

## BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 3/2015 (5)

*Szanowni Państwo,*

**W**kolejnym Biuletynie zamieściliśmy dwa teksty. Jeden poświęcony jest rzadko występującemu ale zagrażającemu życiu powikłaniu polekowemu jakim jest zespół Lyella.

W artykule przedstawiliśmy podstawowe informacje na temat tego zespołu i dane o zgłoszonych przypadkach.

Drugi tekst dotyczy zagrożeń związanych z leczeniem dzieci, wynikających z różnych przyczyn: nie-

wystarczającej wiedzy o bezpieczeństwie stosowania leków u tej populacji, braku pediatrycznych postaci leków, bardzo dużych różnic pomiędzy dziećmi z poszczególnych grup wiekowych, niemożnością porozumienia się z bardzo małym dzieckiem itd. Opisa-aliśmy także kilka przypadków niepożądanych działań leków u dzieci, jakie trafiły do oceny do Urzędu.

Liczymy na to, że przeczytacie Państwo te teksty z zainteresowaniem.

*Grzegorz Cessak*

# Monitorowanie niepożądanych działań leków u dzieci

## *Monitoring of adverse drug reactions in children*

Agata Maciejczyk, Debora Gościak, Katarzyna Bojko

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** *niepożądane działania leków, pacjenci pediatryczni*

**Streszczenie:** *W artykule przedstawiono zagadnienia związane z problemami związanymi ze stosowaniem leków u dzieci*

**Key words:** *adverse drug reaction, pediatric patients*

**Summary:** *The article presents issues related to the problems associated with the use of medicines in children*

Nie trzeba uzasadniać, że lekarz przepisując konkretny lek musi dysponować informacjami o jego skuteczności i potencjalnych zagrożeniach jakie niesie terapia. Gromadzenie danych o leku rozpoczyna się przed jego rejestracją, następnie jest uzupełniane przez obserwacje po jego wprowadzeniu do lecznictwa. Sytuacja jest bardziej skomplikowana w przypadku populacji pediatrycznej. Większość ludzi prezentuje postawę chroniącą dzieci, szczególnie własne. Nikt nie chce narażać dzieci na potencjalne, chociażby niewielkie ryzyko. Z tego powodu rekrutacja dzieci do badań klinicznych nastęrcza poważne trudności. Stwarzamy sytuację, gdy w trosce o dzieci uniemożliwiamy zebranie informacji, które w założeniu mają zwiększać bezpieczeństwo leczenia tej grupy (ustalenia zalecanej dawki, zidentyfikowania czynników ryzyka itp.). Odzwierciedla to stan opisywany w różnych publikacjach. Okazuje się, że 18 do 65% leków u hospitalizowanych dzieci stosowanych jest poza wskazaniem. Proporcja ta jest nieco lepsza w odniesieniu do dzieci leczonych ambulatoryjnie (11-31% zastosowań „off-label”) [1]. Lekarz często stoi przed niełatwym wyborem zaniechania leczenia lub podania leku przeznaczonego dla dorosłych, kierując się własnym doświadczeniem i dostępną, ale w wielu przypadkach ograniczoną, wiedzą o leku. Jeżeli lek wprowadzony został do lecznictwa z przeznaczeniem dla populacji dorosłych, to produkowany jest w postaciach i z zawartością substancji czynnej dostosowanych do tych grup wiekowych. Utrudnia to, lub wręcz uniemożliwia podanie leku dziecku, szczególnie małemu. Postaci leku dla dzieci opracowywane są z myślą o łatwym przyjęciu, a więc są

to zwykle postaci płynne. By zmniejszyć opór przed zażywaniem leku często zawierają substancje poprawiające smak, zapach i barwę produktu. Pomocą w wyborze substancji pomocniczej służy baza wymieniająca składniki bezpieczne dla dzieci - Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics (STEP) [2]. Opracowuje się także postaci stałe dostosowane do możliwości połknięcia i upodobań dzieci np. tabletki rozpuszczalne w ustach, tabletki do żucia, granulki itp. Te przyjazne dzieciom formy stwarzają jednak zagrożenie przedawkowania, gdy dziecko potraktuje je jak słodycze. Jeżeli brak postaci odpowiednich dla dzieci - pozostaje kruszenie tabletek i rozpuszczenie ich w napojach lub pożywieniu. W niektórych przypadkach postępowanie takie może wpłynąć na skuteczność leczenia (np. poprzez spowodowanie rozkładu substancji czynnej).

Niestety błędy w podaniu leku zdarzają się częściej w odniesieniu do dzieci w porównaniu z dorosłymi pacjentami. Najwięcej pomyłek dotyczy nieprawidłowego obliczenia dawki, w tym rozpuszczenia leku w złej objętości płynu. Błędy w dawkowaniu z oczywistych względów mogą prowadzić do poważnych konsekwencji. Obliczenie prawidłowej dawki, szczególnie przy konieczności dostosowanie jej do wielkości powierzchni ciała czy dokładnego przeliczenia na kg masy ciała wymaga skrupulatności i dodatkowego czasu. Niezwykła dokładność konieczna jest przy przygotowywaniu leków w bardzo małych dawkach. Wylimitowanie wszystkich błędów jest oczywiście niemożliwe, ale po wprowadzeniu odpowiednich procedur np. bardzo dokładnego opisanie przez lekarza (w zleceniu dla pielęgniarki przygotowującej i podającą

cej lek) wskazówek odnośnie przeliczenia dawki leku może poprawić sytuację. Ta sama zasada musi obowiązywać w relacji lekarz - opiekun dziecka/rodzic. Wiadomo, że chorobie dziecka, zwłaszcza małego towarzyszy stres rodzica. Drobiazgowo wytłumaczenie i napisanie na kartce w jaki sposób obliczyć należną dawkę zapobiega pomyłkom. Ważne jest także zwrócenie uwagi na objawy, które mogą świadczyć o niepożądanych działaniach leku oraz o konieczności podawania leku nawet po ustąpieniu objawów choroby - np. w przypadku antybiotyków. W niektórych sytuacjach przygotowuje się specjalne materiały edukacyjne dla personelu medycznego lub rodziców z instrukcją obliczenia prawidłowej dawki leku. Minimalizacji ryzyka służą także różne działania przemysłu farmaceutycznego. Np. przygotowanie leku w stężeniu, upraszczającym obliczenia, np. gdy w 1 ml roztworu znajduje się 1 mg leku. Zapobieganiu zatruciom służą opakowania, których dzieci nie potrafią otworzyć. Dobrą praktyką jest także uwrażliwienie osób dorosłych, którym przepisuje się lek, by zadbali o to, aby nie dostał się on w ręce dzieci. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do leków silnie działających. Powinien na to zwrócić uwagę zarówno lekarz ordynujący produkt jak farmaceuta wydający lek w aptece.

Prawidłowe podawanie leków dzieciom nastęrcza kłopoty nie tylko z powodu braku wielu informacji o skuteczności i prawidłowym dawkowaniu danego specyfiku u poszczególnych grup wiekowych.

Nieletni to najbardziej zróżnicowana grupa pacjentów- poczynając od rozpiętość wzrostu i masy ciała od noworodka do nastolatka. Oprócz doskonale widocznych różnic trzeba przecież pamiętać o niedojrzałości narządów, układów enzymatycznych, różnicy w możliwości łączenia leku z białkami osocza, różnej przepuszczalności skóry i błon, w tym bariery krew-mózg. Są to wiadomości dobrze opisane w podręcznikach, ale nie zawsze brane pod uwagę. Warto podkreślić, że w tej samej grupie wiekowej dzieci mogą się bardzo różnić np. wzrostem i masą ciała. Szczególnej uwagi wymaga okres dojrzewania u dzieci chorujących przewlekłe np. pacjentów z padaczką czy cukrzycą. Może okazać się, że dawka przed okresem pokwitania będzie wymagała modyfikacji po przejściu przez pacjenta tego okresu. Przy stosowaniu leków w tym wieku część objawów, które mogą wynikać z niepożądanego działania leku np. zmiany nastroju, drażliwość, pobudliwość możemy przypisać „trudnemu okresowi dojrzewania” i przeoczyć np. sygnały świadczące o myślach samobójczych. Warto także pamiętać o okresie buntu związanym z dojrze-

waniem i np. braku akceptacji dziecka na leczenie, które widzi otoczenie, zwłaszcza rówieśnicy. Może to spowodować, że pacjent do tej pory stosujący się do zaleceń lekarza/rodzica przestanie przyjmować leki i do tego będzie to w umiejętny sposób ukrywał. W tej grupie wiekowej znajdzie się też wiele osób eksperymentujących z lekami i stosującymi je w celach pozamedycznych. By się o tym przekonać wystarczy otworzyć Internet.

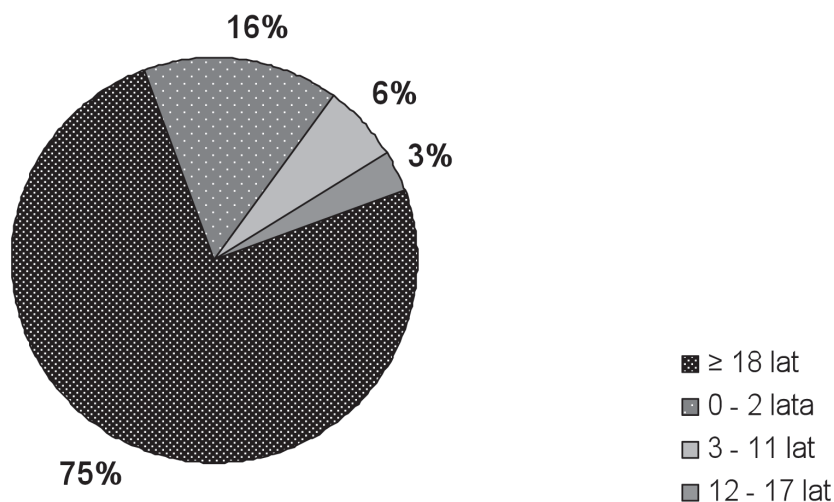
Inne problemy dotyczą leczenia małych dzieci. Tutaj ważnym utrudnieniem jest brak możliwości zakomunikowania przez niemowlę, że dzieje się z nim pod wpływem leku coś niepokojącego. Małe dzieci uzależnione są całkowicie od otoczenia i reakcje niepożądane (zmiany zachowania, płacz, zaburzenia snu, zmiany skórne, itd.) muszą zauważyć opiekunowie.

Ważnym elementem wpływającym na bezpieczeństwo farmakoterapii jest dokumentowanie wszystkich reakcji na leki jakie miały miejsce w przeszłości, w tym reakcje nadwrażliwości.

W ostatnich latach podejmuje się wiele działań by uzupełnić wiedzę o stosowaniu leków u dzieci. Między innymi prowadzi się setki badań klinicznych obejmujących populację pediatryczną [3]. Nadal jednak ważną rolę spełnia zgłaszanie działań niepożądanych. Wiadomo, że lekarz w czasie swojej codziennej pracy spotyka się ze znacznie bardziej skomplikowanymi przypadkami niż badacz w czasie prób klinicznych. Może także obserwować odległe skutki terapii, działanie leków u pacjentów z różnymi nawykami żywieniowymi, trybem życia, nietypowym przebiegiem choroby itd. Monitorowanie spontaniczne jest zatem nadal dobrym sposobem zbierania wartościowych danych. Udział polskich lekarzy i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej w zgłaszaniu działań niepożądanych w Polsce jest ciągle niewystarczający, chociaż z każdym rokiem widać niewielką poprawę. Kilkanaście lat temu zwracaliśmy się specjalnie do pediatrów z apelem o zgłaszanie opisów przypadków działań niepożądanych jakie obserwowali u swoich pacjentów, szczególnie reakcji nietypowych, rzadko występujących. Niestety nie spotkało się to z odźwiękiem środowiska. Liczba zgłoszeń dotyczących dzieci w porównaniu ze zgłoszeniami dotyczącymi dorosłych jest nadal niewielka. Jedyne wyjątki stanowią niepożądane odczyny poszczepienne dotyczące szczepionek podawanych wyłącznie dzieciom.

W europejskiej bazie działań niepożądanych Eudra-Vigilance odnotowano od 2003 r. ogółem 27 759 przypadków z terenu Polski, z czego 6 947 dotyczy populacji pediatrycznej.

Zgłoszenia nadesłane od 2003 r. do bazy EudraVigilance z terenu Polski



Wykres 1. Zgłoszenia nadesłane od 2003 r. do bazy EudraVigilance z terenu Polski

W grupie dzieci w wieku do 2 lat, ok. 90 % przypadków dotyczy niepożądanych odczynów poszczepiennych, podczas gdy w grupie dzieci w wieku od 3 do 11 lat zgłoszenia te stanowią około 43 %, a w grupie w wieku od 12 do 17 lat odsetek tych opisów przypadków to 15 %.

W związku z uzyskaniem przez pacjentów i ich prawnych opiekunów prawa do zgłaszania działań niepożądanych, pokłada się nadzieję, iż okażą się oni źródłem informacji nt. działań niepożądanych także w populacji dziecięcej. Rocznie liczba zgłoszeń nadsyłanych do Urzędu Rejestracji przez pacjentów wzrasta, aczkolwiek nie zaobserwowano zwiększonej liczby zgłoszeń działań niepożądanych leków stosowanych w populacji dziecięcej. Nadsyłane opisy przypadków dotyczą głównie działań niepożądanych po szczepionkach oraz lekach stosowanych w przebiegu przeziębienia. Nadsyłane zgłoszenia po tej drugiej grupie leków między innymi dotyczą preparatów fenspirydu i inozyny pranobeksu. Pośród 17 nadesłanych w 2015 r. zgłoszeń dotyczących preparatów inozyny pranobeksu, 4 opisy niepożądanych działań u dzieci. Zgłoszone działania niepożądane miały charakter nieciężki i były to: zaparcia, biegunka, wymioty, nudności, zaczerwienienie oczu, katar, wysypka oraz swędząca wysypka, rozdrażnienie oraz niespokojny sen. Po preparatach fenspirydu nadesłano w 2015 r. 7 przypadków, a 4 z nich dotyczyły populacji pediatrycznej. Jeden z nich został oceniony jako ciężki z powodu zgłoszenia tachykardii, a tak-

że bólu brzucha, natomiast 3 pozostałe zgłoszenia miały charakter nieciężki, a opisywały wysypkę, rumień/zaczerwienienie skóry oraz pokrzywkę. Specyficznym typem zgłoszenia działania niepożądanego jest „raport rodzic-dziecko/płód”, które dotyczy sytuacji, gdy lek stosowany był przez rodzica, a działania niepożądane wystąpiły u dziecka lub płodu. W 2015 r. do Urzędu Rejestracji wpłynęło zgłoszenie, które opisywało sytuację kiedy kobieta w 42. tygodniu ciąży z powodu pęknięcia pęcherza płodowego w czasie indukcji porodu otrzymała dożylnie preparat cefuroksymu. W czasie podawania antybiotyku wystąpiła u kobiety reakcja alergiczna – wstrząs polekowy w postaci obrzęku całego ciała, plamistej zlewnej swędzącej wysypki, tachykardii i spadku ciśnienia, zasinienia twarzy i wymiotów, a ponadto obserwowano objawy zagrożenia życia płodu. Konieczne było wykonanie cięcia cesarskiego celem ratowania życia płodu i matki. Dziecko ocenione w skali Apgar na 1, a następnie podczas kolejnych ocen przebiegających w czasie trzykrotnie na 3 punkty. Po porodzie dziecko było bladospine, wiotkie, z czynnością serca 80 / min. Konieczne było zaintubowanie dziecka i mechaniczna wentylacja. Ponadto obserwowano wzmożone napięcie mięśniowe i wygórowane odruchy noworodkowe. Dziecko zakwalifikowano do leczenia hipotermią. Ponadto z powodu zaburzeń hemostazy i objawów skazy krwotocznej przetoczono osocze A-H. W 11. dobie życia wystąpiły kliniczne, laboratoryjne i bakteriologiczne objawy

posocznicy. U dziecka stwierdzono także niedokrwistość. Po wdrożeniu odpowiednich terapii, dziecko w 23. dobie życia w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu z rozpoznaniem: encefalopatia niedotlenieniowo - niedokrwieniowa, niedotlenienie wewnątrzmaciczne (nie określone), ciężka zamartwica urodzeniowa, niewydolność oddechowa noworodka, zaburzenia krzepnięcia, posocznica noworodka wywołana przez gronkowce, zaburzenia napięcia mięśniowego, niedokrwistość. Opisy dotyczące ekspozycji płodu lub dziecka karmionego piersią na lek stosowany przez matkę są grupą zgłoszeń szczególnego zainteresowania w odniesieniu do gromadzenia informacji nt. bezpieczeństwa leku. W sytuacji otrzymania takiego opisu podejmowane są dodatkowe działania mające na celu uzyskanie szerszej informacji odnośnie

przypadku. Wiedzę na temat bezpieczeństwa leku podczas karmienia otrzymujemy prawie wyłącznie z obserwacji po wprowadzeniu produktu do szerokiego stosowania, stąd przykłada się szczególną wagę, by pozyskać wszystkie dostępne dane. Ważne są nie tylko dane o zagrożeniach dla karmionego niemowlęcia. Bardzo cenne i oczekiwane są także informacje, który lek można przyjmować w okresie karmienia bez szkody dla oseska.

**Piśmiennictwo:**

1. Klimland E, Odland V. Off label drug in pediatric patients. Clin.Pharmacol.Ther.2012; 91:195-8
2. Walsh J, Mills S. Formulating better medicines for children: 4th European pediatric formulation initiative conference. Future Sci. 2013; 4: 21-5
3. Star K, Edwards R. Pharmacovigilance for Children's Sake. Drug Saf. (2014) 37; 91-98

## Ryzyko wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka

### *The Risk of Toxic Epidermal Necrolysis*

Sabina Filipowicz

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** toksyczna nekroliza naskórka, działanie niepożądane, apoptoza

**Streszczenie:** Toksyczna nekroliza naskórka inaczej zespół Lyella należy do reakcji ciężkich, zagrażających życiu. Jest ona powodowana w 95% przez leki. Dotychczas zidentyfikowano ponad 100 leków mogących powodować zespół Lyella. Pierwsze objawy tego działania mogą być niespecyficzne i charakteryzują się wystąpieniem gorączki, kaszlu i osłabienia. Częstość TEN szacuje się na 0,4-1,2 przypadków na milion w ciągu roku.

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, adverse reaction, apoptosis

**Summary:** Toxic epidermal necrolysis (TEN) also known as Lyell's syndrome belong to severe and life-threatening reactions. It is caused by medicines in 95%. Till now more than 100 drugs were identified as potential causing TEN. First syndromes could be non-specific and could be characterized by occur of fever, coughing and weakness. The incidents of TEN is estimated at 0,4-1,2 cases per million per year.

Toksyczna nekroliza naskórka (TEN – Toxic Epidermal Necrolysis) znana również pod nazwą zespołu Lyella należy do schorzeń związanych głównie ze stosowaniem leków. Jest to reakcja zagrażająca życiu, charakteryzująca się rozległym spęłaniem naskórka i wysoką śmiertelnością sięgającą 30% [1,2] a według niektórych danych literaturowych nawet 40% [2]. Często zespół Lyella wraz z zespołem Stevensa–Johnsona klasyfikuje się jako jedną z form rumienia wielopostaciowego (*erythema multiforme*) [1]. Niemniej jednak obecnie część badaczy uważa, iż TEN nie należy łączyć z rumieniem wielopostaciowym, gdyż różni się od niego etiologią [3]. TEN wiąże się z indukcją reakcji immunologicznej. Stwierdzono, że charakteryzuje się on występowaniem we wczesnej fazie choroby limfocytów T w obrębie zmian, a później również czynnika XIII i makrofagów, natomiast w komórkach keranocytów wykrywa się czynnik martwicy guzów TNF. Uważa się, że do śmierci naskórka dochodzi w mechanizmie apoptozy [3]. W odróżnieniu od rumienia wielopostaciowego stwierdzono, że przyczyną zespołu Lyella w 95% są leki (inna przyczyna to reakcja przeszczepu przeciw gospodarzowi) [2]. Toksyczna nekroliza naskórka jest często łączona z zespołem Stevensa–Johnsona, od którego odróżnia się jedynie wielkością powierzchni ciała zajętej przez zmiany. Ostatecznie uzgodniono trzystopniową klasyfikację spectrum TEN/SJS, w której w zespole Stevensa–Johnsona zajęte jest do 10% powierzchni ciała, natomiast zespół

Lyella charakteryzuje się zajęciem ponad 30% powierzchni ciała [2,4].

Osoby, u których wystąpiła toksyczna nekroliza naskórka posiadają genetycznie uwarunkowany niedobór N-acetylotransferazy, co wiąże się z upośledzonym metabolizmem leków wymagających N-acetylacji. Twierdzi się, że związki te po związaniu z białkami błon komórkowych naskórka indukują odpowiedź immunologiczną [5]. Istnieje również wiele innych hipotez mechanizmów wpływających na rozwój choroby.

Toksyczna nekroliza naskórka, w przeciwieństwie do *erythema multiforme* i zespołu Stevensa–Johnsona, nie jest związana z zakażeniem. Ponad 100 leków jest podejrzewanych o powodowanie TEN. Do najczęstszych przyczyn powstania tego zespołu zalicza się sulfonamidy, leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoinę i karbamazepinę, lamotryginę), niesteroidowe leki przeciwzapalne (fenylobutazon, oxyfenobutazon, piroksykam), allopurinol, antybiotyki [3]. Częstość występowania zespołu Lyella szacuje się na poziomie 0,4-1,2 przypadków na 1 milion w ciągu roku [6]. W bazie EudraVigilance odnotowano przypadki toksycznej nekrolizy naskórka od 01.01.2012 r. do 30.06.2015 r. zebrane w tabeli 1. (dla przykładowych substancji czynnych):

Tabela 1. Liczba przypadków TEN od 01.01.2012 roku do 30.06.2015 roku dla przykładowych substancji czynnych

Substancja lecznicza:	Liczba przypadków od 01.01.2012 do 30.06.2015
allopurinol	461
lamotrigine	333
carbamazepine	327
co-trimoxazole	244
amoxicillin / amoxicillin + clavulonic acid	217
phenytoin	195
phenobarbital	71
sulfasalazine	28
ampicillin	19
piroxicam	8
phenylbutazone	2

Pomimo, iż TEN związany jest jedynie ze stosowaniem leków, można wskazać niektóre czynniki zwiększające ryzyko tj.: zakażenia bakteryjne (*Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*), niektóre szczepienia, allo-geniczny przeszczep szpiku, toczeń układowy, radioterapia czy niektóre choroby onkologiczne [3]. Identyfikacja związku między przyjęciem leku, a wystąpieniem TEN jest często trudna. Największe ryzyko wystąpienia zmian stwierdzono w pierwszych 3 tygodniach stosowania leku [3]. Leki przyjmowane na 2 miesiące lub mniej niż 7 dni przed wystąpieniem reakcji najprawdopodobniej nie są powiązane z wystąpieniem TEN [6].

Pierwsze objawy zespołu często są niespecyficzne, należą do nich gorączka, kaszel i osłabienie, mogą również do nich dołączyć nudności, wymioty, zapalenie spojówek, zapalenie i ból gardła, ból w klatce piersiowej oraz ból mięśni i stawów. W fazie ostrej występuje utrzymująca się gorączka oraz bolesna wysypka skórna. Początkowo wysypka najczęściej obejmuje skórę twarzy lub górnej części tułowia i charakteryzuje się słabo widocznymi rumieniowymi lub ciemnymi plamkami [3]. Zmiany plamiste zlewają się i tworzą duże pęcherze wypełnione płynem, następnie dochodzi do spękania naskórka. TEN charakteryzuje się występowaniem objawu Nikolskiego, czyli spękania naskórka podczas nacisku bocznego [2]. Zmiany pojawiają się również na błonach śluzowych w obrębie m.in. jamy ustnej, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego [2]. Konsekwencją masywnej utraty naskórka są odwodnienie i miejscowe oraz uogólnione zakażenia. W ciężkich przypadkach mogą

współwystępować uszkodzenie wątroby, zapalenie płuc, zapalenie nerek i uszkodzenie mięśnia sercowego. Do częstych powikłań zespołu Lyella zalicza się zmiany w obrębie narządu wzroku [3].

Głównym celem leczenia jest zapobieganie utracie wody oraz utrzymanie normoglikemii, a także zapobieganie zakażeniom skóry [6]. Leczenie systemowe opiera się na leczeniu cyklosporyną, immunoglobuliną IVIg, kortykosteroidami, bądź acetylocysteiną. Stosuje się czasem również plazmoforezę w celu usunięcia z krwi leku wywołującego TEN i jego metabolitów. Wykorzystanie kortykosteroidów w leczeniu zespołu jest przedmiotem debat. Grupa tych leków przede wszystkim może powodować zespół Lyella, zwiększając one także ryzyko wystąpienia zakażeń. Stosowanie immunoglobuliny zapobiega apoptozie keranocytów poprzez hamowanie reakcji ligandu Fas z receptorem Fas, jednak nie wszyscy autorzy potwierdzają skuteczność tego leku. Cyklosporyna jest inhibitorem aktywności limfocytów T i makrofagów oraz hamuje reakcje Fas-L z Fas-R. N-acetylocysteina natomiast jest prekursorem GSH, przez co hamuje powstawanie wolnych rodników oraz TNF- $\alpha$  [2,3].

Od roku 2007 do 30.06.2015 r. do URPL wpłynęło 11 ciężkich zgłoszeń dotyczących toksycznej nekrolizy naskórka. W pięciu przypadkach objawy ujawniły się w okresie dłuższym niż 7 dni od daty rozpoczęcia przyjmowania leku i krótszym niż dwa miesiące, w 4 przypadkach czas ten był krótszy niż 7 dni a w dwóch przypadkach nie da się dokładnie ocenić czasu, jaki minął od przyjęcia leku do wystąpienia reakcji. Wśród otrzymanych zgłoszeń 4 dotyczą zespołu Lyella występującego po NLPZ (w tym 2 zgłoszenia dotyczące ibuprofenu, 1 meloxicamu i 1 nimesulidu), 3 zgłoszenia dotyczą leków przeciwpadaczkowych (lamotrigine), 1 zgłoszenie dotyczy leku neuroleptycznego (perphenazine) i 1 zgłoszenie sulfonamidów (sulfasalazine).

Ze względu na możliwość wystąpienia tak ciężkich oraz zagrażających życiu objawów niepożądanych jak TEN słusznym wydaje się być szczegółowe informowanie pacjentów o istotnych reakcjach niepożądanych mogących towarzyszyć stosowaniu leków oraz prowadzenie różnorodnych kampanii informacyjnych promujących świadome przyjmowanie leków, mając w szczególności na uwadze leki wydawane bez przepisu lekarza. Wiele reakcji niepożądanych może objawiać się w sposób niespecyficzny, trudny do klasyfikacji i może zostać przez pacjenta niezauważone lub niepowiązane ze stosowaniem leków. Niezbędne jest również informowanie pacjentów o konieczności

kontaktowania się z lekarzem prowadzącym farmakoterapię w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych po podaniu leku.

**Piśmiennictwo:**

1. Forman R., Koren G, Shear N. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children, *Drug Saf.* 2002;25(13):965-72.
2. Puszczewicz M., Ociepa-Zawal M. Toksyczna nekroliza naskórka, *Reumatologia* 2006, 44( 6), 353-358
3. Paquet P., Pierard G. New Insight In Toxic Necrolysis (Lyell's Syndrome), *Drug Saf.* 2010; 33(3), 189-212
4. Paulman M., Mockenhaupt M. Sever drug-induced skin reactions: clinical feature, diagnosis, etiology and therapy, *J Dtsch Dermatol Ges*; 2015 Jul;13(7):625-43
5. Skórka A. Toksyczna nekroliza naskórka, *Borgis - Nowa Pediatria* 2/2001, 26-28
6. Lee A., Thomson J. Drug-induced skin reactions, *Adverse Drug Reactions*, 2<sup>nd</sup> edition Pharmaceutical Press 200;125-156