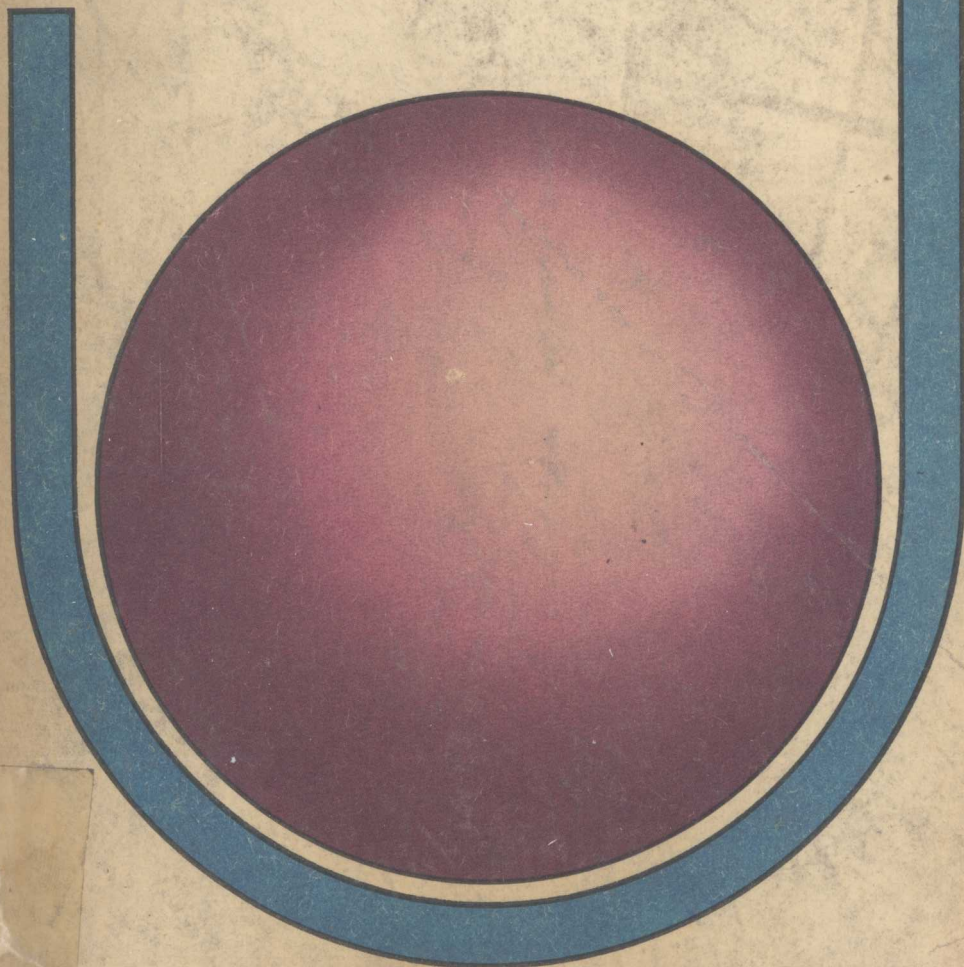


KLINICZNA FARMAKOLOGIA NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKÓW

POD REDAKCJĄ: JANA TATONIA



PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

KLINICZNA FARMAKOLOGIA
NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA
LEKÓW



Y078022

WYKAZ AUTORÓW

Prof. dr hab. med. TADEUSZ L. CHRUSCIEL
Prof. dr hab. med. WACŁAW DROSZCZ
Doc. dr hab. med. ANNA DYACZYŃSKA-HERMAN
Doc. dr hab. med. TERESA GOŹDZIK-ŻOŁNIERKIEWICZ
Prof. dr hab. med. JERZY JANUSZKIEWICZ
Prof. dr hab. med. KAZIMIERZ JASIŃSKI
Prof. dr hab. med. WITOLD JURCZYK
Prof. dr hab. med. FRANCISZEK KOKOT
Prof. dr hab. med. EWA KOSTRZEWSKA
Prof. dr hab. med. JERZY KUCH
Doc. dr hab. med. BOŻENA ŁUKASIAK-BACHURZEWSKA
Dr med. EWA MACIEJOWSKA
Doc. dr hab. med. STANISŁAW MAJ
Prof. dr hab. med. JERZY MAJKOWSKI
Dr n. med. KRYSZYNA MOSKALEWSKA
Dr med. ROMUALD OCHOTNY
Prof. dr hab. med. TADEUSZ ORŁOWSKI
Dr n. med. ALOJZY OSZCZAK
Dr n. przyr. JADWIGA PROKOPCZYK
Prof. dr hab. med. HENRYKA SIWIŃSKA-GOŁĘBIEWSKA
Prof. dr hab. med. HALINA SMOSARSKA
Prof. dr hab. med. JAN STEFFEN
Prof. dr hab. med. ZBIGNIEW STERNADEL
Dr n. med. ELŻBIETA STODOLNIK
Prof. dr hab. med. JAN TATOŃ
Doc. dr hab. med. JERZY TETER
Dr n. med. LESZEK WELBEL
Dr n. med. HANNA WOLSKA
Prof. dr hab. med. HELENA ŻYGULSKA-MACH

KLINICZNA FARMAKOLOGIA NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKÓW

POD REDAKCJĄ:
PROF. DRA HAB. MED. JANA TATONIA

WYDANIE II
POPRAWIONE I UZUPEŁNIONE



WARSZAWA 1985
PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

© Copyright by Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich
Warszawa 1978, 1985

Redaktorzy: mgr Ewa Wiśniowiecka, mgr farm. Maria Kamińska
Redaktor techniczny: Bogdan Marcinkiewicz
Korektor: Alicja Tadeusiak
Projekt okładki: Michał Maryniak

ISBN 83-200-0906-5

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH
WARSZAWA 1985

Wydanie II. Nakład 20 000+225 egz.
Objętość ark. wyd. 38,1 = 32,25 + 1,0 wklejka
Papier druk. sat. kl. IV, 71 g, 61×86 cm.
(wkładki: pap. kredow. kl. III, 120 g, 61×86 cm.)
Oddano do składania w maju 1984 r.
Druk ukończono w kwietniu 1985 r.
Zam. nr 898-K-84. K-18

CIESZYŃSKA Drukarnia Wydawnicza
Cieszyn, ul. Pokoju 1

Cena 420 zł.—

PRZEDMOWA

Książka ta, również w swoim II wydaniu, zamysłem i urzeczywistnieniem odbiega od rutynowego schematu specjalistycznych monografii. Napisał ją specjaliści z wielu dziedzin medycyny klinicznej i podstawowej. Ich pracę zintegrował cel — zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii.

Leki są substancjami chemicznymi. Uzyskuje się je z roślin, np. efedrynę lub chininę, z bakterii, np. antybiotyki, z tkanek i narządów zwierząt, np. heparynę lub insulinę. Większość jednak leków wprowadzonych do leczenia klinicznego w ostatnim stuleciu jest wynikiem syntezy chemicznej. Poznanie zależności między budową grup chemicznych i cząsteczek substancji chemicznych a ich biologicznym działaniem wprowadziło racjonalne podstawy do projektowania nowych leków. Liczba leków i preparatów leczniczych wprowadzanych i proponowanych co roku jest jednak znacznie większa, aniżeli wynika to z możliwości ich sensownego tworzenia i badania. Wobec tego wiele z nich opiera się na naukowo niedostatecznych przesłankach i jeżeli leki te działają, to tylko obojętnie lub szkodliwie. Obiektywne metody badań porządkują tę farmakologiczną wieżę Babel. Należy do nich także obserwacja niepożądanego działania leków.

Substancje chemiczne podawane w celu wyleczenia choroby lub złagodzenia objawów wykazują z reguły wielorakie działanie na większość komórek, tkanek i narządów. Działania te są często inne u osób zdrowych i u chorych. Na przykład izoprenalina, pobudzając receptory β -adrenergiczne, zmniejsza skurcz mięśni gładkich oskrzeli. Od kilku lat było wiadomo, że izoprenalina może przyspieszać częstość skurczów serca. Niedawno okazało się jednak, że hipoksja spowodowana np. oddychaniem mieszaniną gazów o małej zawartości tlenu, wywołuje znaczne zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego i objętości wyrzutowej. Innymi słowy, łączenie patofizjologicznych, klinicznych i farmakologicznych metod badawczych umożliwia odkrywanie bardzo wielu współistniejących działań leków, stwarza także postulat indywidualizacji farmakoterapii. W każdym przypadku stosowania leków pojawia się więc zagadnienie stosunku działań pożądaných do działań niepożądanych, problem ilorazu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku. Książka ta ma za zadanie zwrócić uwagę na ten aspekt farmakoterapii.

Zrozumienie kompleksowości działań leków stworzyło podstawy do nowego spojrzenia na farmakoterapię. Dawne, sporadyczne spostrzeżenia, iż zależnie od genetycznych, konstytucjonalnych, fizjologicznych i patofizjologicznych różnic między chorymi leki mogą powodować różne dzia-

łania — zmieniły się na monitorowaną kliniczną farmakoterapię; było to także potężnym impulsem w rozwoju klinicznej farmakologii.

Sposoby opracowania nowych leków normuje także coraz bardziej wymagające ustawodawstwo. Jednym z najważniejszych działań w tym względzie są jednak ulepszenia w nauczaniu medycyny klinicznej, tak aby każdy lekarz ordynujący leki mógł wykorzystać zasady klinicznej farmakologii niepożądanego działania leków w celu profilaktyki lub wczesnego rozpoznania. Zagadnienia te więc najbardziej dotyczą studentów akademii medycznych, lekarzy, farmaceutów, pielęgniarek i instytucji doskonalących te zawody, dotyczą także przemysłu farmaceutycznego i instytucji kontrolujących jakość leków. Stwierdzenia te nie powinny zniechęcać do racjonalnej farmakoterapii.

W przekazywanym obecnie Czytelnikom rozszerzonym i unowocześnionym II wydaniu Autorzy pragnęli służyć tym zasadom i okolicznościom. Z jednej strony uwzględniono w kolejnych rozdziałach podstawy patofizjologii reaktywności chorego na leki, a z drugiej farmakologiczne mechanizmy powstawania niepożądanego działania leków. W ten sposób starano się stworzyć książkę bardziej trwałą, mniej podatną na wpływy zależne od szybko zmieniającego się rynku leków, a bardziej ukierunkowaną na formowanie sposobu rozumowania lekarskiego przy łóżku chorego.

prof. dr hab. med. *Jan Tatoń*
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Diabetologii AM w Warszawie,
Wydz. Lek. II

SPIS TREŚCI

Część pierwsza

Podstawy patofizjologiczne	13
1. Występowanie, rozpoznawanie, klasyfikacja niepożądanego działania leków — <i>Jan Tatoń</i>	13
Występowanie niepożądanego działania leków	13
Rozpoznanie i podział przyczyn powstawania ND	15
Optymalizacja długotrwałej farmakoterapii	21
2. Niepożądane działanie leków w okresach ciąży, porodu i połogu — <i>Zbigniew Sternadel</i>	24
Niepożądane działanie leków hamujących czynność skurczową macicy	25
Niepożądane działanie leków stosowanych w celu regulacji i nasilenia czynności skurczowej macicy	28
Niepożądane działanie leków o działaniu hormonalnym	30
Niepożądane działanie niektórych leków stosowanych w ginekologii	32
3. Patofizjologia niepożądanego działania leków u noworodków i niemowląt oraz najczęstsze jego przejawy — <i>Jadwiga Prokopczyk</i>	36
Czynniki patogenetyczne	36
4. Upośledzenie odporności organizmu jako wyniki niepożądanego działania leków — <i>Henryka Siwińska-Gołębiowska</i>	49
Wpływ leków na mechanizmy odporności	51
Diagnostyka i symptomatologia kliniczna	56
Obraz kliniczny	57
Leczenie	58
5. Polekowe odczyny alergiczne — <i>Romuald Ochotny</i>	60
Patogeneza polekowych odczynów alergicznych	61
Kliniczne zespoły alergii polekowej	63
Zapobieganie i leczenie zaburzeń wywołanych nadwrażliwością na leki	66
6. Rozpoznawanie alergii na leki — <i>Krystyna Moskałewska</i>	68
Testy diagnostyczne	68
7. Uczulenie na penicylinę jako model niepożądanego odczynu na lek — <i>Ewa Maciejowska</i>	78
Typ I alergii — anafilaksja	78
Typ II alergii — niedokrwistość hemolityczna	79
Typ III alergii — choroba posurowicza i pokrzywka	79
Typ IV alergii	79
Próby śródskórne	80
Badanie uczulenia na penicylinę <i>in vitro</i>	82
8. Podstawowe mechanizmy powstawania oporności bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki — <i>Jerzy Januszkiewicz, Alojzy Oszczak</i>	84
Powstawanie oporności bakterii	84
Dysbakteriozy po antybiotykach	91

Problem chemioprophylaktyki	92
9. Uzależnienie lekowe — <i>Tadeusz Lesław Chruściel</i>	96
Definicje	96
Grupy leków i środków uzależniających	100
Grupy użytkowników substancji uzależniających	101
Czynniki przyczynowe używania leków	103
Rozpoznanie zależności lekowej	105
Program zapobiegawczy	107
Leczenie zatruc środkami uzależniającymi	107
10. Kancerogeneza polekowa — <i>Jan Steffen</i>	110
Mechanizmy kancerogenezy	110
Metody i kryteria identyfikacji kancerogenów	112
Ilościowe wyznaczniki działania kancerogennego	116
Zależność działania kancerogenów od drogi ich wprowadzenia do organizmu i stanu funkcjonalnego narządów docelowych	117
Kancerogeneza przełożyskowa	118
Charakterystyka wybranych grup leków pod kątem potencjalnego działania kancerogennego	119
11. Fototoksyczne i fotoalergiczne odczyny polekowe — <i>Hanna Wolska</i>	134
Odczyny fototoksyczne	136
Odczyny fotoalergiczne	138
Metody diagnostyczne	140
Zapobieganie i leczenie	141

Część druga

Kliniczne zespoły i zaburzenia spowodowane niepożądanym działaniem leków	145
12. Objawy wynikające z niepożądanego działania leków psychotropowych — <i>Leszek Welbel</i>	145
Leki neuroleptyczne	145
Leki przeciwdepresyjne	154
Leki anksjolityczne (przeciwłękowe)	158
Leki pobudzające	159
Zagadnienia wybrane	159
Stosowanie leków psychotropowych w ciąży	160
Stosowanie leków psychotropowych u dzieci	161
Stosowanie leków psychotropowych u ludzi w wieku podeszłym	161
13. Objawy lub zespoły neurologiczne powstające w wyniku niepożądanego działania leków — <i>Jerzy Majkowski</i>	165
Zespoły kliniczne powstające w wyniku niepożądanego działania leków przeciwpadaczkowych	165
Niepożądane działanie antybiotyków na układ nerwowy	170
Niepożądane działanie sulfonamidów na układ nerwowy	172
Niepożądane działanie leków przeciwegzicylnych na układ nerwowy	173
Leki przeciwzapalne niesteroidowe	174
Niepożądane działanie cytostatyków na układ nerwowy	175
Niepożądane działanie leków sympatykolitycznych	175
Niepożądane działanie leków parasympatykomimetycznych	176
Niepożądane działanie leków przeciwparkinsonowych	176
Leki rozluźniające napięcie mięśniowe	177

Środki przeciwozbacze	177
Niepożądane działanie szczepionek i surowic na układ nerwowy . .	177
14. Kliniczne zespoły spowodowane niepożądanym działaniem leków hormo- nalnych — <i>Jan Tatoń</i>	181
Immunologiczne skutki wstrzykiwania hormonów przedniego płata przysadki	181
Niepożądane działanie preparatów hormonalnych tylnego płata przy- sadki	183
Niepożądane działanie przy leczeniu hormonami tarczycy	186
Niepożądane działanie kortykoterapii	188
Niepożądane działanie amin katecholowych	200
Niepożądane działanie androgenów i steroidów anabolicznych . . .	202
Heteroseksualne stosowanie hormonów	204
Mammotropowe niepożądane działanie leków	205
Niepożądane działanie prostaglandyn	205
Niepożądane działanie preparatów insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących	206
Zaburzenia wzroku w przebiegu leczenia insuliną	217
Lipodystrofia poinsulinowa	217
Niepożądane działanie doustnych leków hipoglikemizujących	218
15. Polekowe zespoły zaburzeń przemiany wodno-elektrolitowej — <i>Franci- szek Kokot</i>	227
Polekowe stany odwodnienia	227
Polekowe stany przewodnienia	230
Polekowe zaburzenia gospodarki potasowej	233
Polekowe zaburzenia gospodarki wapniowej	237
Polekowe zaburzenia gospodarki magnezowej	240
Polekowe zaburzenia gospodarki fosforowej	242
16. Polekowe zespoły zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej — <i>Franci- szek Kokot</i>	245
Polekowa kwasica metaboliczna	246
Polekowe zasadowice metaboliczne	248
Oddechowe zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej spowodowa- ne lekami	249
17. Niektóre metaboliczne zespoły spowodowane niepożądanym działaniem leków	252
Polekowe ostre zaburzenia przemiany wapnia	252
Niepożądane działanie niektórych innych leków z zakresu przemia- ny wapnia	254
Zaburzenia przemiany węglowodanowej spowodowane przez leki . .	255
Polekowa hiperurikemia	259
18. Rozpoznanie i leczenie zatrucia glikozydami naparstnicy	262
Ogólna charakterystyka działania glikozydów naparstnicy	262
Kliniczne objawy zatrucia glikozydami naparstnicy	263
Interakcje glikozydów naparstnicy z innymi lekami	267
Rozpoznanie zatrucia glikozydami naparstnicy	268
19. Symptomatologia działania niepożądanego leków przeciwartmicznych — <i>Jerzy Kuch</i>	273
Objawy ze strony układu krążenia	273
Objawy ze strony układu nerwowego	279
Objawy ze strony układu pokarmowego	280

Inne niepożądane działania	280
Niepożądane działania poszczególnych grup leków	281
20. Objawy i mechanizmy niepożądanego działania leków hipotensyjnych —	
<i>Jerzy Kuch</i>	289
Niepożądane objawy ze strony układu krążenia	289
Niepożądane objawy ze strony układu nerwowego	290
Niepożądane objawy ze strony układu pokarmowego	291
Inne objawy niepożądane	291
Działanie poszczególnych grup leków	292
21. Polekowe choroby narządu oddychania — <i>Wacław Droszcz</i>	299
Oskrzela	299
Miąższ i tkanka śródmiąższowa	302
Naczynia płucne	305
Opłucna	306
Śródpiersie	306
Mięśnie oddechowe	306
22. Polekowe choroby nerek — <i>Tadeusz Orłowski</i>	309
Bezpośrednie zespoły nefrotoksyczne	312
Przewlekłe polekowe śródmiąższowe zapalenie nerek	315
Polekowe nefropatie z przewagą uszkodzenia kłębków nerkowych	317
Polekowe zespoły podobne do SLE	319
Nefroangiopatia polekowa	320
Toksyczne torbielowate zwyrodnienie nerek	320
Polekowa uropatia zaporowa	320
Farmakoterapia w mocznicy	322
Leki o silnym niepożądanym wpływie na nerki	323
23. Polekowe objawy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe	333
Niepożądane działanie leków zmieniające strukturę błony śluzowej	
przewodu pokarmowego	333
Polekowe zespoły złego wchłaniania	339
Leki zaburzające motorykę jelit	341
Polekowe biegunki	342
Polekowe reakcje alergiczne	343
Ostre dysbakteriozy po antybiotykach	343
Leki zmieniające czynność wydzielniczą ślinianek	344
Niepożądane działanie leków zobojętniających kwas solny	344
Niepożądane działanie wynikające z polekowych zmian w krążeniu	
krwi i chłonniki w przewodzie pokarmowym	345
Polekowe krwawienia z żołądka lub jelit	346
24. Polekowe uszkodzenia wątroby i trzustki — <i>Jan Tatoń</i>	350
Rola wątroby w metabolizmie leków	350
Zespoły objawowe polekowych uszkodzeń wątroby	355
Polekowe zaburzenia metabolizmu i wydzielania bilirubiny	355
Bezpośrednie hepatotoksyczne działanie leków	358
Hiperergiczne odczyny na leki w obrębie wątroby	360
Polekowe ostre zapalenie trzustki	365
25. Polekowe powikłania hematologiczne — <i>Stanisław Maj</i>	368
Niedokrwistość aplastyczna	368
Granulocytopenia	371
Zwiększona leukocytoza i eozynofilia	376
Upośledzenie funkcji granulocytów	377

Polekowe niedokrwistości hemolityczne	377
Niedokrwistości immunohemolityczne	378
Polekowe niedokrwistości hemolityczne przebiegające z utlenieniem i denaturacją hemoglobiny	382
Polekowe niedokrwistości hemolityczne u osób z niektórymi erytroenzymopatiami	383
Polekowa niedokrwistość hemolityczna u osób bez erytroenzymopatii	387
Polekowa niedokrwistość hemolityczna u osób z niektórymi hemoglobinopatiami	387
Polekowa niedokrwistość megaloblastyczna	388
Inne rodzaje niedokrwistości polekowych	390
Methemoglobinemia i sulfhemoglobinemia	392
Nadkrwistość	394
Polekowe zaburzenia hemostazy	394
Rozwój białaczek i chłoniaków	403
26. Porfirie i porfyrinogenne działanie leków — <i>Ewa Kostrzewska</i>	407
Obrazy kliniczne porfirii wywołanych działaniem leków	408
Biosynteza hemu	411
27. Choroby polekowe skóry — <i>Bożena Łukasiak-Bachurzevska</i>	416
Rumienie	417
Choroby naczyniowe skóry	422
Powikłania po miejscowym stosowaniu kortykosteroidów	424
Zespół <i>dermatitis perioralis</i>	425
28. Polekowe zmiany w narządzie wzroku — <i>Helena Żygulska-Mach</i>	428
Zmiany polekowe dotyczące powiek i spojówek	428
Zmiany polekowe w rogówce	432
Zaćma polekowa	434
Zmiany chorobowe w błonie naczyniowej i siatkówce	435
Zmiany w tarczy nerwu wzrokowego i w drogach wzrokowych	437
Zaburzenia czynności mięśni zewnętrznych i wewnętrznych oka	439
Inne zaburzenia w narządzie wzroku (zmiany refrakcji, wytrzeszcz)	439
Jaskra polekowa	439
29. Choroby polekowe w otolaryngologii — <i>Teresa Goździk-Żołnierkiewicz</i>	443
Polekowe uszkodzenia narządu słuchu i układu równowagi	443
Objawy kliniczne uszkodzenia ucha wewnętrznego przez ototoksyczne antybiotyki	446
Zapobieganie i leczenie uszkodzenia ucha wewnętrznego	449
Ototoksyczność antybiotyków stosowanych miejscowo do jamy bębnekowej	450
Inne leki ototoksyczne	450
Choroby polekowe górnych dróg oddechowych	452
30. Polekowe niepożądane objawy w obrębie jamy ustnej — <i>Halina Smorska</i>	456
Zmiany w jamie ustnej przy stosowaniu antybiotyków	456
Polekowe zmiany w obrębie szkliwa i zębiny	457
Inne polekowe zmiany zapalne w jamie ustnej	458
Polekowy rumień w obrębie błony śluzowej jamy ustnej	460
31. Zespoły objawowe wynikające z niepożądanego działania leków stosowanych w anestezjologii — <i>Witold Jurczyk, Anna Dyaczyńska-Herman</i>	462
Niepożądane działanie leków stosowanych w premedykacji	462

Niepożądane działanie wziewnych środków znieczulających ogólnie .	466
Niepożądane działanie środków znieczulających ogólnie stosowanych dożylnie	478
Niepożądane działanie środków zwiotczających mięśnie prądkowane .	482
Niepożądane działanie środków znieczulających miejscowo	483
32. Objawy i zespoły powstające wskutek niepożądanego działania ste- roidów antykoncepcyjnych — <i>Jerzy Teter</i>	492
Sposób działania i stosowania antykoncepcji hormonalnej	492
Niepożądane skutki antykoncepcji hormonalnej: diagnostyka, zapo- bieganie i leczenie	495
Kancerogeneza	495
Choroby wątroby i dróg żółciowych	496
Cukrzyca — upośledzenie tolerancji glukozy	497
Wpływ środków antykoncepcyjnych na ciśnienie krwi	497
Zagrożenie dla ciąży i płodu wynikające z przyjmowania preparatów antykoncepcyjnych oraz złośliwe zmiany w pochwie u potomstwa płci żeńskiej	497
Zespół <i>amenorrhoea-galactorrhoea</i> i <i>prolactinoma</i>	498
Objawy ze strony układu moczowego	498
Zmiany w obrębie skóry i włosów	498
Zmiany w narządzie wzroku	499
Acykliczne krwawienia z macicy	499
Przejściowe niepożądane skutki zależne od komponenty estrogennej lub progestagennej preparatu antykoncepcyjnego	499
Zapobieganie niepożądanym działaniom doustnych środków antykon- cepcyjnych	501
Przeciwwskazania do stosowania środków antykoncepcyjnych . . .	502
Skorowidz rzeczowy	505

Podstawy patofizjologiczne

1

WYSTĘPOWANIE, ROZPOZNAWANIE, KLASYFIKACJA NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKÓW

Jan Tatoń

Wstęp. Lekiem jest każda substancja lub produkt stosowany u ludzi zgodnie ze wskazaniami lekarskimi w celach leczniczych, zapobiegawczych lub diagnostycznych względnie do zmodyfikowania czynności fizjologicznych.

Niepożądanym działaniem leku (ND), chorobą polekową jest każde zjawisko szkodliwe, nie zamierzone, nie pożądane, występujące po zastosowaniu leku w dawkach przeciętnie stosowanych, zgodnie ze wskazaniami i z intencją pomocy choremu.

WYSTĘPOWANIE NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKÓW

Częstość występowania powikłań polekowych. Podanie dokładnych liczb określających częstość występowania ND łącznie i w podziale na różne grupy odczynów i leków, ich znaczenie kliniczne i społeczne jest obecnie niemożliwe. W wielu opracowaniach tego problemu, pochodzących z różnych krajów i z Polski, definicje i sposoby obliczeń są różne, czyniąc je nieporównywalnymi. Niektórzy za ND uznają alkoholizm, zatrucia przypadkowe lub dokonane w celach samobójczych, konsekwencje pośrednio wynikające ze stosowania leków, np. wypadki drogowe spowodowane przez osoby przyjmujące leki.

Częstość rejestracji ND zależy głównie od ogólnego rozwoju medycyny, wykształcenia i wiedzy zawodowej lekarzy i innego personelu służby zdrowia, od aktywności i sprawności systemu organizacyjnego i informacji. W niektórych krajach, np. Anglii i Irlandii [9], Danii, Szwecji, Nowej Zelandii [19, 22] i innych [3, 25], sprawnie działają ogólnokrajowe ośrodki nadzorujące ogólny system wykrywania ND. W wyraźny sposób zmniejszają one ryzyko szkodliwości dla zdrowia, które w sposób tak immanentny, jak i wynikający z braku wiedzy i umiejętności łączą się ze stosowaniem leków.

Tabela 1.1. Występowanie niepożądanych działań leków (ND) w czasie leczenia szpitalnego

Obserwator	Ogólna liczba chorych, uwagi	Liczba chorych z ND	Liczba ND (%)
Czruściel, Stodolnik Geller [1]	Zgłoszenia spontaniczne z wielu jednostek ochrony zdrowia	—	0—2,5
George [5]	Chorzy w szpitalu	—	19,7
Ghodse [16]	171 chorych przyjętych do szpitali ze wskazań życiowych	—	8,8
Hurwitz i wsp. [8]	1160 z czego przypada na: choroby wewnętrzne 586 choroby skóry 131 choroby chirurgiczne 249 choroby psychiczne 194	118 (10,2%) 96 (16,4%) 10 (7,6%) 8 (3,2%) 4 (2,1%)	— — — — —
Jick i wsp. [11]	53071	2557 (4,8%)	—
Miller [15]	Chorzy w szpitalu	—	6
Ogilvie i wsp. [17]	731	132 (18,0%)	193
Smidt i wsp. [19]	9104	247 (2,7%)	275
Smidt i wsp. [20]	900	97 (10,8%)	—
Stodolnik [21]	Chorzy w Szpitalu Wojewódzkim w Warszawie, 1972/1973	—	0,9
Wang i wsp. [25]	8291	128 (1,5%)	156
Wood [26]	Chorzy w szpitalu	—	17

Orientacyjny przegląd danych z tego zakresu przedstawiono w tab. 1.1. Komisja Rządowa zajmująca się oceną bezpieczeństwa żywności i leków w USA stwierdziła, że ok. 6 mln ludzi rocznie w tym kraju wykazuje objawy chorobowe wynikające z ND [13], a Irey ocenia, że 6—12 tys. osób umiera z powodu ND w ciągu roku [10]. Koszty hospitalizacji i wynikające z absencji chorobowych wyniosły w 1974 r. ok. 600 mln dolarów. Koszty samego leczenia w ciągu roku ocenia się na 3 mld dolarów [13, 15].

ND dotyczy znacznego odsetka chorych; w odniesieniu do chorych leczonych w szpitalach najczęściej powtarzają się liczby zbliżone do wartości 10.

Istnieją bardzo duże różnice w wielkości wskaźnika zachorowań z powodu ND podawane w różnych opracowaniach. Należy sądzić, że jest to przede wszystkim skutkiem bardzo dużych różnic w rozpoznawaniu, zgłaszaniu i rejestracji zespołów ND oraz w stopniu zużycia leków.

W Polsce, jak na to wskazuje wstępne opracowanie (tab. 1.1), zbieranie danych o ND, ich zgłaszanie, rejestracja, ocena i wysuwanie praktycznych wniosków wymagają szybkiego udoskonalenia [1, 21, 22].

ROZPOZNAWANIE I PODZIAŁ PRZYZYCHYN POWSTAWANIA ND

Skuteczność rozpoznawania ND zależy od 4 głównych czynników:

1. Pełnego zakresu wiadomości o leku — nauczanie farmakologii na wydziałach lekarskich akademii medycznych powinno obejmować bardziej wyczerpująco te wiadomości o leku, które są konieczne w praktycznej farmakoterapii. Nauczanie farmakologii klinicznej ND powinno zawierać o wiele więcej praktycznych wskazówek, np. umiejętności obserwacji, analizy i postępowania w odniesieniu do ND, a także prewencji i leczenia.

2. Na podstawie tego rodzaju wiedzy i umiejętności, przy pomocy farmakologów klinicznych i odpowiednich pracowni w większych jednostkach służby zdrowia, współpracy z krajowym i międzynarodowym systemem monitorowania ND, powinny upowszechniać się metody ułatwiające udowodnienie lub wykluczenie przyczynowości między stosowaniem leku a występowaniem nieoczekiwanych i szkodliwych klinicznych zespołów objawowych. Proste wywiady dotyczące wcześniej stosowanych leków mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia ND (tab. 1.2).

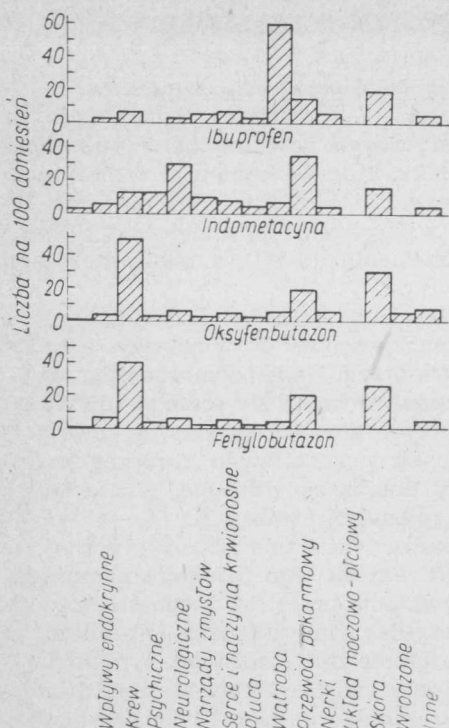
3. Wydaje się, że do pełnej charakterystyki farmakoterapeutycznej leku niezbędne jest określanie pełnego zakresu jego działania niepożądanego tak, aby stopień zagrożenia wywołania przez lek zespołów szkodliwych objawów w poszczególnych narządach lub układach był wcześniej znany w kategoriach statystycznych. Określenie swoistego, symptomatologicznego zakresu ND mogłoby być zalecane jako stały element klinicznego badania leku. Zagadnienie to wyjaśniono na ryc. 1.1 na przykładzie niektórych leków przeciwbólowych.

4. Do grupy najważniejszych czynników niezbędnych do prewencji i rozpoznania ND należą dane charakteryzujące fizjologiczne, a zwłaszcza patofizjologiczne reakcje chorego na lek w indywidualnych przypadkach [24].

Zasada kontrolowanego podawania leków i indywidualnego ich stosowania w zależności od cech osobniczych i patofizjologicznych, tak od-

Tabela 1.2. ND i wywiady dotyczące wcześniejszego występowania ND, dotyczące chorób alergicznych i żółtaczki

Liczba chorych	Uprzednie ND (w wywiadach)	Choroby alergiczne (w wywiadach)	Żółtaczka (w wywiadach)
1042 chorych bez ND	70 (6,7%)	48 (4,6%)	46 (4,4%)
118 chorych z ND w toku ostatniego leczenia	27 (22,9%)	19 (16,1%)	4 (3,4%)
Znamiennosć różnicy	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,70 > p > 0,50$



Ryc. 1.1. Profile objawów z różnych układów i narządów niepożądanego działania leków przeciwbólowych.

miennych w różnych przypadkach różnych chorób, powinna obejmować koniecznie wpływy leków o szkodliwym działaniu [21].

Etiopatogeneza ND obejmuje mechanizmy związane zarówno z 1) chemicznymi, fizycznymi i farmakologicznymi właściwościami leku, jak i z 2) charakterystyką reakcji organizmu na lek we wszystkich jej aspektach. Wynika stąd wniosek, że uwzględnienie danych patofizjologicznych, określających sposób powstawania ND, do wstępnych decyzji i obserwacji indywidualnych przypadków może znacznie ułatwić zapobieganie działaniom niepożądanym.

PODZIAŁ PRZYZYN POWSTAWANIA NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKÓW

Chemiczne, fizyczne lub farmakologiczne właściwości leku mogą decydować o rodzajach ND. Znajomość tych właściwości ułatwia przewidywanie zagrożenia wystąpienia ND. Poniżej zestawiono ważniejsze właściwości leku, które mogą określać jego znaczenie w indukowaniu określonych, patofizjologicznych mechanizmów ND.

Przyczyny powstawania ND — mechanizmy zależne od właściwości leku: