Anestezjologia • Ratownictwo • Nauka • Praktyka / Anaesthesiology • Rescue Medicine • Science • Practice

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 01.11.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 10.11.2025
© *Akademia Medycyny*

Niepożądane działania farmakoterapii jako przyczyna hospitalizacji w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych, praktyczne dane z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii

Adverse drug reactions as a cause of hospitalization in emergency departments, practical data from monitoring the safety of pharmacotherapy

Jarosław Woroń[1,2,3], Aleksandra Załustowicz[2], Tomasz Drygalski[1,5], Tomasz Lonc[1], Łukasz Tabin[6], Łukasz Wągiel[7]

[1] Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii
[2] Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Szpitalny Oddział Ratunkowy
[3] Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków
[4] Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie
[5] Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków
[6] Szpital Powiatowy im. dr Tytusa Chałubińskiego w Zakopanem, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
[7] Zespół Opieki Zdrowotnej, Szpital Wielospecjalistyczny w Suchej Beskidzkiej

Streszczenie

W 2024 roku pomocy w szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR) i izbach przyjęć udzielono blisko 4,1 mln pacjentów w trybie ambulatoryjnym oraz ponad 2,3 mln pacjentów w trybie stacjonarnym. Łącznie dało to ponad 6,4 mln pacjentów, którzy skorzystali z doraźnej pomocy medycznej w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub izbach przyjęć. Szacuje się, że nawet do 20 % pacjentów przyjmowanych do SOR i izb przyjęć szpitali trafia tam z uwagi na pojawiające się niepożądane działania leków, które są przyczyną stosowania farmakoterapii nieprawidłowo dobranej jak i nieprawidłowego użycia produktów leczniczych, w tym połącznia ich z napojami alkoholowymi, substancjami psychoaktywnymi, szeroko definiowanymi produktami medycyny alternatywnej, a także suplementami diety. W pracy na podstawie danych z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, opisano często występujące działania niepożądane, których konsekwencje stanowią wskazanie do hospitalizacji. *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 274-282. doi:10.53139/AIR.20251928*

Słowa kluczowe: farmakoterapia, powikłania, interakcje leków, hospitalizacja, Szpitalny Oddział Ratunkowy

Abstract

In 2024, nearly 4.1 million outpatients and over 2.3 million inpatients were treated in hospital emergency departments (EDs) and admission rooms. This totaled over 6.4 million patients who received emergency medical care in hospital emergency departments or admission rooms. It is estimated that up to 20% of patients admitted to EDs and admission rooms are admitted due to adverse drug reactions, which result in the use of inappropriate pharmacotherapy and the inappropriate use of medicinal products, including their combination with alcoholic beverages, psychoactive substances, broadly defined alternative medicine products, and dietary supplements. Based on pharmacovigilance data, this paper describes frequently occurring adverse reactions, the consequences of which

constitute a recommendation for hospitalization. *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 274-282. doi:10.53139/AIR.20251928*

Keywords: pharmacotherapy, complications, drug interactions, hospitalization, Emergency Department

W 2024 roku pomocy w szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR) i izbach przyjęć udzielono blisko 4,1 mln pacjentów w trybie ambulatoryjnym oraz ponad 2,3 mln pacjentów w trybie stacjonarnym. Łącznie dało to ponad 6,4 mln pacjentów, którzy skorzystali z doraźnej pomocy medycznej w szpitalnych oddziałach ratunkowych lub izbach przyjęć. Szacuje się, że nawet do 20 % pacjentów przyjmowanych do SOR i izb przyjęć szpitali trafia tam z uwagi na pojawiające się niepożądane działania leków, które są przyczyną stosowania farmakoterapii nieprawidłowo dobranej jak i nieprawidłowego użycia produktów leczniczych, w tym połącznia ich z napojami alkoholowymi, substancjami psychoaktywnymi, szeroko definiowanymi produktami medycyny alternatywnej, a także suplementami diety. Na podstawie analizy merytorycznej 100 przypadków powikłań polekowych, których skutkiem była konieczność hospitalizacji w SOR, opisujemy najczęstsze powikłania jakie są konsekwencją nieprawidłowości w farmakoterapii – działania niepożądane, interakcje leków. Opisywane działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów były analizowane przez Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie i obejmowały okres od 01 stycznia 2025 do 30 czerwca 2025. W grupie 100 przypadków było 56 mężczyzn i 44 kobiety, średni wiek pacjentów wynosił 52,3 lat. Każdy szpital zgodnie z Ustawą o Jakości i w nawiązaniu do standardów akredytacyjnych dla lecznictwa szpitalnego ma obowiązek zgłaszania i analizowania działań niepożądanych produktów leczniczych u pacjentów podlegających hospitalizacji. W pracy opisaliśmy najczęstsze polekowe działania niepożądane, które są powodem hospitalizacji w SOR [1-5].

Krwawienia

W zakresie krwawień, jakie występują u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe, a także niektóre leki przeciwdepresyjne, najczęstszą ich przyczyną są interakcje nowych doustnych antykoagulantów, nie będących antagonistami witaminy K (NOAC) z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami, które indukują interakcje farmakokinetyczne i/lub sumują działania niepożądane w tym zakresie. Nie bez znaczenia są także interakcje leków z suplementami diety, które doprowadzają do krwawień. W tabeli I zebrano leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować krwawienia [4,6].

Tabela I. Leki, które jako działanie niepożądane mogą indukować krwawienia
Table I. Drugs that may induce bleeding as a side effect

Leki przeciwzakrzepowe	Warfaryna, acenokumarol, NOAC
Leki przeciwpłytkowe	Kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, cilostazol
Leki przeciwdepresyjne	Paroksetyna, duloksetyna, klomipramina, sertralina, fluoksetyna, citalopram, fluwoksamina, wenlafaksyna
Inne leki	Nicergolina, hymekromon (pochodna kumaryny), wyciągi z palmy sabałowej

W przypadku występowania krwawień występujących u pacjentów leczonych NOAC, kluczowy jest profil farmakokinetyczny poszczególnych leków z tej grupy, z uwagi na interakcje, szczególnie farmakokinetyczne występujące w polifarmakoterapii, patrz tabela II [6].

Tabela II. Profil metaboliczny poszczególnych NOAC
Table II. Metabolic profile of individual NOACs

Lek	Metabolizm przy udziale CYP, substrat dla P-gp
apiksaban	CYP3A4, P-gp
dabigatran	P-gp
rywaroksaban	CYP 3A4, P-gp

Ryzyko interakcji farmakokinetycznych w tej grupie NOAC wynika z wpływu innych jednocześnie stosowanych leków, które wykazują zdolność do inhibicji lub indukcji CYP3A4 i /lub P-gp. Najczęstszymi konsekwencjami interakcji farmakokinetycznych jest zwiększenie ryzyka występowania powikłań krwotocz-

nych lub zmniejszenie skuteczności przeciwkrzepliwej, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo- zatorowych w populacji pacjentów. W zakresie interakcji warfaryny, najczęściej do krwawienia prowadzi interakcja z paracetamolem, który hamuje metabolizm warfaryny i w krótkim czasie doprowadza do wystąpienia krwawienia. W przypadku stosowania NOAC należy szczególnie zwrócić uwagę na jednoczasowe stosowania leków wymienionych w tabeli III [6].

Tabela III. Jednoczasowo stosowane z lekami z grupy NOAC produkty lecznicze na które należy zwrócić szczególną uwagę w aspekcie prewencji polekowych działań niepożądanych

Table III. Drugs used concurrently with NOAC drugs that require special attention in terms of prevention of drug-related adverse reactions

Klarytromycyna
Azytromycyna
Atorwastatyna – w szczególności gdy dawka dobowa wynosi 40 mg i więcej
Amlodypina – szczególnie stosowana w dawce 10 mg na dobę z uwagi na hamowanie aktywności CYP3A4
Wyciągi z miłorzębu japońskiego
Diklofenak
Omeprazol
Karbamazepina
Deksametazon

Coraz większego znaczenia praktycznego nabierają interakcje leków wpływających na funkcje płytek oraz przeciwzakrzepowych z bardzo powszechnie stosowanymi przez pacjentów suplementami diety. W tabeli IV zebrano składniki suplementów diety oraz roślinnych produktów leczniczych, których stosowanie jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych [6-9].

Zwiększenie ryzyka krwawienia występuje u przyjmujących pochodne amfetaminy. Udary niedokrwienne i krwotoczne, szczególnie u młodych dorosłych mogą być konsekwencją przyjmowania substancji psychoaktywnych. Ryzyko i mechanizmy ich wystąpienia zależą w dużej mierze od konkretnego rodzaju użytego narkotyku i sposobu jego podania. Ryzyko to jest wysokie u przyjmujących kokainę, pochodne amfetaminy, ecstasy (MDMA). Wymienione substancje psychoaktywne indukują silną stymulację współczulną, a to z kolei prowadzi do drastycznego przyspieszenia tętna i zwiększa ciśnienie krwi, ale także może wywołać skurcz naczyń mózgowych, w którym naczynia krwionośne w mózgu nagle się zwężają [6,9].

Tabela IV. Składniki suplementów diety i roślinnych produktów leczniczych, których stosowania jest związane ze wzrostem ryzyka krwawień

Table IV. Ingredients of dietary supplements and herbal medicinal products, the use of which is associated with an increased risk of bleeding

Czosnek
Kordyceps (macużnik chiński)
Jeżówka purpurowa
Aleos
Miłorząb japoński
Żeńszeń
Melatonina
Palma sabałowa
Żurawina
Ostropest plamisty – uwaga na liczne interakcje farmakokinetyczne, także z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwpłytkowymi
Ostryż długi – liczne interakcje farmakokinetyczne z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwpłytkowymi
Zielona herbata
Soja

Nagły, ostry ból głowy

W praktyce w odniesieniu do stosowanej farmakoterapii często mamy do czynienia z zespołem odwracalnego skurczu naczyń mózgowych (RCVS). Przez ostatnie 25 lat, zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych był określany różnymi nazwami (np. zespół Calla-Fleminga, łagodna angiopatia ośrodkowego układu nerwowego, łagodne ostre zapalenie naczyń mózgowych, łagodne izolowane zapalenie naczyń mózgowych, migrenowe zapalenie naczyń, migrenowy skurcz naczyń) Termin RCVS zaproponowano w 2007 r. w celu zgrupowania wszystkich podobnych przypadków zgłoszonych w obserwacjach powikłań polekowych w ramach jednej struktury nozologicznej. RCVS to zespół łączący nagłe bóle głowy o charakterze piorunującym, czasami z towarzyszącymi im ogniskowymi deficytami neurologicznymi i/lub napadami padaczkowymi. Radiologicznie choroba charakteryzuje się wielogniskowym zwężeniem naczyń tętnic mózgowych. Klinicznie, ból głowy jest najczęstszym i najwcze-

śniejszym objawem RCVS. Według International Headache Society, jest on definiowany jako silny ból głowy, o maksymalnej intensywności w czasie krótszym niż jedna minuta. Ataki bólu głowy są zwykle powtarzane salwami przez 1–4 tygodnie, z lub bez towarzyszącego bolesnego tła. Leczenie pacjenta opiera się przede wszystkim na zaprzestaniu stosowania substancji wazoaktywnych powodujących RCVS. W leczeniu stosowane są analgetyki, z wyłączeniem kodeiny, tramadolu i tapentadolu, a także leki przeciwpadaczkowe, w szczególności pochodne kwasu walproinowego. Skuteczna jest także nimodypina, która powoduje skuteczny efekt naczyniowy, powodując deeskalację bólu synergicznie z lekami analgetycznymi. Stosowanie nimodypiny wskazane jest przez okres 4-12 tygodni. Natomiast nie są zalecane glikokortykosteroidy, które wręcz mogą pogarszać przebieg opisywanych polekowych działań niepożądanych. Patofizjologia i RCVS obejmuje ostre i przejściowe zaburzenie regulacji w kontroli napięcia naczyń mózgowych, indukowane farmakoterapią, co powoduje wieloogniskowe zwężenie naczyń. Dochodzi do wzrostu ciśnienia, któremu towarzyszy dysfunkcja śródbłonka i stres oksydacyjny. Stymulacja adrenergiczna wyzwala zwężenie naczyń małych tętnic. RCVS jest prawdopodobnie wieloczynnikowe, obejmujące podatność genetyczną i wiele czynników środowiskowych, w tym efekty niepożądane stosowanej przez pacjenta farmakoterapii. Nie bez znaczenia są także czynniki takie jak: ciąża, okres okołoporodowy, uraz, operacja głowy i szyi, przejściowe kryzy nadciśnieniowe, guzy wydzielające katecholaminy, hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, niska liczba płytek krwi (zespół HELLP). RCVS może wystąpić także jako konsekwencja aktywności seksualnej, wysiłku fizycznego, defekacja, oddawanie moczu, kaszel, kichanie, manewr Valsalvy, kąpiel lub prysznic i nagły ruch głowy. Historia migreny jest również potwierdzona jako istotny czynnik, z częstością występowania 9,8–42%. Ostre bóle głowy będące wynikiem RCVS są czasami mylone z silnymi atakami migreny. RCVS jest często spowodowany stosowaną przez pacjenta farmakoterapią, szczególnie w sytuacjach, gdy pacjent jednoczasowo przyjmuje więcej niż 1 lek, który może generować powikłanie o tym obrazie klinicznym. RCVS mogą indukować leki i wazoaktywne, leki sympatykomimetyczne, a także leki serotoninergiczne (leki przeciwdepresyjne, tryptany), a także leki obkurczające błonę śluzową nosa. Warto przypomnieć, że w 2024 roku wydano komunikat bezpieczeństwa w tym zakresie dotyczące stosowania pseudoefedryny. RCVS może wystąpić jako niepożądane działanie kannabinoidów. Może wystąpić u osób nadużywających pochodne amfetaminy jak i kokainę. W tabeli V zebrano leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować RCVS [7-9].

Tabela V. Leki, które jako działanie niepożądane mogą indukować RCVS

Table V. Drugs that may induce RCVS as an adverse effect

Grupa leków	Leki najczęściej indukujące RCVS w danej grupie
Leki przeciwdepresyjne	Paroksetyna Citalopram Fluoksetyna Sertralina Trazodon – dawki >300 mg Duloksetyna Bupropion
Leki przeciwpsychotyczne	Aripiprazol
Leki immunosupresyjne	Glikokortykosteroidy Cyklosporyna Cyklofosfamid Mykofenolan mofetilu Takrolimus
Leki biologiczne	Tocylizumab Ustekinumab
Leki hormonalne	Anastrazol Leuprorelina
Leki różne	Kannabinoidy Wareniklina Pseudoefedryna Przeciwciała anty-CGRP-erenumab

Priapizm indukowany farmakoterapią

Priapizm polekowy to wcale nie rzadki jak się powszechnie sądzi i poważny stan związany z przyjmowaniem różnych leków i substancji psychoaktywnych na receptę i nielegalnych. Do najczęstszych przyczyn należą, a także donorów tlenku azotu. Czynniki wystąpienia priapizmu obejmują jednoczasowe stosowanie leków i substancji psychoaktywnych sumujących swoje efekty w tym zakresie, oprócz tego to choroby predysponujące takie jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, uraz rdzenia kręgowego oraz przebyty priapizm. W przypadku pacjentów zgłaszających się na SOR z powodu priapizmu, należy przeprowadzić

Tabela VI. Leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować priapizm
Table VI. Drugs that may cause priapism as an adverse effect

Leki przeciwpsychotyczne	Pochodne fenotiazyny, kwetiapina, risperydon, klozapina, olanzapina, arypiprazol
Inhibitory fosfodiesterazy - 5	Sildenafil, wardenafil, tadalafil, awanafil
Leki stosowane w leczeniu wytrysku przedwczesnego	Dapoksetyna
Leki przeciwdepresyjne	Trazodon, escitalopram, sertralina, fluoksetyna
Leki alfa-adrenolityczne	Doksazosyna, tamsulozyna, fentolamina
Leki przeciwzakrzepowe	Heparyna, warfaryna
Leki stosowane w leczeniu ADHD	Metylofenidat, atomoksetyna
Leki hormonalne	Testosteron, gonadotrophin-releasing hormone
Inne leki	Propofol, pregabalina, walproinian sodu, hydroksyzna
Substancje psychoaktywne	Kokaina, amfetamina, MDMA, kannabinoidy
Leki stosowane we wstrzyknięciach do ciał jamistych prącia	Trimix (papaweryna + fentolamina + alprostadyl)

szczegółowy wywiad dotyczący przyjmowania narkotyków, w tym narkotyków rekreacyjnych i leków dostępnych bez recepty. Wiele leków o różnych wskazaniach terapeutycznych wiąże się z wywoływaniem priapizmu, a w wielu przypadkach mechanizmy tego zjawiska nie zostały w pełni poznane. Jednak najczęściej występujące leki, o których wiadomo, że powodują priapizm, posiadają właściwości blokujące receptory alfa-adrenergiczne w różnym stopniu. Inne leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji wydają się powodować priapizm poprzez nasilenie działania tlenku azotu (NO). Priapizm może być także działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych, a ryzyko priapizmu rośnie w przypadku kombinacji tych leków w konsekwencji ich interakcji. Ryzyko rośnie także w przypadku łączenia leków i substancji psychoaktywnych w chemseksie. Częstotliwość występowania polekowego priapizmu będzie rosła, co wprost wynika ze wzrostu preskrypcji leków psychotropowych mogących indukować priapizm w społeczeństwie polskim. Leki przeciwdepresyjne i nie tylko jako charakterystyczne działanie niepożądane indukują działania niepożądane w sferze seksualnej, co zmusza pacjentów do poszukiwania różnych opcji korygujących, co może prowadzić do priapizmu [6,8,9].

W tabeli VI zebrano leki które najczęściej są przyczyną występowania priapizmu polekowego.

W tabeli VII zebrano najczęstsze skojarzenia leków, substancji psychoaktywnych i substancji naczynioaktywnych, które zwiększają ryzyko wystąpienia priapizmu.

Tabela VII. Skojarzenia leków i substancji aktywnych nie będących produktami leczniczymi, które jako działanie niepożądane indukują priapizm
Table VII. Combinations of drugs and active substances other than medicinal products that induce priapism as an adverse effect

Trimix + inhibitor PDE-5 + azotyn amylu
inhibitor PDE-5+ azotyn amylu
inhibitor PDE-5 + SSRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny)
inhibitor PDE-5+ SSRI + Trimix
inhibitor PDE-5 + testosteron + azotyn amylu
inhibitor PDE-5 + kannabinoidy
Pregabalina + trazodon
inhibitor PDE-5 + trazodon
SSRI + hydroksyzyna
Warfaryna + hydroksyzyna

Zespół serotoninowy jako konsekwencja niepożądanych działań leków i ich kombinacji oraz związków psychoaktywnych

Zespół serotoninowy (ZS), nazywany czasem również toksycznością serotoninową, jest stanem nagłym wywołanym przez substancje o działaniu serotoninowym (hamujące wychwyt zwrotny, będące agonistami oraz inhibitorami metabolizmu). W obrazie klinicznym występuje triada objawów: zaburzenia aktywności nerwowo-mięśniowej, wzmożona niestabilność autonomiczna i zmieniony stan psychiczny.

Mimo, że dokładna patofizjologia tego zjawiska nie jest znana, to podejrzewa się znaczący udział w niej agonizmu wobec receptorów 5HT2A. Mniej jednoznaczna jest rola agonizmu 5HT1A, na którą wskazuje również część badań przedklinicznych. Warto przy tym pamiętać, że inne neuroprzekaźniki mogą również niebezpośrednio wpływać na transmisję sertoninową i sprzyjać występowaniu zespołu serotoninowego. Istnieją również wątpliwości co do roli antagonizmu 5HT2a w patogenezie zespołu. Chociaż opisywano skuteczność antagonistów 5HT2a (cyproheptadyny, olanzapiny i chlorpromazyny) to istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku tego powikłania związanego z opisanym mechanizmem. W literaturze opisywano przypadki występowania zespołu serotoninowego w wyniku monoterapii lekiem serotoninowym, jednak w praktyce jest on związany ze stosowaniem polifarmakoterapii i interakcji pomiędzy jednoczasowo stosowanych leków. W praktyce większość przypadków zespołu ma charakter umiarkowany lub łagodny. Ciężki przebieg dotyczy około 42% wszystkich przypadków zespołu serotoninowego, spośród których 13% zakończone jest zgonem, czego nie można pomijać w praktyce. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest stosowanie wielu substancji o działaniu serotoninergicznym. Większość przypadków ZS rozwija się

Tabela VIII. Skojarzenia leków oraz leków i substancji psychoaktywnych, które są przyczyną wystąpienia objawów zespołu serotoninowego

Table VIII. Drug combinations and drugs and psychoactive substances that cause the symptoms of serotonin syndrome

SSRI/SNRI + tramadol	Sumowanie efektu serotoninergicznego, w przypadku jednoczasowego stosowania z lekami z grupy SSRI równocześnie ograniczenie skuteczności tramadolu w bólu neuropatycznym
SSRI/SNRI + tyroksyna szczególnie gdy jej dawka dobowa większa niż 100 ug	Sumowanie efektu serotoninergicznego
Tramadol + tyroksyna szczególnie gdy jej dawka dobowa większa niż 100 ug	Sumowanie efektu serotoninergicznego
Tramadol + tryptany	Sumowanie efektu serotoninergicznego
Tramadol + mianseryna	Sumowanie efektu serotoninergicznego, równocześnie antagonizowanie efektu analgetycznego tramadolu z uwagi na alfa-2 adrenolityczne działanie mianseryny
SSRI/SNRI + fentanyl TTS	Sumowanie efektu serotoninergicznego
Tramadol + karbamazepina/okskarbazepina	Sumowanie efektu serotoninergicznego, karbamazepina jako induktor CYP3A4, zmienia metabolizm tramadolu do N-demetylotramadolu, który nie ma działania analgetycznego, a wykazuje działanie prodrgawkowe
Tramadol + gabapentyna/pregabalina	Sumowanie efektu serotoninergicznego
SSRI/SNRI + gabapentyna/pregabalina	Sumowanie efektu serotoninergicznego
SSRI/SNRI + składniki leków stosowanych w objawowym leczeniu przeziębienia, grypy kaszlu z uwagi na ich efekt serotoninergiczny – feniramina, bromfeniramina, chlorfeniramina, triprolidyna, dekstrometorfan	Sumowanie efektu serotoninergicznego
Tramadol + składniki leków stosowanych w objawowym leczeniu przeziębienia, grypy kaszlu z uwagi na ich efekt serotoninergiczny – feniramina, bromfeniramina, chlorfeniramina, triprolidyna, dekstrometorfan	Sumowanie efektu serotoninergicznego
SSRI/SNRI/tramadol + substancje psychoaktywne - MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina-ecstasy), tryptaminy, NBOMe (pochodna 2-fenyloetyloaminy- działa jako agonista receptora serotoninowego 5HT2A), syntetyczne kanabinoidy, syntetyczne katynony: mefedron, metylon, MDPV (3,4-metylenodioksypirowaleron), LSD (dietyloamid kwasu lizergowego), psylocybina	Sumowanie efektu serotoninergicznego

w krótkim czasie od przyjęcia leku serotoninowego, z reguły do 24 godzin. Początek objawów może różnić się od okresu biologicznego półtrwania leku, który jest powodem tego powikłania [6,8-11]. W praktyce obserwuje się triadę objawów pod postacią:

1. Zmiany stanu psychicznego
   lęk, pobudzenie psycho-ruchowe, majaczenie, objawy maniakalne/hypomaniakalne
2. Nadaktywności nerwowo-mięśniowej
   wygórowane odruchy ścięgniste, klonus, drżenie, podwyższone napięcie mięśniowe, objaw Babińskiego, w niektórych przypadkach również napady drgawkowe
3. Nadaktywności autonomicznej
   zlewne poty, tachykardia, podwyższone ciśnienie tętnicze, biegunka i wymioty, gorączka

Obraz kliniczny może różnić się w zależności od predyspozycji pacjenta, właściwości przyjętej substancji oraz jej ilości. I tak w przypadku ZS będącego konsekwencją stosowania bupropionu typowymi objawami są napady drgawkowe, które są znacznie rzadsze w przypadku ZS wywołanych SSRI. Hypertermia natomiast obserwowana była częściej w przypadkach ZS wywołanych przez SSRI w porównaniu do bupropionu i dekstrometorfanu, a aż u 36% pacjentów z ZS może ona w ogóle nie występować. W praktyce działanie serotoninergiczne i ryzyko wystąpienia ZS jest związane z przyjmowaniem wielu leków. W tabeli VIII zebrano połączenia leków i związków psychoaktywnych, które stosowane w opisanych skojarzeniach indukują zespół serotoninowy o różnym nasileniu objawów, jednak będących powodem zgłaszania się pacjentów do SOR [6,8-10].

Indukowana przez farmakoterapię hipotonia i hipoglikemia

Powikłania związane z wystąpieniem hipotonii i hipoglikemii są szczególnie niebezpieczne u pacjentów w populacji senioralnej. Konsekwencjami tych działań niepożądanych mogą być nie tylko upadki, ale także incydenty naczyniowe, a także zaburzenia rytmu serca, szczególnie ma tutaj istotne znaczenie praktyczne hipoglikemia. Hipotonia i hipoglikemia mogą być także przyczyną wypadków w ruchu drogowym, których uczestnicy trafiają także do SOR i dlatego w przypadku przyjmowania tych pacjentów zarówno kierowców jak i pieszych należy w miarę możliwości przeprowadzać wywiad, co do aktualnie przyjmowanych leków [4,6,9].

W tabeli IX zebrano najczęściej stosowane leki, które jako działanie niepożądane mogą indukować hipiglikemię.

Tabela IX. Leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować hipoglikemie
Table IX. Drugs that may cause hypoglycemia as an adverse effect

Insulina
Fluorochinolony – ryzyko wzrasta gdy u pacjenta występują zaburzenia funkcji nerek
Klarytromycyna
Fenofibrat – w szczególności w przypadku skojarzenia z pochodnymi SM
Imatynib
Erlotynib
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – fluoksetyna, sertralina
Wenlafaksyna

Z kolei w tabeli X opisano najczęstsze skojarzenia leków prowadzące do wystąpienia hipotonii i hipoglikemii, kiedy to nasilenie tych objawów lub innych powiązanych objawów niepożądanych jest podstawą przyjęcia do szpitala.

Pochodne sulfonylomocznika (SM) znajdują się co prawda w zaleceniach dotyczących leczenia cukrzycy. Należą one do grupy leków efektownych dlatego, że powodują poprawę parametrów laboratoryjnych u pacjentów z cukrzycą, ale kosztem tej poprawy jest niestety znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o niekorzystnym profilu, szczególnie w populacji geriatrycznej [6,9].

Upadki indukowane przez farmakoterapię

W praktyce szacuje się, że ponad 30% upadków, szczególnie w populacji senioralnej jest spowodowanych farmakoterapią nieprawidłowo dobraną. Stosowane jednoczasowo leki w wyniku interakcji farmakokinetycznych oraz sumowania działań niepożądanych indukują upadki, których konsekwencją nie tylko są urazy i ich konsekwencje, ale także krwawienia do zamkniętych przestrzeni, co nabiera szczególnego znaczenia u pacjentów przyjmujących leki i suplementy diety, które interferują z płytkami krwi oraz z procesami krzepnięcia krwi. Najczęściej indukowane przez farmakoterapię działania niepożądane, które prowadzą do upadku zebrano w tabeli XI.

Tabela X. Kombinacje leków, które jako działanie niepożądane powodują hipotonię i/lub hipoglikemię
Table X. Drug combinations that cause hypotension and/or hypoglycemia as side effects

Doksazosyna + amlodypina/ lacydypina/nitrendypina	Hipotonia – sumowanie działań niepożądanych
Doksazosyna + nitraty	Hipotonia – sumowanie działań niepożądanych
Furosemid + amlodypina	Hipotonia – sumowanie działań niepożądanych – efekt objętościowy i naczyniorozszerzający
Doksazosyna + pentoksyfilina	Hipotonia – sumowanie działań niepożądanych
Doksazosyna + fenotiazyny – promazyna/pernazyna	Hipotonia – sumowanie działań niepożądanych, głównie na poziomie receptorów alfa-1 adrenergicznych
Doksazosyna + klonidyna	Hipotonia – sumowanie działań niepożądanych
Gliklazyd + ciprofloksacyna/ lewofloksacyna	Hipoglikemia - Sumowanie działań niepożądanych
Gliklazyd + omeprazol	Hipoglikemia – omeprazol hamuje aktywność metaboliczną CYP2C9 i CYP2C19, izoenzymy te metabolizują w wątrobie gliklazyd, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazydu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii
Gliklazyd + amiodaron	Hipoglikemia – amiodaron hamuje aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyd, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazydu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, dodatkowo hipo i neurohipoglikemia osłabiają efekt antyarytmiczny amiodaronu, równocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia niepożądanych działań amiodaronu
Gliklazyd + fenotiazyny – pernazyna, promazyna	Hipoglikemia – fenotiazyny hamują aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyd, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazydu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Dodatkowo fenotiazyny z uwagi na działanie dyspulsywne wynikające z efektu antycholinergicznego zmieniają kinetykę wchłaniania gliklazydu z przewodu pokarmowego. Co więcej fenotiazyny ograniczają skuteczność hiopoglikemizującą glikalazydu, równocześnie zwiększając ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała
Gliklazyd + sertralina	Hipoglikemia – sertralina hamuje aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyd, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazydu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, także w mechanizmie sumowania działań niepożądanych
Gliklazyd + flukonazol	Hipoglikemia – flukonazol hamuje aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyd, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazydu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii
Gliklazyd + klarytromycyna	Hipoglikemia - Sumowanie działań niepożądanych, hipoglikemia zwiększa ryzyko ujawnienia torsadogenności klarytromycyny

Tabela XI. Powikłania polekowe, których konsekwencją mogą być upadki
Table XI. Drug-related complications that may result in falls

Hipotonia
Hipoglikemia
Zawroty głowy
Niestabilność toru chodu
Zmniejszenie napięcia mięśniowego
Zaburzenia widzenia
Zaburzenia rytmu serca

W tabeli XII zebrano najczęściej występujące skojarzenia leków, których konsekwencją jest wzrost ryzyka upadków [6,8,9].

W przypadku benzodwuazepin ryzyko jest szczególnie wysokie w przypadku stosowania leków z tej grupy, które ulegają metabolizmowi do długo działających aktywnych metabolitów [7-9].

Powikłania polekowe, które są wskazaniem do hospitalizacji stają się problemem zdrowia publicznego. W Europie każde powikłanie polekowe wymagające hospitalizacji jest wyceniane na 6000-8000 euro, w USA na około 5800 dolarów amerykańskich, co obrazuje koszty farmakoterapii nieprawidłowo dobranej. Znajomość najczęściej występujących w praktyce powikłań pozwala na ich skuteczną, praktyczną prewencję.

Tabela XII. Skojarzenia leków, które jako działanie niepożądane zwiększają ryzyko wystąpienia upadków
Table XII. Drug combinations that increase the risk of falls as a side effect

Winpocetyna + benzodwuazepiny	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Winpocetyna + Prydynol/metokarbamol	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Winpocetyna + hydroksyzyna	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Nicergolina + benzodwuazepiny	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + prydynol/ metokarbamol	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + hydroksyzyna	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny+ doksylamina/ difenhydramina	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + fenotiazyny	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + kwetiapina	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + baklofen	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Cynaryzyna + dimenhydrynat + winpocetyna	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Cynaryzyna + dimenhydrynat + benzodwuazepiny	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + analgetyki opioidowe	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Analgetyki opioidowe + prydynol	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku
Benzodwuazepiny + niebenzodiazepinowe leki nasenne	Sumowanie działań niepożądanych w aspekcie ryzyka upadku

ORCID:
J. Woroń: 0000-0003-3688-1877
T. Drygalski: 0009-0005-2761-5579
T. Lonc: 0000-0001-8082-6547
Ł. Tabin: 0009-0000-1134-6179

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None
Adres do korespondencji / Correspondence address
Jarosław Woroń
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ *CM*
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Jama. 1998; 279(15):1200-5. Epub 1998/04/29. https://doi.org/ 10.1001/jama.279.15.1200.
2. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, et al. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. Annals of emergency medicine. 2005;45(2):197-206. Epub 2005/01/27. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.09.020.
3. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. The American journal of medicine. 2000;109(2):87-94. Epub 2000/09/01. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00451-4.
4. Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, et al. Drug complications in outpatients. Journal of general internal medicine. 2000;15(3):149-54. Epub 2000/03/16. https://doi.org/10. 1046/j.1525-1497.2000.04199.
5. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. Annals of internal medicine. 2007;147(11):755-65. Epub 2007/12/07. https://doi.org/10.7326/0.
6. Red. Tymiński R, Woroń J. Niekorzystne interakcje leków aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020.
7. Woroń J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii, Asteriamed Gdańsk 2019.
8. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
9. Shear NH. Drug Eruption &Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2021.
10. Woroń J, Siwek M. Zespół serotoninowy – po pierwsze prawidłowe rozpoznanie. Stany Nagłe po Dyplomie 2018/01.
11. Red. Siwek M., Woroń J. Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego, Medical Education, Warszawa 2024.