

Nuspojave lijekova u općoj medicini

**Rihard Perinović, Mirjana Perić,
Marijana Tomić**

Stručni rad
UDK 615.015
Prispjelo: 24. ožujka 1992.

Zdravstvena stanica Velika

U radu su prikazani podaci o prijavljivanju nuspojava lijekova u Zdravstvenoj stanici Velika. Radi se o programu Svjetske zdravstvene organizacije koji je započeo 1970. godine. Mi smo mu pristupili preko Centra za prikupljanje nuspojava u Zagrebu 1974. godine. Taj je program najveći fond podataka o nuspojavama u svijetu; do sada ih je prikupljeno više od 500 000. U razdoblju od 1982. do 1992. godine iz naše Zdravstvene stanice poslali smo 62 prijave nuspojava. Najveći broj nuspojava odnosio se na antimikrobne lijekove i nesteroidne antireumatske lijekove (NSAL) koji su činili 52% nuspojava.

Dalje slijede lijekovi za kardiovaskularne bolesti (14,5%), anksiolitici i antidepresivi (13%) te antiepileptici (4,5%). Po organskim sustavima najviše nuspojava bilo je na koži (više od 50%), probavnom sustavu (25%) i neuroloških (10%).

Budući da je sudjelovanje liječnika opće medicine prema domaćim podacima ispod 20%, istakli smo potrebu većeg sudjelovanja primarne zdravstvene zaštite u ovom programu. Zaključno navodimo edukativne koristi za liječnike koji redovito prijavljuju nuspojave lijekova.

Ključne riječi: nuspojave lijekova, opća medicina

UVOD

Nuspojava je svaka neželjena štetna reakcija na lijek primijenjen u uobičajenoj dozi. Za prijavljivanje nuspojava dovoljna je i sumnja o povezanosti upotrebe lijeka i nuspojava.

S otprilike stotinu prijava na milijun stanovnika godišnje, naša je zemlja srednje rangirana u svijetu. Republički centar za nuspojave nalazi se u Kliničkom bolničkom centru Rebro u Zagrebu.

Nuspojave se u Centru obrađuju kompjutorski i pošiljalac obvezno dobiva odgovor kliničkog farmakologa koji sadrži sljedeće podatke: broj istih ili sličnih nuspojava na navedeni lijek, opravdanost primjene lijeka u navedenoj indikaciji i adekvatno liječenje nuspojava (prilog 1).

MATERIJAL I METODE RADA

Naša suradnja s Republičkim centrom za nuspojave počela je krajem 1982. godine, kada smo u bolesnice na peroralnoj terapiji fero-sulfatom opazili generalizirani makulo-papulozni osip praćen jakim svrbežom. Nuspojava je bila vrlo izrazita i zahtijevala je bolničko liječenje.

Od tada nastojimo registrirati barem dio nuspojava koje zahtijevaju prekid terapije ili uzrokuju ozbiljniji poremećaj zdravstvenog stanja bolesnika. U razdoblju od kraja 1982. do kraja 1992. godine prijavili smo nuspojave 62 puta.

Iako se radi o malim apsolutnim brojevima, rezultati mogu poslužiti kao ilustracija profila nuspojava u općoj medicini. Rezultate smo prikazali prema farmakoterapijskim skupinama uz isticanje karaktera i učestalosti nuspojava.

REZULTATI

Bilo je za pretpostaviti da će najveći broj prijava nuspojava otpasti na antimikrobne lijekove. Slijedili su nesteroidni antireumatici i lijekovi za bolesti kardiovaskularnog sustava (tablica 1).

TABLICA 1.
Nuspojave prema farmakoterapijskim skupinama
TABLE 1.

Adverse drug reactions according to unique drug classification

Farmakoterapijska skupina	Broj prijava	Postotak
antimikrobni lijekovi	16	26
NSAL	16	26
lijekovi za kardiovaskularne bolesti	9	14,5
anksiolitici, antidepresivi	8	13
antiepileptici	3	4,5
ostale prijave	10	16
Ukupno	62	100%

Kod antimikrobnih lijekova, penicilini su uzrokovali najviše nuspojava. Većinom se radilo o blagim kožnim nuspojavama koje se liječe parenteralnom ili peroralnom primjenom antihistaminika (tablica 2).

TABLICA 2.
Nuspojave antimikrobnih lijekova
TABLE 2.
Adverse reactions of antimicrobial drugs

Lijek	Nuspojava	Broj nuspojava
amoksicilin	otok lica i vjeđa, urtikarija, erythema exud. maior	5
sulfometoksazol + trimetropim	erythema exudativum	2
ampicilin	osip	1
kloksacilin	osip, otok vjeđa	1
amoksicilin + klavulanska kiselina	urtikarija	1
cefaleksin	osip, urtikarija	1
doksiciklin	mučnina, osip, svrbež	1
pipemidinska kiselina	svrbež, osip	1
lokalni antibiotici (gentamicin, kloramfenikol)	dermatitis	2
eritromicin	hepatitis	1
Ukupno		16

U jednom se slučaju uslijed primjene amoksicilina (p.o.) razvio teški oblik erythema exudativum multiforme (maior oblik ili Stenevs-Johnsonov sindrom), što je zahtijevalo liječenje na klinici (tablica 3).

Metamizol je imao najveći udio u broju nuspojava ove

skupine lijekova. Osnovni razlog leži u neopravdano širokom propisivanju. U tablicu je uvršten i narkotik pentazocin, iako ne spada u ovu skupinu lijekova.

Od lijekova za bolesti kardiovaskularnog sustava najviše nuspojava prijavili smo za digitalis i nifedipin, što odgovara širokoj upotrebi tih lijekova. Slijede antiaritmici (amiodaron i dizopiramid) te izosorbiddinitrat.

TABLICA 3.
Nuspojave nesteroidnih antireumatika (NSAL)
TABLE 3.
Adverse reactions of NSAIDs

Lijek	Nuspojava	Broj nuspojava
metamizol	osip, otok vjeđa, svrbež, urtikarija	5
acetilsalicilna kiselina	bronhospazam, otok lica i vjeđa, urtikarija	4
diklofenak	urtikarija, osip	1
piroksikam	otok lica, osip	1
indometacin	mučnina, epigastrična bol	1
ketoprofen	mučnina, proljev, osip	2
pentazocin (narkotik)	mučnina, kolaps	1
fenacetin	analgetska nefropatija	1
Ukupno		16

U skupini anksiolitika – antidepresiva najviše nuspojava prouzročio je sulpirid (galaktoreja).

Od ostalih nuspojava vrijedno je spomenuti odlaganje klorokina u epitel rožnice, što smo prijavili u tri navrata.

RASPRAVA

U svijetu postoje mnogobrojni programi prikupljanja podataka o nuspojavama lijekova. U nekim zemljama postoji obveza prijavljivanja nuspojava što je regulirano zakonom, a što bi u budućnosti trebalo predvidjeti i našim zdravstvenim zakonodavstvom. Liječnici opće medicine uključeni su u većinu projekata koji se bave prikupljanjem prijave o nuspojavama (21,24,35,40), (tablica 4).

U nas je situacija obilježena još uvijek relativno malim brojem prijave nuspojava. Raduje nas postotno povećanje sudjelovanja liječnika opće medicine u njihovoj registraciji (15).

Od nuspojava antimikrobnih lijekova registrirali smo uglavnom blage kožne reakcije uz jednu hospitalizaciju zbog maior oblika erythema exudativum multiforme. Osim antimikrobnih lijekova ovaj oblik erythema exudativum najčešće uzrokuju derivati pirazolona i barbiturati. Učestalost i intenzitet nuspojava na penici-

linske preparate sličan je onima u literaturi (2,5,10,23). Unatoč čestoj i proširenoj primjeni, nismo registrirali ni jednu ozbiljniju nuspojavu na parenteralnu primjenu penicilina.

TABLICA 4.

Izvor prijava nuspojava u Hrvatskoj 1988-1992. godine

TABLE 4.

Source of adverse drug reaction reports in Croatia from 1988 to 1992

	1988	1989	1990	1991	1992
bolnički liječnici	420	521	297	337	403
izvanbolnički liječnici	49	52	81	87	97
specijalisti izvanbolnički	–	–	3	14	2
stomatolozi	1	–	–	–	–
ostali	–	5	–	6	4

Na primjenu ampicilina imali smo blaže kožne reakcije (crvenilo, osip, svrbež), što smo registrirali i kod primjene amoksicilina u kombinaciji s klavulanskom kiselinom. Promjene su obično blage i ne zahtijevaju posebnu terapiju osim obustave davanja lijeka (8,20,36). U jednom smo navratu u dvadesetogodišnje djevojke koja se liječila eritromicinom registrirali, uz abdominalne boli, mučninu i porast transaminaza i bilirubina. Pojava lezije jetre pri terapiji eritromicinom uvelike ovisi o dužini terapije. Hepato-kanalikularnu kolestazu osim eritromicina mogu uzrokovati i klorpromazin, nitrofurantoin i azatioprin (29,32,38).

Kod primjene NSAL najčešće su bile kožne nuspojave (tip 1 preosjetljivosti), a tek na drugom mjestu gastrointestinalne tegobe, što nije u skladu s podacima iz literature. Razlog tome jest i to što su probavne nuspojave mnogo ozbiljnije pa im se posvećuje i veća pozornost (9,17,22,28). Metamizol je bio lijek s najviše prijavljenih nuspojava. Najozbiljnije su njegove hematološke nuspojave (depresija koštane srži). Učestalost nuspojava ne može se točno odrediti, ali podatak o jednoj fatalnoj nuspojavi na 5 000 – 20 000 eksponiranih drži se neprihvatljivo visokom učestalošću. Zbog toga je metamizol u mnogim zemljama povučen iz primjene, a u nekima nikada nije ni odobren (6).

U jednom slučaju imali smo pojavu analgetske nefropatije u bolesnice koja je uzimala analgetsku kombinaciju koja je sadržavala fenacetin. Uzimanje lijeka trajalo je do pojave simptoma tridesetak godina, a uzrokovalo je uremiju i nužnost za dijalizom. Značajno je napomenuti da i drugi NSAL izazivaju oštećenje bubrega (osobito indometacin). Ova se nuspojava dovodi u vezu s inhibicijom vazodilatatornog učinka prostaglandina (13,18,33).

Kod primjene acetilsalicilne kiseline registrirali smo blaže kožne nuspojave, ali i ozbiljan otok usana, lica i

bronhospazam. Već male doze ASK u osjetljivih bolesnika mogu izazvati ozbiljne poteškoće (1,39).

U primjeni anksiolitika i antidepresiva kao nuspojavu najčešće smo zabilježili galaktoreju (!), i to u primjeni sulpirida, ali i doksepina i klorazepata. Galaktoreja nastaje zbog centralnog djelovanja na prolaktin (11,26).

Kardiovaskularne nuspojave, koje su zapravo u terapiji antidepresivima ozbiljan problem, nismo registrirali. Najčešće se radi o tahikardiji, hipotenziji, tahiaritmijama. Osim toga tu su izravne antikolinergičke nuspojave: suhoća usta, žed, tremor, retencija mokraće, poremećaji akomodacije (12,19,25,30).

Najčešće nuspojave antiepileptika bile su vrtoglavica, nesiguran hod, smetenost.

Pacijentica koja je zbog epilepsije cijelu trudnoću uzimala karbamazepin i fenitoin, rodila je novorođenče u kojega je registriran tumor u sakralnoj regiji. Radilo se o mogućem teratogenom učinku navedenih lijekova. Teratogeni učinak mogu uzrokovati alkohol, opojne droge, a od medikamenata se najčešće spominju talidomid, psihofarmaci, spolni hormoni, retinoidi (3,4,14,16,27).

Od lijekova za kardiovaskularne bolesti digitalis je u tri slučaja uzrokovao mučninu, ventrikularne ekstrasistole i tipične promjene S-ST spojnice (34,37). Amiodaron je uzrokovao odlaganje u rožnicu. Ovaj vrlo potent antiaritmik ipak je svojim nuspojavama vezan na metabolizam joda i štitnjaču. Nuspojave vezane za štitnjaču registriraju se u čak do 30% bolesnika (31). Nifedipin je uzrokovao glavobolju, crvenilo lica i edem nogu. Nuspojave mogu biti čak do 15%, ali se tijekom terapije smanjuju (7).

Učestalost nuspojava prema organskim sustavima, iako se radilo o malim apsolutnim brojevima, odgovara podacima iz literature (35).

ZAKLJUČAK

Prijavljivanje nuspojava lijekova još nije postalo dio svakodnevnog rada liječnika. Dobro je što se povećava udio prijavljivanja nuspojava od strane liječnika opće medicine. Ne prijaviti nuspojavu koja je uzrokovala znatno oštećenje zdravlja bolesnika greška je liječničkog umijeća.

Koristi od ove aktivnosti su mnogostruke: povećanje fonda spoznaja o nuspojavama, neželjene reakcije na novoodobrene lijekove. Za liječnika koji prijavljuje nuspojavu su to: učestalost iste ili drugih nuspojava na primijenjeni lijek, pitanje pravilnog odabira terapije i ispravnog liječenja nuspojava.

LITERATURA

1. Asad SI, Kemeny DM, Youlten LJF. Effect of aspirin in »aspirin sensitive« patients. *Br Med J* 1984; 288:745-8.
2. Beeley L. Allergy to penicillin. *Br Med J* 1984; 288:511-2.
3. Beghi E, Di Mascio R, Tognoni D. Adverse effects of anticonvulsant drugs-a critical review. *Adv Drug React Pois Rev* 1986; 2:63-86.
4. Biale Y, Lewenthal H. Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 18:211-6.
5. Bint AJ, Burt I. Adverse antibiotic drug interactions. *Drugs* 1980; 20:57-68.
6. Böttinger LE, Weterholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *Br Med J* 1973; 3:339-42.
7. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307:1618-27.
8. Brodgen RN, Carmine A, Heel RC. Amoxicillin/clavulanic acid: A review of its activity and pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22:337-62.
9. Brown GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Toxicol Rev* 1984; 6(7):1-2.
10. Brunner EH, Haddad ZH. Penicillin induced anaphylaxis. *West J Med* 1984; 141:508-9.
11. Catalan J, Gath HD. Benzodiazepines in general practice: Time for a decision. *Br Med J* 1985; 290:1374-6.
12. Coccaro EF, Siever LJ. Second generation antidepressants: A comparative review. *J Clin Pharmacol* 1985; 25:241-60.
13. Dubach UC, Rosner B, Pfister E. Epidemiologic study of abuse of analgesic containing phenacetin. *N Engl J Med* 1983; 308:357-62.
14. Eadie MJ. Anticonvulsant drugs. An update. *Drugs* 1984; 27:328-62.
15. Francetić I. Podaci Republičkog centra za praćenje nuspojava. Pismo priopćenje, Zagreb, 1993.
16. Freed CR, Gal J, Manchester DK. Dosage of phenytoin during pregnancy. *JAMA* 1985; 253:2833-4.
17. Fok KH, George PJM, Vicary FR. Peptic ulcer induced by piroxicam. *Br Med J* 1985; 290:117.
18. Hartman GW, Torres VE, Leago GF. Analgesic associated nephropathy. *JAMA* 1984; 251:1734-8.
19. Hayes PE, Kristoff CA. Adverse reactions to five new antidepressants. *Clin Pharm* 1986; 5:471-80.
20. Hodman T, Dasta JF, Armstrong DK. Ampicillin associated seizures. *South Med J* 1984; 77:1323-5.
21. Inman W. Postmarketing surveillance of adverse drug reaction in general practice. *Br Med J* 1981; 282:1131-1216.
22. Inman W, Rawson N. U: Side effects of anti-inflammatory drugs. Part I, eds Rainsford KD, Vels GP, Lancaster MTP Press, 1987;1-13.
23. Isoe O, Guthe T, Willcox RR. Nature and extent of penicillin side reaction with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull WHO* 1968; 38:159-88.
24. Kramer MS i sur. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *J Am Med Ass* 1979; 242:623.
25. Langou RA, Dyke CV, Tahen SR. Cardiovascular manifestations of tricyclic antidepressant overdose. *Am Heart J* 1980; 100:458-64.
26. Laux G, Paryear DA. Benzodiazepines-Misuse, abuse and depandancy. *Am Fam Physician* 1984; 31(5):139-47.
27. Lavin A, Lovejoy FH jr Carbamazepine. *Clin Toxicol Rev* 1982; 4(8):1-2.
28. Lewis JH. Hepatic toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharm* 1984; 3:128-38.
29. Ludden TM. Pharmacokinetic inter-actions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:63-79.
30. Marshall JB, Forker AD. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants drugs: Therapeutic usage, overdose and management of complications. *Am Heart J* 1982; 103:401-14.
31. Martin WJ, Miller FA jr. Amiodarone toxicity. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:638-9.
32. Mathews KP. Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:558-66.
33. McAnally JF, Winchester JF, Schreiner GE. Analgesic nephropathy. An uncommon cause of end state renal disease. *Arch Inter Med* 1983; 1896-9.
34. Moorman JR, Pritchett ELC. The arrhythmias of digitalis intoxication. *Arch Inter Med* 1985; 145:1289-92.
35. Parker CW. Drug allergy. *N Engl J Med* 1976; 1:505.
36. Serdaru M, Diquet B, Lhermitte F. Generalized seizures and ampicillin. *Lancet* 1982; 2:617-8.
37. Sonnenblick M. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum calcium, magnesium and potassium concentrations and arterial pH. *Br Med J* 1983; 286:1089-91.
38. Sullivan D, Cauka ME, Blanchard B. Erythromycin ethylsuccinate hepatotoxicity. *JAMA* 1980; 243:1074.
39. Tarlow M, Reye's syndrome and aspirin. *Br Med J* 1986; 292:1543.
40. Tepele RJ i sur. Adverse effects of newly marketed drugs. *N Engl J Med* 1979; 300:1046.

Ispunjavati samo neosjencana mjesta !

CENTAR ZA PRAĆENJE NUSPOJAVA
 Zavod za kliničku farmakologiju Interne klinike Rebro KBC
 Kišpatićeva 14, Zagreb

UPITNIK ZA NUSPOJAVE

PROGRAM SVJETSKJE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Ime i prezime liječnika

Adresa radnog mjesta, tel.

Bolesnik

(inicijali, br. pov. bol.)

21

4—20

22

23—25

Dob
26 27

Spol
28

Težina
(kg)

Visina
(cm)

Datum nastanka nuspojave
42—47

Ishod nuspojave

A ozdravljenje

C lijek možda uzrok smrti

B trajno oštećenje

D smrt neovisna o lijeku

F u toku

U nepoznat

D smrt radi nuspojave

Razlog primjene lijeka :

Uzrok smrti:

(šifrom)

Opis nuspojave:

--	--	--

Lijek:

način doziranja

put primjene

početak th

kraj th

šifra

količina jed. učestalost

p. os, im, iv,
lokalno i dr.

1—39

40 41—43 44—45 46

47 48 49—54 55—60 61—65

Ostali lijekovi:

.....

.....

Ukupni broj lijekova više od 4

66 67

Laboratorijski podaci o nuspojavi ili drugi važniji lab. nalazi

Prethodne reakcije na lijekove (opis):

NE

DA

Liječenje nuspojave (opis):

DA

NE

Nestanak nuspojave nakon prekida terapije

NE DA

1

povezanost lijeka i nuspojave

sigurna

moguća

neodređeno

Ponovna pojava nuspojave nakon ponovne primjene

NE DA

2

vjerojatna

malo vjerojatna

nepoznato

NUSPOJAVA JE SVAKA ŠTETNA NEŽELJENA REAKCIJA NA LIJEK KOJI JE DAT U UOBIČAJENOJ DOZI.

INTERAKCIJA JE KVANTITATIVNO ILI KVALITATIVNO MIJENJANJE DJELOVANJA JEDNOG LIJEKA DRUGIM LIJEKOM.

U P U T E

za ispunjavanje upitnika kojim se javlja nuspojava

ISPUNJAVATI SAMO NEOSJENČANA MJESTA !

1. Pišu se prva dva slova prezimena i imena bolesnika i matični broj u stacionarnim zdravstvenim ustanovama, odnosno broj zdravstvenog kartona u izvanbolničkim ustanovama. Npr. za bolesnika Petrović Branka piše se: Pe-Br broj 536.
2. Pored imena i prezimena liječnika navesti puni naziv zdravstvene organizacije i odgovarajuće jedinice s točnom adresom i tel. brojem liječnika koji prijavljuje nuspojavu.
3. Što točnije i razumljivije napisati naziv lijeka štampanim slovima).
4. Upisati dnevnu dozu i način primjene. Npr. 3 tabl. po 0,5 g, 2 amp. po 0,03 im. (im. intramuskularno, iv, intravenski, sk. supkutano).
5. Nastojati dati što točnije podatke. Po mogućnosti upisati datume početka i svršetka (prekida) liječenja.
6. Navesti onu dijagnozu, bolesno stanje ili simptom, zbog kojih se lijek primijenio.
7. Navesti sve lijekove koje je bolesnik primio istovremeno s glavnim odnosno sumnjivim lijekom. Voditi računa i o lijekovima koje je bolesnik uzimao unatrag tri mjeseca, zbog eventualne interakcije lijekova.
8. Dati kratak opis svih nuspojava u smislu definicije u naslovu upitnika naročito za novije lijekove. Po mogućnosti navesti težinu nuspojave, njen utjecaj na opće stanje bolesnika i njen ishod. Navesti na koji način je ev. liječena odnosno suzbijana opažena nuspojava.

P. S.

Podaci koji sadrži ispunjeni izvještaj su tajni i upotrebljavat će se samo u svrhu praćenja učestalosti nuspojave u našoj zemlji. Za ispunjavanje izvještaja dovoljna je samo **sumnja** da je opažena pojava nuspojave datih lijekova. Izvještaji koji ne sadrže sve tražene informacije mogu također korisno poslužiti te ih treba sa maksimumom podataka koji su dostupni poslati u Jugoslavenski, odnosno republički centar za nuspojave. Minimum podataka predstavljaju: inicijali bolesnika, ime lijeka, opis nuspojave, ishod.

PRILOG 1.

**Obrazac za prijavu nuspojave lijekova
ENCLOSURE 1.**

The form for reporting of adverse drug reactions

Abstract

DRUG ADVERSE REACTIONS IN GENERAL MEDICINE

**Rihard Perinović, Mirjana Perić, and
Marijana Tomić**

Health Station Velika

In 1970 the WHO established a programme of great significance: collecting data on adverse drug reactions. Our country joined this programme by establishing the National Adverse Drug Reaction Monitoring Centre in Zagreb in 1974. This WHO programme represents the biggest resource of information on drug adverse reaction in the world and it holds more than 500 000 reports. Between 1982 and 1992, 62 reports were sent by the Health Station Velika. Most reports were related to antimicrobial drugs and NSAIDs (52%), 14.5% of them were related to cardiovascular drugs, while anxyolitics and antidepressants follow up with 13%, and antiepileptics with 4.5%.

Most adverse reactions show effects on the skin (more than 50%), the digestive system (25%) and the nervous system (10%). Unfortunately, the share of G.P.-s involved in this project is under 20%. Therefore, it is important to mention the need for their greater participation, as well as the importance of educational benefits one can acquire if regular reports on side effects are carried out.

Key words: drug adverse reactions, general medicine

Received: 24th March, 1992