

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PRODUKTÓW LECZNICZYCH W PRAKTYCE KLINICZNEJ – ASPEKT KLINICZNY I EKONOMICZNY

ADVERSE DRUG REACTIONS IN CLINICAL PRACTICE – CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS

Mateusz Maciejczyk¹, Edyta Rysiak², Halina Car¹

¹Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2016.29>

STRESZCZENIE

Działania niepożądane produktów leczniczych (niepożądane działanie leku – NDŁ; ang. *adverse drug reactions* – ADR) stanowią istotny i coraz częstszy problem w praktyce klinicznej. Terminem tym określa się wszystkie niezamierzone oraz niekorzystne efekty produktów leczniczych, które występują na skutek stosowania odpowiednich dawek leku w celach profilaktycznych, diagnostycznych oraz terapeutycznych, a także do modyfikacji funkcji fizjologicznych organizmu. Wyróżnia się działania niepożądane: typu A – zależne od dawki (ang. *augmented, drug actions*), typu B – niezależne od dawki (ang. *bizarre, patients reactions*), typu C – zależne od przewlekłego stosowania (ang. *chronic use*), typu D – opóźnione w czasie (ang. *delayed*), typu E – wywołane odstawieniem produktu leczniczego (ang. *end of use*), oraz typu F – spowodowane brakiem skuteczności terapii (ang. *failure of therapy*). Szczególnie niebezpieczne dla pacjenta są ciężkie działania niepożądane, które mogą prowadzić do zagrożenia życia, trwałego lub znacznego uszczerbku zdrowia, a także zgonu. Monitorowanie działań niepożądanych leków (ang. *adverse drug reactions monitoring*) umożliwia ocenę potencjalnych zagrożeń oraz spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem produktów leczniczych. Działania te mogą zwiększać efektywność leczenia farmakologicznego oraz prowadzić do znaczącej redukcji nakładów finansowych przeznaczonych na farmakoterapię. Celem pracy jest ocena działań niepożądanych leków w aspekcie klinicznym i farmakoekonomicznym.

Słowa kluczowe: działania niepożądane leków, monitorowanie działań niepożądanych leków, farmakoekonomika.

ABSTRACT

Adverse drug reactions are an important and increasingly frequent problems in clinical practice. This term describes all the unintended and adverse effects of drugs, which occur as a result of the use of appropriate doses of drugs for the prevention, diagnosis, treatment, as well as to modification the physiological function of the body. Especially dangerous for the patient are severe side effects that can lead to life-threatening, persistent or significant prejudice to health, as well as death. Adverse drug reactions monitoring enables the assessment of the potential risks and expected benefits associated with the use of medicinal products. These activities may increase the effectiveness of drug treatment and lead to a significant reduction in financial resources allocated to pharmacotherapy. The aim of the study is to assess the adverse drug reactions in clinical and pharmacoconomics aspects.

Keywords: side effects of drugs, adverse drug reactions monitoring, pharmacoconomics.

Wstęp

Produkty lecznicze, obok pożądanego działania farmakologicznego, mogą odpowiadać za występowanie licznych powikłań, w tym polekowych działań niepożądanych (NDL; ang. *adverse drug reactions* – ADR). Farmakolog prof. G. Kuschinsky stwierdził: „gdy zapewnia się, że jakiś lek jest wolny od działań niepożądanych, pojawia się uzasadnione podejrzenie, że pozbawiony jest on także działania podstawowego” [1].

Terminem „zdarzenie niepożądane” – ZN (ang. *adverse event* lub *adverse experience*) określa się wszystkie niepożądane zdarzenia natury medycznej, które wystąpiły u pacjenta w trakcie leczenia lub po leczeniu produktami leczniczymi. Związek przyczynowy z przyjmowanym lekiem nie musi zostać udowodniony, a określenie to powinno być

stosowane praktycznie wyłącznie w odniesieniu do badań klinicznych [1–3]. Potencjalny związek przyczynowy między lekiem i wywoływanym przez niego działaniem niekorzystnym określa natomiast termin „działanie niepożądane leku” [1–3]. Obowiązująca dotychczas definicja określała, iż działanie niepożądane leku jest to „reakcja na produkt leczniczy, szkodliwa i niezamierzona, występująca po podaniu dawek zazwyczaj stosowanych dla pacjentów w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla przywrócenia, poprawy bądź modyfikacji funkcji fizjologicznych” [1, 4, 5]. Należy zaznaczyć, iż definicja ta nie obejmuje mechanizmu powstawania NDŁ, co sprawia, iż pojęcie to dotyczy również odczynów alergicznych, reakcji idiosynkrazji (tj. zwiększonej wrażliwości osobniczej), a także interakcji pomiędzy stosowanymi lekami i pożywie-

niem. Obowiązująca od niedawna nowa definicja określa, iż działanie niepożądane leku jest to „reakcja na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona” [1, 2, 5].

Działania niepożądane leków odnotowuje się głównie u osób powyżej 45. roku życia (zdecydowanie częściej u kobiet niż u mężczyzn), a także u dzieci w wieku 1–4 lat [6]. Uważa się, iż NDL istotnie pogarszają jakość życia pacjentów i ich rodzin [4]. Dotyczy to w szczególności ciężkich działań niepożądanych, do których zalicza się: wstrząs anafilaktyczny, koagulopatie, niewydolność krążenia, uszkodzenie nerek, skurcz oskrzeli, upośledzenie słuchu czy też zaćmę [1, 7]. NDL odpowiadają także za znaczące zwiększenie wydatków w sektorze ochrony zdrowia.

Celem niniejszej pracy jest ocena działań niepożądanych leków w aspekcie klinicznym i farmakoekonomicznym.

Działania niepożądane leków – rodzaje oraz znaczenie kliniczne

Działania niepożądane produktów leczniczych podzielić można z uwagi na mechanizm powstawania, stopień ciężkości, jak również częstość występowania [8]. Klasyfikacja farmakologiczna NDL wyróżnia działania niepożądane: typu A – zależne od dawki (ang. *augmented, drug actions*), typu B – niezależne od dawki (ang. *bizarre, patients reactions*), typu C – zależne od przewlekłego stosowania (ang. *chronic use*), typu D – opóźnione w czasie (ang. *delayed*), typu E – wywołane odstawieniem produktu leczniczego (ang. *end of use*), oraz typu F – spowodowane brakiem skuteczności terapii (ang. *failure of therapy*) (Tabela 1). Odrębną grupę NDL stanowią reakcje niespodziewane (ang. *unexpected adverse reactions*), których stopień nasilenia i/lub charakter nie są zgodne z informacjami zawartymi w karcie charakterystyki produktu leczniczego – ChPl (ang. *summary of product characteristics*) [1, 3, 4].

Z uwagi na stopień ciężkości (ang. *seriousness*) wyróżnia się ciężkie (ang. *serious adverse drug reactions*) i nieciężkie działania niepożądane (ang. *non-serious adverse drug reactions*) [3, 9]. Szczególnej uwagi wymagają te pierwsze, które bez względu na zastosowaną dawkę leku mogą być przyczyną zgonu, bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia pacjenta, konieczności leczenia szpitalnego (lub jego wydłużenia), a także trwałej lub znacznej niepełnosprawności (np. śpiączka, toksyczne uszkodzenie wątroby, perforacja jelita, skurcz oskrzeli, niewydolność krążenia, wstrząs anafilaktyczny) [1, 3]. Ciężkie działania niepożądane obejmują również uszkodzenia płodu (działanie teratogenne lub embriotoksyczne), wady wrodzone powstałe w wyniku stosowania leku w trakcie ciąży, a także wszystkie inne reakcje, które zgodnie ze swoim stanem wiedzy lekarz uzna za ciężkie bądź bardzo ciężkie. Należy pamiętać, iż termin „poważne reakcje niepożądane” (ang. *severity*) określa jedynie stopień nasilenia NDL. Wyróżnia się działania niepożądane o nasileniu łagodnym (odczuwane jako dyskomfort), średnim (odpowiadające za pogorszenie stanu zdrowia) i dużym (prowadzące do trwałej niepełnosprawności) [1, 3, 4].

Działania niepożądane typu A należą do najlepiej poznanych i jednocześnie najczęściej występujących w codziennej praktyce klinicznej. Szacuje się, iż stanowią one nawet 60–80% wszystkich działań niepożądanych produktów leczniczych [1, 9]. Działania niepożądane typu A zależą od dawki, jak również właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych leku (głównie jednak od jego mechanizmu działania) [7]. Rzadko stanowią one przyczynę zgonów. W zdecydowanej większości przypadków są one możliwe do przewidzenia, a także obserwowane już w trakcie trwania badań klinicznych. Do działań niepożądanych typu A zaliczamy m.in.: kaszel po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE inhibitory), zwę-

Tabela 1. Farmakologiczny podział niepożądanych działań leków

	Działania niepożądane leków					
	typu A	typu B	typu C	typu D	typu E	typu F
Nazwa angielska	<i>augmented, drug actions</i>	<i>bizarre, patients reactions</i>	<i>chronic use</i>	<i>delayed</i>	<i>end of use</i>	<i>failure of therapy</i>
Charakterystyka	zależne od dawki	niezależne od dawki	zależne od przewlekłego stosowania	opóźnione w czasie	wywołane odstawieniem leku	spowodowane brakiem skuteczności terapii
Przykład	kaszel po inhibitorach ACE	pokrzywka po penicylinie	uzależnienie od leków nasennych	działanie teratogenne talidomidu	nagłe odstawienie β-blokerów	oporność na antybiotyki

zenie źrenic po podaniu morfiny, upośledzenie słuchu po terapii aminoglikozydami czy też toksyczne uszkodzenie wątroby po przyjęciu zbyt dużej dawki paracetamolu [1, 4, 7]. Coraz większy problem w tej grupie działań niepożądanych stanowią ostatnio interakcje leków roślinnych (np. nasilenie częstości występowania powikłań krwotocznych w wyniku stosowania wyciągów miłorzębu japońskiego) oraz interakcje leków ze składnikami żywności (np. inhibicja cytochromu CYP3A4 przez składniki soku grejpfrutowego) [1, 3]. Większości działań niepożądanych typu A można jednak uniknąć – niezbędna jest jednak dobra znajomość właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych leku, a także indywidualnych uwarunkowań fizjologiczno-patologicznych pacjenta [1, 4]. Działania niepożądane typu B, w przeciwieństwie do wcześniej omawianej grupy, praktycznie nie zależą od dawki leku, są nieprzewidywalne oraz występują zdecydowanie rzadziej niż reakcje typu A. Bardzo często mają one charakter immunologiczny (np. wstrząs anafilaktyczny, toczeń układowy rumieniowaty czy choroba posurowicza) [1, 2]. Działania niepożądane typu C określa się niekiedy jako *not true drug reactions* [1, 4]. Zależą one zarówno od dawki, jak również odpowiednio długiego czasu przyjmowania leku. Przykładami działań niepożądanych zależnych od przewlekłego stosowania są m.in. choroba zakrzepowa u pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, a także występowanie uzależnień w wyniku długotrwałego przyjmowania leków nasennych czy też opioidowych leków przeciwbólowych [1, 4]. Działania niepożądane typu D, E i F są natomiast rzadziej spotykane w praktyce klinicznej [7, 9].

Istnieje szereg czynników fizjologicznych, patologicznych, środowiskowych oraz społecznych istotnie zwiększających częstość występowania polekowych działań niepożądanych [7]. Do najważniejszych zalicza się zjawiska wielochorobowości oraz polipragmazji, stanowiące szczególnie ważny problem w populacji osób starszych. Wyniki wielu badań wskazują bowiem, iż ponad połowa starszych pacjentów przyjmuje jednocześnie co najmniej pięć różnych produktów leczniczych. Szacuje się, iż w przypadku równoczesnego stosowania siedmiu leków ryzyko interakcji wzrasta z ok. 15% (w przypadku stosowania dwóch leków) do nawet 80% [1]. Nie bez znaczenia pozostają również uwarunkowania genetyczne (np. mutacje izoenzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za metabolizm większość leków) czy odmienności w procesach farmakokinetycznych (na etapie wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i eliminacji) u pacjentów różnej płci i w różnym wieku. NDL mogą być również uwarunkowane niestosowaniem się pacjenta do zaleceń lekarza i farmaceuty (ang. *non-compliance*), stosowaniem leków

poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off-label use*), a także powszechnym ostatnio zjawiskiem samoleczenia (ang. *self-medication*) czy też brakiem współpracy między lekarzami różnych specjalności [1, 3, 7]. Wymienione czynniki mogą prowadzić do nasilenia działań niepożądanych, a niekiedy również ujawnienia się efektów toksycznych leku.

Działania niepożądane leków – aspekt farmakoekonomiczny

Działania niepożądane produktów leczniczych dotyczą ok. 10–40% wszystkich pacjentów, z czego groźne dla życia NDL stanowią nawet 0,05–6% wszystkich przypadków [1, 2]. Liczba raportowanych działań niepożądanych wciąż jednak wzrasta – amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) odnotowała istotny wzrost częstości występowania NDL z ok. 35 000 w 1998 roku do ok. 90 000 w 2005 roku [1]. NDL uważane są za przyczynę zwiększonej chorobowości i śmiertelności, a także odpowiadają za znaczące zwiększenie wydatków w systemie ochrony zdrowia [6, 9]. Koszty powikłań polekowych obejmują bowiem medyczne jak i niemedyczne koszty leczenia szpitalnego, jak również trudne do oszacowania koszty niewymierne i koszty pośrednie [1, 9].

Szacuje się, iż NDL są odpowiedzialne za ok. 10–15% wszystkich hospitalizacji, pochłaniając tym samym 5–10% ogólnej sumy kosztów przeznaczonych na farmakoterapię [2, 6]. W badaniach przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych wykazano, iż NDL znajdują się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów, odpowiadając za ponad 100 000 zgonów rocznie. Generują przy tym koszty leczenia farmakologicznego na kwotę ok. 3 mld dolarów [8]. Unia Europejska (EU) przeznaczają natomiast na diagnostykę oraz leczenie schorzeń wywołanych NDL ok. 20% wszystkich środków z sektora ochrony zdrowia publicznego [1]. Do dnia dzisiejszego nie oszacowano jednak dokładnie kosztów leczenia powikłań polekowych w poszczególnych państwach.

Jedną ze strategii mających na celu poprawę stanu klinicznego chorych oraz prowadzących do znaczącej redukcji kosztów leczenia farmakologicznego jest monitorowanie działań niepożądanych produktów leczniczych (ang. *adverse drug reactions monitoring*) [6]. Celem monitorowania NDL jest bowiem ocena zarówno nowych zagrożeń, jak i potencjalnych korzyści związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego. Uważa się, iż monitorowanie działań niepożądanych może skutkować poprawą skuteczności i bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego, a tym samym może prowadzić do spadku zagrożeń zdrowotnych i redukcji wydatków przeznaczonych na leczenie

[9, 10]. W Polsce monitorowanie działań niepożądanych regulują m.in. *Ustawa (...) Prawo Farmaceutyczne* (z dnia 31.10.2001 oraz 13.05.2013) oraz dyrektywa Parlamentu Europejskiego (2010/84/UE z dnia 15.12.2013), w której znaleźć można zarówno nową definicję działania niepożądanego leku, jak również nowe wytyczne rozbudowanego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance*) [5]. NDŁ zgłaszać teraz mogą zarówno pracownicy służby zdrowia: lekarze, farmaceuci, stomatolodzy, pielęgniarki i położne, jak i sami pacjenci (od lipca 2012 r.) [5]. Częstość raportowania działań niepożądanych jest jednak zdecydowanie niezadowalająca, co powinno skutkować wprowadzeniem zmian usprawniających dotychczasowe rozwiązania [6].

Podsumowanie

Działania niepożądane leków stanowią częsty i istotny problem w praktyce klinicznej. Uważa się, iż szczególnie niebezpieczne dla pacjenta są ciężkie działania niepożądane, które mogą prowadzić do zagrożenia życia, trwałego lub znacznego uszczerbku na zdrowiu, jak również zgonu pacjenta. Monitorowanie działań niepożądanych leków umożliwi ocenę potencjalnych zagrożeń oraz spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem produktów leczniczych. Działania te mogą zwiększać efektywność leczenia farmakologicznego oraz prowadzić do znacznej redukcji nakładów finansowych przeznaczonych na leczenie. Niezbędne jest jednak wprowadzenie zmian usprawniających dotychczasowe rozwiązania w zakresie raportowania działań niepożądanych produktów leczniczych.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów
Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła finansowania
Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol.* 2010;66(4):275–288.
2. Woroń J, Goszcz A, Wordliczek J, Bisaga W. Monitorowanie niepożądanych działań leków w praktyce klinicznej. *Anest Ratow.* 2009;3:185–192.
3. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. Farmacja kliniczna. Wiela-Hojeńska A, Grześkowiak E, Jaźwińska-Tarnawska E, Łapiński Ł (red. wyd. pol.). Wrocław: Medpharm Polska; 2014. 367–380.
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255–1259.
5. Jabłeczka A, Klinicznej ZF. Monitorowanie działań niepożądanych produktów leczniczych w Polsce – nowe wytyczne. *Prz Lek.* 2012;69(10):1127–1128.
6. Wiela-Hojeńska A, Jaźwińska-Tarnawska E. Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków – ich rozpoznawanie i zgłaszanie. *Farm Pol.* 2009;65(10):725–732.
7. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician.* 2003;68(9):1781–1790.
8. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1200–1205.
9. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(suppl.1):S73–77.
10. Korzeniowska K, Balcer N. Monitorowanie działań niepożądanych leków metodą redukcji zagrożeń zdrowotnych. The monitoring of adverse effects of drugs as a method of elimination of health threats. *Probl Hig Epidemiol.* 2009;90(2):222–225.

Zaakceptowano do edycji: 2016–04–12
Zaakceptowano do publikacji: 2016–04–28

Adres do korespondencji:

Mateusz Maciejczyk
Zakład Farmakologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Szpitalna 37
15-295 Białystok
tel. kom.: 604 998 854
e-mail: mateusz.maciejczyk@umb.edu.pl