

# Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne

Anna Wiela-Hojeńska, Łukasz Łapiński

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław

Adres do korespondencji: Anna Wiela-Hojeńska, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław, e-mail: wiela@lek.am.wroc.pl

Następstwem stosowania każdego leku, obok pożądanego efektu terapeutycznego, może być występowanie różnego rodzaju powikłań. Według Kuschinsky, gdy zapewnia się, że jakiś lek jest wolny od działań niepożądanych pojawia się uzasadnione podejrzenie, że pozbawiony jest on także działania podstawowego. Część z nich obserwuje się w czasie prawidłowo prowadzonej terapii, inne należą do jatrogennych powikłań, wynikających ze świadomego lub też przypadkowego nieprawidłowego stosowania leków [1].

## Niepożądane działanie leku (ndl)

To każde niekorzystne i niezamierzone działanie, występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych oraz dla przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji czynności fizjologicznych organizmu [1, 2, 3]. Ostatnio dyskutuje się nad zmianą tej definicji, ograniczeniem jej do „reakcji na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona”. W ten sposób obejmowałaby ona nie tylko szkodliwe i niezamierzone następstwa dozwolonego stosowania produktu leczniczego w prawidłowych dawkach, ale także stosowanie błędne, jak również wykraczające poza sytuacje kliniczne przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego, w tym stosowanie niezgodne z przeznaczeniem, a także jego nadużywanie [4].

Szczególnej uwagi wymagają zwłaszcza **ciężkie** (*serious*) niepożądane działania produktów leczniczych. Ustawa Prawo farmaceutyczne z 6 września 2001 roku, zmieniona Ustawą z 30 marca 2007 roku, definiuje je jako działania powodujące, bez względu na zastosowaną dawkę: **zgon** pacjenta, **zagrożenie**

## Adverse drug reactions – types, classification, reasons and economics aspects

The article discusses a lot of important problems connected with adverse drug reactions (ADRs). They are a financial load for society. Between 2.6 and 6.7% of hospital admissions have been attributed to them. It is returned big note on cost incurred on their monitoring presently. From the economic point of view the more important than minimalization of ADRs is to find the right balance between ADRs and its monitoring costs and benefits of drug use.

**Keywords:** adverse drug reaction, types, reasons, pharmacoconomics.

© Farm Pol, 2010, 66(4): 275-288

**życia** (np. wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczyńioruchowy, krwotok śródmózgowy, zawał mięśnia sercowego), **konieczność hospitalizacji** (leczenie szpitalne jest kwalifikowane, według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 20 czerwca 2008 roku, jako świadczenie udzielone w oddziale szpitalnym na rzecz pacjenta formalnie przyjętego do zakładu opieki zdrowotnej, trwające dłużej niż 24 godziny) lub jej **przedłużenie, trwały** lub **znaczny uszczerbek na zdrowiu** (brak szczegółowych standardów precyzujących jego stopień i czas trwania, określenie przyjęte przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków ujmuje to jako znaczne upośledzenie zdolności do wykonywania prawidłowych czynności życiowych, np. zawodu) lub **inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojej wiedzy uzna za ciężkie** (lista działań niepożądanych, które najczęściej były uznane za ciężkie, znajduje się w opracowaniu grupy ekspertów „Current Challenges in Pharmacovigilance:

Pragmatic Approach” – Report of CIOMS Working Group V, Geneva 2001) lub **chorobę, wadę wrodzoną** lub **uszkodzenie płodu**. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003 roku, osoby wykonujące zawód medyczny powinny też raportować niepożądane działania leków występujące w trakcie lub bezpośrednio po rozwiązaniu ciąży. Istnieją również wybrane sytuacje szczególne, które są uznawane

jako ciężkie i podlegają procedurze szybkiego zgłaszania (w ciągu 15 dni). Obejmują one przypadki, m.in.: braku skuteczności działania produktu leczniczego stosowanego w terapii chorób zagrażających życiu, szczepionek, środków antykoncepcyjnych, podejrzenia przeniesienia czynnika infekcyjnego z lekiem oraz przedawkowania/nadużycia/błędneho przyjęcia dawki leku, gdy obserwowano powikłanie. Ciężkie niepożądane działanie leku należy odróżniać od **poważnego** (*severe*), określającego stopień nasilenia reakcji [5, 6].

Niektóre powikłania polekowe należą do grupy **niespodziewanych** reakcji. Ustawa z 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne wraz z późniejszymi zmianami definiuje je jako – każde niepożądane działanie, którego charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Za taką należy również uznać reakcję, według opracowania grupy ekspertów Rady Międzynarodowych Towarzystw Medycznych (CIOMS, *Council for International Organizations of Medical Sciences*), nieopisaną w sekcji „Działania niepożądane” jego charakterystyki, a przedstawioną w części dotyczącej farmakologii klinicznej, przeciwwskazań, ostrzeżeń lub interakcji. W aspekcie anatomicznym przykładem takiego powikłania może być zapalenie tętnicy skroniowej, które w ChPL zostało opisane tylko jako zapalenie tętnicy lub obrzęk gardła, przedstawiony w ChPL jako obrzęki. Jeśli reakcja jest oceniana pod względem stopnia jej nasilenia i ciężkości przebiegu, to jako niespodziewaną należy uznać np. piorunujące zapalenie wątroby, gdy w ChPL znajduje się tylko stwierdzenie – uszkodzenie wątroby. Reakcja analizowana w aspekcie czasu jej trwania jako np. przewlekła biegunka może być uznana za działanie niespodziewane, w przypadku jej opisu w ChPL jako ostrego zaburzenia żołądkowo-jelitowego. Reakcja powinna również zostać uznana za niespodziewaną, gdy w charakterystyce są opisane tylko pojedyncze

jej objawy, takie jak np.: zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, duszność, pokrzywka, a obserwowano ich grupę w postaci reakcji anafilaktycznej. Ponadto, jeśli objawy, np. nudności, osłabienie, ból brzucha, nie świadczą jednoznacznie o zespole chorobowym zamieszczonym w drukach informacyjnych, np. uszkodzeniu wątroby, powinny one zostać uznane za niespodziewane [5].

Powikłania polekowe można podzielić na subiektywne – odczuwane przez pacjenta, a często trudne do stwierdzenia przez otoczenie (np. ból głowy) oraz obiektywne – łatwo wykrywane.

Niepożądane działania leków można także zaszeregować do odpowiednich typów. Ich podział obejmuje sześć podstawowych grup, oznaczonych literami alfabetu od A do F. Terminologia wywodzi się z języka angielskiego i dlatego pierwsza litera opisu nie odpowiada polskiemu znaczeniu.

#### **Niepożądane działania leków typu A – zależne od dawki (*augmented, drug actions*)**

Należą do najlepiej poznanych i najczęściej (75–80%) występujących powikłań polekowych, zależnych od stosowanej dawki substancji leczniczych. Są one obserwowane już w czasie prowadzenia badań klinicznych. Ich cechą charakterystyczną jest szybkie ustępowanie objawów po odstawieniu leku. Mogą one być związane z podstawowym mechanizmem działania leku, np. hipoglikemia podczas terapii lekami przeciwcukrzycowymi, krwawienia występujące w czasie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub hipotonia stwierdzana po lekach obniżających ciśnienie tętnicze krwi. Za ich występowanie może odpowiadać wielokierunkowe działanie leku, jak również jego mała selektywność, np. zwężenie źrenic po podaniu morfiny lub duszność u chorych na astmę poddanych terapii beta-adrenolitykami. Przyczyną powikłań typu A mogą być także przedawkowania omyłkowe leku. Do tej grupy należą działania toksyczne substancji leczniczych, takie jak np.: zaburzenia słuchu i równowagi obserwowane po stosowaniu antybiotyków aminoglikozydowych lub uszkodzenie wątroby związane z terapią paracetamolem. Niekiedy prowadzą one do nieodwracalnego uszkodzenia narządów, które utrzymuje się nawet po eliminacji leku z organizmu. Można tu również zaliczyć wtórne powikłania wynikające z działania leku, np. odczyn Herxheimera jako następstwo gwałtownego uwolnienia dużej ilości endotoksyn w wyniku rozpadu bakterii po podaniu leków bakteriobójczych [1, 2]. W tej grupie powikłań znajdują się niepożądane interakcje leków. Są one obserwowane podczas jednoczesnego zastosowania u chorego dwu lub więcej leków, a polegają na osłabieniu lub nasileniu działania, pojawieniu się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego. Niepożądane interakcje stanowią poważny problem

W opinii wielu pacjentów stosowanie preparatów pochodzenia roślinnego jest uznawane za całkowicie bezpieczne. Leki te zawierają jednak silnie działające substancje czynne, a ich nierozważne wykorzystywanie w terapii może być groźne dla ich zdrowia, a nawet życia. Na przykład kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*), melisa lekarska (*Mellisa officinalis*), męczennica cielistka (*Passiflora*), chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus*) zwiększają ryzyko upośledzenia zdolności do prowadzenia pojazdów. Preparaty z mitorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*), dziurawca (*Hypericum perforatum*), czosnku (*Allium sativum*), żeń-szenia (*Panax ginseng*) nie tylko powodują wystąpienie różnych powikłań, ale również są przyczyną niepożądanych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

terapeutyczny, o czym świadczy znaczny odsetek pacjentów przyjmowanych do szpitala z rozpoznaniem ich następstw. Istotne klinicznie są m.in. interakcje statyn z lekami, które osłabiają aktywność enzymów odpowiedzialnych za ich metabolizm. Łączne stosowanie z atorwastatyną, lowastatyną, symwastatyną leków hamujących aktywność izoenzymu CYP3A4, takich jak: erytromycyna, klarytromycyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, diltiazem, werapamil, cyklosporyna może spowodować wzrost stężenia statyn w organizmie i ujawnić ich działania niepożądane. Do najgroźniejszych należą uszkodzenia mięśni szkieletowych w postaci miopatii, a także rozpadu komórek mięśni szkieletowych, czyli rhabdomyolizy [7].

W ostatnich latach istotnie zwiększyło się zainteresowanie fitoterapią. W opinii wielu pacjentów stosowanie preparatów pochodzenia roślinnego jest uznawane za całkowicie bezpieczne. Leki te zawierają jednak silnie działające substancje czynne, a ich nierozważne wykorzystywanie w terapii może być groźne dla ich zdrowia, a nawet życia. Na przykład kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*), melisa lekarska (*Mellisa officinalis*), męczennica cielistka (*Passiflora*), chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus*) zwiększają ryzyko upośledzenia zdolności do prowadzenia pojazdów. Preparaty z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*), dziurawca (*Hypericum perforatum*), czosnku (*Allium sativum*), żeń-szenia (*Panax ginseng*) nie tylko powodują wystąpienie różnych powikłań, ale również są przyczyną niepożądanych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Wyciągi z miłorzębu zawierają ginkgolidy i bilobalidy, wykazują m.in. działanie przeciwplatekcyjne, co sprzyja nasileniu niebezpieczeństwa powikłań krwotocznych, zwłaszcza podczas łącznego stosowania z preparatami kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelem lub tiklopidyną. Do powikłań terapii preparatami dziurawca należą: odczyn fototoksyczny, ból brzucha i głowy, suchość w jamie ustnej, bezsenność, świąd skóry, apatia. Ponadto dziurawiec, jako induktor P-glikoproteiny oraz izoenzymu CYP3A4, zmniejsza skuteczność terapii lekami, których transport i metabolizm odbywają się przy ich udziale, m.in. werapamilu, cyklosporyny, takrolimusu, erytromycyny. Łączne podanie z preparatami dziurawca tramadolu może być przyczyną wystąpienia groźnego zespołu serotoninowego. Czosnek dzięki zawartości tiosiarczanów charakteryzuje się zdolnością hamowania agregacji płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień, np. pooperacyjnych. Niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych rośnie, gdy preparaty czosnku są stosowane z warfaryną. Mogą one także powodować hipoglikemię podczas łącznego ich przyjmowania z chlorpropamidem [8–13].

Niepożądane interakcje obserwuje się również w wyniku kojarzenia leków z żywnością. Na przykład pokarmy bogate w tłuszcze mogą zwiększać wchłanianie substancji leczniczych o dużej lipofilności,

stając się przyczyną nasilenia ich działania oraz wystąpienia powikłań. Stosowanie leków, takich jak np.: oksazepam, nitrazepam, amitryptylina podczas jednoczesnego spożywania tłuszczu pokarmowego może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, wystąpienia bólu głowy, zaburzeń świadomości, napadów drgawek. Łączenie posiłku bogatotłuszczowego z teofiliną może odpowiadać za zwiększenie jej stężenia i pojawienie się zaburzeń rytmu serca. Produkty bogate w tyraminę – dojrzewające sery (brie, camembert, parmezan), czekolada, marynowane, solone i wędzone ryby, niektóre gatunki win (chianti, wermut), przejrzałe banany i awokado, bób, salami, pepperoni, sos sojowy nie powinny być spożywane z lekami należącymi do grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) – iproniazidem, fenelzyną, tranilcyprominą. Hamują one bowiem dezaminację tyraminy zawartej w tych pokarmach, prowadząc do jej kumulacji i w następstwie do wystąpienia przetomu nadciśnieniowego, manifestującego się wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, silnym bólem głowy, kołataniem serca, zaburzeniami widzenia. Ponadto mogą być również obserwowane: sztywność karku, wymioty, niepokój, lęk, dreszcze, zapaść lub śpiączka. Naringenina i dihydroksybergamotyna, składniki soku grejpfrutowego, należą do silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4, zwiększają wchłanianie z jelit i dostępność biologiczną leków podlegających metabolizmowi pierwszego przejścia w ścianie jelita. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia i wystąpienia niepożądanych działań leków metabolizowanych przez ten układ enzymatyczny, takich jak: alprazolam, amlodypina, atorwastatyna, buspiron, cyklosporyna, diazepam, ebastyna, felodypina, indynawir, karbamazepina, loratadyna, lowastatyna, metadon, midazolam, nelfinawir, nifedypina, nimodypina, nitrendypina, rytonawir, symwastatyna, sylденаfil, takrolimus, teofilina, triazolam, werapamil. Napoje zawierające kofeinę, np. kawa, herbata, coca-cola, pepsi, red bull, nasilają działanie leków z dodatkiem tej substancji, co może wywołać objawy jej przedawkowania, charakteryzujące się bezsennością, niepokojem, bólem głowy, zaburzeniami rytmu serca, tachykardią. Zielone warzywa (botwinika, brokuły, brukselka, cykoria, gorczyca, groszek zielony, jarmuż, kabaczek, kalafior, kapusta, pietruszka, rzepa, rzeżucha, sałata, szpinak) oraz zielona herbata, preparaty wielowitaminowe zawierające witaminę K lub jej pochodne powodują osłabienie działania doustnych leków przeciwzakrzepowych – acenokumarolu, warfaryny. Manifestuje się to zmniejszeniem wartości Międzynarodowego Współczynnika Normalizacji (INR, international normalized ratio) i stwarza

Niepożądane interakcje obserwuje się również w wyniku kojarzenia leków z żywnością. Na przykład pokarmy bogate w tłuszcze mogą zwiększać wchłanianie substancji leczniczych o dużej lipofilności, stając się przyczyną nasilenia ich działania oraz wystąpienia powikłań.

**Tabela 1.** Porównanie powikłań polekowych typu A i B

Niepożądane działania leków	
Typu A	Typu B
możliwe do przewidzenia	nieprzewidywalne
zwykle zależne od dawki	rzadko zależne od dawki
występują często	występują rzadko
rzadko są przyczyną zgonu	często są przyczyną zgonów
wymagają indywidualizacji dawkowania	wymagają przerwania stosowania
obserwowane w trakcie badań klinicznych	bardzo rzadko zgłaszane w badaniach klinicznych

ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [14, 15].

Należy podkreślić, że niebezpieczeństwo niepożądanych interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania dwóch leków wynosi 13%, wzrasta ono do 38% przy pięciu lekach i do 82%, gdy pacjent przyjmuje równocześnie siedem leków. Problem ten jest szczególnie istotny, gdyż jak wykazano na podstawie obserwacji przeprowadzonych w 2007 r. na zlecenie Unii Farmaceutycznej, 51% ankietowanych Polaków nie wie o zagrożeniach związanych z interakcjami leków [16].

#### Niepożądane działania leków typu B – niezależne od dawki (*bizarre, patient reactions*)

Stanowią one od 20 do 25% wszystkich powikłań polekowych. Są najczęściej nieprzewidywalne, mają charakter immunologiczny, a właściwym postępowaniem jest przerwanie stosowania leku. Do tej grupy należą wszystkie reakcje nadwrażliwości według podziału Gella i Coombsa (typu I, IgE-zależne – wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczyń ruchomy; typu II, IgG- lub IgM-zależne, cytotoksyczne i cytolytyczne – niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość; typu III, zależne od kompleksów immunologicznych – choroba posurowicza; typu IV, opóźnione, zależne od limfocytów T – kontaktowe zapalenie skóry) [1, 2, 17, 18].

Niepożądane działania typu B obejmują również reakcje pseudoalergiczne (anafylaktoidalne). Ich obraz kliniczny jest podobny do reakcji alergicznej typu I, nie przebiega jednak z udziałem immunoglobulin klasy IgE. Do czynników wywołujących należą, m.in.: radiologiczne środki cieniujące, kwas acetylosalicylowy, polimyksyna B, tiopental, opioidy. Niektóre leki mogą odpowiadać za wystąpienie zarówno reakcji alergicznej,

jak i pseudoalergicznej, np. wankomycyna powoduje IgE-zależną anafilaksję i pseudoalergiczny „zespół czerwonego człowieka” [18].

Do tej grupy powikłań należy też idiosynkrazja. Reakcja będąca wynikiem genetycznie uwarunkowanej zwiększonej wrażliwości osobniczej na leki, manifestująca się stanami ostrych zatruc, występujących po podaniu dawek leczniczych lub nawet subterapeutycznych, np. uogólniona pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy, gwałtowne napady astmy oskrzelowej, wstrząs lub zgon obserwowane po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego [18, 19].

Różnice między ndl typu A i B zostały przedstawione w tabeli 1 [19].

#### Niepożądane działania leków typu C – zależne od długotrwałego stosowania (*chronic use*)

Przykładami tego typu powikłań mogą być lipodystrofia podskórnej tkanki tłuszczowej w miejscu podawania insuliny lub osteoporoza związana z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. Należą tu również przypadki tzw. chorób polekowych, np. niewydolność nerek związana z terapią lekami immunosupresyjnymi lub dyskinezy późne, stwierdzone po stosowaniu neuroleptyków. W tej grupie klasyfikowane są także uzależnienia, np. od opioidowych leków przeciwbólowych lub leków nasennych, a także nadużywanie leków przeczyszczających [1, 11].

Niepożądane działania typu C są niekiedy określane jako „*not true drug reactions*”. Występują one z większą częstością u osób leczonych danym produktem, ale dla konkretnego pacjenta trudno udowodnić, że był on przyczyną niepożądanego objawu. Przykładem jest choroba zakrzepowa obserwowana u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Według badań epidemiologicznych zwiększają one ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowej, ale w indywidualnym przypadku nie można wykazać, że dany preparat był jej przyczyną [2, 19].

#### Niepożądane działania leków typu D – opóźnione w czasie (*delayed*)

Mogą one pojawiać się kilka lub kilkanaście miesięcy/lat od zakończenia terapii danym lekiem. Przykładami są objawy kardiotoxyczności obserwowane po 15 latach od zakończenia stosowania antybiotyków antracyklinowych lub występowanie nowotworów dróg rodnych u córek kobiet leczonych podczas ciąży dietylostilbestrolem [1, 2, 11, 19].

#### Niepożądane działania leków typu E – wywołane odstawieniem leku (*end of use*)

Nagłe zaprzestanie stosowania niektórych przeleków używanych leków, do których organizm już się przyzwyczaił, może spowodować nawrót choroby nawet w zaostrzonej formie, np. nagłe przerwanie

Należy podkreślić, że niebezpieczeństwo niepożądanych interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania dwóch leków wynosi 13%, wzrasta ono do 38% przy pięciu lekach i do 82%, gdy pacjent przyjmuje równocześnie siedem leków. Problem ten jest szczególnie istotny, gdyż jak wykazano na podstawie obserwacji przeprowadzonych w 2007 r. na zlecenie Unii Farmaceutycznej, 51% ankietowanych Polaków nie wie o zagrożeniach związanych z interakcjami leków.



terapii beta-adrenolitykiem może stanowić przyczynę wystąpienia objawów choroby wieńcowej o znacznym nasileniu.

### Niepożądane działania leków typu F – brak skuteczności terapii (*failure of therapy*)

Ich przyczyną jest głównie oporność na dany lek. Na przykład narastająca oporność bakteryjna może powodować brak skuteczności działania leku przeciwbakteryjnego [1, 11].

Ze względu na czynniki warunkujące występowanie niepożądanych działań leków, można wyróżnić reakcje:

- zależne od leku – jego właściwości fizykochemicznych, farmakodynamicznych, farmakokinetycznych,

postaci, stosowanej dawki, drogi podawania, interakcji,

- związane z organizmem pacjenta – jego cechami osobniczymi, fizjologicznymi i patologicznymi,
- wynikające z błędów ordynacji – w tym błędów lekarskiego i błędów medycznego, nieprzestrzegania zasad stosowania leku przez pacjenta,
- spowodowane innymi przyczynami – np. alkoholem, używkami, paleniem tytoniu, szkodliwymi wpływami środowiska [1, 2, 20].

Do cech osobniczych pacjenta odpowiedzialnych za występowanie powikłań polekowych należą: płeć (ndl częściej są obserwowane u kobiet), wiek (zwłaszcza dzieci i osoby starsze są narażone na ich pojawianie się), masa ciała, ciąża, karmienie piersią, genotyp (określający aktywność – białek transportowych,

**Tabela 2.** Różnice między kobietami a mężczyznami wpływające na zmianę właściwości farmakokinetycznych leków oraz ich następstwa

Etap losów leku w organizmie	Odmienności/następstwa
Wchłanianie	Dłuższy czas opróżniania żołądka, mniejsza kwasowość soku żołądkowego u kobiet niż u mężczyzn – wolniejsze u kobiet wchłanianie, a w następstwie mniejsze stężenia we krwi leków o charakterze słabych kwasów Mniejsze stężenie P-glikoproteiny (P-gp) u kobiet w porównaniu z mężczyznami – większa biodostępność u kobiet leków metabolizowanych przez obecny w ścianie jelita cienkiego izoenzym CYP3A4 i transportowanych przez błony z udziałem P-gp, np. midazolam, werapamil
Dystrybucja	Większa masa ciała i zawartość wody w organizmie, mniejsza zawartość tkanki tłuszczowej u mężczyzn niż u kobiet – mniejsze u mężczyzn wartości objętości dystrybucji i stężeń we krwi leków rozpuszczalnych w tłuszczach, np. diazepam, nitrazepam, chlordiazepoksydu
Metabolizm	Mniejsza aktywność izoenzymów CYP1A2 i CYP2E1, osłabione procesy II fazy metabolizmu u kobiet niż u mężczyzn – mniejsze u kobiet wartości klirensu leków będących ich substratami
Wydalenie	Mniejsza szybkość filtracji kłębuszkowej u kobiet niż u mężczyzn – wolniejsza eliminacja u kobiet, leków wydalanych głównie przez nerki, np. digoksyny, gentamycyny

**Tabela 3.** Różnice między organizmami noworodków, niemowląt i dzieci w porównaniu z osobami w średnim wieku, wpływające na zmianę właściwości farmakokinetycznych leków oraz ich następstwa

Etap losów leku w organizmie	Odmienności obserwowane u dzieci/następstwa
Wchłanianie	Mniejsza powierzchnia przewodu pokarmowego, mniejsze wytwarzanie kwasu solnego i pepsynogenu, wolniejsze opróżnianie żołądka, słabsza aktywność enzymów trzustkowych, słabe wydzielanie żółci, nieregularna, wolniejsza perystaltyka żołądka i jelit, zwiększona przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego – wchłanianie zmniejszone, np. fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, paracetamolu; wolniejsze – amoksyliny, flukloksacyliny, cefaleksyny; zwiększone – ampicyliny, penicyliny G, nafcyliny, erytromycyny Niedojrzałość enzymów jelitowych i białek transportowych – większa dostępność biologiczna leków ulegających w jelicie metabolizmowi pierwszego przejścia Zróznicowany przepływ krwi w poszczególnych mięśniach – trudny do przewidzenia stopień wchłaniania leku po domięśniowym podaniu, np. zmniejszone wchłanianie gentamycyny a zwiększone amikacyny Niewykształcona w pełni skóra, cieńsza warstwa rogowa naskórka, większa zawartość wody w tej tkance, zwłaszcza u wcześniaków i noworodków – zwiększone wchłanianie leków stosowanych na skórę, m.in. kortykosteroidów, kwasu salicylowego, niektórych antybiotyków
Dystrybucja	Większa zawartość wody w organizmie, zwłaszcza w płynie pozakomórkowym – większa objętość dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, np. sulfonamidów, benzylopenicyliny, amoksyliny, mniejsze ich stężenie w osoczu w przeliczeniu na kilogram masy ciała Mniejsza zawartość tkanki tłuszczowej – mniejsza objętość dystrybucji leków lipofilnych, np. diazepam, fenobarbitalu Mniejsze stężenie albumin i osłabiona zdolność wiązania z nimi leków – zwiększenie czynnej farmakologicznie frakcji niezwiązanego z białkiem leku, wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych, skrócenie czasu działania leku przez przyspieszenie procesów jego eliminacji Mniejsze stężenie kwaśnej $\alpha_1$ -glikoproteiny, osłabiona zdolność wiązania leków przez to białko – większa toksyczność leków kationowych, np. lidokainy, bupiwakainy, propranololu, werapamilu, chinidyny Większa przepuszczalność bariery krew-mózg – ułatwiona penetracja leków z krwi do tkanki mózgowej, zwiększona wrażliwość dzieci na leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy oraz alkohol
Metabolizm	Niedostateczna sprawność enzymów wątrobowych, zwłaszcza odpowiedzialnych za reakcje oksydacji i sprzężenia z kwasem glukuronowym i glicyną – upośledzona biotransformacja leków, silniejsze i dłuższe ich działanie
Wydalenie	Zmniejszona szybkość filtracji kłębuszkowej, wolniejsze aktywne wydzielanie kanalikowe, obniżone wchłanianie zwrotne – zwiększone stężenie leków, zwłaszcza wydalanych głównie przez nerki, np. antybiotyków aminoglikozydowych, wankomycyny, digoksyny, teofiliny

enzymów metabolizujących leki oraz wrażliwość receptorów), choroby współistniejące (zwłaszcza stany patologiczne zmieniające losy i działanie leków w organizmie – choroby przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, układu krążenia) [1, 2, 11].

Jak wspomniano powyżej, płęć żeńska determinuje większą częstość występowania ndl w porównaniu z męską. Mają na to wpływ różnice fizjologiczne między kobietami a mężczyznami związane m.in. z masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej, wpływem hormonów płciowych, ponadto przyjmowanie większej liczby leków przez kobiety, jak również stosowanie przez nie doustnych środków antykoncepcyjnych, które są odpowiedzialne za występowanie niepożądanych interakcji z równocześnie wykorzystywanymi w terapii lekami [11]. Związane z płcią różnice w farmakokinetyce leków zostały przedstawione w **tabeli 2** [21].

Wydzielenie pediatrii jako oddzielnej dziedziny nauk medycznych pozwoliło na dostrzeżenie różnic między organizmem dziecka a osoby dorosłej, w terapii zaczęto uwzględniać odmienności młodego organizmu, dotyczące inaczej przebiegających procesów biologicznych, które w istotny sposób wpływają na losy leków, ich skuteczność i bezpieczeństwo. Mogą one również zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań polekowych. Większość obserwowanych różnic w działaniu leków między organizmem dziecka, a osoby dorosłej dotyczy ich farmakokinetyki. Zostały one przedstawione w **tabeli 3** [1, 2, 10, 22, 23].

Podczas ustalania dawki leku dla dziecka należy pamiętać, iż nie jest ono „miniaturką dorosłego człowieka” i dlatego trzeba brać pod uwagę zarówno jego wiek, masę, jak i powierzchnię ciała. Nie można także zakładać, iż dawka dla dziecka powinna być „proporcjonalnie” mniejsza od dawki przeznaczonej dla dorosłego. Kiedy podstawę obliczeń stanowi masa ciała trzeba zwracać uwagę,

aby nie przekroczyć przeciętnej wielkości dawki dla dorosłego, zwłaszcza u dzieci starszych z otyłością. Nie wolno podawać dziecku dawki leku przewidzianej dla osoby dorosłej. Istotne jest przestrzeganie ograniczeń wiekowych do podawania leków, ponieważ w populacjach małych pacjentów bezpieczeństwo stosowania wielu z nich nie zostało potwierdzone. U dzieci poniżej 12 r.ż. nie wolno stosować Aspiryny, Polopiryny, gdyż mogą one wywołać drgawki, obrzęk warg i języka, zaburzenia oddychania, a najpoważniejszym zagrożeniem jest zespół Reye'a, który choć

rzadko obserwowany w ponad 90% kończy się śmiercią. Nawet niewielka ilość kwasu acetylosalicylowego zawarta w żelu do smarowania dziąseł może być niebezpieczna. Niedopuszczalne jest stosowanie Pyralginy u dzieci jako leku pierwszego rzutu w zwalczaniu gorączki. Tylko nieskuteczność innych leków przeciwgorączkowych usprawiedliwia jej podanie. Ważna jest także droga podania leku. U dzieci obserwuje się trudności w potykaniu drażetek i kapsułek. Nie wolno ich rozkruszać ani wysypywać zawartości, gdyż otoczki służą do osłony substancji czynnej przed inaktywującym działaniem soku żołądkowego. U noworodków, w przypadku konieczności podania leku pozajelitowo, drogą z wyboru powinna być iniekcja dożylna. Nie zaleca się stosowania iniekcji domięśniowych, ze względu na zmienny stopień wchłaniania leków z tkanki mięśniowej [11, 22, 23, 24].

Grupą pacjentów szczególnie narażoną na występowanie niepożądanych działań leków są osoby starsze. Wiąże się to przede wszystkim z obserwowanymi u nich dwoma zjawiskami – wielochorobowością (proces starzenia sprzyja występowaniu chorób, często wielonarządowych) i wielolekowością (od 80 do 92% osób starszych stosuje średnio 3–8 leków dziennie). Tworzą one tzw. spiralę chorób i terapii, która jest rodzajem błędnego koła. Typową dla starości manifestacją wielu problemów jest delirium, będące reakcją ośrodkowego układu nerwowego na schorzenia narządowe, które ingerują w procesy metabolizmu, ukrwienie, syntezę neuroprzekaźników. Jego przyczyną mogą być także leki, m.in.: digoksyna, lewodopa, bromokryptyna, difenhydramina, hydroksyzyna, indometacyna, morfina, haloperidol, tiorydazyna. Wraz z wiekiem narasta częstość upadków, które są konsekwencją stosowania neuroleptyków, pochodnych benzodiazepiny, leków: przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, wpływających na układ sercowo-naczyniowy oraz narkotycznych przeciwbólowych. U starszych pacjentów, zwłaszcza kobiet, obserwuje się często nietrzymanie moczu, nasilające się pod wpływem leków: moczopędnych, przeciwhistaminowych, przeciwdepresyjnych, przeciwparkinsonowskich, narkotycznych przeciwbólowych, blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne oraz agonistów tych receptorów. Jako jatrogenny zespół geriatryczny nierzadko występuje w starszym wieku hipotonia ortostatyczna. Ryzyko jej pojawienia się zwiększają leki, m.in. hipotensyjne, hipoglikemiczne, przeciwparkinsonowskie, przeciwarytmiczne, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminoooksydazy oraz neuroleptyki. Od 5 do 50% osób starszych cierpi z powodu depresji. Spośród licznych przyczyn pojawiania się jej objawów lub nawrotu choroby istotną rolę odgrywiają stosowane leki. Należą do nich, m.in.: amantadyna, bromokryptyna, buprenorfina, chlorpromazyna, cykloseryna, cymetydyna, diklofenak, dekstrometorfan, etionamid,

Od 5 do 50% osób starszych cierpi z powodu depresji. Spośród licznych przyczyn pojawiania się jej objawów lub nawrotu choroby istotną rolę odgrywiają stosowane leki. Należą do nich, m.in.: amantadyna, bromokryptyna, buprenorfina, chlorpromazyna, cykloseryna, cymetydyna, diklofenak, dekstrometorfan, etionamid, haloperidol, indometacyna, izoniazyd, klemastyna, klonidyna, kwas walproinowy, lewodopa, metoklopramid, metyldopa, morfina, nifedypina, prometazyna, rezerpina, steroidy nadnerczowe, werapamil, winblastyna i winkrystyna.

haloperidol, indometacyna, izoniazyd, klemastyna, klonidyna, kwas walproinowy, lewodopa, metoklopramid, metyldopa, morfina, nifedypina, prometazyne, rezerpina, steroidy nadnerczowe, werapamil, winblastyna i winkrystyna [11, 25, 26].

Obserwowanym w starszym wieku powikłaniom polekowym sprzyjają również zmiany właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków. Spowodowane są one zmianami morfologicznymi i czynnościowymi zachodzącymi w organizmie osób po 65 r.ż., które przedstawiono w **tabeli 4** [25, 26].

Zmiany właściwości farmakodynamicznych leków u pacjentów w starszym wieku mogą dotyczyć zarówno zmienionych właściwości, jak i zmniejszonej liczby receptorów w tkankach. Następstwem jest np. większe niebezpieczeństwo wystąpienia podciśnienia ortostaticznego podczas stosowania leków hipotensyjnych, zaburzeń elektrolitowych, zwłaszcza hipokaliemii w czasie terapii lekami moczopędnymi, czy ryzyka krwawień na skutek nasilenia działania leków hamujących krzepnięcie – pochodnych kumaryny. U starszych pacjentów obserwuje się także zmniejszenie masy tkanki mózgowej i liczby czynnych neuronów, zawartości neuroprzekaźników – dopaminy, 5-hydroksytryptaminy, adrenaliny, neurotensyny, substancji P, oraz osłabienie aktywności enzymów odpowiedzialnych za przemianę kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i acetylocholino. Wiąże się to z nasileniem działania leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, a osłabieniem działania leków pobudzających czynność tego układu [25].

Indywidualizacja stosowania leków u osób starszych napotyka na liczne trudności. Jest to związane z maskowaniem objawów ndl przez współistniejące procesy chorobowe lub zmiany związane z wiekiem. Należy również pamiętać, iż badania dotyczące optymalizacji terapii są najczęściej prowadzone z pominięciem osób tej, tak niejednorodnej, grupy wiekowej. Sformułowanie zatem wszelkich uogólnień nie stanowi łatwego zadania. W 1991 r. Beers i wsp. opublikowali listę, później modyfikowaną i zmienianą, kryteriów niepoprawności leczenia u osób starszych. Określa ona 1) leki, które nie powinny być stosowane u pacjentów starszych, 2) preparaty, których stosowanie powinno być ograniczone w zależności od dawki substancji leczniczej, 3) leki, których stosowanie uznano za niewłaściwe przy uwzględnieniu istnienia określonych chorób przewlekłych [25–27].

Kolejnym czynnikiem, który może zmieniać farmakokinetykę leków, zwłaszcza procesy dystrybucji i eliminacji, jest otyłość.

Osoby otyłe charakteryzują się zwykle większą beztłuszczową masą ciała oraz większą zawartością tkanki tłuszczowej w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, o tym samym wzroście, wieku i płci. Przy znacznej otyłości dużym zmianom może ulegać dystrybucja niektórych leków lipofilnych. Stwierdzono, iż objętość dystrybucji leków dobrze

Indywidualizacja stosowania leków u osób starszych napotyka na liczne trudności. Jest to związane z maskowaniem objawów ndl przez współistniejące procesy chorobowe lub zmiany związane z wiekiem. Należy również pamiętać, iż badania dotyczące optymalizacji terapii są najczęściej prowadzone z pominięciem osób tej, tak niejednorodnej, grupy wiekowej.

**Tabela 4.** Różnice między organizmami osób starszych w porównaniu z osobami w średnim wieku, wpływające na zmianę właściwości farmakokinetycznych leków oraz ich następstwa

Etap losów leku w organizmie	Odmienności obserwowane u starszych osób/następstwa
Wchłanianie	<p>Zmniejszone wytwarzanie kwasu solnego, wzrost pH soku żołądkowego, zwolniona perystaltyka i opóźnione opróżnianie przewodu pokarmowego, zmniejszony przepływ krwi przez przewód pokarmowy, zmniejszona powierzchnia wchłaniania, osłabiona absorpcja czynna – upośledzenie wchłaniania leków za pomocą transportu czynnego np. witamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, preparatów wapnia i żelaza</p> <p>Zmniejszona ilość dopa-dekarboksylazy w śluzówce przewodu pokarmowego – zwiększone wchłanianie lewodopy, mniejszy stopień jej rozkładu w żołądku</p> <p>Mniejsza masa wątroby i osłabiony przepływ krwi przez ten narząd – zwiększenie dostępności biologicznej leków ulegających metabolizmowi pierwszego przejścia, m.in. propranololu, lidokainy, werapamilu, barbituranów, fenylbutazonu, paracetamolu, teofiliny, pochodnych benzodiazepiny – diazepam, flurazepam, chlordiazepoksydu, zwiększenie ich stężenia w surowicy krwi</p> <p>Zmiany morfologiczne i biochemiczne w skórze, gorszy przepływ krwi przez tkanki – upośledzenie wchłaniania leków, zwłaszcza hydrofilnych</p>
Dystrybucja	<p>Mniejsze – objętość wody całkowitej w organizmie oraz beztłuszczowa masa ciała, w tym masa mięśniowa – zmniejszenie objętości dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, m.in. antybiotyków aminoglikozydowych, cymetydyny, digoksyny, paracetamolu, teofiliny, wzrost ich stężenia we krwi, niebezpieczeństwo wystąpienia działania toksycznego</p> <p>Większa zawartość tkanki tłuszczowej – zwiększenie objętości dystrybucji leków rozpuszczalnych w tłuszczach, m.in. amidaronu, barbituranów, pochodnych benzodiazepiny, chlordiazepoksydu, gromadzenie się ich w tkance tłuszczowej, zwiększenie ryzyka ich kumulacji w organizmie i wystąpienia powikłań polekowych</p> <p>Mniejsze stężenie albumin w surowicy – zwiększenie frakcji wolnej (aktywnej) leków, nasilenie ich działania, wystąpienie objawów toksycznych</p> <p>Większe stężenie kwaśnej <math>\alpha_2</math>-glikoproteiny, zwłaszcza w chorobach starszego wieku (procesach zapalnych, nowotworach, zawale mięśnia serca) – zmniejszenie stężenia leków o charakterze zasadowym, m.in. lidokainy, propranololu, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych</p>
Wydalenie	<p>Mniejsza masa nerek, osłabiona ich perfuzja, upośledzone – filtracja kłębuszkowa, wydalanie kanalikowe, wchłanianie zwrotne – zwiększenie stężenia leków wydalanych głównie przez nerki, m.in. antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, enalaprylu, kaptoprylu, furosemidu, cymetydyny, pochodnych sulfonilomocznika</p>

Szczególną ostrożność podczas farmakoterapii należy zachować u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo stosowania leków w tej fazie życia zależy od wielu czynników, do których należą, m.in.: dawka i czas ich stosowania, wiek matki i stan jej zdrowia, okres rozwoju płodu, genetyczna wrażliwość zarodka, zmiany czynności narządów w różnych okresach ciąży, przechodzenie leków przez łożysko, niedojrzałość narządów metabolizujących i wydalających leki u płodu.

W czasie pierwszego trymestru ciąży, zwłaszcza między czwartym a ósmym tygodniem, kiedy tworzą się narządy zarodka, każdy lek powinien być traktowany jako potencjalnie szkodliwy – embriotoksyczny lub teratogeny.

rozpuszczalnych w tłuszczach, np. diazepam, midazolam, oksazepam, werapamil jest istotnie większa, a biologiczny okres półtrwania dłuższy u osób z nadwagą. Przyczyną jest znaczne ich powinowactwo do tkanki tłuszczowej. Leki, które rozpuszczają się w tym samym stopniu w wodzie i tłuszczach, np. metyloksantyny, wykazują u osób otyłych tylko nieznacznie większą objętość dystrybucji. W przeliczeniu na kilogram masy ciała wartość tego parametru jest u nich mniejsza w porównaniu z osobami, które nie są otyłe. Wartości objętości dystrybucji i biologicznego okresu półtrwania leków hydrofilnych np. antagonistów receptora  $H_2$  są zbliżone u osób otyłych i nie otyłych, choć parametry te przeliczone na całkowitą masę ciała są znamienne mniejsze u osób otyłych. Sugeruje to ograniczone ich przechodzenie do tkanki tłuszczowej. Obserwowane u osób otyłych zaburzenia miejscowego przepływu krwi oraz hemodynamiki ogólnej powodują opóźnione osiągnięcie równowagi dystrybucyjnej. W otyłości wzrasta również stężenie kwaśnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny i zwiększa się wiązanie z nią leków zasadowych, np. propranololu [28].

Zaburzenia metabolizmu leków u osób otyłych są związane przede wszystkim ze zmianami przepływu wątrobowego. Dla większości leków, których biotransformacja opiera się na procesach utleniania, wartość klirensu wątrobowego nie ulega zmianom. Wykazano natomiast u osób z nadwagą zwiększenie wartości klirensu całkowitego leków sprzęganych z kwasem glukuronowym, np. paracetamolu, lorazepamu.

Na skutek zwiększonej w otyłości filtracji kłębuszkowej i masy nerek, znamienne szybsze jest wydalanie nerkowe manifestujące się wzrostem wartości klirensu nerkowego, np. antybiotyków aminoglikozydowych oraz cymetydyny.

Zmiany te powinny być uwzględniane podczas modyfikacji standardowego schematu dawkowania leków, gdyż w przeciwnym razie mogą prowadzić do wystąpienia licznych niepożądanych działań. Ustalenie dawek inicjujących leków o znacznej lipofilności, np. pochodnych benzodiazepiny, powinno opierać się na podstawie całkowitej masy ciała (TBW, *Total Body Weight*). W przypadku leków o małym powinowactwie do tkanki tłuszczowej, np. digoksyny, salicylanów, dawki należy ustalać na podstawie idealnej masy ciała (IBW, *Ideal Body Weight*). Dawki leków, które są rozmieszczane głównie w tkankach

beztłuszczowych powinno przeliczać się według idealnej masy ciała powiększonej o 40% nadwagi [29].

Szczególną ostrożność podczas farmakoterapii należy zachować u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo stosowania leków w tej fazie życia zależy od wielu czynników, do których należą, m.in.: dawka i czas ich stosowania, wiek matki i stan jej zdrowia, okres rozwoju płodu, genetyczna wrażliwość zarodka, zmiany czynności narządów w różnych okresach ciąży, przechodzenie leków przez łożysko, niedojrzałość narządów metabolizujących i wydalających leki u płodu. W czasie pierwszego trymestru ciąży, zwłaszcza między czwartym a ósmym tygodniem, kiedy tworzą się narządy zarodka, każdy lek powinien być traktowany jako potencjalnie szkodliwy – embriotoksyczny lub teratogeny. Niektóre substancje lecznicze stosowane przed zagnieżdżeniem się zarodka w macicy mogą zabić zarodek lub wywołać poronienie. Leczenie farmakologiczne prowadzone w okresie tworzenia się narządów u zarodka może spowodować istotne wady, zniekształcenia narządów. Stosowane później, w życiu płodowym, może być przyczyną np. opóźnienia wzrostu, niedorozwoju mózgu. W okresie okołoporodowym, np. neuroleptyki, mogą wpływać niekorzystnie na czynność skurczową macicy i wydłużać czas porodu, a przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększać krwawienie. Należy również pamiętać o zmienionej reakcji organizmu matki na przyjmowane leki w zależności od okresu ciąży. Zmiany farmakokinetyki leków u kobiet w ciąży dotyczą wszystkich etapów ich losów w organizmie. Zostały one przedstawione w tabeli 5 [27, 30, 31].

Za niektóre odmiennie, indywidualne reakcje pacjentów na leki odpowiadają uwarunkowania genetyczne. Najczęściej modyfikacje dotyczą procesu biotransformacji leków, co powoduje zaburzenia ich eliminacji. Następstwem jest zróżnicowanie stężeń substancji leczniczych po podaniu ich standardowych dawek i zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych u osób z wolnym metabolizmem lub niewystarczającego działania leczniczego, w przypadku szybko i ultraszybko zachodzących procesów biotransformacji. Na przykład badania przeprowadzone wśród Japończyków chorych na astmę oskrzelową leczonych teofiliną, substratem izoenzymu CYP1A2, wykazały wśród nosicieli mutacji CYP1A2\*1C zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych, głównie tachykardii w wyniku zwolnienia metabolizmu leku i zwiększenia jego stężenia w surowicy [1, 11, 19, 32–35].

Na występowanie powikłań polekowych mogą także wpływać współistniejące stany patologiczne. Zakłócenia dotyczą wszystkich procesów farmakokinetycznych składających się na losy leków w organizmie. Obserwowano upośledzenie wchłaniania



Tabela 5. Odmienności farmakokinetyki leków u kobiet w ciąży oraz ich następstwa

Etap losów leku w organizmie	Odmienności obserwowane u kobiet w ciąży/następstwa
Wchłanianie	Upośledzenie motoryki przewodu pokarmowego związane z relaksacyjnym działaniem progesteronu na mięśnie gładkie, opóźnienie czasu opróżnienia żołądka i jelit (30–50%) – przedłużenie przebywania w przewodzie pokarmowym leków ulegających efektowi pierwszego przejścia w jelicie, zmniejszenie ich dostępności biologicznej Mniejsza (ok. 40%) sekrecja kwaśnego soku żołądkowego z jednoczesnym zwiększeniem wydzielania śluzu, wzrost pH w żołądku – zwiększenie jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, zaburzenia ich wchłaniania Występowanie nudności i wymiotów, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży – upośledzenie wchłaniania leków
Dystrybucja	Zwiększenie objętości płynów organizmu: krwi (35–40%), osocza (40–50%) – wzrost objętości dystrybucji, zwłaszcza leków hydrofilnych, zmniejszenie ich stężenia Rozszerzenie łożyska naczyniowego, zmniejszenie względnej zawartości albumin w surowicy, wpływ hormonów łożyskowych, kortykosteroidów wypierających leki z połączeń z albuminami – zmniejszenie zdolności leków do wiązania z albuminami krwi, większe przenikanie do krążenia płodowego niezwiązanego, wolnego leku Większa zawartość tkanki tłuszczowej – zwiększenie objętości dystrybucji leków lipofilnych Nasilenie procesów lipolizy – wypieranie przez powstające wolne kwasy tłuszczowe leków z połączeń z białkami, zwiększenie ich frakcji wolnej, przechodzącej do krążenia płodowego
Metabolizm	Indukcja aktywności izoenzymów CYP3A4, CYP2D6 przez progesteron i estrogeny – zmniejszenie stężenia leków metabolizowanych przez te izoenzymy Zahamowanie pod wpływem estrogenów i progesteronu aktywności izoenzymu CYP1A4, zaburzenia procesów detoksykacyjnych II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym, zastój żółci – niebezpieczeństwo kumulacji i zwiększenia toksyczności leków metabolizowanych przy udziale wymienionego izoenzymu i procesów biochemicznych oraz wydalanych z żółcią, np. ryfampicyny
Wydalenie	Większy przepływ osocza przez nerki (60–80%) podczas I i II trymestru ciąży (z obstabiem w III trymestrze), nasilone przesączanie kłębuszkowe (40–65%) – zwiększenie wydalania leków eliminowanych w postaci niezmiennionej, głównie przez nerki

paracetamolu u pacjentów ze zwolnionym opróżnianiem żołądka i ze zwężeniem odźwiernika. Niewydolność nerek powoduje zmniejszenie stopnia wiązania przez białka leków o charakterze kwaśnym, takich jak: barbiturany, fenytoina, klofibrat, kwas walproinowy, sulfonamidy, salicylany. Następstwem jest nasilenie nie tylko swoistego działania leku, ale także jego działań niepożądanych i toksyczności. Metabolizm substancji leczniczych może być zakłócony w marskości wątroby, przewlekłym aktywnym jej zapaleniu, uszkodzeniu toksycznym oraz spowodowanym głodem, a także w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby i żółtaczce mechanicznej. W przebiegu cholestazy wątrobowej i żółtaczki mechanicznej ulegają kumulacji w organizmie leki w znacznym stopniu wydalane z żółcią, m.in.: ampicylina, ryfampicyna, winkrystyna i winblastyna [36].

Przyczyną niepożądanych działań leków jest często nieracjonalne ich stosowanie, obejmujące lekceważenie ograniczeń i przeciwwskazań do ich podawania, wykorzystywanie we wskazaniach niepotwierdzonych w badaniach klinicznych oraz stosowanie terapii skojarzonej, która nie zwiększa skuteczności leczenia, a zwiększa ryzyko występowania powikłań. Kolejno przedstawione przykłady zobrazują wymienione wyżej zagrożenia. Lekarze nierzadko zalecają stosowanie np. prometazyny (Dipherganu) u małych dzieci, z powodu kaszlu lub zakażeń dróg oddechowych, pomimo iż zarówno w charakterystyce tego produktu leczniczego, jak i innych źródłach jest umieszczona informacja o bezwzględnym zakazie podawania tego leku dzieciom do 2 r.ż. Grozi to bowiem wystąpieniem niewydolności oddechowej i może stanowić przyczynę nagłej śmierci niemowląt. Do innych powikłań tej

terapii należą: senność, zawroty głowy, osłabienie mięśniowe. Polopiryna stosowana do płukania gardła zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych. Klasycznym przykładem nieprawidłowej farmakoterapii jest nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków, np. u pacjentów z zakażeniami wirusowymi (przeziębieniem, grypą, ostrym zapaleniem oskrzeli, jelit). Niebezpieczne może być także podawanie zbyt małych dawek antybiotyków i zbyt krótki czas ich stosowania. Zjawiska te sprzyjają narastającej szybko oporności na leki, która zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii i występowania działań niepożądanych. Często w sposób nieracjonalny kojarzy się leki w terapii przeciwbólowej, zwłaszcza dotyczy to NLPZ. Każdego roku u 2–5% pacjentów obserwuje się ich niepożądane działania. W pierwszej piątce przyczyn przyjęć do szpitali znajdują się ciężkie powikłania związane ze stosowaniem tych leków. Odpowiadają one za ponad 20 000 zgonów rocznie. Należy również podkreślić, iż NLPZ wykazują tzw. „efekt pułapowy”, co oznacza, że po przekroczeniu określonej dawki ich skuteczność przeciwbólowa i przeciwzapalna nie zwiększa się, natomiast znacznie rośnie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, szczególnie dotyczących przewodu pokarmowego. Zbyt rzadko pacjenci są informowani, iż łączne stosowanie kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie przynosi żadnych korzyści leczniczych, natomiast wiąże się ze znacznym wzrostem niebezpieczeństwa

Przyczyną niepożądanych działań leków jest często nieracjonalne ich stosowanie, obejmujące lekceważenie ograniczeń i przeciwwskazań do ich podawania, wykorzystywanie we wskazaniach niepotwierdzonych w badaniach klinicznych oraz stosowanie terapii skojarzonej, która nie zwiększa skuteczności leczenia, a zwiększa ryzyko występowania powikłań.

uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, nefro- i hepatotoksyczności. Stwierdzono, że im bardziej lek hamuje aktywność cyklooksygenazy 1 (COX-1), tym większe istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych powikłań. Działanie gastrotoksyczne NLPZ potęgują doustnie stosowane bifosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, doustne leki przeciwzakrzepowe i spironolakton. Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają natomiast skuteczność terapeutyczną inhibitorów konwertazy angiotenzyny, sartanów, leków beta-adrenolitycznych, diuretyków (zwłaszcza pętlowych). Ze względu na duży stopień powinowactwa do białek krwi, wypierają one z połączeń z albuminami m.in. doustne leki przeciwzakrzepowe, pochodne sulfonilomocznika, metotreksat i w ten sposób zwiększają ich działanie oraz nasilają toksyczność [24, 37, 38].

Istotny wpływ na występowanie powikłań polekowych mogą mieć także: przedawkowanie (przekroczenie dawki wymienionej w charakterystyce produktu leczniczego), błąd lekarski (dotyczący rozpoznania, wyboru leczenia, dawki, częstości dawkowania), błąd medyczny (najczęściej związany z podaniem leku popełniany przez odpowiedzialny personel medyczny – zazwyczaj inny niż lekarz zlecający lek), błędy wytwarzania lub przechowywania leku oraz błąd pacjenta wynikający z nieprzestrzegania przez niego zaleceń lekarza (*non-compliance*). Przykładem błędu związanego z niewłaściwym podaniem leku jest np. nie ogrzanie bupiwakainy (przechowywanej w lodówce) do temperatury pokojowej przed podaniem. Nie wykazuje ona wówczas oczekiwanego działania terapeutycznego, co często stanowi powód zgłaszania braku jej skuteczności [20].

Zamiana leku oryginalnego na lek generyczny, odtwórczy może być również przyczyną obserwowanych powikłań. Nie wszystkie preparaty zawierające tę samą substancję leczniczą są równoważne. Lek generyczny może charakteryzować się mniejszą dostępnością biologiczną, co wpływa na czas osiągnięcia i wartość jego stężenia maksymalnego we krwi. Zmienne właściwości farmakokinetyczne leku mogą prowadzić do niepowodzenia leczenia lub wystąpienia działania toksycznego. Jest to szczególnie niebezpieczne w odniesieniu do leków o wąskim wskaźniku terapeutycznym, gdy istnieje duże ryzyko pojawienia się ciężkich działań niepożądanych [39].

Występowaniu powikłań sprzyja również stosowanie leków po upływie terminu ich ważności, gdy nastąpił rozpad substancji czynnej lub powstały związki toksyczne. Ponadto ich przyczyną może być także wykorzystywanie w terapii leków zafalszowanych, które nie zawierają deklarowanej substancji czynnej, a obecne są w ich składzie inne niebezpieczne związki. Najczęściej podrabianym lekiem jest Viagra. Skonfiskowana na Węgrzech jedna z takich jej serii nie zawierała substancji czynnej sildenafilu, a ukryto w niej zawartość amfetaminy. Do często podrabianych należą również leki stosowane w chorobach układu krążenia oraz cytostatyki. Na tego rodzaju zagrożenia narażeni są zwłaszcza pacjenci zamawiający leki przez Internet lub kupujący je na bazarach. Dodatkowo zakup leków tą drogą może skutkować wystąpieniem powikłań związanych z niewłaściwymi warunkami ich transportu. Amerykańska analiza dotycząca funkcjonowania aptek internetowych w wielu krajach świata wykazała, iż sposób wysyłki leków był często niewłaściwy, czego następstwem było uszkodzenie tabletek [40].

Nieuwzględnianie przez pacjenta zaleceń lekarza odnośnie do stosowania leku lub, w przypadku samoleczenia, ignorowanie informacji zawartych w ulotce przyłkowej może powodować wystąpienie różnego rodzaju powikłań. Na przykład osoby starsze często popełniają błędy w dawkowaniu leków, które polegają na pominięciu dawki lub przyjęciu większej liczby niż zalecana, co przyczynia się do dużych wahań ich stężenia. Ocenia się, iż około 10–25% przypadków leczenia szpitalnego jest spowodowanych niestosowaniem się pacjentów do zalecanej farmakoterapii, a około 30–50% pacjentów przewlekle chorych nie zażywa właściwie przepisanych leków. Następstwem nieodpowiednio prowadzonego samoleczenia są często niepożądane interakcje pomiędzy lekami. Niebezpieczne interakcje mogą również występować podczas łączenia leków z alkoholem. Jednorazowe jego spożycie w większej dawce hamuje aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby odpowiedzialnych za metabolizm wielu leków, powodując np. zwiększenie stężenia doustnych leków przeciwcukrzycowych i wystąpienie niebezpiecznych stanów hipoglikemicznych. Alkohol spożywany przewlekle jest induktorem enzymatycznym i odpowiada za zmniejszenie stężenia leków, np. pochodnych kumaryny, osłabienie ich skuteczności. Wielu pacjentów nie uświadamia sobie, iż także palenie tytoniu może osłabiać działanie wielu leków, np. diazepam, heparyny, teofiliny. Policykliczne węglowodory aromatyczne zawarte w dymie papierosowym powodują indukcję aktywności izoenzymów CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 cytochromu P450, nasilając metabolizm leków będących ich substratami. U palaczy obserwowano zwiększenie wartości klirensu, np. teofiliny od 58 do 100%, a zmniejszenie wartości jej biologicznego okresu półtrwania do 63%.

Często w sposób nieracjonalny kojarzy się leki w terapii przeciwbólowej, zwłaszcza dotyczy to NLPZ. Każdego roku u 2–5% pacjentów obserwuje się ich niepożądane działania. W pierwszej piątce przyczyn przyjęć do szpitali znajdują się ciężkie powikłania związane ze stosowaniem tych leków. Odpowiadają one za ponad 20 000 zgonów rocznie. Należy również podkreślić, iż NLPZ wykazują tzw. „efekt pułapowy”, co oznacza, że po przekroczeniu określonej dawki ich skuteczność przeciwbólowa i przeciwzapalna nie zwiększa się, natomiast znacznie rośnie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, szczególnie dotyczących przewodu pokarmowego.

Nagle zaprzestanie palenia tytoniu u osób uzależnionych od nikotyny może przyczynić się do zwiększenia stężenia leku, wystąpienia niepożądanych działań, zwłaszcza gdy w obecności induktora enzymatycznego jego dawka była zwiększona. Stosowanie cymetydyny, znanego inhibitora enzymatycznego u osób palących może zmniejszyć o około 30% klirens nikotyny, co będzie wiązało się z wystąpieniem jej objawów toksycznych, takich jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zawroty głowy [11, 18].

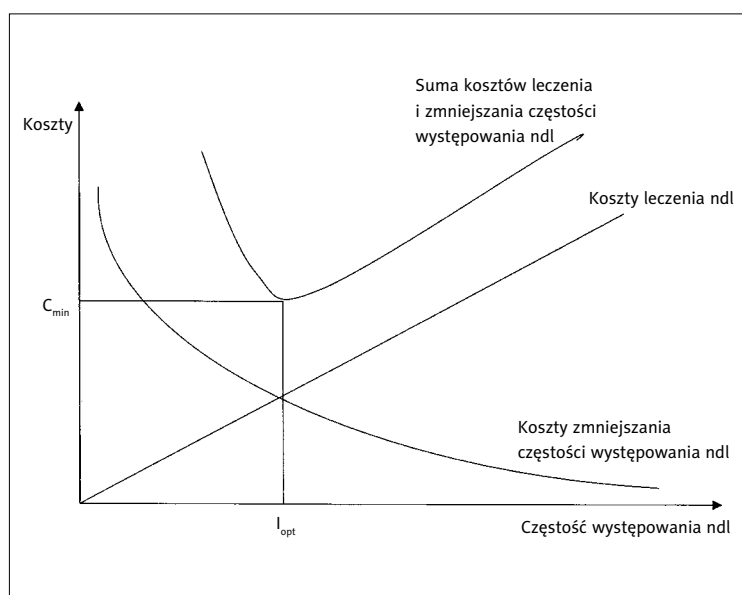
Występowaniu niepożądanych działań produktów leczniczych sprzyjają również ich reklamy, które nie uwzględniają w swojej treści działań niepożądanych, niebezpieczeństw wynikających z przeciwwskazań, przedawkowania oraz interakcji z innymi lekami. Przekaz, że „inteligentny lek trafia celnie w miejsce, gdzie powstaje ból” powoduje złudzenie, że lek jest tak bezpieczny, że nic nie może się stać po jego zażyciu. Należy jednak pamiętać, że informacje zawarte w reklamach są często wybiórcze i nie ukazują wszystkich zagrożeń związanych z farmakoterapią. Pacjent, który dowiaduje się, iż stosowanie danego preparatu przyniesie szybkie ustąpienie objawów, np. bólu, nierzadko nie wykazuje cierpliwości, nie czeka aż lek rzeczywiście zacznie działać. Przyjmuje drugi i trzeci preparat, nie zdając sobie sprawy, iż zawierają one tę samą substancję czynną występującą pod różnymi nazwami handlowymi. Stosuje np. Codipar, Panadol, Apap, podczas gdy wszystkie one zawierają paracetamol. Prowadzi to do jego przedawkowania, przekroczenia bezpiecznej, maksymalnej dawki dobowej, która dla tego leku nie powinna być większa od 4 g, a w następstwie wystąpienia objawów niepożądanych, toksycznych [41].

Niepożądane działania leków pogarszają jakość życia pacjentów, zwiększają zarówno liczbę hospitalizacji, jak i zgonów. Większość z nich wymaga leczenia, co z kolei generuje koszt finansowy. Jak bardzo istotny jest to problem świadczą dane liczbowe, powikłania polekowe dotyczą 10,8–38% pacjentów. Liczba raportowanych ndl do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków znacznie wzrosła na przestrzeni ostatnich lat, z 34966 – w 1998 roku do 89842 – w 2005 roku. Częściej stanowią one przyczynę hospitalizacji (2,6–6,7%), rzadziej są obserwowane u pacjentów już przebywających w szpitalu. W Wielkiej Brytanii ndl są przyczyną 0,5% wszystkich przyjęć do szpitali, we Francji 3,2%, a w Niemczech 6,2%. Na podstawie obserwacji prowadzonych w Słowenii w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Lublanie stwierdzono, iż stanowią one przyczynę 5,8% hospitalizacji [42, 43]. W szpitalu akademickim w Łodzi odsetek ten był jeszcze większy, wynosił 8,3% [44]. W zależności od przeprowadzanych analiz, odsetek hospitalizacji z powodu powikłań polekowych i zjawiska *non-compliance* wynosi w grupie dzieci 3,4 [45], osób dorosłych od 3,2 do 4,2, a wśród pacjentów przyjmowanych

w trybie ostro dyżurowym aż 5,7 [46,47]. Częściej do szpitala z powodu ndl są przyjmowane kobiety niż mężczyźni, a odsetek ten zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów [48]. Od 0,05 do 6,2% to groźne dla życia reakcje związane ze stosowaną farmakoterapią. Ich liczba niestety rośnie. W 1998 roku zgłoszono do FDA 34966 ciężkich powikłań polekowych, a w 2005 roku już 89842 [49]. Wester i wsp. wykazali, na podstawie badań przeprowadzonych u 1574 osób w Szwecji, iż powikłania krwotoczne stanowią prawie 2/3 wszystkich raportowanych ciężkich niepożądanych działań, a ich przyczyną jest przede wszystkim terapia lekami przeciwzakrzepowymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [50]. Ciężkie ndl wymagające przedłużenia hospitalizacji lub powodujące przejściowe upośledzenie czynności życiowych występują u 6,7%, a przyczyną zgonu są u 0,32% pacjentów. Odsetek ten jest zdecydowanie większy w grupie otrzymującej chemioterapię, gdyż aż u 5% pacjentów w trakcie hospitalizacji wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane [49, 51–53]. Jak wykazano, liczba dni dodatkowego pobytu w szpitalu z powodu powikłań polekowych wynosiła od 1,9 do 3,5 w ośrodkach zagranicznych, natomiast w Polsce aż 12,5 dnia i wahała się od 5,8 dnia, w przypadku pojawienia się reakcji uczuleniowych, poprzez 9,6 – dla zaburzeń rytmu serca, 11,4 – schorzeń metabolicznych i hipoglikemii, 13,0 – przyczyn hematologicznych, 14,3 – zaburzeń czynności przewodu pokarmowego i aż 21,8 dni w stanach zagrażających życiu pacjenta. Dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej i Szwecji wskazują, że powikłania polekowe zajmują miejsce w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów, powodując w USA 100 000 zgonów rocznie. Liczba raportowanych do FDA ndl, które zakończyły się zgonem wynosiła w 1998 r. 5519, a w 2005 r. – 15107 [49]. Oczywiście generuje to dodatkowe koszty, np. w USA każdego roku wydaje się około 3 mld dolarów w związku z powikłaniami polekowymi. 20% środków finansowych przeznaczonych na ochronę zdrowia w krajach Unii Europejskiej jest związanych z diagnostyką i terapią ndl. Wynoszą one we Francji 33037 franków francuskich, a w USA około 2500 dolarów na jedną osobę. Z licznych badań wynika, że 30–60% ndl można zapobiec [44, 52, 54–57].

Do chwili obecnej nie udało się w pełni oszacować kosztów dotyczących powikłań polekowych, a uzyskiwane wyniki różnią się w poszczególnych państwach. Spośród nakładów ponoszonych na ich leczenie stosunkowo łatwo są policzalne medyczne

Lek generyczny może charakteryzować się mniejszą dostępnością biologiczną, co wpływa na czas osiągnięcia i wartość jego stężenia maksymalnego we krwi. Zmienione właściwości farmakokinetyczne leku mogą prowadzić do niepowodzenia leczenia lub wystąpienia działania toksycznego. Jest to szczególnie niebezpieczne w odniesieniu do leków o wąskim wskaźniku terapeutycznym, gdy istnieje duże ryzyko pojawienia się ciężkich działań niepożądanych.



**Rycina 1.** Koszty leczenia ndl i koszty zmniejszania częstości ich występowania.  $C_{min}$  – minimalne całkowite koszty,  $I_{opt}$  – optymalna częstość występowania ndl [53]

i niemedyczne bezpośrednie koszty hospitalizacji. Określają one wydatki związane z samym procesem leczenia i pobytem pacjenta w szpitalu. Do najważniejszych bezpośrednich kosztów medycznych należą nakłady na: wynagrodzenia personelu medycznego, nabycie i podanie leków, zużyty sprzęt medyczny, hospitalizację oraz diagnostykę ndl. Do głównych kosztów niemedyycznych można natomiast zaliczyć te, które nie są związane bezpośrednio z samym procesem terapii, ale wynikają z pobytu pacjenta na oddziale szpitalnym, np. koszty transportu oraz określonej diety. W 1998 roku w Niemczech oceniono koszty

bezpośrednie hospitalizacji z powodu ndl na 1,0 mld marek niemieckich. Natomiast w Polsce, jak np. stwierdzono w szpitalu akademickim w Łodzi, w latach 1998–1999 wyniosły one 109 278 PLN, co stanowiło 9,5% budżetu oddziału klinicznego i 1,76% budżetu szpitala. Można przypuszczać, że w naszym kraju koszty te są niedoszacowane, gdyż w 2000 roku w USA pochłonęły one ponad 3,0 mld dolarów, co stanowiło 0,3% PKB przeznaczonego na ochronę zdrowia. Dla porównania w tym samym roku koszty leczenia niewydolności serca stanowiły 1%, a cukrzycy 10% PKB przeznaczonego na ochronę zdrowia [44, 58, 59].

Zdecydowanie trudniejsze do oszacowania, zwłaszcza w przypadku ndl, są koszty niewymierne i koszty pośrednie. Stanowią one często bardzo istotny procent kosztu całkowitego. Jednak z powodu trudności

w pozyskiwaniu danych ekonomicznych, często nie ujmuje się ich w analizach farmakoekonomicznych. Pod pojęciem kosztów niewymiernych rozumie się wydatki związane z pogorszeniem jakości życia i związane z subiektywnymi odczuciami chorego, np. z bólem i cierpieniem. Do kosztów pośrednich należą, np.: koszty utraconej produktywności związanej z nieobecnością w pracy, zmniejszenia jej wydajności czy też ponoszone z powodu przedwczesnej umieralności. W Polsce hospitalizacja w szpitalu akademickim w Łodzi z powodu ndl 43 osób w wieku produkcyjnym przez średnio 8,8 dnia dla kobiet i 9,3 dnia dla mężczyzn kosztowała budżet państwa, uwzględniając jedynie koszty pośrednie, w 1998 r. – 16 558 zł, a w 1999 r. – 35 374 zł [44, 59].

Analiza ekonomicznych konsekwencji występowania powikłań polekowych napotyka na liczne trudności, które często prowadzą do ich niewłaściwego oszacowania. Pierwszym istotnym problemem jest źródło pozyskiwania danych o częstości i nasileniu ich występowania. Informacje te w większości pochodzą z badań klinicznych. Pomimo wiarygodności uzyskiwanych danych, liczba osób uczestniczących w badaniach jest stosunkowo mała, a z powodu restrykcyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia, badana grupa bardzo homogenna. W konsekwencji nie uzyskuje się danych odnośnie do ndl pojawiających się bardzo rzadko, w odległym czasie oraz u chorych różniących się wiekiem, czy chorobami współistniejącymi od zwykłych pacjentów. Dlatego też analizując ekonomiczne konsekwencje występowania powikłań polekowych na podstawie wyników badań klinicznych obliczone koszty są niedoszacowane. Najlepiej rzeczywistą sytuację stosowania leków i związanych z nimi zagrożeń odzwierciedlają opisy przypadków i badania epidemiologiczne. Jednak nie zawsze udaje się w nich ustalić związek między pojawiającymi się objawami a stosowanymi substancjami leczniczymi. Może to prowadzić z kolei do przeszacowania uzyskanych kosztów [44, 58].

Kolejnym istotnym problemem jest monitorowanie i uwzględnianie w analizach farmakoekonomicznych jedynie kosztów ciężkich ndl wymagających hospitalizacji. Często pacjenci z powodu łagodnych powikłań nie zgłaszają się do lekarza, jednak nie oznacza to, że ich wystąpienie nie pociąga za sobą kosztów. Wręcz przeciwnie – łagodny ich charakter może generować znaczne koszty pośrednie w postaci zmniejszenia wydajności w pracy, czy trudne do oceny koszty niewymierne – pogorszenie jakości życia. Wynoszą one rocznie, łącznie z wydatkami ponoszonymi z powodu niewłaściwego wyboru leku, jego przedawkowania, a także zjawiska *non-compliance* w samych Stanach Zjednoczonych od 30 mld do 130 mld dolarów. Dzięki objęciu opieką farmaceutyczną wszystkich pacjentów mogłyby one zostać istotnie zmniejszone [60, 61, 62].

Niezarejestrowanie leku obarczonego, akceptowalnym z punktu widzenia społecznego, niepożądanym działaniem jest zdecydowanie większą stratą dla społeczeństwa, niż ograniczanie rejestracji do leków w pełni bezpiecznych.

Dlatego tak istotne jest znalezienie punktu równowagi, w którym suma kosztów terapii i zmniejszania częstości występowania powikłań polekowych osiągnie wartość minimalną, uwzględniając przy tym korzyści związane ze stosowaniem leków.



Należy również pamiętać, że wystąpienie ndl może wpływać na sytuację ekonomiczną zakładów opieki zdrowotnej (ZOZ). W sytuacji, gdy przychód ZOZ jest uzależniony od liczby wizyt, zmniejszenie częstości występowania powikłań polekowych może oddziaływać niekorzystnie na uzyskany przychód. Dodatkowo konieczność ich zgłaszania uniemożliwia lekarzom świadczenie w tym czasie płatnych usług medycznych. W przypadku firm farmaceutycznych wystąpienie ciężkich ndl, z powodu ograniczenia sprzedaży, konieczności wycofania produktu leczniczego z rynku, zapłacenia odszkodowań, często pociąga za sobą znaczne straty ekonomiczne. Dlatego też z punktu widzenia firm farmaceutycznych jest istotne jak najwcześniejsze wykrywanie powikłań terapii oraz informowanie o nich lekarzy i pacjentów [58].

Rozpatrując aspekty ekonomiczne ndl należy również zwrócić uwagę na koszty ponoszone na ich monitorowanie. Na **rycynie 1** przedstawiono zależność między kosztami związanymi z leczeniem powikłań polekowych a zmniejszaniem częstości ich występowania. Oba ich rodzaje są ze sobą powiązane i dlatego też wzrost kosztów ponoszonych na monitorowanie ndl zmniejsza wydatki na ich leczenie. Zależność ta jednak nie jest wprost proporcjonalna i dlatego też zmniejszenie częstości występowania powikłań z 4 do 2% kosztuje więcej niż z 6 do 4%. Z punktu widzenia ekonomicznego obniżenie kosztów ponoszonych z powodu ndl do 0 jest możliwe jedynie w sytuacji zaprzestania stosowania leków. Jednak również wtedy utracimy wszystkie korzyści związane z prowadzeniem farmakoterapii – poprawę jakości życia i jego przedłużenie. Wyeliminowanie niepożądanych działań poprzez wprowadzenie restrykcyjnych uregulowań prawnych i nacisków na przemysł farmaceutyczny, aby były rejestrowane jedynie leki ich pozbawione, może zahamować jego rozwój i innowacyjność, co zdecydowanie zwiększy zachorowalność i śmiertelność. Niezarejestrowanie leku obciążonego, akceptowalnym z punktu widzenia społecznego, niepożądanym działaniem jest zdecydowanie większą stratą dla społeczeństwa, niż ograniczanie rejestracji do leków w pełni bezpiecznych. Dlatego tak istotne jest znalezienie punktu równowagi, w którym suma kosztów terapii i zmniejszania częstości występowania powikłań polekowych osiągnie wartość minimalną, uwzględniając przy tym korzyści związane ze stosowaniem leków [58].

Otrzymano: 2009.11.06 · Zaakceptowano: 2009.11.20

## Piśmiennictwo

- Masębas W.: Działania niepożądane leków: definicje, przyczyny, podział. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 67–86.
- Wiela-Hojeńska A., Orzechowska-Juzwenko K.: Niepożądane działania leków. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 209–246.
- Korzeniowska K., Balcer N., Jabłeczka A.: Monitorowanie działań niepożądanych leków metodą redukcji zagrożeń zdrowotnych. Prob. Hig. Epidemiol. 2009, 90: 222–225.
- Maciejczyk A.: Reforma prawa europejskiego w obszarze nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance) – jak przygotować się na nadchodzące zmiany. Materiały konferencji „Jakość i bezpieczeństwo leków 2009”, Warszawa, 22–23.09.2009.
- Hall J.: Kryteria oceny pojedynczego zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego. Lek w Polsce, 2009, 19: 73–79.
- Maciejczyk A.: Zgłaszanie niepożądanych działań leków (ndl). Wskaźniki. Lek w Polsce, 2008, 18: 61–73.
- Orzechowska-Juzwenko K.: Leki hipolipemiczne. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 63–64.
- Mrozikiewicz P.M., Ożarowski M.: Krótkie wprowadzenie do zagadnień interakcji pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi. Herba Polonica, 2006, 52: 134–139.
- Woroń J., Dymura K.: Leki a prowadzenie pojazdów. Terapia i Leki, 2007, 4: 29–34.
- Sawicka-Powierza J., Rogowska-Szadkowska D., Ołtarzewska A., Chlabicz S.: Czynniki wpływające na działanie doustnych antykoagulantów. Interakcje z lekami i pożywieniem. Pol. Merk. Lek. 2008, XXIV, 458–462.
- Wiela-Hojeńska A., Kaczmarek K.: Monitorowanie niepożądanych działań leków – historia i teraźniejszość. W: B. Płonka-Syroka. Studia Humanistyczne Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Antropologia medycyny i farmacji w kontekście kulturowym, społecznym i historycznym. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, 2008, 125–138.
- Kostka-Trąbka E., Woroń J.: Interakcje leków w praktyce klinicznej. PZWL, Warszawa, 2006.
- Blecharz-Klin K., Piechal A., Pyrzanowska J., Widy-Tyszkiewicz E.: Interakcje leków roślinnych stosowanych w chorobach układu oddechowego. Herba Polonica, 2005, 51: 89–107.
- Orzechowska-Juzwenko K.: Interakcje leków z żywnością. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 108–113.
- Oleđzka R.: Wpływ pożywienia na leki w organizmie. W: Z. Zachwieja. Leki i pożywienie – interakcje. MedPharm Polska, Wrocław, 2008, 18–33.
- Zaremba M., Staniszevska A., Tarchalska-Kryńska B.: Przyczyny powstawania oraz sposoby zapobiegania toksycznym działaniom polekowym. Lek w Polsce, 2009, 19: 83–90.
- Riedl M.A., Casillas A.M.: Adverse drug reactions: types and treatment options. Am. Fam. Physician, 2003, 68: 1781–1790.
- Wiela-Hojeńska A., Jaźwińska-Tarnawska E., Orzechowska-Juzwenko K.: Alergie polekowe oraz ich farmakoterapia. W: A. Jabłeczka, T.F. Krzemiński. Podstawy farmakologii klinicznej alergii, interakcje leków oraz wybrane problemy w stomatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2005, 151–170.
- Jabłeczka A.: Podstawowe zagadnienia farmakologii klinicznej. W: A. Jabłeczka, T.F. Krzemiński. Podstawy farmakologii klinicznej alergii, interakcje leków oraz wybrane problemy w stomatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2005, 1–26.
- Masębas W.: Szkodliwe działania leków zależne od błędów ludzkich i wad jakościowych. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 87–91.
- Witek J.: Wpływ czynników fizjologicznych na farmakokinetykę leków. Farm. Pol. 2004, 60: 153–168.
- Orzechowska-Juzwenko K., Boznański A.: Farmakoterapia u noworodków, niemowląt i dzieci. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 129–133.
- Hyla-Klekot L., Kucharska G., Stonka K., Gacka E.: Gdy pacjentem jest dziecko...Praktyczne wskazówki stosowania leków w pediatrii. Lek w Polsce, 2009, 19: 71–78.
- Woroń J., Kostka-Trąbka E.: Nieracjonalne kojarzenie leków. Terapia i Leki, 2007, 2: 23–26.
- Orzechowska-Juzwenko K.: Farmakoterapia u osób w starszym wieku. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 134–144.
- Wieczorkowska-Tobiś K., Grzeskowiak E., Józwiak A.: Farmakoterapia geriatryczna. Akademia Medycyny, Warszawa, 2008.
- Stępień M., Stępień A.: Zasady farmakoterapii w okresie ciąży i laktacji. Odrębności farmakoterapii wieku rozwojowego i w wieku

- podeszłym. W: A. Jabłeczka, T.F. Krzemiński. Podstawy farmakologii klinicznej alergii, interakcje leków oraz wybrane problemy w stomatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2005, 47–74.
28. Gromotowicz A., Skrzypkowski P.: Otyłość a farmakokinetika leków. Zagadnienia ogólne. Cz. 1. Lek w Polsce, 2007, 17: 59–66.
  29. Gromotowicz A., Skrzypkowski P.: Otyłość a farmakokinetika leków. Wpływ otyłości na parametry farmakokinetyczne wybranych leków. Cz. 2. Lek w Polsce, 2007, 17: 27–36.
  30. Orzechowska-Juzwenko K.: Farmakoterapia w okresie ciąży. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 162–178.
  31. Szatek E., Grześkowiak E.: Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. Farmacja Współczesna, 2008, 2: 109–115.
  32. Niewiński P., Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P.: Farmakogenetyka. W: K. Orzechowska-Juzwenko. W. K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 145–161.
  33. Mrozikiewicz P.M., Klusek T.: Farmakogenetyka i nutrigenomika – nowe narzędzia w profilaktyce i leczeniu chorób. <http://www.pancea.pl/articels> (5.08.2009).
  34. Gawrońska-Szklarz B.: Czynniki genetyczne a skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii w chorobach sercowo-naczyniowych. Acta Angiol. 2003, 9: 1–15.
  35. Wojtczak A., Skrętkowicz J.: Kliniczne znaczenie polimorfizmu wybranych genów cytochromu P-450; rodziny CYP1, podrodziny CYP2A, CYP2B oraz CYP2C. Pol. Merk. Lek. 2009, XXVI, 248–252.
  36. Orzechowska-Juzwenko K., Bolanowski M.: Zmiany działania leków uwarunkowane zaburzeniami kinetyki w stanach patologicznych. W: K. Orzechowska-Juzwenko. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 114–128.
  37. Maciejczyk A., Hall J.: Działania niepożądane po łącznym stosowaniu kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Lek w Polsce, 2008, 18: 89–95.
  38. Woron J., Wordliczek J., Filipczak-Bryniarska I., Dobrogowski J.: Powikłania farmakoterapii bólu. Anest. Ratow. 2008, 2: 177–184.
  39. Filipek B.: Czy warto zamieniać? Manager Apteki, 2007, 1: 2–3.
  40. Bohater P.: Nowe koncepcje i technologie w systemie zaopatrzenia pacjentów w leki. W: B. Płonka-Syroka. Studia Humanistyczne Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Antropologia medycyny i farmacji w kontekście kulturowym, społecznym i historycznym. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, 2008, 139–158.
  41. Kubis A.A., Orzechowska-Juzwenko K., Wiela-Hojeńska A., Gubrynowicz O.: Opinia Komitetu Terapii i Nauki o Leku PAN dotycząca reklamy leków OTC kierowanej do publicznej wiadomości. Gazeta Farmaceutyczna, 2005, 8: 12–13
  42. Brvar M., Fokter N., Bunc M., Mozina M.: The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department speciality. BMC Clin. Pharmacol. 2009, 9: 1–8.
  43. Davies E.C., Green C.F., Taylor S., Williamson P.R., Mottram D.R.: Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. [www.plosone.org](http://www.plosone.org), 2009, 4: 1–7.
  44. Matusewicz W.: Retrospektywna ocena kliniczno-ekonomiczna pacjentów hospitalizowanych z powodu działań niepożądanych leków w oddziale klinicznym (o profilu internistycznym) Zakładu Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej w Łodzi w latach 1998–1999. Farmakoekonomika. 2001, 5: 14–18.
  45. Easton K.L., Parsons B.J., Starr M., Brien J.E.: The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. Med. J. Aust. 1998, 169: 356–359.
  46. Einaron T.R.: Drug-related hospital admissions. Ann. Pharmacother. 1993, 27, 832–840.
  47. Dartnell J.G., Anderson R.P., Chohan V., Galbraith K.J., Lyon M.E., Nestor P.J., Moulds R.F.: Hospitalization for adverse events related to drug therapy: incidence, availability and costs. Med. J. Aust. 1996, 164: 659–662.
  48. Pouyane P., Haramburu F., Imbs J.L., Begaud B.: Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centers. Br. Med. J. 2000, 320: 1036.
  49. Moore T.J., Cohen M.R., Furberg C.D.: serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. Arch. Intern. Med. 2007, 167: 1752–1759.
  50. Wester K., Jonsson A.K., Spigset O., Druid H., Hugg S.: Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Br. J. Clin. Pharmacol., 2007, 65: 573–579.
  51. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. J. Am. Med. Assoc. 1998, 279: 1200–1205.
  52. Lapeyere-Mestre M., Gary J., Machelard-Roumagnac M., Bonhomme C., Nugat R., Montastruc J.: Incidence and cost of adverse drug reaction in French cancer institute. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997, 53: 19–22.
  53. Moore N., Lecointre D., Noblet C., Mabile M.: Frequency and cost of serious adverse drug reactions in department of general medicine. Br. J. Clin. Pharmacol. 1998, 45: 301–308.
  54. Bates D., Spell N., Cullen D., Burdick E., Laird N., Petersen L.A., Small S.D., Sweitzer B.J., Leape L.L.: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. J. Am. Med. Assoc. 1997, 277: 307–311.
  55. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., Lloyd J.F., Burke J.P.: Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. J. Am. Med. Assoc. 1997, 277: 301–306.
  56. Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegerder I., Schneider H.T., Hahn E.G., Levy M., Brune K., Geisslinger G.: Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. Drug Saf. 2000, 22: 161–168.
  57. Schneider P.J., Gift M.G., Lee Y.P., Rothermich E.A., Sill B.E.: Cost of medication-related problems at a university hospital. Am. J. Health Syst. Pharm. 1995, 52: 2415–2418.
  58. Lundkvist J., Jonsson B.: Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. Fundam. Clin. Pharmacol., 2004, 18, 275–280.
  59. Nowakowska E., Orlewska E.: Pojęcie kosztów i wyników w farmakoekonomice. W: E. Orlewska, E. Nowakowska. Farmakoekonomika. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2005, 12–25.
  60. Johnson J.A., Bootman J.L.: Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch. Intern. Med. 1995, 155: 1949–1956.
  61. Bootman J., Harrison D., Cox E.: The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. Arch. Intern. Med. 1997, 157: 2089–2096.
  62. Johnson J.A., Bootman J.L.: Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. J. Am. Med. Assoc. 1997, 54: 554–558.