Choroby Serca i Naczyń
2004, tom 1, nr 1, 87–88
Copyright © 2004 Via Medica
ISSN 1733–2346

Działania niepożądane leków
— wprowadzenie

Celem niniejszego cyklu, podobnie jak cyklu dotyczącego interakcji, jest podtrzymanie lekarskiej czujności względem stosunkowo rzadko występujących w praktyce, ale kłopotliwych, a niekiedy groźnych zjawisk niepożądanych towarzyszących farmakoterapii.

Znajdą się w nim omówienia ważnych działań niepożądanych leków stosowanych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Poniżej przedstawiono podstawowe informacje i pojęcia, bez przypomnienia których uporządkowanie zagadnienia w kolejnych opracowaniach byłoby trudne.

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*; 1970) o działaniu niepożądanym leku mówi się wówczas, gdy zastosowany w dawkach diagnostycznych, profilaktycznych lub leczniczych powoduje w organizmie pacjenta zmiany, które nie były celem postępowania lekarza.

Działania niepożądane mogą mieć skrajnie odmienne podłoże, nasilenie i konsekwencje. Wyróżniono dwa główne typy takich reakcji. Reakcje typu A to reakcje częste; prawdopodobieństwo ich wystąpienia zwiększa się wraz z dawką leku (a zatem można je przewidywać), modyfikacja dawki zwykle pozwala je usunąć lub zminimalizować i rzadko bywają one przyczyną zgonu. O wiele bardziej groźne, bo względnie często kończące się śmiercią, są reakcje typu B, których nie sposób przewidzieć — nie zależą od właściwości farmakologicznych i od dawki leku; występują sporadycznie i wymagają rezygnacji z leczenia substancją, która je wywołała (tab. 1).

Czynniki sprzyjające wystąpieniu działań niepożądanych wiążą się albo z właściwościami samego leku, albo z cechami osobniczymi pacjenta. Choć ocena częstości zarówno działań niepożądanych, jak i interakcji leków jest trudna, wiadomo na pewno (co intuicyjnie potwierdzi każdy lekarz), że znacznie się ona zwiększa (znacznie bardziej niż wynikałoby to z prostego sumowania się reakcji) wraz z liczbą przyjmowanych preparatów. Należy przy tym uwzględniać także wpływ współistniejących chorób, wiek oraz płeć (kobiety podlegają takim reakcjom w większym stopniu). Farmakokinetyczne właściwości leku (tj. absorpcja, wiązanie z białkami, metabolizm i wydalanie) są zmienne osobniczo, co sprawia, że reakcje na taką samą dawkę leku mogą się istotnie różnić u poszczególnych pacjentów. W populacji ogólnej wykryto wiele wariantów genetycznych dotyczących metabolizmu leków. Do najbardziej poznanych należy polimorfizm CYP2D6 — jednego z około 30 enzymów tworzących układ cytochromu P450, od którego zależy metabolizm wielu leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i stosowanych w chorobach układu krążenia (amiodaronu, flekainidu, meksyletyny, metoprololu, oksprenololu, propranololu, timololu). Defekt enzymu CYP2D6 dotyczy około 5–6% populacji europejskich. Oznacza to, że w przybliżeniu 1 na

Tabela 1. Charakterystyka działań niepożądanych leków

Działania niepożądane	Charakterystyka	Przykład
Typ A	Związek z właściwościami farmakologicznymi Zależność od dawki Duża częstość występowania Rzadko śmiertelne Zmniejszenie dawki może wystarczyć	Przeciwcholinergiczne działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych
Typ B	Brak związku z farmakologicznymi właściwościami leku Brak zależności od dawki Stosunkowo rzadkie występowanie Często śmiertelne Konieczność odstawienia leku!	Hipertermia złośliwa po niektórych lekach anestetycznych; niedokrwistość aplastyczna po chloramfenikolu

20 pacjentów może zareagować nadmiernie lub wręcz gwałtownie już na niewielkie dawki wymienionych substancji. Łatwo obliczyć, że w typowej poradni w ramach lecznictwa otwartego można się spodziewać co najmniej jednego takiego pacjenta w tygodniu. Określanie genotypu CYP2D6 staje się powszechną praktyką w doborze leków psychotropowych. Należy mieć nadzieję, że wkrótce także specjaliści innych dziedzin będą mogli korzystać z tych technik.

Na zakończenie trzeba przypomnieć, że działania niepożądane typu A zostają zwykle dobrze określone już w trakcie badań klinicznych poprzedzających wprowadzenie leku na rynek (takie badania obejmują zwykle ok. 1500 pacjentów), natomiast reakcje typu B mogą zostać rozpoznane i zaistnieć w powszechnej świadomości lekarzy dopiero wówczas, gdy liczba opisanych przypadków na świecie pozwoli określić związek przyczynowo-skutkowy między zastosowaniem danej substancji a poważnymi działaniami niepożądanymi, które się jej przypisuje. Niejednokrotnie trwa to długo — częstość reakcji typu B szacuje się na około 1:500, dlatego tak istotne znaczenie ma czujność dotycząca potencjalnych działań niepożądanych leków niedawno wprowadzonych do sprzedaży. Wartość publikowanych w czasopismach medycznych opisów przypadków jest nie do przecenienia — na podstawie tego typu doniesień wycofano z rynku kilka leków. Dobrym przykładem zorganizowanych działań w tym zakresie jest Wielka Brytania, gdzie od 30 lat obowiązuje system zgłaszania podejrzenia działań niepożądanych (tzw. *„Yellow card"*). Nie pozwala on ustalić wskaźników ryzyka wystąpienia poszczególnych reakcji (nie sposób wiarygodnie ocenić liczby osób przyjmujących dany lek, a ponadto same działania niepożądane nie we wszystkich przypadkach zostają zgłoszone), ale na pewno jest cennym źródłem informacji na temat czynników sprzyjających i okoliczności klinicznych ich wystąpienia.

Ustaleniu rzeczywistych wskaźników ryzyka służą badania kohortowe i kliniczno-kontrolne z wykorzystaniem wielozadaniowych baz danych. Jednak problemem pozostaje ustalenie rzeczywistych związków przyczynowo-skutkowych między obserwowanym nieoczekiwanym zjawiskiem a zastosowanym lekiem.

Opracowanie: Dział naukowy Via Medica