

Prospektivno praćenje težih nuspojava lijekova na Internom odjelu Medicinskog centra Pakrac

Viktor Tica, Krešimir Vidović, Radivoj Kosanović, Stanko Biočić i Stjepan Radić

Medicinski centar Pakrac

Izvorni znanstveni rad

UDK 615.035:616-06

Prispjelo: 6. travnja 1986.

Kroz godinu dana bavili smo se prospektivnim praćenjem težih nuspojava lijekova u hospitaliziranih bolesnika. Pratili smo u kojoj mjeri su nuspojave zastupljene po dobnim skupinama i spolu; koji lijekovi najčešće izazivaju teže nuspojave; u kojoj mjeri broj lijekova, uzetih u jednom boravku na Odjelu, utječe na javljanje nuspojava. Analizirali smo terapijski pristup nastaloj nuspojavi, udio nus-

pojave u nastanku komplikacija bolesti što produžuje boravak na Odjelu, povećava troškove liječenja i utječe na letalan ishod bolesnika. Našli smo da se nuspojave lijekova često javljaju, češće u ženskoj populaciji i u starijim dobnim skupinama, da kompliciraju terapiju bolesnika, da poskupljuju liječenje i doprinose letalnom ishodu bolesnika.

Ključne riječi: Medicinski centar Pakrac, nuspojave lijekova, prospektivno praćenje

Pod težom nuspojavom lijekova podrazumijevamo nuspojavu koja bolesniku pričinjava veće subjektivne poteškoće ili oštećuje funkciju bilo kojeg organa, odnosno sistema, u tolikoj mjeri da se mora prekinuti terapija okrivljenim lijekom, ili pak liječiti nastalu nuspojavu drugim lijekom.

Cilj našeg rada je bio u tome da kroz jednogodišnje prospektivno praćenje nuspojava lijekova utvrdimo u kojoj mjeri su nuspojave zastupljene u naših bolesnika, kako su raspoređene po spolu, dobnim skupinama; u kojoj mjeri broj lijekova koje bolesnik uzima za jednog boravka na Internom odjelu utječe na javljanje nuspojava; kako tretiramo nuspojave: liječenje nuspojava drugim lijekom ili smanjenje doze okrivljenog lijeka uz nastavak terapije; doprinosi li nuspojava letalnom ishodu u pojedinim slučajevima, te koja terapijska sredstva najčešće izazivaju nuspojave.

MATERIJAL I METODE

Nastanak nuspojava pratili smo u 556 bolesnika koji su liječeni na našem Internom odjelu krajem 1984. i tokom 1985. godine, gdje je prosječno zadržavanje bilo 14 dana. Od prućenih bolesnika, u 100 (18%) slučajeva našli smo neku od težih nuspojava. Podatke smo unosili u upitnik izrađen prema Upitniku za nuspojave, ali u nešto proširenijem obliku. Također smo nuspojave bilježili na intenzivnim ili terapijskim listama, sa svim podacima o simptomima i terapiji nuspojava. Neke od nuspojava prijavili smo Centru za lijekove u Zagrebu, od kojeg smo na svaki slučaj dobili odgovor.

Obzirom na spol, zastupljenija je ženska populacija, 55 bolesnica ili 55%.

Prema dobnim skupinama, najzastupljenija je osma dekada sa 31 bolesnikom, ili 31%. Zatim slijedi sedma dekada sa 26 bolesnika ili 26%, šesta dekada sa 21 bolesnikom ili 21%, pa peta dekada sa 10 bolesnika ili 10%, četvrta dekada sa 6 bolesnika ili 6% i na kraju treća i deveta dekada sa po 3 bolesnika ili 3%.

Nadalje smo analizirali koja terapijska sredstva najčešće izazivaju nuspojave i kakve.

Na prvo mjesto dolaze hipokalemije izazvane diureticima, bilo samostalnim, kombinacijom diuretika sa infuzijama 10% glukoze ili infuzijom fiziološke otopine; kombinacijom diuretika sa laksana-

tivom ili, pak, kombinacijom diuretika i bolesti (diuretik i proljev).

Ustanovili smo ukupno 37 hipokalemija, a među navedenim lijekovima vodio je furosemid (Lasix) sa 12 slučajeva hipokalemije, zatim klortalidon (Hygroton) sa 4 hipokalemije, i drugi. Za hipokalemije uzimali smo vrijednosti serumskog kalija 3,5 mmol/l i niže. (Normala našeg laboratorija za kalij je: 4,1—5,5 mmol/l).^{1, 9, 13}

Na drugom mjestu su funkcionalne lezije bubrega izazvane aminoglikozidima ili kombinacijom aminoklikozida s diureticima, odnosno drugim nefrotoksičnim lijekovima. Ukupno je bilo 16 nuspojava, između kojih vodi gentamicin (Garamycin) sa 10 slučajeva lezije renalne funkcije.^{2, 3, 17} Funkcionalne lezije bubrega ocjenjivali smo praćenjem diureze bolesnika i prema vrijednostima serumskog kreatinina, koje su se povećavale na dvostruku, trostruku i višestruku vrijednost od normalne.

U ovoj grupi nuspojava imali smo dva teška slučaja funkcionalne lezije bubrega kombinacijom gentamicina (Garamycin) sa furosemidom (Lasixom), uz pojavu azotemije, oligurije, anurije i letalnog ishoda.

Na trećem mjestu su hipokalemije izazvane samim infuzijama 10% glukoze, infuzijama glukosaline, ili kombinacijom 10% glukoze sa mliječnom, pankreatičnom (PI) i ulkusnom dijetom. Zatim mogu biti izazvane kombinacijom infuzija glukosaline, ili fiziološke otopine sa laksativima, te kombinacijom infuzija 10% glukoze i bolesti (proljeva). Zabilježili smo 15 slučajeva hipokalemije, među kojima vodi hipokalemija izazvana infuzijama 10% glukoze: 4 slučaja, i infuzijama glukoze sa navedenim dijetama: 4 slučaja.¹

Četvrto mjesto pripada nuspojavama digitalisa, medigoksin (Lanitop). Bilo je 8 slučajeva, a nuspojave su se očitovale kao mučnina, povraćanje, gubitak teka, pojava žutih kolobara u vidnom polju, te nizak ritam, produženje PQ intervala, pojava VES tipa bigeminije i koritasto spuštena spojnica.^{14, 15}

Na petom mjestu nalaze se hipoglikemije do hipoglikemične kome, izazvane terapijom inzulina (Inzulin kristalni uz Inzulin Lente), a bilo je 5 slučajeva.

Šesto mjesto, sa po 3 slučaja nuspojava, dijele: ● noraminofenazon (Analgin, Baralgin), koji su iza-

zvali 2 slučaja anafilaksije i 1 slučaj teške urtikarije sa stridorom, padom tlaka i tahikardijom, te strahom od smrti gušenjem;

- 3 slučaja urtikarije, spazma na plućima, tahikardije na ampicillin (Penbritin);
- 3 slučaja teške glavobolje na izosorbiddinitrat (Tinidil), koja se nije mogla kupirati analgeticima, niti smanjenom dozom lijeka na minimalne terapijske količine.

Sedmo mjesto, sa po dva slučaja nuspojava, pripada:

- benzilpenicilinu (Plivacillin) sa urtikarijom, tahikardijom i strahom od smrti gušenjem;
- tiamazolu (Favistan) sa leukopenijom i trombocitopenijom, te
- nifedipinu (Cordipinu) sa jakom glavoboljom i crvenilom kože.

Na osmom mjestu, sa po jednom nuspojavom, nalazi se više lijekova. Izdvajamo slučaj **anafilaksije** na antitetanus serum (ATS), te slučaj teške **trombocitopenije** sa makuloznim osipom, krvarenjem pod kožu i sluznice i mikrohematurijom na cefaleksin (Ceporex),^{17, 18} Slijede po jedan slučaj **hiperkalemije** na spironolaktom (Aldactone), na amilorid-hidroklorid s hidroklortiazidom (Moduretic); urtikarija sa Quinqueovim edemom na acetilsalicilnu kiselinu (Andol), jaka uznemirenost, tahikardija na heksoprenalin (Ipradol), velika slabost mišića na labetalol (Lamitol), kožni osip, urtikarija na pen'azocin (Fortral), na kontrastno rendgensko sredstvo amidotrizoatnatrij—meglumin (Urografin), lezija renalne funkcije na cefuroksin (Ketocef), jaka suhoća sluznica na metaproterenol (Alupent), mučnina, bolovi u trbuhu, povraćanje na teofilin (Durofilin) i na fenofibrat (Katalip), jaka opstipacija na aluminij-fosfat gel (Phosphalugel).

Također smo analizirali povezanost između broja uzetih lijekova i nastanka nuspojava (tablica 1).

Nadalje smo analizirali u kojoj mjeri nuspojava nastaje usamljeno: jedna nuspojava na jedan okrivljeni lijek, jedna nuspojava kao rezultat negativnog sinergizma dvaju ili više lijekova, udruženaost dviju nuspojava na dva ili više okrivljenih lijekova, udruženaost nuspojave i bolesti — te smo našli slijedeće podatke zabilježene na tablici 2.

Na kraju smo analizirali tretman nuspojave i došli do rezultata ubilježanih u tablicu 3.

Od terapijskih sredstava primjenjivali smo: Adrenalin, preparate kalcija, teofilina, antihistaminika do kortikosteroida, naknade kalija i drugo.

RASPRAVA

U našem radu bilježimo nuspojave najčešće u ženskoj populaciji, što se slaže s radovima drugih autora.^{5, 6} Isto tako se sa drugim autorima slaže činjenica da se nuspojava javlja u starijoj dobnj skupini. Međutim, za razliku od nekih autora, ne nalazimo pozitivnu korelaciju između broja lijekova koje bolesnik uzima za jednog boravka na Odjelu i učestalosti nuspojave.^{5, 6, 11, 12, 19} To objašnjavamo slijedećim: čini se da nije važan broj lijekova koje bolesnik uzima za jednog boravka na Odjelu već je važna vrsta lijekova koji češće izazivaju nuspojave (noraminofenazon, inzulin, antitetanus serum, kontrastno rendgensko sredstvo — preparati sa jodom). Inače, odakle pojava (rezultat) da u grupi bolesnika koji su za boravka na Odjelu uzimali 10—15 vrsta lijekova bude broj bolesnika sa nuspojavama 1—6, u odnosu na grupe koje su uzimale 1—4 lijeka, gdje je učestalost nuspojave bila od 11 u grupi koja je uzimala 1 lijek, do 10 u grupi koja je uzimala 4 lijeka (tablica 1).

TABLICA 1.
Utjecaj broja lijekova na javljanje nuspojava

Broj lijekova naizmjениčno ordiniranih na odjelu kroz 7—28 dana	Broj bolesnika sa nuspojavama
1 lijek	11
2 lijeka	6
3 lijeka	7
4 lijeka	10
5 lijekova	8
6 lijekova	12
7 lijekova	7
8 lijekova	10
9 lijekova	10
10 lijekova	6
11 lijekova	3
12 lijekova	4
13 lijekova	2
14 lijekova	1
15 lijekova	3
UKUPNO	100 pacijenata

TABLICA 2.
Nuspojava uzrokovana jednim ili udruženim uzročnicima

Broj uzročnika nuspojave	Broj slučajeva nuspojave
Jedan lijek izazvao jednu nuspojavu	76
Dva lijeka u sinergizmu — jedna nuspojava	17
Dva lijeka izazvala dvije nuspojave	7
Tri i više lijekova u sinergizmu — izazvali jednu nuspojavu	2
Interakcija lijeka i bolesti	4
Interakcija lijeka i djiete (mliječna, pankreatična, ulkusna)	4
UKUPNO	110 nuspojave

TABLICA 3.
Terapijski pristup nuspojavi

Terapijski tretman nuspojave	Broj slučajeva nuspojave
Nuspojava prošla liječenjem	68
Nuspojava prošla smanjenjem doze lijeka	16
Nuspojava prošla isključenjem okrivljenog lijeka	24
Nuspojava kao mogući sukri vac smrtnog ishoda bolesnika	2
UKUPNO	110 slučajeva nuspojave

Za razliku od drugih autora, imali smo česte nuspojave u parenteralnoj prehrani infuzijama (10% glukoza, 5% glukoza, glukosalina, fiziološka otopina, Amynosteril).

ZAKLJUČAK

U nas se nuspojave često javljaju, u 18% slučajeva, što su otkrili i drugi autori, a to iziskuje dodatno liječenje, produženje boravka u bolnici i povećanje troškova liječenja.

Kod mnogih slučajeva nuspojave imaju vrlo dramatičnu kliničku sliku (u nas 3 slučaja anafilaksije, jedan slučaj vrlo teške trombocitopenije, 2 slučaja vrlo teške lezije renalne funkcije), a u nekim slučajevima nuspojave doprinose letalnom ishodu bolesnika (u nas 2 slučaja). Kadgod se odlučimo bolesniku ordinirati lijek, moramo istovremeno misliti i na mogućnost nastanka nuspojave. Zato treba birati terapijska sredstva koja prema podacima iz

literature i praktičnom iskustvu rjeđe izazivaju nuspojave, a i kada se nuspojava javi, treba joj odmah racionalno pristupiti, kako u pogledu terapijskog tretmana, tako i u pogledu trajnog praćenja nastale nuspojave, da bismo spriječili njen najteži ishod.

LITERATURA

1. Bakran I. Kada je potrebna nadoknada kalija u bolesnika koji primaju diuretike? *Pharmaca* 1981; 19(1-2):112-6.
2. Bennet UM. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Nephron* 1983; 35: 73-8.
3. Burchard U, Schinköthe G, Meinel K, Anton D, Krebbe I, Neef L. Aminoglycosidnephropathie. *Z Ges Inn Med* 1982; 37: 388-91.
4. Dupond JL, Gibey R, Tehl-Robert M, Mallet H, Leconte des Flories R, Henry JC. Nephrotoxicite des aminosides et cephalosporines. Interet de l'etude des profils iso-enzymatiques de la N-acetyl-beta-D-glucosamidase (NAG). *La revue de medicine interne*. Novembre 1984; tome V No. 4.
5. Duraković Z. Osobitosti primjene lijekova u starijih osoba. *Pharmaca* 1984; 22:1(25-35).
6. Duraković Z. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Liječnički vjesnik* 1984; 106.
7. Duraković Z, Vrhovac B. Racionalno liječenje kardijalne dekompenzacije danas. *Liječ Vjesn* 1983; 105:491-4.
8. Duraković Z, Cvorišćec B, Gjurašin M, Ivanović D, Gašparović V. Klirens kreatinina u starijih osoba s normalnim vrijednostima serumskog kreatinina. *Liječ Vjesn* 1984; 106.
9. Francetić I. Nuspojave oralnih diuretika. *Pharmaca* 1985; 23:3.
10. Francetić I. Izvještaj sa V redovnog sastanka predstavnika nacionalnih centara za praćenje nuspojave lijekova SZO. *Pharmaca* 1983; 21:1(55-58).
11. Hadžić N, Radonić M, Vrhovac B, Vučić B. Priručnik interne medicine. Zagreb 1983.
12. Laurence DR, Bennett PN. Klinička farmakologija. Zagreb 1984.
13. Morgan DB, Davidson C. Hypokalemia and diuretics. *Br Med J* 1980; 280:950-3.
14. Novosel D, Muhvić R, Šeb M, Kujundžić Z, Belavić Z, Vitas B, Dejanović M, Eror Lj, Maričević I. Intenzivno praćenje nuspojave preparatima digitalisa, antihipertenziva i antidijabetika. *Pharmaca* 23, 3(137-145).
15. Polić S, Rumbolt Z. Analiza primjene digitalisa u bolničkim uvjetima. *Liječ Vjesn* 1983; 105:491-7.
16. Venulet J. Potreba organiziranog praćenja nuspojave lijekova. *Pharmaca* 1975; 13:207-15.
17. Vitas B, Eror Lj. Oštećenja bubrega izazvana gentamicinom. *Pharmaca* 1985; 23:3(165-170).
18. Vovan AT, Ducroix JP, Barbuat C, Smail A, Terminassian L, Baillet J. Les agranulocytoses aigues medicamenteuses immunologiques. *La revue de medicine interne* 1984; No: 4, tome V.
19. Vrhovac B, Simić D. Medikamentozni i nemedikamentozni uzroci promjene djelovanja lijekova. *Libelli medic* 1980; vol. VI.

Abstract

A PROSPECTIVE OBSERVATION OF MORE SERIOUS SIDE-EFFECTS OF MEDICAMENTS WITH HOSPITALIZED PATIENTS

Viktor Tica, Krešimir Vidović, Radivoj Kosanović, Stanko Biočić and Stjepan Radić.

Medical Centre Pakrac

We were engaged in the prospective observation of more serious side-effects with hospitalized patients caused by using medicaments in a course of a year.

It was observed to what a degree side-effects were represented in different age and sex groups, which drugs caused more serious side-effects most often, to what a degree the number of medicaments

taken during one hospitalization influenced the appearance of side-effects. The theoretical approach to side-effects was analysed, as well as the share which a side-effect had in the development of complications of an illness, on prolonging the sojourn in hospital and, according to that, in the increase of hospitalization expenses; and finally, in the lethal result.

It has been found that side-effects of drugs appear often, more often in female population, older age groups. They complicate the therapy, increase the cost of treatment and contribute to the lethal end.

Key words: prospective observation, side-effect

Received: April 6, 1986