

## NUSPOJAVE LIJEKOVA I INTERAKCIJE

IGOR FRANČETIĆ\*

Svaki lijek uz terapijski i željeni učinak može uzrokovati i štetni, neželjeni učinak. Ukoliko lijek primjenjen u terapijskoj dozi u odobrenoj ili prihvaćenoj indikaciji izazove štetni, neželjeni učinak, govorimo o nuspojavi. Tablica 1. prikazuje tragične posljedice nuspojava lijekova

U osnovi nuspojave se mogu podijeliti u dvije skupine. Prvu čine nuspojave ovisne o farmakološkom učinku lijeka. Te su nuspojave predvidive i češće. Vještom se primjenom lijeka može smanjiti njihova učestalost npr. posturalna hipotenzija, hipoglikemija, hipokaliemija i sl. Drugu grupu nuspojava čine nuspojave koje je teže predvidjeti, jer nastaju kao posljedica neobičnih osobina bolesnika kojima se lijek daje. U ove se nuspojave ubrajaju one koje su posljedica urođenih poremećaja (farmakogenetika) i imunoloških procesa (alerģija na lijekove). U svakodnevnoj primjeni lijekova, pri dijagnosticiranju nuspojava, poželjno je ocijeniti povezanost lijeka i nuspojave. Prema Karoh i Lasagui (JAMA 234:1236, 1975.) povezanost može biti sigurna, vjerojatna, moguća, uvjetna i sumnjiva, a ovisno o tome koliko je logičan vremenski slijed događaja, da li nuspojava odgovara poznatoj za određeni lijek, da li nuspojava nestaje nakon što se prekine primjena lijeka, da li se nuspojava ponovno javlja pri ponovnoj primjeni lijeka.

Podaci o nuspojavama lijekova prikupljaju se iz klasičnih terapijskih pokusa - podaci pouzdani, ali se tako otkrivaju samo češće nuspojave. Epidemiološkim se tehnikama kao što su opservacije skupina bolesnika i pojedinih bolesnika (tzv. case control studies) otkrivaju rjeđe nuspojave (1:5000 - 1:10000), a mogu poslužiti za određivanje učestalosti nuspojave. Jedna od danas često primjenjivanih tehnika u otkrivanju nuspojava naročito novih lijekova je tzv. ograničena registracija (restricted release) pri čemu se odobrava primjena lijeka u određenog broja bolesnika (npr. 5000), a zatim se ukida registracija i pažljivo evaluiraju svi bolesnici koji su taj lijek dobili. Ukoliko su rezultati evaluacije povoljni, lijek se registrira za neograničenu upotrebu. Spontano praćenje nuspojava u organizaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), sistem je kojim se dobiva najobjektivnija slika nuspojava lijekova, a moguće je otkrivanje i vrlo rijetkih nuspojava, s obzirom na učešće praktički neograničenog broja liječnika iz nekoliko desetaka zemalja širom svijeta. Tablica 2. prikazuje važnost nuspojava lijekova

Nuspojave lijekova predstavljaju 2-3% konzultacija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uzrokuju 3% prijema u odjele za akutno zbrinjavanje bolesnika, uzrom su hospitalizacije na ostale odjele u 5% bolesnika, događaju se u 10-20% hospitaliziranih bolesnika, a produžuju hospitalizaciju u 2-10% bolesnika. Nuspojave su češće u dojenčadi < 1 mj., u ženskom spolu, te u bolesnika sa bolešću jetre ili bubrega. Nuspojave su uzrom smrti u 0,3% hospitaliziranih bolesnika. Pretežno se događaju nuspojave koje su

posljedica farmakološkog učinka (80%) i u 20% reakcija preosjetljivosti. Na pojavu nuspojava, utječu činitelji izvan lijeka sa strane bolesnika (godine, spol, genetika, predispozicija, sklonost alergiji, bolesti i navike) i sa strane liječnika (propisivačke navike). Od činioca sa strane lijeka važni su: izbor lijeka, način primjene lijeka, interakcije među lijekovima, intrinzičke karakteristike lijeka.

### Dob bolesnika i nuspojave

U djece je apsorpcija lijekova iz gastrointestinalnog sustava polaganija radi polaganijeg pražnjenja želuca. Radi produženog vremena kontakta lijeka sa sluznicom, apsorpcija može biti potpunija. Kako je pH želučanog sadržaja viši, slabija je apsorpcija kiselih lijekova. Ukoliko je važna adekvatna koncentracija lijeka u bolesnog novorođenčeta, najpouzdanija i najmanje bolna je intravenska primjena lijeka. Resorpcija sa kože brža je i potpunija u djeteta radi dobre hidracije, tanjeg stratum korneuma, pa mogu nastati nuspojave lijekova koje se u odraslih ne događaju. Krvno moždana barijera u novorođenčeta i djeteta, propusnija je, a vezivanje za bjelančevine plazme, manje je nego u odraslih. Brzina metaboliziranja u novorođenčadi je smanjena, naročito u prva 2 tjedna. Usporeni su procesi tzv. 1. faze (oksidacija, redukcija itd.) i 2. faze (konjugacija). Izlučivanje lijekova glomerularnom filtracijom usporeno je u novorođenčadi. Brzina glomerularne filtracije je 2-4 mL/min (125 mL/min u odraslih). Tubularna sekrecija, također je sporija. Stoga će svi lijekovi koji se izlučuju bubrezima, u novorođenčadi imati tendenciju dostizanja visokih kon-

\* Klinički bolnički centar Rebro  
Klinika za unutarnje bolesti

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Igor Francetić  
Klinički bolnički centar Rebro  
Klinika za unutarnje bolesti  
10000 Zagreb, Šalata 4

Tablica 1.  
Tragične posljedice nuspojava lijekova

1987.	u SAD 107 + sulfonamid i dietilenglikolu
1954.	u Francuskoj 100 + organski spoj kositra za opekline
1960.	u Australiji talidomid - fokomelija
1970.	praktolol i oštećenje rožnice
1980.	benoksaprofen - hepatotoksičnost
1990.	terfenadin - torsade d'pointes fenfluramin - plućna hipertenzija

centracija, uz koje su nuspojave vjerojatnije. Neki od inače korisnih lijekova upravo su radi nuspojava zabranjeni u djece, npr. tetraciklini, kloramfenikol, kinoloni i dr.

#### Spol bolesnika i nuspojave

Učestalost nuspojava veća je u žena, nego li u muškaraca, što je posljedica veće primjene (ili isključive) nekih lijekova u žena (analgetici, kontraceptivi). Ova se razlika u dječjoj dobi ne nalazi.

#### Nasljeđe i nuspojave

Od nasljednih stanja koja uzrokuju smanjeni učinak lijeka, važna su: otpornost na kumarinske antikoagulanse, pa je u tih bolesnika potrebna i desetak puta veća doza oralnog antikoagulansa; otpornost na suksametonij, što otežava mišićnu relaksaciju uobičajenim dozama suksametonija; otpornost na vitamin D, što ima za posljedicu razvoj rahitisa koji reagira samo na visoke doze vitamina D.

Nasljeđe može biti uzrokom i toksičnih učinaka uobičajenih doza lijekova. Deficit pseudokolinesteraze, što uzrokuje izostanak spontanog disanja kod anestezije suksametonijem. Hereditarna methemoglobinemija, uzrokovana deficitom methemoglobin reduktaze ima za posljedicu cijanozu, ukoliko je bolesnik izvrnut utjecaju nitrata, sulfonamida. Deficit glukoza 6 fosfatdehidrogenaze (G-6-PD), dovodi do hemolize, ukoliko bolesnici uzimaju antimalarike, sulfonamide, nitrofurantoin, kinidin i nalidiksinsku kiselinu. Velik broj lijekova uklanja se acetilacijom. Brzina acetilacije genetski je određena i fenotip acetilatora, različit je u različitim rasama. Polagani acetilatori kojih u bjelaca ima oko 50%, imaju veću šansu razviti perifernu

neuropatiju uz izoniazid. Brzim je pak, acetilatorima potrebna veća doza hidralazina za adekvatan antihipertenzivni učinak, dok će spori prije razviti tzv. lupus like sindrom.

#### Alergijska dijateza i nuspojave

U bolesnika atopičara, učestalost nuspojava koje nastaju kao posljedica preosjetljivosti, znatno je veća. Nuspojave se mogu manifestirati u čitavom spektru alergijskih reakcija od bezazlenog osipa, pa do anafilaktičkog šoka. Alergijske nuspojave češće izazivaju lijekovi velikih bjelančevinskih molekula, i sama je molekula kompletni antigen. No, i lijekovi malih molekula i jednostavne strukture mogu kao nepotpuni antigeni (hapteni) pokrenuti alergijsku reakciju kada se vežu s proteinima u organizmu. Nažalost, mogućnosti otkrivanja mogućih alergijskih reakcija vrlo su skromne i za svakodnevnu kliničku praksu, premalo pouzdane, a i opasne. Stoga u djece atopičara potreban je oprez i vrlo pažljiva anamneza, kako bi se spriječilo iznenađenje koje bolesnika može koštati života.

#### Bolest i nuspojave

Bolest glavnih eliminatornih organa (bubreg, jetra) mogu značajno utjecati na koncentraciju lijeka u organizmu što uvelike određuje učestalost nuspojava. U hipotireozi novorođenčeta može se očekivati još sporiji metabolizam lijekova. U infekcioznoj mononukleozi uz primjenu ampicilina, javlja se osip u preko 50% bolesnika. Astmatski napadi u djece mogu biti izazvani kolinergičkim lijekovima i beta blokatorima (čak i kapi za oči).

Podaci o nuspojavama lijekova, kako onih koji su odnedavna u upotrebi, tako i onih koje već dugo koristimo svojom kvalitetom ne zadovoljavaju. Jedan od organiziranih načina prikupljanja podataka o nuspojavama je Program Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u kojem liječnici u više od 30 zemalja sa 4 kontinenta spontano prijavljuju nuspojave lijekova. I naša se zemlja nalazi među sudionicima ovog Programa i Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova već dugo djeluje. Na formularu svaki naš liječnik može

Tablica 2.  
Važnost nuspojava lijekova

razlogom hospitalizacije u 5% bolesnika
razlogom konzultacije u 2-3% ambulantnih bolesnika
dogadaju se u 10-20% hospitaliziranih bolesnika
uzrokom su smrti u 0,1% bolesnika na nekirurškim i 0,01% na kirurškim odjelima
produžuju hospitalizaciju u 2-10% bolesnika
umanjuju kvalitetu života bolesnika
povećavaju trošak liječenja
umanjuju povjerenje bolesnika

prijaviti nuspojavu lijeka koji propisuje. Važno je navesti oznake za bolesnika, zaštićeno ime lijeka i dozu u kojoj je dat, razlog primjene lijeka, opis nuspojava i ishod. Svi ostali podaci na upitniku upotpunjuju prijavu i doprinose kvaliteti prijave. Dovoljna je i sumnja da se radi o nuspojavi lijeka, jer ionako teško liječnik može u svakodnevnoj praksi biti siguran da je nuspojava uzrokovana lijekom. Svaki liječnik na svaku prijavu dobiva odgovor sa korisnim podacima o lijeku i nuspojavi, što omogućava širenje znanja o primjeni lijeka.

#### INTERAKCIJE LIJEKOVA

Istovremena primjena dvaju ili više lijekova može imati za posljedicu promjenu učinka jednog lijeka (pojačanje ili smanjenje). Interakcije lijekova mogu biti korisne ili štetne. Najbolji način za smanjenje rizika od nastanka interakcija, je izbjegavanje primjene dva ili više lijekova istovremeno, kada god je to moguće. Na sreću u djece je rijeđe neophodna istovremena primjena dva ili više lijekova, nego li je to slučaj u starijoj dobi, kada bolesnik istovremeno boluje od više bolesti.

Značajan dio interakcija koje se odigravaju izvan tijela bolesnika (tzv. farmaceutske interakcije) u štrcaljki ili infuzijskoj boci, mogu se izbjeći pridržavanjem pravila da se nikada u istoj štrcaljki ne miješaju dva ili više lijekova (primjer aminoglikozid i betalaktamski antimikrobni lijek). Interakcije koje se odigravaju u organizmu bolesnika, dijele se na farmakokinetičke i farmakodinamske.

### Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije, posljedica su promjenjene sudbine jednog lijeka utjecajem drugoga.

*Apsorpcija* - klinički značajna je interakcija između antacida i tetraciklina, kinolona, glikozida digitalisa. Antacidi ometaju resorpciju ostalih lijekova. Na sličan način djeluje i hrana i smanjuje resorpciju niza antimikrobnih lijekova, oralnih penicilina, doksiciklina, eritromicina.

*Raspodjela* - klinički značajna interakcija između peroralnih antikoagulanasa i nesteroidnih antireumatika i salicilata, pa može doći do pretjeranog antikoagulantnog učinka radi povećane frakcije slobodnog lijeka. Nova se ravnoteža brzo uspostavlja, pa je kliničko značenje i ove interakcije manje nego li se prije mislilo.

*Metabolizam* - najveći broj klinički značajnih interakcija nastaje upravo zbog promjenjenog metaboliziranja lijeka pod utjecajem drugog lijeka - ove

lijekove možemo podijeliti u induktore mikrosomnih enzima jetre i inhibitore.

*Induktori su:* barbiturati, karbamazepin, fenitoin, rifampicin, grizeofulvin, meprobamat. U djece je klinički značajna interakcija antiepileptika i vitamina D (egzogenog ili endogenog) koja rezultira stvaranjem inaktivnog metabolita, odnosno deficita vitamina D.

*Inhibitori mikrosomnih enzima:* alopurinol, kloramfenikol, cimetidin, amiodaron, izoniazid, ciprofloksacin i metronidazol. Inhibicija mikrosomnih enzima je selektivnija, pa tako npr. natrijev valproat inhibira metabolizam fenitoina, fenobarbitona i primidona, ali ne i drugih lijekova.

*Izlučivanje* - promjene pH mokraće utječe na stupanj ioniziranosti kiselih, odnosno alkaličnih lijekova. U kiselom urinu salicilati će se reapsorbirati, a barbiturati u alkaličnom urinu, brže će se izlučivati. Izlučivanje digoksina, biti će usporeno uz primjenu kinidina, radi smanjenog aktivnog transporta u nefronu.

### Farmakodinamske interakcije

Farmakodinamske interakcije odigravaju se na receptorima i za posljedicu imaju sinergizam ili antagonizam dvaju ili više lijekova. Mnoge se farmakodinamske interakcije koriste u terapiji, a od štetnih važnije su interakcije digitalisa i diuretika koji snižavaju kalij (sklonost aritmijama). Istovremena primjena antiaritmika i diuretika koji snižavaju kalij, umanjuje antiaritmički učinak antiaritmika. Inhibitori konvertaze angiotenzina i tiazida imaju za posledicu naglašenu hipokaliemiju. Za svakodnevnu praksu, važno je znati da:

- klinički značajne interakcije, razmjerno su rijetke, a važne su za oralne antikoagulanse, digitalis, antihipertenzive i citostatike;
- u djece su rjeđe, nego u odraslih, radi manjeg broja lijekova koje istovremeno troše djeca;
- istovremeno treba primjenjivati što manje lijekova;
- računati sa mogućnošću interakcije kada god se istovremeno primjenjuje više lijekova.

Hrvatski Centar za praćenje nuspojava lijekova  
Zavod za kliničku farmakologiju Interne klinike Rebro  
Zagreb, Kišpatičeva 12

## UPITNIK ZA PRIJAVU NUSPOJAVE LIJEKA UKLJUČUJUĆI FETALNE I KONGENITALNE\*

(Identitet prijavitelja, bolesnika i ustanove ostaje tajan)

Bolesnik (inicijali ili broj zdravstvenog kartona, povijesti bolesti)	Dob	Spol	Visina	Težina

Nuspojava (opis, datum nastanka):

Lijekovi koje je bolesnik primao prije nastanka nuspojave (označiti zvjezdicom lijek za koji se sumnja da je uzrok nuspojave) (molimo navesti zaštićeno ime lijeka)	Dnevna doza i put primjene lijeka	Datum početka primjene lijeka	Datum prestanka primjene lijeka (ili navesti koliko dugo je lijek uziman)	Razlog primjene lijeka (ili šifra 10. ili 9. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti)

Molimo navesti ukupan broj primijenjenih lijekova ako je više od 6

**Liječenje nuspojave:**

**Ishod:** ozdravljenje , u toku , nepoznato , smrt radi nuspojave , lijek možda uzrok smrti , smrt neovisna o lijeku ;  
Ako je lijek uzrok smrti, molimo navesti dijagnozu odnosno šifru - razlog letalnog ishoda

**Trajne posljedice:** Ne ~, Da ~ (molimo opisati):

Da li je nuspojava bila uzrok hospitalizacije: Ne ~, Da ~

Nestanak nuspojave nakon prekida terapije: Ne ~, Da ~

Ponovna pojava nuspojave nakon ponovne primjene lijeka: Ne ~, Da ~

Korisno je (ako postoje) navesti ev. faktore rizika (alkoholizam, pušenje, alergije, druge bolesti, prethodna izloženost lijeku, renalna insuficijencija...)

**Prijavitelj nuspojave:**

**Ime:**

**Zvanje, ustanova:**

**Adresa ustanove:**

**Potpis:**

Po potrebi koristiti poledinu ovog lista

\* kod opisa nuspojave navesti kongenitalnu ili fetalnu nuspojavu, u podacima o bolesniku navesti podatke o djetetu, a podaci o primjeni lijeka odnose se na majku

**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.**

Posebno je važno prijaviti sumnju da je lijek bio razlogom za:

- smrt
- nuspojavu opasnu po život
- hospitalizaciju
- produljenje hospitalizacije
- odsustvo s posla
- povećane troškove obrade i/ili liječenja
- malformacije fetusa

Dodatne upute za ispunjavanje upitnika kojim se javlja nuspojava

- Pišu se prva dva slova prezimena i imena bolesnika i matični broj u stacionarnim zdravstvenim ustanovama, odnosno broj zdravstvenog kartona u izvanbolničkim ustanovama.

- Što točnije i razumljivije napisati naziv lijeka tiskanim slovima

- Upisati dnevnu dozu i način primjene; npr. 3 tbl po 0.5 g = 1.5 g, ili 3 tbl, 500 mg; im. intramuskularno, iv. intravenski, sk. supkutano ...

- Po mogućnosti upisati datume početka i svršetka (prekida) liječenja.

- Navesti dijagnozu, bolesno stanje ili simptom zbog kojih se lijek primijenio, ili navesti šifru Međunarodne klasifikacije bolesti (molimo navesti o kojoj se reviziji radi: 9., 10.)

- Navesti sve lijekove koje je bolesnik primio istovremeno s glavnim sumnjivim lijekom. Voditi računa i o lijekovima koje je bolesnik uzimao unatrag tri mjeseca zbog eventualne interakcije lijekova. Eventualne lijekove koji su propisani za liječenje nuspojave ne treba navoditi, osim ako su i oni uzrok neke nuspojave, pa to molimo navesti kao novu prijavu.

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.

Podaci koje 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 Hrvatski centar za nuspojave lijekova. Minimum podataka predstavljaju: podaci o bolesniku, opis nuspojave, ime lijeka, ishod.