

## BIULETYN LEKÓW NR 1/2011

Redaguje Zespół:

Anna Arcab, Magdalena Budny, Mirosław Gospodarczyk, Agata Maciejczyk, Magdalena Marcinkowska, Magdalena Tarkowska, Monika Trojan, Katarzyna Ziólkowska

### NOWE PRZEPISY ZWIĄZANE Z NADZOREM NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII - WIĘCEJ PYTAŃ NIŻ ODPOWIEDZI

Agata Maciejczyk

*Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

Wprowadzone ostatnio przepisy unijne regulujące kwestie monitorowania niepożądanych działań leków związane są z nowym podejściem do tego zagadnienia. Zakłada się, że niepożądane działanie leku (ndl) obejmować będzie cały wachlarz negatywnych reakcji pacjenta na lek - bez względu na to, czy lek będzie przyjmowany zgodnie z zaleceniami czy też nie, obejmując takie sytuacje jak przedawkowanie, stosowanie w celach pozamedycznych, popełnienie błędu. Ustawodawcy chodziło zapewne o zbieranie w jednym miejscu informacji mówiących o wszystkich zagrożeniach jakie stwarza dany lek. Wcielenie w życie nowych uregulowań wymagać będzie wszechstronnej przebudowy systemu nadzoru zarówno w warstwie administracyjno-organizacyjnej jak merytorycznej. Obecnie ośrodki monitorowania ndl zajmują się sytuacjami, gdy dobry jakościowo lek podano w prawidłowy sposób, a mimo to pacjent doznał niekorzystnej reakcji. Takie reakcje gromadzone są w bazach danych firm farmaceutycznych, agencji rejestracyjnych, bazie Światowej Organizacji Zdrowia, unijnej bazie danych w systemie Eudragilance, bazach innych organizacji. Zatruciami zajmują się ośrodki zatruc, stosowaniem leków w celach pozamedycznych ośrodki leczenia uzależnień, błędami popełnionymi przez personel medyczny - izby lekarskie, rzecznik praw pacjenta, w skrajnych przypadkach wymiar sprawiedliwości.

Przed wprowadzeniem nowych przepisów należałoby się zastanowić, jak połączyć w jeden system te wszystkie instytucje działające przez wiele lat osobno, według odrębnych zasad, posługujące się w pracy własną metodologią. Wydaje się zresztą, że znalezienie wspólnego klucza do oceny wszystkich rodzajów przypadków jest nie tylko mało prawdopodobne, ale też niecelowe. Nie można przecież tak samo oceniać jawnego przedawkowania czy błędu - np. pomylenia drogi podania i prawidłowego stosowania leku. Trudno przesądzać jakie zostanie przyjęte założenie w tej sprawie. Kilka grup specjalistów liczących łącznie ponad 100 osób pracu-

je obecnie w Europejskiej Agencji Leków nad wytycznymi do nowych przepisów. W wytycznych powinna znaleźć się odpowiedź na wiele pytań:

- czy zgłoszenia będą nadal dokonywane na dotychczasowym międzynarodowym formularzu (najpopularniejszy formularz CIOMS I, stosowany przez większość europejskich firm farmaceutycznych)?

- czy formularz CIOMS I zarezerwowany będzie do przypadków ndl w dotychczasowym rozumieniu, a dla zatruc, stosowania leków poza wskazaniami, stosowania leków w celach pozamedycznych, błędów medycznych stworzone zostaną odrębne wzory formularzy?

- czy zostanie opracowana odrębna metodologia oceny przypadków dla poszczególnych typów reakcji czy też stworzona zostanie wspólna metoda oceny?

- czy podane zostaną wskazówki, w jaki sposób interpretować zbiorcze zestawienia ndl, wiedząc z góry, że obejmują one różne ich typy?

- w jaki sposób dokonywać meta analizy przypadków ndl definiowanych zgodnie z klasyczną definicją i przypadków po zmianie definicji ndl?

- jak przedstawiać profil działań niepożądanych danego leku?

- czy w wytycznych sformułowana zostanie definicja błędu medycznego, skoro brak jej w nowych zapisach Dyrektywy?

- czy opracowane zostaną wskazówki dotyczące przypadków „granicznych” w odniesieniu do stosowania leku poza wskazaniami? Wiadomo, że lekarz ma prawo zgodnie ze swoją wiedzą zastosować lek w innych od zaaprobowanych wskazaniach (opierając się na własnym doświadczeniu i wiedzy) i trudno takie przypadki traktować jako błąd. Można jednak wyodrębnić takie sytuacje, gdy stosowanie leku

w odmiennych od zaaprobowanych wskazaniach będąc błędem.

- jak dokonywać analizy pojedynczych przypadków ndl w okresowych raportach o bezpieczeństwie?

- czy przewiduje się tworzenie nowych rodzajów zestawień przypadków na potrzeby tych dokumentów?

- czy obowiązywać będą takie same zasady zgłaszania, w tym wymogi czasowe dla różnych rodzajów reakcji? Czytając przepisy tak należałoby przypuszczać, ale zakładając, że mamy kilka odmiennych typów reakcji, czy obowiązywać będzie jakaś narzucona z góry kolejność/hierarchia ważności przypadków?

- czy bazy danych zostaną podzielone w taki sposób by gromadzić w odrębnych modułach poszczególne typy reakcji?

- czy fachowy pracownik opieki zdrowotnej zgłaszając przypadek ndl nadal nie będzie zobowiązany do jego oceny, czy też powinien wskazać na typ reakcji umożliwiający np. wprowadzenie go do odpowiedniego modułu bazy danych?

Najwięcej wątpliwości w kontekście rozszerzenia definicji niepożądanego działania leku budzi błąd medyczny. O tym, że nie jest to problem łatwy świadczy fakt, iż nie udało się opracować definicji błędu medycznego, choć podejmowano takie próby.

Drugą ważną zmianą jest poszerzenie osób uprawnionych do zgłaszania przypadków o pacjentów i ich opiekunów. Obecnie w krajach unijnych honorowane są opisy przypadków ndl potwierdzone medycznie. Z jednej strony udowodniono, że pacjenci mogą zgłaszać dotychczas nieznanne działania niepożądane leków wcześniej niż lekarze sprawujący nad nimi opiekę. Z drugiej strony nie podlega dyskusji, że najbardziej wartościowe dane pochodzą od lekarzy. Tylko lekarz, dzięki swojej wiedzy i znajomości pacjenta może rozstrzygnąć czy dany objaw jest prawdopodobnie skutkiem podania leku, konsekwencją postępu choroby/współtowarzyszących schorzeń, interakcji lekowych, niestosowania się pacjenta do prawidłowego sposobu stosowania leku itd.

Wiadomo, że do tego, by opis przypadku był ważny z prawnego punktu widzenia wystarczy wymienienie: nazwy jednego leku/substancji leczniczej, jednej reakcji niepożądaney, podanie inicjałów czy innych danych identyfikujących pacjenta oraz podanie pełnych danych osoby zgłaszającej. Tak niewielki zakres danych stwarzających wymóg przekazania zgłoszenia ma zapobiegać zwłoce w przekazaniu informacji. Tak

mało wiadomości nie pozwala – z wyjątkiem typowych i prostych przypadków - na dokonanie oceny przyczynowo-skutkowej między lekiem a reakcją. Można z góry założyć, że zgłoszenia otrzymywane od pacjentów będą w większej mierze wymagały uzupełnień i wyjaśnień w porównaniu z przypadkami opisywanymi przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Firmy farmaceutyczne i agencje rejestracyjne muszą zatem przygotować się na znaczące zwiększenie liczby zgłoszeń, w tym zgłoszeń z niepełnymi i niepewnymi danymi trudnymi w interpretacji. Do tej pory instytucja oceniająca przypadek zgłoszony przez chorego mogła prosić o jego potwierdzenie przez lekarza. Zgodnie z nowymi przepisami przypadek zgłoszony przez pacjenta będzie ważny bez takiego potwierdzenia. Nie wiadomo zatem:

- jak traktować przypadki gdy pacjent nie zgodzi się na kontakt z lekarzem, a do oceny ndl potrzebne będą dodatkowe dane czy wyjaśnienia?

- czy w wytycznych znajdą się wskazówki jak rozmawiać z pacjentem, jak oceniać przypadki bez uzyskania potwierdzenia przez lekarza?

- jak przekazywać wiedzę o lekach pacjentom?

Konieczne będzie przeprowadzenie szerokiej akcji edukacyjnej, by przekazać ogółowi społeczeństwa podstawowe informacje na temat zasad zgłaszania ndl. Najtrudniejsze i wymagające najdłuższego czasu i wysiłku jest zmienianie postaw i walka ze stereotypami. Stereotyp, który w dużym stopniu utrudnia rozmowę z pacjentem to przeświadczenie, że leki dopuszczone do obrotu, sprzedawane w aptekach są bezpieczne dla każdego pacjenta. Pogląd ten wzmacniają reklamy leków. Konieczne jest uświadomienie pacjentom, że każdy działający, prawidłowo stosowany lek niesie w niektórych sytuacjach klinicznych i dla niektórych pacjentów jakieś zagrożenia. W przeciwnym przypadku konstruktywna rozmowa z pacjentem, który doświadczył działań niepożądanych jest trudna, a w wielu przypadkach wręcz niemożliwa.

Zwiększenie liczby zgłoszeń ndl będzie także konsekwencją wprowadzenia obowiązku zgłaszania ndl nie ocenionych jako ciężkie. Na szczęście pacjenci doznają częściej nieciężkich ndl. Zgodnie z obecnymi przepisami są one analizowane w okresowych raportach o bezpieczeństwie. Przepis o konieczności przekazania w ciągu 90 dni opisów nieciężkich ndl obciąży zarówno firmy farmaceutyczne jak agencje rejestracyjne bardzo dużą liczbą zgłoszeń. Trzeba podkreślić, że już w tej chwili instytucje analizują-

ce przypadki zalewane są ogromną liczbą opisów pojedynczych przypadków. Coraz trudniej w tej masie wyłuskać informacje istotne, stąd opracowywanie specjalnych metod i programów do wyszukiwania tzw. sygnałów, czyli dotychczas nieznanymi ndl.

Nadzieję na pozyskanie danych dobrej jakości jest podkreślenie roli badań epidemiologicznych w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jest to narzędzie kosztowne, ale pozwalające na pozyskanie pełnych i wiarygodnych informacji. W nowych przepisach unijnych znalazły się przepisy dające agencjom rejestracyjnym uprawnienia do stawiania firmom wymogu przeprowadzenia badań nieinterwencyjnych mających na celu wyjaśnienie kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania leku. Wykonanie badania może stać się warunkiem dopuszczenia leku do obrotu. Jeżeli badanie takie będzie prowadzone w więcej niż jednym kraju unijnym to jego protokół i wyniki będzie oceniał Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC). Opracowywane wytyczne mają obejmować także zagadnienia dotyczące prowadzenia badań.

Niejasne są zapisy dotyczące wymagań przygotowywania okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (Periodic Safety Update Report; PSUR). Prawo przewiduje możliwość odstąpienia od obowiązku opracowywania tych dokumentów dla leków odtwórczych, leków o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, tradycyjnych leków roślinnych, leków homeopatycznych.

Najwięcej pytań budzi kwestia raportów PSUR dla produktów odtwórczych. Wiadomo, że produkty generyczne stosowane są szeroko z racji niższej ceny w porównaniu do ceny leków innowacyjnych. Rezygnacja z PSUR ogranicza analizę tylko do części przypadków. Zapis, który pozwala zarówno na odstąpienie jak utrzymanie obowiązku przygotowywania tych dokumentów może doprowadzić do sytuacji, gdy jedna agencja poprosi o przygotowanie raportu PSUR, a druga z niego zrezygnuje.

- jak firma będzie wówczas przygotowywać te dokumenty?

- jak w aspekcie rezygnacji z opracowywania raportów okresowych dla leków odtwórczych będzie wyglądała wspólna ocena tych dokumentów mająca na celu łączną analizę wszystkich raportów PSUR dla danej substancji leczniczej - w tym leku oryginalnego i odtwórczych?

Konsekwencją odstąpienia od obowiązku przygoto-

wywania raportów okresowych, w których analizowane są zarówno przypadki ciężkich jak i nie ocenionych jako ciężkie działań niepożądanych jest zawarty w zmienionych zapisach wymóg przesyłania w ciągu 90 dni nieciężkich ndl. Trudno oprzeć się wrażeniu, że zmiana nie przyniesie zmniejszenia nakładu pracy. Dodatkowo zamiast analizy danych do dyspozycji będą surowe informacje o pojedynczych przypadkach. Należy też zadać pytanie:

- czy pojedyncze zgłoszenia ndl będą inaczej oceniane i traktowane, jeżeli będą one analizowane w okresowym raporcie, a inaczej gdy nie przewiduje się przygotowywania raportu okresowego?

Zarówno Europejska Agencja Leków jak i agencje narodowe mają dokonać wyboru leków, które podane zostaną szczególnie wnikliwemu monitorowaniu. Do leków takich zaliczać się będą produkty zawierające nową substancję czynną, biologiczne produkty lecznicze, w tym produkty biopodobne, i inne, o których wiedza o bezpieczeństwie ich stosowania jest niepełna, budzą one wątpliwości.

Każda z agencji będzie miała obowiązek podania do publicznej wiadomości listy leków intensywnie/dodatkowo monitorowanych. W ulotkach tych produktów znajdzie się zapis o konieczności zgłaszania ndl związanych ze stosowaniem tych leków. Należałoby zapytać:

- czy wymogi zgłaszania ndl dotyczące leków intensywnie monitorowanych będą inne niż w stosunku do pozostałych produktów? Wiadomo, że są kraje - do których należy także Polska - w których na fachowych pracowników opieki zdrowotnej nałożony został obowiązek prawny zgłaszania ndl. Nie jest to rozwiązanie powszechne. Czy zatem leki intensywnie monitorowane będą objęte prawnym obowiązkiem zgłaszania ndl, nawet gdy takiego obowiązku nie ma dla innych leków?

Powyższe pytania i wątpliwości dotyczą tylko części zagadnień, związanych z oceną pojedynczego przypadku ndl. Nie wyczerpują one wszystkich działań składających się na nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Wydaje się, że przyjrzenie się tylko wąskiemu wycinkowi spraw pokazuje jak niecierpliwie oczekiwane są wytyczne do przepisów i jak gruntownym przeobrażeniem ma ulec system.

Obok zagadnień merytorycznych, wymagających namysłu, dyskusji i propozycji schematów postępowania, których wartość zweryfikować można będzie

dopiero w praktyce, problemem, mogącym hamować wprowadzanie zmian są środki finansowe. Dotyczy to w równym stopniu firm farmaceutycznych i agencji rejestracyjnych. Nawet pobieżny przegląd nowych rozwiązań obrazuje konieczność rozbudowy struktur, zatrudnienia dodatkowych pracowników, prowadzenia szkoleń. Przepisy opublikowane w *Official Journal of the European Union* 31 grudnia 2010 r. (Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., zmieniająca - w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii - Dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz Rozporządzenie 1235/2010 z 15 grudnia 2010 r. zmieniające Rozporządzenie 726/2004) weszły w życie w styczniu br. i powinny zostać zaimplementowane do narodowego prawa w ciągu 18 miesięcy. Nie jest to wcale długi okres na przygotowanie się do zmian. Urząd Rejestracji będzie m.in. zobowiązany do stworzenia strony internetowej poświęconej w całości bezpieczeństwu far-

makoterapii, umożliwienia przekazywania ndl drogą elektroniczną, ale też przyjmowania zgłoszeń przekazywanych wszystkimi innymi sposobami.

Firma ze swojej strony może przyjrzeć się swoim produktom i wytypować w swoim *portfolio* leki:

- o których lekach wiedza jest niepełna,
- które mogą wymagać przeprowadzania badań,
- które mogą zostać wytypowane do intensywnego monitorowania,
- które mają potencjał uzależniający,
- które mają wąski indeks terapeutyczny,
- po które sięgają potencjalni samobójcy,
- co do których można spodziewać się odstępiania obowiązku przygotowywania okresowych raportów o bezpieczeństwie.

## **POJEDYNCZE PRZYPADKI NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ LEKÓW – PRZEGLĄD ZGŁOSZEŃ PRZESŁANYCH DO WYDZIAŁU MONITOROWANIA NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ PRODUKTÓW LECZNICZYCH W 2010 R.**

Magdalena Marcinkowska

*Departament Oceny Dokumentacji Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

**D**epartament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych otrzymuje zgłoszenia o pojedynczych przypadkach niepożądanych działań leków z trzech zasadniczych źródeł. Są to:

raporty spontaniczne przesyłane bezpośrednio do URPL przez fachowych pracowników służby zdrowia,

raporty przesyłane do URPL przez firmy farmaceutyczne (zgłoszenia spontaniczne - uzyskane przez firmę farmaceutyczną od fachowych pracowników służby zdrowia, raporty literaturowe - opracowane w oparciu o opisy pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków przedstawione w literaturze fachowej oraz raporty z badań obserwacyjnych),

NOP (niepożądane odczyny poszczepienne) przesyłane do URPL przez stacje sanitarno - epidemiologiczne.

W minionym roku do Wydziału Monitorowania NDPL (obecnie Departamentu) wpłynęło także kilka

tzw. „raportów konsumenckich”, czyli zgłoszeń przekazywanych przez pacjenta lub jego rodzinę.

Zgłoszenia te jednak z prawnego punktu widzenia nie są ważne, dopóki nie zostaną potwierdzone przez osobę wykonującą zawód medyczny.

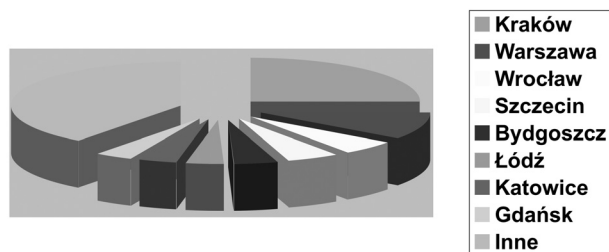
W niniejszym opracowaniu dokonaliśmy przeglądu pierwszej z w/w grup zgłoszeń, a więc raportów spontanicznych, które zostały przesłane przez fachowych pracowników służby zdrowia bezpośrednio do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych.

Zgodnie z obowiązującym prawem, aby zgłoszenie niepożądanego działania leku było „ważne”, musi zawierać tzw. „minimum informacji”, a więc dane identyfikacyjne pacjenta, dane identyfikacyjne osoby zgłaszającej (fachowego pracownika służby zdrowia), nazwę produktu leczniczego podejrzanego o spowodowanie działania niepożądanego (nazwa handlowa leku lub nazwa substancji czynnej) oraz opis

działania niepożądanego. Po przeanalizowaniu wszystkich zgłoszeń spontanicznych, które wpłynęły do Wydziału Monitorowania NDPL w 2010 r., **779 spełniało wymogi formalne** i te zgłoszenia były brane pod uwagę w naszej analizie.

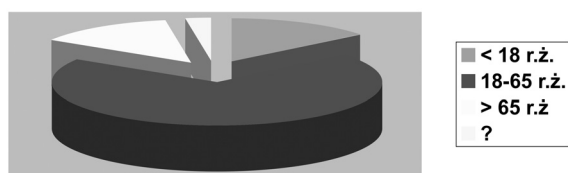
Niemal ¼ zgłoszeń (24,9%) nadeszło z Krakowa, z czego większość za pośrednictwem Uniwersyteckiego Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie, kierowanego przez pana dr. Jarosława Woronia.

Wiele zgłoszeń nadeszło również z Warszawy (~ 10%), Wrocławia (~5,5%), Szczecina (~ 5%), Bydgoszczy (~ 4%), Łodzi (~3,7%), Katowic (~3,6%) i Gdańska (~3,5%).



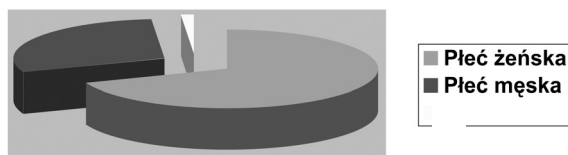
Wykres 1. Podział zgłoszeń pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków z uwzględnieniem miasta, z którego przesłano raport

Analizując wiek pacjentów: 14,2% zgłoszeń dotyczyła pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież <18 r.ż.), 69,8% - pacjentów w wieku 18-65 lat i 13,4% zgłoszeń – pacjentów >65 r.ż. Wiek pacjenta nie został uwzględniony w 2,6% raportów.



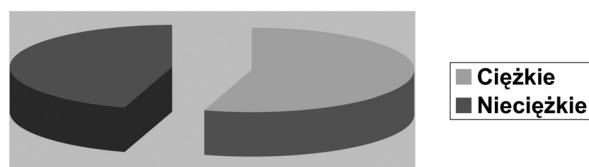
Wykres 2. Zgłoszenia pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków nadesłane w 2010 r. do Wydziału Monitorowania NDPL – podział ze względu na wiek pacjenta

Większość nadesłanych zgłoszeń dotyczyła pacjentów płci żeńskiej (69%). 29,5% zgłoszeń dotyczyła pacjentów płci męskiej. W 1,4% zgłoszeń nie uwzględniono płci pacjenta.



Wykres 3. Zgłoszenia pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków nadesłane w 2010 r. do Wydziału Monitorowania NDPL – podział ze względu na płeć pacjenta

427 zgłoszeń (54,8%) zakwalifikowano jako ciężkie (ciężkie działanie niepożądane to takie, które „bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz wg swojego stanu wiedzy uznaje za ciężkie lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu” – zgodnie z definicją przedstawioną w Ustawie Prawo Farmaceutyczne z 6 września 2001 znowelizowaną 30 marca 2007 r.). Pozostałe 352 zgłoszenia (45,2%) uznano za nieciężkie.



Wykres 4. Zgłoszenia pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków nadesłane w 2010 r. do Wydziału Monitorowania NDPL – podział ze względu na ciężkość zgłoszenia

W 3 raportach zgłoszone działania niepożądane zostały zakwalifikowane jako ciężkie ze względu na zgon pacjenta. W pierwszym z nich opisano przy-

padek 89-letniej kobiety z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych, u której w trakcie jednoczesnego stosowania trzech niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ): nabumetonu, ketoprofenu i diklofenaku wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

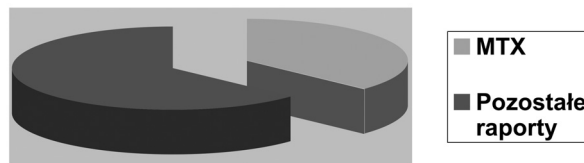
W drugim raporcie zgłoszono przypadek wstrząsu anafilaktycznego u 59-letniego mężczyzny po zastosowaniu metamizolu.

Trzeci raport dotyczył zastosowaniu karboplatyny u 59-letniej pacjentki (po 2-3 min. od rozpoczęcia wlewu leku wystąpiło uczucie ucisku w nadbrzuszu i duszność. Chora straciła przytomność, doszło do spadku ciśnienia tętniczego, a następnie do zatrzymania krążenia i oddechu. Mimo podjętej akcji reanimacyjnej nastąpił zgon pacjentki).

Niemal 37% wszystkich zgłoszeń (288 raportów) dotyczyło działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu metotreksatu (MTX). Tę dużą liczbę zgłoszeń dla MTX należy tłumaczyć wprowadzeniem przez NFZ terapeutycznego programu zdrowotnego dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym, w którym jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi (adalimumab, etanercept, infliximab, rytuksymab) jest nieskuteczność leczenia MTX lub brak możliwości jego stosowania ze względu na nietolerancję leku przez pacjenta. Lekarze zgłaszają niepożądane działania związane z zastosowaniem MTX, wykazując tym samym brak tolerancji pacjenta na lek.

Wśród wszystkich nadesłanych zgłoszeń dotyczących MTX 54,9% raportów zakwalifikowano, jako nieciężkie, zaś 45,1% jako ciężkie.

Wśród działań niepożądanych dla MTX zgłaszano najczęściej znane, spodziewane objawy, takie jak: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka), wzrost aktywności enzymów wątrobowych, bóle i zawroty głowy, wypadanie włosów, zmiany skórne czy leukopenia.



Wykres 5. Udział raportów dotyczących działań niepożądanych dla metotreksatu wśród wszystkich zgłoszeń spontanicznych nadesłanych w 2010 r. do Wydziału Monitorowania NDPL

Ok. 14,1% zgłoszeń nadesłanych w 2010 r. dotyczyła działań niepożądanych związanych z zastosowaniem antybiotyków. Najczęściej zgłaszano takie działania niepożądane, jak: objawy ze strony skóry i tkanki podskórnej (wysypka skórna, pokrzywka, świąd) oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty).

W minionym roku zgłoszono dwa przypadki zespołu Stevensa-Johnsona po zastosowaniu antybiotyków – 1 przypadek po zastosowaniu doxycyliny i 1 przypadek po zastosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

9,2% zgłoszeń (72 raporty) dotyczyło działań niepożądanych związanych z zastosowaniem NLPZ, 2,4% zgłoszeń dotyczyło paracetamolu (19 raportów) i 1,7% zgłoszeń dotyczyło metamizolu (13 raportów).

Wśród działań niepożądanych dla NLPZ zgłoszono 1 przypadek zespołu Lyell'a, który wiązano z zastosowaniem ibuprofenu. Na uwagę zasługuje również wspomniany już wcześniej przypadek krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w trakcie jednoczesnego stosowania trzech niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ): nabumetonu, ketoprofenu i diklofenaku; konsekwencją opisanego działania niepożądanego był zgon pacjentki.

W minionym roku otrzymaliśmy ponadto 9 zgłoszeń (1,2%) dotyczących bupiwakainy stosowanej w znieczuleniu podpajęczynówkowym; 8 z tych zgłoszeń opisywało brak skuteczności leku.

## PODSUMOWANIE ZGŁOSZEŃ NADEŚLANYCH Z OŚRODKA WROCŁAWSKIEGO W 2011 ROKU

Regionalny Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu

Od 1 stycznia do 24 marca 2011 roku do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej AM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wpłynęło 13 zgłoszeń działań niepożądanych.

Lekarze nadesłali 7 zgłoszeń (otolaryngolog, urolog, anestezjolog, internista, ginekolog-położnik).

Farmaceuci nadesłali 6 zgłoszeń.

LEK	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Amoksiklav	Wysypka, obrzęk
Klarytromycyna	Niepokój, drżenie rąk
DicloDuo (Diclofenac)	Czerwona wysypka na twarzy i szyi, świąd
Cisplatyna	Gorączka 38°C w trakcie wlewu
Cisplatyna Doxorubicyna	Gorączka po podaniu – 38°C
Suwardio ( <i>Rosuvastatinum</i> )	Obrzęk, bóle mięśni
Movalis ( <i>Meloxicamum</i> )	Zawroty głowy, majaczenie, splątanie
Valused	W przeciągu 3 h biegunka, dolegliwości ze strony układu pokarmowego
Pyralgin	Nudności
Clindamycyna	Gorączka ok. 39°C, dreszcze, zimne poty
Azatiopryna	Zmiany w obrazie krwi
Heparegen	Drętwienie ręki, nasilające się wieczorem, ustąpiło po odstawieniu leku
Dodesept barwiony	Odparzenie w okolicy kości krzyżowej

## INFORMACJE RÓŻNE

### Roziglitazon - nowe ograniczenia z powodu incydentów sercowo-naczyniowych

Kanada – monografie dostępnych na rynku kanadyjskim produktów zawierających *roziglitazon* - Avandia (*roziglitazon*), Avandamet (*roziglitazon i metformina*), Avandaryl (*roziglitazon i glimepiryd*) mają zostać uzupełnione o nowe informacje ograniczające jego stosowanie.

Produkty zawierające *roziglitazon* wskazane są obecnie do stosowania tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2, dla których inne doustne leki przeciwcukrzycowe, stosowane jako monoterapia lub jako leczenie skojarzone, nie dają właściwej kontroli glikemii lub są źle tolerowane, czy też istnieją przeciwwskazania do ich przyjmowania. Informacje w czarnej ramce na początku ulotki zawierają następujące ostrzeżenia:

Produkty zawierające *roziglitazon* i inne pochodne *tiazolidinedionu* mogą powodować retencję płynów i zastoinową niewydolność serca.

Podawanie *roziglitazonu* może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia serca. Nie zaleca się stosowania tych leków u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca w wywiadzie, szczególnie u pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego.

Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni poinformować pacjentów o zagrożeniach związanych z rozpoczęciem i/lub kontynuowaniem terapii *roziglitazonem*. Powinni uzyskać świadomą zgodę pacjenta na leczenie, potwierdzoną na piśmie.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter no 6, 2010

### Leki a ciąża

W Brighton odbyła się w dniach 19-22 sierpnia 2010 r. XXVI Międzynarodowa Konferencja Farmakoepidemiologii i Zarządzania Ryzykiem związanego z Terapią (26th International Confer-

ence on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management; IPCE). Przedstawiono na niej wyniki badań dotyczących wpływu leków na przebieg ciąży i porodu.

### **Odpływ pęcherzowo-moczowodowy związany z citalopramem**

Badacze z Australii zauważyli znacznie zwiększoną od spodziewanej liczbę niemowląt z odpływem pęcherzowo-moczowodowym po ekspozycji w życiu płodowym na *citalopram*.

Z analizowanej grupy 96 698 kobiet w ciąży - odnotowano, że 4777 razy wydano z apteki *citalopram*, dla 1136 kobiet w ciąży. Urodziły one 1157 dzieci. Noworodki te częściej w odniesieniu do grupy kontrolnej wymagały resuscytacji w momencie urodzenia, częściej rodziły się przedwcześnie i częściej obciążone były wadami.

Ekspozycja na *citalopram* w pierwszym trymestrze ciąży związana była ze zwiększonym ryzykiem odpływu pęcherzowo-moczowodowego (OR\* 8,3 95% CI 3,6, 19,2)

Pobyt w szpitalu związany z porodem był dłuższy u pacjentek leczonych *citalopramem* (5,3 vs 4,9 doby) Większa była liczba przyjęć do szpitala dzieci poniżej 2 lat, których matki w ciąży leczone były *citalopramem* (2,2 vs 1,8 p< 0,00001).

### **Sulfametoksazol/trimetoprim a ryzyko urodzenia dziecka zbyt małego w stosunku do wieku ciążowego (ang. SGA, small for gestational age)**

Z badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w Kanadzie przy wykorzystaniu bazy Quebec Pregnancy Registry wynika, że stosowanie *sulfometoksazolu z trimetoprimem* w drugim i trzecim trymestrze ciąży wiąże się ze zwiększeniem ryzyka urodzenia mniejszego dziecka niż wynikałoby to z wieku ciążowego.

Badacze uwzględnili dane dotyczące 63 338 kobiet w ciąży i leków przyjmowanych ogólnie w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ogólna częstość występowania SGA wyniosła 13%. Ekspozycja na wszystkie chemioterapeutyki nie wiązała się z ryzykiem wystąpienia SGA, zaś przyjmowanie chemioterapeutyków stosowanych w infekcjach dróg moczowych lub *amoksyliny* zmniejszało to ryzyko.

### **Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) - brak związku z przedwczesnym porodem**

Inaczej niż w badaniach kanadyjskich, badacze w Finlandii nie stwierdzili, aby wewnątrzmaciczna ekspozycja dziecka na leki z grupy SSRI wiązała się ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej lub SGA.

Retrospektywne badanie kohortowe objęło 610 740 kobiet w ciąży pojedynczej zakończonej urodzeniem żywego dziecka. 1420 noworodków urodziły kobiety, które w czasie wszystkich trymestrów ciąży przyjmowały co najmniej 1 lek z grupy SSRIs. 4264 dzieci urodziły kobiety, które przyjmowały lek z grupy SSRIs tylko w czasie pierwszego trymestru ciąży.

W porównaniu z grupą zażywającą leki tylko w czasie pierwszego trymestru, w grupie leczonej dłużej nie występowało więcej przedwczesnych porodów (4,6% vs. 5,1%), SGA (0,9% vs 0,7%) lub przypadków niskiej masy urodzeniowej (3,6% vs.3,7%). Ciągła wewnątrzmaciczna ekspozycja na leki z grupy SSRIs zwiększała ryzyko obniżenia punktacji Apgar ≤7 w 5 minucie i zwiększała konieczność stosowania respiratora.

### **Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny SSRIs i stan przedrzucawkowy**

Badacze z Harvard School of Public Health w Bostonie, Massachusetts dokonali przeglądu przepisywania zarówno SSRIs jak i leków antydepresyjnych innych grup w powiązaniu z występowaniem stanu przedrzucawkowego w czasie ciąży. W tym celu posłużono się bazą medyczną z Kolumbii Brytyjskiej obejmującą informacje z lat 1997-2006. Badacze wyodrębnili grupę kohortową 306 831 kobiet w ciąży. Spośród nich 10 906 co najmniej raz w czasie ciąży otrzymało leki przeciwdepresyjne. W porównaniu z grupą kobiet, które nie miały depresji i nie otrzymywały leków przeciwdepresyjnych, ryzyko względne stanu przedrzucawkowego dla kobiet z depresją nie otrzymujących leków antydepresyjnych oszacowano na 1,1 (95% CI, 1,0; 1,2) a dla grupy stosujących SSRI 1,5 (1,2; 1,8), dla grupy kobiet leczonych lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny - SNRI 2,4 (1,6; 3,6) oraz 3,7 (2,4; 5,7) dla kobiet leczonych trójpięścieniowymi lekami antydepresyjnymi. Wyniki te nie uległy zmianie po uwzględnieniu takich czynników, jak wiek, rodzenie dziecka po raz pierwszy i hospitalizacja z powodów zaburzeń psychicznych. Nie można jednak wykluczyć stopnia nasilenia depresji, jako czynnika wkłajającego.



### Brak przekonujących dowodów na związek SSRI z wadami serca

Badacze z University Collage z Londynu oceniali ryzyko rozwoju wad serca u płodów, których matki w czasie I trymestru ciąży leczone były lekiem z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny - SSRI. Pod uwagę wzięto dane o:

- 1828 kobietach, które w czasie I trymestru ciąży leczone były lekiem z grupy SSRI,
- 668 kobietach stosujących inne leki przeciwdepresyjne,
- 546 kobietach z depresją, ale nie leczonych farmakologicznie z tego powodu,
- 1886 kobietach, które stosowały leki z grupy SSRI, ale przed zajściem w ciążę przerwały terapię,
- 145 441 kobietach nie stosujących leków antydepresyjnych.

W każdej z tych grup 0,6%-0,7% kobiet urodziło dzieci z wadami serca. Brak znamiennej różnicy między poszczególnymi grupami. Badacze wskazali jedynie na zależność między występowaniem wad serca a cukrzycą lub bardziej zaawansowanym wiekiem matek.

### Rozszczep wargi przypisywany niektórym antybiotyk

Wstępne wyniki duńskiego badania wskazują, że stosowanie w I trymestrze ciąży *doksycykliny*, *erytromycyny* i *mupirocyny* wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozszczepu wargi z lub bez rozszczepu podniebienia. W badaniu analizowano informacje o 749 122 żywych, porodach pojedynczych. 284 102 kobiety były w ciąży leczone antybiotykami. Stwierdzono 1290 przypadków rozszczepu wargi lub podniebienia, w tym 498 przypadków u dzieci, których matki w czasie ciąży leczone były antybiotykami.

Stwierdzono, że ekspozycja na jakikolwiek antybiotyk w I trymestrze ciąży wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozszczepu wargi z lub bez rozszczepu podniebienia (OR 1,26; 95% CI 1,03; 1,54). Nie dotyczy to rozszczepu podniebienia jako jedynej wady (1,00; 0,71, 1,41.). Dalsza analiza dotycząca poszczególnych antybiotyków wykazała, że wzrost ryzyka wystąpienia rozszczepu wargi z lub bez rozszczepu podniebienia jest statystycznie znamienne w odniesieniu do ogólnego/systemowego stosowania *doksycykliny* (11,67; 1,61, 84,56) i *erytromycyny* (2,08; 1,19, 3,65) oraz miejscowego stosowania *mupirocyny* (7,56; 2,39, 23,91).

### Rozszczep wargi - amoksycylina

Zgodnie z danymi amerykańskimi stosowanie *amoksycyliny* w drugim i trzecim miesiącu ciąży może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka rozszczepu wargi z lub bez rozszczepu podniebienia. Spośród uczestników badania – Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (1998-2008) zidentyfikowano 683 dzieci z rozszczepem wargi z lub bez rozszczepu podniebienia oraz 398 dzieci z samym rozszczepem podniebienia. W grupie kontrolnej znalazło się 6198 dzieci bez tego typu wad; 2,4% matek tych dzieci przyjmowało *amoksycylinę* w drugim lub trzecim miesiącu ciąży.

Stosowanie przez matkę amoksycyliny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozszczepu wargi i/lub podniebienia (skorygowany iloraz szans 2,8; 95% CI 1,5, 5,0). Ryzyko wystąpienia wady nie było zwiększone, jeżeli *amoksycylinę* przyjmowano przed- lub po drugim i trzecim miesiącu ciąży.

### Erytromycyna a wady serca

Badacze zidentyfikowali także wśród uczestników powyższego badania 3531 dzieci z wrodzonymi wadami serca. Stwierdzono, że istnieje zależność między stosowaniem *erytromycyny* w I trymestrze ciąży a zwiększeniem ryzyka powstania wad serca (2,4; 1,2, 4,6). Iloraz szans (OR) dla nowszych antybiotyków makrolidowych (*azitromycyny* i *klarytromycyny*) wyniósł 1,3 (0,9, 2,0). Nie zauważono zwiększonego ryzyka rozwoju wad serca w przypadku ekspozycji płodu na *amoksycylinę* lub *penicylinę*.

### Topiramet – niska masa urodzeniowa

Aby zweryfikować hipotezę o niekorzystnym wpływie na ciążę *topiramatu* dokonano przeglądu danych z rejestru ciążyowego – North American ARD Pregnancy Registry. Spośród 6456 kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe w I trymestrze ciąży – 3,8% z nich urodziło dzieci z dużymi wadami. Odsetek ten wynosił 1,3% w grupie 372 kobiet, które nie przyjmowały leków. Niską masę urodzeniową (<2500 g) stwierdzono u 9,8% noworodków, których matki przyjmowały podczas ciąży *topiramet*, w porównaniu z 3,6% z grupy kontrolnej. Badacze nie są jednak pewni, czy zależność ta nie wynika też z wpływu innych czynników.

### Metadon

Z retrospektywnych analiz, które objęły 61 043 porodów pojedynczych, w tym 583 porody u ma-

tek stosujących *metadon*, wynika zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu w tej ostatniej grupie (OR 2,46; 95% CI 1,91, 3,18), SGA 92,36; 197, 2,83) przyjęcia na oddział noworodkowy (6,64; 5,53, 7,97) oraz zdiagnozowania wad wrodzonych (2,30; 1,63, 3,26).

### **Buprenorfina**

Z badań duńskich i amerykańskich wynika, że ekspozycja płodu na *buprenorfinę*, *metadon* lub *heroinę* (*diamorfinę*) łączy się ze wzrostem ryzyka urodzenia dziecka z niską masą (odpowiednio 16,3%, 10,5% 14,3%) w porównaniu do grupy kontrolnej, w której częstość ta wynosi 5,1%. Korzystając z bazy urodzeń –Danish Medical Birth Registry analizowano dane z 12 lat, uwzględniając 224 940 urodzeń żywych i martwych dzieci. W bazie nie znaleziono wiele przypadków dotyczących przyjmowania tych leków i narkotyku. 43 kobiety przyjmowały w ciąży *buprenorfinę*, 19 *metadon* a 14 *heroinę* - samą lub w połączeniu z innymi środkami. Częstość występowania wad wynosiła 2,3% po ekspozycji płodu na *buprenorfinę*, 15,8% po ekspozycji na *metadon* i 4,5% u dzieci, których matki nie stosowały żadnego z tych związków. Nie odnotowano przypadków wad u dzieci, których matki przyjmowały w ciąży *heroinę*. Zespół z odstawienia u noworodków występował rzadziej po *buprenorfynie* niż po *metadonie* (4,6% vs 31,6%).

### **Inhibitory pompy protonowej – ryzyko wad serca**

Z badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych wynika, że stosowanie w ciąży leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko wad serca u płodu. Jeżeli dane te się potwierdzą może to mieć bezpośredni wpływ na leczenie milionów kobiet w ciąży z odplywem żołądkowo-przełykowym.

Korzystając z brytyjskiej bazy THIN-The Health Improvement Network zidentyfikowano 2445 przypadków wad serca. Dane o 19 530 pacjentach stanowiły grupę kontrolną. Uwzględniono takie czynniki wnikające jak indeks masy ciała matek, palenie tytoniu i picie alkoholu. Analiza wykazała, że stosowanie przez kobiety w ciąży leków z grupy inhibitorów pompy protonowej wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wad serca w porównaniu z grupą nie stosującą leków z tej grupy.(OR 2,14; 95% CI 1,37, 3,35). Nie dopatrzoneo się zależności między stosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy protonowej a występowaniem wad wrodzonych dotyczących innych organów.

\*OR - Odds Ratio – stosunek szansy (prawdopodobieństwa) wystąpienia niekorzystnego stanu klinicznego w grupie z interwencją do szansy zaobserwowania tego stanu w grupie bez interwencji (kontrolnej).

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1321 z 2 października 2010 r.

### **Nowe informacje prezentowane podczas spotkania ISOP**

Na dziesiątym corocznym spotkaniu towarzystwa ISOP – International Society of Pharmacovigilance prezentowano wyniki różnych badań. Przedstawiono m.in.:

#### **Powiązanie klozapiny z przypadkami moczenia nocnego**

Oszacowano, że u jednego na około pięciu pacjentów leczonych *klozapiną* występuje moczenie nocne. Wynika to z badania kohortowego przeprowadzonego przez badaczy z University of Otago, w Dunedin w Nowej Zelandii. Reakcja ta jest znacząco częstsza po *klozapinie* niż po *olanzapinie*, *kwetiapinie* lub *risperidonie*.

Do badania włączono 606 pacjentów chorych psychicznie ( w wieku 15-64 lata). Analizowano dane z przedziału czasowego sierpień–listopad 2004 r. Do lekarzy skierowano kwestionariusz z prośbą o zadanie pytań swoim pacjentom. Otrzymano 508 (ważnych) odpowiedzi.

Spośród pacjentów leczonych *klozapiną* problem moczenia nocnego dotyczył 20,7% z nich w porównaniu do 9,6% pacjentów leczonych *olanzapiną*, 6,7% leczonych *kwetiapiną* i 6,2% leczonych *risperidonem*. Na wynik ten nie miały wpływu takie czynniki jak wiek, płeć czy moczenie nocne w dzieciństwie.

#### **Możliwy związek między statynami a toczniem rumieniowatym układowym**

Z analizy przeprowadzonej w Szwecji i Holandii wynika, że istnieje możliwość powiązania przypadków występowania tocznia rumieniowatego układowego stosowaniem statyn. W znalezieniu przypadków tocznia posłużono się bazą Światowej Organizacji Zdrowia gromadzącej przypadki działań niepożądanych po wszystkich lekach. Zidentyfikowano 398 przypadków tocznia. Jako grupa kontrolna posłużyły 27 092 zgłoszenia, w których nie opisano wystąpienia tocznia.

Z analizy danych wynika, że częstość wystąpienia tocznia była większa u osób stosujących statyny w porównaniu z osobami nie stosującego leku z tej grupy (7,5% vs. 2,7%).

## SSRIs jako przyczyna zaburzeń seksualnych

Wydaje się, że stosowanie leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny SSRIs powoduje zaburzenia funkcji seksualnych, takie jak obniżenie libido, impotencję, anorgazmię. Badacze francuscy zgromadzili 98 opisów przypadków pochodzących z monitorowania spontanicznego. Pozostałe raporty z bazy z tego samego przedziału czasowego potraktowano jako kontrolę. Z danych wynika, że średni wiek pacjentów to 45 lat. Lek z grupy SSRIs był jedynym stosowanym lekiem przez 50 z 98 chorych. U 56 pacjentów objawy ustąpiły. Iloraz szans\* dla osób stosujących SSRIs oszacowano na 4,47 (95% CI 3,61, 5,53) w porównaniu z osobami nie leczonymi produktami z tej grupy. Szczególnie zwiększone ryzyko wiązało się ze stosowaniem *milnacipranu* (OR 11,72; 95% CI 5,79, 23,72) *fluwoksaminy* (96,91; 3,79; 12,58) i *paroksetyny* (5,54; 3,82, 7,83). Nie było zgłoszeń o zaburzeniach seksualnych związanych ze stosowaniem *escitalopramu* i *duloksetyny*. Badacze zwrócili uwagę, że ponad 30% pacjentów z depresją nie stosuje się do zaleceń dotyczących stosowania leków. Być może powodem tego są wywołane przez lek zaburzenia funkcji seksualnych. Nie można wykluczyć, że wyeliminowanie tych zaburzeń przyczyniłoby się do większej skuteczności leczenia związanej z przestrzeganiem zaleceń lekarza.

\*Iloraz szans-OR-Odds Ratio – stosunek szansy (prawdopodobieństwa) wystąpienia niekorzystnego stanu klinicznego w grupie z interwencją do szansy zaobserwowania tego stanu w grupie bez interwencji (kontrolnej).

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1327 z 13 listopada 2010 r.

## Liczba zgłoszeń niepożądanych działań leków

Badacze z University of Copenhagen zaprezentowali na 10 spotkaniu ISOP (10th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance) wyniki dwóch analiz, wykazujące wpływ czynników regionalnych, socjalnych i ekonomicznych na zgłaszanie niepożądanych działań leków (ndl).

Analizie poddano ponad 1 milion zgłoszeń zgromadzonych między 2000 a 2009 r. w bazie Światowej Organizacji Zdrowia – Vigibase. Większość zgłoszeń pochodziła z Ameryki Północnej (473 482) i Europy Zachodniej (557 608). Zauważono znaczący wzrost liczby zgłoszeń z Afryki, Ameryki Środkowej.

Największa liczba zgłoszeń na głowę mieszkańca przypadła na Oceanię (305 zgłoszeń/milion mieszkańców/rok) i Amerykę Północną (167 zgłoszeń/milion mieszkańców/rok).

Najmniejsza liczba zgłoszeń przypada na Azję wschodnią (6) i Afrykę (8). Nie stwierdzono regionalnych różnic w proporcji między opisami ciężkich i nie ocenionych jako ciężkie ndl (16% vs. 84) oraz płcią pacjentów doświadczających ndl (59% vs 40%).

Różnica w liczbie raportów odzwierciedla stopień rozwoju krajów i wynosi odpowiednio: dla krajów słabo rozwiniętych (low income) – 2 zgłoszenia/milion mieszkańców/rok, dla krajów średnio rozwiniętych (low middle income) – 12 zgłoszeń/milion mieszkańców/rok, dla krajów bardziej niż średnio rozwiniętych (upper-middle income) – 27 zgłoszeń/milion mieszkańców/rok, dla krajów wysoko rozwiniętych (high income) – 130 zgłoszeń/milion mieszkańców/rok. Proporcja między ciężkimi i nieciężkimi reakcjami jest we wszystkich krajach jednakowa.

Na podstawie: *Reactions Weekly* No 1328 z 20 listopada 2010 r.

## Aspiryna zapobiega pieczeniu skóry związanemu z miejscowym stosowaniem takrolimusa

Badacze fińscy przeprowadzili badanie, z którego wynika, że podawana doustnie aspiryna zapobiega nasilonemu pieczeniu skóry związanemu ze stosowaniem *takrolimusa* w maści.

Sześciu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, w wieku 20-50 lat (w tym jeden mężczyzna), u których wystąpiło nasilone pieczenie skóry w pierwszych dniach stosowania leku i którzy przerwali leczenie na co najmniej miesiąc przed włączeniem ich do badania, w czasie badania otrzymywali 500 mg aspiryny godzinę przed zastosowaniem 0,1% maści z *takrolimusem*.

Po godzinie u 3 z nich nie obserwowano pieczenia skóry, u pozostałych trzech wystąpiło ono w formie łagodnej. Później w ciągu dnia, żaden z pacjentów nie zgłaszał pieczenia..

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1329 z 27 listopada 2010 r.

## Wpływ statyn na wątrobę – wyniki badania GREACE

Analiza post-hoc badania GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) wykazała, że statyny nie powodują działań niepożądanych ze strony wątroby; przeciwnie, poprawiają funkcję wątroby u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego wzrostem parametrów funkcji wątroby.

Wśród 1600 pacjentów z chorobą wieńcową włą-

czonych do badania GREACE, u 437 występował łagodny do umiarkowanego wzrost enzymów wątrobowych, co definiowano jako podwyższenie poziomu ALAT lub AspAT w surowicy ( $<3 \times \text{GGN}$ ); u 227 pacjentów z tej grupy stosowano statyny (przeważnie atorwastatynę w dawce 24 mg/dobę).

U 227 pacjentów z podwyższonymi parametrami funkcji wątroby otrzymujących statyny zaobserwowano poprawę funkcji wątroby (obniżenie poziomu ALT o 35% i AspAT o 47% po 3 latach w porównaniu z wartościami wyjściowymi;  $p < 0,001$ ). U 210 pacjentów z podwyższonymi parametrami funkcji wątroby, którzy nie otrzymywali statyn, obserwowano dalszy wzrost tych parametrów (dla każdego o 12%;  $p \leq 0,01$ ).

Stwierdzono również, że zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały u mniejszej ilości pacjentów z nieprawidłowymi wynikami parametrów funkcji wątroby leczonych statynami, w porównaniu z grupą pacjentów z nieprawidłowymi wynikami parametrów funkcji wątroby, którzy statyn nie otrzymywali. Po 3 latach, częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiła 10% wśród pacjentów leczonych statynami, w porównaniu z 30% wśród pacjentów nie otrzymujących leku.

Spośród wszystkich 880 pacjentów włączonych do badania GREACE, którzy otrzymywali statyny, jedynie 7 ( $<1\%$ ) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony wątroby.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No. 1330 z 4 grudnia 2010 r.*

### **Klindamycyna i izotretinoina w leczeniu wysypki związanej z zastosowaniem erlotynibu**

Sekwencyjne stosowanie klindamycyny i izotretinoiny w leczeniu wysypki związanej z podawaniem erlotynibu wydaje się obiecujące; tak wskazują wstępne wyniki badania przeprowadzonego we Włoszech.

Siedmiu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których rozwinęła się wysypka związana ze stosowaniem erlotynibu, wyraziło zgodę na doustne leczenie klindamycyną oraz izotretinoiną.

Klindamycynę w dawce 450 mg/dobę podawano w dniach 1–10; dawkę 300 mg/dobę stosowano w dniach 11–20. Izotretinoina była podawana w dniach 11–20 w dawce 20 mg/dobę.

Połączenie tych leków okazało się skuteczne w leczeniu wysypki u 6 pacjentów (86%); u jednego zaś pacjenta trzeba było zredukować dawkę erlotynibu.

Średni czas do ustąpienia wysypki wynosił 14 dni.

W trakcie leczenia klindamycyną i izotretinoiną, nie obserwowano dodatkowych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych leków. Oba leki były dobrze tolerowane.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No. 1330 z 4 grudnia 2010 r.*

### **Inhibitory aromatazy zwiększają ryzyko zaburzeń układu krążenia o 26%**

Wyniki meta-analizy przedstawionej w San Antonio w czasie sympozjum dotyczącym raka piersi, wskazują, że kobiety leczone z powodu raka piersi inhibitorem aromatazy mają o 26% większe ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia.

Grupa badaczy z Kanady oraz ze Słowenii stwierdziła, że stosowanie inhibitorów aromatazy przez jakikolwiek czas było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby układu krążenia w porównaniu do stosowania tamoksifenu. Iloraz szans wyniósł 1,20, liczba chorych, którą należy leczyć, aby wyleczyć raka piersi – 143. Podawanie inhibitorów aromatazy było także związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamań kości (iloraz szans – 1,48, liczba chorych, którą należy leczyć, aby uzyskać poprawę u jednej osoby – *Number Needed to Treat* – 34), ale jednocześnie obniżało ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej (iloraz szans – 0,53, liczba chorych, którą należy leczyć, aby uzyskać poprawę – 67), a także zmniejszało ryzyko wystąpienia raka endometrium (iloraz szans 0,32, NNT – 200).

Zgodnie z opinią dr. Amira „stosowanie inhibitorów aromatazy jest związane ze znaczącym wzrostem ryzyka chorób układu krążenia, w szczególności zawałów serca, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, w porównaniu do leczenia tamoksifenem”. „Kobiety, u których istnieje ryzyko chorób układu krążenia, powinny ograniczyć stosowanie inhibitorów aromatazy”.

Jednakże, zwiększone ryzyko chorób układu krążenia przy stosowaniu inhibitorów aromatazy jest zbliżone do ryzyka zakrzepicy żyłnej i nowotworów endometrium przy stosowaniu tamoksifenu w okresie 5 lat. Liczba chorych, którą należy leczyć, aby zaobserwować jedno powikłanie jest stosunkowo wysoka – dodaje dr Amir.

I o ile stosowanie tamoksifenu lub inhibitorów aromatazy jest związane z podobnym odsetkiem zgonu chorych bez wznowy nowotworu, rozpoczęcie leczenia tamoksifenem, a następnie zmiana leku na inhibitor aromatazy znacząco zmniejsza ryzyko zgonu bez

wznowy nowotworu (iloraz szans – 0,74 w odniesieniu do leczenia samym tamoksifenem).

Hipoteza dr. Amira głosi, że rozpoczęcie terapii tamoksyfenem, a po kilku latach leczenie inhibitorem aromatazy, jest bardziej korzystne niż rozpoczęcie leczenia inhibitorem aromatazy i kontynuowanie terapii. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn innych niż rak piersi.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1337 z 5 lutego 2011 r.

### **Przeciwbólne leki opioidowe nie są jednakowe, w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania**

Wyniki amerykańskiego badania, opublikowanego w *Archives of Internal Medicine*, wskazują, że narkotyczne leki przeciwbólne wiążą się z określonymi, różnymi zagrożeniami. Autorzy publikacji podkreślają, że zagrożenia te są znaczące, przekładają się także na liczbę chorych, którą należy leczyć, aby pomóc 1 osobie (NNT – number needed to treat).

Badacze wykorzystali dane z amerykańskiego rejestru Medicare (płatnika świadczeń zdrowotnych) i przeprowadzili badanie kohortowe, w którym analizowano dane dotyczące 6275 pacjentów (średnia wieku 79 lat), w 5 grupach leczonych z powodu bólu nie spowodowanego chorobą nowotworową. Dane dotyczyły zastosowanego opioidu: kodeiny, hydrokodonu, oksykodonu, propoksyfenu i tramadolu.

Po 30 dniach od rozpoczęcia terapii narkotycznym lekiem przeciwbólowym, ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia było podobne, ale wzrosło po 180 stosowania kodeiny (ryzyko względne 1,62; 95% CI 1,27, 2,06). Stwierdzono także, że podczas stosowania przez 30 dni tramadolu (ryzyko względne 0,21; 0,16, 0,28) i propoksyfenu (0,54; 0,44, 0,66) maleje ryzyko złamań, w porównaniu do stosowania hydrokodonu. W analizie zaobserwowano, że śmiertelność ze wszystkich przyczyn jest wyższa w grupie chorych przyjmujących przez 30 dni oksykodon (ryzyko względne 2,43; 1,47, 4,00) i kodeinę (2,05; 1,22, 3,45), w porównaniu do hydrokodonu.

Zaobserwowanego ryzyka terapii narkotycznymi lekami przeciwbólowymi nie dało się wyjaśnić poprzez wielkość zastosowanej dawki, zależności były też stałe podczas stosowania różnych analiz statystycznych (analiza wrażliwości/sensitivity analysis).

Komentarz do wyników badań: dr. William C Becker i dr. Patrick G. O'Connor z Yale University School of Medicine, stwierdzają, że „narkotyczne leki przeciwbólne

we niekoniecznie są bardziej bezpieczne u chorych w podeszłym wieku, w stosunku do nienarkotycznych leków przeciwbólowych”.

Dane te stawiają kolejne pytania o nierozwiązane kwestie dotyczące bezpieczeństwa i sprzeciwiają się przyjętemu ogólnie pogładowi, że narkotyczne leki przeciwbólne są w pełni wymienne. Pozostało do wyjaśnienia wiele pytań dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania tej grupy leków w praktyce klinicznej.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1335 z 22 stycznia 2011 r.

### **Konsensus w sprawie stosowania inhibitorów pompy protonowej i leków przeciwplatek**

Opracowano wspólne stanowiska *American College of Cardiology*, *the American College of Gastroenterology* i *the American Heart Association*, zgodnie z którym można podawać inhibitory pompy protonowej pacjentom przyjmującym jednocześnie leki przeciwplatekowe, którzy obarczeni są wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Jednakże nie zaleca się zwyczajowego podawania inhibitorów pompy protonowej (lub antagonistów receptora H<sub>2</sub>) pacjentom z niskim ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, z uwagi na zmniejszoną korzyść leczenia przeciwplatekowego.

Decyzja czy stosować inhibitor pompy protonowej łącznie z lekami przeciwplatekowymi musi być podjęta po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, z uwzględnieniem zarówno powikłań kardiologicznych i ze strony układu pokarmowego.

Zgodnie z opracowanymi wytycznymi, sugestia, że inhibitory pompy protonowej mogą zmniejszać aktywność przeciwplatekową leków i w związku z tym zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest niespójna. Jedyne randomizowane badanie kliniczne, w którym analizowano interakcję pomiędzy inhibitorami pompy protonowej i kłopidogrelem wykazało, że zmniejszyła się częstość krwawień z przewodu pokarmowego w grupie chorych przyjmujących oba leki, nie odnotowano natomiast różnic w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Rebecca Voelker, komentując wydanie nowych zaleceń na łamach *JAMA*, wyraziła zadowolenie, że one powstały „po 2 latach niejasnych danych i rozdrażnienia wynikającego ze sprzecznych wyników badań.” Wspomniała o zaleceniu FDA z 2009 roku skierowanym do fachowych pracowników opieki

zdrowotnej aby unikać jednoczesnego stosowania klopidogrelu z omeprazolem wydawanym bez recepty, w celu zapewnienia pełnej korzyści ze stosowania klopidogrelu. Decyzja ta była jednak oparta na wynikach badań, w których jako miernik ryzyka chorób układu krążenia stosowano badanie funkcji płytek, zamiast rzeczywistych skutków klinicznych.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1336 z 29 stycznia 2011 r.*

### **Bewacizumab – dalsze dane dotyczące zagrożeń przy leczeniu raka piersi**

W grudniu 2010 r. FDA ogłosiło, że rozpocznie proces wycofania wskazania do stosowania bewacizumabu w raku piersi. FDA zebrała dane wskazujące na negatywny stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu bewacizumabu w tym wskazaniu. Meta-analiza opublikowana w wydaniu internetowym *Journal of Clinical Oncology*, dostarcza dodatkowych danych na poparcie decyzji FDA.

W meta-analizie zebrano dane z randomizowanych badań klinicznych opublikowanych od 1966 roku do marca 2010 lub zaprezentowanych na sympozjum *San Antonio Breast Cancer* lub spotkaniach *American Society of Clinical Oncology*. W badaniu tym oceniano ryzyko ciężkiej zastoinowej niewydolności serca u chorych z przerzutami raka piersi (metastatic breast cancer).

Wśród 3784 pacjentów, ogólna częstość niewydolności serca u chorych przyjmujących bewacizumab wyniosła 1,6% w porównaniu do 0,4% w grupie nieleczonej bewacizumabem. Autorzy wskazują, że chociaż ogólna częstość nie jest wysoka, to jednak ryzyko względne jest znacząco wyższe i wynosi 4,74. Analiza w podgrupach nie wykazała, aby istniały różnice ryzyka wystąpienia niewydolności serca w zależności od stosowanej dawki bewacizumabu, ani też nie odnotowano różnic uwarunkowanych innymi stosowanymi chemioterapeutykami.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1336 z 29 stycznia 2011 r.*

### **WHO publikuje modelowe kompendium leków dla dzieci**

WHO opublikowało pierwsze modelowe kompendium leków dla dzieci, który dostarcza lekarzom informacji, jak korzystać z ponad 240 podstawowych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dzieci w wieku 0-12 lat.

Kompendium opiera się na najlepszych dostępnych

światowych wynikach badań i po raz pierwszy udostępnia lekarzom na całym świecie standardowe informacje na temat zalecanego stosowania, dawkowania, działań niepożądanych i przeciwwskazań medycznych. Dyrektor od Spraw Podstawowych Produktów Medycznych i Farmaceutycznej Polityki przy WHO - Dr Hans Hogerzeil utrzymuje, że „aby móc być skutecznymi, produkty lecznicze muszą być ostrożnie dobierane, a dawka dostosowana do wieku, wagi i potrzeb dzieci”. „Bez takiego globalnego przewodnika, wielu lekarzy musiało przepisywać produkty lecznicze dzieciom w oparciu o bardzo ograniczone dane” - dodaje Dr Hogerzeil. W publikacji podkreślono również środki ostrożności dla pewnych leków, zaznacza, jakie działania niepożądane mogą wymagać monitorowania i jakie interakcje mogą pojawić się, jeśli pacjent jest w trakcie przyjmowania innych produktów leczniczych. Publikacja podkreśla także konieczność zwiększenia liczby badań naukowych w kilku obszarach.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1308 z 3 lipca 2010 r.*

### **Szkodliwość placebo**

Celem artykułu jest przyjrzenie się konsekwencjom wynikającym z różnych reakcji na placebo/nocebo oraz ich wpływ na bezpieczeństwo produktów leczniczych i leczenia pacjentów.

W. Rief zauważa systematyczne różnice w reakcjach na placebo na przykładzie dwóch kontrolnych grup w badaniach klinicznych nad trójpięściennymi lekami przeciwdepresyjnymi. Spostrzega również, że reakcje niepożądane są podobne do działań niepożądanych charakterystycznych dla aktywnych leków.

Zjawisko może być wynikiem po pierwsze samych badań, które jako cel mają rejestrowanie reakcji niepożądanych i przez to przyczyniają się do zwiększenia ich ilości. Pacjenci spodziewają się reakcji i odnotowują te, które wiedzą, że są związane z działaniem aktywnego leku. Usystematyzowane metody zbierania zgłoszeń o działaniach niepożądanych ograniczyłyby tę możliwość. Po drugie, pacjenci sami mogli mieć wcześniej styczność z lekami tego samego typu jak te, które się bada. Ich wiedza na ten temat może ukierunkowywać ich nastawienie i mieć wpływ na zgłaszanie działań niepożądanych.

Po trzecie, dostępne informacje na temat działań niepożądanych omówione w informacji dla pacjenta, przedstawianej przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu klinicznym, mogą również oddziaływać na

ilość zgłaszanych potem powikłań. Powstaje pytanie, czy pacjenci powinni być ostrzegani przed możliwymi działaniami niepożądanymi w czasie badań. Warto z pewnością rozważyć kwestię sformułowań, treści i formy podania informacji udostępnianych pacjentom.

Innym ważnym aspektem badań jest wpływ, jaki wywiera na pacjencie uprzedzenie go o 50-procentowej szansie poddania go działaniu placebo. Z pewnością pozytywne nastawienie na oczekiwane terapeutyczne rezultaty obniża się. W ten sposób zwiększa się jednak sposobność uzyskania statystycznie istotnego pozytywnego wyniku badań (porównując grupę przyjmującą aktywny lek z grupą kontrolną, w której stosuje się placebo).

Odminną teorię proponuje S. Silberman. Utrzymuje, że obecnie więcej ludzi reaguje pozytywnie na placebo. Związane jest to z pozytywnym podejściem do leczenia farmakologicznego, które przenoszone jest na placebo podczas badań klinicznych. Argument, że działania niepożądane aktywnych leków będą zawsze oczywiste w porównaniu z reakcjami na podania placebo/nocebo jest statystycznie błędny. Mechanicznie efekt nocebo albo będzie synergiczny, albo antagonistyczny w odniesieniu do działań niepożądanych leku w zależności od podjętych działań.

Nie jest też pewne, że wszystkie działania niepożądane są spowodowane substancją aktywną czy substancjami pomocniczymi. Często wpływ na nie mają okoliczności choroby albo zwykły przypadek. Rzadko kiedy bierze się pod uwagę efekt nocebo jako przyczynę. Reakcja niepożądana na podanie placebo może być wywołana negatywnym nastawieniem pacjenta związanym z jego historią choroby; poprzednie doświadczenie działań niepożądanych, negatywna presja środowiska, szorstkie potraktowanie przez lekarzy. Lek, jego kolor, wielkość, postać, częstość czy niedogodność jego przyjmowania oraz nastawienie i akceptacja diagnozy mogą mieć wpływ na działania niepożądane pojawiające się u pacjenta. Monitorowanie bezpieczeństwa produktów leczniczych powinno być w swojej działalności skoncentrowane na pacjencie, zawsze wnikliwie badając przyczynę jego niepokoju. Monitoring nie jest jedynie formą regulacji medyczno-prawnych. Stanowi sieć przepływu informacji o działaniach niepożądanych, która jest udoskonalana poprzez analizę przypadków zgłoszeń o szerszym zakresie niż ocena jednej aktywnej substancji, która potencjalnie może spowodować reakcję niepożądaną.

Dominuje opinia, że stosowanie placebo jest nieetyczne, ponieważ wiąże się z oszukiwaniem pacjenta. Wyzwaniem staje się zrozumienie działania placebo i zmienności reakcji, jakie wywołuje. Gdyby możliwe

byłoby przewidzenie reakcji, jakie placebo wywoła u pacjenta, jego zastosowanie byłoby etycznie usprawiedliwione. Ważne jest, czy placebo skutecznie leczy i uśmierza ból. Placebo wywołuje pozytywne i negatywne reakcje u ludzi tak, jak robią to leki, chociaż mechanizm jego działania nie jest jasny, przysparza też trudności jego ocena. Powinno się go lepiej zrozumieć, jeśli będzie się go stosować tak jak dotychczas, jako „złoty standard” przy badaniu skuteczności leków.

Wszystkie próby kliniczne powinny być przeprowadzane w oparciu o wiarygodną, usystematyzowaną metodę zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa.

Nie można spodziewać się po testach klinicznych, że dadzą odpowiedź na wszystkie pytania związane z bezpieczeństwem, ponieważ jest to zależne od charakteru badań klinicznych i ich zakresu. Zanim nowe produkty wejdą na rynek, informacje dotyczące zakresu ich badań klinicznych, powinny być publicznie udostępnione.

Testy kliniczne powinny badać reakcje pacjentów na placebo w trakcie badań kontrolowanych właśnie placebo. Wszystkim pacjentom podawano by placebo przez odpowiedni czas (w zależności od choroby, leku i innych czynników). „Aktywny” produkt zostałby wprowadzony w podwójnie ukryty sposób na pewien czas a następnie byłby zamieniony ponownie na placebo.

Prostsza wersją byłoby zastosowanie metody placebo - aktywny produkt - placebo, ale nie byłoby to właściwe ze względu na błąd chronologiczny, a także dodatkowy czas i koszty. Zbyt uproszczona ocena reakcji placebo wydaje się niemożliwa do utrzymania.

Przy lepszym zapoznaniu się z działaniem placebo, czy efektem nocebo i jego roli w testach klinicznych, lekarze będą w stanie lepiej ocenić działania niepożądane produktów leczniczych. Założenie, że aktywny składnik nie powoduje danego efektu tylko dlatego, że wśród pacjentów stosujących placebo ma taki sam wskaźnik, jest błędne.

*Na podstawie: Ralph Edwards, Joe Graedon, Terry Graedon „Placebo Harm” Drug Safety 2010; 33 (6): 439-441*

**Piśmiennictwo:**

1. Rief W., Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, et al. "Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and metaanalysis" *Drug Safety* 2009;32(11):1041-56
2. Silberman S. "Placebos are getting more effective: drugmakers are desperate to know why" dostępne pod adresem: [http://www.wired.com/medtech/drugs/magazine/17-09/ff\\_placebo\\_effect?currentPage=all](http://www.wired.com/medtech/drugs/magazine/17-09/ff_placebo_effect?currentPage=all)