

# Göğüs hastalıkları polikliniğinde farmakovijilans çalışması

Coşkun USTA<sup>1</sup>, Aykut ÇİLLİ<sup>2</sup>, Burcu ÇELENK<sup>2</sup>, Ruşen UZUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya,

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.

## ÖZET

### Göğüs hastalıkları polikliniğinde farmakovijilans çalışması

**Giriş:** İlaç yan etkisi önemli bir sağlık sorunudur, morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Bu çalışmanın amacı; göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda ilaç yan etkilerini saptamak ve mümkünse önlenmesi için klinik stratejiler geliştirmek amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarda oluşan yan etkileri saptamak amacıyla yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

**Bulgular:** On beş aylık süre boyunca göğüs hastalıkları polikliniğinde 14 farklı ilaçtan 52'si kadın, 40'ı erkek olan 92 hastada toplam 114 yan etki kayıt altına alınmıştır. Yan etkilerin çoğunun gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde görüldüğü saptanmıştır. En çok formoterol ile budesonid kombinasyonu ve tiotropium bromür alan hastalarda yan etkiler görülmüştür. En çok görülen yan etkiler arasında ses kısıklığı, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve baş dönmesi yer almaktadır. En az görülen yan etkiler arasında ise poliüri ve öksürük yer almaktadır.

**Sonuç:** Göğüs hastalıkları polikliniğinde hafif ve orta şiddette ancak bazı durumlarda uyuncu sorunu yaratabilecek yan etkiler saptanmıştır. Ancak bu etkilerin hiçbiri ciddi yan etki (ölüm, sakatlık vb.) olarak değerlendirilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Farmakovijilans, yan etkiler, göğüs hastalıkları.

## SUMMARY

### A pharmacovigilance study in chest diseases outpatient clinic

Coşkun USTA<sup>1</sup>, Aykut ÇİLLİ<sup>2</sup>, Burcu ÇELENK<sup>2</sup>, Ruşen UZUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey.

**Introduction:** Adverse drug reactions is an important healthcare issue, it causes excess morbidity and mortality. The aim of this study was to determine the adverse drug reactions in patients who admitted to the outpatient clinic of respiratory diseases and to improve some clinical strategies if they are preventable.

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Coşkun USTA, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,  
ANTALYA - TÜRKİYE

e-mail: fcusta@akdeniz.edu.tr

**Patients and Methods:** This study is a prospective observational study which was performed to determine adverse drug reaction in patients who admitted to the outpatient clinic of respiratory diseases.

**Results:** During the 15 months of study period a total of 114 adverse reactions were reported in 92 out of 18.130 patients. Most of the adverse reactions were related with gastrointestinal system, central nervous system and cardiovascular system. The most of the adverse events were associated with fixed inhaled formoterol-budesonide combination and inhaled tiotropium. The most frequently reported reactions were hoarseness, xerostomia, headache and dizziness. Poliuri and cough were less frequently reported reactions.

**Conclusion:** Most of the adverse reactions were of limited intensity but some of these side effects might effect patients compliance. Serious adverse events were not detected.

**Key Words:** Pharmacovigilance, adverse effects, respiratory diseases.

## GİRİŞ

İlaç yan etkisi önemli bir sağlık sorunudur, morbidite ve mortalitede artışa neden olur (1-6). Hastaları ilaç yan etkileri konusunda korumak ve farkındalık yaratmak amacıyla bazı pratik ve teorik girişimler gereklidir. 1960'lı yılların sonlarında ortaya çıkan Talidomid faciasından sonra ilaç geliştirme ve ilaç yan etkileri üzerine dikkatler artmaya başlamıştır (7). Bu olaydan yıllar sonra farmakovijilans sisteminin kurulmasına kadar giden bir süreç yaşanmıştır. Farmakovijilans, bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisiyle bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış etki olarak tanımlanmaktadır. Farmakovijilansın amaçları arasında başta piyasaya yeni çıkan ilaçlar olmak üzere ilaç yan etkilerini saptamak ve mümkünse en aza indirmek amacıyla bilimsel çalışma faaliyetlerini yürütmektir (8). Son yıllarda, farmakovijilans akılcı ilaç tedavisinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Ülkemizde henüz ilaç yan etkileri çok iyi bir şekilde kayıt altına alınamamakla birlikte bu konuda yapılan çalışmalar gelecek açısından ümit verici görülmektedir. Farmakovijilans sisteminin iyi çalışması için rasyonel farmakoterapik yaklaşımların da uygulanıyor olması önemlidir (9).

Yapılan çalışmalarda ilaç yan etkileri önemli derecede morbidite ve mortalite nedeni olduğu saptanmıştır. İlaç yan etkileri insidansının %0.15 ile %30 olduğunu gösteren çalışmalar vardır (10-12). İspanya'da yapılan bir çalışmada 350.000 hastanın yan etkiler nedeniyle hastaneye başvurduğu ve bunun da acil hastaneye yatışlarının %1.69'unu oluşturduğu saptanmıştır (13). İlaç yan etkileri yılda çok sayıda ölüme neden olmasıyla ölüm nedenleri arasında ilk 4-6. sıralarda yer almaktadır (12). Ayrıca, ilaç yan etkileri hastanede kalış süresini artırmakta ve hastaneye yatışların %3-5'inden sorumlu tutulmaktadır. Bütün bunlar farmakoekonomik anlamda oldukça yüksek maliyetlerde tedaviyle sonuçlan-

maktadır (14,15). Bununla birlikte, son yıllarda birçok ilaç yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmektedir. Örneğin; 1998 yılında tedavide başarılı bir şekilde kullanılmasına karşın, ilaç-ilaç etkileşmesi nedeniyle mibefradil piyasadan çekilmiştir. Kısa bir süre sonra bromfenak sodyum karaciğer toksisitesi nedeniyle; grepafloksasin ise kardiyotoksik etki potansiyeli nedeniyle piyasadan çekilmiştir (16). Yan etkisi nedeniyle piyasadan çekilen ilaç örneklerini artırabiliriz.

İlaç yan etkilerinin görülme sıklığı hastanelerde, tıp fakültesi bölüm veya ünitelerinde yapılacak prospektif epidemiyolojik çalışmalarla saptanabilir (12,17,18). Bu prospektif çalışmalar, hastaneye ilaç yan etkisiyle başvuran hastalarda ya da hastanede tedavi edilirken ilaç yan etkisi ortaya çıkan hastalarda rahatlıkla planlanabilir ve uygulanabilir (19,20). Her ülke insanının başta genetik olmak üzere, beslenme alışkanlıkları ve çevre farklılıkları nedenleriyle ilaç yan etkisi görülme sıklığında değişiklikler söz konusu olabilir. O nedenle farklı ülkelerde yapılan yan etki çalışmalarının önemi ortadadır. Aynı zamanda, ilaç yan etkilerinin ortaya çıkmasında rol oynayan nedenler saptandıkça yan etkileri önlemeye yönelik girişimler de sağlanabilir ve böylece tedavi masrafları da azaltılabilir.

Ancak ilaçlarla ortaya çıkan yan etkilerin önemi ortada iken, bu konuda hekimler arasında ve toplumda yeterli kadar farkındalık yaratılmamıştır. Oluşan yan etkilerin bildirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle bu konuda klinik ve polikliniklerde yan etki çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı bu çalışmada göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda ilaç yan etkilerini saptamak ve mümkünse önlenmesi için klinik stratejiler geliştirmek amaçlanmıştır.

## HASTALAR ve METOD

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarda oluşan ilaç yan etkilerini saptamak amacıyla yapılan gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışma için ilaçla yapılan pros-

pektif gözlemsel bir çalışma olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Hastalar bildirdikleri ve saptanan yan etkilerin çalışma kapsamında değerlendirileceği açıklanmıştır.

Eylül 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda yan etkiyle başvuran veya sorgulamasında yan etki bildiren hastalar kayıt altına alınmıştır. Hastalar, aldıkları tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle polikliniğe başvurularıyla ilgili, özellikle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklar nedeniyle uzun süre tedavi alan hastalar yan etki açısından sorgulanmışlardır. Bu ilaç yan etkilerinden ciddi olanlar ve bildirilmesi gerekenler Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü web adresine online olarak bildirilmiştir. Görülen yan etkilerde kadın ve erkek arasında fark olup olmadığı ki-kare testiyle değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

On beş aylık süre boyunca göğüs hastalıkları polikliniğine yaklaşık 18.130 hasta başvurdu. Bu süre boyunca göğüs hastalıkları polikliniğinde 14 farklı ilaçtan 92 kişi-de toplam 114 yan etki kayıt altına alındı (Tablo 1). Yan

etki saptanan hastaların 52'si kadın, 40'ı erkek ve yaş ortalaması  $53 \pm 14$  yılı (Tablo 2). Ortaya çıkan yan etkilerin %38'i geriatrik yaş grubunda görüldü. Yan etkilerin çoğunun gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde görüldüğü saptandı (Tablo 3). En çok görülen yan etkilerin başta formoterol ile budesonid kombinasyonu ve tiotropium bromür olmak üzere astım ve KOAH tedavisinde kullanılan ilaç gruplarında olduğu görüldü. İlginç olan bir veri de antibiyotiklerle ilgili yan etkilerin oldukça az sayıda olmasıydı. En çok görülen yan etkiler arasında ise ses kısıklığı, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve baş dönmesi yer almaktadır. En az görülen yan etkiler arasında ise poliüri ve öksürük yer almaktadır. Görülen yan etkilerin genel olarak ilaçların prospektüslerinde yazan ve ciddi olmayan etkiler olduğu saptandı. Genel olarak değerlendirildiğinde etkiler çok ciddi olmamakla birlikte bazı hastaların tedaviye uyuncunu etkilemiştir. Kadınlarda ve erkeklerde görülen yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0.05$ ).

### TARTIŞMA

Bilindiği gibi farmakovijilans sistemi ülkemizde yeni gelişen ve farkındalık yaratılması gereken bir kavram-

**Tablo 1. Göğüs hastalıkları polikliniğinde yan etkilerin görülme sıklığı.**

ATC kodu	İlacın adı	Yan etkiler	Toplam sayı
R03DA04	Teofilin	Bulantı kusma (3), baş ağrısı (2), uyuşukluk (2), kaşıntı (1), öfori (1)	9
R03BA02	Budesonid	Ağız kuruluğu (2), öksürük (1), oral kandidiyaz (1)	4
R03AK07	Formoterol + budesonid	Ses kısıklığı (11), ağız kuruluğu (8), kandidiyaz (4), taşikardi (2), kaslarda kramp (2), kaşıntı (2), baş ağrısı (2)	31
R03CC02	Salbutamol	Kaşıntı (1), döküntü (1), taşikardi (1), ağız kuruluğu (1)	4
J01MA	Florokinolonlar	Kaşıntı (2), dermatit (2), baş ağrısı (1), tremor (1)	6
R03AC13	Formoterol	Kaşıntı (1), terleme (1), baş dönmesi (1)	3
R03DC03	Montelukast	Hipotansiyon (3), terleme (1), baş ağrısı (1)	5
J01CR02	Amoksisilin + klavulanik asit Moksifloksasin	Hipotansiyon (3), kabızlık (1), döküntü (1)	5
R03AK06	Salmeterol + flutikazon	Ses kısıklığı (2), baş ağrısı (1), taşikardi (1), dilde beyaz plak (1)	5
R03AC03	Terbutalin	Titreme (2), çarpıntı (1)	3
R03BB04	Tiotropium bromür	Ağızda kuruluk (3), çarpıntı (3), baş dönmesi (2), bulantı (2), ses kısıklığı (2), idrar yapmada güçlük (2), uyuşukluk (2), baş ağrısı (1), kandidiyaz (1), öksürük (1), poliüri (1)	20
R03BB01	İpratropium bromür	Kabızlık (3)	3
R06A	Antihistaminikler	Kilo artışı (2), sedasyon (2), baş dönmesi (1)	5
B01AA03	Varfarin sodyum	Kaşıntı (4), peteşi (2), terleme (2), nefes darlığı (1), baş ağrısı (1)	10

**Tablo 2. Yan etkilerin cinsiyete göre dağılımı.**

	Kadın	Erkek	Toplam
Yan etki var	52 (%0.05)	40 (%0.05)	92
Yan etki yok	10.098 (%99.5)	7940 (%99.5)	18.038
Toplam	10.150 (%100)	7980 (%100)	18.130

**Tablo 3. Yan etkilerin sistemlere göre dağılımı.**

Yan etkiler	Toplam sayı yüzdesi
Gastrointestinal sistem	48 (%42)
Santral sinir sistemi	24 (%21)
Kardiyovasküler sistem	16 (%14)
Dermatolojik etkiler	13 (%11)
Genitoüriner sistem	6 (%5.2)
Solunum sistemi	4 (%3.5)
İskelet kas sistemi	3 (%2.6)

dır. O nedenle elimizde henüz Türkiye’de görülen yan etki profili hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır. Bu konudaki çalışmaların desteklenmesi ve cesaretlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaca hizmet etmek için bu çalışma planlanmış olup, göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda oluşan ilaç yan etkileri saptamak planlanmıştır.

İlaç yan etkilerinin gelişiminde yaş, kadın cinsiyet, çoklu ilaç tedavisi, daha öncesinden ilaç yan etki öyküsü, hastanede kalma süresi, ilaçların verilmiş yolu ve tedavinin süresi gibi özellikler risk faktörleri arasında yer almaktadır (21). İlaç yan etkilerinin özellikle pediatrik ve geriatrik yaş grubunda oldukça sık görüldüğü bilinmektedir (22,23). Özellikle yaş ilerledikçe yan etkilerin artması söz konusudur ve yaşla birlikte çoklu ilaç kullanımının artmasının da bunda rolü olduğu düşünülmektedir (24). Yaşlılarda ortaya çıkan yan etkiler özellikle Tip A dediğimiz ilacın farmakolojik etkisinin artmasıyla ortaya çıkan ve çoğunlukla doz bağımlı, önceden tahmin edilen yan etkilerdir (25-27). Bizim çalışmamızda da oluşan yan etkilerin %38’i geriatrik yaş grubunda ortaya çıkmıştır. Bu verilerin özellikle geriatrik yaş grubunda olmasının nedeninin göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarının çoğunun kronik hastalıklar nedeniyle orta yaş grubunun üzerinde olmasından olabileceği düşünülmektedir. Cinsiyet açısından baktığımızda ise bu çalışmada kadın ve erkek hastalar açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir. Hastaları-

mızın çoğu kronik hastalıklara sahip olduğu için çoklu ilaç kullanımı söz konusudur ve o nedenle özellikle yan etkilerin astım ve KOAH gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı geliştiği görülmüştür. Hastalarımızın poliklinik hastası olması nedeniyle diğer yan etki oluşturabilecek risk faktörleri (hastanede kalma süresi, ilaçların verilmiş yolu ve tedavinin süresi) açısından değerlendirilememişlerdir.

Dahiliye kliniklerinde yapılan çalışmalarda yan etkilerin %20’si hastanede yatış süresi içinde, %3-11’i ise polikliniğe başvurular sırasında saptanmıştır (2,28,29). Fattinger ve arkadaşları İsviçre’de hastaneye yatan hastaların %11’inin ilaç yan etkisi nedeniyle olduğunu bildirmişlerdir (1). Bu çalışmada görülen yan etkiler hafif ve orta şiddette olup az sayıda hastada uyunç problemi yaratmıştır. Ancak genel olarak değerlendirildiğinde poliklinik hastalarının kullanılan ilaçları iyi tolere ettiği düşünülebilir. En sık yan etki oluşturan ilaç grubunun formoterol-budesonid kombinasyonunun olduğu ve bu ilaçları tiotropium bromür ile oluşan yan etkilerin takip ettiği görülmektedir. Üçüncü sırada varfarin sodyum, dördüncü sırada ise teofilinle oluşan yan etkiler yer almaktadır. Ancak bu ilaçların poliklinikte ne kadar sıklıkla kullanıldığı verisi elimizde olmadığı için kullanımına bağlı sıklık oranları bilinmemektedir. Bizim değerlendirebildiğimiz kısmı poliklinikte takip ettiğimiz süre boyunca saptanan yan etkiyi göstermektedir. Literatürde göğüs hastalıkları polikliniğinde yapılan bir yan etki profili olmadığı için diğer çalışmalarla karşılaştırmak söz konusu değildir. Bununla birlikte, karşılaştırma yapabileceğimiz Jamali ve arkadaşları 2010 yılında astımlı hastalarda yaptıkları bir farmakovijilans çalışmasında, üç aylık bir süre boyunca 200 yatan hastanın 13’ünde 15 yan etki saptamışlardır. Kullanım sıklıklarıyla oranlayarak en çok montelukast ve beklometazon ile az sayıda yan etki saptamışlardır. Bu çalışma yatan hastalarda yapılmış ve kısa süreli bir çalışma olduğu için bizim çalışmamızın verileriyle karşılaştırmak söz konusu olmayabilir. Vries ve arkadaşları 2006 yılında Hollanda’da astımlı çocuklarda inhale steroidlerin yan etkilerini kayıt altına almışlar ve en çok flutikazon ve budesonide bağlı psikiyatrik semptomları saptamışlardır (30). Aynı şekilde Hederos ve arkadaşları da budesonid ile psikiyatrik semptomların görüldüğünü bildirmişlerdir (31). Bu çalışmada ise kombine inhale steroid preparatlarıyla en sık ses kısıklığı, ağız kuruluğu ve baş ağrısı saptanmış, diğer çalışmalarda görülenin aksine psikiyatrik bir yan etki görülmemiştir.

Çalışmamızda görülen yan etkiler arasında bulantı kusma, baş ağrısı, uyuşukluk, kaşıntı, öfori, ağız kuruluğu, öksürük, oral kandidiyaz, ses kısıklığı, taşikardi, kaslarda kramp, kaşıntı, tremor, terleme, hipotansiyon, ka-

bızlık, poliüri, sedasyon ve nefes darlığı yer almaktadır. En çok görülen yan etkiler arasında ses kısıklığı (%13.1), ağız kuruluğu (%12.2), baş ağrısı (%9.6) ve baş dönmesi (%7) yer almaktadır. En az görülen yan etkiler arasında ise poliüri (%0.9) ve öksürük (%0.8) yer almaktadır.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak yan etkiler en sık gastrointestinal sistemde (%48) görülmüştür. Bunu santral sinir sistemi (%24) ve kardiyovasküler sistemde (%16) görülen yan etkiler takip etmektedir (32-34). Sonuç olarak tüm bu veriler değerlendirildiğinde, göğüs hastalıkları polikliniğinde hafif ve orta şiddette ancak bazı durumlarda uyunç sorunu yaratabilecek yan etkiler saptanmıştır. Ancak bu etkilerin hiçbirisi ciddi yan etki (ölüm, kalıcı sakatlık, hastaneye yatış, tedavinin uzaması vb.) olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışma ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardaki yan etkiler konusunda bir fikir sahibi olabiliriz ve bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Bundan sonrası için klinikte yatan hastalarda tek bir hastalık (astım, KOAH vb.) veya ilaç grubu (steroidler, bronkodilatörler vb.) için farmakovijilans çalışmalarına gereksinim vardır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158-67.
2. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlén A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 65-72.
3. Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 442-7.
4. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Begaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 458-62.
5. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabillet M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.
6. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181-6.
7. D'Arcy PF, Griffin JP. Talidomide revisited. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; 13: 65-76.
8. Doris IS. Pharmacovigilance: what to do if you see an adverse reaction and the consequences. *Eur J Radiol* 2008; 66: 184-6.
9. Akici A, Oktay Ş. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Current Drug Safety* 2007; 2: 65-9.
10. Beijer HJM, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions: a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.
11. Jose J, Rao PG. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res* 2006; 54: 226-33.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
13. Pilar Carrasco-Garrido, López Ana de Andrés, Valentín Hernández Barrera, Gil Ángel de Miguel, Rodrigo Jiménez-García. Trends of adverse drug reactions related hospitalizations in Spain. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 287.
14. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *Brit Med J* 1998; 316: 1295-8.
15. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 301-6.
16. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1728-34.
17. Einarsen TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-8.
18. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998; 165: 405-8.
19. Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Intern Med* 1974; 134: 219-23.
20. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, V: clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966; 65: 629-40.
21. Pourpak Z, Fazlollahi MR, Fattahi F. Understanding adverse drug reaction and drug allergies: principle, diagnosis and treatment aspects. *Recent Patents Inflamm Drug Discov* 2008; 2: 24-46.
22. Gonzalez Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients-a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 530-3.
23. Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 707-14.
24. Gholami K, Ziaie S, Shalviri G. Adverse drug reactions induced by cardiovascular drugs in outpatients. *Pharmacy practice* 2008; 6: 51-5.
25. Tangiisuran B, Wright J, Van der Cammen T, Rajkumar C. Adverse drug reactions in elderly: challenges in identification and improving preventative strategies. *Age Ageing* 2009; 38: 358-9.

26. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 2009; 9: 5.
27. Hanlon JT, Handler S, Maher R, Schmader KE. Geriatric pharmacotherapy and polypharmacy. In: Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K (eds). *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. London, UK: Churchill Livingstone, 2010: 880-5.
28. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.
29. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181-6.
30. De Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 343-6.
31. Hederes C. Neuropsychologic changes and inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 451-2.
32. Lepori V, Perren A, Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 915-22.
33. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 143-9.
34. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.