

## Biuletyn leków nr 1-2/2013

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

*Opracowaliśmy pierwszy w tym roku numer Biuletynu Leków.*

*Po raz kolejny piszemy o braku skuteczności systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.*

*Zastanawiamy się w jaki sposób korzystać z gromadzonych przez lata danych. Jak dotrzeć z informacją do pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej?*

*Frustrujące jest to, że nie udało się przez ponad pięćdziesiąt lat znaleźć klucza do efektywnego wdrażania w życie zdobytej wiedzy i doświadczeń.*

*Mnogość czynników, i uwarunkowań, które trzeba brać pod uwagę, leży u źródła niepowodzeń. Najtrudniejsze jest uwzględnienie indywidualnych cech odbiorców informacji i niemożność opracowania uniwersalnych metod przekazu.*

*Nadal pozostają dwie możliwości – udoskonalanie starego systemu i próba wdrażania nowych rozwiązań. Wspominamy o tym przy okazji omawiania propozycji uzupełniania monitorowania spontanicznego o dwie opracowane przez Światową Organizację Zdrowia metody zbierania danych: Cohort Event Monitoring i Targeted Spontaneous Reporting. Przytaczamy ich nazwy w brzmieniu oryginalnym, ponieważ brak jest ich oficjalnego polskiego tłumaczenia.*

*W Biuletynie zamieściliśmy również tekst o sytuacjach, gdy ponownie podajemy lek, o którym wiemy, że w przeszłości zaszkodził pacjentowi oraz kilka informacji bieżących o niepożądanych działaniach wybranych leków.*

*Zapraszamy Państwa do zapoznania się z Biuletynem.*

### Wymiana informacji - klucz do skutecznego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Agata Maciejczyk

Od lat wiadomo, że nadzieje pokładane w działaniach podejmowanych na rzecz bezpieczeństwa farmakoterapii nie odnoszą oczekiwanego rezultatu. Między innymi dlatego zdecydowano się na przebudowę całego systemu. Zmiany są duże i obejmują rozszerzenie definicji niepożądanego działania leku (ndl), zaproponowania nowych działań, nadanie nowych uprawnień i obowiązków organom kontroli leków i podmiotom odpowiedzialnym.

Jedną z przyczyn dotychczasowych niepowodzeń upatruje się w nieumiejętności rozpowszechniania wiedzy na temat potencjalnych zagrożeń farmakoterapii. Umiejętność przystępnego dzielenia się specjalistyczną wiedzą ma znaczenie od momentu podejmowania decyzji o rejestracji leku do czasu jego wycofania z lecznictwa.

Ocena wartości nowego produktu prowadzona jest przez specjalistów. Niejednokrotnie są to eksperci reprezentujący wąskie specjalności medyczne, którzy muszą przełożyć swoją niedostępną i często hermetyczną wiedzę w formę użyteczną dla innych. Ko-

nieczna jest wymiana informacji między ekspertami z poszczególnych dziedzin, włączając w to statystyków, epidemiologów itd. Oczekuje się od nich klarownego uzasadnienia stanowiska, czy dokonanego wyboru. W przypadku jednoczesnego rejestrowania produktu leczniczego w więcej niż jednym państwie, do podjęcia decyzji nieodzowna jest wymiana wiedzy i opinii między właściwymi organami kontroli leków. Prowadząc analizę trzeba wziąć pod uwagę wszystkie dane, a jeżeli któreś z nich się pomija - należy uzasadnić takie postępowanie. Konieczna jest ocena jakości informacji, na podstawie których podejmuje się decyzje. Nie da się tego przeprowadzić bez współpracy różnych specjalistów, ponieważ analiza medyczna z natury swojej jest skomplikowana, musi opierać się na różnych metodach, porównywać rezultaty potencjalnych wariantów różnych rozwiązań i ich konsekwencji dla pacjenta. Na ocenie danych waży świadomość, że nie ma idealnych badań, które stanowią podstawę podejmowania decyzji o dopuszczeniu leku do obrotu, bo badania te dotyczą ludzi z

całą ich złożonością - zarówno biorąc pod uwagę osobę badaną (uwarunkowania genetyczne, stan kliniczny) jak i badacza (wiedzę, doświadczenie, sugestie którym podlega). Analiza powinna dać odpowiedź na pytanie, jak dobrze zostało przeprowadzone badanie, w jakim stopniu można wykorzystać jego wyniki do przewidzenia zagrożeń związanych ze stosowaniem leku po wprowadzeniu go do szerokiego stosowania. Trzeba zdawać sobie sprawę w jakim stopniu decyzja o wprowadzeniu produktu do leczenia oparta jest na wynikach mierzalnych parametrów, a w jakim stopniu zależy do niemierzalnych opinii, przeświadczeń, oparciu na dotychczasowych doświadczeniach poszczególnych ludzi. Przy najbardziej prawidłowo prowadzonych badaniach i analizach nie da się w zupełności pominąć elementu subiektywnej oceny poszczególnych ekspertów i osób podejmujących decyzje. Tym większej rangi nabiera właściwe przedstawienie racji wszystkich stron, klarowne sformułowanie przesłanek, na podstawie których podjęto taką, a nie inną decyzję (1).

Na rejestracji leku nie kończy się proces jego oceny. Trzeba stale porównywać dane otrzymane z badań przedrejestracyjnych i konfrontować je z danymi po rejestracji leku, by ocenić, czy istnieje sposób na lepsze wykorzystanie wiedzy farmakologicznej i toksykologicznej uzyskanej z badań w celu identyfikacji czynników przepowiadających jakieś problemy. Niestety dopiero po wprowadzeniu produktu leczniczego przez kolejne lata poznaje się profil jego bezpieczeństwa. Zwykle podczas pierwszych kilku lat wykrywane są rzadko występujące niepożądane działania leków, których nie sposób było zaobserwować podczas badań klinicznych - ze względu na ograniczony czas i liczebność grup pacjentów. Ocenia się, że w ciągu pierwszych lat od wprowadzenia leku wykrywa się w odniesieniu do około 10% leków istotne z punktu widzenia klinicznego działania niepożądane. Jednym ze sposobów informowania o tym jest wysyłanie bezpośrednich komunikatów do fachowych pracowników opieki zdrowotnej (Direct Healthcare Professional Communications). Narzędzie to jest niestety niezbyt skuteczne. Dowodem na to mogą być wyniki badania przeprowadzonego w Holandii z udziałem 1000 osób - lekarzy i farmaceutów. Celem badania było poznanie postrzegania przekazywania informacji przez lekarzy ogólnych, internistów, farmaceutów pracujących w aptekach otwartych i zamkniętych. Kwestionariusz i dwa przypomnienia z prośbą o jego wypełnienie wysłano do 3488 osób. Odpowiedź przekazało 1141 osób, z czego 24% stanowili interniści, 46% aptekarze. Odbiorcy napisali, że większym zaufaniem darzą informa-

cje przekazywane przez agencje rejestracyjne czy towarzystwa naukowe od danych opracowywanych przez przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego. Wskazywali na alternatywne formy dystrybucji materiałów takie jak e-mail, czasopisma medyczne, elektroniczny system przepisywania leków.

Z ankiety wynikało że około 15% respondentów nigdy nie słyszało i nie widziało tego typu komunikatu. Wyniki te są podobne do danych amerykańskich. Z przeprowadzonego w USA badania wynikało, że analogiczna grupa w Stanach liczyła 18%.

Agencja holenderska MEB - Dutch Medicines Evaluation Board zaoferowała serwis e-mailowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków osobom, które się zgłoszą i zamówią taką usługę. Jednym z wymogów przekazywania informacji w postaci komunikatu jest szybkość z jej dotarciem. E-mail spełnia ten warunek lepiej od tradycyjnego listu.

W różny sposób wygląda także skuteczność z dotarciem z informacją poprzez stronę internetową. Z przeprowadzonej w Holandii ankiety zebrano następujące dane: 64% respondentów przyznała, że nigdy nie odwiedziła strony internetowej narodowej agencji MEB, 7% nie wiedziała o jej istnieniu, 5% odwiedzała agencyjną stronę co tydzień, a tylko 1% codziennie. Częściej odwiedzali tę stronę farmaceutyci, niż lekarze, aczkolwiek 38% farmaceutów zaglądało na tę stronę niezbyt często - raz w miesiącu lub raz na pół roku. Podobne zainteresowanie informacją na stronach internetowych wykazują lekarze w Wielkiej Brytanii i Kanadzie.

W Wielkiej Brytanii około 20% lekarzy korzysta z informacji opracowanych przez agencję brytyjską Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). W Kanadzie 38% fachowych pracowników opieki zdrowotnej korzysta z zaleceń zamieszczanych w witrynie internetowej agencji Health Canada, ale tylko 9% z nich odwiedza tę stronę w poszukiwaniu nowych informacji na temat bezpieczeństwa leków (2).

Jest wiele dowodów na to, że lekarze często nie reagują na listy i inne tradycyjne formy komunikacji. Są przykłady wycofania leków wynikających z braku zmian w zachowaniu lekarzy przepisujących lek, po otrzymaniu informacji o nowym zagrożeniu lub przeciwwskazaniach (ceriwastatyna).

Być może przyczyny tego zjawiska należy upatrywać w jakości przekazu. W latach 2000-2001 w USA w przypadku 124 leków zidentyfikowano nowe zagrożenia, wymagające wprowadzenia

zmian w informacji o leku w sekcji ostrzeżenia. W sprawie 32 z nich, czyli o 25,8% produktów wysłano bezpośrednie komunikaty do fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Zapytani o te komunikaty lekarze ocenili, że jedna czwarta tych dokumentów napisana była w niejasny sposób (3).

Trudne w odbiorze i nieprzyjazne dla użytkownika bywają także charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Inaczej niż w przypadku ulotek dla pacjenta nie ma w odniesieniu do tych dokumentów obowiązku sprawdzania, czy są one zrozumiałe dla odbiorcy. Gdy przeprowadzono takie badanie weryfikujące ChPL leków Larami (mefloquine) oraz CellCept (mycophenolate mofetil) wytypowano 15 punktów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku i poproszono 10 lekarzy by przeczytali odpowiednie fragmenty i wytłumaczyli jak je zrozumieli. W ChPL dla produktu Larami 9 punktów nie zostało odnalezionych lub odnaleziono je z trudem. Pięć z nich była niezrozumiała dla 2 lub więcej lekarzy. Testując ChPL dla leku CellCept z udziałem lekarzy specjalistów pracujących w szpitalu, 11 punktów w dokumencie nie zostało odnalezionych lub znaleziono je z trudnością. ChPL pisane są według jednego, obowiązującego schematu, więc nie można ich przygotować w innej wersji. Jedynym rozwiązaniem jest przedstawienie tekstu w sposób bardziej klarowny w ramach obowiązującego wzoru (3).

Ostatnimi czasy zwraca się uwagę na rolę farmaceutów w rozpowszechnianiu wiedzy o leku, w tym o zagrożeniach farmakoterapii. Są oni przygotowani merytorycznie i mają kontakt z dużą liczbą pacjentów, także tych leczących się samodzielnie i kupujących leki bez recepty.

W świecie wypełnionym informacjami, reklamami, różnego rodzaju komunikatami coraz większą sztuką jest przebicie się z własnym przekazem, skupienie uwagi na tym co ma się do powiedzenia. W związku z tym - nie tylko treść komunikatu musi być zwięzła i zrozumiała, ale sposób przekazu musi być atrakcyjny.

Obok nieczęstych szczęśliwie sytuacji szczególnych, gdy niezbędne jest szybkie dotarcie z ważną informacją o zagrożeniu dostrzega się konieczność edukacji społeczeństwa pod kątem postrzegania leczenia i stosowania leków.

Chodzi między innymi o walkę ze stereotypem, że leki dopuszczone do obrotu są bezpieczne dla każdego i w każdej sytuacji.

Idea zapewnienia bezpieczeństwa farmakoterapii opiera się na prostym - choć niezwykle trudnym w

realizacji - przesłaniu wykorzystania w maksymalny sposób korzyści jakie płyną ze stosowania leku z jednoczesnym ograniczeniem do minimum ryzyka związanego z farmakoterapią. Koncepcja ta ogniskuje się wokół zarządzania ryzykiem.

Działania z tym związane muszą obejmować wiele płaszczyzn skierowanych na:

- zmniejszenie ryzyka towarzyszącego terapii,
- nadanie pacjentom prawa do współdecydowania w podejmowaniu decyzji terapeutycznych,
- usprawnienie systemu zgłaszania niepożądanych działań leków.

Należy uświadamiać, że *brak zgłoszeń o ndl nie oznacza, że lek jest bezpieczny. Może to świadczyć o nieskuteczności systemu zbierania danych.* Konieczna jest także walka z przeświadczeniem, że zgłaszanie działań niepożądanych jest bezskuteczną pracą administracyjną. Zarówno fachowi pracownicy ochrony zdrowia jak i pacjenci powinni aktywnie uczestniczyć w systemie monitorowania niepożądanych działań leków. Ich udział będzie większy, jeżeli przekonają się ich, że działania te są celowe i pożyteczne dla nich samych. Muszą zobaczyć rezultat swoich wysiłków, że jest on pomocny, ważny i doceniany przez innych.

Przekazywanie wiedzy wymaga określenia grup, do których powinno się ją skierować, uwzględniając ich potrzeby i oczekiwania. W przypadku wyróżnienia specyficznych subpopulacji np. nastolatków czy osób w podeszłym wieku warto uwzględnić właściwy język i formy przekazu. Rozpowszechnianie informacji może obejmować dystrybucję materiałów edukacyjnych w tradycyjnej formie (papierowej), materiałów komercyjnych (przekazywanych odpłatnie), spoty radiowe lub telewizyjne itd., z przekazem do jednej grupy zawodowej. Jeżeli trzeba np. ostrzec przed pomyłkami w dawkowaniu leku u dzieci i nauczyć jak właściwie obliczyć dawkę preparatu to warto komunikat taki skierować do pielęgniarek, które przygotowują lek do podania, do rodziców i opiekunów dzieci zamiast do lekarzy, którzy go przepisują. Alternatywnym rozwiązaniem jest przekazanie lekarzowi odpowiednich materiałów edukacyjnych do rozdawania osobom, które otrzymują receptę.

Trzeba uwzględnić poziom wykształcenia odbiorców, pamiętać o tym, że wielu ludzi czyta tylko kilka pierwszych zdań tekstu, a część ma kłopoty z czytaniem tekstu ze zrozumieniem. Z danych amerykańskich wynika, że ok. 50% amerykańskich obywateli z trudem radzi sobie z umiejętnością czytania. W takiej sytuacji należy szukać raczej przekazu wizu-

alnego czy audio takich jak audycja radiowa, krótkie filmy telewizyjne czy dostępne w Internecie. Wiadomo, że obrazek jest łatwiej zapamiętywany od tekstu, nawet przez osoby, które nie mają trudności z czytaniem. Bardziej skutecznym sposobem w porównaniu z przekazem naukowym może okazać się piktogram.

Łatwiejsze w odbiorze są teksty pisane w formie pytań i odpowiedzi. Korzystają z tej formy agencje rejestracyjne, w tym Europejska Agencja Leków kierując do ogółu społeczeństwa wyjaśnienia dotyczące różnych leków.

W związku z tym, że przekazywanie informacji na temat bezpieczeństwa farmakoterapii nie jest skuteczne, dyskusji wymaga także kwestia jak powinna wyglądać komunikacja z pacjentem, by nie podważać zaufania do leczenia i ułatwić osiągnięcie jak największych korzyści ze stosowania leku.

Z różnych badań wynika, że pacjenci oczekują przekazania informacji o leku, także o potencjalnych działaniach niepożądanych, przeciwwskazaniach, ostrzeżeniach mających prowadzić do zmniejszenia ryzyka. Szczególnie uwrażliwieni są chorzy, którzy w przeszłości doznali już niepożądanych działań leków. Bardziej zainteresowane otrzymaniem informacji są kobiety i osoby mające problemy zdrowotne. Rozmowa z pacjentem podczas wizyty lekarskiej zależy do wielu czynników. Między innymi od tego ile czasu może poświęcić lekarz każdej z przyjmowanych osób, chęci pacjenta do rozmowy, pytań które zadaje, poziomu jego wykształcenia, wzajemnych relacji – zaufania lub braku zaufania. Przepisujący lek zwykle skupia się na wyjaśnieniu celu podania danego preparatu i sposobu jego użycia. Z brytyjskiego badania, w którym analizie poddano przebieg 462 wizyt lekarskich wynikało, że w 8,2% przypadków lekarz przedyskutował z pacjentem możliwość wystąpienia niepożądanych działań leków, w 2% wspominał o ryzyku związanym ze stosowaniem leku, w 2,3% wizyt omówił ostrzeżenia pozwalające na uniknięcie wystąpienia niekorzystnej reakcji. Rozmowa na temat zagrożeń farmakoterapii dotyczącej leku, którego profil bezpieczeństwa nie jest do końca poznany jest szczególnie trudna. Każdy, zwłaszcza w sytuacji, gdy dotyczy to jego osobiście, oczekuje konkretnych, jasnych, jednoznacznych odpowiedzi, a w większości przypadków takich odpowiedzi nie ma.

Nawet gdy dane na temat leku są dostępne, to różnice w postrzeganiu ryzyka przez pacjenta i lekarza może być inne i wtedy stanowi barierę we właściwym przekazie wiedzy. Jeżeli pacjent doświadczy działań niepożądanych, szczególnie ciężkich i nie był o takiej możliwości wcześniej poinformowany, to czuje się oszukany. Może to wpłynąć na podważenie zaufania do wszyst-

kich leków i do służby zdrowia jako takiej. Pacjenci, u których wystąpiły powikłania farmakoterapii lub wystąpiły u kogoś z ich rodziny często szukają dodatkowych informacji w Internecie. Nawiązują kontakty z innymi pacjentami na różnych forach.

Przekaz z nich płynący jest często emocjonalny, nie zawsze oparty na wiedzy i faktach. Dobrze, by chory czerpał informacji od fachowego pracownika ochrony zdrowia i na tak zdobytej wiedzy opierał swoje dalsze działania i decyzje, czy poddać się proponowanemu leczeniu (4).

Wszyscy podkreślają, że nie da się zastąpić bezpośredniej rozmowy lekarza z pacjentem, która daje możliwość rozwiania wątpliwości.

Podnosi się kwestię szerokiej edukacji społeczeństwa w zakresie stosowania leków. Podaje się przykład uczenia od dzieciństwa właściwych zachowań np. prawidłowego przechodzenia przez jezdnię. Należałoby się zastanowić czy w ramach programu szkolnego nie należałoby przewidzieć tematów na temat leków, korzyści i zagrożeń płynących z ich stosowania, konieczności przestrzegania wskazówek lekarza, uważnego czytania ulotek dla pacjenta itd.

Obok postawienia na osobiste relacje lekarz - pacjent czy rozwinięcia opieki farmaceutycznej stwarzającej szerszą możliwość uzyskania informacji w aptece trzeba wykorzystać możliwości jakie daje współczesny rozwój mediów.

Rodzaj informacji, sposób jej przekazu trzeba dostosować do odbiorcy, biorąc pod uwagę uwarunkowania kulturowe, styl życia, dostępność do mediów, czasami specyficzny charakter danej grupy odbiorców (np. osób uzależnionych od narkotyków poddawanych terapii metadonowej).

Nawet w bardzo skromnych warunkach można znaleźć pozytywne przykłady efektywnego wykorzystania środków, które są do dyspozycji. Np. z Kenii w placówkach służby zdrowia wyświetlane są pacjentom krótkie filmy edukacyjne w pomieszczeniu, w którym oczekują na przyjęcie przez lekarza (5).

Patrząc z perspektywy europejskiej nowe możliwości technologiczne, które zwiększają zasięg przekazywania informacji są bronią obosieczną. Błędy, które popełnimy w komunikacji z pacjentem mają większe konsekwencje, bo przekaz dociera do większej liczby osób. Podejmowane działania można łatwiej ocenić. Mają one tylko wówczas sens, gdy będą służyć przekazaniu wskazówek czy zaleceń zwiększających bezpieczeństwo leczenia.

Problem z oceną wartości leku polega też na tym, że

musimy uwzględnić w nim dwie pozornie wykluczające się perspektywy – całej populacji i pojedynczego pacjenta. Patrząc na problemy jakie stwarza farmakoterapia rozpatrujemy sytuacje od dużego ryzyka doznania dużej szkody i braku prawdopodobnych korzyści do sytuacji znacznych korzyści i niewielkiego ryzyka doznania szkody. Wszystkie leki mieszczą się na takiej skali i na podstawie przyporządkowania miejsca na skali konkretnego leku podejmujemy decyzję o jego obecności w lecznictwie. Jednak biorąc pod uwagę konkretnego pacjenta, jego stan kliniczny, sytuację rodzinną, warunki w jakich żyje, alternatywne możliwości leczenia (lub ich brak), nie da się sprawić, by ocena ta była jednakowa z punktu widzenia każdego pacjenta. To samo można powiedzieć o skuteczności z informowaniem go o skutkach leczenia.

#### Piśmiennictwo:

1. Good Decision Making Requires Good Communication. Baruch Fischhoff. *Drug Saf.* 2012; 35 (11); 983-993
2. Healthcare Professionals' Self- Reported Experiences and Preferences Related to Direct Healthcare Professionals Communications. A Survey Conducted in the Netherlands. Sigrid Penning et al. *Drug.Saf.*2012; 35 (11) 1061-1072
3. Risk Communication and the Pharmaceutical Industry. Brian Edwards, Sweta Chakraborty. *Drug Saf;* 2012, 35(11) 1027-1040
4. Adverse Drug Reactions. When the Risk Becomes a Reality for Patients. Anthony R.Cox, Tehree F.Butt. *Drug Safety.*2012; 35 (11) 977-981
5. How to improve Communication for the Safe Use of Medicines? Discussion on Social Marketing and Patient-Tailored Approaches at the Annual Meetings of the WHO Programme for International Drug Monitoring. Priya Bahri., Mira Harrison-Woolrych. *Drug Safety;* 2012;35(12) 1073-1079

## Nie tylko monitorowanie spontaniczne

Magdalena Budny, Monika Trojan

Systemy monitorowania niepożądanych działań na poziomie krajowym opierają się głównie na spontanicznym zgłaszaniu niepożądanych reakcji (NDL) przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej, podmioty odpowiedzialne i samych pacjentów.

Celem działań jest minimalizacja szkód i prawidłowe stosowanie leków, podtrzymanie zaufania do systemu, zidentyfikowanie problemów związanych z błędami w podawaniu leków, a także ich upewnienie się, czy obserwowane powikłania nie wynikają ze złej jakością produktu.

Światowa Organizacja Zdrowia opracowała dwie metody, jako uzupełnienie spontanicznego monitorowania. Są to „cohort event monitoring” (CEM) oraz „targeted spontaneous reporting”(TRS).

We wszystkich państwach członkowskich, niezależnie od stopnia ich zamożności, narodowe systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii polegają na monitorowaniu spontanicznym. W niektórych przypadkach pojedyncze przypadki działania niepożądanego NDL stanowią podstawę podjęcia decyzji o wycofaniu leku z rynku. Ocena większości przypadków wymaga uzupełniania danych o przypadkach poprzez kontaktowanie się z osobami, które je obserwowały lub które ich doświadczyły. Działania te zależą od zaangażowania osób zgłaszających przypad-

ki. Brak świadomości lub motywacji, a także wiele innych przeszkód prowadzi do przekazywania małej liczby zgłoszeń w porównaniu z liczbą faktycznie stwierdzanych NDL. Brak skutecznych systemów nadzoru, jasnych zasad i metod postępowania może także stanowić barierę, zniechęcając do zgłaszania NDL. W związku z tym, trudno jest określić liczbę pacjentów doświadczających NDL. W połączeniu z brakiem precyzyjnych danych o ekspozycji na lek nie sposób jest oszacować częstości występowania NDL na podstawie monitorowania spontanicznego.

Ilustracją uzupełniających metod gromadzenia danych (CEM i TRS) mogą być działania podjęte w odniesieniu do chorych zakażonych wirusem HIV lub chorych na gruźlicę. Kluczową rolę odgrywają tutaj informacje na temat toksyczności leków podawanych krótko i długo. Wiedza ta ma bezpośrednie przełożenie na opracowywane wytyczne i praktykę kliniczną. Chociaż monitorowanie spontaniczne stanowi podstawę nadzoru nad bezpieczeństwem, konieczne jest stosowanie dodatkowych metod, które pozwoliłyby na określanie częstości i ciężkości możliwych NDL, które mogą pojawić się w czasie długiego leczenia. Program postrzegany jest jako efektywny, jeżeli nadzór prowadzi do poprawy bezpieczeństwa leczenia i zaufania do prowadzonych działań.

CEM jest obserwacyjnym badaniem prospektywnym, w którym analizuje się rodzaj niepożądane zdarzenia związanego ze stosowaniem jednego lub wielu leków. Jest zatem systemem „wczesnego ostrzegania” polegającym na przeprowadzaniu wywiadów z pacjentami leczonymi w określony sposób (kohorta) by zebrać dane o problemie (zdarzeniu) związanym z nowymi lekami podawanymi w ramach programów zdrowotnych. Rozmowy z pacjentami przeprowadza się przed i po rozpoczęciu leczenia. Dla większości leków czas obserwacji jest ograniczony. Określa go czas terapii danego pacjenta i czas potrzebny do zebrania kohorty o odpowiedniej liczebności. CEM zapewnia pacjentom zachowanie poufności, gdy stosowana metodologia wymagała przekazania danych osobowych pacjenta.

TSR – „celowane”, spontaniczne raportowanie zostało opracowane przez Światową Organizację Zdrowia jako pilotażowy program związany z leczeniem zakażonych wirusem HIV w 3 krajach (Kenii, Wietnamie i Ugandzie). Celem TSR może być zbieranie wszystkich działań niepożądanych w z góry określonej populacji albo zbieranie konkretnych reakcji mających znaczenie np. dotyczących toksyczności leku. Ta druga opcja pozwala na skupienie się na najważniejszych problemach towarzyszących terapii danym lekiem. Jednym z obserwowanych problemów mogą być działania niepożądane prowadzące do zaniechania leczenia lub niestosowania się do zaleceń lekarza.

TSR integruje monitorowanie niepożądanych reakcji pacjentów leczonych na gruźlicę. W ramach TSR zbierane są informacje o zgonach, błędach lub niepowodzeniu terapii.

Zaletą leczenia pacjentów w kohortach jest znana liczba eksponowanych na leki chorych, co daje możliwość oszacowania częstości występowania konkretnych działań niepożądanych.

Stanowi to przewagę nad monitorowaniem spontanicznym, zachowując jego zalety - prostotę, niskie koszty i możliwość korzystania z obecnego systemu.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest niezbędnym elementem opieki nad pacjentami. Ma zapewnić uzyskanie jak najlepszych wyników prowadzonej terapii. Dobrze sprawowany nadzór nad farmakoterapią pozwala na wykrycie w możliwie najkrótszym czasie po wprowadzeniu leku do obrotu ryzyka związanego z podawaniem leku i czynników ryzyka. Jeżeli informacja o

zagrożeniach zostanie skutecznie rozpowszechniona to stwarza możliwość racjonalnego, opartego na dowodach naukowych przepisywania leków w tym zapobieżenia wystąpienia niepożądanej reakcji. Jest to wówczas najlepsza i najtańsza metoda leczenia.

Omawiane nowe metody monitorowania wymagają przed ich realizacją sformułowania pytań, na które chcemy uzyskać odpowiedź. Rutynowo podejmowane monitorowanie bezpieczeństwa stanowi najlepszą metodę oceny wartości leku w czasie jego obecności w lecznictwie. Dla populacji lepszy wybór stanowi dobre przyswojenie informacji o niepożądanej reakcji przy włożeniu minimalnych środków. Jeżeli jednak chcemy lepiej zrozumieć konkretne NDŁ u pewnej grupy pacjentów, najlepszym wyborem będzie zastosowanej metody TSR.

Jeżeli chcemy obserwować pacjentów, by wykryć nieznane wcześniej powikłania nowego leku najlepszą metodą będzie badanie CEM. Mając jasno wyznaczony cel można wybrać najlepsze narzędzie do jego realizacji.

Wszystkie strony biorące udział w zbieraniu danych muszą być poinformowane o celu monitorowania, proponowanej metodologii, wartości monitorowania, pracy jaką muszą włożyć w prowadzenie programów zapewniających możliwie bezpieczną farmakoterapię jak najmniejszym kosztem. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii przyczynia się do uzupełniania wiedzy o leku, potrzebnej także w prowadzeniu programów zdrowotnych.

Omawiane metody „Cohort Event Monitoring” oraz Targeted Spontaneous Reporting mogą stanowić istotne uzupełnienie sposobu gromadzenia danych o działaniach niepożądanych względem monitorowania spontanicznego. Umożliwiają one określenie częstości występowania powikłań, wymagają jednak większego nakładu pracy i środków np. do obsługi baz danych czy analizy informacji.

*Na podstawie: WHO Strategy for Collecting Safety Data In Public Health Programmes: Complementing Spontaneous System” Shanthi N.Pal Chris Duncombe, Dennis Falzon Sten Ollsson Drug Safety (2013) 36:75-81*

## Ponowne podanie leku, który zaszkodził

Agata Maciejczyk

Wiadomo, że zdarzają się sytuacje, gdy podany prawidłowo lek spowodował działania niepożądane.

Ustąpienie niekorzystnych objawów po przerwaniu podawania leku, a także ich wystąpienie po ponownym jego zastosowaniu jest jednym z istotniejszych dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a obserwowaną reakcją u pacjenta. Nie zawsze działanie niepożądane udaje się powiązać z lekiem. Przyczyny są bardzo różne: od podstawowych – braku wiedzy - do bardziej skomplikowanych: jednoczesnego stosowania wielu leków, niespecyficznych objawów, mogących być skutkiem zarówno działania wielu leków jak choroby czy innych czynników. Klasycznym przykładem może być ból głowy, którego przyczyną może być lek (np. obniżający ciśnienie tętnicze), choroba (np. grypa), zmiany atmosferyczne, stres, zmęczenie, brak snu, przebywanie w dusznym pomieszczeniu itd.

Trudniej dopatrzeć się związku przyczynowo-skutkowego, jeżeli reakcji niepożądaną nie można wytłumaczyć mechanizmem działania leku, zdarza się ona bardzo rzadko, rozwija się po dłuższym czasie od rozpoczęcia terapii lub wręcz pojawia się po jej zakończeniu.

Na szczęście rzadko, ale zdarzają się sytuacje gdy lek wywołuje ciężkie działanie niepożądane, bywa, że gorsze od choroby, na którą jest stosowany. Część reakcji niepożądanych ma podłoże immunologiczne i wówczas można się spodziewać, że ponowne podanie leku wywoła reakcję o cięższym i bardziej gwałtownym przebiegu w porównaniu z pierwszą ekspozycją na lek. W takich przypadkach kolejne podanie leku jest bezwzględnie przeciwwskazane. W drukach informacyjnych (w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta) zawiera się wówczas ostrzeżenie, aby nie przyjmować ponownie leku, jeżeli wywołał on w przeszłości konkretne działanie, np. eozynofilię, pokrzywkę, duszność itd.

W piśmiennictwie opisywane są przypadki, gdy w nieświadomy sposób narażono pacjenta na działanie leku, który przyniósł mu już w przeszłości szkodę. Bywa tak, gdy chory nie poinformuje lekarza, że miał już powikłania po danym leku. Częściej jednak dopiero następne przyjęcie leku wywołuje skojarzenie faktów z przeszłości o podobnym przebiegu i wyciąga się wniosek, że lek był przyczyną reakcji. Nie-

stety trudno wierzyć, by można było wyeliminować wszystkie takie przypadki.

Truizmem jest twierdzenie, że życie obfituje w wiele, często nieprawdopodobnych sytuacji. Można zapoznać się z wieloma opisami wielokrotnego podawania pacjentowi tego samego leku, mimo pojawiających się komplikacji - ilustrujących porzekadło, że jak pacjent uprze się by żyć, to medycyna jest bezsilna. Trzeba oczywiście zrobić wszystko, by sytuacje, gdy niepotrzebnie naraża się chorego zdarzały się jak najrzadziej. Służy temu m.in. opisywanie negatywnych przykładów. Przyglądając się konkretnym opisom przypadków można mówić o braku wiedzy, bezmyślności, nieszczęśliwym zbiegu okoliczności, ale nie o świadomej decyzji.

Warte rozważenia są sytuacje, gdy pomimo wiedzy o występujących u pacjenta w przeszłości działaniach niepożądanych decydujemy się zastosować ten sam lek. Wówczas musimy wziąć pod uwagę także aspekt etyczny, kiedy takie działanie jest dopuszczalne.

Najbardziej oczywistym przykładem jest sytuacja gdy brak jest alternatywy terapeutycznej, a lek mimo działań niepożądanych, nawet ciężkich i uciążliwych dla pacjenta, przynosi mu także korzyść terapeutyczną. Wyrazistą sytuacją jest podawanie leków onkologicznych, w kolejnych cyklach, gdy wiadomo jak reagował chory przy poprzedniej ekspozycji.

Z podobnym dylematem mamy do czynienia w przypadku chorób sierocych, gdy dysponujemy tylko jednym lekiem i wiadomo, że zaniechanie terapii nieuchronnie prowadzi do śmierci pacjenta.

Często wybór przed jakim staje lekarz nie jest tak jednoznaczny. Nie sposób stworzyć uniwersalnego wskaźnika postępowania. W każdej sytuacji klinicznej trzeba ocenić spodziewane korzyści i możliwe do przewidzenia ryzyko towarzyszące terapii. Jeżeli lekarz ma do dyspozycji kilka leków, musi porównać wartość dotychczas stosowanego - przede wszystkim skuteczność preparatu wywołującego działanie niepożądane z innym stanowiącym alternatywę. Nie zawsze taka ocena jest w pełni możliwa - na przykład jeżeli działania niepożądane pojawiły się zanim chory stosował go wystarczająco długo. Drugą niewiadomą może być reakcja chorego na inny lek. Zdarza się też, że to samo działanie niepożądane przypisywane jest całej grupie terapeutycznej (tzw. efekt klasy jak

rabdomioliza po statynach czy powikłania zakrzepowo-zatorowe po hormonalnych środkach antykoncepcyjnych). Dobrze, gdy dostępne są dane o częstości występowania danej reakcji dla poszczególnych leków. Nawet gdy dysponujemy taką wiedzą mamy do czynienia jedynie z prawdopodobieństwem - czy mówiąc inaczej możliwością ilościowego oszacowania zagrożenia. Dane populacyjne nie przekładają się niestety na konkretnego pacjenta. Pacjent, którego lekarz ma pod opieką może być właśnie tym jednym na 100 000 innych, który doświadczy powikłania.

Oceniając ryzyko podania leku porównać je należy z ryzykiem zaniechania terapii - czy wówczas stan chorego ulegnie znaczącemu pogorszeniu.

Nie zawsze znany jest mechanizm działania niepożądanego. Bardzo trudno jest podjąć decyzję o ponownym podaniu leku, który wywołał reakcję nadwrażliwości, zdając sobie sprawę z możliwości cięższego przebiegu działania niepożądanego, jeżeli ono wystąpi.

Ważne jest poznanie czynników ryzyka, jakimi obciążony jest chory, jego historii choroby. Część zagrożeń udaje się wykryć np. oznaczając u pacjenta przeciwciała wytwarzane w czasie podawania leków biologicznych, sprawdzając aktywność enzymów wątrobowych, gdy podajemy lek o którym wiemy, że może uszkadzać wątrobę itd.

Znając zagrożenie można starać się stworzyć takie warunki ponownego podania leku, by było ono możliwie bezpieczne np. licząc się z reakcją immunologiczną zapewnić warunki pozwalające na właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (zapewnić odpowiednie zaplecze szpitalne), czy wiedząc, że lek powoduje zagrażającą życiu arytmie podawać go kontrolując obraz EKG (np. tak jak w przypadku fingolimodu). Bardzo istotne jest wystarczająco długie obserwowanie pacjenta. Do tego jednak potrzebna jest wiedza, po jakim czasie od podania leku możemy spodziewać się wystąpienia działania niepożądanego. W wielu przypadkach zaczyna się podawanie leku od małych dawek, stopniowo je zwiększając.

Szczególnie trudna dla lekarza może być decyzja o ponownym zastosowaniu leku, gdy podawany on jest poza zaaprobowanymi wskazaniami (tzw. off label use). Wówczas lekarz powinien odpowiedzieć na pytanie - czy nie ma możliwości zastosowania innego leku, który jest zarejestrowany do stosowania w danym wskazaniu. Jeżeli nie ma takiego leku trzeba rozważyć, czy istnieją wystarczające dowody naukowe wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania leku. Wiadomo, że stosowanie leku off-label wiąże się z większą odpowiedzialnością lekarza.

Jeżeli po rozważeniu wszystkich za i przeciw lekarz uzna, że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem ponownego zastosowania leku, który wywołał uprzednio działania niepożądane powinien on uzyskać zgodę pacjenta na wznowienie terapii. Uzyskanie akceptacji pacjenta jest jednym z ważnych elementów wpływających na ocenę, czy decyzja ta była etyczna. Chory powinien być traktowany podmiotowo i należy umożliwić mu podjęcie świadomej i dobrowolnej decyzji - po uprzednim zapoznaniu go z wszystkimi faktami i możliwościami terapeutycznymi. Jeżeli reakcja niepożądana, której można się spodziewać rozwija się w ten sposób, że można rozpoznać jej pierwsze symptomy, to także należy poinformować o tym pacjenta i jego rodzinę. Daje to w wielu przypadkach możliwość zminimalizowania skutków rozwijającej się reakcji.

Z doświadczenia wynika, że lekarz podejmując decyzję przeważnie nie dysponuje wszystkimi potrzebnymi do podjęcia decyzji danymi. Wiedza o lekach i chorobach nie jest pełna. Nawet jeżeli mamy dane z prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, to odnoszą się one do grup pacjentów, a nie do konkretnego chorego z jego indywidualnymi cechami i obciążeniami. Gromadzenie opisów przypadków ponownego zastosowania leku uprzednio odstawionego z powodu wystąpienia działań niepożądanych pozwala czasami na odnalezienie podobnej sytuacji klinicznej z jaką mamy do czynienia. Nawet wówczas nie mamy jednak pewności, że nasz pacjent zareaguje tak samo, ale mamy przesłanki do potwierdzenia racjonalności podejmowanej decyzji.

Obecne zmiany prawne, poszerzające definicję działania niepożądanego m.in. o reakcje, których doświadcza pacjent podczas stosowania leku poza wskazaniami, mogą pomóc w szybszym uzupełnianiu wiedzy o działaniu poszczególnych leków.

*Na podstawie : Vid Stabulovic et al.: Intentional re challenge: does the benefit outweigh the risk?*

*Drug Safety (2013) 36:155-161*



## Oksytocyna może nie być tak bezpieczna, jak wcześniej sądzono

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w Izraelu, które przedstawiono na dorocznym zjeździe amerykańskiego stowarzyszenia ginekologów i położników, podawanie dożylnie oksytocyny może stanowić czynnik ryzyka późniejszego przyjęcia noworodka urodzonego o czasie na oddział intensywnej opieki.

Przeanalizowano dane dotyczące 3000 porodów, które były wywołane lub wspomagane podaniem oksytocyny. Podanie oksytocyny w celu wywołania lub wzmocnienia akcji porodowej było czynnikiem ryzyka nieoczekiwanej hospitalizacji noworodków ważących ponad 2,5 kg na oddziale intensywnej opieki. Także wynik otrzymywanych punktów w skali Apgar przez noworodki miał niższe wartości – poniżej 7 punktów w piątej minucie życia.

Badacze stwierdzili, że oksytocyna może nie być tak bezpieczna, jak do tej pory sądzono.

*„Jako społeczność praktyków, wiemy, że oksytocyna może spowodować działania niepożądane u rodzącej kobiety”, powiedział dr Tsimis, „ale dużo mniej wiemy, jaki wpływ wywiera na noworodka”.*

Badania te pokazują, że oksytocyna może niekorzystnie wpływać na noworodka. Tym bardziej należy zwracać uwagę, czy istnieją bezwzględne wskazania do podania oksytocyny rodzącej.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1454 z 1 czerwca 2013 roku*

## Objawy neurologiczne i psychiczne przy odstawianiu glikokortykosteroidów

Na podstawie badania kohortowego wykorzystującego dane z bazy danych lekarzy i przepisanych leków w Wielkiej Brytanii wynika, że dorośli pacjenci (liczebność analizowanej populacji - 21995), którzy otrzymywali doustne glikokortykosteroidy przez co najmniej 3 miesiące (ekspozycja 1–3 lata) przy odstawianiu leków mieli zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oraz delirium, czy stanu splątania w porównaniu do okresu przed odstawieniem leku (3–5 miesięcy przed odstawieniem).

Współczynnik zapadalności (incidence rate ratio) na depresję lub dla wystąpienia delirium / stanu splątania wyniósł 1,13 (95% CI; 1,00; ,28) i odpowiednio 2,67 (1,96; 3,63). Taki współczynnik był wyższy dla osób przyjmujących długo działające glikokortykosteroidy – deksametazon, betametazon, triamcinolon

niż u osób przyjmujących krótko działające steroidy, takie jak prednizolon, prednizon, metylprednizolon, deflazakort. Ryzyko wystąpienia delirium / stanu splątania przy odstawianiu leków było także wyższe u osób starszych, z następującymi współczynnikami ryzyka w grupach wiekowych:

- 18-39 lat - 1
- 40-59 lat – 0,38
- 60-79 lat – 1,63
- powyżej 80 lat – 3,88.

Prawdopodobnie to niewydolność korowo-nadnerczowa w wyniku podawania glikokortykosteroidów egzogennych przyczynia się do występowania takich objawów. Dlatego lekarze, którzy obserwują takie powikłania u swoich pacjentów, powinni najpierw wykluczyć wystąpienie niewydolności nadnerczy. W przypadkach, gdy wykluczy się niewydolność nadnerczy, nie ma wypracowanego dobrego postępowania z pacjentem – konieczne są dalsze badania w celu ustalenia najlepszego sposobu na zapobieganie lub leczenie takiego stanu.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1454 z 1 czerwca 2013 r.*

## Przewlekłe stosowanie opioidów powiązane z zaburzeniami erekcji

Pacjenci, którzy regularnie przyjmują opioidy z powodu bólów pleców są obarczeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń erekcji. Takie są wyniki amerykańskiego badania opublikowanego w czasopiśmie *Spine*.

W tym badaniu przeglądowym analizowano elektroniczne dane medyczne oraz dane z aptek 11327 pacjentów (średnia wieku 48,6 lat) z bólem okolicy lędźwiowej dotyczące okresu 6 miesięcy przed- i 6 miesięcy po indeksowanej wizycie w 2004 roku. Stosowanie opioidów sklasyfikowano jako: nigdy, krótkotrwałe ( $\leq 90$  dni), okresowo (90 - 120 dni z liczbą recept poniżej 10) i długotrwałe ( $> 90$  dni i liczba recept powyżej 10).

Dziewięciuset dziewięciu pacjentów otrzymało leki na zaburzenia erekcji lub uzupełnienie poziomu testosteronu, a 10418 nie stosowało takich leków. Większe dawki opioidów i dłuższe stosowanie korelowało dodatnio z przyjmowaniem leków na zaburzenia erekcji lub terapię substytucji testosteronu. Na przykład ponad 19% mężczyzn przyjmujących wysokie dawki opioidów ( $\geq 120$  mg substancji w przeliczeniu na morfinę) przez długi okres także przyjmowało leki na

zaburzenia erekcji lub uzupełnienie testosteronu. W porównaniu z 12,5% pacjentów, którzy przyjmowali mniejsze dawki leków przez długi okres oraz 6,7 % pacjentów, którzy w ogóle nie stosowali opioidów.

Wiek, współistniejące choroby, depresja oraz stosowanie leków nasennych i uspokajających były czynnikami związanymi z przyjmowaniem leków na zaburzenia erekcji lub substytucji testosteronu. Po dostosowaniu do tych zmiennych zgromadzonych danych – przewlekłe stosowanie opioidów było czynnikiem zwiększającym częstość przyjmowania leków na zaburzenia erekcji lub substytucji testosteronu (iloraz szans – 1,45; 95% CI, 1,12; 1,87), dla dużych dawek opioidów – 1,58 (1,03; 2,43).

Takie wyniki nie oznaczają, że opioidy wywołują zaburzenia wzrodu, ale związek ten u niektórych pacjentów powinien być elementem wziętym pod uwagę przy podejmowaniu decyzji czy właśnie opioidy należy zastosować w leczeniu bólów lędźwiowych.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1454 z 1 czerwca 2013 roku*

### **Zwiększenie częstości wizyt na oddziałach ratunkowych związane ze stosowaniem zolpidemu**

W ciągu ostatnich 5 lat w USA znacząco zwiększyła się liczba wizyt na oddziałach ratunkowych w wyniku działań niepożądanych związanych ze stosowaniem zolpidemu. Liczba tych wizyt wynosiła 6111 w 2005 i 19487 w 2010 roku.

Spośród wizyt w 2010 roku, 68% pacjentów to kobiety, a w latach 2005-2009 – także więcej wizyt na oddziałach ratunkowych dotyczyło kobiet. Częściej zgłaszali się starsi pacjenci (83% wizyt), z czego 1/3 pacjentów to osoby w wieku 65 lat i powyżej.

Zolpidem był jedynym stosowanym lekiem u 40% pacjentów zgłaszających się na oddziały ratunkowe w 2010 r. Czterdzieści sześć procent dotyczyło pacjentów, którzy przyjmowali także inne niż zolpidem leki, takie jak: narkotyczne leki przeciwbólowe (21%), benzodiazepiny (14%), a w 10% przypadków pacjenci pili też alkohol.

Bardzo istotne jest, aby stosowanie krótko działających leków nasennych było ograniczone i monitorowane przez lekarzy, i aby byli oni świadomi działań niepożądanych, jakie te leki wywołują.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1452 z 18 maja 2013 roku*

### **Walproinian sodu zmniejsza objętość mózgu u pacjentów z epilepsją**

Zgodnie z wynikami australijskiego badania, pacjenci z epilepsją leczeni walproinianem sodu mają mniejszą objętość mózgu, mniejszą objętość istoty białej oraz ścieńczenie płatów ciemieniowych (parietal lobe thinning).

Autorzy badania przebadali 36 mężczyzn z padaczką ogniskową oporną na leczenie, którzy przyjmowali walproinian sodu lub inny lek, nie pochodną kwasu walproinowego i porównali ich wyniki z grupą kontrolną. Średnia dawka leku to 1400 mg na dobę.

Wyniki wskazują, że u osób leczonych walproinianem sodu w porównaniu do osób zdrowych oraz leczonych innymi niż pochodne kwasu walproinowego lekami mają cieńszy płat ciemieniowy. Dodatkowo zmianie ulega objętość mózgu oraz istoty białej. Wyniki te potwierdzono w innej kohorcie chorych.

Badacze stwierdzili, że konieczne są badania z długim okresem obserwacji, aby potwierdzić związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem walproinianu i zmniejszeniem objętości mózgu.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1452 z 18 maja 2013 roku*

### **Wzrasta liczba zatruc lekowych u małych dzieci**

Jak wynika z raportu Safe Kids Worldwide od roku do 2002 do 2011 liczba dzieci w wieku poniżej 4 lat trafiających do oddziałów ratunkowych z powodu przypadkowego zatrucia lekami wzrosła o 29,8%. W tym czasie liczba dzieci wymagających z tego powodu hospitalizacji wzrosła o 53%. W roku 2011 ponad 67 000 dzieci z zatruciem lekowym otrzymało pomoc w oddziałach ratunkowych. Spośród dzieci w wieku poniżej 5 lat, których zatrucie zakończyło się śmiercią – w 48% przypadków było to zatrucie farmaceutykami. W roku 2010 z wszystkich śmiertelnych zatruc dzieci w tym wieku, 64% to zatrucia lekami. Liczba ta wzrosła o 40% w porównaniu z rokiem 2000.

Z 67% dzieci trafiających z zatruciem do oddziału ratunkowego w 38% dzieci miały dostęp do leków dziadków, a w 31% do leków matki. Biorąc pod uwagę ciężkie zatrucia - 86% związanych było z lekami przeznaczonymi dla dorosłych. Błędy w podaniu leku dzieciom w wieku poniżej 5 lat, to w 31% podanie leku w niewłaściwym czasie, w 30% w nieprawidłowej dawce i 22% pomylenie leku. By zapobiec nieumyślnym zatruciom lub błędom w podaniu leku w raporcie podano liczne przykłady dotyczące właści-

wego przechowywania leków. Szczególnej uwagi wymagają małe dzieci, bez względu na to czy leki przeznaczone są dla nich, ich opiekunów czy gości.

*Na podstawie: Reactions 1446 z 6 kwietnia 2013 r.*

### **Stosowanie klarytromycyny może wiązać się z incydentami sercowo-naczyniowymi**

Stosowanie klarytromycyny u pacjentów z nagłym zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub z pozaszpitalnym zapaleniem płuc może wiązać się z ze wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych – jak wynika z analizy danych z dwóch prospektywnych badań.

W analizie wzięto pod uwagę informacje o 1343 hospitalizowanych pacjentach objętych badaniem EXODUS (Exacerbation of Obstructive Lung Disease) w Wielkiej Brytanii) i danych o 1631 chorych z zapaleniem płuc leczonych w szpitalu w Edynburgu, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę klarytromycyny. Informacje o tych chorych porównywano z informacjami o pacjentach, którzy nie byli leczeni żadnym antybiotykiem makrolidowym. Przyjęcia do szpitala z

powodu incydentów sercowo-naczyniowych (ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, niestabilna choroba wieńcowa) oceniano w ciągu 1 roku. Z obliczeń wynikało, że stosowanie klarytromycyny u chorych z ostrym zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wiązało się ze wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,50; 95% CI 1,13, 1,97) i ostrego zespołu wieńcowego (1,67; 1,04, 2,68).

Stosowanie klarytromycyny u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wiązało się ze wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (1,68; 1,04; 2,68), ale nie ze wzrostem ryzyka wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych (1,65; 0,97,2,80). Dłuższe stosowanie antybiotyku pociągało za sobą większe ryzyko. Wzrostu ryzyka nie obserwowano u pacjentów z POChP, którym podawano antybiotyki beta-laktamowe czy doksycyklinę.

*Na podstawie: Reactions 1446 z 6 kwietnia 2013 r.*