprowadzone w 2012 roku, większość (77,9%) ulotek leków generycznych różni się od leku oryginalnego takimi szczegółami jak np. pominięcie niektórych tabel, brak aktualnych informacji o leku po dopuszczeniu do obrotu, niezamieszczenie wszystkich informacji o możliwych działaniach niepożądanych [131].

Brak niektórych z tych informacji, może skutkować przeoczeniem przez lekarza ordynującego lek, istotnych kwestii związanych z bezpieczeństwem takiego produktu. Stosowanie leku odtwórczego może czasami nieść ryzyko wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych. Należy jednak pamiętać, że niższy koszt leczenia może istotnie przekładać się na lepszą kontrolę choroby i zmniejszenie śmiertelności pacjentów. Badania pokazują, że od czasu wprowadzenia w południowych Indiach tańszych leków przeciwretrowirusowych, śmiertelność ludności zmniejszyła się z 25 do 5 zgonów w przeliczeniu na 100 osób [131]. W związku z powyższym, leki generyczne stanowią cenną alternatywę dla często wielokrotnie droższych produktów oryginalnych. Monitorowanie ich bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu jest jednak bardzo istotne.

Ważną kwestię w systemie PhV stanowi ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowanym lekiem a zgłaszanymi objawami niepożądanymi. Informacja ta może zapobiec w przyszłości wystąpieniu niebezpiecznych działań niepożądanych u niektórych pacjentów. W niniejszej pracy, przy wykorzystaniu skali Naranjo, ustalono stopień prawdopodobieństwa nietypowych reakcji niepożądanych. Za dopuszczalne i wątpliwe uznano 4 reakcje, które mogły być pomyłone z objawami jednostki chorobowej. W jednym przypadku zgłoszono u 11 letniego dziecka stosującego pyrantel z powodu owsicy: bóle brzucha, biegunkę, wymioty oraz podwyższenie temperatury ciała. Objawy te są na tyle mało charakterystyczne, że mogą być wywołane samą chorobą, z powodu której lek był stosowany. Podobnie wątpliwości budziło powiązanie dwukrotnego wystąpienia opryszczki wargowej u pacjentki przyjmującej limecyklinę. Osłabienie odporności jest znanym czynnikiem sprzyjającym pojawieniu się objawów opryszczki. Z kolei o obniżeniu odporności w tym konkretnym przypadku może świadczyć konieczność stosowania leku przeciwbakteryjnego. Pomimo, iż skala Naranjo jest pomocnym narzędziem pozwalającym oceniać istnienie związku przyczynowo-skutkowego, gdy istnieją wątpliwości czy reakcja była wywołana lekiem, to w niektórych przypadkach należy zachować ostrożność podczas jej stosowania. Jak wykazali badacze z USA, sytuacje takie dotyczą powikłań po lekach, gdy stwierdza się ich przedawkowanie przez pacjenta. Wówczas użycie wspomnianej skali w praktyce klinicznej może wiązać się z błędną diagnozą [132].

Spośród wszystkich z zakwalifikowanych do badań własnych objawów niepożądanych, dwa były związane z wystąpieniem ogólnoustrojowych objawów po miejscowym zastosowaniu leku. Jedno ze zgłoszeń dotyczyło kołatania serca po minoksidilu, dostępnego w postaci płynu. Zważywszy na fakt, że środek ten charakteryzuje się



właścivościami hipotensyjnymi, może wywoływać objawy uboczne ze strony układu krążenia [133]. Lek ten znalazł zastosowanie jako preparat do stosowania miejscowego na skórę głowy w leczeniu łysienia typu męskiego, po stwierdzeniu, że wywoływał objawy uboczne w postaci stymulowania wzrostu włosów [134]. Kolejnym przykładem wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji po leku stosowanym miejscowo było kołatanie serca, zawroty głowy i tachykardia po inhalacji formoterolu. Pomimo, że lek ten zaliczany jest do selektywnych agonistów receptora beta 2, może wykazywać także powinowactwo do receptora beta 1. W związku z powyższym opisane objawy mogą występować w czasie jego stosowania. W literaturze opisano dwa przypadki wystąpienia częstoskurczu nadkomorowego u dzieci w wieku 4 i 10 lat, po inhalacji wspomnianego leku przy użyciu tradycyjnego inhalatora MDI [135].

Aby uniknąć niektórych ogólnoustrojowych działań leków przeznaczonych do miejscowego stosowania, niezbędne jest przestrzeganie niektórych zasad zmniejszających takie ryzyko. Przykładem takiego postępowania jest płukanie jamy ustnej po inhalacji glikokortykosteroidu lub uciskanie przez minutę worka spojówkowego, w części przyśrodkowej kąta szpary powiekowej zaraz po zaaplikowaniu kropli do oka.

Warto dodać, że przewlekłe stosowanie nieselektywnego antagonisty receptorów beta – tymololu, u chorych na jaskrę może powodować tachykardię po odstawieniu tego leku. Prawdopodobnie reakcja ta jest związana ze zwiększeniem gęstości receptorów w sercu (zjawisko „*up regulation*”) [136]. W związku z powyższym, najrozsądniej jest stosować zasadę stopniowej redukcji dawki przy odstawianiu miejscowo stosowanego tymololu.

Częstym powikłaniem farmakoterapii i nierzadko fatalnym w skutkach jest popełnienie błędu medycznego podczas stosowania leku. Szacuje się, że z ich powodu w Stanach Zjednoczonych każdego roku umiera 7000 osób [137]. Błędy medyczne należy interpretować jako nieświadomą pomyłkę podczas przepisania, wydania, podania, czy przyjęcia leku. Około 79% błędów medycznych zostaje popełnionych podczas ordynacji leków [138]. Może być to konsekwencją zapisania lub odczytu niewłaściwej nazwy. Obecność wielu preparatów o podobnie brzmiących nazwach zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia takiej pomyłki. Bardzo często dochodzi także do nieprawidłowości w zapisaniu czy obliczeniu właściwej dawki leku [138]. Aż 42% takich pomyłek naraża pacjentów na poważne konsekwencje zdrowotne [139]. Szczególnie ma to miejsce przy przepisywaniu antybiotyków, a najbardziej charakterystyczne jest dla populacji pediatrycznej [138,139]. W populacji tej ponad 56% pomyłek związanych bywa z ordynacją zbyt wysokiej dawki

środka leczniczego. Zgodnie z literaturą, zjawisko to jest szczególnie często obserwowane na oddziale intensywnej terapii noworodków [138].

Do pomyłek może także dochodzić na etapie wydawania leku w efekcie nieprawidłowego odczytania recepty przez farmaceutę. Ponadto dużym ryzykiem obarczony jest wybór niewłaściwej drogi podania określonego leku, czy jego postaci farmaceutycznej.

Ponadto jeden na dziesięciu pacjentów popełnia błąd przy odmierzaniu dawki płynnego leku o co najmniej 10% [140]. W literaturze można spotkać wiele opisów błędów związanych z podaniem niewłaściwej dawki leku [141]. Wygląd opakowania leku może również sprzyjać występowaniu pomyłek. W literaturze opisano przypadek 6-letniego chłopca leczonego z powodu astmy, któremu zamiast przepisanego przez lekarza montelukastu 5 mg na dobę, farmaceuta wydał alendronian sodu w dawce 5 mg. Przyczyną pomyłki było podobnie wyglądające opakowanie wspomnianych leków. Zanim błąd został wykryty, dziecko stosowało niewłaściwy lek przez 3 miesiące. Następstwem tego był powtarzający się po przyjęciu leku ból w nadbrzuszu, któremu czasem towarzyszyły wymioty [142].

W badaniu własnym również stwierdzono popełnienie błędów medycznych. Jeden z nich związany był z wyborem niewłaściwej postaci leku – buprenorfiny, przez lekarza pierwszego kontaktu, w celu wywołania szybkiej analgezji. Szybki efekt przeciwbólowy po zastosowaniu po raz pierwszy przezskórnego systemu terapeutycznego nie jest możliwy do uzyskania. Przyczyną jest długi czas osiągnięcia stanu stacjonarnego, za sprawą wolnej absorpcji substancji czynnej. Aby początek działania był szybszy, zalecane jest rozpoczęcie terapii od podania leku podjęzykowo lub z wykorzystaniem innej drogi podania leku, umożliwiającej szybką absorpcję.

Oprócz DNL, czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo farmakoterapii jest stosowanie wielu leków jednocześnie. Zjawisko to jest niekorzystne, gdy są ze sobą kojarzone bez uwzględnienia podstawowych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych różnic pomiędzy nimi. W przypadku leczenia skojarzonego kilkoma lekami, należy liczyć się z ryzykiem sumowania się reakcji niepożądanych i nasilenia ich objawów. Dla przykładu w literaturze przedstawiono wiele dowodów wskazujących, że ryzyko ototoksyczności indukowanej furosemidem jest szczególnie wysokie, gdy pacjent stosuje inny lek lub jest narażony na inne czynniki, mogące ją powodować np. gentamycynę [143], czy hipoksję. Warto dodać, że w przypadku stosowania kilku leków jednocześnie należy liczyć się z możliwością częstszego występowania reakcji niepożądanych, przy czym

duży problem kliniczny może stanowić ustalenie, który z nich jest odpowiedzialny za wywołanie niepożądanych objawów [144].

W literaturze często powtarza się informacja, iż wraz ze wzrostem liczby jednocześnie przyjmowanych leków, wzrasta ryzyko wystąpienia istotnych interakcji pomiędzy nimi. Jest ono szczególnie widoczne, gdy pacjent zażywa 5 lub więcej leków [145]. Z uwagi na ten fakt, polipragmazję generalnie określa się jako łączne stosowanie więcej niż czterech farmaceutyków [146]. Niektórzy badacze używają tego terminu także w przypadku stosowania zaledwie dwóch leków w nieracjonalny lub ryzykowny sposób. Wspomina się zatem o mniejszej polipragmazji, gdy pacjent stosuje od dwóch do czterech leków i o istotnej, gdy łącznie przyjmowane jest pięć lub więcej środków leczniczych [147,148].

W Polsce istotny problem z punktu widzenia zdrowia publicznego stanowi brak wiarygodnych danych, które pozwoliłyby szacować zjawisko polipragmazji. Wprawdzie przeprowadzone analizy dostarczyły danych sugerujących, iż w Polsce zużycie leków dostępnych bez recepty jest bardzo wysokie [149], to pomimo tego, precyzyjne określenie ilości łącznie stosowanych leków przez jednego pacjenta nie jest łatwe z kilku przyczyn. Po pierwsze zużycie leków jest procesem dynamicznym i zmieniającym się w czasie, a dostępne informacje mogą nie dawać pełnego obrazu zjawiska nadużywania leków. Kolejną przyczyną jest brak możliwości stworzenia ogólnokrajowej bazy danych, która zbierałaby informacje o wszystkich zakupionych i stosowanych przez pacjenta lekach, zarówno tych dostępnych bez recepty jak i za jej okazaniem. W Polsce wiarygodne dane na temat ilości stosowanych przez pacjentów leków nie są dostępne. Co za tym idzie, brakuje informacji na temat częstości występowania polipragmazji w konkretnych grupach wiekowych oraz ilości lekarzy ordynujących leki pacjentom stosujących terapię wielolekową. Dodatkowo, podejmowane badania przeprowadzane były na małych grupach pacjentów. W 2006 roku opublikowany został artykuł, w którym przedstawiono wyniki ankiety adresowanej do 154 pacjentów geriatrycznych województwa wielkopolskiego. Z badania dało się wywnioskować, iż osoby pomiędzy 65 a 92 rokiem życia przyjmowały średnio około 6 leków jednocześnie. Aż 94% osób powyżej 75 roku życia i 69% osób w wieku 65-92 lat, przyjmowało leki dostępne na receptę. Dodatkowo aż 66% pacjentów po 75 roku życia stosowało leki OTC [148]. Dane przedstawione w niniejszej pracy wykazały, iż na jednego pacjenta województwa pomorskiego, w grupie wiekowej 60 i więcej lat, przypada średnio 6,1 leku. Dane te są o tyle niepokojące, że analiza zawiera zestawienie łącznie stosowanych produktów leczniczych dostępnych na receptę i podlegających refundacji. Nie uwzględnia

jednocześnie stosowanych preparatów OTC, z których korzysta aż 66% starszych pacjentów oraz wykazu leków nierefundowanych.

Pomimo iż polipragmazja, jak wykazały zarówno badania własne, jak i podejmowane przez innych badaczy, najczęściej obserwowana jest wśród pacjentów geriatrycznych, to również nierzadko występuje w populacji pacjentów młodszych, szczególnie w przedziale wiekowym od 40 do 59 lat. Z analizy opublikowanej w 2012 roku przez badaczy z USA wynika, iż wspomniani pacjenci stosują więcej leków niż osoby z młodszej grupy wiekowej – 22-39 lat [150]. Analiza własna potwierdziła powyżej przedstawione dane. Podczas, gdy blisko 17% pacjentów w wieku 40-59 lat realizowało recepty na pięć lub więcej leków, to liczba ta spadła do zaledwie 1,2% wśród pacjentów w grupie wiekowej 20-39 lat, a była najniższa – 0,3% w najmłodszej populacji.

Za jedną z głównych przyczyn polipragmazji autorzy uznają odwiedzanie wielu lekarzy, którzy nie są informowani przez pacjenta o przyjmowanych jednocześnie lekach [151]. Niniejsza praca tej hipotezie zaprzecza. Wynika z niej, że na jednego spośród wszystkich pacjentów stosujących powyżej czterech leków, przypadało średnio 1,3 lekarza. Identyczny wynik otrzymano w najstarszej grupie wiekowej (60 i więcej lat), w której pomimo stosowania od 5 do maksymalnie 22 leków, na jednego pacjenta przypadało średnio zaledwie 1,3 lekarza. Dodatkowo, w przypadku pacjentów, którzy stosowali największą ilość leków – 22 (jeden pacjent) i 19 (dwóch pacjentów), lekarzy je ordynujących było kolejno dwóch oraz od jednego do dwóch.

W grupie wiekowej od 40 do 59 lat, recepty średnio ordynowało pacjentowi 1,4 lekarza, w grupie pacjentów 20-39 lat – 1,5 lekarza, a w najmłodszej 1,8 lekarza. Można zatem przypuszczać, że w większości przypadków lekarz był świadomy ilości przepisywanych pacjentowi preparatów. Nie oznacza to jednak, że niniejsza analiza nie wykazała negatywnego wpływu leczenia u wielu specjalistów na ryzyko wystąpienia powikłań farmakoterapii. Odwiedzanie znacznej liczby lekarzy wiąże się z ryzykiem przepisania leków mogących wchodzić ze sobą w interakcje lub przepisania tej samej substancji czynnej kilkakrotnie. Może być to bardzo niebezpieczne, szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Badania własne ujawniły, iż obawa ta jest słuszna, wskazując na pacjentów, którzy lecąc się u kilku lekarzy otrzymali recepty na tą samą substancję czynną.

Stosowanie wielu leków jednocześnie jest zjawiskiem niekorzystnym, głównie z uwagi na znaczne ryzyko wystąpienia interakcji lekowych. Szwedzcy badacze wykazali, że

ich ryzyko w konsekwencji polipragmazji wzrosło w okresie pomiędzy 1992-2002 rokiem, a było szczególnie widoczne wśród gorzej wyedukowanych kobiet [152].

Na podstawie analizy własnej, przeprowadzonej dla wybranych połączeń leków należy stwierdzić, iż również w województwie pomorskim duża liczba pacjentów stosuje leki, których połączenie stwarza ryzyko wystąpienia niebezpiecznych interakcji lekowych. Aż 30 pacjentów w okresie 1-15 stycznia 2012 roku realizowało recepty na przeciwwskazane połączenie flukonazolu z indapamidem, a łącznie 90 pacjentów realizowało je na połączenia leków uważane za niebezpieczne. Co więcej w okresie tym 27 chorych w wieku od 65 miało przepisane leki, których połączenia są niewskazane w populacji geriatrycznej. Potwierdziłoby to wyniki badań podejmowanych przez innych badaczy, którzy dowiedli, że w tej grupie pacjentów ponad 150 000 (29%) osób, otrzymywało co najmniej jeden potencjalnie niewłaściwy lek [153]. W badaniu własnym u 24 osób zidentyfikowano, mogące skutkować synergizmem działania przeciwzkrzepowego i ryzykiem poważnych krwawień [154], połączenie diklofenaku z enoksaparyną. Znacznie bardziej niepokojące dane uzyskano w kolejnym okresie refundacyjnym - 16-30 kwietnia 2012. W oparciu o uzyskane dane dowiedziono, iż na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych interakcji lekowych narażonych było aż 286 pacjentów, co stanowiło 1,2% populacji osób przyjmujących powyżej 4 leków. Spośród osób tych, u 43 zidentyfikowano przeciwwskazane połączenie flukonazolu z indapamidem. Ponadto u 61 pacjentów z najstarszej grupy wiekowej stwierdzono niewskazane połączenia leków, z których ponownie najbardziej powszechnym (47 osób) było połączenie diklofenaku z enoksaparyną.

Z badania retrospektywnego wynika, iż 66% pacjentów geriatrycznych przyjmowanych do szpitala stosowało pięć lub więcej leków, 46% siedem lub więcej, a 21% przyjmowało aż 10 leków [155]. Uzyskane w niniejszej pracy dane pokazują, iż w województwie pomorskim w populacji geriatrycznej 5 leków stosowane było przez 81,7% populacji realizujących recepty na leki refundowane. Osiem lub więcej leków zidentyfikowano dla 11,4% populacji, a dziesięć lub więcej dla 2,8%.

Jak wynika z przeglądu literatury, widoczne jest stałe narastanie zjawiska polipragmazji, która jest istotnym czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności [156].

Zjawisko polipragmazji najczęściej było badane w populacji geriatrycznej. Jest to związane z szeregiem zmian inwolucyjnych zachodzących w starzejącym się organizmie, które predysponują do występowania polipatologii, a tym samym stosowania wielu leków, w celu leczenia różnych, nakładających się jednostek chorobowych [157,158]. Badacze

z USA oszacowali, iż pomimo że populacja geriatryczna stanowi 13% społeczeństwa, to zużywa około 30% wszystkich przepisywanych leków[158]. Dokładniej analizując, pacjent geriatryczny w USA przyjmuje od 4 do 5 leków dostępnych na receptę i 2 leki dostępne bez recepty [159]. Badanie przeprowadzone w niniejszej rozprawie doktorskiej potwierdziło, iż także w Polsce polipragmazja jest szczególnie powszechna w populacji geriatrycznej, aż ponad 80% pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych miało 60 lub więcej lat.

Podsumowując zebrane informacje, zarówno płynące z literatury, jak i badania własnego, redukcja zjawiska polipragmazji jest priorytetem i dużym wyzwaniem dla bezpieczeństwa farmakoterapii w województwie pomorskim, a także w Polsce i na świecie.

Co budzi największe rozczarowanie, spośród wielu autorów, którzy podejmowali się badania wspomnianego zjawiska, niewielu proponowało metody mogące tę tendencję do nadużywania leków zmniejszyć. Jedną z proponowanych i stosowanych w wielu krajach metod jest zapisywanie wszystkich stosowanych nazw i dawek leków oraz suplementów diety na specjalnej karcie. Pacjent powinien mieć ją przy sobie korzystając z każdej porady lekarskiej. Lekarz ordynując kolejny lek, powinien go dopisać do wspomnianej listy. Kolejnym proponowanym rozwiązaniem jest zachęcanie pielęgniarek do przeprowadzania rozmów z pacjentami na temat stosowanych leków, a także przekazanie najistotniejszych informacji na temat możliwych interakcji lekowych [160,161]. Zaproponowano także zwiększenie roli farmaceuty w zapobieganiu polipragmazji. Głównie jednak w badaniach uwagę koncentrowano na kosztach ponoszonych z tytułu stosowania przez pacjentów wielu środków leczniczych [162], a nie na skutecznych metodach walki z polipragmazją.

Wszystkie zaproponowane rozwiązania nie spowodowały redukcji jednocześnie stosowanych leków. Na podstawie analizy będącej przedmiotem niniejszej pracy można wnioskować, iż prowadzenie intensywnej kampanii informacyjno-edukacyjnej w okresach charakteryzujących się największym zużyciem leków, mogłoby być dobrym narzędziem zmniejszającym zjawisko polipragmazji. Ponadto badania własne wykazały, że polipragmazja jest zjawiskiem możliwym do monitorowania i kontrolowania. Narodowy Fundusz Zdrowia dysponuje narzędziami pozwalającymi precyzyjnie wspomniane zjawisko nadzorować. Należy jednak pamiętać, iż do niebezpiecznych interakcji może dochodzić nawet w przypadku stosowania mniejszej ilości niż pięć jednocześnie stosowanych leków. Badania własne ukazały trzy przypadki, w których podejrzewano wystąpienie interakcji lekowych pomimo stosowania mniej niż pięciu leków. Dwa z nich dotyczyły jednoczesnego



przyjmowania zaledwie 2 leków, a jeden terapii czterema lekami. Interesujący wydaje się przypadek interakcji zachodzącej pomiędzy niską dawką simwastatyny (20 mg) i amlodypiny (5 mg). Charakterystyczne dla simwastatyny, w porównaniu do innych statyn, jest to, że wykazuje najwyższą lipofilność w fizjologicznym pH. Metabolizm statyn lipofilnych zachodzi przy udziale izoenzymów z rodziny cytochromu P450 - CYP3A4. Może to sprzyjać występowaniu interakcji z lekami, które są inhibitorami tego izoenzymu, a do leków takich należy min. właśnie amlodypina [163]. Badacze potwierdzili, iż stosowanie dużych dawek - 80 mg – simwastatyny jednocześnie z amlodypiną prowadziło do istotnego wzrostu statyny

w osoczu. W konsekwencji, bardziej prawdopodobne było ryzyko uszkodzenia wątroby, a także wystąpienie miopatii, czy też rabdomiolizy. Mając na uwadze powyższe doniesienia, FDA zarekomendowało ograniczenie dawki simwastatyny u osób przyjmujących jednocześnie amlodypinę do maksymalnie 20 mg [164,165]. W związku ze stosowaniem przez wspomnianego powyżej pacjenta rekomendowanej dawki statyny, zaskakujące może się wydawać wystąpienie interakcji z amlodypiną. Pacjent miał 63 lata. Niektórzy badacze dowodzą, iż wraz z wiekiem możliwe jest osłabienie zdolności metabolizowania leków przy udziale izoenzymu CYP3A4 [166]. Sytuacja taka może prowadzić do wzrostu stężenia statyny w osoczu i zwiększenia ryzyka wystąpienia wspomnianej interakcji lekowej z amlodypiną. Potwierdzeniem słuszności takiego przypuszczenia, w tym konkretnym przypadku jest fakt, iż po odstawieniu amlodypiny działania niepożądane były znacznie mniej nasilone, z kolei ustąpiły zupełnie po 2 tygodniach od odstawienia tego leku.

Badania przedstawione w niniejszej pracy wykazały, iż na bezpieczeństwo farmakoterapii może mieć wpływ wiele czynników. Zaliczyć do nich można DNL, stosowanie leków generycznych, błędy medyczne, interakcje lekowe oraz polipragmazję.

Ważną rolę w systemie PhV odgrywają działania ukazujące zagrożenia związane ze stosowaniem leków i nakłaniające do zgłaszania przypadków zaobserwowania powikłań po lekach. Przy wdrażaniu systemu monitorowania DNL w danym województwie istotne jest ukazanie jego wagi, a także korzyści płynących z jego wprowadzenia. Pracownicy służby zdrowia powinni otrzymywać informację zwrotną w postaci publikowanych danych z otrzymanych raportów. Istotne jest także zagwarantowanie osobie zgłaszającej wystąpienie reakcji niepożądaney anonimowości.

System monitorowania DNL ma też swoje ograniczenia, których należy mieć świadomość. Nawet jeżeli reakcja niepożądana pojawia się bardzo często w raportach po

przyjęciu danego leku z określonej grupy terapeutycznej, nie jest pewne, czy nie jest to związane z powszechnością stosowania tego środka przez pacjentów. Najbardziej wiarygodne byłoby zatem rozpatrywanie bezpieczeństwa stosowania takiego leku z uwzględnieniem informacji dotyczącej powszechności jego stosowania na tle innych preparatów z grupy do której należy. Gdyby nawet okazało się, że stosowanie leku nie jest bardzo powszechne (jak ma to miejsce np. w przypadku stosowania retygabiny), a często zgłaszane są określone reakcje niepożądane z jego udziałem, byłoby oczywiste, że ma tendencję do częstego wywoływania niepożądanych objawów. Kolejne ograniczenie systemu, można napotkać w momencie ustalania, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowanym lekiem a reakcją niepożądaną. Często reakcja niepożądana może przypominać objawy choroby, z powodu której leczony jest pacjent. Rozpoznanie utrudnia także jednoczesne stosowanie przez pacjenta innych leków. Raporty często zawierają zbyt małą ilość informacji, aby możliwe było przeprowadzenie wspomnianej oceny przy wykorzystaniu Skali Naranjo. Należy jednak pamiętać, iż nawet w przypadku braku pewności, czy mało charakterystyczne objawy były faktycznie wywołane stosowanym lekiem, powtarzające się raporty opisujące taką reakcję dają już podstawę do stwierdzenia, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy.

Badania przedstawione w niniejszej pracy są wstępem do dalszych działań, które zmierzają do utworzenia, przy współpracy z innymi jednostkami medycznymi, w województwie pomorskim Centrum Informacji o Leku. Prawidłowo funkcjonujący system monitorowania DNL i stworzenie pracownikom służby zdrowia dostępu do wiarygodnej informacji o lekach jest fundamentem bezpiecznej farmakoterapii.



## 6. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa farmakoterapii na terenie województwa pomorskiego stwierdza się, iż:

- DNL są często obserwowane przez lekarzy i farmaceutów w województwie pomorskim..
- Główną przyczyną rzadkiego zgłaszania DNL przez lekarzy i farmaceutów przed utworzeniem Pracowni ds. bezpieczeństwa farmakoterapii, był brak prawidłowo funkcjonującego systemu monitorowania DNL w województwie pomorskim.
- Uruchomienie Pracowni ds. bezpieczeństwa farmakoterapii oraz informacyjno-edukacyjna działalność, przy współpracy z Okręgową Izbą Lekarską oraz Oddziałem Wojewódzkim NFZ, pozwoliło przeprowadzić analizę bezpieczeństwa farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych, błędów medycznych oraz zjawiska polipragmazji.
- W województwie pomorskim jednoczesne stosowanie powyżej 4 leków przez jednego pacjenta jest zjawiskiem powszechnym. Dotyczy ono aż około 8% populacji realizującej recepty na leki refundowane. Wraz ze wzrostem zjawiska polipragmazji widoczny jest spadek liczby lekarzy ordynujących leki. Polipragmazja nie jest zatem związana z korzystaniem przez pacjentów z terapii u wielu lekarzy.
- W województwie pomorskim znaczna część pacjentów stosujących polipragmazję narażona była na wystąpienie ryzykownych połączeń leków, a także było ewidentne zjawisko podwójnego przepisania tej samej substancji czynnej przez różnych lekarzy.
- Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż w celu poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii niezbędne jest dalsze prowadzenie szeroko zakrojonych działań informacyjno-edukacyjnych kierowanych do lekarzy i farmaceutów oraz monitorowanie zjawiska polipragmazji.

## 7. PIŚMIENNICTWO

- [1] Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Laugue D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf* 2002; 25: 1035-44
- [2] World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972; 498: 1-25
- [3] Teus MA, Arranz Marquez E, Lucea Suescum P. Incidence of iris colour change in lanatoprost treated eyes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1085-1088
- [4] Seet RC, Rabinstein AA, Christianson TJ, Petty GW, Brown RD. Bleeding Complications Associated with Warfarin Treatment in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Disc* 2013; 22: 2293-99
- [5] Donaldson M, Gizzarelli G, Chanpong B. Oral Sedation: A Primer on Anxiolysis for the Adult Patient. *Anesth Prog* 2007; 54: 118-129
- [6] Kassab MY, Majid A, Bakhtar O, Farooq MU, Patel K, Bednarczyk EM. Transcranial Doppler measurements in migraine and nitroglycerin headache. *J Headache Pain* 2007; 8: 289-293
- [7] Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1: 11-17
- [8] Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003; 30: 2234-40
- [9] Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2010; 210: 337-43
- [10] Lim SA. Ethambutol-associated Optic Neuropathy. *Annals Academy of Medicine* 2006; 35: 274-278
- [11] Kulkarni HS, Keskar VS, Bavdekar SB, Gabhale Y. Bilateral optic neuritis due to isoniazid (INH). *Indian Pediatr* 2010; 47: 533-535

- [12] Kivosawa M, Ishikawa S. A case of isoniazid-induced optic neuropathy. *Neuro-ophthalmology* 1981; 2: 67-70
- [13] Carbone J, Lanio N, Gallego A, Sarmiento E. Immune monitoring to predict the development of infections after immunosuppression for solid organ transplantation and autoimmune diseases. *Curr Drug Saf* 2008; 3: 91-99
- [14] Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 1569-79
- [15] Bond WS, Berwish NJ, Swift B. Severe withdrawal syndrome after substitution of a short-acting benzodiazepine for a long-acting benzodiazepine. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 742-4
- [16] Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 455-470
- [17] Ross PJ, Lewis MJ, Sheridan DJ, Henderson AH. Adrenergic hypersensitivity after beta-blocker withdrawal. *Br Heart J* 1981; 45: 637-642
- [18] Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 22: 1222-5
- [19] Hung YF, Yang W, Chang ML. Supraventricular tachycardia after fenoterol inhalation: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44: 65-7
- [20] Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Preliminary Data for 2010. *National Vital Statistics Reports* 2010; 60: 1-45
- [21] Gromek I. Nietypowe sytuacje dotyczące bezpieczeństwa w codziennej praktyce. W: Łagocka I, Maciejczyk A. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. *Pharmacovigilance*. Warszawa 2008: 226-234
- [22] Wiela-Hojeńska A, Jaźwińska-Tarnawska E. Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków – ich rozpoznawanie i zgłaszanie. *Farmacja Polska* 2009; 65: 725-732
- [23] Kocić I, Stewart D. Clinical pharmacist prescribing: how far should we go. *EJHP Practice* 2011; 17: 34-35

- [24] Arcab A, Budny M, Gospodarczyk M, Maciejczyk A, Marcinkowska M, Tarkowska M, Trojan M, Ziółkowska K. *Biuletyn Leków. URPL* 2011; 1: 9-15
- [25] Gupta UC, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudhary V. Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. *Perspect Clin Res* 2011; 2: 13-22
- [26] Eisenhauer EA, O'Dwyer PJ, Christian M, Humphrey JS. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *J Clin Oncol* 2000; 18: 684-92
- [27] Ivy SP, Siu LL, Garrett-Mayer E, Rubinstein L. Approaches to phase 1 clinical trial design focused on safety, efficiency, and selected patient populations: a report from the clinical trial design task of national cancer institute investigational drug steering committee. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1726-1736
- [28] Vlahakes GJ. The value of phase iv clinical testing. *N Engl J Med* 2006; 354
- [29] Horvath CJ, Milton MN. The TeGenero incident and the Duff report conclusions: A series of unfortunate events or an avoidable event?. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 372-83
- [30] Schraven B, Kalinke U. CD28 superagonists: What makes the difference in humans?. *Immunity* 2008; 28: 591-5
- [31] Dayan CM, Wraith DC. Preparing for first-in-man studies: The challenges for translational immunology post-TGN1412. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 231-4
- [32] Castle WB. Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation to pernicious anemia. *New Engel J. Med* 1953; 249: 603
- [33] Greiff JM., Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 447-461
- [34] Berkowitz DM., McCallum RW. Interaction of levodopa and metoclopramide on gastric emptying. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 413-420
- [35] Paepe PD, Belpaire FM., Buylaert WA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations When Treating Patients with Sepsis and Septic Shock. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41: 1135-1151
- [36] Zimmerman HJ., Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767-773

- [37] Hoffmeister HM., Hepp A, Seipel L. Negative inotropic effect of class-I-antiarrhythmic drugs: comparison of flecainide with disopyramide and quinidine. *Eur Heart J* 1987; 8: 1126-32
- [38] Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett* 2000; 486: 10-13
- [39] Goth L, Shemirani A, Kalmar T. A novel catalase mutation (a GA insertion) causes the Hungarian type of acatalasemia. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 151-154
- [40] Katzung BG., Masters SB., Trevor AJ. *Farmakologia ogólna i kliniczna. Szczególne aspekty farmakologii prenatalnej i pediatricznej.* tłum. Kowalewska-Buraczewska A. CZELEJ, Lublin 2012: 1185-97
- [41] Hosking GP, Elliston H. Benign intracranial hypertension in child with eczeme treated with topical steroids. *Br Med J* 1978; 1: 550-551
- [42] Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16: 170-184
- [43] Menard D. Functional development of the human gastrointestinal tract: hormone – and growth factor – mediated regulatory mechanisms. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 39-44
- [44] Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1):Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 307-3012
- [45] Nahata MC. Variability in clinical pharmacology of drugs in children. *J Clin Pharmacol Ther* 1992; 17: 365-368
- [46] Kearns GL, Abdel-Rahman SM., Alander SW, Blowey DL. Developmental pharmacology: drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-1167
- [47] Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1077-1097
- [48] Hansen TW, Sagvolden T, Bratlid D. Open-filed behavior of rats previously subjected to short-term hyperbilirubinemia with or without blood-brain barrier manipulations. *Brain Res* 1987; 424: 26-36

- [49] Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-421
- [50] El-Yazigi A, Shabib S, al-Rawithi S, Yusuf A, Leqayada ES, al-Humidan A. Salivary clearance and urinary metabolic pattern of caffeine in healthy children and in paediatric patients with hepatocellular disease. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 366-372
- [51] Aldridge A, Aranda JV, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 447-453
- [52] Mulhall A, de Louvois J, Hurley R. Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1424-1427
- [53] Gershanik J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982; 307: 1384-1388
- [54] Doroszkiewicz H, Bień B. Środowiskowa opieka pielęgnarska nad osobami w późnej starości. *Gerontologia Polska* 2003; 11: 23
- [55] Pamala D, Larsen D. Polypharmacy and elderly patients. *AORN Journal* 1999; 69: 619
- [56] Morley JE, Reese SS. Clinical implications of the aging heart. *Am J Med* 1989
- [57] French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009; 50: 63-68
- [58] Giussani G, Beghi E. Does mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy?. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013; 12: 426-435
- [59] Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. Monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122: 290-300
- [60] Bretherton A, Day L. Polypharmacy and older people. *Nursing Times*. 2003
- [61] Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *The Oncologist* 2010; 15: 507-8
- [62] Wooten J, Galavis J. Polypharmacy: Keeping the elderly safe. *Modern Medicine*. 2005
- [63] Brown WI, Buist NRM., Gipson H, i in. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 1982; 1: 1250
- [64] Menon PA, Thach BT, Smith CH, i in. Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 1984; 1: 288-292

- [65] Balbani AP, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 400-406
- [66] Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1335-1373
- [67] Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, Yoshino T, Matsukuma S, Tsuji T. Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. *Journal of Applied Toxicology* 2007; 27: 1-9
- [68] Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1807-1813
- [69] Beasley CR., Rafferty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebulizer solution. *BMJ* 1987; 294: 1197-1198
- [70] Rafferty P, Beasley R, Holgate ST. Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebulizer solution. *Thorax* 1988; 43: 446-450
- [71] O'Driscoll BR., Taylor RJ., Horsley MG., et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418-1420
- [72] Johnston KR., Govel LA., Andritz MH. Gastrointestinal effects of sorbitol as an additive in liquid medications. *Am J Med* 1994; 97: 185-191
- [73] Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2011; 13: 697-707
- [74] Van den Eeden SK., Koepsell TD., Longstreth WT. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology* 1994; 44: 1787-1793
- [75] Inactive Ingredients in Pharmaceutical Products: Update. Committee on Drugs Pediatrics. 1997;99,s. 268
- [76] Millar JS. Pitfalls of "inert" ingredients. *British Journal of General Practice* 2001; 51: 570
- [77] FDA/CFSAN Background Document for the Food Advisory Committee: Certified Color Additives in Food and Possible Association with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. 2011; 30-31

- [78] Spiers PA., Sabounjian L, Reiner A. Myers DK, Wurtman J, Schomer DL. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 531-737
- [79] Paech MJ, Lim CB, Banks SL, Rucklidge MW, Doherty DA. A new formulation of nasal fentanyl spray for postoperative analgesia: a pilot study. *Anaesthesia* 2003; 58: 740-4
- [80] Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003; 6: 1578-92
- [81] Howland RH. Evaluating the bioavailability and bioequivalence of generic medications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2010: 48
- [82] Frijlink HW., Benefits of different drug formulations in psychopharmacology. *Eur Neuropsychofarmacol* 2003; 13: 77-84
- [83] Gomez Y, Adams E, Hooqmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2004; 34: 341-348
- [84] Pitt B., Bakris G., Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Circulation* 2008;118: 1643–1650
- [85] Reinoso RF, Sanchez Navarro A, Garcia MJ, Prous JR. Preclinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24: 583-613
- [86] Tsuda Y, Satoh K, Kitadi M., Takahashi T, Izumi Y, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122: 225-233
- [87] Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 623-650
- [88] Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Eqqer T, Geise A, Krebs S, Schneider T, Levy M, Hahn E, Brune K. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission. *Drug Saf* 2003; 26: 353-362
- [89] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM., Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–245.



- [90] Radley D, Finkelstein S, Stafford R. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 9: 1021-1026
- [91] Serafin A. Stosowanie leków poza wskazaniami. *Aptekarz Polski* 2011; 60: 24
- [92] CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-908.
- [93] Ziemssen F, Sobolewska B. Therapeutic efficacy of bevacizumab for age-related macular degeneration: what are the implications of CATT for routine management?. *Drugs Aging* 2011; 28: 853-65.
- [94] Pirmohamed M. Pharmacogenetics of idiosyncratic adverse drug reactions. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 477-491
- [95] Walewska Zielecka B, Religioni U, Religioni M. Monitoring of adverse drug reactions- the new regulations in Poland. *Prog Health Sci* 2013; 3
- [96] Korzeniowska K, Balcer N, Jabłeczka A. Monitorowanie działań niepożądanych leków metodą redukcji zagrożeń zdrowotnych. *Probl Hig Epidemiol* 2009; 90: 223-224
- [97] Curtin F., Schulz P. Assessing the benefit: risk ratio of a drug – randomized and naturalistic evidence. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 183-190
- [98] Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease CHMP/EWP/1343/01 2010; 1
- [99] Eland IA., Belton KJ. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 623-627
- [100] Langen J. van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf* 2008; 31: 515-524
- [101] Drazen JM. Adverse drug event reporting the roles of consumers and health-care Professional. *Institute of Medicine of the National Press* 2007;12-17
- [102] Zolezzi M, Parsotam N. Adverse drug reaction reporting in New Zealand: implications for pharmacists. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1: 181-188
- [103] Scott HD, Rosenbaum SE, Waters WJ, Colt AM, Andrews LG, Juergens JP, Faich GA. Rhode Island physicians recognition and reporting of adverse drug reactions. *R I Med J* 1987; 70: 311-316
- [104] Rogers AS, Israel E, Smith CR. Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1589-1592

- [105] Cohen AL. Outpatient pediatric adverse drug events: results from a national surveillance system, 2004. Pediatric Academic Societies. Annual Meeting. 2006
- [106] Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). Italian Journal of Pediatrics, 2010; 36
- [107] Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 107-121
- [108] Chen ML, Lee SC, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2000; 68: 510-521
- [109] Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in woman than in men. Nat Med 1996; 2: 1248-1250
- [110] Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology 2003; 38: 978-88
- [111] DGreenblatt DJ, von Moltke LL. Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. Journal of Clinical Pharmacology 2008; 11: 1350-1355
- [112] Gray J. Why can't a woman be more like a man?. Clin Pharm and Therap 2007; 82: 15-17
- [113] Zopf Y., Rabe C., Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. Drug Safety 2008; 31: 789-798
- [114] Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions?. Am J Clin Dermatol. 2001,2(6),s.349-351
- [115] Tharpe N. Adverse drug reactions in women's health care. J Midwifery Womens Health 2011; 56: 205-213
- [116] Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. Bandolier Extra 2002; 1-15
- [117] Jose J, Rao PG. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. Pharmacol Res 2006; 54: 226-233
- [118] Surendrian A, Balamurugan A, Adithan C. Adverse drug reaction profile of cisplatin-based chemotherapy regimen in a tertiary care hospital in India: An evaluative study. Indian J. Pharmacol 2010; 42: 40-43

- [119] Kaltenbach JA, Rachel JD, Mathog TA, Zhang J, Falzarano PR, Lewandowski M. Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: Relevance to tinnitus. *J Neurophysiol* 2002; 88: 699-714
- [120] Macdonald DR. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991; 9: 955-967
- [221] Atsmon J, Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia: Scope and management. *Drug Saf* 2005; 28: 763-788
- [222] Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. et al. *Discontinuation of statins in routine care settings: A Cohort Study*. *Ann Intern Med* 2013; 158: 526-534
- [123] Naci H, Brugts J, Andes AE. Comparative tolerability and harms of individual statins: A study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 390-9
- [124] Lau PM., Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?. *Support Care Cancer* 2004; 12: 626-633
- [125] Berger WE. New approaches to managing asthma: a US perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 363-379
- [126] Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from Brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-1496
- [127] Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Kalemeera F, D`Avolio, Mauro S, Perri GD, Ryan M, Mayanja-Kizza H, Khoo S, Back D, Boffito M, Merry C. Steady-state pharmacokinetic comparison of generic and branded formulations of stavudine, lamivudine and nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1113-1117
- [128] Katoh H, Yoshii M, Ozawa K. Comparative study of drug efficacy and drug additives between generic drugs and original drugs. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 2035-2044
- [129] Piette JD., Heisler M., Wagner TH. Cost-Related Medication Underuse Among Chronically Ill Adults: the Treatments People Forgo, How Often, and Who Is at Risk. *Am J Public Health* 2004; 94: 1782-1787
- [130] Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. Patient Perceptions of Generic Medicines: A Mixed-Methods Study. *Patient* 2014; 3
- [131] Duke J, Friedlin J, Li X. Consistency in the safety labeling of bioequivalent medications. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013; 22: 294-301

- [132] Seger D, Barker K, McNaughton C. Misuse of the Naranjo Adverse Drug Reaction probability scale in toxicology. 2013; 51: 461-466
- [133] Karaoui LR., Chahine-Chakhtoura C. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with minoxidil. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 460-467
- [134] Messenger AG., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004; 150: 186-194
- [135] Hung YF, Yang W, Chang ML. Supraventricular tachycardia after fenoterol inhalation: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44: 165-167
- [136] Ros FE., Dake CL. Timolol eye drops: bradycardia or tachycardia?. *Doc Ophthalmol*. 1980; 48: 283-289
- [137] Hubble MW, Paschal KR, Sanders TA. Medication calculation skills of practicing paramedics. *Prehosp Emerg Care* 2000; 4: 253-260
- [138] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001; 285: 2114-2120
- [139] Lesar TS. Errors in the Use of Medication Dosage Equations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 340-344
- [140] Ryu GS, Lee YK. Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 439-445
- [141] Surendiran A, Kaku MV, Adithan C. Medication error – inadvertent high dose intradermal cloxacillin induced skin necrosis. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 122-123
- [142] Carriere B, Bailey B, Chabot G, Lebel D. Dispensing error leading to alendronate ingestion. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 87-89
- [143] Bates DE, Beaumont SJ, Baylis BW. Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 446-451
- [144] Bretherton A., Day L. Polypharmacy and older people. *Times* 2003
- [145] Lin P. Drug interactions: A method to the madness. *Perspectives In Cardiology* 2004; 20: 20
- [146] Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 187-195
- [147] Fulton MM., Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17: 123-132

- [148] Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs* 2005; 31: 4-11
- [149] Gromadzka-Ostrowska J. *Edukacja Prozdrowotna*, SGGW, Warszawa 2003; 317-318
- [150] Vyas A, Pan X, Sambamoorthi U. Chronic Condition Clusters and Polypharmacy among Adults. *International Journal Of Family Medicine* 2012
- [151] Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F. Polypharmacy and the geriatric patients. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 371-390
- [152] Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 643-653
- [153] Simon SR, Chan KA, Soumerai SB, i in. Potentially inappropriate medication use by elderly person in U.S. health maintenance organizations, 2000-2001. *J Am Geriatr Soc* 2001; 53: 227-228
- [154] Dahl V, Raeder J. Combination of low molecular weight heparin and non-steroidal anti-inflammatory agents. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1995; 115: 1728-30
- [155] Flaherty JH, Perry HM, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: 554-559
- [156] Hajjar ER., Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 345-351
- [157] Lim WK, Woodward MC. Improving medication outcomes in older people. *Aust J Hosp Pharm* 1999; 29: 103
- [158] Williams CM. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1917
- [159] Beers M.H. Aging as a risk factor for medication-related problems. *America`s Senior Care Pharmacists* 1999; 1-9
- [160] Curry L, Walker C, Hogstel M, Burns P. Teaching older adults to self-manage medications: preventing adverse drug reactions. *J Gerontol Nurs*. 2005; 31: 32-42
- [161] Greenawalt K. How are all those medications affecting your older patient?: Learn about the risks of polypharmacy and how you can minimize them. *Nursing*. 2009; 39: 39.
- [162] Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drug and Aging* 2003; 20: 817-832
- [163] Molden E, Skovlund E, Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Saf* 2008; 31: 587-596

[164] Graham D.J., Staffa J.A., Shatin D. et al. *Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs*. JAMA. 2004. 292, s. 2584-90

[165] FDA Drug Safety Communications: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011, <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/default.htm>, data odczytu: 17.03.2014

[166] Sotaniemi EA, Lumme P, Arvela P, Rautio A. Age and CYP3A4 and CYP2A6 activities marked by the metabolism of lignocaine and coumarin in man. *Therapie*. 1996; 51: 363-366

## 8. SPIS RYCIN

Rycina 1. Informacje o respondencie

Rycina 2. Schemat opracowanego i wdrożonego systemu monitorowania działań niepożądanych leków w woj. pomorskim

Rycina 3. Informacja o populacji raportującej wystąpienie niepożądanego działania po leku

Rycina 4. Preferowane metody przekazywania zgłoszeń opisujących wystąpienie niepożądanych objawów po lekach

Rycina 5. Wpływ kampanii informacyjno-edukacyjnej na raportowanie działań niepożądanych leków

Rycina 6. Płeć pacjentów a częstość raportowania niepożądanych reakcji

Rycina 7. Częstość występowania niepożądanych reakcji w określonych grupach wiekowych

Rycina 8. Porównanie częstości występowania niepożądanych reakcji wśród kobiet i mężczyzn w konkretnych grupach wiekowych

Rycina 9. Postać farmaceutyczna leku, który wywołał niepożądane objawy

Rycina 10. Grupy leków najczęściej wywołujące niepożądane objawy

Rycina 11. Stan pacjenta po wystąpieniu DNL w momencie przekazywania raportu

Rycina 12. Klasyfikacja niepożądanych reakcji według typów i przewidywalności

Rycina 13. Liczba pacjentów realizujących recepty na pięć lub więcej leków refundowanych w okresie refundacyjnym 1-15 styczeń 2012

Rycina 14. Liczba pacjentów realizujących recepty na pięć lub więcej leków refundowanych w okresie refundacyjnym 16-30 kwietnia 2012.

Rycina 15. Pacjenci realizujący recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 1-15 stycznia roku 2013

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny zgonów w USA w 2009 roku

Tabela 2. Porównanie odrębności fizjologicznych pomiędzy osobami w różnym wieku

Tabela 3. Przykładowe reakcje niepożądane po spożyciu substancji pomocniczych występujących w lekach

Tabela 4. Podział z uwagi na ilość dostępnych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa leków

Tabela 5. Ocena związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy reakcją niepożądaną a stosowanym przez pacjenta lekiem – skala Naranjo

Tabela 6. Informacja o respondencie

Tabela 7. Częstość obserwowania niepożądanych reakcji po lekach

Tabela 8. Zależność pomiędzy częstotliwością obserwowania niepożądanych reakcji po lekach, a przynależnością do określonej grupy społecznej

Tabela 9. Zależność pomiędzy przynależnością do określonej grupy społecznej, a zgłoszeniem reakcji niepożądanej po leku

Tabela 10. Zależność pomiędzy przynależnością do określonej grupy społecznej a czynnikami zniechęcającymi do zgłaszania niepożądanych reakcji po lekach.

Tabela 11. Preferowane metody przekazywania zgłoszeń opisujących wystąpienie niepożądanych objawów po lekach

Tabela 12. Płeć pacjentów a częstość występowania niepożądanych reakcji

Tabela 13. Ilość raportów opisujących wystąpienie niepożądanych reakcji w określonej grupie leków

Tabela 14. Leki które najczęściej raportowano, jako wywołujące reakcje niepożądane

Tabela 15. Leki odpowiedzialne za wywołanie ciężkich działań niepożądanych

Tabela 16. Częstość raportowania określonych reakcji niepożądanych

Tabela 17. Najczęściej raportowane objawy niepożądane po lekach

Tabela 18. Reakcje typu A –zależne od dawki i mechanizmu działania leku

Tabela 19. Reakcje typu B – niezależne od dawki i mechanizmu działania leku

Tabela 20. Klasyfikacja niepożądanych reakcji według przewidywalności

Tabela 21. Reakcje typu C i D – zależne od długości leczenia i dawki

Tabela 22. Reakcje typu E - Związane przerwaniem lub zakończeniem leczenia



Tabela 23. Działania niepożądane związane ze złą tolerancją określonego preparatu handlowego lub konkretnego przedstawiciela określonej grupy leków

Tabela 24. Ocena związku przyczynowo-skutkowego nietypowych reakcji niepożądanych na podstawie wyniku skali Naranjo

Tabela 25. Działania niepożądane ogólnoustrojowe podczas stosowania leku przeznaczonego do stosowania miejscowego

Tabela 26. Udział procentowy zgłoszonych przypadków „innych reakcji niepożądanych”

Tabela 27. Reakcje niepożądane będące konsekwencją błędów medycznych i stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane z udziałem leków

Tabela 29. Zgłoszone przypadki podejrzenia interakcji lekowych

Tabela 30. Działania niepożądane po leku wycofanym z obrotu na terenie Polski

Tabela 31. Szczegółowe zużycie leków w roku 2012, w 24 okresach refundacyjnych

Tabela 32. Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane. Porównanie okresów refundacyjnych

Tabela 33. Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych z podziałem na wiek, w okresie 01-15 stycznia 2012 roku

Tabela 34. Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 1-15 stycznia 2012 r. Podział z uwagi na liczbę jednocześnie stosowanych leków.

Tabela 35. Liczba pacjentów, u których zidentyfikowano ryzykowne połączenia leków w okresie 1-15 stycznia 2012 roku

Tabela 36. Liczba pacjentów w grupach wiekowych 65-75 i od 76 lat, realizująca recepty na określone połączenia leków w okresie 01-15 stycznia 2012 roku

Tabela 37. Liczba pacjentów realizująca recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 16-30 kwietnia.2012 roku

Tabela 38. Liczba pacjentów realizująca recepty na 5 lub więcej leków refundowanych w okresie 16-30 kwietnia 2012. Podział szczegółowy

Tabela 39. Ilość lekarzy ordynujących leki pacjentom stosującym polipragmazję w okresie 16-30 kwietnia 2012 roku

Tabela 40. Liczba pacjentów realizująca recepty na wybrane, ryzykowne połączenia leków w okresie 16-30 kwietnia 2012 roku

Tabela 41. Liczba pacjentów realizująca recepty na określone połączenia leków niewskazane w populacji geriatrycznej w okresie 16-30 kwietnia 2012 roku

Tabela 42. Szczegółowe zużycie leków roku 2013 w 24 okresach refundacyjnych

Tabela 43. Liczba pacjentów realizujących recepty na 5 lub więcej leków refundowanych.

Analiza porównawcza

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### Załącznik 1. Kwestionariusz ankiety

#### ANKIETA

Zwracamy się z uprzejmą prośbą o wypełnienie poniższej ankiety. Celem badania jest uzyskanie informacji, które będą pomocne przy opracowaniu systemu monitorowania działań niepożądanych leków w województwie pomorskim. Ankieta jest anonimowa i zostanie wykorzystana w celach naukowo-badawczych.

Wypełnienie niniejszego kwestionariusza jest jednoznaczne z wyrażeniem zgody na udział w niniejszym badaniu. Proszę o wskazanie w każdym pytaniu jednej, prawidłowej Pani/Pana zdaniem odpowiedzi.

**1. Proszę wskazać grupę, do której Pani/Pan należy:**

- a) Lekarze
- b) Farmaceuci
- c) Inne zawody medyczne
- d) Pacjenci

**2) Proszę określić, jak często spotyka się Pani/Pan z wystąpieniem reakcji niepożądanego leku po przyjęciu leku:**

- a) Bardzo często
- b) Często
- c) Rzadko
- d) Nigdy

**3) Czy zdarzyło się Pani/Panu kiedykolwiek w przeszłości zgłosić wystąpienie działania niepożądanego leku po jego zaobserwowaniu?**

- a) Tak
- b) Nie

**4) Jakie czynniki Pani/Pana zdaniem zniechęcają do zgłaszania niepożądanych działań leków?**

- a) Brak pewności jakie informacje są istotne przy wypełnianiu zgłoszenia
- b) Brak czasu
- c) Obawa o zarzucenie złej ordynacji leku
- d) Konieczność zamieszczenia danych osoby przekazującej raport
- e) Nic nie zniechęca do zgłoszenia reakcji niepożądanego leku
- f) Inne czynniki

## Załącznik 2. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego

PRACOWNIA MONITOROWANIA DZIAŁAN NIEPOŻĄDANYCH LEKÓW – KATEDRY I ZAKŁADU  
FARMAKOLOGII GDAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO  
ul. Dębowa 23, 80-204 Gdańsk  
Fax: (58) 349 18 11, [dnl@gumed.edu.pl](mailto:dnl@gumed.edu.pl), tel.: 695 702 876, [www.dnl.gumed.edu.pl](http://www.dnl.gumed.edu.pl)

**Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego**

- POUFNE -

<b>PACJENT:</b>	Inicjały	Data urodzenia/wiek	Plec:	Masa ciała
-----------------	----------	---------------------	-------	------------

<b>OPIS OBJAWÓW NIEPOŻĄDANYCH:</b>	data wystąpienia objawów .....	<b>Klasyfikacja</b> Ciężkie działanie niepożądane ☐ – zgon ☐ – zagrożenie życia ☐ – trwałe lub znaczące inwalidztwo lub upośledzenie sprawności ☐ – hospitalizacja lub jej przedłużenie ☐ – inne, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie Nr statystyczny przyczyny zgonu .....
Ciąża - Nie <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/>	Leczenie szpitalne <input type="checkbox"/>	
Jeśli tak – tydzień ciąży .....	Leczenie ambulatoryjne <input type="checkbox"/>	

**Wynik:**  
 A - powrót do zdrowia bez następstw      B - powrót do zdrowia z trwałymi następstwami  
 F - jest w trakcie leczenia objawów      U - niewiadomy

STOSOWANE LEKI						
Nazwa leku	Lek podejrzany o spowodowanie objawów zaznacz „P”	Dawka dobową	Droga podania	Data rozpoczęcia podawania	Data zakończenia podawania	Przyczyna użycia lub nr statystyczny choroby

**INFORMACJE DODATKOWE:** np. wcześniejsze reakcje na lek, czynniki ryzyka, wyniki badań dodatkowych

**Dane lekarza: (Wyłącznie do informacji Pracowni)**  
 Imię i nazwisko: ..... Specjalność: .....  
 Kontakt: .....

### Załącznik 3. Formularz elektroniczny zgłaszania niepożądanych reakcji po lekach

<b>Aktualności</b>	<b>ZGŁOŚ DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE ELEKTRONICZNIE</b>
<b>ZGŁOŚ DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE ELEKTRONICZNIE</b>	Jesteś tutaj: <a href="#">Formularz: Zgłoszenie niepożądanego działania leku</a> > <a href="#">Wypełnianie formularza</a>
<b>BIULETYMY "Bezpieczna Farmakoterapia"</b>	<b>Zgłoszenie niepożądanego działania leku</b>
<b>FORMULARZE - do pobrania</b>	Informacja o wypełniającym formularz <input type="text" value="Lekarz"/>
<b>Artykuły</b>	Inicjały pacjenta u którego wystąpiły objawy niepożądane <input type="text"/>
<b>Działania niepożądane leków</b>	Data urodzenia lub wiek <input type="text"/>
<b>Wskazówki dotyczące zgłaszania działań niepożądanych</b>	Płeć pacjenta <input type="text"/>
<b>Odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania</b>	Waga/wzrost <input type="text"/>
<b>Ankieta</b>	Opis objawów niepożądanych po lekulekach <input type="text"/>
<b>Charakterystyki Produktów Leczniczych</b>	Nazwa i dawka dobowe leku podejrzanego o wywołanie objawów niepożądanych <input type="text"/>
<b>Kontakt</b>	Przyczyna stosowania leku, który wywołał niepożądane objawy <input type="text"/>
	Data rozpoczęcia stosowania leku <input type="text"/>
	Data wystąpienia objawów niepożądanych <input type="text"/>
	Data zakończenia podawania leku (jeśli pacjent leku już nie stosuje) <input type="text"/>
	Nazwy i dawki dobowe innych leków, które jednocześnie przyjmował pacjent <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> przyczyna zgonu pacjenta
	<input type="checkbox"/> zagrożenie życia
	<input type="checkbox"/> inwalidztwo lub upośledzenie sprawności
	<input type="checkbox"/> przyczyna hospitalizacji lub jej przedłużenia
	<input type="checkbox"/> ciężkie z innej przyczyny
	Klasyfikacja działania niepożądanego - gdy zgłaszający uznał za CIĘŻKIE
	Nr statystyczny przyczyny zgonu <input type="text"/>
	Informacja o stanie obecnym pacjenta <input type="text"/>
	Informacje dodatkowe <input type="text"/>
	Informacje o zgłaszającym <input type="text"/>
	<input type="button" value="Wyślij formularz"/>

## 11. STRESZCZENIE

Jednym z najistotniejszych czynników, które mogą zakłócać pomyślny przebieg farmakoterapii są działania niepożądane leków. W związku ze stosunkowo małą grupą pacjentów i niewielkim ich zróżnicowaniem pod względem osobniczym, badania kliniczne przed wprowadzeniem leku do obrotu nie wykrywają wszystkich niepożądanych reakcji. W związku z powyższym istnieje konieczność ich monitorowania dopóki lek jest obecny na rynku w danym kraju. Drugim istotnym czynnikiem jest polipragmazja, czyli stosowanie wielu leków jednocześnie. Definicja ta odnosi się zwykle do sytuacji łącznego stosowania więcej niż czterech leków, z uwagi na fakt, że wówczas ryzyko wystąpienia niebezpiecznych interakcji lekowych jest najwyższe. Pharmacovigilance jest systemem nadzorującym bezpieczeństwo farmakoterapii. W Polsce pomimo braku regulacji prawnych, monitorowanie działań niepożądanych leków oparte jest o zdecentralizowany model, w którym Ośrodki Regionalne ds. monitorowania działań niepożądanych leków, właściwe dla danego województwa, zbierają, analizują, a następnie przekazują raporty ze zgłoszonych reakcji niepożądanych Ośrodkowi Centralnemu. Polski system monitorowania działań niepożądanych nie funkcjonuje prawidłowo, przez co raportowanie reakcji niepożądanych jest na najniższym poziomie w Unii Europejskiej. Tylko w nielicznych województwach utworzono Ośrodki Regionalne. Nie istniał także taki Ośrodek w województwie pomorskim aż do czasu utworzenia, na potrzebę przedstawionych w niniejszej pracy badań, Pracowni Monitorowania Działań Niepożądanych Leków i Poprawy Bezpieczeństwa Farmakoterapii. Gdańsk zajmował ostatnie miejsce w Polsce, w porównaniu z innymi dużymi miastami pod względem zgłaszania reakcji niepożądanych po lekach. Celem pracy była analiza bezpieczeństwa farmakoterapii w województwie pomorskim. Badania ukazały przyczyny niskiego raportowania działań niepożądanych leków i pozwoliły na utworzenie prawidłowo funkcjonującego systemu monitorowania działań niepożądanych w województwie pomorskim. Potwierdziły się przypuszczenia, że niskie raportowanie działań niepożądanych nie było związane z rzadkim występowaniem reakcji niepożądanych u pacjentów województwa pomorskiego. Zdecydowana większość lekarzy i farmaceutów spotyka się często z wystąpieniem niepożądanych reakcji po lekach, jednak rzadko decyduje się na zgłaszanie takich obserwacji. Na podstawie przeprowadzonej analizy utworzono Pracownię, której celem było pełnienie funkcji prawidłowo funkcjonującego Ośrodka Regionalnego, właściwego dla województwa pomorskiego. Pracownia jako pierwsza

jednostka w Polsce umożliwiła zgłaszanie działań niepożądanych pacjentom , a także przekazywanie raportów drogą elektroniczną. Otrzymano 147 raportów, z których do badania włączono 114. Reakcje niepożądane zdecydowanie częściej raportowane były w grupie pacjentów geriatrycznych oraz u kobiet. Grupą leków najczęściej zgłaszaną jako wywołująca powikłania były leki onkologiczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki stosowane w otępieniu i chorobie Alzheimera oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA. Otrzymano także zgłoszenia opisujące wystąpienie interakcji lekowych, błędów medycznych oraz zdarzeń niepożądanych z udziałem leków. Zbadano także zjawisko polipragmazji. Na podstawie wyników badań ustalono, iż w województwie pomorskim polipragmazja jest zjawiskiem powszechnym i dotyczy około 8% populacji realizującej recepty na leki refundowane. Najbardziej charakterystyczne jest stosowanie powyżej 4 leków przez pacjentów geriatrycznych. Okazało się także, iż ilość przepisanych pacjentowi leków nie jest zależna od liczby odwiedzanych przez pacjenta lekarzy. Średnio na jednego pacjenta stosującego 5 lub więcej leków przypadało zaledwie 1,3 lekarza, a wraz z ilością łącznie stosowanych preparatów liczba lekarzy zmniejszała się. Populacja województwa pomorskiego była narażona na wystąpienie poważnych interakcji lekowych, dzięki zidentyfikowaniu połączeń leków, których jednoczesne stosowanie obarczone jest wysokim ryzykiem. Na podstawie przeprowadzonych badań należy stwierdzić, iż w województwie pomorskim konieczne jest funkcjonowanie jednostki monitorującej działania niepożądane leków, błędy medyczne i inne powikłania farmakoterapii. Konieczne jest także podjęcie działań zmierzających do zmniejszenia zjawiska polipragmazji. Jedną z metod umożliwiającą ograniczenie występowania powikłań leczenia farmakologicznego jest prowadzenie intensywnych działań informacyjno-edukacyjnych i motywowanie pracowników służby zdrowia do unikania leków lub połączeń leków u niektórych, szczególnie podatnych na wystąpienie reakcji niepożądanych pacjentów. System monitorowania działań niepożądanych umożliwia wczesne wykrycie nowych zagrożeń dla zdrowia publicznego, w związku z czym od jego sprawnego funkcjonowania zależy bezpieczeństwo pacjentów.



## **ABSTRACT**

Adverse drug reactions (ADRs) and polypharmacy are the main risk factors among patients treated by pharmacotherapy. Drug monitoring is necessary to prevent ADRs occurrence, because clinical trials are not sufficient for detection of all drug-related risk. The more drugs are used, the greater the risk of drug interactions. Polypharmacy is generally described as a situation when simultaneous use of more than four drugs occurs. Pharmacovigilance (PhV) is pharmacological science which is involved in early detection and prevention of complications related to drugs. In Poland the lack of regulations is one of the major cause for poor Pharmacovigilance practice. Poland has very low ADRs reporting rates compared to other countries in European Union. Nevertheless in some province are regional ADRs centers. In Gdańsk such center has never been created before ADRs monitoring Center called “Workshop for monitoring and evaluation of ADR” was created by us. As a result, in Gdańsk ADRs reporting rate was at the lowest level compare to other cities. The aims of the study was analysis of the risk related to pharmacotherapy in Pomeranian region. The results indicated that according to physicians and pharmacists ADRs are very often observed, however only a few of them reported such reactions. Based on outcomes, Workshop has been created. This Center received 147 spontaneous reports, 114 were included in this study. ADRs were common in elderly people and women, they occurred predominantly after oncology drugs, analgetics, medications for dementia, Alzheimer`s disease and statins. The study showed that polypharmacy in Pomerania province is very common, especially in elderly people and occur in 8% of population who use reimbursed drugs. There was no relationship between visiting multiple physicians and quantities of simultaneously used drugs. On average, one patient taking five or more drugs prescribed by only 1.3 doctors. Moreover, with an increase in the number of used drugs, there was decline in physicians who prescribed them. The identification of some drug combination has shown that risk of serious drug-drug interaction was very probable among polypharmacy users.

Based on the study, a properly functioning PhV Centre is necessary in Pomerania province. There is also a need to reduce polypharmacy phenomenon. It can be achieved by intensive educational activities. It should be noted that ADRs monitoring system allows for early detection and prevention drug-related hazards. For this reason its proper functioning is necessary for public health.



