

## Działania niepożądane leków

Prof. dr hab. Barbara Filipek  
Katedra Farmakodynamiki CM UJ

## Działania niepożądane leków

*„Gdy zapewnia się, że jakiś lek jest wolny od działań niepożądanych, pojawia się uzasadnione podejrzenie, że pozbawiony jest on także działania podstawowego”*

G. Kuschinsky

## Działania niepożądane leków

- Występują pod bardzo różnymi postaciami:
  - od zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego,
  - poprzez zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
  - uszkodzenia miększu wątroby i nerek,
  - zmiany w układzie krwiotwórczym,
  - reakcje alergiczne,
  - reakcje biologiczne,
  - czy też działanie rakotwórcze,
  - teratogenne lub embriotoksyczne.

## Działania niepożądane leków

- „Ludzie umierają na lekarstwa, nie na choroby”...

Molier

- Niepożądane działania leków w 2002 r. były w USA przyczyną hospitalizacji ponad 1 miliona pacjentów (koszt > 136 mld \$) i spowodowały ponad 180 000 zgonów; trzecia przyczyna zgonów.

## Działania niepożądane leków

- Wprowadzenie leku na rynek poprzedzają badania kliniczne, w których bierze udział stosunkowo niewielka liczba osób (śr. 1000-5000).
- Badania kliniczne trwają zbyt krótko, aby zaobserwować odległe skutki wpływu substancji leczniczej na organizm, reakcje wynikające z interakcji lekowych lub z żywnością.
- Dopiero, gdy produkt leczniczy podawany jest wszystkim grupom chorym, jest szansa na wychycenie zagrożeń dotyczących tylko niektórych chorych.
- Czasami trzeba wielu lat, aby działanie niepożądane zostało dostrzeżone.

## ETAPY WPROWADZANIA LEKU ORYGINALNEGO



### Działanie niepożądane produktu leczniczego to:

- każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego, występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi lub zwierząt w leczeniu chorób, w celach profilaktycznych, diagnostycznych lub modyfikacji funkcji fizjologicznych.
- Definicja ta nie odnosi się do mechanizmu powstawania działania niepożądanego leku, obejmuje więc także
  - reakcje alergiczne,
  - idiosynkrazje (zwiększona wrażliwość osobnicza)
  - interakcje pomiędzy różnymi lekami lub pożywieniem

### Niespodziewane niepożądane działanie produktu leczniczego to:

- Niepożądana reakcja nie wymieniona w charakterystyce produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu.
- Charakterystyka produktu leczniczego – jest to opracowanie zawierające pełną fachową informację o produkcie leczniczym, która ma znaczenie dla procesu leczenia.

### Ciężkie niepożądane działanie produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu

- To takie działanie niepożądane, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje:
  - zgon pacjenta,
  - zagrożenie życia,
  - konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie,
  - trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu,
  - wadę wrodzoną
  - inne istotne reakcje nie wymienione powyżej, które w opinii lekarza stanowią zagrożenie dla pacjenta

### Przykłady ciężkich niepożądanych działań leków

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ośrodkowy układ nerwowy           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Śpiączka</li> <li>• Depresja</li> <li>• Zespół abstynencji</li> </ul> </li> <li>• Układ pokarmowy           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie okrężnicy</li> <li>• Zapalenie wątroby</li> <li>• Perforacja jelita</li> </ul> </li> <li>• Układ moczowy           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie moczu</li> </ul> </li> <li>• Układ oddechowy           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skurcz oskrzeli</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Układ rozrodczy           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezplodność</li> <li>• Poronienie samoistne</li> </ul> </li> <li>• Układ immunologiczny           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrząs anafilaktyczny</li> <li>• Zespół toczniopodobny</li> </ul> </li> <li>• Układ krążenia           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arytmie</li> <li>• Niewydolność krążenia</li> </ul> </li> <li>• Układ krwionośny           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia aplastyczna</li> <li>• Koagulopatie</li> </ul> </li> <li>• Inne           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaćma</li> <li>• Upośledzenie słuchu</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

### Klasyfikacja działań niepożądanych leków

#### Podział kliniczny

- Niepożądane działanie leku typu A
- Niepożądane działanie leku typu B
- Niepożądane działanie leku typu C
- Niepożądane działanie leku typu D
- Niepożądane działanie leku typu E
- Niepożądane działanie leku typu F

### Niepożądane działanie leku typu A („drug actions”)

- Reakcje zależne od właściwości farmakologicznych leku, od podanej dawki, możliwe do przewidzenia.
- Czynniki takie jak podeszły wiek, stan zdrowia, współtowarzyszące choroby, ciąża mogą mieć wpływ na wystąpienie objawu.
- Można je zmniejszyć lub wyeliminować przez zmniejszenie dawki.
- Część działania niepożądanego typu A wynika z wielokierunkowego działania produktu leczniczego, np.
  - Kaszel po inhibitorach konwertazy angiotensynowej
  - Zaburzenia widzenia (niebieskie barwy) po sildenafilu
  - Ból głowy po lekach rozszerzających naczynia krwionośne

### Niepożądane działanie typu B („bizarre”)

- Reakcje niezależne od dawki, mechanizmu działania, niemożliwe do przewidzenia,
- Zwykle o mechanizmie immunologicznym,
- Rzadko występujące, ale ciężkie, w tym zagrażające życiu
- Reakcje alergiczne, które mogą być:
  - ostre i przenoszone przez immunoglobuliny typu IgE lub IgG (wstrząs anafilaktyczny, reakcje skórne)
  - wynikiem procesów autoimmunologicznych (układowy toczeń rumieniowaty)
  - reakcją typu Arthusa, przenoszoną przez immunoglobuliny IgG i IgM (np. choroba posurowicza)
  - wynikiem dziedzicznych skłonności czy cech np. deficyt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, nietypowy metabolizm, kumulacja toksycznych metabolitów

### Niepożądane działanie typu B

- Przykłady:
  - Anemia aplastyczna po chloramfenikolu
  - Agranulocytoza po metamizolu
  - Wstrząs anafilaktyczny po penicylinie
  - Pokrzywka po ampicynie
  - Astma po aspirynie

### Różnice pomiędzy typami A i B

#### Typ A

- Możliwe do przewidzenia
- Zwykle zależne od dawki
- Występują często
- Rzadko są powodem zgonu
- Zmniejszone nasilenie lub ustąpienie po zmniejszeniu dawki

#### Typ B

- Nieprzewidywalne
- Rzadko zależne od dawki
- Występują rzadko
- Związane z wyższą w stosunku do typu A częstością zgonów
- Zwykle wymagają przerwania podawania

### Niepożądane działanie typu C („chronic” ”)

- Działania te są zależne od dawki oraz od odpowiednio długiego czasookresu terapii, czasami o trudnym do ustalenia związku między lekiem a wystąpieniem niepożądanego efektu.
  - dyskinezy po długotrwałym stosowaniu neuroleptyków
  - zanik przysadki i nadnerczy, czy zaburzenia gospodarki tłuszczowej (jądrogenny zespół Cushinga) po długotrwałym stosowaniu glikokortykosteroidów,
  - zespół „megacolon” (osłabienie odruchu defekacji) po długotrwałym stosowaniu środków przeczyszczających,
  - choroba zakrzepowa u kobiet zażywających doustne środki antykoncepcyjne

### Niepożądane działanie typu D

(„opóźnione działanie – retarded reaction)

- Reakcje ujawniające się po długim czasie od początku leczenia, a nawet po jego zakończeniu
- Często związane z kumulacją leku w organizmie
- Często niezależne od mechanizmu działania

#### Przykłady:

- Choroba Creutzfelda-Jacoba u pacjentów leczonych hormonem wzrostu pochodzenia naturalnego
- Działanie teratogenne (np. fokomelia po talidomidzie)
- Rzekomobłoniaste zapalenie jelit po antybiotykoterapii
- Nowotwory narządów rodnych u kobiet, których matki w czasie ciąży leczone były stilbestrolem

### Działania niepożądane typu E („end of use” )

- Objawy wynikające z odstawienia leku
 

Przykłady takich reakcji:

  - wystąpienie napadów padaczki po zaprzestaniu podawania fenobarbitalu lub fenytoiny,
  - zespół abstynencyjny po odstawieniu np.:
    - opiatów,
    - benzodiazepin
 będący objawem uzależnienia od leku
  - niedoczynność kory nadnerczy po gwałtownym odstawieniu prednisonu,
  - pojawienie się niedotlenienia mięśnia sercowego po nagłym odstawieniu  $\beta$ -adrenolityków

### Działania niepożądane typu F ( „failure” )

- Występują często, są zależne od dawki i obejmują niespodziewaną oporność na stosowaną terapię.
- Przyczyną oporności na dany lek mogą być:
  - czynniki genetyczne (np. polimorfizm receptora dla danego leku – klozapina, salbutamol, polimorfizm glikoproteiny GP IIIa, czy polimorfizm cząsteczki COX-1 – kwas acetylosalicylowy; oporność na ASA 5 - 40% populacji,
  - genetycznie uwarunkowany wzrost aktywności enzymów metabolizujących,
  - jak i równoczesne podanie leku o charakterze induktora
    - wzrost ryzyka nieplanowanej ciąży w wyniku skojarzonego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych z lekami indukującymi metabolizm, np. z preparatami dziurawca, ryfampicyną.

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

#### Egzogenne:

- Właściwości fizykochemiczne leku
- Postać leku
- Dawka
- Częstość i droga podania
- Interakcje z innymi lekami lub pożywieniem, używkami
- Szkodliwe wpływy środowiska (np. narażenie na insektycydy, herbicydy – przyspieszenie metabolizmu, zatrucie CO, ołowiem – hamowanie metabolizmu)

#### Endogenne:

- Wiek
- Płeć
- Cięża
- Polimorfizm genetyczny
- Masa ciała
- Choroby współistniejące (powstawanie zależności lekowych)

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- Właściwości fizykochemiczne leku
  - podobieństwo struktury chemicznej całej cząsteczki lub obecność grup czynnych leku, np.
    - prymachina, nitrofurantoina, probenecid, tolbutamid ze względu na obecność grupy amidowej powodują hemolizę u osób z niedoborem glukozy-6-fosfatazy
    - obecność w cząsteczce chemicznej niektórych grup, np. sulfonamidowej, hydrazynowej, azotynowej, metylowej, może być wspólnym mianownikiem patogenetycznym podobnych objawów niepożądanych u osób wrażliwych na wpływ takich grup.
  - polarność cząsteczek leku określa szybkość jego wchłaniania, czas transportu, drogi metabolizmu i wydalania leku
    - Im większa polarność tym mniejsze wchłanianie leku z przewodu pokarmowego, wiązanie przez białka osocza i zatrzymywanie w tkankach, a jednocześnie szybsze wydalanie przez nerki i odwrotnie.

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

#### • Właściwości fizykochemiczne leku

- pH krwi i moczu
  - Metabolity leków przeciwhistaminowych lepiej wydalają się w moczu kwaśnym, a sulfonamidy i barbiturany z zasadowym
  - Zacytylowane metabolity sulfonamidów w środowisku kwaśnym moczu ulegają krystalizacji – uszkodzenie kanalików nerkowych
- Rodzaj diety (zmiana wchłanianości leku podanego doustnie)
  - dieta ubogobiałkowa,
  - dieta bogata w tłuszcze zwierzęce
- Wysięk fizyczny ( zmiana wchłanianości leku, proporcji jego dystrybucji zależnie od przemieszczenia krwi do mięśni, zmiany hormonalne i metaboliczne)

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- Alkohol, używki, palenie tytoniu
  - alkohol w zależności od dawki jest inhibitorem lub induktorem enzymatycznym
  - nikotyna jest induktorem
- Nadużywanie leków
  - Zbyteczne stosowanie leków
  - Podawanie zbyt dużych dawek lub zbyt długotrwałe bez właściwego rozpoznania choroby
- Polipragmazja (terapia wielolekowa) – bardzo często zjawisko niekontrolowane; samoleczenie bez wiedzy lekarza lub leczenie u wielu lekarzy specjalistów
  - Niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych wskutek wzajemnego oddziaływania leków (interakcja leków)

### Działania niepożądane – zależność od dawki

„Wszystko jest trucizną, liczy się tylko doza”  
Paracelsus (1493-1541)

- Większość działań niepożądanych wynikających z mechanizmu działania leku zależna jest od dawki i można je złagodzić przy jej zmniejszeniu.
- Jeżeli objawy ustępują po odstawieniu leku, to można przypuszczać, że istnieje związek przyczynowy między lekiem a reakcją.

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

**Wiek** – szczególnie wnikliwego nadzoru wymagają dzieci i osoby starsze

#### ● Dzieci:

- Duża przepuszczalność śluzówki przewodu pokarmowego, szybsze i pełniejsze wchłanianie leków po podaniu doustnym
- Śluzówka jest bardziej delikatna i wrażliwa na drażniące działanie leków – „zespół złego wchłaniania”
- Większa przepuszczalność bariery krew/mózg
- Odmienna dystrybucja leków (większa zawartość wody)
- U niemowląt możliwość wypierania przez leki bilirubiny z połączeń białkowych → ryzyko toksycznego uszkodzenia mózgu
- Niedojrzałość systemów enzymatycznych, zwłaszcza mikrosomalnych - → syndrom „szarego dziecka”
- sprzężenie z kwasem glukuronowym bardzo powolne - glukuronylotransferaza (chloramfenikol)
- Krwinki czerwone małych dzieci dużo łatwiej ulegają hydrolizie

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- Pacjenci w podeszłym wieku – proces wchłaniania jelitowego upośledzony, mniejsza sprawność procesów metabolicznych, upośledzenie funkcji nerek, układu krążenia
- Masa ciała
  - Dawki leków obliczane są dla człowieka o masie ciała 70 kg; dla ludzi bardzo niskich i szczupłych (<40 kg) lub bardzo wysokich i otyłych (>100 kg), należy się liczyć z dużymi niekiedy różnicami w działaniu leków

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

#### ● Kobiety w ciąży

- zmiana czynności wielu układów i narządów (układ krążenia, wątroba, nerki, gruczoły dokrewne, zaparcia)
- w ustroju ciężarnych tworzy się dodatkowy kompartment (płód) o właściwościach kompartmentu wolnowymennego
  - bezpośrednio przed porodem czas półtrwania nitrofurantoiny przedłuża się ponad 3-krotnie a gentamycyny – 2-krotnie

#### ● Płeć

- większa wrażliwość kobiet na działanie leków;
- u mężczyzn prawdopodobnie większa aktywność enzymów mikrosomalnych w wątrobie pod wpływem testosteronu

### Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Poznanie sekwencji wielu genów człowieka wykazało, że zmienność działania leków zależy od:
  - genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymów metabolizujących leki
  - polimorfizmu genów kodujących białka biorące udział w mechanizmie działania leków (receptory, kanały jonowe, enzymy)
  - ekspresji genów kodujących transportery dla leków (m.in. gen kodujący glikoproteinę P)

### Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Genetycznie uwarunkowana aktywność enzymów metabolizujących leki
- genetyczne mutacje izoenzymów cytochromu P-450 katalizujących reakcje utleniania
  - CYP2D6
  - CYP2D9
  - CYP2C19

(zamiana par zasad – CYP2D6\*4, CYP2D6\*10, wypadnięcie jednej zasady – CYP2D6\*3, wypadnięcie całego genu – CYP2D6\*5); brak funkcjonalnego białka lub obniżenie jego stabilności
- powielenie genu (CYP2D6\*2) – wzrost aktywności białka enzymu
- genetyczne mutacje enzymu katalizującego reakcję N-acetylacji (N-acetylo-transferaza 2 - NAT2), np. izoniazylu

### Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Polimorfizm genów kodujących metylotransferazę tiopurynową (TPMT) oraz dehydrogenazę dihydropyrimidynową (DPD)
- Mutacje w genie odpowiedzialnym za syntezę receptora dopaminowego D<sub>2</sub> (oporność na klozapinę)
- Upośledzona aktywność enzymów powoduje nagromadzenie się wielu leków, sprzyjając tym samym wystąpieniu działań niepożądanych

### Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Ma to szczególne znaczenie dla leków toksycznych, których działania niepożądane mogą być groźne dla życia pacjenta (np. azatiopryna, merkaptopuryna, 5-fluorouracyl)
- Przejście od tradycyjnego podejścia farmakoterapii („one drug fits all”) do nowoczesnej terapii zindywidualizowanej – terapii XXI wieku ???
- Farmakogenetyka – badania dziedzicznej zmienności odpowiedzi na lek (dziedziczne uwarunkowania)
- Farmakogenomika – „nowatorskie podejście do farmakoterapii i medycyny jako całości”

### Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- **Choroby współistniejące**
  - procesy zapalne toczące się w ścianie jelit zwiększają przepuszczalność błon biologicznych
  - choroby wątroby z uszkodzeniem mięśnia wątroby
  - choroby nerek
  - choroby układu krążenia
  - choroby metaboliczne

### Niepożądane działania leków w okresie rozwoju embrionalnego i płodowego

- Zażywanie leków w czasie ciąży pociąga za sobą możliwość uszkodzenia płodu; tożyska jest przepuszczalne dla większości leków
- Uszkodzenie płodu może nastąpić w okresie:
  - Blastogenezy (pomiędzy zapłodnieniem a 18. dniem ciąży)
  - Embriogenezy (18 dnia – 8 tygodnia)
  - Fetogenezy (8 tygodnia – porodu)

### Niepożądane działania leków w okresie rozwoju embrionalnego i płodowego

- **Blastopatie** (o okresie blastogenezy)
  - Ciężkie uszkodzenia powodują śmierć zarodka
  - Mniej poważne uszkodzenia mogą ulec całkowitemu samowyleczeniu
  - Symetryczne i asymetryczne podwójne wady rozwojowe; niecałkowite rozłączenie się pierwszych komórek zygoty (symetryczne – oba organy są identyczne – bliźnięta syjamskie, asymetryczne – określona część u jednego zarodka rozwija się prawidłowo, a u drugiego jedynie szczątkowo)

### Niepożądane działania leków w okresie rozwoju embrionalnego i płodowego

- **Embriopatie** (największe niebezpieczeństwo pomiędzy 4. a 8. tygodniem ciąży)
  - Pojedyncze wady rozwojowe (np. rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowa, przepuklina oponowo-rdzeniowa, wady serca i naczyń; czynniki genetyczne, uszkodzenia przez wirusy – wirus opryszczki, promienie jonizujące, leki przeciwpadaczkowe, związki chemiczne, niedobór kwasu foliowego)
- **Fetopatie** (zaburzenia rozwoju płodu)
  - Uszkodzenia przez zakażenie np. przez krętki, toksoplazmozę, pierwotniaki i bakterie – zaburzenia wydzielania wewnętrznego, np. brak hormonu tarczycy, niezgodności czynnika Rh, wodogłowie, odkładanie się soli wapnia w mózgu, ślepota jako wyraz przebytego zapalenia mózgu, wykwity skórne, zapalenia chrząstek i kości, uszkodzenia zębów, ucha środkowego i inne.

### Działanie teratogenne

- Uszkodzające płód i wywołujące wady rozwojowe
- Do leków o niewątpliwym działaniu teratogennym u człowieka należą:
  - Cytostatyki
  - Leki przeciwpadaczkowe
  - Retinoidy (duże dawki)
  - Alkohol (największa liczba embriopatii)
  - Wycofany talidomid
- Celem zmniejszenia ryzyka teratogenezy i powstania wad rozwojowych należy:
  - ograniczyć stosowanie leków do przypadków poważnych
  - unikać leków niedawno wprowadzonych na rynek

### Klasyfikacja leków ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód

- **Kategoria A** – badania na zwierzętach oraz w odpowiednio liczonych i kontrolowanych obserwacjach u ludzi leki nie wykazały działania szkodliwego na płód; lek bezpieczny
- **Kategoria B** – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży zarówno w I trymestrze, jak i w późniejszych trymestrach. Lek może być stosowany jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.
- **Kategoria C** - badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne oraz teratogenne, lecz brak jest badań kontrolnych u kobiet w ciąży. Lek może być stosowany gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

### Klasyfikacja leków ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód

- **Kategoria D** – istnieje ewidentne ryzyko uszkodzenia płodu, lecz korzyści wynikające ze stosowania tego leku u kobiet w ciąży mogą usprawiedliwić podanie leku; stany zagrażające życiu, poważne choroby w których inne bezpieczniejsze leki nie są skuteczne
- Lek podaje się jedynie wówczas gdy korzyść wynikająca z jego zastosowania usprawiedliwia ryzyko względem płodu.
- **Kategoria X** – badania na zwierzętach lub u ludzi wykazały szkodliwe działanie leku na płód i ryzyko jego stosowania u kobiet w ciąży przeważa wszelkie możliwe korzyści
  - Lek jest również przeciwwskazany dla kobiet w wieku reprodukcyjnym, które mogą zajść w ciążę
  - Ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści wynikające z jego stosowania.
  - Istotnie większe ryzyko powstawania wad płodu. Nie należy stosować w okresie ciąży.

### Leki które można stosować w czasie ciąży

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\beta_1</math>-adrenolityki (wybrane)</li> <li>● Leki zobojętniające (Antacida)</li> <li>● Antybiotyki (stosunkowo bezpieczne)           <ul style="list-style-type: none"> <li>● Penicyliny</li> <li>● Cefalosporyny</li> <li>● Makrolidy</li> <li>● Linkozamidy</li> <li>● Fosfomicyna</li> </ul> </li> <li>● Preparaty żelaza</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Preparaty zawierające enzymy</li> <li>● Hormony (insulina, hormony tarczycy)</li> <li>● Środki przeczyszczające (laktuloza, środki pęczniące)</li> <li>● Metyldopa</li> <li>● Paracetamol</li> <li>● Środki cieniujące zawierające bar</li> <li>● Sukralfat</li> <li>● Leki <math>\beta_2</math>-adrenomimetyki</li> <li>● Zespół witamin B</li> </ul> |
|--|---|

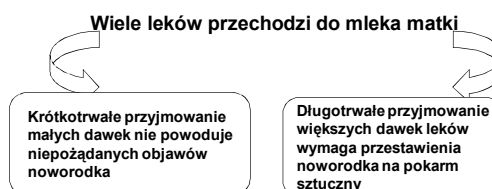
### Niektóre grupy leków przeciwwskazane w ciąży (działanie teratogenne lub toksyczne na płód)

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Leki immunosupresyjne</li> <li>● Związki jodu</li> <li>● Leki przeczyszczające</li> <li>● Leki obniżające stężenie lipidów</li> <li>● Molsidomina</li> <li>● Alkaloidy sporyszu</li> <li>● Prostaglandyny</li> <li>● Leki przeciwzapalne</li> <li>● Środki cieniujące zawierające jod</li> <li>● Anaboliki</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Retinoidy (duże dawki)</li> <li>● Witamina A i D ( w dużych dawkach)</li> <li>● Leki przeciwtrzęsawcowe</li> <li>● Leki działające na o.u.n. (alkohol, analgetyki, opiaty, barbiturany, anksjolityki)</li> <li>● Cytostatyki</li> <li>● Inhibitory ACE i sartany</li> <li>● Leki przeciwpadaczkowe</li> <li>● Doustne leki p/cukrzycowe</li> </ul> |
|--|---|

### Inne niepożądane działania leków w ciąży

- Porażenie oddychania i objawy abstynencji (narkotyczne leki przeciwbólowe)
- Uszkodzenia słuchu przez antybiotyki aminoglikozydowe
- Anomalie rozwoju zębów i uszkodzenia kości przez tetracykliny
- Niedoczynność tarczycy na skutek stosowania tyreostatyków
- Maskulinizacja płodów żeńskich przez androgeny i gestageny o działaniu androgenicznym
- Feminizacja płodów męskich przez gestageny ze składową o działaniu antyandrogenicznym

### Niepożądane działania leków w czasie karmienia



### Leki, których nie należy stosować w czasie karmienia piersią

- Azolowe leki przeciwgrzybicze (systemowe)
- Chloramfenikol
- Klindamycyna
- Inhibitory gyrazy
- Izoniazyd
- Rifampicyna
- Sulfonamidy/Trimetoprim
- Metronidazol
- Leki przeciwrtarczycowe
- Leki działające na o.u.n. (amantadyna, opiaty, teofilina, barbiturany, benzodiazepiny, sole litu, neuroleptyki)
- Tetracykliny
- Inhibitory ACE
- Anaboliki
- Leki przeciwpadaczkowe
- Leki przeciwhistaminowe H<sub>2</sub>
- Doustne leki przeciwkrzepliwe
- Atropina
- Leki moczopędne (spironolakton)
- Inhibitory HMG-CoA reduktazy
- Hormony (estrogeny, gestageny, androgeny, antyandrogeny, glikokortykosteroidy)
- Leki cytostatyczne
- Leki immunosupresyjne
- Leki przeczyszczające

### Monitorowanie działań niepożądanych

- Celem monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych jest wychwycenie dotychczas nieznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem danego leku.

### Monitorowanie działań niepożądanych

Pozwala na :

- określenie czynników ryzyka,
- przewidzenia dla jakich grup pacjentów spodziewane korzyści płynące ze stosowania danego leku przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami,
- określenie przeciwwskazań i zalecanych środków ostrożności.
- Wykrycie niektórych działań niepożądanych prowadzi do ograniczenia jego stosowania, a w skrajnych przypadkach do wycofania produktu z lecznictwa.

### Monitorowanie działań niepożądanych

- Akty prawne:
- Ustawa z dnia 6 września Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126 z dn. 31.10.2001 r. oraz Prawo Farmaceutyczne 13 maj 2013 r.)
- Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. Nr 21 z dn. 13.03.2002 r.)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. U. Nr 43 z 19.03.2003 r.)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych

### Monitorowanie działań niepożądanych

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2002 r. w sprawie wzoru wniosków o przedłużeniu lub skróceniu okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w tym produktu weterynaryjnego
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2002 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego
- ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) NR 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady

### Zgłaszanie niepożądanych działań leków

- Zgodnie z obowiązującym prawem w systemie zbierania danych o powikłaniach polekowych powinny uczestniczyć osoby wykonujące zawody medyczne:
  - lekarze medycyny
  - lekarze stomatologii
  - lekarze weterynarii
  - farmaceuci
  - pielęgniarki i położne
  - oraz pacjenci (wytyczne UE); od lipca 2012 prawo zgłaszania działań niepożądanych powinien mieć również pacjent



## Monitorowanie działań niepożądanych

Art. 45 a Ustawy o zawodzie lekarza

- Lekarz zobowiązany jest zgłosić podmiotowi odpowiedzialnemu za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek, a w przypadku trudności z ustaleniem podmiotu odpowiedzialnego – Prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, niepożądane działanie produktu leczniczego.

## Monitorowanie działań niepożądanych

Produkty lecznicze na które należy zwrócić szczególną uwagę:

- Produkty lecznicze zawierające nową substancję czynną, dopuszczoną do obrotu nie dłużej niż 5 lat
- Produkty lecznicze złożone zawierające nowe połączenie znanych substancji czynnych
- Produkty lecznicze, zawierające znaną substancję czynną ale podawane nową drogą
- Produkty lecznicze, które zyskały nowe wskazanie
- Produkty lecznicze pochodzenia roślinnego (część preparatów ziołowych traktowana jest jako żywność lub zalecana do stosowania nie przez lekarzy)

## Monitorowanie działań niepożądanych

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Bakteriobójczych
  - Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji, ul. Żąbkowska 41, 03-736 WARSZAWA, [www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)
  - Wydział Produktów Leczniczych Weterynaryjnych
  - Wydział Wyrobów Medycznych
- Sprawowanie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i jego monitorowaniem oraz prowadzeniem Centralnej Ewidencji zgłaszanych niepożądanych działań produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu należy do zakresu działania Prezesa Urzędu Rejestracji.

## Ośrodki zbierające dane o powikłaniach polekowych

- Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych w Poznaniu, Zakład Farmakologii Klinicznej, Instytut Kardiologii AM, ul. Diuga ½, 61-848 POZNAŃ, tel. (061) 853-31-61
- Regionalny Ośrodek w Łodzi: Ośrodek Miejskiej Informacji o Lekach przy Zespole Opieki Zdrowotnej dla Szkół Wyższych PALMA, ul. Rewolucji 1905 r., 37/39, 90-214 Łódź
- Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Krakowie, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii CM UJ, ul. Śniadeckich 10, Kraków, tel. 012-428-47-40
- Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej UM im. Piastów Śląskich, ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław, tel. 071-328-61-70

## Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych - zadania

- Zbieranie raportów o niepożądanych działaniach leków
- Ocena przyczynowo-skutkowa
- Informacja o leku
- Wydawanie „Biuletynu Leków”
- Wysyłanie raportów o NDL do WHO i EMEA – centralna baza danych Eudravigilance; główne źródło informacji
- Prowadzenie baz danych
- Ocena raportów okresowych
- Ocena zmian typu II
- Współdziałanie w przygotowaniu komunikatów do lekarzy
- Współpraca ze środowiskiem medycznym, prowadzenie szkoleń

## Zgłaszanie niepożądanych działań leków

- WZORY FORMULARZY (żółta karta” lub międzynarodowa karta CIMOS (w wersji polskiej lub angielskiej) do zgłaszania opisów przypadków powikłań farmakoterapii stanowią załącznik do Rozporządzenia.
- Formularze są dostępne na stronach <http://www.urpl.gov.pl>
- Wszystkie doniesienia traktowane są jako poufne, dane pacjenta i osoby raportujące nie są nikomu udostępniane

### Podstawowe dane, które powinny znaleźć się w każdym raporcie

1. Dane o produkcie leczniczym – nazwa leku podejrzanego o NDŁ, droga podania, nazwy i dane o innych jednocześnie stosowanych lekach, wskazania do podania poszczególnych preparatów
2. Dane o reakcji niepożądaney – należy opisać reakcję, uwzględniając – o ile to możliwe – diagnozę i zaznaczyć jak ocenia się reakcję i jaki jest jej wynik – ustąpienie, trwanie, leczenie, trwałe następstwa, zgon
3. Dane pacjenta – należy podać płeć, wiek, masę ciała, inicjały imienia i nazwiska
4. Dane osoby zgłaszającej – dane te muszą być wypełnione w każdym przypadku, z uwzględnieniem imienia, nazwiska i pełnego adresu, telefonu czy faksu.

### Podstawowe dane, które powinny znaleźć się w każdym raporcie

5. Inne leki – przydatne mogą być informacje o innych lekach stosowanych w ciągu kilku miesięcy poprzedzających wystąpienie NDŁ
6. Dodatkowe dane – jeżeli dostępne są takie informacje należy podać czy lek, który wywołał reakcję był stosowany w przeszłości, czy chory jest na coś uczulony, czy podejrzewa się interakcje lekowe

W przypadku stwierdzenia wad u noworodka należy podać wszystkie leki stosowane w czasie ciąży, w którym trymestrze ciąży były podawane, datę ostatniej menstruacji.

### Jakie reakcje niepożądane zgłaszać ?

- Należy zgłaszać NDŁ po lekach zarejestrowanych w Polsce:
- Wszystkie ciężkie NDŁ, jakie wystąpiły na terenie całej Polski w ciągu 15 dni kalendarzowych od daty powzięcia informacji o ich wystąpieniu
- Wszystkie ciężkie i jednocześnie niespodziewane reakcje, które wystąpiły poza terenem naszego kraju w ciągu 15 dni kalendarzowych od daty powzięcia informacji o ich wystąpieniu
- Wszystkie pozostałe działania niepożądane włączone do okresowego raportu o bezpieczeństwie

### Jak się dalej postępuje z raportem ?

- Raport w Wydziale Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji jest sprawdzany pod względem formalnym i merytorycznym.
- Dokonywana jest ocena związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją.
- W przypadku stwierdzenia, że zgłoszony przypadek jest NDŁ, jego opis wprowadzany jest do bazy danych Wydziału oraz przesyłany do centralnej bazy danych w Uppsali.
- Jeżeli interpretacja przypadku budzi wątpliwości (brak pełnych danych potrzebnych do oceny) – pracownicy Wydziału zwracają się bezpośrednio do osoby raportującej z prośbą o uzupełnienie danych.

### Monitorowanie działań niepożądanych

Wykrycie niektórych działań niepożądanych prowadzi do ograniczenia jego stosowania, a w skrajnych przypadkach do wycofania produktu z lecznictwa.

### Przykłady NDŁ wykrytych dzięki raportom dotyczącym powikłań polekowych

- Wigabatryna (lek przeciwpadaczkowy) – ograniczenie pola widzenia u chorych przyjmujących lek od dwóch, trzech lat, w informacji o leku zalecono zmniejszenie dawek, ograniczono wskazania, zamieszczono dodatkowe ostrzeżenia i zalecenia
- Kava-kava (preparat roślinny stosowany w stanach napięcia i zmęczenia) – uszkodzenia wątroby, w Polsce preparaty zawierające kava-kava lub kawainę wycofano
- Cizaprid – może powodować zaburzenia rytmu poprzez wydłużenie odstępu QT w obrazie EKG, ograniczono wskazania, zamieszczono ostrzeżenie w „Gazecie Lekarskiej”

#### Przykłady NDŁ wykrytych dzięki raportom dotyczącym powikłań polekowych

- **KETEK (Telitromycyna)** – zaostrzenie miastonii, zaburzeń widzenia, utrata przytomności, ciężkie zaburzenia wątroby; ograniczono wskazania do szczepów opornych na beta-laktamy i (lub) makrolidy
- **Wyciągi z *Cimicifugae racemosae rhizoma*** (korzenia pluskwicy groniastej) – możliwe działanie hepatotoksyczne
  - Objawy sugerujące uszkodzenie wątroby: uczucie zmęczenia, utrata apetytu, zaczerwienienie skóry, błon śluzowych, ciężkie bóle w górnej części brzucha z nudnościami i wymiotami lub ciemna barwa moczu

#### Przykłady NDŁ wykrytych dzięki raportom dotyczącym powikłań polekowych

- **PROTELOS (ranelinian strontu)** – zespół nadwrażliwości (DRESS), po 3-6 tyg. stosowania (16 przypadków, w tym 2 śmiertelne); reakcje skórne, gorączka, eozynofilia, adenopatia, zapalenie wątroby, nefropatia śródmiąższowa, śródmiąższowa choroba płuc.
- **TRIMETAZYDYNA MR (Preductal, Trimpol, Setal, Viscotazin, Cyto-Protectin)** – 2012 r. ograniczono wskazania do stosowania tylko u dorosłych w terapii skojarzonej w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ze względu na objawy parkinsonizmu

#### Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **DURACT** – lek przeciwbólowy, zwiększa uszkodzenie wątroby, 1998 r.
- **ISOLIPAN (Deksfluramina), Fenfluramina** – leki przeciw otyłości wywołują zaburzenia w funkcjonowaniu zastawek serca, 1997 r.
- **SIBUTRAMINA (Meridia)** – inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny, dobutaminy i serotoniny ze szczeliny synaptycznej – lek przeciw otyłości

Badanie SCOUT → wpływ redukcji masy ciała po stosowaniu sibutraminy na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową



↑ **RYZYKA WYSTĄPIENIA CIĘŻKICH INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH O 16% (UDARY MÓZGU I ZAWAŁY M. SERCOWEGO) BEZ SKUTKU ŚMIERTELNEGO**

**EUROPEJSKA AGENCJA LEKÓW (EMA) ZALECA ZAWIESZENIE POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU SIBUTRAMINY**



#### Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **RAXAR** – antybiotyk, prowadzi do śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, 1999 r.
- **LOTRONEX** – lek przeciwko syndromowi nadwrażliwego pęcherza, zwiększa ryzyko uszkodzenia narządów wewnętrznych, 2000 r.
- **ACOMPLIA (Rymonabant)**
  - lek przeciw otyłości zwiększa częstość depresji (10%) i myśli samobójczych (1%) – wycofany przez EMA w listopadzie 2008

#### Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **LIPOBAY (Ceriwastatyna)** – lek przeciwcholesterolowy z grupy statyn, powoduje uszkodzenie mięśni, czasami śmiertelne, zwłaszcza jeśli lek wejdzie w interakcje z innym preparatem z grupy fibratów (gemfibrozil), 2001 r.
- **VIOXX (Rofekoksyb)** – lek przeciwzapalny stosowany w chorobach reumatycznych, powoduje powikłania układu krwionośnego, zwiększa prawdopodobieństwo zawału serca, 2004 r.

### Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **TROGLITAZON - Tiazolidynediony (Glitazony) - wprowadzony w 1997 po 3 latach wycofany ze względu na piorunującą niewydolność wątroby.**
- **Pioglitazon, rosiglitazon** – agoniści receptorów PPAR-gamma
  - U kobiet z cukrzycą typu 2 podwyższone ryzyko złamań kostnych
- **AVANDIA (Rosiglitazon)**
  - możliwość zaostrzenia niewydolności serca, wzrost ryzyka zawału i zgonu z przyczyn naczyniowo-sercowych (FDA, 2007)
  - możliwość indukowania osteoporozy u kobiet po menopauzie

### Leki oryginalne zawieszono lub wycofano z obrotu

- **PREXIGE (Lumirakoksyb)** – wycofany w Australii z powodu uszkodzenia wątroby, sierpień 2007 r., w UE ograniczono wskazania do leczenia zapalenia kości i stawu biodrowego oraz kolanowego
- **KETOKONAZOL – doustne podanie może uszkadzać wątrobę**
  - Z tego powodu Europejska Agencja Leków (EMA) zaleciła zawieszenie w całej Unii Europejskiej wydawanie pozwoleń na dopuszczanie do obrotu preparatów doustnych.

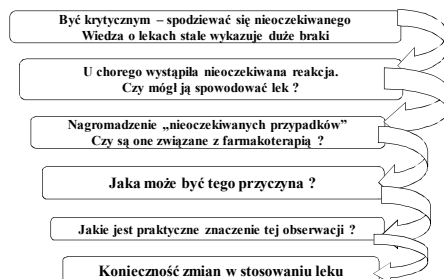
### Leki oryginalne zawieszono lub wycofano z obrotu

- **CELEBREX (Celekoksyb) – zwiększa prawdopodobieństwo zawału serca, wycofanie ?**
- **DIKLOFENAK** – należy wycofać z rynku, ponieważ zwiększa ryzyko zawału serca i udaru mózgu – alarmują specjaliści z Wielkiej Brytanii i Kanady na łamach „PLOS Medicine”.
  - U chorych zażywających diklofenak zawały serca i udary mózgu zdarzają się o 40-60 proc. częściej niż u tych, którzy go nie stosują. Pod tym względem stwarza on takie samo, a nawet większe ryzyko niż rofekoksyb, który wycofywano z rynku w 2004 r.

### Częstość i czynniki hospitalizacji spowodowanych możliwymi do uniknięcia powikłaniami farmakoterapii

- Wyniki badania holenderskich autorów: Anne J. Leentertse i wsp. opublikowane w Archives of Internal Medicine 2008, 168, 1890
- Przeanalizowano wszystkie nieplanowane przyjęcia w 21 ośrodkach leczniczych w ciągu 40 dni
- Z 13 000 nieplanowanych hospitalizacji – 714 (5,6%) miało związek z farmakoterapią
  - Nieomal połowie (n = 332) tych hospitalizacji można było zapobiec
  - Czynniki ryzyka:
    - Ograniczenie zdolności poznawczych (iloraz szans, 11.9)
    - Występowanie co najmniej 4 chorób u tego samego pacjenta (8.1%)
    - Niesamodzielność życiowa (3.0%)
    - Upośledzenie czynności nerek (2.6%)
    - Niestosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia (2.3%)
    - Polipragmazja (2.7%)

### Etapy w przeciwdziałaniu powikłaniom polekowym



Dziękuję za uwagę