

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego

Praca specjalizacyjna z zakresu farmacji klinicznej

**Przegląd działań niepożądanych leków
zgłoszonych w latach 2022-2024 w
Wielospecjalistycznym Szpitalu w
Ostrowcu Świętokrzyskim.**

mgr farm. Agnieszka Górecka-Kwaśniak

*kierownik specjalizacji dr n. farm. Agnieszka Kuroś
specjalista farmacji klinicznej*

Ostrowiec Świętokrzyski 2025

Spis treści

- 1. Definicja i podział działań niepożądanych leków.**
- 2. Procedura zgłaszania wystąpienia działania niepożądanego w Wielospecjalistycznym Szpitalu w Ostrowcu Świętokrzyskim.**
- 3. Podział zgłoszonych działań niepożądanych ze względu na typ reakcji.**
- 4. Leki najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie działań niepożądanych.**
- 5. Rola farmaceuty w procesie zgłaszania działań niepożądanych i poprawie bezpieczeństwa farmakoterapii.**
- 6. Podsumowanie**
- 7. Spis rycin**
- 8. Bibliografia**

Na wykorzystanie danych statystycznych dotyczących zgłoszonych działań niepożądanych w Wielospecjalistycznym Szpitalu w Ostrowcu Świętokrzyskim uzyskałam pisemną zgodę Dyrektora Naczelnego Szpitala. Nie korzystałam z danych wrażliwych dotyczących pacjentów.

1. Definicja i podział działań niepożądanych leków.

Zgodnie z Dyrektywą 2010/84/UE Parlamentu Europejskiego, za **działanie niepożądane leku** uznajemy reakcję na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona. Obejmuje ona skutki wynikające nie tylko z dozwolonego stosowania produktu leczniczego w normalnych dawkach, ale także z błędnego stosowania i ze stosowania poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w tym ze stosowania niezgodnego z przeznaczeniem i z nadużywania produktu leczniczego [1]. Podobną definicję podaje Ustawa Prawo Farmaceutyczne z 6 września 2001 roku, która w Art.2 pkt.3a określa działanie niepożądane produktu leczniczego jako każde jego niekorzystne i niezamierzone działanie [2].

Podejrzanie wystąpienia działania niepożądanego leku istnieje wówczas, gdy zauważalny jest związek przyczynowy pomiędzy produktem leczniczym a działaniem niepożądanym [1]. Stanowi to podstawę do zgłoszenia zaistnienia działania niepożądanego leku. Zgłoszenia takiego dokonywać może personel medyczny bądź pacjent lub jego opiekun, za pomocą specjalnych formularzy. Obowiązek zgłaszania działania niepożądanego określa Art. 36d Ustawy Prawo Farmaceutyczne, który mówi, iż działania niepożądane produktów leczniczych zgłasza się Prezesowi Urzędu lub podmiotowi odpowiedzialnemu, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych dotyczących:

- produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną - dopuszczonych po raz pierwszy do obrotu w dowolnym państwie w okresie 5 lat poprzedzających zgłoszenie
- produktów leczniczych złożonych, zawierających nowe połączenie

substancji czynnych

- produktów leczniczych zawierających znaną substancję czynną, ale podawanych nową drogą
- terapii nowymi postaciami farmaceutycznymi produktów leczniczych
- produktów leczniczych, które zyskały nowe wskazanie
- przypadków, gdy działanie niepożądane produktu leczniczego stało się powodem zastosowania innego produktu leczniczego, procedury medycznej lub sposobu leczenia stosowanego u pacjenta
- wystąpienia działania w trakcie ciąży lub bezpośrednio po porodzie [2].

Na szczególną uwagę zasługują ciężkie działania niepożądane, to jest takie, które prowadzą do zgonu pacjenta, zagrożenia życia, wystąpienia trwałego lub znacznego uszczerbku na zdrowiu, wad wrodzonych lub konieczności hospitalizacji lub jej wydłużenia, a także inne działania produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie. W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, na personelu medycznym ciąży obowiązek dokonania zgłoszenia do 15 dni od otrzymania informacji o jego zaistnieniu [2,3].

Działania niepożądane możemy zakwalifikować do typów oznaczonych literami A do F (pochodzącymi od nazewnictwa anglojęzycznego), według klasyfikacji farmakologicznej. Podział ten wyróżnia następujące reakcje:

- **Typ A** (*augmented drug actions*) – reakcje zależne od właściwości farmakologicznych leku, podanej dawki. Są możliwe do przewidzenia i najczęściej są znane jeszcze przed wprowadzeniem leku do obrotu.

Często można im zapobiec dzięki indywidualizacji farmakoterapii i zastosowaniu odpowiedniego dawkowania.

- **Typ B** (*bizzare, patient reactions*) – reakcje niezależne od zastosowanej dawki, trudne do przewidzenia i z reguły rozpoznawane już po wprowadzeniu leku do obrotu. Najczęściej mają mechanizm immunologiczny. Zaliczamy do nich reakcje uczuleniowe, anafilaktoidalne oraz idiosynkrazję.
- **Typ C** (*chronic use*) – reakcje zależne od przewlekłego stosowania leku
- **Typ D** (*delayed*) – reakcje opóźnione, pojawiające się po długim stosowaniu leku.
- **Typ E** (*end of use*) – reakcje wywołane odstawieniem leku.
- **Typ F** (*failure of therapy*) – brak skuteczności terapii, najczęściej na skutek oporności. Sytuacja taka może mieć miejsce np. w przypadku braku skuteczności antybiotyku na skutek narastającej oporności bakteryjnej [4].

Inny powszechnie stosowany podział działań niepożądanych, wykorzystywany również w charakterystykach produktów leczniczych i ulotkach dla pacjenta, to podział ze względu na częstość występowania danego działania. Według niego wyróżniamy działania niepożądane:

- bardzo częste: $>10\%$
- częste: $>1\% \text{ i } \leq 10\%$
- umiarkowanie częste: $> 0,1\% \text{ i } \leq 1\%$
- rzadkie: $> 0,01\% \text{ i } \leq 0,1\%$
- bardzo rzadkie: $\leq 0,01\%$ [3].

2. Procedura zgłaszania wystąpienia działania niepożądanego w Wielospecjalistycznym Szpitalu w Ostrowcu Świętokrzyskim.

Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane leku możliwe są do wykrycia podczas badań klinicznych przed wprowadzeniem leku do obrotu, bardzo istotne dla poznania pełnego profilu bezpieczeństwa leku jest rzetelne zgłaszanie wszystkich prawdopodobnych działań niepożądanych. W Wielospecjalistycznym Szpitalu w Ostrowcu Świętokrzyskim, wszystkie podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych przekazywane są z oddziałów przez lekarzy i pielęgniarki do farmaceutów, którzy dokonują zgłoszenia do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych na odpowiednim formularzu przeznaczonym dla osób wykonujących zawód medyczny. Formularz ten zawiera wszystkie niezbędne dane tj.:

- podstawowe dane na temat pacjenta (jego wiek, płeć, wzrost, masę ciała)
- opis objawów niepożądanych i czas ich wystąpienia
- określenie czy zaobserwowane działanie miało charakter ciężki
- wynik – ustąpienie objawów lub ich utrzymywanie się, ewentualne następstwa
- wskazanie leków podejrzanych o spowodowanie działania niepożądanego wraz ze schematem ich dawkowania i drogą podania
- rodzaj podjętej przez personel medyczny interwencji np. odstawienie leku, zmiana dawki
- wskazanie pozostałych jednocześnie stosowanych leków wraz ze

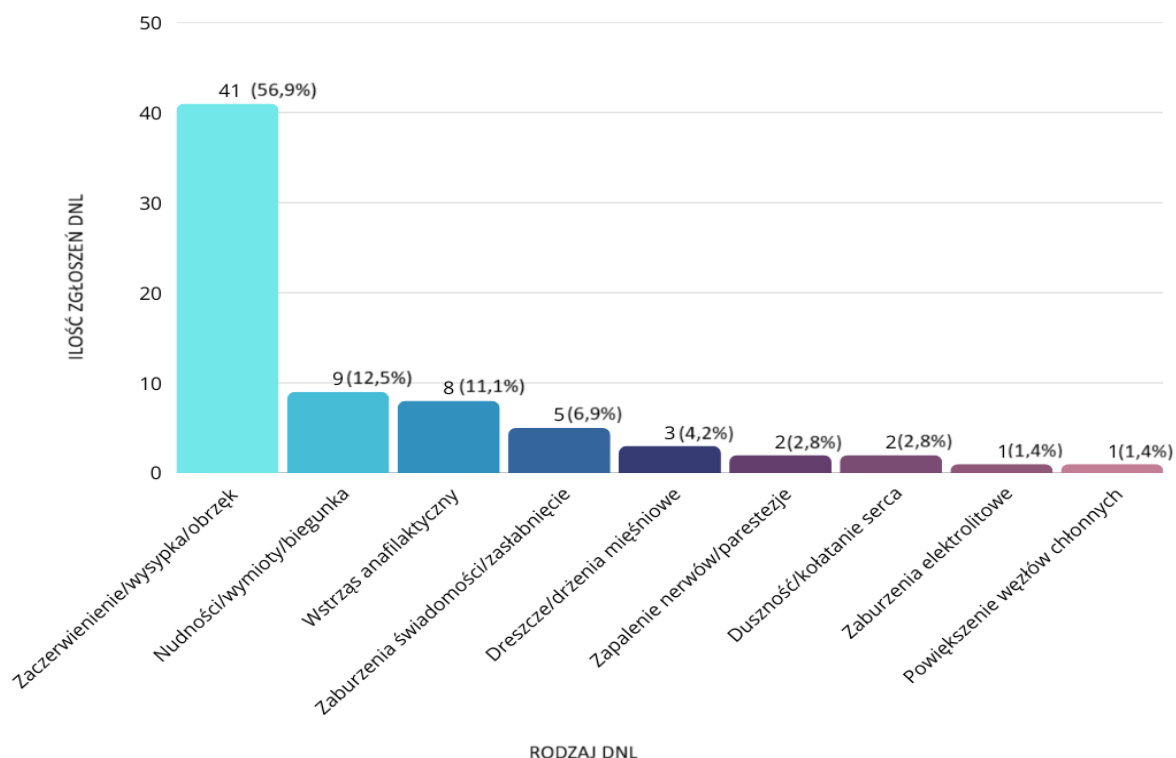
schematami dawkowania

- dodatkowe informacje takie jak np. zgłaszane wcześniej alergie i reakcje na leki oraz leki podane w celu leczenia zaistniałego działania niepożądanego[5].

Kompletnie wypełniony formularz wysyłany jest drogą mailową do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych oraz archiwizowany w aptece.

3. Podział zgłoszonych działań niepożądanych ze względu na typ reakcji.

W latach 2022-2024 w Wielospecjalistycznym Szpitalu w Ostrowcu Świętokrzyskim lekarze uznali istotne prawdopodobieństwo przyczynowe między zastosowaniem leku a wystąpieniem niekorzystnej reakcji u pacjenta w 72 przypadkach. W przeważającej większości były to niepożądane działania leków o łagodnym lub umiarkowanym charakterze, jednakże zdarzały się również ciężkie działania niepożądane, takie jak np. wstrząs anafilaktyczny. Częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych obrazuje poniższy diagram:

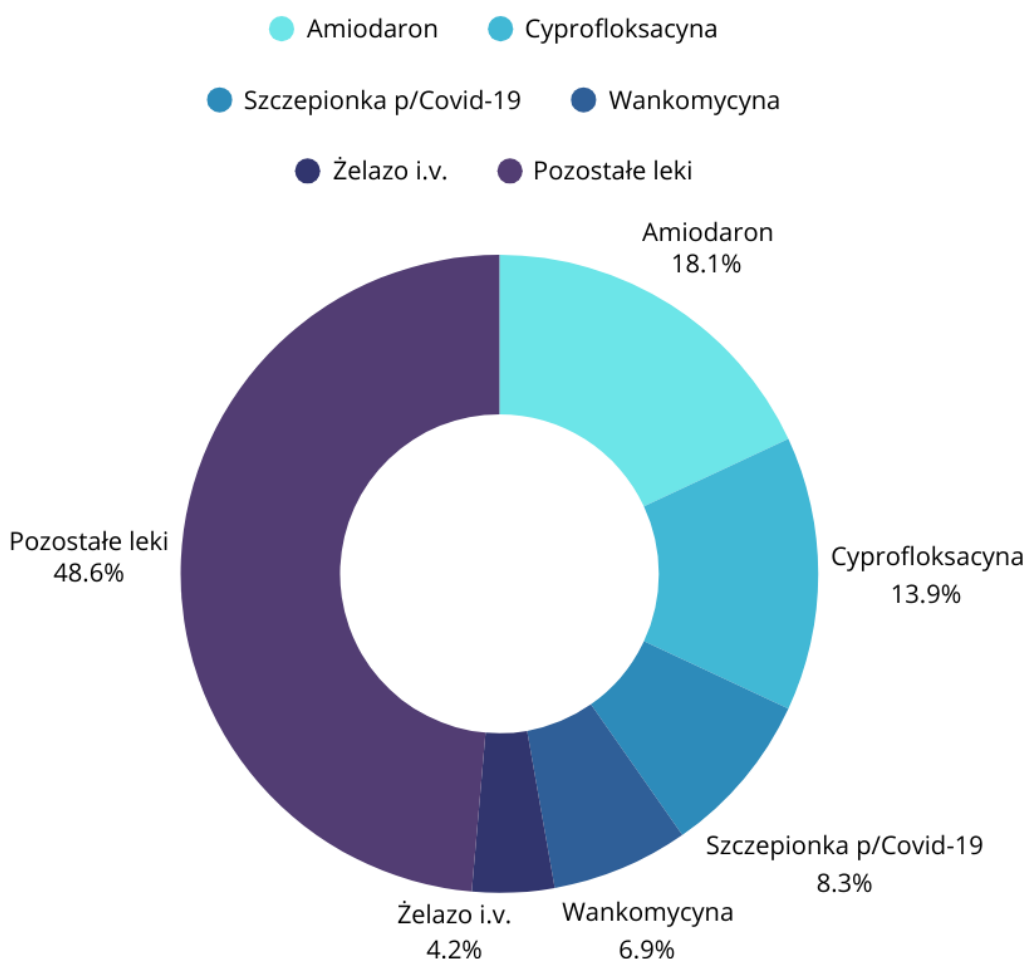


Ryc.1 Zgłoszenia działań niepożądanych leków w WS w Ostrowcu Świętokrzyskim w latach 2022-2024

Jak przedstawiono na wykresie, zdecydowaną większość - 41 zgłoszeń (56,9%) stanowiły reakcje skórne typu wysypka, zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu podania leku. Częste były również objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak: nudności, wymioty i biegunka (12,5%). Mieliśmy jednak również do czynienia z 8 przypadkami ciężkiego działania niepożądanego leku jakim jest wstrząs anafilaktyczny, co stanowiło 11,1% zgłoszeń. Pozostałe niepożądane reakcje jakie zaobserwowano u pacjentów stanowiły: zaburzenia świadomości, zasłabnięcia, dreszcze, drżenia mięśniowe, zapalenia nerwów, parestezje, duszności, kołatanie serca, zaburzenia elektrolitowe, powiększenie węzłów chłonnych.

4. Leki najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie działań niepożądanych.

Obserwując zgłaszane działania niepożądane na przestrzeni lat, można również wyciągnąć wnioski dotyczące leków najczęściej powodujących występowanie niekorzystnych reakcji u pacjentów. W niektórych przypadkach mamy do czynienia z wielokrotnym powtarzaniem się tych samych działań niepożądanych u różnych pacjentów. W tych sytuacjach z reguły są to działania znane, opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Najbardziej powtarzalne działania niepożądane w stosunku do ogółu zgłoszonych przypadków obrazuje poniższy diagram:



Ryc.2 Zestawienie zgłoszonych działań niepożądanych leków pod względem rodzaju leku podejrzanego o wywołanie reakcji polekowej u pacjenta.

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym były reakcje po podaniu dożylnym amiodaronu, których stwierdzono w naszym szpitalu w latach 2022-2024 łącznie 13. Według charakterystyki produktu leczniczego amiodaron stosowany dożylnie może często wywoływać reakcje takie jak: ból, rumień, obrzęk, martwica, wynaczynienie krwi, naciek, stan zapalny, stwardnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zmiany zabarwienia skóry [6]. Z tego typu reakcjami mieliśmy również do czynienia u naszych pacjentów.

Kolejnym lekiem, który powodował powtarzalne działanie niepożądane jest cyprofloksacyna. W tym przypadku również chodziło o reakcję skórą w miejscu podania, która także w Charakterystyce Produktu Leczniczego określana jest jako reakcja częsta ($\geq 1/100$ do < 10) [7]. Takie działanie niepożądane zaobserwowano w dziesięciu przypadkach, co stanowiło 13,9% zgłoszeń.

Na uwagę zasługują również preparaty żelaza podawane dożylnie. Preparat żelaza w postaci derizomaltozy żelazowej trzykrotnie doprowadził do wystąpienia u pacjentów wstrząsu anafilaktycznego. Jest to reakcja możliwa do przewidzenia, gdyż również opisana w charakterystyce leku, jednakże ciężka i wymagająca natychmiastowej interwencji personelu medycznego. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych producent zaleca wysoką ostrożność podczas podawania leku oraz obserwację pacjenta przez co najmniej 30 minut po wstrzyknięciu [8]. Reakcje, które nastąpiły po zastosowaniu leku wymagały interwencji lekarza oraz podania odpowiednich leków w celu ustabilizowania pacjenta. Mimo, iż procentowo działanie to nie stanowiło największego odsetka wśród zgłoszeń, zasługuje ono na uwagę ze względu na ciężki charakter i potencjalne duże niebezpieczeństwo.

Powtarzalne wśród pacjentów okazało się również działanie niepożądane wankomycyny. Charakterystycznym działaniem niepożądanym spowodowanym stosowaniem tego leku jest zespół „czerwonego człowieka” (*red man syndrome*) spowodowany uwalnianiem histaminy, który występuje nawet u 5-11% pacjentów. Zespół ten charakteryzuje się świądem, zaczerwienieniem górnej części ciała oraz obrzękiem naczynioruchowym. Może wystąpić także niedociśnienie tętnicze, tachykardia i ból oraz kurcze mięśni w okolicy klatki piersiowej i grzbietu. Nasilenie i częstość występowania tej reakcji zależą od stężenia i szybkości podawania wankomycyny. Zalecany jest wlew trwający co najmniej 60 minut, z szybkością nie większą niż 10 mg/min. Jednakże nawet powolny wlew nie gwarantuje braku reakcji niepożądaney. Opisywano również przypadki wystąpienia zespołu „czerwonego człowieka” po doustnym podaniu leku w terapii *Clostridium difficile* [9].

W latach 2022-2024 w Wielospecjalistycznym Szpitalu w Ostrowcu Św. zgłoszono 5 przypadków działania niepożądanego wankomycyny (6,9% ogółu zgłoszeń). Zgłaszane reakcje opisano jako zlewne bądź drobnoplamiste wysypki, rumień skóry, świąd i pieczenie ciała oraz obrzęk. Nie wystąpiły reakcje uogólnione obejmujące inne narządy.

Szczególnie ważne dla gromadzenia informacji o lekach jest zgłaszanie działań niepożądanych leków objętych dodatkowym monitorowaniem. Leki dodatkowo monitorowane są oznaczone symbolem czarnego odwróconego trójkąta widniejącym na ulotce dołączonej do opakowania. Sytuacja ta dotyczy leków niedawno dopuszczonych do obrotu, leków biologicznych oraz leków dopuszczonych do obrotu warunkowo, w przypadku których istotne jest zbieranie informacji na temat działań niepożądanych od większej grupy pacjentów niż stanowiła grupa badana w trakcie badań klinicznych. Pozwala to w pełni poznać profil bezpieczeństwa

danego leku.

W przypadku Wielospecjalistycznego Szpitala w Ostrowcu Świętokrzyskim wspomniany typ zgłoszeń dotyczył m.in. szczepionki przeciwko Covid-19. Raportowane w tym wypadku były w większości reakcje natychmiastowe, które występowały wkrótce po podaniu preparatu w Punkcie Szczepień lub reakcje zgłaszane przez pacjenta podczas wywiadu przed podaniem kolejnej dawki szczepionki. Działania niepożądane obejmowały najczęściej zastabnięcia, spadek ciśnienia tętniczego krwi, bóle głowy, ale także zapalenie nerwów, ból i przeczulicę kończyn dolnych, drżenia mięśni i powiększenie węzłów chłonnych. W tym przypadku mieliśmy do czynienia z preparatem *Comirnaty* objętym dodatkowym monitorowaniem, który jest lekiem biologicznym niedawno dopuszczonym do obrotu. W latach 2022-2024 w WS w Ostrowcu Świętokrzyskim dokonano 6 zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących preparatu *Comirnaty*, co stanowiło 8,3% wszystkich zgłoszeń.

Kolejnego zgłoszenia dotyczącego leku objętego dodatkowym monitorowaniem dokonano w naszym szpitalu w przypadku leku *Kerendia* (finerenon), który jest lekiem stosunkowo nowym, dopuszczonym do obrotu po raz pierwszy w 2022 roku. Jest to lek wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. U pacjenta leczonego tym produktem leczniczym lekarze zaobserwowali wystąpienie znacznej hiperkaliemii. Jest to działanie niepożądane określone podczas badań klinicznych jako bardzo częste. Jego częstotliwość wśród badanych pacjentów oszacowano wtedy na 14% [10]. Zgłaszanie działań niepożądanych w okresie objęcia leku dodatkowym monitorowaniem pozwoli oszacować częstotliwość działań niepożądanych u dużej grupy zróżnicowanych pacjentów i określić stosunek korzyści i ryzyka w jego przypadku.

Pozostałe zgłoszenia dotyczyły szerokiego wachlarza produktów

leczniczych, bez istotnej statystycznie powtarzalności, a działania niepożądane występujące u pacjentów miały zróżnicowany przebieg.

5. Rola farmaceuty w procesie zgłaszania działań niepożądanych i poprawie bezpieczeństwa farmakoterapii.

System spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych przez personel medyczny i pacjentów, który stosowany jest między innymi w Polsce, posiada pewne ograniczenia. Jednym z problemów jest zjawisko *under reporting*, czyli niezgłaszanie działań niepożądanych pomimo istotnych przesłanek o ich wystąpieniu. Częściej zgłoszeniom podlegają działania niepożądane o charakterze ciężkim, zagrażające życiu lub rzadko opisywane i nieznane, podczas gdy typowe, znane personelowi medycznemu, bywają ignorowane. Większą uwagę zwraca się także na leki niedawno zarejestrowane, niż obecne na rynku od wielu lat, których działania niepożądane są powtarzalne na przestrzeni lat.

Częstą przyczyną braku zgłoszenia bywa brak czasu personelu medycznego i niewiedza dotycząca procedury zgłoszenia. Z tego powodu istotna jest współpraca pomiędzy lekarzem a farmaceutą, który zajmuje się koordynacją procesu zgłaszania działania niepożądanego leku. Zmniejsza to nakład pracy lekarzy, którzy dzięki temu chętniej dokonują zgłoszeń, a także pozwala na usystematyzowaną archiwizację dokonywanych zgłoszeń w aptece.

Kolejnym czynnikiem, który ogranicza wykrywalność zaistniałych działań niepożądanych leków jest niewielka świadomość pacjentów na temat możliwości dokonywania takich zgłoszeń. Na przestrzeni ostatnich kilku lat

jedynie jedno zgłoszenie działania niepożądanego zostało zainicjowane przez pacjenta, który wyraził chęć bezpośredniego zgłoszenia farmaceucie niekorzystnej reakcji polekowej, która wystąpiła przed przyjęciem go do szpitala. Większość zgłoszeń pochodzi od personelu medycznego i dotyczy leków podawanych w trakcie pobytu pacjenta w szpitalu. Obecność farmaceuty klinicznego na oddziale i możliwość bezpośredniego kontaktu z pacjentem sprawiłaby, iż sytuacja ta uległaby poprawie i zgłaszalność działań niepożądanych wśród pacjentów byłaby większa.

Farmaceuta może również odegrać istotną rolę w ograniczeniu działań niepożądanych spowodowanych błędnym stosowaniem leku poprzez nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Błędy dotyczące przyjmowania leków, związane np. z nieprawidłowym dawkowaniem lub interakcjami lekowymi, bywają przyczyną wystąpienia działań niepożądanych, które w wielu przypadkach prowadzą również do hospitalizacji pacjenta. Szczególnie istotne bywają błędy w stosowaniu leków przeciwzakrzepowych i przeciwbólowych, które często prowadzą do hospitalizacji pacjenta. Właściwe poinformowanie pacjenta i przekazanie informacji o leku oraz jego prawidłowym dawkowaniu, a także zidentyfikowanie potencjalnych problemów lekowych, może pozwolić zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych i zwiększyć bezpieczeństwo farmakoterapii. To z kolei stanowi korzyść zarówno pod względem zdrowia pacjenta, jak i korzyść ekonomiczną, ze względu na ograniczenie konieczności hospitalizacji i kosztów związanych z leczeniem działania niepożądanego. Działania takie mogą być podjęte zarówno przez farmaceutę w aptece ogólnodostępnej podczas świadczenia opieki farmaceutycznej, jak i przez farmaceutę klinicznego w szpitalu poprzez przeprowadzenie koncyliacji i przeglądu lekowego u pacjenta przyjętego na oddział szpitalny oraz dalszą jego edukację w procesie leczenia szpitalnego[4].

6. Podsumowanie

Zgłaszanie działań niepożądanych jest istotne dla poznania pełnego profilu bezpieczeństwa leku po zakończeniu badań klinicznych. Procedura ta umożliwia aktualizowanie charakterystyk produktów leczniczych i zwiększanie wiedzy na temat ich długofalowego stosowania. Zwiększenie świadomości pacjenta na temat jego terapii oraz możliwych działań niepożądanych pozwoli zaś na szybsze rozpoznanie potencjalnych problemów związanych z lekiem. Udział farmaceuty klinicznego w optymalizowaniu farmakoterapii pozwala, dzięki wnikliwej analizie stosowanych przez pacjenta leków, zminimalizować ryzyko potencjalnych interakcji lekowych. Bezpośrednia praca z pacjentem i przeprowadzanie koncyliacji umożliwiłyby również rozszerzenie analizy o powszechnie stosowane przez pacjentów suplementy diety i leki ziołowe, o których stosowaniu często pacjenci nie informują przy przyjęciu do szpitala, a które również mogą być źródłem problemów lekowych. Podniesienie poziomu wiedzy pacjenta na temat jego terapii, właściwego dawkowania leków oraz interakcji pomiędzy nimi pozwala ograniczyć działania niepożądane i poprawić bezpieczeństwo terapii. Z tego względu bardzo istotna jest rola farmaceuty klinicznego, którego udział w zespole zajmującym się optymalizacją terapii i jej bezpieczeństwem, wzrasta wraz z rozwojem farmacji klinicznej w Polsce.

7. Spis rycin

Ryc.1 Zgłoszenia działań niepożądanych leków w WS w Ostrowcu Świętokrzyskim w latach 2022-2024.

Ryc.2 Zestawienie zgłoszonych działań niepożądanych leków pod względem rodzaju leku podejrzanego o wywołanie reakcji polekowej u pacjenta.

8. Bibliografia

1. DYREKTYWA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r.
2. Ustawa Prawo farmaceutyczne z 6 września 2001 r.
3. Wiela-Hojeńska A., Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. Farmacja Polska, 2010, 66(4): 275-288
4. Jaehde U., Radziwill R., Kloft Ch. Farmacja Kliniczna. Wyd.MedPharm Polska; 2017; 156-172
5. Formularz dla osoby wykonującej zawód medyczny:
<https://www.gov.pl/web/urpl/zglos-dzialanie-niepozadane2>
dostęp 13.03.2025
6. Charakterystyka produktu leczniczego Cordarone 50mg/ml
<https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1582/characteristic>
dostęp 14.03.2025

7. Charakterystyka produktu leczniczego Ciprofloxacin Kabi 200mg/100ml
<https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/17720/characteristic>
dostęp 14.03.2025
8. Charakterystyka produktu leczniczego Monover 100mg/ml
<https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/22542/characteristic>
dostęp 14.03.2025
9. Charakterystyka produktu leczniczego Edicin inj.
<https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/7524/characteristic>
dostęp 14.03.2025
10. Charakterystyka produktu leczniczego Kerendia 10mg tabl.
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_pl.pdf
dostęp 14.03.2025