

Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce

Iatrogenization Pharmacotherapy, What It Means In Practice

dr hab. Jarosław Woron^{1,2,3}, lek. Tomasz Drygalski², Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek^{2,3}

¹Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

²Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

³Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Słowa kluczowe: farmakoterapia, działania niepożądane, interakcje leków, COVID-19

Streszczenie

W praktyce coraz częściej spotykamy się z sytuacją kiedy farmakoterapia zamiast przynosić pacjentowi korzyści zaczyna generować powikłania będące konsekwencją nieprawidłowego wyboru leku, bez uwzględnienia ograniczeń i przeciwwskazań do ich stosowania, a w politerapii z brakiem uwzględnienia interakcji jakie mogą zachodzić. Pojawiające się objawy niepożądane takiej farmakoterapii, nierzadko mogą być bardziej dolegliwe dla pacjenta niż choroba z powodu której leki zostały zastosowane. Co więcej w znacznej części przypadków pojawiające się nowe objawy nie są traktowane jako powikłania farmakoterapii tylko jako nowe choroby, co w konsekwencji doprowadza do przepisywania pacjentowi kolejnych leków, co uruchamia kaskadę przepisywani a leków i doprowadza do jatrogenizacji. W pracy opisano najczęściej występujące w farmakoterapii sytuacje prowadzą do pojawienia się powikłań.

Key words: pharmacotherapy, side effects, drug interactions, COVID-19

Summary

In practice, we encounter a situation where pharmacotherapy, instead of bringing benefits to the patient, begins to generate complications as a consequence of incorrect drug selection, without taking into account limitations and contraindications to their use, and in polytherapy with failure to take into account the interactions that may occur. The emerging side effects of such pharmacotherapy can often be more painful for the patient than the disease for which the drugs were used. Moreover, in a significant proportion of cases, the emerging new symptoms are not treated as complications of pharmacotherapy but as new diseases, which in turn leads to prescribing further medications to the patient, which triggers a cascade of prescribing drugs and leads to iatrogenization. The paper describes the most common situations in pharmacotherapy that lead to complications.

Wprowadzenie

Farmakoterapia powinna jako jedna z najczęściej stosowanych metod terapii działać przyczynowo lub objawowo, jednak zawsze powinna przyczyniać się do poprawy jakości życia pacjenta. Niezbędnym warunkiem efektywności farmakoterapii musi być jej skuteczność i bezpieczeństwo, dobrze, aby mogła być indywidualizowana, co w praktyce oznacza jej dostosowanie do osobniczych cech pacjenta.

Przed każdą decyzją o włączeniu do terapii leku należy zawsze rozważyć wszelkie za i przeciw, co musi uwzględniać istnienie wskazań, ograniczeń i przeciwwskazań do stosowania określonego leku. W przypadku stosowania politerapii, jednocześnie stosowane leki nie mogą pomiędzy sobą wchodzić w niekorzystne interakcje, zarówno farmakokinetyczne jak i farmakodynamiczne, nie powinny także sumować swoich działań niepożądanych.

Nie zawsze w praktyce pamiętamy o interakcjach lek-choroba, gdyż poszczególne choroby mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii.

Niestety w praktyce coraz częściej spotykamy się z sytuacją, kiedy farmakoterapia zamiast przynosić pacjentowi korzyści zaczyna generować powikłania będące konsekwencją nieprawidłowego wyboru leku, bez uwzględnienia ograniczeń i przeciwwskazań do ich stosowania, a w politerapii z brakiem uwzględnienia interakcji, jakie mogą zachodzić. Pojawiające się objawy niepożądane takiej farmakoterapii, nierzadko mogą być bardziej dolegliwe dla pacjenta niż choroba z powodu której leki zostały zastosowane. Co więcej w znacznej części przypadków pojawiające się nowe objawy nie są traktowane jako powikłania farmakoterapii, tylko jako nowe choroby, co w konsekwencji doprowadza do przepisywania pacjentowi kolejnych leków, co uruchamia kaskadę przepisywani a leków i doprowadza do jatrogenizacji. W ostatnim roku, kiedy żyjemy w czasie syndemii, czyli pandemii synergicznej powinniśmy pamiętać konieczności zwrócenia szczególnej uwagi na pacjentów z chorobami przewlekłymi, ponieważ one dalej są istotnym problemem terapeutycznym w wielu grupach pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji

Safety Of Drugs During Breastfeeding

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

Słowa kluczowe: karmienie piersią, laktacja, leki i laktacja, przenikanie leków do pokarmu kobiecego, Kategorie Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a, zasady stosowania leków w czasie laktacji

Streszczenie

Jak podają statystyki nawet 50-90% kobiet w okresie laktacji przyjmuje leki. Najczęściej są to: antybiotyki, leki przeciwbólowe, leki przeciwalergiczne, antykoncepcja, leki przeciwdepresyjne i inne. Większość substancji leczniczych zaliczanych do tych grup leków może być bezpiecznie stosowana w czasie laktacji.

Niestety wiele kobiet z obawy przed niekorzystnym wpływem leku na dziecko decyduje się na przedwczesne zakończenie laktacji, bowiem panuje przekonanie, że kobieta karmiąca piersią nie może stosować żadnych leków, a jeżeli musi powinna odstawić dziecko od piersi. A to jest nieprawda, bowiem tak naprawdę tylko niewielka ilość substancji leczniczych jest bezwzględnie przeciwwskazana w okresie laktacji, a większość leków może być bezpiecznie stosowana w czasie karmienia piersią - wtedy, kiedy jest to konieczne, po uprzedniej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub doradcą laktacyjnym, we właściwych, rekomendowanych dawkach, przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności oraz po kompleksowym przeanalizowaniu bezpieczeństwa stosowania leków w tym okresie w oparciu o aktualne źródła wiedzy i rekomendacje.

Key words: breastfeeding, lactation, drugs and breastfeeding, transfer of drugs into breast milk, dr. Hale's lactation risk categories, rules of using drugs during lactation

Summary

According to the statistics, even 50-95% of women during lactation take drugs. The most common are: antibiotics, painkillers, antiallergic drugs, contraception, antidepressants and others. Most of the medicinal substances belonging to these groups can be safely used during lactation.

Unfortunately, many women, fearing the adverse effects of the drug on their child, decide to terminate lactation prematurely. There is a belief that a breastfeeding woman cannot take any medications, and if she has to wean the child. And this is not true, because only a small amount of drugs is absolutely contraindicated during lactation, and most drugs can be safely used during breastfeeding - when necessary, after consultation with a doctor, pharmacist or lactation advisor, in the recommended doses, with appropriate precautions and after a comprehensive analysis of the safety of drug based on current sources of knowledge and recommendations.

Wprowadzenie

Karmienie piersią jest najlepszym, najbardziej optymalnym i jednocześnie najtańszym sposobem żywienia noworodków, niemowląt i małych dzieci. Podstawową funkcją karmienia piersią jest oczywiście funkcja odżywcza. Mleko mamy zawiera wszystkie niezbędne dla rozwoju i wzrostu dziecka składniki odżywcze takie jak białka, węglowodany, tłuszcze, witaminy i składniki mineralne. Dzięki temu pokarm kobiecy jest idealną substancją odżywczą, która w pełni pokrywa zapotrzebowanie dziecka. Dodatkowo pokarm kobiecy zawiera liczne czynniki bioaktywne (Tabela 1), które wspierają prawidłowy rozwój fizyczny, emocjonalny i poznawczy dziecka, a dodatkowo chronią przed rozwojem wielu chorób lub zmniejszają ryzyko niebezpiecznych dla zdrowia i życia dziecka powikłań w przebiegu różnych schorzeń i chorób [1,2,3,4].

Tabela 1. Czynniki bioaktywne obecne w pokarmie kobiecym [1-4]

Czynniki bioaktywne obecne w pokarmie kobiecym	
Czynniki przeciwbakteryjne	immunoglobuliny, laktoferyna, lizozym, laktoperoksydaza, kazeina, mucyna, oligosacharydy, kwasy tłuszczowe, leukocyty, cytokiny, prebiotyki
Czynniki odpowiedzialne za rozwój tolerancji	cytokiny
Czynniki stymulujące układ immunologiczny	makrofagi, neutrofile, limfocyty, cytokiny, czynniki wzrostu, hormony, peptydy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, nukleotydy
Czynniki przeciwzapalne	cytokiny, czynniki adhezyjne, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, hormony, czynniki wzrostu, laktoferyna

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądaných Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, przyjęte i opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2021 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures

Summary

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, adopted and published in the period from January 2020 to March 2021, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2021 r.

Produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu w dawce 5 mg

Lek Esmya, zawierający jako substancję czynną loctan uliprystalu w dawce 5 mg, został dopuszczony do obrotu w państwach UE w 2012 r. w ramach procedury scentralizowanej. Leki generyczne, zawierające jako substancję czynną octan uliprystalu w dawce 5 mg, były dopuszczane w państwach UE od 2019 r. w ramach procedur krajowych.

Początkowo octan uliprystalu w dawce 5 mg stosowany był w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym, przy ograniczeniu trwania cyklu leczenia do 3 miesięcy ze względu na brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania. W 2015 r., po zebraniu danych długoterminowych, zarejestrowano drugie wskazanie w celu umożliwienia wielokrotnego, okresowego podawania cykli leczenia kobietom, u których nie planowano zabiegu operacyjnego.

5 marca 2020 r. Komisja Europejska rozpoczęła procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE

i zwróciła się z wnioskiem o dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną octan uliprystalu w dawce 5 mg w związku z informacją o przypadku poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do przeszczepienia tego narządu po zastosowaniu octanu uliprystalu.

Po weryfikacji dostępnych danych, 12 marca 2020 r. Komitet PRAC zalecił tymczasowe zawieszenie ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu stosowanych w leczeniu mięśniaków macicy.

Komitet PRAC dokonał przeglądu aktualnie dostępnych danych na temat octanu uliprystalu i poważnego uszkodzenia wątroby. Zapoznał się z wynikiem konsultacji z grupą ad hoc ekspertów, ze wszystkimi zgłoszonymi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do przeszczepienia narządu po zastosowaniu octanu uliprystalu w dawce 5 mg mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka (ustalonych w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 20). Komitet PRAC stwierdził, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy, jednocześnie wskazując na brak możliwości zapobiegania występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do przeszczepienia.

Rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków dotyczące wyników przeprowadzonej oceny sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Recommendations Of The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Of The European Medicines Agency Regarding The Results Of The Signal Assessment As Part Of The Safety Monitoring Of Medicinal Products

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, ocena sygnałów bezpieczeństwa, zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Streszczenie

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w okresie od stycznia do marca 2021r.

Key words: Recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency, assessment of safety signals, changes in the summary of product characteristics (SmPC) and package leaflet (PL)

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from January to March 2021.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 11–14 stycznia 2021 r

Adalimumab – nieprawidłowe zwiększenie masy ciała (EPITT nr 19520)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania: zwiększenie masy ciała.

Anastrozol – depresyjne zaburzenia nastroju (EPITT nr 19592)

- Punkty 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o nowe działanie niepożądane jakim jest depresja, z częstością występowania określaną jako bardzo częsta.

Hydrokortyzon (nazwa własna: Alkindi) – przełom nadnerczowy (EPITT nr 19656)

- W punktach 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) i 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL dodano in-

formację na temat ryzyka wystąpienia przełomu nadnerczowego w przypadku zmiany doustnych postaci farmaceutycznych hydrokortyzonu na produkt Alkindi oraz rekomendacje dotyczące postępowania przy zmianie leczenia.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 8-11 lutego 2021 r.

Prednizolon; prednizon – bradykardia (EPITT nr 19613)

- Zmiana nastąpiła w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania bradykardii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Zmiana ta dotyczy produktów zawierających ww. substancje lecznicze stosowane ogólnoustrojowo.

A casu ad casum. Prowadzenie badania klinicznego bez zgody uczestnika, a dyspozycja art. 192 ustawy – Kodeks karny

A Casu Ad Casum. Conducting A Clinical Trail In The Lack Of Participant Consent And In Relation To Art. 192 Of The Act - Criminal Code

Jolanta Pietrkiewicz-Knecht

Departament Prawny

Słowa kluczowe: badania kliniczne, zgoda pacjenta, kodeks karny

Streszczenie

Przedmiotem niniejszego opracowania jest problematyka przeprowadzenia badania klinicznego bez zgody jego uczestnika w kontekście odpowiedzialności z dyspozycji art. 192 ustawy – Kodeks karny.

Key words: clinical trail, patient consent, criminal code

Summary

he subject of this study is the issue of conducting a clinical trail without the required participant consent in the context of liability under Art. 192 of the Act - Penal Code.

Wprowadzenie

Postęp medycyny i zwiększona możliwość przewidzenia następstw pewnych zabiegów oraz świadomość pacjentów, którzy się im poddają spowodowała, że odczuwają oni potrzebę współdecydowania, jak nie decydowania o proponowanym leczeniu. Zmiana dotychczasowych paternalistycznych relacji lekarz-pacjent została zapoczątkowana *Zasadami obowiązków i praw lekarzy* przyjętymi przez Warszawskie Towarzystwo Lekarskie 29 kwietnia 1884 r. i trwa do dnia dzisiejszego, gdzie pacjent ma prawo do wyrażenia zgody na wszystkie podejmowane względem niego czynności, od zastosowania danego produktu leczniczego po przeprowadzenie złożonej operacji. Niniejszy artykuł będzie stanowił ocenę możliwości zakwalifikowania przeprowadzenia badania klinicznego bez zgody jego uczestnika w kontekście odpowiedzialności karnej z dyspozycji art. 192 ustawy z dnia 6 czerwca 1997 r. - Kodeks karny (Dz. U. z 1997 r. Nr 88, poz. 553, z późn. zm.).

Charakterystyka występkę z art. 192 § 1 Kodeksu karnego

Przeprowadzenie zabiegu leczniczego bez wymaganej zgody pacjenta stanowi, zgodnie z obecnymi uregulowaniami - występek z art. 192 § 1 ustawy – Kodeks karny, tj. „*kto wykonuje zabieg leczniczy bez zgody pacjenta podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2. Ściganie następuje na wniosek pokrzywdzonego.*”

Uprzednie prawnokarne regulacje tj. rozporządzenie Prezydenta Rzeczypospolitej z dnia 11 lipca 1932 r. – Kodeks karny (Dz. U. z 1932 r. Nr 60, poz. 571, z późn. zm.) oraz ustawa z dnia 19 kwietnia 1969 r. – Kodeks karny (Dz. U. z 1969 r. Nr 13, poz. 94, z późn. zm.) nie przewidywały takiego typu czynu zabronionego.

Nie oznacza to jednak, iż zabieg leczniczy przeprowadzany bez wymaganej zgody pacjenta, nie był w ówczesnym stanie prawnym, karany. W opinii części autorów [1] znajdował wtedy zastosowanie art. 167 Kodeksu karnego z 1969 r., czyli „*kto używa przemocy lub groźby bezprawnej w celu zmuszenia innej osoby do określonego zachowania się podlega karze pozbawienia wolności do lat 2, ograniczenia wolności albo grzywny. Ściganie następuje na wniosek pokrzywdzonego*”. W praktyce zastosowanie powyższej regulacji do przeprowadzenia zabiegu leczniczego bez

Fitoterapia a synteza organiczna związków naturalnych

Phytotherapy And Organic Synthesis Of Natural Compounds

prof. dr hab. Iwona Wawer¹, dr hab. Katarzyna Paradowska²

¹Karpacka Państwowa Uczelnia w Krośnie, ²Warszawski Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe: fitochemia, bioaktywne związki, resweratrol, hiperycyna, hiperforyna, luteina
Streszczenie

Fitoterapia oparta na faktach potrzebuje preparatów o zidentyfikowanym składzie, znanym farmakologicznym działaniu składników i skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych. Dodatkowo do wykonania badań *in vivo* na zwierzętach i badań klinicznych wymagana jest odpowiednia ilość poszczególnych bioaktywnych składników. Przedmiotem zainteresowania farmakologów są takie związki jak resweratrol, hiperycyna i hiperforyna, luteina i wiele innych. Można je otrzymać przez izolację z roślin, ale konieczne jest również opracowanie metod ich syntezy chemicznej. To inspirujące zadanie dla chemików i pierwszy etap w przemysłowej produkcji leków.

Key words: Phytochemistry, bioactive compounds, resveratrol, hypericin, hyperforin, lutein
Summary

Evidence based phytotherapy applies preparations with well identified active components, whose pharmacological efficiency has been proved by clinical tests. To perform the studies *in vivo* using animals and for clinical tests significant amounts of particular bioactive compounds are required. Molecules of interest include resveratrol, hypericin and hyperforin, lutein and numerous others. These compounds can be isolated in small amounts from herbs, but the methods of their total organic synthesis should be developed. It is a challenge for chemists and first step towards industrial production of drugs.

Wprowadzenie

Podstawą współczesnej medycyny są leki syntetyczne, a nie naturalne, roślinne. Wynika to z wielu powodów, w tym z faktu, że naturalne źródła roślin leczniczych są na wyczerpaniu, nie wystarczy ich dla rosnącej populacji świata. Najważniejsze rośliny lecznicze są uprawiane na plantacjach, ale zagraża im globalne ocieplenie czy susza. Surowiec farmaceutyczny z plantacji jest standaryzowany, jednak zawartość substancji czynnych jest zmienna, ponieważ zależy od warunków klimatycznych. Jednocześnie rośnie popyt na bioaktywne związki i ekstrakty z roślin, które są nie tylko składnikami leków, ale także suplementów diety i żywności funkcjonalnej.

Wg zasad nowoczesnej fitoterapii, leki produkowane z roślin muszą być przebadane, a badania kliniczne pokazujące ich skuteczność i bezpieczeństwo powinny być odpowiedniej jakości (randomizowane, kontrolowane z zastosowaniem placebo). Jednak badania kliniczne, które miałyby udowodnić korzyści leków roślinnych są kosztowne i bardzo trudne do przeprowadzenia. Jak zbadać farmakokinetykę i farmakodynamikę dla złożonej mieszaniny związków, które są w ekstrakcie roślinnym? W rezultacie, zamiast wzrostu liczby leków roślinnych obserwuje się tendencję do zmiany statusu

produktu z leku na suplement diety. Jednakże, jeśli produkt ma być suplementem diety zdrowotnymi działaniu prozdrowotnym – też trzeba zebrać dowody i wykonać badania kliniczne potwierdzające efekt ich działania.

Do wykonania badań *in vitro* (na liniach komórkowych), *in vivo* (na zwierzętach), a przede wszystkim do badań klinicznych są potrzebne poszczególne związki obecne w ekstraktach w większych ilościach. Opracowanie wydajnych metod syntezy tych związków to zadanie dla chemii organicznej i nadzieja farmakologów.

Poszukiwane są związki m.in. o działaniu przeciwwirusowym, immunostymulującym, przeciwzapalnym, przeciwdziałające procesom neurodegeneracyjnym, obniżające poziom cukru we krwi.

Obiektem zainteresowania firm farmaceutycznych jest kilkadziesiąt surowców roślinnych, a wyizolowane z nich związki są szeroko badane w laboratoriach. Warto wymienić: miętę pieprzową (mentol, kwas rozmarynowy), korę wierzby (salicyna), ziele dziurawca (hiperycyna, hiperforyna), liście morwy białej (1-deoksynojirimycyna), ziele rumianku (matrycyna, chamazulen, bisabolol), ostropest (sylibinina i izosylibinina, sylikrystyna), kwiaty aksamitki i nagietka (luteina), zielona herbata (galusan epiga-