

Rozdział 4

Niepożądane działania leków

4.1. Definicje i czynniki warunkujące wystąpienie niepożądanych działań leków

Powikłania farmakoterapii należą do jednych z głównych przyczyn zgonów po chorobach serca, układu krążenia, nowotworach i udarach mózgu. Około 3–6,7% przyjęć do szpitali stanowią chorzy z powikłaniami polekowymi. W USA szacuje się, że działania niepożądane po lekach są przyczyną zgonów około 100 000 chorych rocznie, a koszty leczenia związane z powikłaniami polekowymi pochłaniają około 0,3% budżetu ochrony zdrowia.

Stosowanie leków jest związane z ryzykiem wystąpienia ubocznych i niepożądanych działań leku (ndl). Nie są to pojęcia jednoznaczne.

Efekt uboczny, inaczej zdarzenie niepożądane (AE – *adverse event*) – każda niepożądana reakcja, występująca u pacjenta lub osoby biorącej udział w badaniu klinicznym, niezależnie od tego, czy jest uznana za związaną z danym produktem medycznym, czy też nie.

Niepożądane działanie leku (ADR – *adverse drug reaction*) – każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które występuje podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczenia chorób lub modyfikacji czynności fizjologicznych.

Niespodziewane niepożądane działanie leku jest to niepożądana reakcja niewymieniona w charakterystyce danej substancji leczniczej.

Ciężkie niepożądane działanie leku jest to niepożądane działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę substancji leczniczej powoduje zgon chorego, zagrożenie życia, trwałą lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną.

Czynniki warunkujące wystąpienie powikłań polekowych:

1. Cechy leku – właściwości fizykochemiczne, farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, postać leku, stosowana dawka, częstość i droga podawania substancji leczniczej oraz interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Należy pamiętać, że liczba powikłań polekowych zwiększa się jednocześnie z liczbą leków zapisywanych jednemu choremu i dlatego stosowanie polipragmazji, bez wyraźnej potrzeby, jest jednym z najniebezpieczniejszych i najczęstszych błędów terapeutycznych. Niebezpieczeństwo wystąpienia niepożądanych działań może wiązać się ponadto ze stosowaniem, bardzo popularnych od kilku lat, leków pochodzenia roślinnego (preparatów dziurawca, czosnku pospolitego, miłorzębu

japońskiego, jeżówki, żeń-szenia, pieprzu metystynowego), które pacjenci stosują często bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. W opinii pacjentów uchodzą one za całkowicie bezpieczne, zawierają jednak silnie działające związki czynne, a ich działania niepożądane są trudne do przewidzenia;

2. Cechy osobnicze chorego:

- fizjologiczne – wiek, płeć, masa ciała, uwarunkowania genetyczne (zob. rozdz. 3.6.), ciąża, wysiłek fizyczny, sposób odżywiania. Stwierdzono istotną zależność między częstością występowania powikłań polekowych a wiekiem. Niepożądane działania leków są najczęściej obserwowane w dwóch krańcowych grupach wiekowych – u osób bardzo młodych i u osób starszych, które przekroczyły 65 rok życia. U osób starszych objawy ndl. mogą być maskowane przez inne, współistniejące procesy chorobowe. Ponieważ często są mało charakterystyczne, np. biegunka, zawroty głowy, złe samopoczucie, pacjent może nie kojarzyć ich wystąpienia ze stosowaniem danego leku. Nieprawidłowe zidentyfikowanie i zinterpretowanie tych objawów przez lekarza może spowodować wprowadzenie nowych, a nie wycofanie szkodliwych substancji leczniczych. Prowadzi to do tzw. kaskady zapisywania leków (*prescribing cascade*). Należy podkreślić, iż organizm osób starszych jest szczególnie wrażliwy na działanie substancji leczniczych. W tej grupie osób częstość występowania ndl. jest dwa razy większa, a częstość hospitalizacji 10–15 razy większa w porównaniu z osobami młodymi. Osoby starsze z powodu współistnienia wielu chorób należą do najczęstszych konsumentów leków; przyjmują średnio 3–8 leków dziennie. Stosowanie kilku leków jednocześnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych interakcji. Płeć może również determinować częstość występowania ndl. Fizjologiczne różnice między kobietami a mężczyznami, związane z masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej, wpływem hormonów płciowych, mogą mieć istotny wpływ na odmienne losy i działanie substancji leczniczej w organizmie, a w związku z tym na odmienną predyspozycję do ujawnienia się reakcji niepożądanych. Wyniki badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wykazały, że ndl. występują 50–70% częściej u kobiet niż u mężczyzn i że kobiety przyjmują więcej leków. Stwierdzono, że polifarmakoterapia jest odpowiedzialna za 50% ndl. u kobiet, a 33% u mężczyzn. Kobiety stosują doustne środki antykoncepcyjne, które również mogą zwiększać liczbę obserwowanych powikłań polekowych;
- patologiczne – choroby zmieniające losy i działanie leków w organizmie. Choroby przewodu pokarmowego zmieniają wchłanianie substancji leczniczych, choroby wątroby i nerek upośledzają ich eliminację, hipalbuminemia powoduje zmniejszenie stopnia wiązania leków z białkami krwi;
- uczulenie na leki.

3. Inne czynniki:

- alkoholizm, używki, palenie tytoniu,
- szkodliwe wpływy środowiska.

Do czynników przyspieszających metabolizm leków, a tym samym osłabiających i skracających ich działanie, zalicza się: przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, narażenie na niektóre insektycydy i herbicydy. Zahamowanie metabolizmu leków może być następstwem zatrucia ołowiem lub tlenkiem węgla,

- reklama leków w środkach masowego przekazu,
- powszechna dostępność leków, zwłaszcza tych, które można kupić bez recepty, tzw. leków OTC (*over the counter*), m.in. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków pochodzenia roślinnego,
- propagowanie samoleczenia się chorych.

4.2. Klasyfikacja niepożądanych działań leków

Niepożądane działania leków można odpowiednio zaszeregować do poszczególnych typów. Wyróżnia się:

1. Niepożądane działanie leku typu A (*drug actions*) – reakcje zależne od właściwości farmakologicznych leku, podanej dawki, które są możliwe do przewidzenia. Najczęściej ustępują szybko po zmniejszeniu dawki lub też całkowitym odstawieniu leku. Stanowią około 70–80% wszystkich odczynów polekowych. Charakterystycznymi przykładami takich reakcji jest:

a) rozbieżność między zakładanym a uzyskanym efektem leczenia farmakologicznego, np. nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po stosowaniu leków hipotensyjnych,

b) pierwotne i wtórne powikłania terapii związane z farmakologicznym działaniem leku, np. kaszel związany ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, suchość w jamie ustnej po lekach przeciwhistaminowych, zmiany na błonach śluzowych po długotrwałej antybiotykoterapii,

c) toksyczne działania leków, np. nefrotoksyczność związana ze stosowaniem cisplatyny,

d) różnego rodzaju interakcje:

- lek–lek; większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych interakcji obserwuje się u pacjentów z zaburzonymi procesami eliminacji leków z organizmu,
- lek–choroba; lek może nasilać istniejący stan chorobowy lub też maskować jego obecność,
- lek–badania laboratoryjne; lek może zmieniać wyniki badań laboratoryjnych, co jest przyczyną błędnej interpretacji wyników badań, a w następstwie – niewłaściwego rozpoznania choroby i niewłaściwej oceny skuteczności leczenia.

Działaniom niepożądanym tego typu można zapobiec poprzez indywidualizację stosowanej farmakoterapii i odpowiedni dobór schematów dawkowania leku.

2. Niepożądane działanie leku typu B (*patient reactions*) – reakcje niezależne od zastosowanej dawki leku, zwykle o mechanizmie immunologicznym, stanowiące około 20–25% reakcji niepożądanych, często o ciężkim przebiegu, zagrażające życiu chorego. Charakteryzuje je brak związku między ich wystąpieniem a mechanizmem działania leku. Prawie zawsze wymagają natychmiastowego przerwania terapii. Do grupy tej zalicza się przede wszystkim reakcje uczuleniowe, polekowe uczuleniowe uszkodzenie narządów, reakcje będące wynikiem procesów autoimmunologicznych, reakcje pseudoalergiczne, idiosynkrazję, reakcje nietolerancji.

3. Niepożądane działanie leku typu C (*not true drug actions*) – reakcje, które obserwuje się z większą częstością u osób poddanych terapii danym lekiem, ale u konkretnego pacjenta trudno wykazać, czy zastosowany lek był przyczyną ich wystąpienia. Przykładem mogą być objawy zakrzepicy stwierdzone u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Badania epidemiologiczne wykazały, że środki te zwiększają ryzyko wystąpienia zakrzepicy, ale u indywidualnej pacjentki nie można udowodnić związku przyczynowo-skutkowego.

4. Niepożądane działanie leku typu D (*retarded actions*) – ujawniają się po długim czasie od zastosowania leku, należą do tzw. reakcji opóźnionych. Przykładem może być uszkodzenie mięśnia sercowego spowodowane terapią antybiotykami antracyklinowymi obserwowane po upływie roku, kilku lat, a nawet więcej niż 15 latach bezobjawowego okresu od zakończenia leczenia.

Należy podkreślić, iż wyżej omówione podziały odnoszą się zarówno do leków syntetycznych, jak i produktów pochodzenia naturalnego.

4.2.1. Uczulenie na leki

Leki lub ich metabolity, jako związki małowcząsteczkowe, są niepełnymi antygenami, czyli haptenami, które po połączeniu z endogennymi wielkowcząsteczkowymi substancjami organizmu, głównie białkami, stają się antygenami odpowiedzialnymi za odczyn uczuleniowy (alergiczny).

Można wyróżnić trzy **etapy rozwoju alergii na leki**:

- 1) przemiany metaboliczne leku do postaci, w której może on utworzyć stabilne połączenie z cząsteczką nośnika (białkiem lub glikoproteina),
- 2) powstawanie pełnego antygeny przez połączenie leku – niepełnego antygeny, czyli haptenu z cząsteczką białka,
- 3) odpowiedź immunologiczną, uczulenie organizmu na powstałe połączenie.

Czynnikami usposabiającymi do wystąpienia uczulenia polekowego są:

- budowa chemiczna i masa cząsteczkowa leku – białka i niektóre wielocukry uczulają łatwiej od pozostałych związków,
- długotrwałe stosowanie leków,
- częste powtarzanie cykli leczniczych,
- terapia wielolekowa,
- pozajelitowa i miejscowa droga podania leku,
- wiek (dorosły),
- płeć (u kobiet częstość alergii polekowych jest o 33% większa niż u mężczyzn),
- uwarunkowania genetyczne (atopia, enzymopatie),
- stany patologiczne (niewydolność wątroby, nerek, astma oskrzelowa, zakażenia wirusowe, zakażenie wirusem HIV, przeszczep narządów),
- alkoholizm, uzależnienia lekowe.

Rozpoznanie odczynu alergicznego opiera się na następujących kryteriach:

- obserwowane objawy są charakterystyczne dla immunologicznej reakcji polekowej,
- czas wystąpienia objawów po przyjęciu leku odpowiada określonemu typowi reakcji nadwrażliwości,
- odczyn uczuleniowy występuje u niewielkiego odsetka osób poddanych terapii tym samym lekiem,
- odczyn uczuleniowy pojawia się po kilkakrotnym stosowaniu leku,
- nasilenie objawów jest nieproporcjonalne do zastosowanej dawki,
- istnieje skłonność osobnicza i dziedziczna do uczuleń,
- odczyn uczuleniowy może wystąpić po lekach o podobnej budowie chemicznej, lecz różnym działaniu, natomiast nie po lekach o odmiennej budowie a podobnym działaniu,
- objawy nie są podobne do farmakologicznego działania leku,
- nie stwierdza się innej przyczyny obserwowanych objawów,
- wyniki prób na uczulenie najczęściej potwierdzają reakcję alergiczną na lek.

4.2.1.1. Klasyfikacja odczynów uczuleniowych

Granice między poszczególnymi typami reakcji uczuleniowych są płynne, a w rozwój objawów klinicznych są zwykle zaangażowane jednocześnie lub przemienne różne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej i nieimmunologicznej.

Uproszczona klasyfikacja Gella i Coombsa wyróżnia cztery typy reakcji nadwrażliwości.

Typ I obejmuje reakcje natychmiastowe, obserwowane w krótkim czasie – do kilkudziesięciu minut od podania leku. Reakcje te rzadko występują podczas przewlekłej terapii danym lekiem. Polegają na interakcji między antygenem (lekiem) a przeciwciałem klasy IgE związanym na powierzchni komórki tucznej. Dochodzi wówczas do aktywacji limfocytów T i eozynofików, degranulacji komórek tucznych i uwalniania mediatorów odczynu uczuleniowego: histaminy, serotoniny, bradykininy, prostaglandyny oraz interleukiny. Reakcjami alergicznymi typu I są: wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, choroby atopowe (dychawica oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa) oraz inne objawy uczulenia – pokrzywka, wymioty, biegunka, bóle brzucha, miejscowa postać odczynu anafilaktycznego.

Wstrząs anafilaktyczny jest nagłą i zagrażającą życiu chorego uogólnioną formą reakcji anafilaktycznej o charakterze wielonarządowym. U chorego predysponowanego do anafilaksji występują w surowicy krwi swoiste przeciwciała klasy IgE skierowane przeciwko konkretnemu lekowi, którego podanie uruchamia łańcuch reakcji immunoalergiczyh. Objawy kliniczne pojawiają się w ciągu 5–30 minut od kontaktu z alergenem (im szybciej, tym cięższy jest przebieg kliniczny).

Polekowy wstrząs anafilaktyczny powodują: antybiotyki, zwłaszcza penicyliny, cefalosporyny, sulfonamidy, surowice obcogatunkowe, streptokinaza, asparaginaza, dekstran, szczepionki, hormony (kortykotropina, insulina, kalcytonina, hormon antydiuretyczny), witaminy B₁, B₁₂, kwas foliowy, cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna, cytarabina, difenhydramina, heparyna, prokaina, chlorprokaina, tetrakaina, benzokaina, lidokaina, tubokuraryna, pankuronium, galamina, suksametonium, atrakurium, radiologiczne środki cieniujące, środek dezynfekujący – dwutlenek etylenu. Stosowanie leków drogą pozajelitową, szczególnie dożylnie, nasila objawy reakcji anafilaktycznej.

Farmakologiczne leczenie wstrząsu anafilaktycznego polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu epinefryny w rozcieńczeniu 1:1000 (0,1% roztwór): dorosłym 0,2–0,5 mg; dzieciom: 0,01mg/kg m.c. Epinefrynę można stosować co 10–15 min do dawki maksymalnej u dorosłych 1,0 mg, aż do czasu ustąpienia objawów klinicznych wstrząsu. Choremu podaje się także kilka wziewów beta2-mimetyku przez inhalator (salbutamol, terbutalinę), domięśniowo lek przeciwhistaminowy (klemastynę: dorośli 1–2 mg, dzieci 25 µg/kg m.c., prometazynę: dorośli 25–50 mg, dzieci 1 mg/kg m.c.), dożylnie – półbursztynian hydrokortyzonu w dawce 200 mg lub prednizolon w dawce 20 mg, głównie w celu zapobieżenia późnej fazy reakcji anafilaktycznej. Po wyprowadzeniu ze wstrząsu należy kontynuować podawanie leków przeciwhistaminowych przez następne 48 godzin (klemastyny, prometazyny), podawać glikokortykosteroidy w dużych dawkach przez następne 48 godzin (np. hydrokortyzon lub prednizolon).

Obrzęk naczynioruchowy jest miejscową postacią odczynu anafilaktycznego, polegającą na obrzęku skóry, tkanki podskórnej i błony śluzowej w wyniku zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych. Objawy mogą pojawić się i zniknąć w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania leku odpowiedzialnego za wystąpienie reakcji alergicznej. Do czynników wywołujących obrzęk naczynioruchowy należą: penicylina, inne antybiotyki beta-laktamowe, pirazolony, sulfonamidy, białka obcogatunkowe.

Choroby atopowe (dychawica oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa) oraz inne objawy uczulenia, jak: pokrzywka, wymioty, biegunka, bóle brzucha, są również miejscową postacią odczynu anafilaktycznego. Mogą się nasilać lub wyzwać pod wpływem różnych, zwłaszcza wyżej wymienionych leków. Polekowe napady dychawicy oskrzelowej stanowią 8–10% przypadków napadów, w tym ponad 2/3 tych napadów występuje po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, a ponad połowa – po stosowaniu kwasu acetylosalicylowego (jako tzw. astma aspirynowa).

Typ II dotyczy reakcji cytotoksycznych i cytolitycznych, których mechanizm polega na wytwarzaniu przeciwciał skierowanych przeciw elementom błon komórkowych. Lek na zasadzie haptenu wiąże się z elementami morfotycznymi krwi (krwinkami czerwonymi, płytkami, granulocytami) i staje się pełnym antygenem, indukując powstawanie swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko kompleksowi krwinka–lek. W reakcjach tych bierze także udział dopełniacz. Klinicznie reakcje te objawiają się jako m.in.: niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, trombocytopenia, pancytopenia.

Polekową **niedokrwistość hemolityczną** mogą wywołać: penicylina, metyldopa, chinidyna, sulfonamidy, cefalotyna, cisplatyna, karboplatyna, chlorpromazyna, erytromycyna, amidopiryna, aminofenazon, chlorpropamid, ibuprofen, insulina, metamizol, nowobiocyna, kwas aminosalicylowy, fenylbutazon, diklofenak, ryfampicyna, pochodne tiouracylu, tiopental.

Polekowa **granulocytopenia** lub **agranulocytoza** może być spowodowana terapią: aminofenazonem, fenylbutazonem, karbimazolem, pochodnymi tiouracylu, pochodnymi fenotiazyny, klozapiną, chinidyną, kwasem etakrynowym, solami złota, kwasem aminosalicylowym, sulfonamidami, pochodnymi sulfonylomocznika, meprobamatem, diazepoksydem.

Do czynników mogących wywołać **malopłytkowość** należą: sulfonamidy, chinina (często znajduje się w lekach przeciwgrypowych, napojach bezalkoholowych), chinidyna, sole złota, paracetamol, propyltiouracyl, alprenolol, cefalotyna, penicylina, ryfampicyna, nowobiocyna, streptomycyna, tetracykliny, leki przeciwhistaminowe, kwas acetylosalicylowy, karbamazepina, hydro- i chlorotiazyd, chlorpropamid, digitoksyna, furosemid, heparyna, lewamizol, meprobamat, metyldopa, kwas aminosalicylowy, fenylbutazon, pochodne sulfonylomocznika, trimetoprym.

Typ III to reakcje późne, zależne od krążących i odkładających się w ścianach drobnych naczyń krwionośnych kompleksów immunologicznych złożonych z leków będących antygenami i przeciwciał klasy IgG i IgM. W obrazie klinicznym dominują przede wszystkim objawy zapalenia naczyń. Obserwuje się wykwity pokrzywkowe, zapalenie kłębuszków nerkowych, stawów, tęczówki i ciała rzęskowego. Do tej grupy reakcji należy również choroba posurowicza.

Choroba posurowicza jest uogólnioną reakcją alergiczną o charakterze wielonarządowym. Najczęstszymi objawami choroby posurowiczej są zmiany skórne: pokrzywka, obrzęk Quinckego, rumień i zmiany plamisto-grudkowe. Pojawiają się po 6–21 dniach od kontaktu z alergenem i mogą utrzymywać się przez wiele tygodni. Objawy choroby posurowiczej mogą być wywołane nie tylko przez surowice obcogatunkowe lub białko, lecz także przez leki, np.: antybiotyki beta-laktamowe (penicylinę, amoksycylinę, flukloksacylinę, cefaklor), cyprofloksacynę, streptomycynę, sulfonamidy, pochodne tiouracylu, hydrałazyne, fenylbutazon, tiopental.

Typ IV obejmuje komórkowe reakcje immunologiczne o charakterze opóźnionym zależne od limfocytów T, które mają receptory błonowe i mogą, w podobnie swoisty sposób jak przeciwciała, rozpoznawać antygen i z nim reagować. Objawy kliniczne w przebiegu reakcji alergicznym typu IV mogą mieć przebieg od łagodnych wysypek do śmiertelnego złuszczenia się skóry. Występują w ciągu 24–48 godzin po kontakcie z antygenem. Najbardziej znanym przykładem tego typu reakcji jest alergiczny wyprysk kontaktowy wywołany najczęściej lekami stosowanymi miejscowo.

Kontaktowe zapalenie skóry (wyprysk kontaktowy) charakteryzuje się powierzchownymi zmianami zapalnymi skóry lub błony śluzowej, powstającymi w wyniku kontaktu z alergenem. Pierwotnym wykwitem jest grudka i pęcherzyk, któremu zwykle towarzyszy świąd. Do czynników wywołujących wyprysk kontaktowy należą przede wszystkim leki

stosowane miejscowo (maści, krople): penicylina, tromantadyna, neomycyna, gentamycyna, kanamycyna, amikacyna, tetracykliny, pochodne fenotiazyny, kortykosteroidy, miejscowe anestetyki zawierające grupę estrową (benzokaina, tetrakaina, prokaina), grupę amidową (lignokaina, mepiwakaina, prilokaina), jak również podłoża i środki konserwujące: lanolina, euceryna oraz rumianek, nadtlenuk benzoilolu.

Leki mogą być przyczyną uczuleniowych uszkodzeń narządów lub pojedynczych objawów. Przykładem może być alergiczne uszkodzenie wątroby po stosowaniu sulfonamidów, pochodnych fenotiazyny, uszkodzenie nerek po penicylinie, zmiany w mięszu płucnym po nitrofurantoinie lub gorączka alergiczna, która może wystąpić po zastosowaniu różnych leków, ujawnia się między 8 a 21 dniem od rozpoczęcia terapii, ustępuje po 72–96 godzinach od zaprzestania podawania leków, takich jak: penicyliny, cefalosporyny, chloramfenikol, erytromycyna, streptomycyna, sulfonamidy, nitrofurantoina, allopuryinol, chinidyna, barbiturany, fenytoina, kwas aminosalicylowy, amfoterycyna B, metyldopa, kaptopryl, enalapryl.

Wśród polekowych uczuleniowych odczynów skórnych na uwagę zasługują także reakcje fotoalergiczne.

Reakcje fotoalergiczne obserwuje się po ok. 24 godzinach u chorych uczulonych podanych powtórnej ekspozycji na lek i promieniowanie ultrafioletowe. Zmiany występują również w obrębie skóry nienaświetlanej. Nie stwierdza się zależności od zastosowanej dawki leku. Reakcje fotoalergiczne mogą wywołać: sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika, pochodne nitrofuranu, chlorotiazyd, amiodaron, tetracykliny, leki tiazydowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, amiodaron, pochodne fenotiazyny, gryzeofulwina, środki przeciwbakteryjne dodawane do mydeł, heksachlorofen, kwas paraaminobenzoowy.

Leki mogą być również przyczyną wystąpienia chorób autoimmunologicznych.

Układowy tocień rumieniowaty – choroba związana z tworzeniem i odkładaniem się kompleksów immunologicznych w narządach wewnętrznych i skórze. Rozwijają się zazwyczaj u chorych poddawanych długotrwałe terapii dużymi dawkami leków. Częstość reakcji będących wynikiem procesów autoimmunologicznych jest większa u chorych charakteryzujących się wolnym metabolizmem acetylacji leków. Polekowy układowy tocień rumieniowaty mogą wywołać: hydralazyna, pochodne hydantoiny, prokainamid, izoniazyd, metyldopa, chlorpromazyna, fenylbutazon, sole złota, gryzeofulwina, cyklofosfamid.

Należy podkreślić, że mechanizmy alergicznych reakcji polekowych są najczęściej złożone, a jeden lek może być przyczyną kilku form polekowych niepożądanych reakcji organizmu.

4.2.2. Polekowe zaburzenia psychiczne i neurologiczne

4.2.2.1. Polekowe zaburzenia psychiczne

Polekowe zaburzenia psychiczne, będące następstwem działania leków na ośrodkowy układ nerwowy, występują najczęściej w postaci: depresji, pogorszenia nastroju, zwolnienia procesów myślowych i reakcji psychicznych, zaburzeń orientacji w czasie i przestrzeni, senności, oszołomienia, stanów lękowych, zamroczenia lub stanów nadmiernego pobudzenia psychicznego i ruchowego; rzadziej są spotykane zaburzenia zbliżone do objawów schizofrenii, stany maniakalne i lękowe, omamy, euforie, majaczenia, zespoły urojeniowe. Osoby zażywające leki wywołujące wyżej wymienione zaburzenia nie powinny prowadzić

żadnych pojazdów ani kierować innymi urządzeniami mechanicznymi. Niebezpieczne jest również łączne spożywanie z tymi lekami nawet bardzo małych dawek alkoholu, działającego z niektórymi z nich synergistycznie. Obowiązkiem lekarza jest ostrzeganie chorych przed groźącym niebezpieczeństwem.

Na polekowe zaburzenia psychiczne są szczególnie podatne osoby w starszym wieku. Stwarza to niebezpieczeństwo niewłaściwego rozpoznania przyczyny, często u nich występujących, zaburzeń psychicznych. Dlatego konieczny jest bardzo dokładny wywiad dotyczący zażywanych leków w celu uniknięcia błędu diagnostycznego. Bardzo trudnym problemem terapeutycznym są depresje po stosowaniu leków hipotensyjnych, ponieważ objawy tego powikłania mogą być potęgowane przez depresyjne cechy osobowości, występujące często u chorych na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza u osób w starszym wieku.

4

Rodzaj zaburzenia	Leki mogące wywołać zaburzenie
Niepokój, pobudzenie psychiczne i ruchowe, agresywność, uczucie napięcia, drażliwość	amfetamina, metylfenidat, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, preparaty zawierające aminy sympatykomimetyczne, wigabatryna, okskarbazepina (u dzieci), fenobarbital (u dzieci i osób starszych), klonazepam (u dzieci), kofeina
Zaburzenia zbliżone do objawów schizofrenii lub reakcji paranoidalnych	amfetamina, efedryna, leki przeciwpadaczkowe, lewodopa, inhibitory MAO, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
Stany maniakalne	leki przeciwdepresyjne, izoniazyd, lewodopa, kortykosteroidy, penicylina prokainowa – po nieumyślnym dożylnym podaniu
Euforia	amfetamina, lewodopa, kortykosteroidy
Omamy	leki cholinolityczne o działaniu ośrodkowym (hioscyna, atropina), amantadyna, izoniazyd (u osób wolno acetylujących), etionamid, cyklo-seryna, kwas aminosalicylowy, ketamina, efedryna, pentazocyna, leki beta-adrenolityczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, disulfiram
Stany majaczeniowe lub splątaniowe	amantadyna, aminofilina, cymetydyna, pochodne fenotiazyny, glikokortykosteroidy, izoniazyd, leki przeciwdepresyjne, leki uspokajające i nasenne, lewodopa, metyldopa, digoksyna, penicyliny, ranitydyna, wigabatryna, indometacyna
Depresja	lewodopa, glikokortykosteroidy, leki beta-adrenolityczne, rezerpina, metyldopa, klonidyna, indometacyna, winblastyna

4.2.2.2. Polekowe zaburzenia neurologiczne

Powikłania polekowe w obrębie naczyń mózgowych. Polekowe zaburzenia krążenia mózgowego w postaci krwotoków śródmózgowych lub podpajęczynówkowych, krwiałków podtwardówkowych mogą być następstwem:

- przelomu nadciśnieniowego, spowodowanego inhibitorami MAO zastosowanymi łącznie z aminami sympatykomimetycznymi lub z pokarmami zawierającymi tyraminę,
- niedostatecznie kontrolowanej terapii lekami przeciwzakrzepowymi lub podania amin katecholowych (epinefryny, norepinefryny), amfetaminy, metyloksantyn (teofiliny, kofeiny), zwłaszcza u chorych z tętniakami mózgu lub zaburzeniami krzepnięcia,
- stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, które mogą być również przyczyną wewnątrzczaszkowych zakrzepów tętniczych i zatorów.

Encefalopatie i inne objawy mózgowie. Encefalopatie mogą wystąpić podczas leczenia metotreksatem, asparaginazą, dużymi dawkami soli litu, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek, podczas intensywnej terapii lekami moczopędnymi, leczenia morfiną lub lidokainą, zwłaszcza u chorych z niewydolnością wątroby. Jatrogenne zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego i objawy tzw. rzekomego guza mózgu mogą wywołać: u dzieci – tetracykliny, kwas nalidyksowy, nitrofurantoina, duże dawki witaminy A, kortykosteroidy, a u dorosłych – duże dawki kortykosteroidów i doustne środki antykoncepcyjne.

Neuropatie polekowe. Uszkodzenie obwodowych nerwów czuciowych i ruchowych jest jednym z najczęstszych powikłań neurologicznych. Obraz kliniczny neuropatii polekowych może być bardzo zróżnicowany: od symetrycznych parestezji, bólu, do ciężkich pełnoobjawowych uszkodzeń z wiotkimi porażeniami. Przerwanie podawania leku zazwyczaj stosunkowo szybko hamuje narastanie objawów, a następnie powoduje stopniowe ich ustępowanie. Trudności diagnostyczne występują w przypadku, gdy neuropatia ma charakter polekowy i jednocześnie jest spowodowana chorobą podstawową, np. u chorych na AIDS otrzymujących leki przeciwwirusowe.

amiodaron	docetaksel	kolistyna	paklitaksel	sulfonamidy
amitryptylina	etambutol	metakwalon	penicylamina	suramina
asparaginaza	etionamid	metronidazol	perheksylina	tiamazol
chloramfenikol	fenytoina	nifedypina	pirydoksyna	tolbutamid
chlorochina	hydrałazyna	nitrofurantoina	polimiksyna B	trójpierścieniowe leki
chlorpropamid	indometacyna	nukleozydowe analogi odwrotnej	prokarbazyna	przeciwdepresyjne
cisplatyna	izoniazyd	transkryptazy (stosowane w leczeniu AIDS)	propranolol	winblastyna
dapson	kanamycyna		statyny	windezyna
disulfiram	klofibrat		sole złota	winkrystyna
dizopiramid	kolchicina		streptomycyna	

Zaburzenia mięśniowe, miopatie. Miasteniczne zespoły polekowe należy odróżnić od nasilenia objawów miastonii pod wpływem leków zaburzających czynność płytki nerwo-mięśniowej, np. neomycyny, streptomycyny, tetracyklin.

Wiele leków może powodować uszkodzenie mięśni, przejawiające się ich osłabieniem, bólem, a nawet rozpadem i zanikiem. Niekiedy może wystąpić uszkodzenie mięśni współistniejące z uszkodzeniem nerwów, określane jako neuromiopia. Miopatie, w których obserwuje się zmiany strukturalne w mięśniach (stany zapalne, zmiany mitochondrialne, martwice związane ze stosowaniem np. cyklosporyny, labetalolu), należy różnicować z polekową adynamią mięśniową w wyniku hipokaliemii po leczeniu kortykosteroidami, lekami moczopędnymi, długotrwałym stosowaniu środków przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu.

Miopatia należy do charakterystycznych powikłań związanych z terapią statynami, zwłaszcza atorwastatyną, lowastatyną i symwastatyną. Jeśli w porę nie zostanie rozpoznana i nie zaprzestanie się stosowania statyn, może doprowadzić do rozwoju rabdomiolizy, mioglobinurii, ostrej martwicy nerek. Do czynników ryzyka zwiększających niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii w czasie stosowania statyn należą: starszy wiek (zwłaszcza kobiet >80 r.ż.), drobna budowa ciała, duża liczba współistniejących chorób, polifarmakoterapia, szczególnie lekami powodującymi wystąpienie niepożądanych interakcji (zob. rozdz. 3.2.), krótki czas od zabiegu chirurgicznego, niedoczynność tarczycy.

amiodaron	cymetydyna	kortykosteroidy,	lowastatyna	sole litu
antybiotyki	danazol	zwłaszcza	tryptofan	winkrystyna
antracyklinowe	etretinat	zawierające fluor	penicylamina	witamina E
atorwastatyna	fenytoina	kolchicina	prokainamid	(hiperwitaminoza)
chlorochina	gemfibrozyl	labetalol	propranolol	zydowudyna
cyklosporyna	klofibrat	lewodopa	simwastatyna	

Bóle głowy. Polekowe bóle głowy mogą być spowodowane stosowaniem leków rozszerzających naczynia, np.: w chorobie wieńcowej, nadciśnieniu tętniczym i zaburzeniach krążenia obwodowego, takich jak azotany, leki blokujące kanały wapniowe, hydralazyna. Inny mechanizm ich powstawania jest związany z wywoływaniem łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego (*pseudotumor cerebri*) przez tetracykliny, kwas nalidyksowy, ampicylinę, pefloksacynę, a także duże dawki witaminy A. Do leków nasilających migrenę należą cymetydyna, ranitydyna, nifedypina, doustne środki antykoncepcyjne. Istotnym problemem w codziennej praktyce lekarskiej są polekowe bóle głowy „z odbicia” (*drug rebound headache, drug induced headache*). Dotyczą ok. 2–3% populacji, a występują wtórnie u osób z samoistnymi bólami głowy (np. migrena, ból typu napięciowego) stosujących przewlekle nienarkotyczne leki przeciwbólowe – paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ergotaminę. Nazwa odzwierciedla paradoksalny charakter bólu, wywołowany przez leki stosowane w celu jego zwalczania.

Zespół otępienny. Nadużywanie benzodiazepin, barbituranów, leków przeciwbólowych, przeciwdepresyjnych, propranololu i cymetydiny może prowadzić do otępienia, które należy brać pod uwagę u osób z krótkim wywiadem objawów otępiennych i niezbyt znacznym ich nasileniem.

Krwotok mózgowy. Powikłanie to może być spowodowane przewlekłym stosowaniem większych dawek kwasu acetylosalicylowego. Ocenia się, iż na 1000 osób leczonych może wystąpić jeden przypadek krwotoku mózgowego. Szczególnie podatne są osoby pochodzenia azjatyckiego i chorzy z małym stężeniem cholesterolu.

Zaburzenia ruchowe. Wyróżnia się cztery podstawowe pozapiramidowe zespoły polekowe – dystonię, akatyzię, parkinsonizm i dyskinezę późną. Ich występowanie jest związane ze stosowaniem neuroleptyków, flunaryzyny, werapamilu, metyldopy, metoklopramidu, tietylperazyny. Reakcja dystoniczna o znacznym nasileniu w postaci tonicznych kurczów (grymasów) mięśni twarzy, kurczów języka, szyi, przymusowego spojrzenia może pojawić się już po pierwszej małej dawce leku neuroleptycznego. Akatyzią, polegającą na nieustannym niepokoju ruchowym, jest częstym objawem obserwowanym w czasie terapii neuroleptykami, ustępującym po zmniejszeniu dawki. Mogą ją również wywołać leki przeciwwymiotne, a także bromokryptyna, amlodypina. Parkinsonizm polekowy stwierdza się u ok. 15% chorych psychicznie, leczonych dużymi dawkami neuroleptyków oraz u chorych przyjmujących: tietylperazynę, metoklopramid, cynaryzynę, flunaryzynę, amlodypinę, amiodaron, amfoterycynę. Drżenia rąk mogą towarzyszyć stosowaniu: amfetaminy, cyklosporyny, fenytoiny, fluorouracylu, izoprenaliny, kofeiny, kwasu walproinowego, prymidonu, leków przeciwcukrzycowych, przeciwdepresyjnych, soli litu, preparatów tarczycy, kortykosteroidów, teofiliny.

Złośliwy zespół poneuroleptyczny. Rozwija się on najczęściej w ciągu 24–72 godzin od rozpoczęcia terapii dużymi dawkami neuroleptyków. Przypomina ostre zapalenie móz-

gu z zaburzeniami świadomości, pobudzeniem, gorączką, obustronnym objawem Babińskiego, szybko narastającą sztywnością pozapiramidową. Należy natychmiast odstawić leki odpowiedzialne za wystąpienie tego zespołu, podać chorym dantrolen, bromokryptynę oraz zastosować leczenie objawowe.

Zespół serotoninowy. Stosowanie dużych dawek leków hamujących rozkład serotoniny, np.: inhibitorów MAO, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, soli litu, karbamazepiny, może prowadzić do wzrostu jej stężenia w mózgu i wystąpienia objawów zespołu serotoninowego, takich jak: zaburzenia świadomości, poty, dreszcze, drżenie, gorączka, biegunka.

4.2.3. Polekowe uszkodzenia narządu słuchu i równowagi

Czynnikami zwiększającymi ryzyko ototoksyczności leków są:

- niewydolność nerek,
- stosowanie przez dłuższy czas lub w dużych dawkach leków ototoksycznych albo uprzednie leczenie nimi,
- wiek ponad 60 lat lub okres wczesnego dzieciństwa,
- choroby ucha wewnętrznego,
- ekspozycja na hałas i hipertermia,
- predyspozycja osobnicza.

Kliniczne objawy polekowego uszkodzenia ucha wewnętrznego to: upośledzenie słuchu o różnym nasileniu – od niedosłuchu do całkowitej głuchoty, szumy uszne, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, nudności.

Do najbardziej ototoksycznych (a zarazem nefrotoksycznych) leków należą: antybiotyki aminoglikozydowe – streptomycyna, kanamycyna, neomycyna, amikacyna, gentamycyna, tobramycyna oraz antybiotyki z grupy polimiksyn – wiomycyna, wankomycyna, framycetyna, kapreomycyna. Streptomycyna, gentamycyna i sysomycyna wywołują głównie zaburzenia równowagi, w mniejszym stopniu upośledzają słuch. Spośród antybiotyków aminoglikozydowych najmniej toksyczna dla narządu słuchu i równowagi okazała się netylmycyna.

Poza wymienionymi antybiotykami uszkodzenie narządu słuchu i/lub narządu równowagi mogą wywołać: salicylany, indometacyna, furosemid, kwas etakrynowy, chinina, chinidyna, cisplatyna, fluorouracyl, bleomycyna, doustne środki antykoncepcyjne, środki zawierające jod. Dzwonienie w uszach i upośledzenie słuchu może wystąpić po stosowaniu chlorochiny w dawce 500 mg raz na tydzień przez kilka miesięcy, zwłaszcza u osób z uprzednio istniejącym upośledzeniem słuchu.

4.2.4. Polekowe uszkodzenia narządu wzroku

Uszkodzenia narządu wzroku, dotyczące wszystkich lub poszczególnych jego elementów, charakteryzujące się m.in.: zmniejszeniem ostrości wzroku, zaburzeniami widzenia barwnego, ubytkami w polu widzenia oraz zmianami obserwowanymi w badaniach elektrofizjologicznych, są częstym wynikiem działania niepożądanego wielu leków, stosowanych zarówno miejscowo, jak i ogólnie.

Odkładanie się złogów w spojówce i rogówce może powodować epinefryna, preparaty srebra i złota. Złogi w rogówce pojawiają się ponadto u osób leczonych chlorochiną, po-

chodnymi fenotiazyny, indometacyną, amiodaronem. Zmiany te są z reguły odwracalne. Zapalenie rogówki powodują niekiedy leki używane do znieczulenia rogówki, karbimazol, obrzęk rogówki – mepakryna i rzadziej – doustne środki antykoncepcyjne. Pęknięcie rogówki, jej stan zapalny oraz zapalenie spojówek (*keratoconjunctivitis sicca*) występują podczas leczenia dużymi dawkami cytarabiny, cyklofosfamidu.

Zmiany w soczewce, polegające na jej zmętnieniu i powstawaniu zaćmy, mogą wystąpić po długotrwałej terapii jaskry lekami zwężającymi źrenicę, po stosowaniu kortykosteroidów, chlorochiny, pochodnych fenotiazyny, chlorpropamidu, busulfanu.

Polekowe uszkodzenia siatkówki są poważnym powikłaniem, z reguły nieodwracalnym. Występują po stosowaniu: chlorochiny, indometacyny, fenylobutazonu, kortykosteroidów, pochodnych fenotiazyny, mepakryny, doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego po stwierdzeniu pierwszych oznak uszkodzenia siatkówki należy wymienione leki natychmiast odstawić. Karboplatyna stosowana w dużych dawkach może wywołać zapalenie siatkówki, naczyniówki, zapalenie nerwu wzrokowego, a nawet ślepotę korową. Krwawe wylewy do siatkówki stwierdza się niekiedy po stosowaniu warfaryny.

Uszkodzenie nerwu wzrokowego występuje niekiedy po stosowaniu: amiodaronu, streptomycyny, bromizowalu, cykloseryny, chloramfenikolu, etambutolu, glibenklamidu, polimiksyne B, sulfonamidów, izoniazidu, chininy, chlorochiny, klindamycyny, minoksydylu kojarzonego z azatiopryną i prednizonem, salicylanów, penicylaminy, tiorydazyny, środków znieczulających ogólnie, organicznych związków arsenu, doustnych środków antykoncepcyjnych. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego obserwowano po dużych dawkach glikokortykosteroidów (zwłaszcza triamcynolonu), salicylanów, tetracykliny, witaminy A. Objawy zapalenia nerwu wzrokowego mogą być związane ze stosowaniem tamoksyfenu. Lek ten może również powodować retinopatię barwnikową.

W 2003 roku kanadyjski organ kontroli leków przedstawił informacje dotyczące zaburzeń czynności narządu wzroku związanych z przyjmowaniem bifosfonianów. Przypuszcza się, że kwas pamidronowy powoduje wystąpienie stanów zapalnych oka, a w rzadkich przypadkach zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki i twardówki. Podobne działania niepożądane były zgłaszane po stosowaniu kwasów alendronowego, klodronowego, etydronowego i ryzedronowego.

Zaburzenia widzenia mogą towarzyszyć terapii: pirenzepiną, fluorochinolonami, worikonazolem, celekoksybem oraz innymi, nieselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy. W przypadku wymienionych leków przeciwzapalnych przyczyną powikłań polekowych jest hamowanie przez nie syntezy prostaglandyn, które kontrolują przepływ krwi w obrębie siatkówki.

Podwójne lub kolorowe widzenie może być spowodowane przez: fludarabinę, winkrystynę, glikozydy naparstnicy, etambutol, chlorotiazyd, furosemid, fenytoinę, karbamazepinę, wigabatrynę, felbamat, lewetiracetam.

Zwiększenie ciśnienia śródocznego, wyzwolenie lub pogorszenie jaskry może nastąpić w czasie leczenia glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo lub ogólnie oraz lekami cholinolitycznymi. Rozszerzenie źrenic i zaburzenia widzenia są powikłaniem terapii trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi – imipraminą oraz amitryptyliną. Przeciwwskazane jest stosowanie tych leków u chorych na jaskrę.

Alergiczne zmiany spojówek oraz rogówki występują najczęściej po stosowaniu: penicyliny, salicylanów, sulfonamidów, prokainy, kokainy, chloramfenikolu, streptomycyny, neomycyny, fenytoiny, leków zwężających i rozszerzających źrenicę.

4.2.5. Polekowe uszkodzenia przewodu pokarmowego

Polekowe uszkodzenia układu pokarmowego stanowią znaczny odsetek wszystkich powikłań spowodowanych lekami, ponieważ narząd ten jest narażony na bezpośredni kontakt z substancjami leczniczymi jako główna droga ich podawania i biotransformacji.

Zmiany w jamie ustnej. Na ogół nie zależą od drogi podawania leków, mogą mieć tło toksyczne, alergiczne i mieszane. Stosowanie antybiotyków, szczególnie o szerokim spektrum działania, może prowadzić do zniszczenia zarówno flory bakteryjnej, jak i saprofitycznej w jamie ustnej. Charakterystycznymi objawami dysbakteriozy są: suchość i zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej, początkowe wygładzenie i zaczerwienienie języka, który następnie pokrywa się ciemnobrązowym nalotem. Zachwiana równowaga biologiczna sprzyja rozwojowi bakterii lub grzybów.

Owrzodzenia jamy ustnej powstają w czasie chemioterapii przeciwnowotworowej (metotreksatem, cytarabiną, doksorubicyną, fluorouracylem, daktynomycyną, chlormetyną, winblastyną) jako następstwo ich działania toksycznego, uszkadzającego błonę śluzową drogą krwionośną (metotreksat) lub jako wtórny objaw supresji szpiku. Mogą się także pojawić podczas stosowania fenylobutazonu, preparatów złota, antybiotyków, prokainy, sulfonamidów.

Inne zmiany, w postaci odczynów rumieniowo-obrzękowych, pęcherzy, rozsianych wykwitów grudkowych, zaczerwienienia, wygładzenia, przebarwień, nadmiernego rogowacenia brodawek języka, mogą wystąpić po chlorpromazynie, niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, antybiotykach i sulfonamidach (często jako objaw grzybicy).

Przerost dziąseł jest częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem antagonistów kanału wapniowego, a zwłaszcza: nifedypiny, nitrendypiny, felodypiny, amlodypiny, a także długotrwałym stosowaniem pochodnych hydantoiny. Występuje również po cyklosporynie i takrolimusie, a nasilenie objawów jest wprost proporcjonalne do stężenia leku we krwi. Istnieje zależność między przerostem dziąseł a stanem przyzębia w chwili rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej. Czynnikiem ryzyka wystąpienia lub nasilenia tego powikłania polekowego jest skojarzone leczenie cyklosporyną i pochodnymi dihydropirydyny.

Podawanie antybiotyków tetracyklinowych dzieciom w okresie rozwoju zawiązków zębów mlecznych i stałych wywołuje żółte lub szare przebarwienia szkliwa i zębiny, hipoplazję szkliwa, większą skłonność do próchnicy.

Zmniejszone wydzielanie śliny (*kserostomia*) powodują zwłaszcza: atropina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe starej generacji. Wykazano, że po stosowaniu około 400 różnych leków może wystąpić suchość w obrębie jamy ustnej.

Powiększenie i bolesny obrzęk ślinianek może pojawić się w czasie leczenia guanetydyną, klonidyną, bretylium, fenylobutazonem, winblastyną i innymi cytostatykami.

Częściową lub całkowitą utratę smaku może wywołać penicylamina. Zaburzenia smaku, występujące podczas leczenia gryzeofulwiną, metronidazolem, kaptoprylem, solami litu, mają charakter przejściowy, niekiedy jednak mogą być nieodwracalnym objawem toksycznego działania leku.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Następstwem polekowego uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego mogą być stany zapalne o różnym nasileniu, niekiedy na tle alergicznym, których objawami najczęściej są: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha. Najgroźniejszym powikłaniem są owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego charakteryzujące się znaczną aktywnością mitotyczną należą, oprócz komórek szpiku, do najbardziej narażonych na toksyczne działanie leków cytostacyjnych zarówno z grupy alkilujących (busulfanu, chlorambucylu, mechloretaminy), jak i antymetabolitów (metotreksatu, cytarabiny, fluorouracylu) oraz antybiotyków cytostacyjnych (daktynomycyny, daunorubicyny), a także alkaloidów barwinka (winblastyny, winkrystyny, windezyny, winorelbiny). Wyrazem toksycznego działania tych leków na przewód pokarmowy są zmiany zapalne, zanikowe, owrzodzenia i zmiany krwotoczne, którym towarzyszą utrata łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.

Wszystkie antybiotyki, a zwłaszcza działające na bakterie Gram-ujemne i o szerokim zakresie działania, takie jak: tetracykliny, chloramfenikol, neomycyna, streptomycyna, a także linkozamidy, mogą wywołać rzekomobłoniaste zapalenie jelit, którego objawy (biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe) przypominają cholere, a ich przyczyną są najczęściej dysbakteriozy, spowodowane wymienionymi antybiotykami. Zapalenie jelit mogą ponadto wywołać: sole złota, niesteroidowe leki przeciwzapalne, penicylamina, cymetydyna, ranitydyna, doustne środki antykoncepcyjne.

Przyczyną polekowych wrzodów trawiennych dolnej części przełyku, żołądka i dwunastnicy, a niekiedy jelita cienkiego jest zwiększenie wydzielania soku żołądkowego oraz naruszenie przez leki odporności błony śluzowej na trawiące działanie kwasu solnego i pepsyny, na skutek uszkodzenia nabłonka, zmian w ukrwieniu błony śluzowej, zahamowania wydzielania śluzu ochronnego. Do leków, które najczęściej wywołują owrzodzenia żołądka, należą: salicylany (zwłaszcza w miejscach, gdzie zalegają fragmenty niezupełnie rozpuszczonych tabletek), indometacyna, fenylbutazon, tolazolina, leki cholinomimetyczne, insulina i sulfonamidy przeciwcukrzycowe, aminy katecholowe upośledzające ukrwienie błony śluzowej, rzadziej antybiotyki uszkadzające ścianę komórkową (penicyliny, polimiksyny), leki cytostacyjne, izoniazyd, rezerpina, teofilina, kofeina. Uważa się, że nie ma jednoznacznych dowodów, że glikokortykosteroidy mają właściwości wrzodotwórcze, mogą raczej uczyniać już istniejącą chorobę wrzodową. Sole potasowe, zwłaszcza w przypadkach upośledzonej perystaltyki, mogą wywołać owrzodzenia jelita cienkiego.

Krwawienia z przewodu pokarmowego mogą być powikłaniem polekowych owrzodzeń, wyrazem nieżytu krwotocznego lub wynikiem niedostatecznie kontrolowanej terapii lekami hamującymi krzepnięcie krwi. Wywołują je wszystkie leki wrzodotwórcze, zwłaszcza salicylany, których działanie hamujące wytwarzanie protrombiny i agregację płytek krwi może nasilać krwawienia.

Zespoły złego wchłaniania mogą wystąpić przede wszystkim po neomycynie, cholestyraminie i cytostatykach, rzadziej po kanamycynie, paromomycynie i tetracyklinach. Niedobór kwasu foliowego, powstały wskutek upośledzenia jego wchłaniania, powodują: fenytoina, pochodne kwasu barbiturowego, doustne środki antykoncepcyjne; niedobór witaminy B₁₂ – neomycyna, kwas aminosalicylowy, cholestyramina, fenformina, metformina oraz antybiotyki wywołujące dysbakteriozy przewodu pokarmowego.

Leki hamujące perystaltykę – leki cholinolityczne, leki bezpośrednio porażające mięśnie gładkie (np. papaweryna), środki porażające zwoje, leki przeciwhistaminowe starej generacji, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, winblastyna, winkrystyna – mogą wywołać atonię, a nawet niedrożność porażenną jelit. Zespół okrężnicy olbrzymiej (*megacolon*) występuje niekiedy po długotrwałym stosowaniu środków przeczyszczających, leków o działaniu podobnym do morfiny. W wyniku leczenia wazopresyną lub stosowania środków antykoncepcyjnych może dochodzić do upośledzenia krążenia trzewnego, a nawet zawału krezki i martwicy jelita cienkiego.

Długotrwałe stosowanie środków neutralizujących kwas solny, łącznie ze spożywaniem mleka, wywołuje niekiedy zespół „mleczno-alkaliczny”, którego przyczyną jest zasadowica metaboliczna. Wodorowęglan sodu stosowany w dużych dawkach może także wywołać zasadowicę.

Nudności i wymioty. Są to częste i szczególnie dokuczliwe objawy niepożądane, które pogorszą jakość życia chorych. W tabeli 4.2.4. zestawiono leki wywołujące wymienione powikłania polekowe.

aminoglikozydy	felbamat	karbapenemy	metformina	ryfampicyna
bromokryptyna	flucytozyna	ketokonazol	metoklopramid	sukralfat
cefalosporyny	flukonazol	klonidyna	metronidazol	sulfonamidy
chinidyna	furazolidon	klopidogrel	mizoprostol	teofilina
chinina	gabapentyna	kolchicina	opioidy	tetracykliny
chloramfenikol	gryzeofulwina	kwas	penicylamina	tiazydy
cytostatyki	interferony	aminokapronowy	penicyliny	zydowudyna
digoksylna	itakonazol	leflunomid	prokainamid	
erytromycyna	kaspofungina	mannitol	prymidon	

Uszkodzenie wątroby. Na podstawie stopnia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfatazy zasadowej oraz wzajemnego stosunku aktywności obu enzymów wyróżnia się trzy grupy polekowego uszkodzenia wątroby: uszkodzenie komórek wątroby, uszkodzenie cholestatyczne i uszkodzenie o charakterze mieszanym (tabela 4.2.5.).

Rodzaj	Charakterystyka
Uszkodzenie komórek wątroby	przynajmniej dwukrotnie od wartości prawidłowej zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, a stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do fosfatazy zasadowej >5
Uszkodzenie cholestatyczne	przynajmniej dwukrotnie od górnej granicy wartości prawidłowej zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, a stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do fosfatazy zasadowej <2
Uszkodzenie mieszane	przynajmniej dwukrotnie od wartości prawidłowej zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i fosfatazy zasadowej, a stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do fosfatazy zasadowej mieści się w granicach 2–5

Istnieją dwa, niewykluczające się wzajemnie, **mechanizmy hepatotoksycznego działania leków – biochemiczny i immunoalergiczny.** Większość substancji leczniczych wywołuje reakcje należące do pierwszej grupy. Obszar, w którym obserwuje się istotne zmiany patologiczne, znajduje się w strefie centralnej zrazików wątrobowych, gdzie występuje największe stężenie cytochromu P450. Toksyczne uszkodzenia wątroby o charakterze biochemicznym mogą występować jako reakcje cytotoksyczne i/lub cholestatyczne.

Pierwsze z nich obejmują zaburzenia procesów metabolicznych istotnych dla integralności komórek hepatocyta. Zmiany te prowadzą do stłuszczenia i/lub martwicy wątroby. W badaniach biochemicznych dominuje znaczny wzrost aktywności transaminaz oraz

zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej. Ostre stłuszczenie wątroby, które często bywa odwracalne, wyprzedza zazwyczaj martwicę polekową, charakteryzującą się objawami trudnymi do odróżnienia od wirusowego zapalenia wątroby.

Stłuszczenie wątroby obserwowano po dożylnym podawaniu dużych dawek tetracyklin u kobiet w ciąży lub u osób z niewydolnością nerek oraz po stosowaniu: fenylbutazonu, amidaronu, kwasu walproinowego, asparaginazy, metotreksatu, azacytydiny, bleomycyny.

Farmakoterapia salicylanami u dzieci <12 roku życia może być bardzo niebezpieczna ze względu na możliwość wystąpienia zespołu Reye'a, najczęściej po przebyciu zakażeń wirusowych. Na zespół ten składają się objawy encefalopatii i tłuszczowe zwyrodnienie wątroby. Objawy podobne do zespołu Reye'a mogą również wystąpić jako powikłanie leczenia walproinianem sodu. Ostłą martwicę hepatocytów może spowodować przedawkowanie paracetamolu, podawanie w dużych dawkach merkaptopuryny, fluorouracylu, a także stosowanie pirymetaminy z sulfadoksyną. Przykładem leku, którego stosowanie może prowadzić do stopniowo postępującego uszkodzenia wątroby w kierunku marskości narządu, bez żadnych objawów klinicznych, oznak zapalenia wątroby, odchyleń w badaniach biochemicznych, jest metotreksat. Stwierdzono, że istnieje prosta zależność między stężeniem metotreksatu w organizmie, czasem ekspozycji na lek a nasileniem objawów toksycznych. Długotrwałe stosowanie metotreksatu u chorych na łuszczycę lub reumatoidalne zapalenie stawów może spowodować marskość wątroby. Ryzyko hepatotoksyczności zwiększają starszy wiek, otyłość, nadużywanie alkoholu. Metotreksat, jako lek przeciwnowotworowy, podawany w dużych dawkach, ale w sposób przerywany, przejściowo zwiększa aktywność enzymów wątrobowych, która wraca do normy po kilku tygodniach. Przewlekłe uszkodzenie komórek wątroby (przewlekłe aktywne zapalenie wątroby) z marskością tego narządu może być ponadto wywołane stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, metyldopy, nitrofurantoiny, amidaronu, witaminy A, chlorpromazyny.

Lekiem silnie uszkadzającym wątrobę jest diklofenak. Są to najczęściej reakcje o charakterze zapalnym i dotyczą przede wszystkim mężczyzn. Ustalono następującą kolejność malejącego działania hepatotoksycznego niesteroidowych leków przeciwzapalnych: diklofenak > naproksen > piroksykam > ketoprofen > nimesulid. Do leków o działaniu cytotoksycznym na wątrobę należą także halotan i izoniazyd.

U 10–20% chorych leczonych izoniazylem występuje zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych w pierwszych miesiącach terapii, niewywołujące objawów klinicznych, które mija, mimo dalszego stosowania leku. Zapalenie wątroby, kończące się zgonem, dotyczy 0,5–3% leczonych izoniazylem. Do czynników nasilających toksyczność izoniazylu należą: stosowanie induktorów enzymów mikrosomalnych wątroby, np.: ryfampicyny, leków przeciwpadaczkowych lub znieczulenia halotanem, starszy wiek chorych, genetyczne uwarunkowania metabolizmu, nadużywanie alkoholu.

Nierzadko zmiany cytotoksyczne występują łącznie z objawami cholestazy. Żółtaczka podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić w pierwszych 3 miesiącach ich przyjmowania. Cholestatyczne uszkodzenia wątroby wywołują najczęściej: pochodne fenotiazyny, erytromycyna, chloramfenikol, kwas aminosalicylowy, sulfonamidy (zwłaszcza kotrymoksazol, trymetoprym), hormony steroidowe, niacyna, enalapryl, kaptopryl, amoksycylina. Po stosowaniu połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym obserwowano marskość wątroby, prowadzącą niekiedy do zgonu chorych. Do czynników ryzyka tego powikłania należą starszy wiek chorych, wcześniejsza kilkakrotna terapia tymi lekami oraz czas jej trwania dłuższy niż 10 dni. Hepatotoksyczność amoksycyliny i kwasu klawulanowego może ujawnić się nawet kilka tygodni po zakończonym leczeniu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wykazano w czasie leczenia troglitazonem, ketokonazolem, flucytozyną, rytonawirem, antybiotykami z grupy karbapenemów, zwłaszcza imipenemem i meropenemem, cefalosporynami. Ceftriaksone może powodować wytrącanie się soli wapniowych w pęcherzyku żółciowym, co prowadzi do wystąpienia rzekomej kamicy żółciowej, która częściej jest obserwowana u dzieci, a ustępuje po ukończeniu leczenia. Przejściowy wzrost aktywności transaminaz wiąże się z terapią: cyprofloksacyną, ofloksacyną, pefloksacyną, terbinafiną, acyklowirem, labetalolem, karwedylem, metoprololem, amiodaronem, fibratami (zwłaszcza łącznie ze statynami), chemioterapią karmustyną, lomustyną, streptozocyną i cytarabiną.

Lekiem, którego stosowanie może prowadzić do wystąpienia zwyrodnienia tłuszczowego wątroby, jest asparaginaza. Uszkadza wątrobę, zmniejszając przy tym wytwarzanie czynników krzepnięcia – II, VII, IX i X. Może to spowodować niebezpieczeństwo wystąpienia skazy krwotocznej. Najbardziej hepatotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym jest plikamycyna. W 1–2 dniu leczenia może wywołać ostrą martwicę hepatocytów, ze znacznym zwiększeniem aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny w surowicy krwi.

Immunoalergiczny mechanizm toksycznego uszkodzenia wątroby przez leki jest odpowiadający za wystąpienie, trudnych do przewidzenia, reakcji o charakterze nadwrażliwości. Alergiczne polekowe uszkodzenie wątroby zaczyna się najczęściej po kilku tygodniach od rozpoczęcia terapii, a po ponownym kontakcie z alergenem objawy pojawiają się szybko. Dominującym objawem jest żółtaczka, która może występować w następstwie cholestazy śródwątrobowej lub uszkodzenia komórek wątroby.

Alergiczne polekowe uszkodzenie wątroby stwierdzano po podaniu: chlorpromazyny, halotanu, enfluranu, sulfonamidów, kwasu aminosalicylowego, allopurynolu, związków złota, izoniazydu, metyldopy, tiouracylu, dakarbazy. Uszkodzenie wątroby o charakterze nadwrażliwości wiąże się również ze stosowaniem erytromycyny. Objawy, przypominające ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, obserwuje się zwykle 2 tygodnie od rozpoczęcia leczenia. Ponowny kontakt z lekiem szybciej wywołuje objawy. Powrót do zdrowia następuje po odstawieniu erytromycyny. Podobny mechanizm odpowiada za występowanie ostrego zapalenia wątroby związanego z terapią nitrofurantoiną. Długotrwałe stosowanie tego leku może prowadzić do przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby, marskości i zgonu chorego.

Polekowa niewydolność wątroby może także być następstwem uszkodzenia naczyń krwionośnych i obejmować takie choroby naczyniowe, jak: nabyte zarastanie żył wewnątrzwątrobowych oraz peliozę wątroby. Rozwój choroby okluzyjnej żył wątrobowych (HVD – *hepatic venoocclusive disease*) jest łączy ze stosowaniem cytostatyków wymagających wątrobowej aktywacji lub metabolizowanych w wątrobie, które mogą bezpośrednio uszkadzać śródbłonek drobnych żył wątrobowych, co może prowadzić nawet do kończącej się zgonem martwicy wątroby. HVD obserwowano u 20% chorych, u których stosowano megachemioterapię, oraz u 21% chorych leczonych mitomycyną, znacznie rzadziej natomiast u chorych poddanych terapii merkaptopuryną, cytarabiną i tioguaniną. Peliozę wątroby, czyli występowanie wewnątrzwątrobowych zbiorników krwi, najczęściej w obrębie zrazików wątrobowych, wykazano w czasie terapii tamoksyfenem. We wczesnych stadiach nie stwierdza się objawów klinicznych, w późniejszych może prowadzić do powiększenia wątroby, nadciśnienia wrotnego lub do wynaczynienia krwi do jamy otrzewnowej.

U chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, leczonych busulfanem z tioguaniną, obserwowano guzkowatą regeneracyjną hiperplazję wątroby, która polega na występowaniu regeneracyjnych hepatocytów w postaci rozsianych guzków.

Ryzyko hepatotoksyczności zwiększa się również wraz ze wzrostem liczby, używanych w onkologii programów zestawów wielolekowych. Stosowane cytostatyki mogą nawzajem nasilać swoją toksyczność.

Salicylany i sulfonamidy, wypierające bilirubinę z połączeń z albuminami, mogą powodować zwiększone wychwytywanie bilirubiny przez mózg, a w następstwie żółtaczkę ośrodkowego układu nerwowego (*kernicterus*), zwłaszcza u noworodków z niedojrzałym układem mikrosomalnym wątroby.

Uszkodzenie trzustki. Ostre zapalenie trzustki z martwicą obserwowano niekiedy po leczeniu: kortykotropiną, kortykosteroidami, diuretykami tiazydowymi, asparaginazą, cholestyraminą, klofibratem, cymetydyną, azatiopryną. Zdarzało się, że objawy występowały już po odstawieniu leku.

Rodzaj uszkodzenia	Leki i substancje mogące wywołać uszkodzenie
Uszkodzenie komórek wątrobowych (stłuszczenie, martwica, zwłóknienie)	tetracykliny, fenylobutazon, amiodaron, kwas walproinowy, asparaginaza, cytostatyki (azacytydyna, cisplatyna, metotreksat, bleomycyna, merkaptopuryna, fluorouracyl, plikamycyna), kwas acetylosalicylowy (zespół Reye'a), paracetamol, pirymetamina, sulfadoksyna, acetaminofen, ketoprofen, kotrymoksazol, kortykosteroidy, zydowudyna
Uszkodzenie cholestatyczne	pochodne fenotiazyny, erytromycyna, chloramfenikol, kwas aminosalicylowy, sulfonamidy (kotrymoksazol, trimetoprym), hormony steroidowe, niacyna, enalapryl, kaptopryl, amoksycylina, doustne środki antykoncepcyjne, karbamazepina, chlorpropamid, amitriptylina, imipramina, koamoksylaw, flukloksacylina, nitrofurantoina, sulindak, allopurynol, propoksyfen, tiamazol, ajmalina, nifedypina, propafenon, azatiopryna, cyklosporyna, tolbutamid, klindamycyna, sulpiryd, barbiturany, fenytoina
Uszkodzenie mieszane (martwiczo-cholestatyczne)	amoksycylina, ampicylina, nitrofurantoina, sulfonamidy, kotrymoksazol, amitriptylina, karbamazepina, imipramina, kaptopryl, cymetydyna, ranitydyna, ibuprofen, naproksen, sulindak
Uszkodzenie naczyń wątrobowych	cytostatyki (mitomycyna, merkaptopuryna, cytarabina, tioguanina, tamoksyfen, azatiopryna, dakarbazyna, metotreksat), glikokortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne, witamina A, alkaloidy (herbaty ziołowe)
Zapalenie wątroby	kwas acetylosalicylowy, metyldopa, nitrofurantoina, amiodaron, witamina A, chlorpromazyna, diklofenak, izoniazyd, amitriptylina, azatiopryna, dezypramina, imipramina, merkaptopuryna, fenytoina, ryfampicyna, metotreksat, dantrolen, iproniazyd, kwas tienylowy, allopurynol, karbamazepina, chlorpropamid, diazepam, diltiazem, halotan, hydralazyna, prokainamid, chinina, sulfonamidy
Nowotwory wątroby	steroidy androgenowe/anaboliczne, doustne środki antykoncepcyjne
Alergiczne uszkodzenie wątroby	chlorpromazyna, halotan, enfluran, sulfonamidy, kwas aminosalicylowy, allopurynol, związki złota, izoniazyd, metyldopa, tiouracyl, dakarbazyna

4.2.6. Polekowe zaburzenia układu krążenia

Uszkodzenie mięśnia serca. Do leków o silnym działaniu kardi toksycznym należą cytostatyki, zwłaszcza antybiotyki antracyklinowe I generacji – daunorubicyna i dokсорubicyna. Powodują uszkodzenie mięśnia sercowego, którego objawy można podzielić na: **wczesne**, ostre lub podostre, występujące w krótkim czasie (do kilku dni) po rozpoczęciu chemioterapii, przejawiające się najczęściej zmianami w obrazie EKG, znacznie rzadziej przejściowymi zaburzeniami rytmu, wysiękowym zapaleniem osierdzia z uszkodzeniem mięśnia serca, ostrą niewydolnością lewej komory, ostrym niedokrwieniem z zawałem mięśnia serca, wstrząsem kardiogennym, a nawet zatrzymaniem krążenia; **późne**, przewlekłe, będące najczęstszym powikłaniem, zależnym od całkowitej dawki leku na kurację, pojawiające się w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego, występujące w postaci kardiomiopatii, z przyspieszeniem czynności serca i innymi nieswoistymi objawami zastoinowej niewydolności krążenia; **opóźnione** (*late-onset*), występujące w postaci zaburzeń czynności komór, zaburzeń rytmu, niewydolności krążenia, obserwowane po upływie roku, kilku lat, a nawet ponad 15 lat bezobjawowego okresu po zakończeniu chemioterapii. Innymi cytostatykami o właściwościach kardi toksycznych są karbopłatyna, ifosfamid, winkrystyna, busulfan, cyklofosfamid.

Zaburzenia rytmu i przewodzenia. Częstą przyczyną zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza przy współistnieniu odpowiednich czynników usposabiających, jest terapia glikozydami nasercowymi, głównie naporstnicy. Toksyczność tych leków zwiększają: niewydolność nerek, bardzo młody lub podeszły wiek, niedobór jonów potasowych, nadmiar jonów wapniowych, choroba niedokrwienna serca, różnorodne uszkodzenia mięśnia sercowego, wady wrodzone, zespół płucno-sercowy, pobudzenie układu cholinergicznego, porażenie układu adrenergicznego, niedoczynność gruczołu tarczowego. Do najczęstszych i najbardziej charakterystycznych zaburzeń rytmu i przewodzenia po stosowaniu glikozydów naporstnicy należą: przedwczesne skurcze komorowe (niekiedy wielorozrusznikowe typu bigemii), blok przedsionkowo-komorowy, zwolnienie czynności serca, migotanie przedsionków, napadowy częstoskurcz przedsionkowy z blokiem przedsionkowo-komorowym, który nie ustępuje po ucisku na zatokę szyjną (co jest ważną cechą rozpoznawczą tego powikłania), ustępuje natomiast po podaniu jonów potasowych. Częstoskurcz komorowy i migotanie komór po stosowaniu glikozydów naporstnicy są zaburzeniami najpoważniejszymi, lecz pojawiają się rzadko.

Działanie proarytmiczne jest jednym z najniebezpieczniejszych i paradoksalnych objawów występujących u około 11% chorych w czasie stosowania leków przeciwoarytmicznych, które mogą wywołać efekt odwrotny do pożądanego. Działanie takie powinno być brane pod uwagę w przypadku nasilenia się już istniejących zaburzeń rytmu lub wystąpienia nowego rodzaju arytmii. Szczególnie niebezpieczny jest częstoskurcz komorowy jako niepożądane następstwo stosowania leków przeciwoarytmicznych, zwłaszcza klasy IC.

Kardiotoksyczność chinidyny i prokainamidu wyraża się upośledzeniem kurczliwości mięśnia sercowego, blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego i drugiego stopnia, rzadziej przedwczesnymi skurczami komorowymi lub częstoskurczem komorowym. Chinidyna może wywołać również napadowy częstoskurcz przedsionkowy, migotanie komór lub nagle zatrzymanie czynności serca, będące zagrożeniem dla życia chorego.

Zbyt duże dawki dożylnie podanej lidokainy lub fenytoiny mogą spowodować niebezpieczny rzadkoskurcz, blok przedsionkowo-komorowy (po fenytoinie) lub nagle zatrzymanie krążenia wywołane migotaniem komór.

Leki działające na układ autonomiczny wpływają na czynność serca, kurczliwość mięśnia sercowego i na przewodzenie bodźców. Atropina i aminy sympatykotoniczne wywołują częstoskurcz zatokowy, inhibitory acetylocholinesterazy – rzadkoskurcz zatokowy i blok przedsionkowo-komorowy, leki beta-adrenolityczne (np. propranolol) upośledzają kurczliwość mięśnia sercowego i wywołują rzadkoskurcz.

Zaburzenia rytmu, przewodzenia i czynności serca mogą wystąpić również po lekach o zupełnie odmiennych właściwościach farmakologicznych. Zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes* obserwowano w czasie stosowania leków wymienionych w rozdziale 3.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, nortryptylina, amitryptylina) mogą spowodować zmiany w obrazie EKG, zwłaszcza u osób starszych, u chorych na nadciśnienie tętnicze lub z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego. Pochodne fenotiazyny, preparaty tarczycy, lewodopa, dopamina mogą wywołać częstoskurcz zatokowy, emetyna – częstoskurcz przedsionkowy, a papaweryna, amiodaron, dizopiramid, chinidyna, sotalol, teofilina i sole potasowe – częstoskurcz komorowy.

Zapalenie mięśnia sercowego, często na tle alergicznym, może wystąpić jako powikłanie leczenia metyldopą, sulfonamidami, kwasem aminosalicylowym, penicyliną, chlorpromazyną, fenylbutazonem, salicylanami.

Inhibitory COX-2 należą do leków, których bezpieczeństwo stosowania, ze względu na ryzyko działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy, jest obecnie poddawane ocenie unijnej agencji do spraw leków (EMA – *European Medicinal Agency*), komitetu ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*) oraz amerykańskiej agencji leków i żywności (FDA – *Food and Drug Administration*). Stwierdzono, że istnieje związek między czasem trwania terapii, dawką leku a prawdopodobieństwem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Dodano już nowe przeciwwskazania dotyczące wszystkich inhibitorów COX-2 – chorobę niedokrwinną serca lub przeżyty udar mózgu. Niektóre z nich wycofano z lecznictwa, np. rofekoksyb. W przypadku etorykoksylu dodatkowym przeciwwskazaniem jest niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Komitet EMA zalecił, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę tych leków, przez możliwie najkrótszy czas.

Niewydolność krążenia. Leki, które są odpowiedzialne za zatrzymanie jonów sodowych i płynów w organizmie, a także glikokortykosteroidy, leki blokujące kanał wapniowy, beta-adrenolityczne, przeciwarytmiczne, ketokonazol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. fenylbutazon, mogą wywołać lub nasilić niewydolność układu sercowo-naczyniowego.

Polekowe zaburzenia ciśnienia krwi i zmiany naczyniowe. Spadek ciśnienia tętniczego krwi może wystąpić nie tylko po stosowaniu leków hipotensyjnych, lecz także innych leków o różnych właściwościach farmakologicznych wywierających jednocześnie wpływ na układ krążenia i układ nerwowy. Do leków tych należą: leki cholinomimetyczne, rozkurczające mięśnie naczyń, beta-adrenergiczne, alfa-adrenolityczne, pochodne fenotiazyny, środki porażające zwoje, leki hipotensyjne, nasenne, uspokajające, przeciwpadaczkowe (zwłaszcza fenytoina), przeciwhistaminowe, morfinopodobne.

Podciśnienie ortostatyczne jest częstym objawem niepożądanym występującym podczas leczenia nadciśnienia guanetydyną, prazosyną, lekami beta-adrenolitycznymi, a także podczas stosowania innych leków niż hipotensyjne, takich jak: lewodopa, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Leki rozszerzające naczynia – azotyny i azotany, zwłaszcza nitrogliceryna, mogą powodować znaczny spadek ciśnienia krwi oraz nieprzyjemne objawy (tętnienie w skroniach, bóle głowy), które są wyrazem rozszerzenia naczyń górnej połowy ciała.

Niektóre leki upośledzające krążenie wieńcowe przez skurcz naczyń wieńcowych (wazopresyna, metysergid) lub przez spadek ciśnienia tętniczego krwi (prazosyna, hydralazy-na, diazoksyd, fentolamina) mogą wywołać objawy niewydolności wieńcowej, a nawet za-wał mięśnia sercowego. Powikłania te obserwowano również po doustnych środkach antykoncepcyjnych, zwłaszcza u kobiet po 40 roku życia palących papierosy.

Zwyżki ciśnienia tętniczego krwi mogą powodować: cyklosporyna, aminy sympatyko-toniczne, inhibitory MAO, zastosowane łącznie z aminami lub pokarmami zawierającymi tyraminę, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Osoby ze skłonnością do nadciśnienia należy ostrzeżać przed skutkami stosowania wymienionych leków.

4.2.7. Polekowe choroby układu oddechowego

Objawy uszkodzenia układu oddechowego są stosunkowo rzadkim powikłaniem pole-kowym, ale ze względu na podobieństwo do objawów chorób tego narządu o innej etiologii, należy je zawsze brać pod uwagę, gdy istnieją trudności z ustaleniem przyczyny choroby.

Do leków, które najczęściej powodują zaburzenia czynności układu oddechowego, nale-żą: kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, nitrofurantoina oraz nie-które leki przeciwnowotworowe. Osłabienie czynności oddechowej wywołują ponadto opioidy, co jest podstawą większości przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków. Nie-bezpieczeństwo tego powikłania jest szczególnie duże u niemowląt i dzieci oraz osób ze zmniejszoną wydolnością oddechową, np. z powodu rozedmy płuc, astmy oskrzelowej, skrzywienia kręgosłupa, urazów głowy. Objawy dychawicy oskrzelowej po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego występują częściej u chorych bez atopii, u których stwierdza się dychawicę, polipy nosa, nietolerancję krzyżową kwasu acetylosalicylowego oraz innych leków, takich jak: indometacyna, fenylobutazon, kwas mefenamowy, flufenamowy, ibupro-fen, paracetamol. Objawy dychawicy oskrzelowej mogą nasilić: leki beta-adrenolityczne, morfina, leki cholinomimetyczne, działające kurcząco na oskrzela.

Obserwowano nasilenie lub nawroty napadów dychawicy oskrzelowej w czasie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, zwłaszcza kaptoprylem. Napady te często są po-przedzone uporczywym, przewlekłym, suchym kaszlem, który jest jednym z charaktery-stycznych niepożądanych działań inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Zmiany płucne, jako jeden z objawów polekowego tocznia rumieniowatego lub guzko-wego zapalenia tętnic, wywołują leki, które mogą być przyczyną obu chorób (zostaną omó-wione w dalszej części rozdziału).

Najczęstszą przyczyną polekowej eozynofilii płucnej, charakteryzującej się kaszlem, gorączką i dusznością, jest nitrofurantoina, która może wywołać również zmiany przewle-kłe w postaci śródmiąższowego zwłókniającego zapalenia płuc. Eozynofilię płucną opisy-wano także po: fenytoinie, karbamazepinie, kwasie aminosalicylowym, izoniazydzie, sulfonamidach, penicylinie, hydralazyinie, solach złota, amiodaronie, imipraminie, sulfasa-lazyinie.

Polekowe zwłóknienie płuc może wystąpić po długotrwałej terapii lekami przeciwno-wotworowymi, jak: bleomycyna, peplomycyna, busulfan, cyklofosfamid, karmustyna, se-mustyna, lomustyna, mitomycyna, chlorambucyl, melfalan, metotreksat oraz, po leczeniu tokainidem, amiodaronem, penicylaminą, lekami porażającymi zwoje i metysergidem.

4.2.8. Hematologiczne powikłania polekowe

Polekowe uszkodzenia układu krwiotwórczego i układu równowagi krwi, ze względu na łatwą dostępność materiału do badań, są powikłaniami najlepiej poznanymi i częściej opisywanymi niż inne działania niepożądane leków. Stanowią 5–10% wszystkich powikłań polekowych.

Niedokrwistość aplastyczna. Należy do najgroźniejszych, ale rzadko (0,5%) występujących powikłań polekowych, powstających na skutek uszkodzenia komórki macierzystej szpiku, przed zróżnicowaniem jej w kierunku poszczególnych układów komórkowych. Uszkodzenie to może być następstwem bezpośredniego toksycznego działania leków, może pojawić się u każdego chorego po stosowaniu w dużej dawce i przez długi czas toksycznego leku, niekiedy jest obserwowane nawet po zastosowaniu małych dawek substancji leczniczych. W tabeli 4.2.7. przedstawiono leki, które mogą wywołać niedokrwistość aplastyczną.

Rodzaj uszkodzenia	Leki mogące wywołać uszkodzenie
Toksyczne uszkodzenie szpiku	busulfan, melfalan, cyklofosfamid, winkrystyna, winblastyna, kolchicyna, daunorubicyna, doksorubicyna
Niedokrwistość aplastyczna	chloramfenikol, fenylbutazon, indometacyna, ibuprofen, diklofenak, naproksen, piroksykam, pochodne hydantoiny, karbamazepina, etosuksimid, sole złota, arsenu, bizmutu, rtęci, sulfonamidy, metamizol, metyltiouracyl, propyltiouracyl, tolbutamid, karbutamid, chlorpropamid, acetazolamid, metazolamid, penicylamina, streptomycyna, tetracykliny, ampicylina, metycylina, mebendazol, albendazol, flucytozyna, dapson, meflochina, cymetydyna, ranitydyna, chlorfeniramina, chlorpromazyna, prochlorperazyna, chlordiazepoksyd, meprobamat, metyprylon, remoksyperyd, amiodaron, tokainid, allopuryinol (może nasilać toksyczne działanie cytostatyków na szpik), tyklopidyna, metyldopa, chinidyna, lit, guanidyna, deferoksamina, karbimazol, amfetamina, furosemid, mepakryna

Granulocytopenia. To powikłanie stanowi około 40% wszystkich hematologicznych zaburzeń polekowych. Najczęściej obserwuje się granulocytopenię po podaniu: lewamizolu, tyreostatyków, chlorpromazyny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, chloramfenikolu i sulfonamidów. Metotreksat i fenytoina powodują zwiększony rozpad granulocytów, który wiąże się ze wzrostem całkowitej, ale zmniejszeniem efektywnej granulocytopeniezy. Leki wywołujące granulocytopenię wymienione są w tabeli 4.2.8.

Niedokrwistość hemolityczna. Patomechanizm polekowej niedokrwistości hemolitycznej może być bezpośrednio cytotoksyczny lub immunologiczny. Hemoliza o podłożu cytotoksycznym może być następstwem utlenienia i denaturacji przez leki (zwłaszcza sulfonamidy) nieprawidłowej, tzw. niestałej hemoglobiny u osób z hemoglobinopatią, lub utlenienia hemoglobiny prawidłowej w krwinkach czerwonych u osób z genetyczną wadą enzymatyczną, niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej pod wpływem m.in.: sulfonamidów, dapsonu, metyldopy, leków przeciwzimmicznych (chininy, chlorochiny, pentachiny), nitrofurantoiny, furazolidonu. Niewydolność nerek, kwasica, a także zakażenia nasilają hemolityczne działanie wymienionych leków u chorych z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.

Wiele leków może wywołać niedokrwistość immunohemolityczną, zwłaszcza penicylina i metyldopa (tabela 4.2.8.).

Tabela 4.2.8. Polekowe uszkodzenia układu krwiotwórczego	
Rodzaj uszkodzenia	Leki mogące wywołać uszkodzenie
Granulocytopenia	aetazolamid, acyklowir, allopurynol, aminofenazon, amiodaron, amitryptylina, ampicylina, barbiturany, cefalosporyny, chinidyna, chloramfenikol, chlordiazepoksyd, chlorochina, chlorotiazyd, chlorpromazyna, chlorpropamid, chlortalidon, diklofenak, dizopiramid, doksycyklina, etambutol, etosuksymid, famotydylna, fenindion, fenoprofen, fensuksymid, fenylbutazon, fenytoina, fludarabina, gentamycyna, gryzeofulwina, haloperydol, hydrochlorotiazyd, ibuprofen, imipramina, indometacyna, izoniazyd, kaptopryl, karbamazepina, karbenicylina, karbimazol, klindamycyna, klomipramina, klozapina, kolchicina, kotrymoksazol, kwas etakrynowy, leki przeciwcukrzycowe (karbutamid, tolbutamid), leki przeciwtarczycowe (metylotiouracyl, propylotiouracyl, tiamazol), leki przeciwzimmnicze (chinina, mepakryna, pentachina), lewamizol, linkomycyna, metycylina, metyldopa, nitrofurantoina, oksyfenbutazon, penicylina, pentazocyna, perazyna, prochlorperazyna, prokainamid, promazylna, prometazyna, propafenon, pochodne fenotiazyny, rystocetylna, ryfampicylna, sole złota, spironolakton, streptomycyna, sulfonamidy, zydowudyna
Niedokrwistość hemolityczna	
Podłoże cytotoksyczne, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej	acetanilid, chinina, chlorochina, dapson, doksorubicyna, furazolidon, metyldopa, nitrofurantoina, sulfacetamid, sulfanilamid, sulfametoksazol, sulfasalazyna, pentachina, prymachina
Immunoheoliza	amfoterycyna B, aminofenazon, ampicylina, azapropazon, cefalotyna, cefalorydyna, cefotaksym, ceftriakson, chinina, chinidyna, chlorpromazyna, diklofenak, fenacetylna, fenfluramina, fenoprofen, ibuprofen, indometacyna, insulina, interferon alfa, izoniazyd, karbenicylina, karbimazol, kwas mefenamowy, kwas aminosalicylowy, metycylina, metyldopa, penicylina, probenecyd, prokainamid, pochodne hydantoiny, tetracykliny
Niedokrwistość mikroangiopatyczna	cytostatyki (cisplatyna, cytarabina, daunorubicyna, lomustyna, mitomycyna), cyklosporyna, metronidazol, penicylamina, penicylina
Niedokrwistość megaloblastyczna	antymetabolity kwasu foliowego (metotreksat, pirymetamina, trymetoprym, triamteren), antymetabolity puryn i pirymidyn (azatiopryna, fluorouracyl, merkaptopuryna, tioguanina), barbiturany, cykloseryna, etanol (przewlekle nadużywany), fenytoina, glutetimid, metformina, neomycyna, nitrofurantoina, prymidon, doustne środki antykoncepcyjne
Niedokrwistość syderoblastyczna	chloramfenikol, cykloseryna, fenacetylna, izoniazyd, paracetamol, penicylamina, pirazydamid, tiamfenikol
Małopłytkowość toksyczna	cytostatyki, acetazolamid, chloramfenikol, chlorochina, diuretyki tiazydowe, fensuksymid, fenylbutazon, furosemid, heparyna, indometacyna, izoniazyd, karbamazepina, leki przeciwcukrzycowe (chlorpropamid, karbutamid, tolbutamid), mefenytoina, meproamat, oksyfenbutazon, paracetamol, pochodne fenotiazyny, pochodne tiouracylu, rystocetylna, sole litu, sole złota, streptomycyna, sulfonamidy, stylbestrol
Małopłytkowość na tle immunologicznym	acetazolamid, cefalotyna, chinina, chinidyna, chlorotiazyd, digitoksyna, furosemid, hydrochlorotiazyd, imipramina, izoniazyd, kaptopryl, klonazepam, kwas acetylosalicylowy, kwas walproinowy, linkomycyna, metyldopa, nowobiocyna, kwas aminosalicylowy, penicylina, ryfampicylna, salicylamid, widarabina

Wyróżnia się ponadto mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną, której przyczyną jest rozpad krwinek czerwonych spowodowany gromadzeniem się wewnątrznaczyniowych mikrozakrzepów. Występowanie tego powikłania wiąże się zwłaszcza z chemioterapią przeciwnowotworową i stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych. U osób z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją niektóre leki mogą ujawnić lub wywołać porfirię albo methemoglobinemię, np.: benzokaina, chlorochina, dapson, fenacetylna, kwas aminosalicylowy, lidokaina, paracetamol, prylokaina.

Niedokrwistość megaloblastyczna. Obraz krwi zbliżony do niedokrwistości megaloblastycznej jest najczęściej wynikiem zaburzenia przez leki metabolizmu kwasu foliowego, witaminy B₁₂ lub każdego składnika DNA (puryn, pirymidyn, białka). Stosowanie leków z grupy antymetabolitów kwasu foliowego (metotreksatu, pirymetaminy, trymetoprymu, triamterenu) lub cytostatyków z grupy antymetabolitów puryn i pirymidyn (merkaptopuryny, tioguaniny, azatiopryny, fluorouracylu) może powodować powstanie niedokrwistości megaloblastycznej, której leczenie witaminą B₁₂ lub kwasem foliowym jest nieskuteczne. Lekami i substancjami, które upośledzają wchłanianie lub zużycie kwasu foliowego, są: fenytoina, cykloseryna, prymidon, barbiturany, metformina, glutetimid, nitrofurantoina, doustne środki antykoncepcyjne, etanol (przewlekłe nadużywany). Wchłanianie i/lub zużycie witaminy B₁₂ upośledzają: neomycyna, kwas aminosalicylowy, metformina, etanol (przewlekłe nadużywany).

Niedokrwistość syderoblastyczna. Leki upośledzające biosyntezę hemu i gromadzenie się żelaza w mitochondriach erytroblastów na skutek zaburzenia metabolizmu witaminy B₆ lub hamowania aktywności ferochelatazy mogą wywołać niedokrwistość syderoblastyczną (tabela 4.2.8).

Nadkrwistość. Leki powodujące niedotlenienie tkanek, np. kwas acetylosalicylowy oraz niektóre hormony – androgeny, kortykosteroidy, tyroksyna, mogą wywołać nadkrwistość o średnim nasileniu. Wystąpienie znacznego stopnia nadkrwistości może wiązać się z podawaniem erytropoetyny.

Małopłytkowość polekowa. Powikłanie to może być następstwem toksycznego uszkodzenia szpiku i wtedy jest najczęściej jednym z objawów pancytopenii lub niszczenia płytek krwi we krwi obwodowej przez mechanizmy immunologiczne.

Przyczyną polekowych krwawień, oprócz małopłytkowości, bywa zazwyczaj przedawkowanie leków hamujących krzepnięcie krwi, spowodowane niedostateczną kontrolą terapii, oraz interakcje doustnych leków przeciwzakrzepowych z innymi lekami (zob. rozdz. 3.2.).

Powikłania zakrzepowo-zatorowe. Czynniki predysponującymi do występowania tego rodzaju powikłań polekowych są: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność krążenia, żylaki oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Zatory w naczyniach żylnych i tętniczych wywołane penicyliną prokainową, penicyliną benzatynową mogą być przyczyną tworzenia się wokół nich zakrzepów prowadzących do niebezpiecznych objawów klinicznych, zależnych od ich umiejscowienia. Terapia fenytoiną, kwasem traneksamowym i epsilon-aminokapronowym może wiązać się z występowaniem zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*DIC – disseminated intravascular coagulation*).

Limfopenia, limfopatie, nowotwory. Limfopenie, lecz nigdy całkowity brak limfocytów, wywołują leki przeciwnowotworowe, a zwłaszcza immunosupresyjne, które zmniejszają jednocześnie stężenie immunoglobulin w surowicy i upośledzają odporność organizmu. Zniesienie bariery immunologicznej, przeciwdziałającej powstawaniu nowotworów, jest powodem rakotwórczego działania tych leków podczas długotrwałej terapii; ryzyko wystąpienia chłoniaków, białaczek lub nowotworów innych narządów jest wielokrotnie większe niż u osób nieleczonych. Te późne powikłania występują zwłaszcza po chemioterapii szpiczaka mnogiego melfalanem (po 4–5 latach u 5–20% osób), a także po leczeniu związkami alkilującymi, łącznie z napromienianiem raka jajnika lub ziarnicy złośliwej.

Po leczeniu fenytoiną i mefenytoiną obserwowano przypadki chłoniaków rzekomych i chłoniaków złośliwych w postaci siatkowiakomięsaka, mięsaka chłonnego i ziarnicy złośliwej. Chloramfenikol i fenylobutazon w następstwie ostrej aplazji szpiku, która może przekształcić się w stan przedbiałaczkowy, mogą być przyczyną ostrej białaczki szpikowej.

4.2.9. Polekowe uszkodzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej

Nerki – główny narząd wydalający leki – są narażone na bezpośredni kontakt nie tylko ze związkami *sensu stricto* nefrotoksycznymi, lecz także z wieloma innymi substancjami mogącymi uszkadzać ten narząd na skutek działania różnych mechanizmów. Czynnikiem ryzyka sprzyjającymi powstawaniu i/lub nasileniu nefropatii polekowej są: duże dawki i częste podawanie leku, jednoczesne stosowanie innych, nefrotoksycznych substancji leczniczych, uprzednie lub współistniejące choroby nerek, odwodnienie i zaburzenia gospodarki elektrolitowej, hipoproteinemia, a zwłaszcza hipoalbuminemia, podeszły wiek.

Uszkodzenie cewek nerkowych. Manifestuje się najczęściej jako toksyczna martwica cewek nerkowych. Wywołują ją leki działające bezpośrednio nefrotoksycznie (tabela 4.2.9), które uszkadzają najczęściej cewki bliższe. Dłuższe ich stosowanie prowadzi do powstania ostrej niezapalnej niewydolności nerek na tle ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek lub ostrej martwicy cewek nerkowych. Przykładem leku o nefrotoksyczności zależnej od dawki, którego stosowanie prowadzi do martwicy proksymalnych cewek nerkowych oraz uszkodzenia kłębuszków nerkowych jest streptozocyna. Niekiedy obserwuje się późną niewydolność nerek, rozwijającą się kilka lat po zakończeniu terapii, np. pochodnymi nitrozo-mocznika. Leki te uszkadzają cewki i kłębuszki nerkowe, a ponadto przyczyniają się do zmniejszenia wielkości nerek.

Martwica brodawek nerkowych. Ostra polekowa niewydolność nerek może być także wywołana martwicą brodawek nerkowych, związaną z terapią fenacetyną, kwasem acetylosalicylowym, kwasem mefenamowym (tabela 4.2.9.).

Uszkodzenie kłębuszków nerkowych. To zaburzenie wywołane stosowanymi lekami przebiega często z zespołem nerczycowym. Pod względem morfotycznym odpowiada glomerulopatii błoniastej, rzadziej submikroskopowej i mezangialnej rozplemowej. Ostre

Tabela 4.2.9. Polekowe uszkodzenia nerek i dróg moczowych	
Rodzaj uszkodzenia	Leki mogące wywołać uszkodzenie
Uszkodzenie cewek nerkowych i/lub ostre śródmiąższowe zapalenie nerek	acetaminofen, acyklowir, allopurynol, amfoterycyna B, aminoglikozydy, azacytydyna, cefalosporyny, chlorozotocyna, chinolony, chlorprotyksen, cisplatyna, cyklofosfamid, cyklosporyna, diklofenak, erytromycyna, fenacetyna, fenylbutazon, fenytoina, furosemid, ifosfamid, izoniazyd, kaptopryl, karbamazepina, karmustyna, ketoprofen, kwas mefenamowy, lomustyna, mannitol, metotreksat, metoksyfluran, metyldopa, mitomycyna, NLPZ, omeprazol, paracetamol, plikamycyna, ryfampicyna, semustyna, sole litu, sole złota, streptomycyna, streptozocyna, wankomycyna
Martwica brodawek nerkowych	fenacetyna, kwas acetylosalicylowy, kwas mefenamowy
Uszkodzenie kłębuszków i/lub naczyń nerkowych	diklofenak, fenylbutazon, fluorouracyl, hydralazyna, ifosfamid, interferon gamma, kwas mefenamowy, mitomycyna, nifedypina, NLPZ, probenecyd, propyltiouracyl, ryfampicyna, sole złota
Śródmiąższowe zapalenie nerek na tle nadwrażliwości	allopurynol, cefalosporyny, chlorprotyksen, cyprofloksacyna, erytromycyna, fenylbutazon, fenytoina, halotan, kaptopryl, karbamazepina, kwas mefenamowy, naproksen
Ostre śródmiąższowe ziarniniakowe zapalenie nerek	allopurynol, ampicylina, furosemid, ibuprofen, kotrymoksazol, metycylina, paracetamol, penicylina, ryfampicyna, spiramycyna
Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek z zespołem nerczycowym	ampicylina, diklofenak, fenylbutazon, ibuprofen, indometacyna, interferon, ketoprofen, lewamizol, naproksen, nifedypina, piroksykam, sulindak, sole litu, sole złota

zmiany kłębuszkowe obserwuje się również w przebiegu ogólnoustrojowego uszkodzenia naczyń (*vasculitis*) przez stosowane leki (tabela 4.2.9.).

Śródmiąższowe zapalenie nerek. Przyczyną mogą być reakcje nadwrażliwości na wiele leków charakteryzujące się w obrazie morfologicznym naciekami limfocytarnymi oraz objawami ogólnoustrojowymi, do których należą: gorączka, złe samopoczucie, zmiany skórne. Śródmiąższowe zapalenie nerek na tle nadwrażliwości może także przebiegać z tworzeniem ziarniniaków i prowadzić do trwałego pogorszenia czynności nerek. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek może przebiegać z zespołem nerczycowym, ale występuje dopiero po wielu miesiącach leczenia, zwłaszcza u starszych kobiet. Zmiany kłębuszkowe odpowiadają zapaleniu submikroskopowemu. Swoiste zmiany śródmiąższowe są obserwowane w przebiegu terapii cyklosporyną, która bezpośrednio uszkadza również śródbłonki naczyń i nabłonki cewkowe.

Leki mogą powodować niewydolność nerek także w sposób pośredni, gdy w wyniku ich stosowania powstają czynniki nefrotoksyczne.

Zespół lizy guza (*tumor lysis syndrome*). Zaburzenia czynności nerek mogą być wywołane szybkim rozpadem dużej liczby komórek nowotworowych i wydalaniu przez nerki nadmiernej ilości produktów tego rozpadu pod wpływem stosowanej chemioterapii przeciwnowotworowej. Zespół ostrego rozpadu nowotworu występuje zwłaszcza w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego ostrej białaczki szpikowej, niektórych chłoniaków i raka drobnokomórkowego płuca. Choroba jest zaliczana do nefropatii zaporowych, a jego przyczyną jest wytrącanie się w nerkach kwasu moczowego, końcowego produktu przemiany puryn. Dodatkowo w organizmie gromadzą się i są wydalane w nadmiernej ilości jony wapniowe, potasowe i fosforany. Wytrącanie się w kanalikach nerkowych kryształów kwasu moczowego lub jonów wapniowych prowadzi do nefropatii moczanowej, a gromadzenie się w organizmie moczanów, jonów wapniowych, potasowych i fosforanów grozi wystąpieniem skazy moczanowej i/lub poważnych zaburzeń elektrolitowych.

Zespół hemolityczno-mocznicy. U ok. 10% chorych leczonych mitomycyną w dawce sumarycznej 30–100 mg/m² powierzchni ciała obserwuje się, w ostatnich 6 miesiącach terapii, niewydolność nerek z tzw. mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną. Zmiany patologiczne w nerkach występują w postaci martwicy kanalików nerkowych i ognisk martwiczych w kłębuszkach nerkowych oraz w tętniczkach, ze złogami włóknika w ścianach naczyń włosowatych.

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Akroleina – toksyczny metabolit cyklofosfamid i ifosfamid, może być przyczyną krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Częstość występowania tego powikłania zależy od dawki leku macierzystego.

Polekowe uszkodzenia, m.in. cewek nerkowych, o mniej zaawansowanej postaci, mogą zaburzać gospodarkę elektrolitową organizmu.

Leki wywołujące zaburzenia zawartości elektrolitów w organizmie są wymienione w tabeli 4.2.11.

Tabela 4.2.10. Polekowa niewydolność nerek o charakterze pośrednim

Rodzaj uszkodzenia	Leki mogące wywołać uszkodzenie
Nefropatia zaporowa	cytostatyki
Niedokrwistość hemolityczna z następową ostrą niezapalną niewydolnością nerek	chinina, cyklosporyna, fluorouracyl, mitomycyna, takrolimus, tiopental, triamteren, trimetadion
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	cyklofosfamid, ifosfamid

Tabela 4.2.11. Leki wywołujące zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej	
Rodzaj uszkodzenia	Leki mogące wywołać zaburzenie
Zatrzymanie płynów i jonów sodowych	glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, androgeny, estrogeny, rezerpina, diazoksyd, guanetydyna, klonidyna, fenylbutazon
Działanie podobne do działania hormonu antydiuretycznego	chlorpropamid, tolbutamid, karbamazepina, winkrystyna, cyklofosfamid, diuretyki tiazydowe
Nefrogena moczówka prosta	sole litu
Hiponatremia	cyklofosfamid, heparyna, spironolakton, niesteroidowe leki przeciwzapalne, karbamazepina
Hipokaliemia	amfoterycyna B, cisplatyna, glikokortykosteroidy, gentamycyna, lewodopa, neomycyna, nifedypina, streptozocyna, tiazydowe leki moczopędne
Hiperkaliemia	amiloryd, cyklosporyna, heparyna, kaptopryl, niesteroidowe leki przeciwzapalne, spironolakton, triamteren
Hipomagnezemia	cisplatyna, cyklosporyna,
Hipofosfatemia	cisplatyna, doksycyklina, ifosfamid, streptozocyna
Hipokalcemia	barbiturany, furosemid, kwas etakrynowy, neomycyna, plikamycyna, pochodne hydantoiny
Hiperkalcemia	duże dawki estrogenów i androgenów, hiperwitaminoza D, A, sole litu, tiazydowe leki moczopędne
Hiperurikemia	cytostatyki, saluretyki, wiomycyna

4.2.10. Polekowe zaburzenia hormonalne

Następstwem polekowych zaburzeń hormonalnych może być nasilenie objawów u chorych na endokrynopatię, ich wyzwolenie u osób szczególnie wrażliwych lub rzadziej – u ludzi zdrowych.

Zaburzenia czynności układu podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy. Długotrwałe leczenie hormonami kory nadnerczy wywołuje zespół jatrogennej hiperkortycyzmu (tzw. jatrogenny zespół Cushinga, cushingoid), którego następstwem jest zahamowanie wydzielania kortykotropiny, co prowadzi po dłuższym czasie do zaniku kory nadnerczy. Powikłaniu temu można częściowo zapobiec przez tzw. kortykoterapię alternatywną, tzn. podawanie leku co 48 godz. rano, w czasie najmniejszej wrażliwości podwzgórza i przysadki na duże stężenie kortykosteroidów we krwi, w jednej dawce, większej od sumy 2 dawek dziennych stosowanych w terapii codziennej. Można również podawać lek przez 3 kolejne dni z 4-dniowymi przerwami pozwalającymi na normalizację czynności układu podwzgórze–przysadka–nadnercza. Długotrwałe leczenie kortykosteroidami nie powinno być przerywane nagle – dawkę leku należy zmniejszać powoli. Mimo zachowania tych środków ostrożności objawy tzw. względnej niewydolności kory nadnerczy mogą się jednak ujawnić w stanach zwiększonego zapotrzebowania na kortykosteroidy – w ostrych zakażeniach, po urazie, zabiegach chirurgicznych. Leczenie kortykotropiną może również prowadzić do nadczynności kory nadnerczy, lecz w znacznie mniejszym stopniu, ponieważ siła działania kortykotropiny jest ograniczona możliwościami wytwarzania hormonów nadnerczowych przez korę nadnerczy. Następstwem jatrogennej nadczynności kory nadnerczy, oprócz opisanych zmian, może być zahamowanie wydzielania gonadotropin, prowadzące do zaburzeń cyklu miesięczkowego oraz zahamowanie wydzielania hormonu wzrostu, wywołujące opóźnienie wzrostu u dzieci.

Difenylhydantoina zwiększa wydzielanie hormonów kory nadnerczy, a klofibrat hamuje wytwarzanie steroidów.

Zaburzenia czynności gruczołu tarczowego. Jatrogenne objawy nadczynności gruczołu tarczowego może spowodować zbyt długie leczenie naturalnymi lub syntetycznymi hormonami gruczołu tarczowego, tyreotropiną (TSH) albo stosowanie tych substancji w zbyt dużych dawkach. Podobne powikłanie może wystąpić po leczeniu salicylanami, diklofenakiem, klofibratem, fenytoiną, które zwiększają stężenie wolnej tyroksyny przez kompetycyjne wypieranie jej z połączeń z białkiem transportowym. Działanie to (zmniejszenie w surowicy stężeń hormonów gruczołu tarczowego związanych z białkiem) może zafałszować wyniki testów służących do badania czynności gruczołu tarczowego.

Zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny w surowicy powodują doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, zmniejszenie – androgeny i glikokortykosteroidy. Wyniki badania czynności gruczołu tarczowego mogą zafałszować również na długi okres, nawet na wiele lat, środki cieniujące oraz stosowane w radiologii inne preparaty zawierające jod, które zwiększają wiązanie hormonów gruczołu tarczowego z białkami, zmniejszając ich biosyntezę, w związku z tym mogą wywołać niedoczynność gruczołu tarczowego i wole. Zmiany te obserwuje się niekiedy nawet u dzieci, których matkom w czasie ciąży podawano preparaty jodu. U niektórych osób preparaty zawierające jod mogą wywołać reakcję w postaci nadczynności gruczołu tarczowego. Niedoczynność gruczołu tarczowego ze współistnieniem wola (przez hamowanie biosyntezy organicznych połączeń jodu w nabłonku pęcherzyków gruczołu tarczowego) mogą powodować: sulfonamidy, etionamid, fenylbutazon. Zaburzenia czynności tarczycy, głównie niedoczynność wskutek uwalniania hormonów tarczycy, mogą być związane z terapią solami litu. U 2–4% chorych długotrwałe podawanie amidaronu może wywołać nadczynność lub niedoczynność tarczycy.

Choroby gruczołu tarczowego zmieniają działanie lub losy niektórych leków w organizmie. Tyreotoksykoza nasila działanie amin katecholowych, doustnych leków przeciwzakrzepowych oraz osłabia działanie digoksyny przez przyspieszenie jej metabolizmu. Zahamowanie metabolizmu digoksyny, a zatem nasilenie jej działania stwierdzono w niedoczynności gruczołu tarczowego. Chorzy z niedoczynnością gruczołu tarczowego są bardzo wrażliwi na leki działające depresyjnie na OUN.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Oprócz znanych ze swego działania leków przeciwcukrzycowych wiele innych substancji może wywierać wpływ na stężenie glukozy we krwi. Hipoglikemia może być następstwem przedawkowania lub interakcji leków przeciwcukrzycowych z innymi, jednocześnie zastosowanymi, substancjami leczniczymi, wypierającymi leki przeciwcukrzycowe z połączeń z białkami krwi (fenylbutazon, salicylany, sulfonamidy), hamującymi ich metabolizm (dikumarol, chloramfenikol, cymetydyna, sterydy anaboliczne), utrudniającymi ich wydalanie (zob. rozdz. 3.2.). Działanie hipoglikemiczne wywierają salicylany (zwłaszcza kwas acetylosalicylowy) stosowane w dużych dawkach, niekiedy amidaron, dizopiramid, perheksylina oraz leki beta-adrenolityczne (zwłaszcza propranolol, na skutek antagonizmu wobec amin katecholowych).

Stężenie glukozy we krwi zwiększają: glikokortykosteroidy, diuretyki tiazydowe, furosemid, kwas etakrynowy, asparaginaza, preparaty tarczycy, izoniazyd, ryfampicyna, glukagon, fenytoina, cymetydyna, indometacyna, aminy katecholowe, sole litu, doustne środki antykoncepcyjne. Wymienione substancje mogą nasilać objawy cukrzycy lub ujawniać cukrzycę utajoną. Diabetogenne działanie diazoksydu spowodowało ograniczenie jego stosowania tylko do przełomu nadciśnieniowego. Hiperglikemizujące działanie streptozocyny wykorzystano w leczeniu nowotworów trzustki z nadmiernym wytwarzaniem insuliny.

Zaburzenia czynności narządów płciowych. Zaburzenia miesiączkowania i zahamowanie spermatogenezy mogą wywołać długo stosowane leki cytostatyczne (busulfan, cyklofosfamid i inne). Najczęstszą przyczyną wtórnego braku miesiączki, zwłaszcza u kobiet z już istniejącymi zaburzeniami miesiączkowania, są obecnie doustne środki antykoncepcyjne. Jest to spowodowane długotrwałym wpływem działania estrogenów i progestagenów na układ podwzgórze–przysadka, którego skutkiem jest zahamowanie wydzielania gonadotropin. Estrogeny stosowane u mężczyzn w raku gruczołu krokowego wywołują impotencję i ginekomastię. U dzieci androgeny (testosteron, metylotestosteron) i steroidy anaboliczne mogą spowodować zahamowanie wzrostu i przedwczesny rozwój narządów płciowych; u kobiet wywołują objawy wirylizacji. Estrogeny nieumiejętnie stosowane w fazie hiperestrogenicznej przekwitania mogą być przyczyną patologicznego rozrostu, aż do powstania zmian nowotworowych w macicy i gruczole piersi.

Impotencja, zaburzenia ejakulacji i osłabienie *libido* występują po stosowaniu: cytostatyków, soli litu, metyldopy, lewodopy, guanetydyny, propranololu, klonidyny, rylmenidyny, cymetydyny, ranitydyny, kortykosteroidów, prazosyny, dizopiramidu, perheksyliiny, tiorydazyny, rezerpiny oraz innych leków psychotropowych, uspokajających i hipotensyjnych. W przebiegu długotrwałego leczenia nadciśnienia tiazydami w dużych dawkach obserwowano przypadki impotencji; małe dawki zaburzają potencję tylko w nieznacznym stopniu.

Zmiany morfologiczne i czynnościowe gruczołów piersi może wywołać wiele leków. Niektóre z nich, jak: glikozydy naparstnicy, spironolaktron, klonidyna, etionamid, izoniazyd, gryzeofulwina, cymetydyna, doustne środki antykoncepcyjne, działając na receptory estrogenowe w gruczołach piersi, powodują przerost tkanki gruczołowej u mężczyzn i u kobiet w okresie menopauzy. Inne leki, przez ośrodkowy mechanizm działania, wywołują laktację i przerost gruczołów piersi zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Blokują receptory dopaminergiczne w podwzgórzcu, co prowadzi do przerwania powiązań adrenergicznych między podwzgórzem a przysadką i do zmniejszenia wydzielania czynnika hamującego wydzielanie prolaktyny (PIF). Do leków tych należą: metyldopa, rezerpina, haloperydol, chlordiazepoksyd, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, amitryptylina), pochodne fenotiazyny.

4.2.11. Kolagenozy i uszkodzenia narządu ruchu spowodowane lekami

Polekowe uszkodzenia narządu ruchu i zespoły przypominające choroby tkanki łącznej przedstawiono w tabeli 4.2.12.

Tabela 4.2.12. Kolagenozy i uszkodzenia narządu ruchu spowodowane lekami	
Rodzaj uszkodzenia	Leki mogące wywołać uszkodzenie
Polekowy zespół przypominający toczeń układowy	prokainamid, hydralazyna, izoniazyd, fenytoina, chinidyna, sulfonamidy, chlorpromazyna, klofibrat, rezerpina, sulfasalazyna, beta-adrenolityki (atenolol, propranolol, pindolol)
Zapalenie guzkowe tętnic	sulfonamidy, penicyliny, tetracykliny, fenytoina, fenobarbital, pochodne tiomocznika
Bóle mięśni i stawów, skurcze mięśniowe	kortykosteroidy, sulfonamidy, izoniazyd, pirazynamid, fenylbutazon, etionamid, tiazydowe leki moczopędne, penicylamina, cymetydyna, penicyliny, fluorochinolony, cyklosporyna, enalapryl, metoprolol, doustne środki antykoncepcyjne
Dna moczanowa	cytostatyki, diuretyki tiazydowe, pirazynamid, etambutol, cyklosporyna
Osteoporoza	kortykosteroidy, heparyna, metotreksat
Osteomalacja	leki przeciwpadaczkowe (stosowane długotrwale, zwłaszcza u dzieci), preparaty zawierające fosfor i fluor
Osteosklerozę	związki zawierające fluor
Aseptyczna martwica kości	kortykosteroidy
Zahamowanie rozwoju kości, przebarwienie zębów	tetracykliny

4.2.12. Polekowe uszkodzenia skóry

Patomechanizmy wielu polekowych zmian skórnych nie są jeszcze wyjaśnione; ich jatrogenne tło często rozpoznaje się tylko na podstawie przypuszczenia. Rzadko są swoiste – ten sam lek może wywołać inne zmiany u różnych chorych, a nawet u tego samego chorego, a leki o innej budowie chemicznej i odmiennym działaniu farmakologicznym mogą wywołać te same zmiany.

Polekowe zmiany skórne przedstawiono w tabeli 4.2.13.

Tabela 4.2.13. Polekowe odczyny skórne	
Rodzaj odczynu	Leki wywołujące odczyn
Pokrzywka (często na tle uczuleniowym)	penicylina, kwas acetylosalicylowy, sulfonamidy, barbiturany, kaptopryl, enalapryl, asparaginaza, bleomycyna, taksany, cytarabina
Rumienie Rumień wielopostaciowy wysiękowy Rumień guzowaty Rumień trwały	sulfonamidy, antybiotyki beta-laktamowe, furosemid, barbiturany, sole złota, propranolol, tetracykliny penicyliny, sulfonamidy, salicylany, tetracykliny doustne środki antykoncepcyjne, barbiturany, pochodne pirazolonu, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tetracykliny, sulfonamidy, metronidazol
Osutki płamisto-grudkowe	penicyliny, antybiotyki aminoglikozydowe, pochodne pirazolonu, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny, docetaksel
Wyprysk (zapalenie kontaktowe skóry)	leki stosowane miejscowo: penicylina, tromantadyna, neomycyna, gentamycyna, kanamycyna, amikacyna, tetracykliny, hydrokortyzon, środki znieczulenia miejscowego
Odczyny fototoksyczne	sulfonamidy, tetracykliny, gryzeofulwina, tiazydowe leki moczopędne, furosemid, niesteroidowe leki przeciwzapalne, fluorochinolony, kwas nalidyksowy, kwas walproinowy, amiodaron, tetracykliny, pochodne fenotiazyny, amiodaron, chinidyna, chinina, winblastyna, dakarbazyna, fluorouracyl
Odczyny fotoalergiczne	sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika, chlortiazyd, pochodne fenotiazyny
Zmiany pęcherzowe	penicylamina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kaptopryl, ryfampicyna, sulfonamidy, furosemid, sulfasalazyna
Trądzik lub nasilenie istniejącego trądziku	sulfonamidy, glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, związki bromu i jodu, fenytoina, izoniazyd, sole litu, barbiturany, doustne środki antykoncepcyjne
Zmiany zabarwienia skóry	chlompromazyna, chlorochina, mepakryna, amantadyna, amiodaron, busulfan, bleomycyna, doksorubicyna, docetaksel, fluorouracyl, karmustyna, chlormetyna, chlorochina, pochodne fenotiazyny, sole złota, związki żelaza, srebra, doustne środki antykoncepcyjne
Wypadanie włosów	doksorubicyna, cyklofosfamid, ifosfamid, chlormetyna, metotreksat, fluorouracyl, winkrystyna, winblastyna, windezyna, daunorubicyna, daktynomycyna, docetaksel, bleomycyna, etopozyd, tenipozyd, hydroksykarbamid, prokarbazyna, altretamina, amsakryna, interferon, razoksan, bizantren, leflunomid, heparyna, karbamazepina, prymidon, etionamid, trimetadion, sole litu, przedawkowanie witaminy A
Martwica skóry i tkanki podskórnej	cytostatyki podane poza żyłę: doksorubicyna, daunorubicyna, daktynomycyna, chlormetyna, plikamycyna, mitomycyna, streptozocyna, winkrystyna, winblastyna

4.3. Metody zapobiegania oraz zmniejszania liczby i nasilenia niepożądanych działań leków

Do obecnie stosowanych metod zapobiegania, zmniejszania liczby i nasilenia niepożądanych działań leków należą:

- indywidualizacja farmakoterapii – jest to modyfikacja schematów dawkowania leków na podstawie kontroli stanu klinicznego pacjentów, badania wydolności narządów odpowiedzialnych za metabolizm i wydalanie leków, przede wszystkim wątroby i nerek, oraz monitorowanie stężeń leków w płynach biologicznych;
- ocena profilu bezpieczeństwa leku – dotyczy zarówno określenia związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym lekiem a obserwowaną reakcją, jak i obliczenia współczynnika korzyści do ryzyka związanego z zażywaniem danej substancji leczniczej. Korzyści prowadzenia danej terapii powinny być większe od niebezpieczeństwa związanego z możliwością pojawienia się działań niepożądanych. Czasami ujawnienie ciężkiego powikłania nie skutkuje wycofaniem preparatu z lecznictwa. Taka sytuacja dotyczy leków przeciwnowotworowych. Podczas chemioterapii przeciwnowotworowej stosuje się cytostatyki o poznanych, licznych i poważnych działaniach niepożądanych, ale ze względu na skuteczność i brak możliwości wykorzystania innych leków zastępczych, są one nadal stosowane. Niekiedy bez przerywania podstawowej terapii trzeba dołączyć do niej inny lek znoszący lub też łagodzący niepożądane objawy, np. ondansetron – lek przeciwwymiotny stosowany podczas leczenia przeciwnowotworowego;
- nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*pharmacovigilance*) – który polega na zbieraniu, monitorowaniu, odkrywaniu i ocenie informacji dotyczących niepożądanych działań leków, ocenie danych farmakoekonomicznych związanych z ndl. Dlaczego jest potrzebny? Wprowadzenie produktu leczniczego na rynek poprzedzają przedkliniczne badania na zwierzętach doświadczalnych i badania kliniczne u ludzi. Należy jednak pamiętać, iż brak obserwacji ndl. u zwierząt nie zapewnia bezpieczeństwa stosowania nowych leków u ludzi. Niektóre odczyny polekowe ujawniają się tak rzadko, że nie ma możliwości wykrycia ich w niewielkiej, ograniczonej liczebnie grupie uczestników badań, które swoim zasięgiem obejmują średnio 1500 osób. Na przykład, aby wykryć objawy występujące raz na trzy tysiące przypadków (1:3000), lek należy podać 10 000 pacjentów. Istnieje również zależność między długością okresu narażenia pacjenta na działanie substancji leczniczych a możliwością ujawnienia się reakcji niepożądanych, które często obserwuje się dopiero po długim stosowaniu leku.

4.4. Monitorowanie niepożądanych działań leków

W 1968 roku Światowa Organizacja Zdrowia objęła swoim patronatem Światowy System Monitorowania Niepożądanych Działań Leków. Od tego czasu zaczął działać Międzynarodowy Program Monitorowania Leków. Stolicą monitorowania niepożądanych działań leków jest od 1972 roku Uppsala.

Już od 36 lat w każdym roku do systemu przystępują nowe państwa członkowskie. Jako pierwsze inicjatywę tę podjęły w 1968 roku: Wielka Brytania, Irlandia, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja, Holandia, Dania, Niemcy, Czechosłowacja, Kanada i USA. Polska rozpoczęła swój oficjalny udział w programie w 1972 roku. Do listopada 2003 roku do międzynarodowego programu zbierania informacji o ndl. przyłączyły się 72 kraje.

Funkcjonujące na całym świecie krajowe systemy monitorowania działań niepożądanych leków są zorganizowane w różny sposób. Ogólnie można je podzielić na dwa modele:

1) **model scentralizowany** – opiera się na działalności jednego głównego narodowego ośrodka, który zbiera doniesienia o ndl. pochodzące z obszaru całego kraju. Taki system działa w: USA, Australii, Wielkiej Brytanii, Danii, Finlandii, Norwegii, Austrii, Chorwacji, Czechach i na Węgrzech,

2) **model zdecentralizowany** – zakłada istnienie ośrodka centralnego i wielu współpracujących z nim ośrodków regionalnych, model ten funkcjonuje m.in. we Francji, Holandii, Belgii, Hiszpanii, Szwecji, Kanadzie, a także w Polsce.

W Polsce w 1971 roku Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej powołało w Warszawie Ośrodek Monitorowania Działań Ubocznych Leków (OMDUL). Obecnie ośrodkiem narodowym, sprawującym centralną kontrolę nad prawidłowym funkcjonowaniem systemu monitorowania ndl. jest Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, który od października 2002 roku istnieje przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Napływają do niego raporty dotyczące niepożądanych działań różnych grup leków.

Zaobserwowane reakcje polekowe powinny być opisane na odpowiednim formularzu, jest to tzw. „żółta karta”. Można również posłużyć się kartą opracowaną przez Radę Międzynarodowych Towarzystw Medycznych (CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*), która jest dostępna w wersji polskiej i angielskiej.

Zgłoszenia nadsyłane do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych pochodzą z działających od 1994 roku w naszym kraju ośrodków regionalnych monitorujących ndl. na podlegającym im terenie.

Innym źródłem dostarczającym informacji o ndl. jest działająca od 15 kwietnia 1994 roku Centralna Ewidencja Badań Klinicznych (CEBK). Zgodnie z obowiązującymi zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (*GCP – good clinical practice*), wszystkie badania kliniczne prowadzone na terenie naszego kraju powinny być tam ewidencjonowane. Badacz lub też koordynator badania jest zobowiązany do szybkiego informowania Centrum o przypadkach wystąpienia ciężkich ndl. (do 15 dni od ich pojawienia), a po zakończeniu badania powinien złożyć pełny raport, zawierający opis zaobserwowanych działań niepożądanych, jeżeli takie się pojawiły, a także ocenę ich związku przyczynowo-skutkowego.

Dodatkowo, w celu zwiększenia kontroli nad bezpieczeństwem farmakoterapii u dzieci w roku 1998 powstał w Polsce Rejestr Rzadko Występujących Niepożądanych Działań Leków u Dzieci.

4.4.1. Akty prawne dotyczące udziału lekarzy i farmaceutów w procesie monitorowania niepożądanych działań leków

Artykuł 45a ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 roku:

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

Artykuł 86 ustawy Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku:

„2. Nazwa apteka zastrzeżona jest wyłącznie dla miejsca świadczenia usług farmaceutycznych obejmujących:

4) udzielanie informacji o produktach leczniczych i wyrobach medycznych

3. W odniesieniu do aptek szpitalnych usługą farmaceutyczną jest również:

7) udział w monitorowaniu działań niepożądanych leków”.

Artykuł 88

„5. Do zadań kierownika apteki należy:

3) przekazywanie Prezesowi Urzędu informacji o niepożądanym działaniu produktu leczniczego lub wyrobu medycznego”.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych z dnia 17 lutego 2003 roku:

• Paragraf 9.4.

„Lekarze i farmaceuci zgłaszają działania niepożądane produktu leczniczego na formularzach, o których mowa w ust. 1, z tym, że w przypadku ciężkich niepożądanych działań produktu leczniczego dokonują tego nie później niż w terminie 15 dni od dnia uzyskania informacji”.

• Paragraf 10.2.

„Jeżeli w chwili wysyłania zgłoszenia lekarz lub farmaceuta nie dysponuje pełnymi danymi opisywanego przypadku, powinien niezwłocznie przedstawić zgłoszenie uzupełniające”.

Paragraf 16.1. zawiera informacje, jakie raporty podlegają rygorowi zgłaszania w ciągu 15 dni. Wymienione są ciężkie powikłania oraz te, które nie były dotychczas wykryte.

Poniżej podana jest nazwa i adres placówki zajmującej się problemami związanymi z monitorowaniem niepożądanych działań leków w Polsce:

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, www.urpl.gov.pl

DONIESIENIE O PODEJRZENIU NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKU

PACJENT: Inicjały data urodzenie/wiek płeć: K M masa ciała

OPIS OBJAWÓW NIEPOŻĄDANYCH: data wystąpienia objawów
 Wynik:
 A – powrót do zdrowia bez trwałych następstw
 B – powrót do zdrowia z trwałymi następstwami
 F – jest w trakcie leczenia objawów
 D – zgon
 U – niewiadomy
 Nr statystyczny przyczyny zgonu

leczenie szpitalne leczenie ambulatoryjne

STOSOWANE LEKI

Nazwa leku	Lek podejrzany o spowodowanie objawów „P”	Dawka dobową	Droga podania	Data rozpoczęcia podawania	Data zakończenia podawania	Przyczyna użycia lub nr statys. choroby

INFORMACJE DODATKOWE: np. wcześniejsze reakcje na leki, czynniki ryzyka, wyniki badań dodatkowych.
 ciąża

DANE OSOBY ZGŁASZAJĄCEJ:
 imię i nazwisko: specjalizacja:
 adres:
 tel.: fax: data i podpis:

Niepożądane działanie leku – jest to niezamierzone i szkodliwe działanie leku występujące po dawkach stosowanych w celu terapeutycznym, profilaktycznym lub diagnostycznym.

Wzór żółtej karty

Pytania

1. Czym różni się niepożądane działanie leku od efektu ubocznego?
2. Wymień i omów czynniki warunkujące wystąpienie powikłań polekowych.
3. Wymień i omów poszczególne typy niepożądanych działań leków.
4. Jakie czynniki usposabiają do wystąpienia uczulenia polekowego?
5. Na jakich kryteriach opiera się rozpoznanie polekowego odczynu alergicznego?
6. Omów zagadnienie alergii polekowej z odczynem anafilaktycznym.
7. Omów polekowe alergiczne uszkodzenie elementów krwi i innych narządów.
8. Omów polekowe zaburzenia psychiczne.
9. Omów polekowe zaburzenia neurologiczne.
10. Omów polekowe uszkodzenia narządu słuchu i równowagi.
11. Omów polekowe uszkodzenia narządu wzroku.
12. Omów polekowe uszkodzenia jamy ustnej.
13. Omów polekowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe.
14. Chory w wieku 78 lat często skarży się na bóle kręgosłupa i sztywność poranną stawów. Od miesiąca przyjmuje diklofenak o przedłużonym działaniu. Chory zgłosił się do lekarza, gdyż zaobserwował u siebie smoliste stolce, obrzęki twarzy i kończyn dolnych, ponadto czuje się stale zmęczony, rozdrażniony. Jakie mogły być przyczyny obserwowanych u chorego objawów?
15. Omów polekowe uszkodzenia wątroby i trzustki.
16. Chory, lat 49, skarży się na osłabienie narastające od 5 lat, powiększenie obwodu brzucha, pogorszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała. W ostatnim roku chory kilkakrotnie zaobserwował u siebie ściemnienie moczu oraz przemijające obrzęki wokół kostek. W 42 roku życia chory przebył żółtaczkę zakaźną. Alkohol pił okazjonalnie, czasem w większych ilościach, do czasu wystąpienia żółtaczki. Ostatnio z powodu zapalenia oskrzeli lekarz zalecił choremu stosowanie doksycyliny w dawce 100 mg 2 razy w ciągu doby. Po przyjęciu drugiej dawki wystąpiły u chorego bardzo silne wymioty, nudności, mocz przybrał ciemną barwę. Jaka była przyczyna obserwowanych u chorego dolegliwości po podaniu antybiotyku? Jaka antybiotykoterapię można u chorego stosować?
17. Omów polekowe zaburzenia rytmu i przewodzenia.
18. Chora, lat 62, była leczona daunorubicyną w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała z powodu ostrej białaczki szpikowej. Po 25 miesiącach od zakończenia chemioterapii zaobserwowano u chorej kardiomiopatię prowadzącą do nasilenia objawów zastoinowej niewydolności krążenia, a także zaburzenia czynności komórek i zaburzenia rytmu serca. Jaka była przyczyna obserwowanych u chorej objawów?
19. Omów polekowe zaburzenia ciśnienia krwi i zmiany naczyniowe.
20. Omów polekowe choroby układu oddechowego.
21. Omów hematologiczne powikłania polekowe.
22. Omów polekowe uszkodzenia nerek i dróg moczowych.
23. Omów polekowe zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.
24. Omów polekowe zaburzenia czynności osi podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy.
25. Omów polekowe zaburzenia czynności gruczołu tarczowego.
26. Omów polekowe zaburzenia czynności narządów płciowych.
27. Omów polekowe uszkodzenia narządu ruchu i kolagenozy.
28. Omów polekowe uszkodzenia skóry.

Piśmiennictwo

1. Arcab A., Gromek I., Skibicka I., Trojan M.: *Aktualne informacje o niepożądanych działaniach produktów leczniczych*. Biuletyn Leków, 2004, <http://www.bip.gov.pl>.
2. Arcab A., Maciejczyk A., Trojan M.: *Uregulowania prawne dotyczące monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych*. *Terapia i Leki*, 2003, 30, 41–44.
3. Arcab A., Maciejczyk A., Trojan M.: *Bezpieczeństwo leków – rola farmakoepidemiologii*. *Terapia i Leki*, 2002, 30, 47–50.
4. Bennett P.N., Brown M.J.: *Clinical pharmacology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2003.
5. Chyrek-Borkowska, Wiśniewski K.: *Farmakoterapia chorób alergicznych*. PZWL, Warszawa, 1998.
6. Dydarski S., Jabłecka A.: *Działania Niepożądane Leków Jako Istotny Problem Farmakoterapii*. *Now. Lek.*, 2004, 73, 50–53.
7. Filipiak K.J., Głuchowski W., Rewerski W.: *Leki wywołujące niewydolność serca*. *Farm. Pol.*, 1999, 55, 824–832.
8. Golomb B.A.: *Statin Adverse Effects: Implications for the Elderly*. *Geriatric Times*, 2004, 5, 1–7.
9. Grubska-Suchanek E.: *Dermatozy polekowe*. *Pol. Merkurusz Lek.*, 2003, 14, 598–601.
10. Gruchalla R.: *Understanding drug allergies*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105, 637–644.
11. Gruchalla R.S.: *Drug allergy*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 111, 548–559.
12. Grzymalski M.: *Hepatotoksyczność leków*. *Now. Lek.*, 2004, 73, 46–49.
13. Jabłecka A.: *Monitorowanie działań niepożądanych leków*. *Farm. Pol.*, 1999, 55, 1041–1043.
14. Jabłecka A., Krzemiński T.: *Podstawy farmakologii klinicznej, alergii, interakcje leków oraz wybrane problemy w stomatologii*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2005.
15. Jäger L., Merk H.F.: *Alergie lekowe*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 1997.
16. Jędrzejowska H.: *Neuropatie toksyczne*. [W:] *Choroby układu nerwowego*. Red. W. Kozubski, P.L. Liberski. PZWL, Warszawa, 2004.
17. Kawalec P., Kiejar M.: *Kliniczne, społeczne i ekonomiczne konsekwencje niepożądanych działań farmakoterapii*. *Lek w Polsce*, 2005, 8, 90–98.
18. Kokot F.: *Choroby Wewnętrzne*. PZWL, Warszawa, 2003.
19. Kostowski W., Herman Z.S.: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. PZWL, Warszawa, 2003.
20. Lee A.: *Adverse Drug Reactions*. Pharmaceutical Press, London, 2002.
21. Lotterner E., Fleig W.E.: *Leki a wątroba*. Tłum. C.T. Łozowski [W:] *Gastroenterologia i Hepatologia*. Red. G.B. Porro, M. Cremer, G. Krejs, G. Ramadori, J. Rask-Madsen, K.J. Isselbacher. Wydawnictwo CZELEJ, Lublin 2003, 601–609.
22. Maciejczyk A., Czarnecki A.: *Polekowe działania niepożądane. Systemy monitorowania niepożądanych działań leków*. *Probl. Ter. Monitor.*, 1997, 8, 86–93.
23. Maciejczyk A.: *Z myślą o bezpieczniejszych lekach*. *Terapia i Leki*, 2003, 30, 32–35.
24. Maj S.: *Polekowe powikłania hematologiczne*. <http://www.borgis.pl/czytelnia /pnm /2000/04/04 .php>.
25. Merk H.F.: *Aspekty kliniczne alergii na leki*. Tłumaczenie M. Kurek. *Alergia*, 2002, 1, 1–10.
26. Meyer U.A.: *Pharmacogenetics and adverse drug reactions*. *Lancet*, 2000, 356, 1667–1671.
27. Mikrut L., Drożdżik M.: *Działania niepożądane leków w obrębie jamy ustnej*. *Farm. Pol.*, 2005, 61, 36–39.
28. Montastruc J.L., Lappeyre-Mestre M., Bagheri H., Fooladi A.: *Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a regional Pharmacovigilance Centre in France*. *Clin. Pharm.*, 2002, 16, 343–346.
29. Mroziakiewicz A.: *Toksykologia leków*. [W:] *Toksykologia*. Red. W. Seńczuk. PZWL, Warszawa, 2002, 330–402.
30. Mroziakiewicz-Rakowska B.: *Działania uboczne i niepożądane leków hipolipemizujących*. *Przew. Lek.*, 2005, 3, 86–97.
31. Mygind N., Dahl R., Pedersen S., Thestrup-Pedersen K.: *Alergologia*. Wydanie I polskie – Red. J. Kruszewski, W. Siłny. Urban & Partner, Wrocław, 1998.
32. Obtulowicz K.: *Skórne alergiczne odczyny polekowe*. *Pol. Merkurusz Lek.*, 2003, 14, 593–597.
33. Orzechowska-Juzwenko K.: *Podstawy farmakologii klinicznej*. Volumes, Wrocław, 1997.

34. Prusiński A.: *Uszkodzenie układu nerwowego w wyniku niepożądanego działania leków*. [W:] *Interna Harrisona*. Tom I, wyd. 14. Red.: A.S. Fauci, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, J.D. Wilson, J.B. Martin, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo. Redakcja naukowa wydania polskiego: A. Prusiński, J. Kuś, W. Bartnik, A. Książek, A. Dmoszyńska, J. Wojcierowski, M. Wielosz, M. Sikorski, D. Wojnowska. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2000.
35. Patkowski J.: *Alergia na leki*. [W:] *Choroby alergiczne i astma*. Red. J. Małolepszy. Volumed, Wrocław, 1996, 649–665.
36. Prusiński A.: *Neurogeriatria. Praktyczne problemy neurologii w wieku podeszłym*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
37. Riedl M.A., Casillas A.M.: *Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options*. *Am. Fam. Physician.*, 2003, 68, 1781–1790.
38. Ring J., Brockow K.: *Adverse drug reactions: mechanisms and assessment*. *Eur. Surg. Res.*, 2002, 34, 170–175.
39. Rudzki E.: *Alergia na leki z uwzględnieniem odczynów anafilaktycznych i idiosynkrazji*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002.
40. deShazo R.D., Kemp S.F.: *Allergic reactions to drugs and biologic agents*. *JAMA*, 1997, 278, 1895–1906.
41. Shepherd G.M.: *Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management*. *Mt. Sinai J. Med.*, 2003, 70, 113–125.
42. Szelaż A., Merwid-Ląd A., Trocha M., Skrzypiec M., Smereka A.: *Patomechanizmy hepatotoksycznego działania leków*. *Gastroenterol. Pol.*, 2003, 10, 425–429.
43. Szelaż A., Skrzypiec M., Smereka A., Trocha M., Merwid-Ląd A., Grothaus B., Marszałik P.: *Hepatotoksyczność wybranych leków. Część I. Leki stosowane w leczeniu zakażeń*. *TMM-Lekarz Rodzinny*, 2003, 12, 48–55.
44. Szelaż A., Trocha M., Merwid-Ląd A., Skrzypiec M., Smereka A., Grothaus B., Marszałik P.: *Hepatotoksyczność wybranych leków. Część II. Leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Leki stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów*. *Mag. Lek. Rodzin.*, 2004, 1, 23–32.
45. Szelaż A., Trocha M., Merwid-Ląd A., Skrzypiec M., Smereka A., Grothaus B., Marszałik P.: *Hepatotoksyczność wybranych leków. Część III. Leki kardiologiczne, przeciwcukrzycowe i gastrologiczne. Heparyna. Leki przeciwalergiczne*. *Mag. Lek. Rodzin.*, 2004, 2, 24–32.
46. Turno-Kręcicka A., Barć A., Kański J.J.: *Choroby oczu u dzieci. Kompendium diagnostyki i terapii*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2002.
47. Woron J., Bieroń K., Kostka-Trąbka E.: *Aktualne problemy monitorowania i prewencji działań niepożądanych leków*. *Probl. Ter. Monitor.*, 2005, 16, 21–25.
48. Woron J., Trąbka-Janik E., Kostka-Trąbka E.: *Działania niepożądane i niekorzystne interakcje leków a problem kardiotoksyczności*. *Przeł. Lek.*, 2003, 60, 196–198.
49. Woźniacka A., Sysa-Jędrzejowska A., Robak E., Żak-Prelich M.: *Skórne odczyny polekowe*. *Przeł. Lek.*, 2002, 59, 183–186.
50. Yates A.B., deShazo R.D.: *Allergic and nonallergic drug reactions*. *South. Med. J.*, 2003, 96, 1080–1087.