

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Łukasz Dybalski

Praca obserwacyjna w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

„Zgłaszanie działań niepożądanych leków w jednym z dolnośląskich szpitali – raport”

Kierownik Specjalizacji: mgr farm. Olga Fedorowicz

Spis treści:

1. Wstęp
2. Ekstrakcja danych
3. Analiza danych i wyniki
 - 3.1. Populacja
 - 3.2. Niepożądane działania produktów leczniczych
 - 3.3. Produkty lecznicze
 - 3.3.1. Środki kontrastowe
 - 3.3.2. Cytostatyki
 - 3.3.3. Antybiotyki
 - 3.3.4. Immunoglobuliny
4. Dyskusja
5. Podsumowanie
6. Literatura

1. WSTĘP.

Celem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance) jest identyfikacja zagrożeń, jakie mogą wynikać z leczenia. Nadzór ten pozwala na oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych, obserwację odległych skutków terapii i wykrywanie czynników ryzyka, co z kolei udoskonala praktyczny dobór właściwego schematu leczenia dla konkretnego pacjenta [1].

Niepożądanym działaniem produktu leczniczego (NDPL) jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego [2]. Źródłem wiedzy o niepożądanych działaniach leków są badania kliniczne, w szczególności przedkliniczne badania na zwierzętach. Kontynuacją są badania kliniczne IV fazy oraz porejestracyjne badania obserwacyjne, kliniczno-kontrolne, kohortowe jak i opisy przypadków [1,3]. Badania kliniczne oprócz informacji na temat rodzajów działań niepożądanych badanego leku dostarczają także istotnej wiedzy na temat pierwotnej częstości występowania NDPL [3].

Inną metodą porejestracyjnego ujawniania działań niepożądanych jest spontaniczne raportowanie podejrzenia niepożądanych działań leków zarówno przez personel medyczny (lekarzy, farmaceutów, diagnostów laboratoryjnych, pielęgniarki, położne, ratowników medycznych oraz fizjoterapeutów) jak i samych pacjentów lub ich rodziny [3].

Niepożądane działania polekowe można podzielić na sześć grup:

Typ A (*augmented drug action*): zwiększenie reakcji zależnej od leku np. przedawkowanie leków hipotensyjnych

Typ B (*bizarre patient reaction*): nieoczekiwane reakcje ze strony pacjenta, idiosynkrazja np. nadwrażliwość na penicylinę

Typ C (*chronic use*): reakcje związane z przewlekłym stosowaniem leków np. osteoporoza wywołana długotrwałym stosowaniem systemowych GKS

Typ D (*delayed*): reakcje opóźnione w czasie np. teratogenność leków przeciwnowotworowych

Typ E (*end of use*): reakcje wywołane nagłym odstawieniem leku np. efekt odstawienny po długotrwałym użyciu benzodiazepin

Typ F (*failure of therapy*): niepowodzenie/brak skuteczności terapii np. w wyniku nieprawidłowego stosowania antybiotyków [3].

Najczęściej pojawiającymi się działaniami niepożądanymi są reakcje typu A, często możliwe do uniknięcia poprzez dostosowanie dawki leku do stanu pacjenta biorąc pod uwagę jego wiek, płeć, stan zdrowia czy wydolność narządową związaną z procesem eliminacji leku. Indywidualizacja dawkowania leku może pomóc w uniknięciu nawet 70% NDPL, których wystąpienia można się spodziewać [1].

Odnotowanie działań niepożądanych podczas stosowania terapii lekiem pociąga za sobą koszty zarówno bezpośrednie jak i pośrednie oraz niewymierne. Do bezpośrednich kosztów medycznych należy chociażby diagnostyka czy leczenie powikłań związanych z wystąpieniem NDPL. Koszty te obejmują hospitalizację lub jej przedłużenie, pojawienie się nowej jednostki chorobowej, trwałe lub tymczasowe uszczerbek na zdrowiu, w tym niepełnosprawność, a także śmierć. W praktyce szpitalnej próbuje się szacować koszty działania niepożądanego, które w USA mogą wahać się od kilku do nawet kilkunastu tysięcy dolarów, osiągając najwyższe wartości na oddziałach intensywnej terapii [4,5]. Największe ekonomiczne wyzwanie dla szpitali, zdaje się stanowić, pojawienie się takich NDPL jak gorączka wywołana infekcją, krwawienie, biegunka oraz arytmia serca, a za leki wykazujące najwyższy współczynnik koszt/działanie niepożądane u pacjentów hospitalizowanych uznaje się NLPZ, antybiotyki, leki przeciwzakrzepowe oraz przeciwnowotworowe [4].

Trudniejsze do oszacowania są koszty pośrednie, związane z jakością życia pacjentów dotkniętych działaniem niepożądanym. Do kosztów pośrednich należą takie sytuacje jak utrata zatrudnienia czy całkowita niezdolność do pracy zawodowej. Wystąpienie działań niepożądanych, szczególnie tych o charakterze łagodnym jest bardzo częstym powodem zjawiska non-compliance, gdyż pacjent doświadczający niekorzystnych efektów leczenia jest bardziej narażony na samodzielne odstawienie leku, natomiast względna łagodność działania niepożądanego nie generuje u niego potrzeby kontaktu z pracownikiem ochrony zdrowia [6].

Wg raportu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) w 2020 roku w Polsce zgłoszono 18 428 raportów dotyczących niepożądanych działań produktów leczniczych. Bezpośrednio do Urzędu zostało przekazanych 4 569 zgłoszeń od fachowych pracowników służby zdrowia, 1 622 od pacjentów lub ich opiekunów i 2 666 z Państwowej Inspekcji Sanitarnej dotyczących niepożądanych odczynów poszczepiennych. 9 571 raportów niepożądanych działań produktów leczniczych zostało zebranych przez podmioty odpowiedzialne i przekazane bezpośrednio do bazy EudraVigilance [7]. Według raportu Najwyższej Izby Kontroli (NIK) w 2019 roku liczba zgłoszeń NDPL na terenie Polski wynosiła 55 zgłoszeń na 100 tys. mieszkańców [8].

Wspomniana baza EudraVigilance stanowi europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzeniu działań niepożądanych leków stworzoną przez Europejską Agencję Leków. Jest ona dostępna publicznie. Źródłem danych w bazie są zgłoszenia przesyłane przez krajowe organy regulacji polityki lekowej oraz firmy farmaceutyczne (podmioty odpowiedzialne) rejestrujące leki na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego [9].

W Polsce, zgodnie z Ustawą Prawo Farmaceutyczne art. 36d istnieje obowiązek składania podejrzeń o wystąpieniu NDPL przez personel medyczny do Prezesa URPLW MiPB lub podmiotu odpowiedzialnego, ze szczególnym uwzględnieniem nowo zarejestrowanych leków, leków złożonych, leków o znanej substancji podawanej nową drogą lub podawanej w

nowym wskazaniu, a także wystąpieniu działania w trakcie ciąży lub bezpośrednio po porodzie [10].

W szpitalach funkcjonują wewnątrz systemy ułatwiające zgłaszanie działań niepożądanych przez personel medyczny. Są to przygotowane formularze zgłoszenia, które dostosowane są do wymogów raportowania i ułatwiają klasyfikację zgłoszenia przygotowane przez URPLW MiPB [11].

W raporcie Najwyższej Izby Kontroli dotyczącym monitorowania niepożądanych działań leków wykazano błędy zarówno po stronie Urzędu jak i podmiotów leczniczych zobowiązanych do zgłaszania podejrzeń działań niepożądanych leków. Kontrola wykazała, że w szpitalach nie zapewniono prawidłowego kwalifikowania zgłoszeń pod kątem ich ciężkości. Wykazano także błędy w przekazywaniu zgłoszeń do URPLW MiPB lub podmiotów odpowiedzialnych dotyczące albo całkowitego braku przekazania zgłoszenia lub znacznego przekroczenia okresu 15 dni od dokonania zgłoszenia do momentu jego przekazania [8]. Raport wskazuje także na liczne błędy w organizacji zgłoszeń takie jak brak informacji o możliwości zgłaszania podejrzeń NDPL przez personel inny niż personel lekarski czy unikanie potencjalnych zgłoszeń poprzez zawężenie ich definicji do stosowania leku zgodnie ze wskazaniami czy wykluczenie niepożądanego odczynu poszczepiennego (NOP) z raportowania. Warto zaznaczyć, że wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez kontrolerów pokazują, iż z 4 spośród 5 ocenianych domen wiedzy o prawidłowym zgłaszaniu NDPL, najmniejsze braki wiedzy wykazywali farmaceuci spośród personelu medycznego uwzględniającego oprócz farmaceutów także lekarzy, pielęgniarki i ratowników medycznych [8].

Podmioty lecznicze, prowadzą rejestry zaobserwowanych niepożądanych działań produktów leczniczych. Ich zgłoszenie przekazywane jest do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, do Podmiotu Odpowiedzialnego oraz do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych. Urząd zajmuje się oceną przyczynowo - skutkową zgłoszonego działania i wprowadza zgłoszenie do bazy. Zgłoszenia mogą przyczyniać się do aktualizacji informacji o leku [11].

2. EKSTRAKCJA DANYCH

Dokonano przeglądu wszystkich zgłoszeń o podejrzeniu wystąpienia działania niepożądanego, jakie wystąpiły i zostały zareportowane w jednym z dolnośląskich szpitali w latach 2017-2020. Przegląd ten polegał na ekstrakcji danych z raportów przedkładanych do Apteki Szpitalnej przez fachowy personel medyczny Szpitala. Kategorie zebranych danych obejmowały informacje o zgłoszeniu, informacje o leku, informacje o pacjencie oraz informacje o zaobserwowanych działaniach niepożądanych. Wszystkie analizowane kategorie przedstawiono w tabeli.

Tabela 1. Ekstrakcja danych

Informacje o zgłoszeniu	Informacje o pacjencie	Informacje o leku	Informacje o niepożądanym działaniu leku
<ul style="list-style-type: none">• Liczba porządkowa• Numer w ewidencji• Data zgłoszenia działania niepożądanego• Data wystąpienia działania niepożądanego• Komórka zgłaszająca• Osoba zgłaszająca – przynależność zawodowa	<ul style="list-style-type: none">• Inicjały• Wiek• Płeć• Masa ciała• Rozpoznanie• Cięża	<ul style="list-style-type: none">• Nazwa handlowa• Nazwa międzynarodowa• Podmiot odpowiedzialny• Zastosowana dawka• Postać leku• Droga podania• Dodatkowo stosowane leki	<ul style="list-style-type: none">• Klasyfikacja odnotowanych działań niepożądanych do określonej grupy zaburzeń

3. ANALIZA DANYCH I WYNIKI

Tabelaryczne zebranie danych pozwoliło na ich jakościową oraz ilościową analizę. Analizy dokonano z użyciem programu Microsoft Excel 365.

3.1. Populacja

Dokonano łącznie 148 zgłoszeń niepożądanych działań produktów leczniczych, które dotyczyły 136 pacjentów. Z tej populacji kobiety stanowiły 63%. Średnia oraz mediana wieku wynosiła 44 lata. Najstarszy pacjent miał 93 lata, a najmłodszy był w czwartym dniu życia. Jedna pacjentka była w ciąży, a zgłoszenie działania niepożądanego w tym wypadku dotyczyło płodu. Pacjenci niepełnoletni stanowili 18% (25 spośród 136 osób). W każdym z przypadków zgłoszenie zawierało informację o wieku i płci, ale aż 77 (57%) zgłoszenia nie zawierały informacji o rozpoznaniu choroby. Należy zaznaczyć, że wpisywane w zgłoszenie rozpoznania nie zawsze stanowiły powód zastosowania leku podejrzanego o działanie niepożądane, ale

dostarczały ważnych informacji populacyjnych, na podstawie których można było analizować retrospektywnie ewentualną przyczynę wystąpienia NDL.

Spośród 148 zgłoszeń dokonanych w latach 2017-2020, najwięcej, bo 51 dokonano w roku 2019. Największy przyrost zgłoszeń nastąpił w roku 2018, gdzie dokonano 49 zgłoszeń w porównaniu z 26 zgłoszeniami w roku 2017 (wzrost o 88,5%). W 2020 roku, a więc w okresie wystąpienia pierwszej fali pandemii koronawirusa Sars-Cov2 zanotowano spadek zgłoszeń o prawie 60%.

Tabela 2. Liczność zgłoszeń działań niepożądanych w latach 201-2020

Liczba zgłoszeń 2017	28
Liczba zgłoszeń 2018	49
Liczba zgłoszeń 2019	56
Liczba zgłoszeń 2020	15
Średnia/rok	37

Największej liczby zgłoszeń na przestrzeni całego analizowanego okresu dokonali lekarze (105 zgłoszeń). Pielęgniarki dokonały 13 zgłoszeń, natomiast farmaceuta był osobą zgłaszającą podejrzenie działania niepożądanego w 30 przypadkach.

Tabela 3. Struktura zawodowa personelu zgłaszającego NDPL

Zgłaszający	Liczba zgłoszeń
lekarz	105
pielęgniarka	13
farmaceuta	30

3.2. Niepożądane działania produktów leczniczych

Raporty złożone przez personel medyczny zawierały słowny opis przebiegu działania niepożądanego. W celu ujednoczenia statystyk określenia te zamieniono na wymieniane w bazie EudraVigilance i pogrupowano ze względu na przynależność patofizjologiczną. Liczność odnotowanych działań niepożądanych w danej grupie jest sumą wszystkich zgłaszanych przez personel objawów. U dwóch pacjentów nastąpił zgon w wyniku potencjalnego działania niepożądanego. W jednym przypadku zgon dotyczył dziecka w 7 miesiącu życia, które urodziło się z wadą dystroficzną w wyniku przyjmowania przez matkę kwasu walproinowego i walproinianu sodu podczas całego okresu ciąży. W drugim przypadku zgon dotyczył 8,5 letniej pacjentki ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, u której stosowano leczenie cytostatykami. Jako leki podejrzane o wywołanie działań niepożądanych u tej pacjentki podano daunorubicynę, pegaspargazę oraz winkrystynę jako trzy osobne zgłoszenia. Objawami były drgawki, ból brzucha i w późniejszym czasie niewydolność wielonarządowa.

W przypadku 15 raportów osoba zgłaszająca nie udzieliła informacji o wyniku wystąpienia działania niepożądanego. Podobnie 21 zgłoszeń nie posiadało klasyfikacji działania niepożądanego pod kątem ciężkości. Łącznie 31 zgłoszeń zostało zakwalifikowanych jako ciężkie. Za ciężkie z prawnego punktu widzenia uznaje się działanie niepożądane, które powoduje:

- zgon pacjenta
- zagrożenie życia
- konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie
- trwale lub znaczne inwalidztwo
- wady rozwojowe płodu
- inne, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie [11].

W przypadku 76 zgłoszeń pacjenci byli hospitalizowani, a 55 raportów powstało podczas świadczeń ambulatoryjnych. W pozostałych przypadkach na raporcie brak było informacji na o sposobie udzielenia świadczeń.

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były te z grupy zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej. Łącznie odnotowano 160 tego typu zaburzeń, z czego najliczniej raportowano wysypkę i zaczerwienienie skóry. Najcięższym działaniem niepożądanym była stwierdzona niewydolność wielonarządowa, która zakończyła się zgonem. Raport ten dotyczył jednego pacjenta, ale jako lek podejrzany o wywołanie działania niepożądanego podano trzy różne substancje: daunorubicynę, pegaspargazę oraz winkrystynę. Ciężkim działaniem niepożądanym był odnotowany 6-krotnie zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Najczęściej występuje w przebiegu niewydolności nerek, złośliwego nadciśnienia tętniczego, zespołu niewydolności wielonarządowej. Uważa się, że główną rolę w patofizjologii PRES odgrywa kontakt z substancjami toksycznymi, takimi jak leki cytotoksyczne, środki immunomodulujące czy przeciwciała monoklonalne [12]. W raportowanych przypadkach o wywołanie PRES podejrzewano leki cytostatyczne: daunorubicynę (2 zgłoszenia), pegaspargazę (2 zgłoszenia) oraz winkrystynę (2 zgłoszenia). Zgłoszono po jednym przypadku ostrego zapalenia nerek i uszkodzenia wątroby, które wywołane były przez odpowiednio cilastatynę i imipenem oraz azatioprynę. Wstrząs anafilaktyczny zaraportowano w jednym zgłoszeniu a jako lek podejrzewany wskazano ceftazydym.

Tabela 4. Klasyfikacja i liczność zgłoszonych działań niepożądanych w latach 2017-2020

Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL
Zaburzenia tkanki skórnej i podskórnej	160
Zaburzenia ogólne	40
Zaburzenia układu pokarmowego	33
Zaburzenia układu nerwowego	28
Zaburzenia układu oddechowego	27
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	27

Zaburzenia układu krwiotwórczego	11
Zaburzenia psychiatryczne	3
Zaburzenia widzenia	3
Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	2
Uszkodzenie nerek	1
Uszkodzenie wątroby	1
Wstrząs anafilaktyczny	1

3.3. Produkty lecznicze podejrzewane o wywołanie działania niepożądanego.

Zebrane dane na temat substancji czynnej posłużyły do klasyfikacji w określonej grupie terapeutycznej. Wyniki tej klasyfikacji z podziałem na lata, w których dokonywano zgłoszeń przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka zgłoszeń z podziałem na grupy terapeutyczne leków podejrzewanych o NDPL

Grupa terapeutyczna	Liczba zgłoszeń				
	Ogółem	2017	2018	2019	2020
środki kontrastowe	62	20	13	24	5
antybiotyki	27	4	10	11	2
cytostatyki	14	0	10	3	1
immunoglobuliny	11	1	4	1	5
przeciwciała monoklonalne	5	0	0	5	0
preparaty żelaza	4	1	1	0	2
leki przeciwbólowe	3	0	2	1	0
leki immunosupresyjne	3	0	2	1	0
albuminy	2	1	1	0	0
bisfosfoniany	2	0	2	0	0
leki przeciwzakrzepowe	2	0	0	2	0
szczepionki	2	0	0	2	0
leki przeciwgrzybicze	1	1	0	0	0
leki przeciwdrgawkowe	1	0	1	0	0
czynniki wzrostu	1	0	1	0	0
leki stosowane w nadciśnieniu	1	0	1	0	0
leki przeciwzapalne	1	0	1	0	0
neuroleptyki	1	0	0	1	0
leki przeciwdepresyjne	1	0	0	1	0
leki przeciwhistaminowe	1	0	0	1	0
heparyny drobnocząsteczkowe	1	0	0	1	0
leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego	1	0	0	1	0
steroidowe leki przeciwzapalne	1	0	0	1	0

3.3.1. Środki kontrastowe

Leki podejrzewane o wywołanie działania niepożądanego zostały na podstawie zgłoszeń pogrupowane pod kątem grupy terapeutycznej oraz substancji czynnej. Najwięcej, bo prawie 42% wszystkich zgłoszeń dotyczyło środków kontrastowych, z czego najczęściej odnotowanych działań niepożądanych w tej grupie jak i w ogóle przypadków wywołał jodowy środek kontrastowy lomeprol. Kontrasty gadolitowe takie jak gadobutrol, kwas gadoterowy i kwas gadobenowy zostały odnotowane łącznie w 19-stu zgłoszeniach.

W tabeli 6 przedstawiono charakterystykę zgłoszeń najliczniejszej grupy farmakoterapeutycznej.

Tabela 6. Środki kontrastowe: liczebność odnotowanych zgłoszeń NDPL

Środki kontrastowe	Liczba zgłoszeń
Gadolitowe środki kontrastowe	19
<i>Gadobutrol</i>	10
<i>Kwas gadoterowy</i>	6
<i>kwas gadobenowy</i>	3
Jodowe środki kontrastowe	43
<i>lomeprol</i>	26
<i>lopromid</i>	12
<i>Iodixanol</i>	2
<i>Iohexol</i>	2
<i>lowersol</i>	1

Środki kontrastowe w analizowanych zgłoszeniach powodowały głównie reakcje nadwrażliwości i działania niepożądane przebiegające z zaburzeniami tkanki skórnej. Najwięcej, bo 39 przypadków dotyczyło wystąpienia wysypki, a w 36 przypadkach wystąpiło zaczerwienienie skóry. Obserwowano także wzrost ciśnienia, duszność oraz nudności i wymioty. Szczegółowo charakterystykę odnotowanych działań niepożądanych wśród środków kontrastowych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 7. Środki kontrastowe - klasyfikacja i liczność działań niepożądanych

Zgłoszone działania niepożądane – środki kontrastowe			
Działanie	Liczba zgłoszonych NDPL	Działanie	Liczba zgłoszonych NDPL
Wysypka	39	Duszność	5
Bąble	9	Kaszel	2
Rumień, zaczerwienienie	36	Kichanie	1
Świąd	11	Chrypka/zmiana głosu	3
Silne bóle głowy	1	Wzrost tętna	2
Drgawki	1	Spadek ciśnienia	1
Drętwienie	2	Wzrost ciśnienia	4
Zawroty głowy	1	Gorączka	1
Nudności i wymioty	8	Obrzęk	8

Nadwrażliwość na środki kontrastowe może występować z udziałem mechanizmów takich jak nadwrażliwość typu natychmiastowego z udziałem przeciwciał IgE i typu opóźnionego z udziałem limfocytów T, degranulację mastocytów oraz aktywację dopełniacza [13]. Stąd też u pacjentów przeprowadza się premedykację przed podaniem środka kontrastowego używając leku przeciwhistaminowego np. fenazoliny oraz hydrokortyzonu. W analizowanych raportach osoba zgłaszająca miała możliwość podania informacji o dodatkowych lekach stosowanych przez pacjenta. Informacji takiej udzielono w przypadku 51% zgłoszeń.

3.3.2. Antybiotyki

Liczba zgłoszonych niepożądanych działań produktu leczniczego dotyczących antybiotyków wyniosła 26 (18% wszystkich zgłoszeń). Podobnie jak w przypadku środków kontrastowych, antybiotyki w analizowanych zgłoszeniach wywoływały najczęściej działania niepożądane ze strony tkanki skórnej, które stanowiły prawie 65% wszystkich zgłoszonych NDPL. Najczęstszym działaniem niepożądanym była wysypka, którą zgłoszono w 17-stu przypadkach. Najcięższym działaniem niepożądanym był odnotowany jednorazowo wstrząs anafilaktyczny po podaniu ceftazydymu. Zgłoszenia najczęściej dotyczyły wankomycyny (7 zgłoszeń). Szczegółowo charakterystykę odnotowanych działań niepożądanych wśród antybiotyków przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Antybiotyki - klasyfikacja i licznosc zgłoszonych działań niepożądanych

Zgłoszone działania niepożądane – antybiotyki			
Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL
Wysypka	17	Spadek ciśnienia	1
Bąble	1	Wzrost ciśnienia	2
Rumień, zaczerwienienie	10	Zapalenie żyły	2
Świąd	6	Leukopenia	2
Łuszczenie się skóry	1	Agranulocytoza	2
Wybroczyny	2	Neutropenia	2
Zespół czerwonego człowieka	1	Ostre uszkodzenie nerek	1
Drętwienie	1	Wstrząs anafilaktyczny	1
Duszność	3	Ból w klatce piersiowej	1
Wzrost tętna	1	Gorączka	1
		Obrzęk	4

3.3.3. Cytostatyki

Leki cytostatyczne pojawiły się w 14 zgłoszeniach działań niepożądanych. Najczęściej odnotowywano objawy ze strony układu nerwowego i pokarmowego.

Tabela 9. Cytostatyki - klasyfikacja i liczność zgłoszonych działań niepożądanych

Zgłoszone działania niepożądane – cytostatyki			
Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL
Wysypka	1	Ból brzucha	1
Rumień, zaczerwienienie	1	Niepokój	1
Wypadanie włosów	1	Depresja	1
Silne bóle głowy	1	Duszność	3
Drgawki	4	Kaszel	1
Drętwienie	2	Wzrost tętna	3
Zawroty głowy	1	Spadek ciśnienia	1
PRES	6	Wzrost ciśnienia	3
Nudności	4	Nadpłytkowość	1
Wymioty	3	Niewydolność wielonarządowa	3
Ostre zapalenie trzustki	1	Złe samopoczucie	1
Niedrożność porażenna jelit	2	Ból	2
Biegunka	1	Obrzęk	1

Jak wcześniej wspomniano, w przypadku stosowania cytostatyków odnotowano zgon jednego pacjenta leczonego na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Efektem tego zdarzenia było złożenie trzech raportów zgłoszenia działania niepożądanego, każde z nich dotyczyło innego podejrzanego o wywołanie zgonu leku. Lekami tymi były: winkrystyna, pegaspargaza oraz daunorubicyna. W zgłoszeniach dotyczących tego pacjenta raportowano ciężkie działania niepożądane wywołane przez wymienione cytostatyki takie jak PRES czy niewydolność wielonarządowa. Sumarycznie najwięcej zgłoszeń dokonano w przypadku stosowania metotreksatu oraz l-asparaginazy (3 zgłoszenia z czternastu). Po dwa zgłoszenia zaraportowano w przypadku: winkrystyny, daunorubicyny i pegaspargazy, a po jednym zgłoszeniu odnotowano wobec anagrelidu i cyklofosfamidu.

3.3.4. Immunoglobuliny

Działania niepożądane z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej zgłoszono 11 razy. Najwięcej obserwowanych objawów spośród wszystkich zgłoszeń zostało zakwalifikowanych jako zaburzenia tkanki skórnej o charakterze nadwrażliwości. Szczegółową charakterystykę obserwowanych objawów przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10..Immunoglobuliny: klasyfikacja i liczność zgłoszonych działań niepożądanych

Zgłoszone działania niepożądane – immunoglobuliny ludzkie			
Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych NDPL
Wysypka	3	Duszność	2
Rumień, zaczerwienienie	1	Kaszel	1
Wybroczyny	2	Wzrost tętna	1
Silne bóle głowy	1	Spadek ciśnienia	1
Senność	1	Gorączka	2
Nudności	1	Dreszcze	1
Wymioty	1		

Odnotowane zgłoszenia dotyczyły trzech preparatów handlowych zawierających w swoim składzie immunoglobulinę ludzką: Privigen, Kiovig oraz Intratect. Najwięcej działań niepożądanych zgłoszono w przypadku leku Privigen (6 zgłoszeń). W przypadku leku Intratect odebrano 4 raporty, a jedno zgłoszenie dotyczyło produktu leczniczego Kiovig. W przypadku zastosowania immunoglobulin ludzkich jedno z jedenastu zgłoszeń zostało zakwalifikowane jako ciężkie, z wynikiem określonym jako trwałe pogorszenie stanu zdrowia. Pacjentka przyjmująca preparat z wysoką zawartością IgA doznała silnej reakcji nadwrażliwości, która nie była obserwowana w przypadku wcześniejszego zastosowania produktu leczniczego z niższą zawartością IgA, co sugeruje udział immunoglobulin IgA w tworzeniu reakcji nadwrażliwości.

4. DYSKUSJA

Dokonano przeglądu powiązanych prac dotyczących rejestrowania działań niepożądanych w grupach farmakoterapeutycznych najczęściej wywołujących NDPL. Wyniki badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wykazały, że działanie niepożądane produktów leczniczych występują 50–70% częściej u kobiet niż u mężczyzn [14]. Jest to zbieżne z danymi zebranymi w przedstawionym raporcie, gdzie kobiety stanowiły 63% pacjentów, u których zgłoszono działanie niepożądane. Związane jest to z odmienną farmakokinetyką u kobiet i mężczyzn m.in. różnicy w zawartości tkanki tłuszczowej czy ogólnej masie ciała, a także wpływie hormonów płciowych na parametry farmakodynamiczne leków [6]. Niepożądane działania leków są najczęściej obserwowane w dwóch krańcowych grupach wiekowych – u osób bardzo młodych i u osób starszych, które przekroczyły 65 rok życia [14]. W przedstawionym raporcie mediana i średnia wieku wyniosły 44 lata, ale wartość trzeciego kwartylu to 65 lat, co oznacza iż 25% wszystkich pacjentów, u których dokonano zgłoszenia miało 65 lat lub więcej. Efekt ten podobnie jak w przypadku płci wynika z różnic farmakokinetycznych w tych populacjach. Zarówno u dzieci jak i u osób starszych w porównaniu z populacją młodych dorosłych i osób w wieku średnim występują istotne różnice w procesie wchłaniania (np. różnica w pH kwasu solnego w żołądku), dystrybucji (np. różna zawartość beztłuszczowej masy ciała czy zależne od wieku zmiany stężenia albumin

osoczowych) i wydalania leków (zmniejszenie lub zwiększenie filtracji kłębuszkowej zależnej od wieku oraz zmiany w wydolności wątroby) [1,6]. Istotne są także potencjalne problemy lekowe zależne od wieku np. zmniejszenie zdolności przyjęcia konkretnej postaci leku, w tym umiejętności połykania tabletek czy występowanie polipragmazji [6].

Przegląd systematyczny prac opisujących działania niepożądane leków stosowanych u pacjentów w leczeniu ambulatoryjnym wykazał, iż głównie niepożądane zdarzenia związane z podaniem leku to reakcje alergiczne, z kolei najczęściej zgłaszane działania niepożądane w tym przeglądzie dotyczyły objawów ze strony układu nerwowego, pokarmowego oraz sercowo-naczyniowego [15].

W pracy nie badano częstości działań niepożądanych wśród wszystkich przypadków zastosowań leków z uwagi na brak dostępnych danych. Natomiast analizując wspomnianą ogólnokrajową niską zgłaszalność działań niepożądanych można spodziewać się znacznych różnic w przekroju zgłoszeń NDPL pomiędzy krajami.

Podręcznik American College of Radiology podaje, iż wśród pacjentów, u których stosowano gadolinowe środki kontrastowe odnotowywano działania niepożądane z częstością wahającą się między 0,07%, a 2,4%. Najczęściej były to łagodne reakcje zbliżone do objawów infekcji tj. gorączka, dreszcze, uczucie gorąca, a także ból w miejscu podania. Rzadko odnotowywano reakcje alergiczne, które stanowiły 0,004%-0,7% w zależności od ośrodka raportującego NDPL [16]. Z kolei stosowanie immunoglobulin w aspekcie działań niepożądanych jest łączone najczęściej z objawami grypopodobnymi takimi jak gorączka, dreszcze, nudności oraz zaczerwienienie. Takie objawy stanowią nawet 80% wszystkich działań niepożądanych związanych z podaniem immunoglobulin dożylnych [17,18]. Są to działania natychmiastowe, związane ze zbyt dużą szybkością podawania wlewu dożylnego immunoglobulin [19]. Pozostałe natychmiastowe działania niepożądane to objawy dermatologiczne takich jak pokrzywka, a także związane z układem sercowo naczyniowym, gdzie wymienia się arytmie i hipotensję, najczęściej niezwiązaną z anafilaksją [20]. Działania niepożądane odległe są bardzo rzadkie i dotyczą ok. 1% pacjentów, są one przeważnie cięższe w przebiegu i skutkach. Wymienia się epizody zakrzepowe oraz objawy neurologiczne takie jak bóle głowy, drgawki czy zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Ponadto istnieją doniesienia o odnotowanych zaburzeniach elektrolitowych, zaburzeniach czynności nerek, objawach hematologicznych takich jak neutropenia oraz zwiększeniu ryzyka infekcji, co związane jest z faktem iż immunoglobuliny są lekami krwiopochodnymi [17].

Tabela 11. Immunoglobuliny: charakterystyka wybranych preparatów handlowych [22,23,24]

Kryterium	Privigen	Kiovig	Intratect
Minimalna zawartość IgG [%]	98	98	96
Maksymalna zawartość IgA [μ g/ml]	25	140	1800
Stężenie preparatu [mg/ml]	100	100	100
Podmiot odpowiedzialny	CSL Behring	Takeda	Biotest Pharma

Przedstawione w raporcie produkty lecznicze immunoglobulin różnią się tzw. czystością, czyli procentową zawartością immunoglobuliny klasy G. Każda z nich zawiera także różną ilość immunoglobulin IgA. Według niektórych badań to wyższe stężenie IgA w preparatach krwiopochodnych odpowiedzialne jest za reakcje nadwrażliwości, jednak nie potwierdzono tej hipotezy jednoznacznie [21]. Preparaty immunoglobulin stosowane są w chorobach z pierwotnym i wtórnym niedoborem odporności, a także w celu immunomodulacji w chorobach takich jak pierwotna małopłytkowość immunologiczna, zespół Guillain-Barre, choroba Kawasaki, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna oraz wieloogniskowa neuropatia ruchowa [22,23,24].

Badania kohortowe analizujące działania niepożądane z użyciem antybiotyków u pacjentów hospitalizowanych mówią o częstości wystąpienia NDPL w około 10% przypadków [22]. Najwięcej zgłoszeń dotyczy penicylin oraz sulfonamidów. W przytaczanej publikacji wankomycyna stanowiła 2% wszystkich zgłoszeń. Najliczniejszą grupę działań niepożądanych wśród antybiotyków stanowiły objawy dermatologiczne, związane z nadwrażliwością na lek (21,8%), a następane w kolejności były objawy ze strony układu pokarmowego stanowiące 4,4% wszystkich zgłoszeń [25].

Wpływ pandemii Sars-Cov2 na zgłaszalność działań niepożądanych nie została dotychczas dogłębnie zbadana, szczególnie wśród populacji pacjentów hospitalizowanych. W badaniu M. Gras i wsp. przeprowadzonym na populacji francuskiej stwierdzono nieznaczny wzrost zgłoszeń NDPL w pierwszych trzech miesiącach roku 2020 w stosunku do tego samego okresu z roku 2019 (odpowiednio 162 zgłoszenia i 157 zgłoszeń). Istotny był wzrost zgłoszeń dokonywanych przez samych pacjentów: 3,7% w roku 2020 do 1,6% w roku 2019 spośród wszystkich zgłoszeń w bazie stanowiły zgłoszenia dokonywane przez pacjentów. Istotny statystycznie okazał się wzrost zgłoszeń dotyczących tylko jednej grupy terapeutycznej, tj. leków przeciwmalarycznych (z 0 do 5 zgłoszeń), co potencjalnie może być związane ze znanym zjawiskiem stosowania chinidyny w leczeniu infekcji Covid-19 [26]. Z kolei odnotowano istotny spadek zgłoszeń dotyczący niesteroidowych leków przeciwzapalnych (z 22 do 12 zgłoszeń) [27].

5. PODSUMOWANIE

Spontaniczne zgłoszenia NDPL stanowią ważne uzupełnienie wiedzy o możliwych skutkach ubocznych stosowanej terapii. Zgłaszając działania niepożądane, personel medyczny przyczynia się do poprawy bezpieczeństwa pacjentów i ochrony zdrowia publicznego. Uzyskane informacje pozwalają na uaktualnienie Charakterystyk Produktów Leczniczych i bezpieczniejsze stosowanie leków w przyszłości.

6. LITERATURA

- [1]. Jaehde, Radziwill, Kroft: *Farmacja Kliniczna*; red.wyd. polskiego: Wiela-Hojeńska A., Grześkowiak E., Jaźwińska-Tarnawska E., Łapiński Ł., Skowron A.; Wydawnictwo Medpharm, Wrocław 2014: rozdz. 9.: Bezpieczeństwo leków
- [2]. Ustawa Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001; Art. 36d - *Obowiązek zgłaszania działań niepożądanych produktów leczniczych* (stan prawny aktualny na dzień 19.01.2022)
- [3]. Hinneburg I.: *Niepożądane działania leków*; red.wyd. polskiego: Wiela-Hojeńska A., Jaźwińska-Tarnawska E.; Wydawnictwo Medpharm, Wrocław 2019: rozdz. 1.: Teoria i praktyka dotycząca niepożądanych działań leków
- [4]. Janet Sultana, Paola Cutroneo, and Gianluca Trifirò: *Clinical and economic burden of adverse drug reactions*; J Pharmacol Pharmacother. 2013 Dec; 4(Suppl1): s. 73–77.
- [5]. Rosa Rodríguez-Monguió, María José Otero, Joan Rovira: *Assessing the economic impact of adverse drug effects*; Pharmacoeconomics 2003;21(9): s. 623-650.
- [6]. Wiela-Hojeńska A., Łapiński Ł.: *Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne*; Farm Pol, 2010, 66(4): s. 275-288.
- [7]. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: *Biuletyn produktów leczniczych ludzkich 2020*; Warszawa 2020: s. 6-8
- [8]. Najwyższa Izba Kontroli: *Monitorowanie Niepożądanych Działań Leków - Informacja o wynikach kontroli LPO 430.001.2020*; Najwyższa Izba Kontroli; Warszawa 2020: s.4-5,8-15
- [10]. Rozporządzenie (We) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004
- [11]. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: *Produkty Lecznicze, Monitorowanie bezpieczeństwa leków. Wytyczne – co i w jaki sposób zgłaszać: Ciężkie i poważne działania niepożądane*; <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/wytyczne-%E2%80%93-co-i-w-jaki-spos%C3%B3b-zg%C5%82asza%C4%87/ci%C4%99%C5%B3ckie> (dostęp na dzień 15-12-2021)
- [12]. Różycki M., Tomczak A.: *Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii – opis przypadku*; Kazyistyka Neurologiczna, Via Medica Journals, Tom 5, Nr 4 (2009)
- [13]. Nittner-Marszalska M.; Bochenek G., Bodzenta-Łukaszyk A., Gluck J., Kowalski M.L., Porębski G., Rymarczyk B., Sławeta G., Makowska J.: *Nadwrażliwość na jodowe środki kontrastowe. Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego*; Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2018; 5, 1: s.51–57
- [14]. Orzechowska – Józwenko K.: *Farmakologia Kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*; Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2012: rozdz. 4.: Niepożądane działania leków
- [15]. Khalil, H., Huang, C. *Adverse drug reactions in primary care: a scoping review*; BMC Health Serv. Res. 20, 5 (2020)
- [16] ACR Committee on Drugs and Contrast Media: *ACR Manual on Contrast Media*; American College of Radiology, 2020: s 55,79-81

- [17]. Yi Guo, Xin Tian, Xuefeng Wang, Zheng Xiao: *Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy*; Front. Immunol., 08 June 2018
- [18]. Bichuetti-Silva D.C., Furlan F.P., Nobre F.A., Pereira C.T., Goncalves T.R., Gouveia-Pereira M., et al: *Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions*. Int Immunopharmacol (2014) 23(2): s.442–6
- [19]. Kaba S., Keskindemirci G., Aydogmus C., Siraneci R., Erol Cipe F.: *Immediate adverse reactions to intravenous immunoglobulin in children: a single center experience*. Eur Ann Allergy Clin Immunol (2017) 49(1): s.11–14
- [20]. Dashti-Khavidaki S., Aghamohammadi A., Farshadi F., Movahedi M., Parvaneh N., Pouladi N., et al: *Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases*. J Investig Allergol Clin Immunol (2009) 19(2): s.139–145.
- [21]. Urs E. Nydegger, Walter Fierz, Lorenz Risch: *Benefits and risks of IgA in immunoglobulin preparations*; Transfusion and Apheresis Science, 2012 Feb;46(1): s.97-102
- [22]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji; podmiot odpowiedzialny CSL Behring, (dostęp 15-12-2021)
- [23]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Kiovig 100 mg/ml roztwór do infuzji; podmiot odpowiedzialny Takeda, (dostęp 15-12-2021)
- [24]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Intratect, 100 g/l, roztwór do infuzji; podmiot odpowiedzialny Biotest, (dostęp 15-12-2021)
- [25]. Anthony Jourdan, Brijit Sangha, Eric Kim, Sohrab Nawaz, Vikram Malik, Radhika Vij & Sudhir Sekhsaria: *Antibiotic hypersensitivity and adverse reactions: management and implications in clinical practice*; Allergy, Asthma & Clinical Immunology; Volume 16, Article number: 6 (2020)
- [26]. Latarissa, I. R., Barliana, M. I., Meiliana, A., & Lestari, K.: *Potential of Quinine Sulfate for COVID-19 Treatment and Its Safety Profile: Review*. Clinical pharmacology: advances and applications, 13, (2020): s. 225–234
- [27]. Gras M., Gras-Champel V, Moragny J., Delaunay P., Laugier D., Masmoudi K., Liabeuf S.: *Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication*. Ann Pharm Fr. 2021 Sep;79(5): s. 522-529