

## BIULETYN LEKÓW 2007, NR 3/4

Anna Arcab

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

### OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**O**cena stosunku korzyści do ryzyka jest powszechnie stosowanym narzędziem, które ma pomóc w podjęciu decyzji o tym, czy lek można dopuścić do obrotu, a w okresie porejestacyjnym - czy w określonych warunkach stosowania preparat może nadal pozostawać w lecznictwie. Czym więc jest taka ocena, jak jej dokonywać, czy istnieją specjalne algorytmy, tak jak przy ocenie związku przyczynowo-skutkowego, kto takiej analizy powinien się podjąć? Definicja stosunku korzyści do ryzyka znalazła się również w polskiej ustawie Prawo farmaceutyczne. W artykule 2, w punkcie 37 b) czytamy:

*stosunkiem korzyści do ryzyka - jest ocena pozytywnych skutków terapeutycznych produktu leczniczego w odniesieniu do ryzyka związanego z użyciem produktu leczniczego, z wyłączeniem zagrożenia niepożądanym wpływem na środowisko [...].*

Z oceny stosunku korzyści do ryzyka może wynikać konieczność podjęcia konkretnych działań, zmierzających do poprawy bezpieczeństwa stosowania leku. Jeżeli bilans korzyści do ryzyka zmienia się w jakikolwiek sposób, to zazwyczaj stanowi to podstawę do przekazania takiej informacji w szczególny sposób fachowym pracownikom opieki zdrowotnej, a w uzasadnionych przypadkach również pacjentom. Jedną z możliwości

przekazania takiej informacji mogą być komunikaty, kierowane bezpośrednio do lekarzy i farmaceutów lub stosowne materiały informacyjne dla pacjentów. Wyraźnie kształtuje się więc konieczność dokonania oceny stosunku korzyści do ryzyka przy wprowadzaniu leku do terapii, a potem prowadzenie tej oceny na bieżąco.

Wydanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu jest jednoznaczne z tym, że dokonana ocena stosunku korzyści dla stosowania tego leku zgodnie z zaleceniami, zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego oraz w planie zarządzania ryzykiem (jeśli dotyczy) dała pozytywny rezultat. Ważne jest, aby pamiętać, że ocena ta musi być dokonywana osobno dla każdego zatwierdzonego wskazania i oddzielnie dla każdej grupy pacjentów.

Istnieją dwa główne sposoby oceny stosunku korzyści do ryzyka. Pierwsza metoda oparta jest na analizie ilościowej. Zakłada ona wyznaczenie konkretnej wartości liczbowej, która odpowiadać będzie bilansowi korzyści do ryzyka.

Drugim sposobem oceny jest metoda „jakościowa”, czyli przygotowanie opinii eksperckiej, przeprowadzonej przez jednego lub więcej specjalistów. Taka naukowa ocena farmakologiczna powinna uwzględniać wszystkie zauważone czynniki, mające wpływ zarówno na korzyść jak i na ryzyko stosowania leku.

W ostatnim okresie zaproponowano nową metodę oceny ilościowej. Została ona niedawno opracowana

przez zespół naukowców z firm farmaceutycznych przy współudziale ekspertów z organów kontroli leków. Metoda została nazwana akronimem MCDA od pełnej nazwy angielskiej *Multi Criteria Decision Analysis*.

Główne założenia proponowanej metody są następujące:

- odniesienie do wielu różnych czynników, dotyczących korzyści i ryzyka
- przygotowanie oceny na podstawie dowodów oraz przyjęcie założenia pewnego stopnia niepewności (zakłada się, że informacjebrane pod uwagę – „dowody” – nie są pełne)
- konfrontacja korzyści z ryzykiem (zakłada się zgodę na pewne ryzyko pod warunkiem konkretnej korzyści)
- przyjęcie skali między 0 a 100 (wszystkie sumowane wartości cząstkowe dają wynik 100).

*Całościowa ocena stosunku korzyści do ryzyka według metody Multi Criteria Decision Analysis przebiega według 7 następujących po sobie kroków:*

1. Określenie kontekstu (określenie wskazania, dawki w tym wskazaniu, przeciwwskazań)
2. Wybranie opcji, które będą oceniane (wybór leku i porównanie go do placebo lub do leku referencyjnego)
3. Wybór kryteriów korzyści i ryzyka oraz sposobu podziału czynników ryzyka i czynników odnoszących się do korzyści
4. Ocena wyników w każdej opcji względem wybranych kryteriów dla oceny korzyści i ryzyka (wybranie odpowiednich danych z badań oraz ustalenie skali cząstkowej)
5. Określenie wagi każdego z wyznaczonych wcześniej czynników
6. Wyliczenie odpowiednich wartości na każdym przyjętym poziomie i końcowej wartości liczbowej
7. Dokonanie analizy czułości metody

Dotychczasowym uznanym standardem oceny stosunku korzyści do ryzyka jest jej przeprowadzenie metodą jakościową. Opiera się ona na wiedzy i doświadczeniu eksperta albo grona ekspertów. Ocena taka odnosi się do wszystkich korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem leku, jednak każde wskazanie oceniane jest osobno.

Ekspert dokonujący oceny może wyodrębnić podobne obszary zagadnień, wyznaczone dla korzyści i zagrożeń np. nasilenie, czas trwania i częstość występowania objawów. Eksperci z ośrodka WHO *the Uppsala Monitoring Centre*, którzy zajmują się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków określili pewne pytania, które w tych obszarach odnoszą się do korzyści i zagrożeń.

Pytania, odnoszące się do nasilenia, czasu trwania i częstości występowania, zaproponowane przez ekspertów z ośrodka WHO to:

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| W odniesieniu do korzyści | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Jak ciężka jest choroba lub stan, w której stosuje się lek w porównaniu do stopnia poprawy w wyniku leczenia?</i></li> <li>– <i>Jak długo utrzymuje się choroba lub stan w stosunku do skrócenia czasu w wyniku leczenia?</i></li> <li>– <i>Jaka jest częstość poprawy stanu zdrowia w wyniku leczenia?</i></li> </ul> |
| W odniesieniu do ryzyka   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Czy niepożądane działanie leku jest ciężkie oraz jakie jest jego nasilenie?</i></li> <li>– <i>Jak długo utrzymuje się niepożądane działanie leku?</i></li> <li>– <i>Jak często występuje niepożądane działanie leku?</i></li> </ul>  |

Bardzo istotne jest, aby porównać wszystkie korzyści i zagrożenia, wynikające ze stosowania ocenianego leku do innych dostępnych alternatywnych terapii. Jako ostatni element oceny stosunku korzyści do ryzyka wymienia się względny farmakoekonomiczny.

Prowadzona na bieżąco ocena stosunku korzyści do ryzyka często kończy się pewnymi zaleceniami

ekspertów, mogącymi prowadzić do zwiększenia bezpieczeństwa stosowania leku. Poprawy bilansu korzyści i zagrożeń można dokonać albo poprzez zwiększenie korzyści albo ograniczenie zagrożeń. Zwiększenie spodziewanych korzyści, związanych ze stosowaniem leku można próbować zapewnić poprzez podawanie leku tylko ograniczonej grupie pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie. Pozostałe grupy chorych, dla których lek niesie zagrożenie, mogą zostać zupełnie wyłączone poprzez dodanie stosownych przeciwwskazań. Lek pozostanie w terapii tylko dla tych osób, dla których niesie korzyść, a ewentualne zagrożenia, związane z jego stosowaniem nie będą większe niż korzyść. Z kolei ograniczenia ryzyka można dokonać poprzez przestrzeganie nowo sformułowanych przeciwwskazań, by nie podawać leku pacjentom w grupach ryzyka. Można również ograniczyć stosowaną dawkę oraz przestrzegać środków ostrożności. Dodatkowo celowe może być wykonywanie odpowiednich badań przed rozpoczęciem terapii oraz monitorowanie pacjentów w trakcie terapii w celu szybkiego zdiagnozowania reakcji niepożądanych. Warto mieć na uwadze, że zmniejszenie dawki może w konsekwencji powodować obniżenie skuteczności leku. Taka sytuacja również nie jest korzystna dla pacjenta.

W celu poprawy stosunku korzyści do ryzyka podmiot odpowiedzialny powinien podejmować stosowne działania. Najprostszym narzędziem jest uaktualnienie charakterystyki produktu leczniczego. W takim przypadku firma farmaceutyczna decyduje, jakie nowe zapisy mogą ograniczać ryzyko. Składa się wówczas wniosek o zmianę w zapisach ChPL do or-

ganu kontroli leków z odpowiednim uzasadnieniem. Zmiana taka zazwyczaj dotyczy ograniczenia wskazań, zmian w dawkowaniu, dodania przeciwwskazań, dodania informacji w akapicie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, dodania nowych danych o działaniu niepożądanym.

W uzasadnionych przypadkach konieczne może okazać się pilne poinformowanie środowiska lekarskiego o nowych informacjach, dotyczących bezpieczeństwa. Przygotowywany jest wówczas komunikat, kierowany bezpośrednio do lekarzy, farmaceutów i innych osób, wykonujących zawód medyczny. Jeżeli zaistnieją bardzo istotne kwestie, dotyczące bezpieczeństwa konieczne może się okazać przeprowadzenie procedury pilnych zmian dotyczących bezpieczeństwa. W takiej sytuacji podmiot odpowiedzialny proponuje nowe zapisy, przedstawia je do akceptacji organu kontroli leków w trybie pilnym i wprowadza tymczasową charakterystykę produktu leczniczego, zawierającą nowe informacje.

W przypadku, gdy ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka nie jest pozytywna, a zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny środki ograniczenia ryzyka nie przyniosły spodziewanych rezultatów, konieczne może być wycofanie leku z rynku. W takiej sytuacji należy poinformować fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów o podjętej decyzji.

Przykłady, wskazujące jak różnorodne czynniki wpływają na ocenę stosunku korzyści do ryzyka, można mnożyć. Warto jednak przytoczyć kilka, by zilustrować, jak skomplikowanym procesem jest dogłębne dokonanie takiej oceny.

Pierwszym przykładem może być *felbamat*. Jest to lek przeciwpadaczkowy, przez długi okres stosowany w Stanach Zjednoczonych. Po kilku latach podawania leku pacjentom okazało się, że może on powodować ciężkie powikłania, takie jak anemia aplastyczna czy niewydolność wątroby. Są to działania niepożądane, które potencjalnie mogą prowadzić nawet do zgonu pacjenta. Zastanawiano się, czy warto w ogóle utrzymać ten preparat w lecznictwie, skoro można znaleźć inne alternatywy terapeutyczne. Okazało się jednak, że *felbamat* jest bardzo skuteczny u dzieci, cierpiących na lekooporną padaczkę. W tej grupie chorych nie było lepszej terapii do zaproponowania. W związku z tym *felbamat* nadal pozostał w obrocie, jednak jego stosowanie obwarowane zostało koniecznością podpisania zgody rodziców lub opiekunów oraz dzieci, powyżej 13-go roku życia. Dodatkowo, pacjenci, którzy stosują *felbamat* muszą mieć wykonywane często badania kontrolne funkcji wątroby oraz obrazu krwi. Lek pozostał w obrocie, jako terapia niosąca korzyść u dzieci cierpiących na lekooporną padaczkę, dla których stanowi jedyną skuteczną możliwość terapii.

Następny ciekawy przykład to *aprotynina*. Tu warto zwrócić uwagę na to, że dane z badania klinicznego wpłynęły na zmianę w ocenie stosunku korzyści do ryzyka. *Aprotynina* jest lekiem antyfibrynolitycznym, który jest stosowany profilaktycznie w celu zmniejszenia okołoperacyjnej utraty krwi u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Wyniki ostatnio analizowanego badania wskazują, że lek jest skuteczny – wykaza-

no redukcję krwawień w grupie badanej, ale w grupie tej odnotowano również zwiększoną liczbę zgonów z wszystkich przyczyn. W związku z tym podmiot odpowiedzialny wstrzymał lek w obrocie, nadal jednak trwa szczegółowa analiza danych z badania i dopiero po przedstawieniu końcowych wyników możliwe będzie ostateczne rozstrzygnięcie, jakie będą dalsze losy leku.

Przedstawione przykłady ilustrują, jak trudnym zadaniem jest ocena stosunku korzyści do ryzyka. Potrzeba oka doświadczonego eksperta farmakologa, a często całego grona ekspertów z różnych dziedzin medycyny, aby rozważyć dokonanie takiej oceny. Trzeba przeanalizować wszystkie dostępne dane oraz inne informacje, rzutujące na wyznaczenie miejsca produktu leczniczego w terapii na tle innych metod leczenia. Firmy farmaceutyczne i organy kontroli leków powinny docenić wagę takich działań i dołożyć wszelkich starań, aby zostały one przeprowadzone w sposób wszechstronny, dociekliwy i rzetelny.

**Piśmiennictwo:**

1. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV, Geneva, 1998 r.
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Eudralex Volume 9 A – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use
3. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm>
4. F. Mussen, S. Salek, S. Walker: „A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines – part 1: the development of a new model using multi-criteria decision analysis; part 2: the practical application of a new model” *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 2007; 16: S2-S15, S16-S41
5. R. Edwards, B.E. Witholm, C. Martinez: “ Concepts in Risk-Benefit Assessment. A Simple Merit Analysis of a Medicine?” *Drug Safety*, 1996

**INFORMACJE RÓŻNE**

***Aripiprazol* - skuteczny w leczeniu hiperprolaktynemii wywołanej przez *haloperydol***

Według badaczy amerykańskich i koreańskich *aripiprazol* jest skuteczny w leczeniu hiperprolaktynemii u pacjentów ze schizofrenią leczonych *haloperydolem*. Oceniono dane z trwającego osiem tygodni badania, które objęło 54 pacjentów ze schizofrenią, u których wystąpiła hiperprolaktinemia wywołana przez *haloperydol*. Pacjenci zostali przydzieleni do grup, z których jedni otrzymywali przez 4 tygodnie *aripiprazol* w dawce 15 mg/dobę, a następnie w dawce 30 mg/dobę przez kolejne 4 tygodnie. Druga grupa chorych otrzymywała placebo. Wszyscy pacjenci leczeni byli *haloperydolem* w stałej dawce przez 3 miesiące. W grupie otrzymujących *aripiprazol* poziom prolaktyny był znacznie niższy, niż w grupie otrzymującej placebo. Poziom prolaktyny w znacznie większym stopniu uległ normalizacji u chorych po tygodniu stosowania *aripiprazolu* w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (84,6% vs. 3,6%) . Wśród 11 pacjentek z zaburzeniami miesiączkowania podawanie *aripiprazolu* unormowało cykl u 7 z nich. W grupie placebo u żadnej z 14 chorych z zaburzeniami cyklu nie nastąpiła poprawa. Autorzy wyjaśnili, że *aripiprazol* działa jako częściowy agonista receptora dopaminy D<sub>2</sub>. Wysokie powinowactwo do receptora dopaminowego D<sub>2</sub> pozwala na konkurowanie z *haloperydolem*. To częściowe działanie agonistyczne w stosunku do receptora D<sub>2</sub> prowadzi do zmniejszenia niebezpieczeństwa wystąpienia objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii.



➔ W Polsce zarejestrowanym preparatem, zawierającym aripiprazol jest *Abilify* tabl. 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg tabl. rozpuszczalne w ustach 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, roztwór doustny 1 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań 7,5 mg/1 ml. Preparat ten został dopuszczony do obrotu we wszystkich krajach Unii Europejskiej w procedurze centralnej.

Na podstawie: *Reactions* z 27 października 2007 r., No 1175

### **Brytyjska agencja MHRA zaleca, by nie łączyć preparatów dziurawca z lekami przeciwpadaczkowymi**

Agencja MHRA przypomniła, że w roku 2000 r. podano ostrzeżenie o interakcji między dziurawcem i niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Ostatnio analizowane zgłoszenia dotyczyły *lewetiracetamu*, *lamotryginy* i *klobazamu*. Są to nieznane do tej pory interakcje. The Herbal Medicines Advisory Committee oraz Commison on Human Medicines Pharmacovigilance Expert Advisory Group zalecają by informacje o interakcji z dziurawcem zawrzeć w drukach wszystkich leków przeciwpadaczkowych. Bierze się także pod uwagę, że interakcje między dziurawcem a lekami przeciwpadaczkowymi zachodzą na drodze innej niż ta znana-poprzez cytochrom P 450.

Na podstawie: *Reactions* z 17 listopada 2007 r., No 1178

### **Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wydała komunikat o przeprowadzonym przeglądzie danych dotyczący związku między stosowaniem bisfosfonianów i występowaniem migotania przedsionków**

Agencja stwierdziła, że dane z ostatnich badań wskazują na możliwość takiej zależności. Jedną z trudności w interpretacji danych jest fakt, że wielu chorych objętych badaniem przekroczyło 65 rok życia i w tej grupie wiekowej migotanie przedsionków występuje często. Zaleca się by nie zamieniać jednego leku na inny z tej samej grupy. Agencja ma w planie przeprowadzenie wnikliwej analizy tego niepożądanego działania i będzie monitorowała dane na ten temat.

Na podstawie: *Reactions* z 17 listopada 2007 r., No 1178

### **Działanie toksyczne na nerki kwasu zoledronowego**

Ośrodek zbierający dane o niepożądanych działaniach leków w Australii – Australia's Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) otrzymał 31 zgłoszeń o przypadkach upośledzenia czynności nerek, związanej ze stosowaniem *kwasu zoledronowego*. Ogółem nadesłano 268 opisów przypadków dotyczących różnych niepożądanych działań towarzyszących stosowaniu tego leku. Spośród 31 zgłoszeń o niewydolności nerek (16 przypadków) lub upośledzenia czynności nerek w dwudziestu przypadkach, kwas zoledronowy był jedynym stosowanym lekiem.

Kwasem zoledronowym leżeni byli pacjenci w wieku 44-88 lat (średnia wieku 63 lata). W dwóch trzecich przypadków objawy wystąpiły po 1-3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

nia. W większości zgłoszeń nie podano danych o dalszych losach pacjenta.

Wskazaniem do stosowania był szpiczak mnogi (13 przypadków), rak sutka (5), rak gruczołu krokowego (4), czerniak (1) osteoporoza (1), plazmocytoma (1), zapalenie kości (1), przerzuty do kości (1). Występujące po dłuższym czasie od podania działanie toksyczne na nerki w kilku przypadkach może wskazywać, że działanie niepożądane nie jest zależne od szybkości infuzji. Trzeba mieć na względzie, że wielu chorych miało przed rozpoczęciem leczenia upośledzoną czynność nerek. ADRAC przypomniał o konieczności ścisłego przestrzegania instrukcji stosowania i szczególnie wnikliwego obserwowania pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka upośledzenia czynności nerek.

Na podstawie: *Reactions* z 13 października 2007 r., No 1173

### **Zalecenia dotyczące podawania małym dzieciom dostępnych bez recepty leków stosowanych w przypadkach przeziębienia i kaszlu**

Władze kanadyjskie zwróciły uwagę na problem prawidłowego stosowania leków podawanych w przypadkach przeziębienia i kaszlu u dzieci poniżej 2 roku życia.

Trwają prace nad oceną ulotek dla pacjentów by sprawdzić, czy zawierają one adekwatne informacje zapewniające bezpieczne stosowanie leków.

Działania te podjęto po otrzymaniu zgłoszeń o zagrażających życiu niepożądanych działaniach, włączając w to w niezamierzone przedawkowanie. Ważne jest także zwrócenie uwagi na fakt, że produkty te zażywane są często łącznie z dostępnymi

mi bez recepty lekami obniżającymi gorączkę. Może to prowadzić do podania dziecku zbyt dużej dawki któregoś z leków.

Sformułowano zalecenia odnoszące się do leczenia dzieci poniżej 2 roku życia.

- nie należy stosować tych produktów przed otrzymaniem wskazówek od fachowego pracownika opieki zdrowotnej,
- chociażby na ulotce znajdowało się stwierdzenie, że lek jest bezpieczny dla dzieci, to jednak zaleca się konsultację z lekarzem lub farmaceutą przed podaniem leku małym dzieciom.

W Stanach Zjednoczonych, Consumer Healthcare Products Association (CHPA) w imieniu wytwórców leków dostępnych bez recepty stosowanych w przeziębieniu i kaszlu zawiadomiło, że doustne leki dla małych dzieci zostaną dobrowolnie wycofane z amerykańskiego rynku. Prezydent Towarzystwa (CHPA) wyjaśnił, że miały miejsce przypadki złego stosowania leków prowadzące do przedawkowania, szczególnie u niemowląt, stąd decyzja biorąca pod uwagę bezpieczeństwo małych pacjentów. Wycofania nie dotyczą produktów przeznaczonych dla dzieci powyżej 2 roku życia. CHPA zwróciło się do FDA, aby zmienić zapisy w ulotkach wszystkich tego typu leków dostępnych bez recepty. Chodzi o zastąpienie zwrotu „zapytaj lekarza” zwrotem „nie stosuj u dzieci poniżej 2 roku życia”.

Na podstawie Reactions: z 20 października 2007 r, No 1174

### **Brytyjska Agencja MHRA proponuje, by duże opakowania leków obkurczających błonę śluzową nosa były dostępne z przepisu lekarza**

Brytyjska Agencja zapowiedziała przeniesienie produktów zawierających więcej niż 750 mg *pseudoefedryny* lub 180 mg *efedryny* w przeliczeniu na 1 opakowanie do kategorii leków dostępnych z przepisu lekarza.

*Pseudoefedryna* i *efedryna* wchodzi w skład wielu preparatów stosowanych w przeziębieniu i kaszlu jako produkty dostępne bez recepty. Służą one jednak także do produkcji *metryloamfetaminy*.

Producenci leków deklarują, że ograniczą wielkość opakowań do określonej przez MHRA wartości lub mniejszych, a farmaceuci muszą się zgodzić na wydawanie tylko jednego opakowania produktu w czasie jednej transakcji. Pod koniec sierpnia Commission on Human Medicines doradzała by wszystkie produkty zawierające *pseudoefedrynę* lub *efedrynę* powinny być dostępne z przepisu lekarza do czasu, gdy zostanie zmniejszone ryzyko stosowania tych leków niezgodnie z przeznaczeniem. Ostatnio proponuje się by uznać za niezgodną z prawem sprzedaż 1 pacjentowi więcej niż 720 mg *pseudoefedryny* lub 180 mg *efedryny*.

Większe opakowania tych produktów będą mogły znaleźć się na rynku jeżeli producent wystąpi z wnioskiem o status leku dostępnego z przepisu lekarza.

Na podstawie: *Scrip* z 10 października 2007 r, No 3301

### **Nowa kategoria dostępności leków w USA – „behind-the-counter”**

FDA rozważa możliwość stworzenia nowej kategorii dostępności leków znanej jako „*behind-the-counter*”. Byłyby to leki dostępne bez recepty, ale wydawane przez farmaceutę. Należałoby zastanowić się nad konsekwencjami takiej decyzji i odpowiedzieć na pytanie, jak wpłynęłaby ona na prawidłowe stosowanie leków. Wyodrębnienie takiej kategorii mogłoby np. zwiększyć dostępność leków dla pacjentów nie ubezpieczonych.

Kategorię leków „*behind-the-counter*” wprowadziły takie kraje jak Austria, Kanada, Francja, Nowa Zelandia, Wielka Brytania, Dania, Niemcy, Włochy, Holandia, Szwecja i Szwajcaria.

W Wielkiej Brytanii istnieje kategoria „*pharmacist only*”. W innych krajach stworzono więcej niż 3 kategorie dostępności leków. Najważniejsze jest, by lek taki można było stosować w samoleczeniu, nie wywoływał ciężkich niepożądanych reakcji oraz by nie można go było łatwo przedawkować. FDA zwlekała z wprowadzeniem tej kategorii dostępności. W zeszłym roku wydała jednak zezwolenie na dopuszczenie do sprzedaży bez recepty środka antykoncepcyjnego *Plan B*, zawierającego *lewonorgestrel*, z zastrzeżeniem, iż mogą go nabywać osoby, które ukończyły 18 lat i starsze. Obserwacja jak w praktyce będzie realizowana ta decyzja pozwoli na ocenę takiego sposobu dostępności. Swego czasu FDA odrzuciła wniosek firmy Merck & Co o zmianę statusu *lowastatyny* (preparat *Mevacor*) z leku dostępnego z przepisu lekarza na lek sprzedawany bez recepty. Gremium o tym decydujące

przyznało, że głosowałoby inaczej, gdyby preparatowi przyznano status „*behind the counter*”. Wielka Brytania była pierwszym krajem, który dopuścił *simvastatinę* w dawce 10 mg jako lek wydawany przez farmaceutę. FDA zadała pytanie czy kategoria „*behind the counter*” ma być „przejściową drogą” przed zmianą kategorii z Rp. na OTC, czy też ma stanowić dodatkową kategorię jako taką. Agencja sformułowała pytania by wskazać na problemy, które wymagają rozważenia, w przypadku utworzenia tej dodatkowej kategorii:

- Jakiego typu dane należy rejestrować (zbierać) w odniesieniu do wydawania leków tej kategorii?

- Czy takie dane/rejestry powinny zawierać wyniki badań laboratoryjnych chorego i w jaki sposób dane te miałyby zostać udostępnione farmaceutce wydającemu lek? To samo dotyczy innych danych pacjenta.
- Jak chroniona byłaby prywatność pacjenta?
- Czy leki tej kategorii miałyby być refundowane? Jeżeli tak, jakie rozwiązania należałoby wprowadzić przy zwrocie kosztów leków?
- Kto powinien nadzorować, jak działa takie rozwiązanie i jaki byłby wpływ władz na apteki?
- Czy farmaceuci powinni przejść specjalistyczne szkolenia by móc wydawać leki tej kategorii? Jeżeli tak, to jaki powinien być to typ szkoleń?

Agencja poddała ten projekt pod konsultacje społeczne.

Na podstawie: *Scrip* z 10 października 2007 r, No 3301

### **Piroksydam – ograniczenie stosowania**

Europejska Agencja Leków EMEA zaleciła ograniczenia, dotyczące stosowania produktów leczniczych, zawierających *piroksydam*. Postanowiono tak z powodu ryzyka niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego oraz ciężkich reakcji skórnych. Komitet naukowy przy Europejskiej Agencji Leków CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ocenił, że *piroksydam* nie powinien być stosowany jako krótkotrwała terapia bólu i stanów zapalnych.

Wskazania do stosowania *piroksydamu*, które muszą być **wykreślone**

Ostra dna  
Pierwotne zaburzenia miesiączkowania  
Ból pooperacyjny  
Leczenie stomatologiczne i w leczeniu infekcji  
Złagodzenie gorączki i bólu związanego z ostrym zapaleniem górnych dróg oddechowych  
Ostre schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego, (np. zapalenie kaletki stawowej zapalenie ścięgna)  
Ostre stany pourazowe  
Ból korzeni nerwowych

Preparaty zawierające *piroksydam* mogą być jednak nadal stosowane w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. *Lek nie powinien być jednak stosowany jako terapia pierwszego rzutu*. Leczenie *piroksydamem* powinien inicjować lekarz, który ma doświadczenie w terapii pacjentów z wymienionymi powyżej chorobami. Preparat należy stosować w najniższej skutecznej dawce (nie przekraczającej 20 mg/dobę) i podawać go przez możliwie najkrótszy okres czasu. Korzyści z leczenia oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powinno być weryfikowane w ciągu 14 dni.

Powyższe ograniczenia, dotyczące stosowania *piroksydamu* nie dotyczą

postaci do stosowania zewnętrznego.

#### **Zestawienie zgłoszeń pojedynczych przypadków**, zebranych w bazie danych WHO (the Uppsala Monitoring Centre)

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (dotyczy wszystkich typów powikłań)	6692
Zapalenie żołądka	224
Krwotok z przewodu pokarmowego	1167
Krwawe wymioty	568
Smołowate stolce	1003
Ból brzucha	764
Niestrawność	503
Nudności	472
Wrzód żołądka	52
Krwotoczny wrzód żołądka	419
Reakcje skórne	26

➔ W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty, zawierające *piroksydam* do stosowania ogólnoustrojowego:

*Apo-Piroxicam 10, - 20*, kaps. 10 mg, 20 mg, *Hotemin*, kaps. 10 mg, kaps. twarde 20 mg, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, *Piroxicam 10, - 20*, czopki doodbytnicze 10 mg, 20 mg, *Feldene*, roztwór do wstrzykiwań 20 mg/ml, *Feldene*, czopki doodbytnicze 20 mg, kaps. 10 mg, kaps. 20 mg, *Piroxicam Jelfa*, tabl. powł. 10 mg, 20 mg, *Flamexin*, proszek do sporządzania roztworu 20 mg, tabl. 20 mg

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2007, Reactions z 30 czerwca 2007 r, No 1158

### **Rymonabant przeciwwskazany u pacjentów z dużą depresją**

Europejska Agencja Leków EMEA ogłosiła, że *rymonabant* (preparat *Acomplia*) jest przeciwwskazany u pacjentów z dużą depresją oraz u tych, którzy byli leczeni preparatami przeciwdepresyjnymi. Zdecydowano tak z powodu ryzyka powikłań psychiatrycznych.

*Rymonabant* jest antagonistą re-



ceptora kanabinoidowego i został dopuszczony do obrotu jako wspomagająca terapia otyłości i nadwagi; powinien być stosowany przy jednoczesnej diecie i ćwiczeniach gimnastycznych.

Już wcześniej Europejska Agencja Leków ostrzegła lekarzy w krajach Unii Europejskiej o zagrożeniach związanych z powikłaniami psychiatrycznymi w trakcie terapii rymonabantem.

Komitet naukowy przy EMEA przeanalizował wszystkie dostępne dane i przedstawił swoje stanowisko:

- korzyści ze stosowania rymonabantu nadal przeważają nad poznanymi zagrożeniami, wyjątek stanowi grupa pacjentów z dużą depresją oraz pacjentów, którzy w przeszłości przyjmowali leki przeciwdepresyjne. Komitet zalecił uaktualnienie druków informacyjnych dla tego preparatu poprzez dodanie ostrzeżenia, że należy przerwać terapię rymonabantem, jeżeli u pacjenta pojawią się oznaki depresji;
- ryzyko wystąpienia depresji jest około dwukrotnie wyższe wśród pacjentów, przyjmujących rymonabant, w porównaniu do osób otyłych lub z nadwagą, które nie stosują leku. Podwyższone ryzyko depresji może prowadzić do myśli samobójczych lub w niektórych przypadkach do prób samobójczych.

☞ W Polsce zarejestrowanym preparatem, zawierającym rymonabant jest *Acompla*, tabl. powł. 20 mg.

Preparat ten został dopuszczony do obrotu we wszystkich krajach Unii Europejskiej w procedurze centralnej, czyli naukowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku była prowadzona przez ekspertów z Europejskiej Agencji Le-

ków, a następnie została wyrażona pozytywna opinia komitetu naukowego przy EMEA (Committee for Medicinal Products for Human Use). W takim przypadku za kwestie monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku odpowiada również EMEA i tam zapadają decyzje dotyczące dodania nowych zapisów, dotyczących bezpieczeństwa do druków informacyjnych.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2007

### **Salbutamol w postaci do wstrzyknięć a ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego u kobiet w ciąży**

Firma GlaxoSmithKline w porozumieniu z kanadyjskim organem kontroli leków ostrzegają, że do końca kwietnia 2007 r. odnotowano na świecie 17 przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego u kobiet w ciąży, które otrzymywały *siarczan salbutamolu* w postaci roztworu do wstrzyknięć w celu niedopuszczenia do przedwczesnego porodu. Jedenaście z otrzymanych raportów opisywało ciężkie przypadki, a jeden zakończył się zgonem. Dwanaście pacjentek powróciło do zdrowia bez niekorzystnych następstw. Większość otrzymanych zgłoszeń opisywała powikłania po podaniu leku w postaci parenteralnej (Ventolin IM roztwór do iniekcji domięśniowych i Ventolin IV roztwór do infuzji), żaden ze zgłoszonych przypadków nie dotyczył sytuacji, gdy salbutamol był podawany wziewnie w skurczu oskrzeli.

Eksperci zauważają, że już wcześniej odnotowywano reakcje niedokrwienia mięśnia sercowego u kobiet w ciąży po podaniu dowolnego beta-agonisty, w tym po podaniu salbutamolu. W związku z tym konieczne jest zachowanie

szczególnej ostrożności, jeżeli rozważa się podanie salbutamolu kobiecie ciężarnej w celu zapobieżenia przedwczesnemu porodowi.

Producent leku, firma GSK przekonuje, że korzyść ze stosowania leku przeważa nad ryzykiem przedwczesnego porodu. W związku z tym należy zapewnić szczególnie uważne monitorowanie równowagi płynów oraz monitorowanie czynności układu krążenia i układu oddechowego. Jeżeli wystąpi obrzęk płuc lub zawał mięśnia sercowego, przerwanie leczenia może być konieczne.

W ramach wyjaśnienia należy dodać, że podawanie salbutamolu w celu zatrzymania akcji porodowej lub zapobieżenia przedwczesnemu porodowi nie jest wskazaniem zatwierdzonym w Kanadzie.

☞ W Polsce zarejestrowany jest produkt leczniczy, zawierający salbutamol w postaci iniekcyjnej: *Salbutamol WZF*, roztwór do wstrzykiwań 0,5 mg/ml

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2007

### **Wyższe dawki kwasu acetylosalicylowego nie zapewniają większej korzyści w kardioprotekcji**

Wyższe dawki kwasu acetylosalicylowego nie zapewniają większej korzyści w kardioprotekcji niż niskie dawki leku. Wysokie dawki mogą natomiast powodować wyższe ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego – donoszą badacze ze Stanów Zjednoczonych i Francji.

Przeprowadzili oni systematyczny przegląd ośmiu randomizowanych badań klinicznych oraz trzech badań obserwacyjnych. Badaniami tymi objęto łącznie prawie 10.000 pacjentów, którzy regularnie przy-

mowali kwas acetylosalicylowy w dobowej dawce mieszczącej się w granicach 30–1300 mg. Dane dotyczące skuteczności leczenia, uzyskane w wyniku analizy kilku badań klinicznych oraz meta-analiz, nie wskazywały na wyraźną korzyść, która wynikałaby ze stosowania wyższych dawek kwasu acetylosalicylowego w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. „W rzeczywistości wyniki odnoszące się do korzyści wskazują głównie na skuteczność niskich dawek leku” – informują badacze.

W przeprowadzonej analizie wyniki nie wskazywały na znaczącą różnicę liczby zgonów z powodów zaburzeń naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru pomiędzy grupami, które otrzymywały odpowiednio 30 mg/ dobę i 283 mg/ dobę kwasu acetylosalicylowego (14,7% i 15,2%, odpowiednio). Analizowano dane objęte okresem leczenia średnio 2,6 lat.

Dodatkowo, dane z wielu badań sugerowały, że zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego było związane ze zwiększeniem dawki kwasu acetylosalicylowego. Jednak naukowcy zaznaczają, że nie wszystkie te badania dają reprezentatywne wyniki w odniesieniu do dawek obecnie stosowanych 75 mg–325 mg / dobę. W związku z tym należy zaznaczyć, że kliniczne konsekwencje opisanego przez naukowców ryzyka należy jeszcze potwierdzić w dalszych badaniach.

Naukowcy komentują dalej, że jeżeli wyniki badania CURE\*, w którym pacjenci stosowali lek w dawkach nie wyższych niż 325 mg/ dobę obrazowałyby także stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych w USA, wówczas stosowanie leku w dawce dobowej 325 mg mogłoby po-

wodować ponad 900.000 więcej przypadków poważnych krwawień w skali roku w porównaniu do stosowania dawki 81 mg.

Badacze ostrzegają, że pomimo iż kwas acetylosalicylowy jest ogólnie uznawany jako lek bezpieczny, jednak gdy jest on stosowany przez tak dużą populację pacjentów, to nawet niewielka częstość występowania reakcji niepożądanych stanowi poważny problem i ma istotne znaczenie.

\*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events

Na podstawie: Reactions z 16 czerwca 2007 r., No 1156 Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA: the Journal of the American Medical Association 297: 2018-2024, No. 18, 9 May 2007

### **Większe ryzyko związane ze stosowaniem soli magnezu niż z terapią nifedypiną w zahamowaniu przedwczesnego porodu**

Amerykańscy naukowcy planują przedstawienie wyników pracy, w której twierdzą, że stosowanie siarczanu magnezu i nifedypiny w zahamowaniu przedwczesnego porodu cechuje się podobną skutecznością, jednak sole magnezu obarczone są wyższym ryzykiem reakcji niepożądanych.

Amerykanie objęli analizą 192 kobiety, zagrożone przedwczesnym porodem (<37 tygodnia ciąży), które otrzymały siarczan magnezu w postaci iniekcji dożylnych lub doustnie nifedypinę. Podanie siarczanu magnezu było skuteczniejsze w zahamowaniu porodu przez 48 godzin ze spokojną czynnością macicy, jednak nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy dwoma sposobami leczenia w odniesieniu do wydłużenia czasu do porodu, „wieku ciążowego” no-

worodka ani do masy urodzeniowej dziecka. Jednak dwie trzecie kobiet, które otrzymały iniekcję siarczanu magnezu doświadczyło działań niepożądanych o nasileniu łagodnym do dużego. Działania niepożądane obejmowały m.in. duszność oraz obrzęk płuc. Dla porównania – tylko jedna trzecia kobiet, które otrzymały nifedypinę doświadczyła reakcji polekowych, w tym bólów głowy. Dodatkowo dzieci matek, które otrzymały siarczan magnezu miały większe prawdopodobieństwo znalezienia się w oddziale intensywnej opieki medycznej niż dzieci kobiet leczonych nifedypiną.

„Zaobserwowano znaczącą różnicę w występowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentek, niektóre reakcje były bardzo ciężkie” komentuje jeden z badaczy.

Na podstawie: Reactions z 7 lipca 2007 r., No 1159 Stanford University Medical Center. Common Preterm Labor Drug Has More Side Effects Than Alternative, Finds Study from Packard Children's Hospital and Stanford. Media Release: 29 Jun 2007. Dostępne na stronie: <http://mednews.stanford.edu>

### **Australijski ośrodek monitorowanie niepożądanych działań leków otrzymał 36 zgłoszeń o nieprawidłowościach w obrazie krwi po stosowaniu mirtazapiny.**

Raporty te napływały od 2001 r., od kiedy to mirtazapina jest zarejestrowana w Australii. Pacjenci, którzy doświadczyli tego powikłania byli w wieku 29–94 lata. W otrzymanych 36 doniesieniach opisywano agranulocytozę (w 5 przypadkach), neutropenię (19), ciężką pancytopenię (7) i trombocytopenię (6). Średni czas od początku terapii do wystąpienia działania niepożądanego wynosił



3 tygodnie. W 21 zgłoszeniach mirtazapina była jedynym podejrzanym lekiem. Jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc związanego z wystąpieniem neutropenii, inny zmarł z powodu krwotoku związanego z powstałą trombocytopenią.

W 19 przypadkach pacjenci powrócili do zdrowia, 11 chorych nie powróciło do zdrowia, w pozostałych opisach nie zaznaczono wyniku reakcji niepożądaney.

☛ W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty, zawierające mirtazapinę:

*Esprital 15, - 30, - 45*, tabl. powł. 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mirtahexal 15 - 30, - 45 mg*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mirtal*, tabl. powł. 30 mg, 45 mg, *Mirtastad* tabl. powł. , 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mirtastad Oro 15 - 30, - 45 mg*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mirtazapina*, tabl. powł. 30 mg, 45 mg, *Mirtazapine Teva 15 mg, - 30 mg, - 45 mg*, tabl. powł. 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mirtor*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mirzaten 30 mg, - 45 mg*, tabl. powł. 30 mg, 45 mg, *Mitramerck*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Mitrazapine Teva 15 - 30, - 45 mg*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Remeron*, tabl. powł. 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Remeron SolTab*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Remirta Oro*, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 30 mg, 45 mg.

Na podstawie: Reactions z 7 czerwca 2007 r., No 1155 Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Mirtazapine and blood dyscrasias. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26: 10, No 3, Jun 2007

### Przeciwcukrzycowe leki z grupy tiazolidynodionów – ostrzeżenie o ryzyku niewydolności serca

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA dokonała przeglądu zgłoszeń niepożądanych działań leków przeciwcukrzycowych z grupy tiazolidynodionów, otrzymanych po wprowadzeniu ich do obrotu. Na bazie tej analizy zdecydowano wprowadzić do druków informacyjnych tych leków specjalne ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku niewydolności serca. Produkty lecznicze, które należą do tej grupy to *rosiglitazon* (Avandia), *pioglitazon* (Actos) oraz połączenie rosiglitazonu i glimepirydu (Avandaryl, Avaglim).

Otrzymane przez amerykańską agencję zgłoszenia opisywały przypadki znaczącego przyrostu wagi oraz obrzęków. Oba te objawy występują przy niewydolności serca. W niektórych przypadkach opisywano trudności terapeutyczne, w tym zgony w sytuacji gdy kontynuowano leczenie tiazolidynodionem.

Nowe surowsze ostrzeżenie zaleca lekarzom, aby uważnie obserwować pacjentów, u których rozpoczyna się terapię lekiem z grupy tiazolidynodionów pod kątem ewentualnych objawów niewydolności serca. Symptomy te obejmują: nagłe przybranie na wadze w dużym stopniu, duszność oraz obrzęki. Pacjenci, u których zostanie zdiagnozowana niewydolność serca powinni być poddani odpowiedniej terapii, a kontynuowanie terapii podawanym lekiem przeciwcukrzycowym ponownie rozważone.

Dodane ostrzeżenie wskazuje także, że leków z tej grupy nie należy podawać pacjentom z ciężką niewydolnością serca.

Kwestia rozstrzygnięcia, czy leki z grupy tiazolidynodionów powodują wzrost ryzyka ataków serca, w tym niedokrwienia mięśnia sercowego pozostaje nadal otwarta. Amerykańska agencja FDA prowadzi ocenę tych preparatów przeciwcukrzycowych pod tym kątem.

#### Zestawienie zgłoszeń pojedynczych przypadków, zebranych w bazie danych WHO (the Uppsala Monitoring Centre)

Niewydolność serca	803
Zawał mięśnia sercowego	169
Zaburzenia ze strony układu krążenia	2

☛ W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty:

- zawierające pioglitazon: *Actos*, tabl., 15 mg, 30 mg, 45 mg, *Glustin*, tabl. 15 mg, 30 mg, 45 mg;
- zawierające pioglitazon i metforminę: *Competact*, tabl. powł. 15 mg/850 mg
- zawierające pioglitazon i glimepiryd: *Tandemact*, tabl. powł. 30 mg/4 mg, 45 mg/4 mg
- zawierające rosiglitazon: *Avandia*, tabl. powł. 2 mg, 4 mg, 8 mg,
- zawierające rosiglitazon i metforminę: *Avandamet*, tabl. powł., 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg, 4 mg/1000 mg
- zawierające rosiglitazon i glimepiryd: *Avaglim*, tabl. powł., 4 mg/4 mg, 8 mg/4 mg.

Powyższe preparaty zostały dopuszczone do obrotu we wszystkich krajach Unii Europejskiej w procedurze centralnej.

Na podstawie: Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2007 FDA News. US Food and Drug Administration, 14 August 2007 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

### Przypadki, związane z zaszczepieniem preparatem *Gardasil*

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA otrzymała 1637 zgłoszeń pojedynczych przypadków, związanych z zaszczepieniem preparatem *Gardasil* – rekombinowaną czterowalentną szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Liczba zgłoszeń obejmuje okres do 11 maja 2007 r.

Spośród wszystkich otrzymanych doniesień, 371 opisywało reakcje ciężkie, w tym 3 zakończone zgonem. Wśród przypadków zakończonych zgonem jeden opisywał powikłania zakrzepowe, zgon nastąpił 3 godziny po zaszczepieniu. W pozostałych dwóch zgłoszeniach opisano dziewczęta w wieku 12 i 19 lat, które zmarły z powodu powikłań zakrzepowych i zaburzeń funkcji serca.

Czterdzieści dwie kobiety otrzymały szczepionkę w czasie ciąży, 18 z nich doświadczyło działań niepożądanych, takich jak poronienia samistne oraz nieprawidłowości płodu.

➔ W Polsce zarejestrowanym preparatem jest *Gardasil*, zawieszyna do wstrzykiwań, 0,5 ml. Preparat ten został dopuszczony do obrotu we wszystkich krajach Unii Europejskiej w procedurze centralnej.

Na podstawie: Reactions z 2 czerwca 2007 r., No 1154 Judicial Watch. Judicial Watch Uncovers Three Deaths Relating to HPV Vaccine. Media Release: 23 May 2007  
Informacja dostępna na stronie internetowej: <http://www.judicialwatch.org>

### Zespół objawów podobnych do stwardnienia zanikowego bocznego – czy jest związek ze stosowaniem statyn?

Pojawiły się nowe informacje o nieznanym wcześniej zagrożeniu, które może mieć związek ze stosowaniem statyn. Jest to występowanie zespołu podobnego do stwardnienia zanikowego bocznego. Dane te zostały zidentyfikowane w ośrodku centralnym ośrodku WHO w Uppsali w Szwecji.

Analiza pojedynczych przypadków działań niepożądanych z bazy danych WHO – Vigibase – umożliwiła wykrycie częściej zgłaszanych przypadków zmian górnego nerwu wzrokowego (43 raporty), które związane były ze stosowaniem statyn.

Czterdzieści z nich było następnie analizowanych i wszystkie, oprócz jednego, zgłoszenia nadesłano jako ALS (amyotrophic lateral sclerosis). W 34 przypadkach statyna była jedynym podejrzanym lekiem. Dodatkowo, spośród 5534 wszystkich pojedynczych zgłoszeń neuropatii obwodowych, w 547 podejrzewanym lekiem jest statyna.

Po stratyfikacji danych, z uwagi na wiek, także obserwowano, że powikłanie w postaci ubytków górnych nerwów ruchowych częściej występuje u osób leczonych statynami. Badacze z WHO podkreślają, że powikłanie to występuje bardzo rzadko, ale bardzo szerokie stosowanie statyn wymaga rozpoznać informacji o tym powikłaniu.

Na podstawie: Reactions z 21 lipca 2007 r., No 1161

### Obniżenie stężenia cholesterolu LDL może zwiększać ryzyko raka

Zgodnie z artykułem opublikowanym w Journal of the American College of Cardiology przez Alsheikh-Ali i wsp. [Vol. 50 (5): 409-418], duże dawki statyn mogą być związane z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych, a obniżenie poziomu cholesterolu LDL może być związane ze zwiększeniem ryzyka raka. W tym samym numerze czasopisma ukazał się artykuł redakcyjny, który omawia te wyniki z innej perspektywy i sugeruje strategię dalszych badań [Vol. 50 (5): 419-420].

Badacze przeanalizowali dane dotyczące 23 ramion badań klinicznych, prospektywnych, randomizowanych. W badaniach wzięło udział łącznie 75317 chorych, których przyporządkowano do grup osób przyjmujących *lowastatynę*, *simvastatynę*, *pravastatynę*, *fluvastatynę* lub *atorvastatynę*, w różnych dawkach. Zbiorczo obserwacje objęły 309506 pacjento-lat. Częstość rhabdomyolizy, zwiększonego poziomu enzymów wątrobowych oraz nowotworów wyliczono odpowiednio na 21, 22 i 13 na 100.000 pacjento-lat.

Wyższe dawki statyn wiązały się ze znacząco częstszym podwyższeniem stężenia enzymów wątrobowych. Częstość tych powikłań wyniosła odpowiednio 271, 195 i 114 na 100000 pacjento-lat w grupie leczonej wysokimi, średnimi i małymi dawkami statyn, na każde 10% obniżenia stężenia cholesterolu LDL. Nie stwierdzono związku pomiędzy zmianami stężenia cholesterolu LDL a częstością występowania podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych lub rhabdomyolizy. Co interesujące, zaobserwowano odwrotną zależność

pomiędzy osiąganymi stężeniami cholesterolu LDL a częstością występowania nowych przypadków raka. Zaobserwowano też, niewielką różnicę pomiędzy częstością występowania raka a stosowaniem różnych dawek statyn – wyniosła ona 408 vs 498 i 490 na 100.000 pacjento-lat, dla każdego 10% obniżenia stężenia cholesterolu LDL.

Dr LaRosa uznał, że wyniki tej analizy, chociaż dające do myślenia, należy traktować jako generujące nową hipotezę. Uważa on także, że należy wziąć pod uwagę inne udostępnione dane z badań klinicznych.

Analiza ta powinna być przeprowadzona we współpracy z National Institute of Health. Wydawcy czasopisma zgadzają się z opinią Dr La Rosa i uważają, że obecnie należy przestrzegać zaleceń wynikających z programu National Cholesterol Education Programme (NCEP). Dodatkowo, stwierdził on, że w trakcie recenzji tego artykułu, dane sprawiły wrażenie, że nie są wystarczająco dobrej jakości i nawet kolegium redakcyjne zastanawiało się nad odrzuceniem publikacji. Zdecydowano jednak, że wyniki badań, które wymagają dalszej oceny, też powinno podawać się do publicznej wiadomości.

Na podstawie: Reactions z 11 sierpnia 2007 r., No 1164

### **Niemiecki Instytut P. Ehrlicha (PEI) udostępnia dane o powikłaniach poszczepiennych**

Niemiecki Instytut P. Ehrlicha (PEI) udostępnił bazę danych zawierającą informacje o pojedynczych zgłoszeniach działań niepożądanych związanych ze szczepieniami. Inicjatywa ta odpowiada na rosnące zainteresowanie w wielu krajach, w tym w Niemczech, prawdziwymi lub przypisywanymi zagrożenia-

mi związanymi ze szczepieniami. Baza danych, dostępna przez stronę internetową Instytutu, zawiera raporty przesłane od stycznia 2001 roku do chwili obecnej. Instytut planuje też wprowadzenie starszych danych, już od 1992 roku. Zdaniem prof. Johannes'a Lőwera, dyrektora PEI, Instytut ten jest pierwszą agencją w Europie, która udostępnia dane o szczepieniach w takiej formie. Baza danych będzie aktualizowana co 6 miesięcy.

Adres strony internetowej <http://www.pei.de>

Na podstawie: Reactions z 30 czerwca 2007 r., No 1158

### **Firma Pfizer koryguje wyniki analizy, która kwestionowała wymiennność statyn**

W marcu br. Pfizer anonsował, że atorwastatyna ma 14% przewagę nad simwastatyną w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych po trzech miesiącach terapii, nawet po uwzględnieniu zależności od dawkowania różnic pomiędzy obiema substancjami. Informacja ta wynikała z retrospektywnej analizy bazy danych medycznych, która zawierała informacje o przebiegu leczenia 80.000 osób. Obecnie, w dokumentacji złożonej do US Securities and Exchange Commission, firma podała, że ogłoszone wcześniej dane są błędne.

W kolejnym przeglądzie danych medycznych, którego dokonała firma, stwierdzono, że dodatkowa redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych atorwastatyną w porównaniu do simwastatyny wynosi tylko 10%. Nie jest to wystarczająco dużo, aby uznać wyniki te za znamienne statystycznie. Pfizer stwierdził, że błąd odkryto w trakcie ponownej analizy, którą przeprowadzono na życzenie eksperta recenzującego materiał do

publikacji. Do analizy włączono dane z jednego roku, który wcześniej nie był analizowany.

W czerwcu 2007, „WellPoint” przedstawił wyniki badania skutków leczenia, w oparciu o dane „Healthcare”, w których stwierdzono, że odtwórcza statyna może mieć porównywalną skuteczność na układ krążenia u 63% chorych leczonych z powodu wysokiego poziomu cholesterolu. W badaniu tym wzięto pod uwagę 30000 członków WellPoint, którzy przyjmowali statynę w jakimkolwiek czasie na przestrzeni 4 lat analizowanych. Wyniki wskazują, że większość pacjentów przyjmujących statyny ma niskie lub umiarkowane ryzyko chorób układu krążenia.

Na podstawie: Scrip z 22 czerwca 2007 r., No 3270

### **Statyny ograniczają rolę fibratów**

Ocena stosunku korzyści do ryzyka dla fibratów i statyn przeprowadzona przez brytyjską agencję MHRA wykazała, że istnieje dużo dowodów na korzystne działanie statyn w zapobieganiu chorobom układu krążenia. Dlatego stosowanie fibratów, jako leków pierwszego rzutu w chorobach układu krążenia nie ma, w opinii Agencji, uzasadnienia.

Fibraty powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu tylko u chorych z pierwotną izolowaną hipertriglicydemią. Skuteczność i bezpieczeństwo fibratów oceniano w 5 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Badania te dotyczyły *gemfibrozylu*, *bezafibratu* i *fenofibratu*. W większości badań, znacząca poprawa parametrów lipidowych nie zawsze była związana z wystąpieniem oczekiwanych korzyści klinicznych.

W badaniu dotyczącym fenofibratu



nie stwierdzono znaczących korzyści w przypadku leczenia chorych z cukrzycą.

MHRA zaleciła fachowym pracownikom opieki zdrowotnej, aby:

- rozważali zastosowanie fibratów, jako leków pierwszego rzutu, tylko u chorych z izolowaną ciężką hipertriglicydemią
- stosowali fibraty u chorych z mieszaną hiperlipidemią tylko wówczas, gdy statyny lub inne leczenie są przeciwwskazane lub źle tolerowane
- zalecali stosowanie statyny i fibratu w połączeniu tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższą ryzyko powikłań
- unikali jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i statyny

Na podstawie: Reactions z 17 listopada 2007 r., No 1178

### **Nowa Zelandia – zwrócenie uwagi na ryzyko związane ze stosowaniem tramadolu**

Nowozelandzki ośrodek monitorowania działań niepożądanych (CARM – Centre for Adverse Reactions Monitoring) wydał zalecenie dla lekarzy, dotyczące związku pomiędzy stosowaniem tramadolu i występowaniem zespołu serotoninowego oraz drgawek.

W bazie danych Ośrodka są trzy raporty o chorych, którzy rozwinęli zespół serotoninowy w czasie terapii tramadolem. Wszyscy chorzy doświadczyli tego powikłania po włączeniu dodatkowo leku o działaniu serotoninergicznym.

Zgłoszenia opisywały sytuacje, gdy:

- zwiększono dawkę tramadolu u chorego przyjmującego paroksetynę, tiorydazynę i tramadol,

– włączono tramadol choremu przyjmującemu przewlekle amitryptylinę i wysokie dawki fluoksetyny (60 mg/dobę),

– włączono citalopram po rozpoczęciu leczenia tramadolem.

Do grudnia 2006 roku, Ośrodek z Nowej Zelandii otrzymał 10 zgłoszeń o drgawkach prawdopodobnie związanych ze stosowaniem tramadolu. Zgłoszenia dotyczyły 8 kobiet i 2 mężczyzn w wieku 15 – 49 lat. Dziesięciu chorych otrzymywało tramadol doustnie, a 5 osób dożylnie. Trzech chorych, u których wystąpiły drgawki, otrzymywały dawki większe niż maksymalnie zalecane; jedna przyjmowała 600 mg tramadolu doustnie w ciągu 12 godzin, inna dożylnie 50 mg tramadolu, a następnie za 5 minut 250 mg dawki, także dożylnie, po otrzymaniu leku ogólnie znieczulającego i cyklizyny. Trzeci chory miał niewydolność nerek i otrzymał 300 mg tramadolu dożylnie. Zgromadzone dane wskazują, że ryzyko drgawek po tramadolu wzrasta ze stosowaniem dużych dawek leku, stosowaniem jednocześnie innych leków. Jest także wyższe o osób z padaczką w wywiadzie.

Na podstawie: Reactions z 20 października 2007 r., No 1174 ([www.medsafe.gov.nz](http://www.medsafe.gov.nz))

### **Finlandia - przegląd działań niepożądanych u dzieci**

Wyniki analizy przeprowadzonej w Finlandii wskazują, że większość działań niepożądanych obserwowanych u dzieci w wieku 1-2 lata jest związanych ze stosowaniem leków przeciwniektymicznych. Fiński rejestr działań niepożądanych zgromadził od 1973 roku 1203 zgłoszenia powikłań u dzieci w wieku 0-15 lat. Większość raportów dotyczyła leków stosowanych

w infekcji, podawanych systemowo (liczba zgłoszeń – 612), leków działających na układ nerwowy (254) i tych stosowanych w chorobach układu oddechowego (103).

Objawy niepożądane głównie dotyczyły: skóry (46%), przewodu pokarmowego (11%), układu nerwowego (5%), układu immunologicznego (5%). Poza reakcjami ogólnymi, opisywano reakcje miejscowe związane z drogą podania leku, gorączkę i obrzęk.

Autorzy podsumowania podają, że zakres działań niepożądanych obserwowanych u dzieci jest szeroki. Zwracają uwagę na występowanie powikłań w związku z ekspozycją na lek w okresie płodowym, aż do powikłań u nastolatków.

Na podstawie: Reactions z 20 października 2007 r., No 1174

### **Wzrost liczby ciężkich działań niepożądanych w USA**

Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) wzrosła w ciągu 8 lat, jak wynika z artykułu opublikowanego we wrześniu na łamach Archives of Internal Medicine. Badacze ocenili dane ze spontanicznych zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych, które napłynęły do FDA w ramach programu monitorowania działań niepożądanych Medwatch. Analizowano dane zebrane od stycznia 1998 do grudnia 2005 roku. Zgłoszenia dotyczyły leków wydawanych z przepisu lekarza, leków wydawanych bez recepty oraz produktów biologicznych (z wyłączeniem szczepionek). Od 1998 roku do 2005 liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych wzrosła 2,6 razy, z 34.966 do 89.842. Co więcej, liczba zgłaszanych zgonów wzro-

sła 2,7 raza, z 5519 do 15107. Ogólnie, zgłaszanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było czterokrotnie większe niż zwiększenie liczby wypisanych recept dla chorych leczonych ambulatoryjnie w tym samym czasie (z 2,7 miliarda recept do 3,8 miliarda). Spośród ogólnej liczby zgłoszeń, bezpośrednio do FDA przesłano 19,15% raportów, 67,2% za pośrednictwem firm farmaceutycznych, dotyczących objawów nowych, nie wymienionych w drukach informacyjnych, a 13,8% zgłoszeń od firm dotyczyło ciężkich objawów niepożądanych już znanych.

Względnie niewielka liczba leków odpowiada za wzrost liczby raportów o działaniach niepożądanych. Zgromadzone powikłania wymieniały 298 leków (20% z wszystkich 1489 leków występujących w zgłoszeniach), które przyczyniły się do wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych – 87,1%. Z piętnastu leków, najczęściej wymienianych w raportach o zgonach, siedem było lekami przeciwbólowymi (m.in. oksykodon i fentanyl), 4 inne miały wpływ na układ immunologiczny.

Konieczny jest lepszy system minimalizacji ryzyka wynikającego ze stosowania leków, stwierdzają autorzy pracy.

Na podstawie: Reactions z 22 września 2007 r., No 1170 oraz na podstawie BMJ, 2007; 335: 585 (praca oryginalna: Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse events reported to Food and Drug Administration, 1998-2005. Archives of Internal Medicine 2007; 167 (16): 1752-59).

### **Erytropoetyny – zmiany w drukach informacyjnych**

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) zaleciła zmiany w drukach informacyjnych dla wszystkich erytropoetyn. Nale-

ży wprowadzić ostrzeżenia o potencjalnym zwiększonym ryzyku progresji choroby nowotworowej oraz o incydentach zakrzepowozatorowych i sercowo-naczyniowych. EMA dokonała oceny współczynnika korzyści do ryzyka i stwierdziła, że nadal jest pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zmian w informacji o leku. Zmiany te są spójne z informacjami „w czarnej ramce” (black box warning – umieszczone na początku tekstu ostrzeżenie dotyczące stosowania leku) wprowadzonymi wcześniej przez FDA.

Ocenę korzyści do ryzyka zapoczątkowały opublikowane wyniki badań, w których zaobserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności u osób otrzymujących erytropoetyny, którzy cierpieli na anemię związaną z chorobą nowotworową. Zaobserwowano także zwiększoną śmiertelność oraz więcej chorób układu krążenia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy przyjmowali erytropoetyny.

Zmiany w drukach dotyczą:

- w sekcji „wskazania” musi znaleźć się stwierdzenie, że erytropoetyny należy podawać, jeśli anemii w wynikach laboratoryjnych towarzyszą objawy kliniczne
- w sekcji „dawkowanie i sposób podawania” należy dodać, że docelowe stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 12 g/dL
- w sekcji „ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności” – informacja o niewyjaśnionej zwiększonej śmiertelności oraz braku znaczących korzyści przy stosowaniu erytropoetyny w celu osiągnięcia wysokich stężeń hemoglobiny

- w sekcji „właściwości farmakodynamiczne” – zawarcie informacji o zwiększonej śmiertelności u chorych, przyjmujących erytropoetynę z powodu anemii związanej z różnymi często występującymi nowotworami w porównaniu do osób, które nie otrzymywały tych leków. Zmiany te zostaną wprowadzone do druków informacyjnych wszystkich erytropoetyn.

Firmy są także zobowiązane do analizy zebranych danych o chorych, w celu potwierdzenia informacji zaobserwowanych w badaniach. Konieczna jest także ocena, czy dla pacjentów z anemią, poddawanych chemioterapii, podanie erytropoetyny nie przyczynia się do skrócenia życia. Firmy muszą przeprowadzić dodatkowe badanie, w celu oceny aktywności receptorów dla erytropoetyny w różnych rodzajach nowotworów oraz w różnych stadiach rozwoju raka.

☞ W Polsce erytropoetyny są zarejestrowane pod nazwami:

- *erytropoetyna alfa*: *Eprex, Binokrit, Epoetin Alfa Hexal, Abseamed*
- *erytropoetyna beta*: *Neorecormon*
- *erytropoetyna delta*: *Dynepo*
- *darbepoetyna alfa*: *Aranesp*

Na podstawie: Reactions z 10 listopada 2007 r., No 1177 ; Scrip z 2 listopada 2007 r., No 3308 ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu))

### **Stosowanie erytropoetyn poza wskazaniami może szkodzić**

Lekarze powinni być bardzo uważni i pamiętać, aby nie sto-

sować erytropoetyn u chorych w bardzo ciężkim stanie, którzy mają anemię. Erytropoetyny są dopuszczone do stosowania u chorych dializowanych z niedokrwistością, chorych po dużych zabiegach chirurgicznych oraz u chorych z anemią wynikającą z chemioterapii. Podanie pacjentowi w stanie bardzo ciężkim dawki erytropoetyny o wartości około 200 € pozwoli co prawda na odstępnie od transfuzji jednej jednostki krwi, ale taki sposób postępowania nie poprawi stanu ogólnego pacjenta, a dodatkowo wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych. Ostrzeżenie to wynika z opublikowanej w Journal of Canadian Medical Association (CMAJ) meta-analzy 9 randomizowanych badań klinicznych oraz z komentarza o leczeniu pacjentów w bardzo ciężkim stanie, który także zamieszczono w czasopiśmie.

W komentarzu pojawiły się opinie, że w USA wytwórcy erytropoetyn aktywnie promują erytropoetyn, w reklamach kierowanych bezpośrednio do pacjentów (direct-to-consumer advertising, w Polsce taki sposób reklamy nie jest dozwolony) oraz wynagradzając lekarzy przepisujących lek. Praktyki stosowane przez firmy są analizowane przez Amerykański Kongres.

Meta-analiza, w której porównywano erytropoetyn z placebo lub brakiem interwencji, wykazała, że lek nie ma znaczącego wpływu na ogólną śmiertelność (iloraz szans – 0,86, CI 95% - 0,71 – 1,05). Grupy leczone erytropoetyną lub osoby w grupie kontrolnej tak samo długo pozostawały w szpitalu lub na oddziale intensywnej terapii.

➔ W Polsce erytropoetyny są zarejestrowane pod nazwami:

- *erytropoetyna alfa: Eprex, Binokrit, Epoetin Alfa Hexal, Abseamed*
- *erytropoetyna beta: Neorecormon*
- *erytropoetyna delta: Dynepo*
- *darbepoetyna alfa: Aranesp*

Na podstawie: BMJ 2007; 335: 532

**Antybiotyki aminoglikozydowe – ototoksyczność ma cięższy przebieg u osób z mutacją m.1555A>G w mitochondrialnym DNA kodującym 12s rRNA**

Niektóre osoby są bardziej predysponowane genetycznie, aby nawet po 1 dawce antybiotyku aminoglikozydowego utraciły słuch. Mutacja m.1555A>G w mitochondrialnym DNA jest jedną z mutacji odpowiedzialnych za zwiększenie wrażliwości na ototoksyczne właściwości antybiotyków aminoglikozydowych. Mutację tę dziedziczy się od matki.

Aminoglikozydy wiążą się z rybosomami bakteryjnymi i blokują syntezę białek przez bakterie. Ludzkie białka mitochondrium mają struktury podobne do rybosomów bakteryjnych. Mutacja w pozycji 1555 powoduje, że ludzkie rybosomy są jeszcze bardziej podobne do rybosomów bakteryjnych i dlatego aminoglikozydy chętniej wiążą się z tym białkiem. Po związaniu z białkiem w rybosomach ludzkich komórek ryzyko ototoksyczności wzrasta, ponieważ aminoglikozydy mają okres półtrwania kilkanaście miesięcy. Dotyczy to komórek włosa oraz ucha wewnętrznego. Chorzy, którzy nie przyjmowali aminoglikozydów, a mają mutację m.1555A>G, mogą także ogłuchnąć. Jednakże prawdopodobieństwo głuchoty jest dużo wyższe u chorych z tą mutacją, którzy otrzy-

mali antybiotyków aminoglikozydowy w porównaniu do osób, które w ogóle nie stosowały antybiotyku.

Autorzy pracy wskazują, że konieczne jest określenie częstości mutacji m.1555A>G, aby ocenić, czy uzasadnione z medycznego i ekonomicznego punktu widzenia jest badanie skринingowe każdego chorego, któremu zamierza się podać aminoglikozyd.

Na podstawie: Reactions z 17 listopada 2007 r., No 1178

(Bitner-Glindzicz M, rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides: Is severe and permanent in genetically susceptible people. BMJ 2007; 335: 784-85)

**Zyprexa – zmiany w drukach w USA**

Firma Eli Lilly, producent olanzapiny oraz połączenia olanzapiny z fluoksetyną wprowadziła w amerykańskich drukach informacyjnych nowe ostrzeżenia. Dotyczą one hiperlipidemii i zwiększeniu masy ciała; przeredagowano także zapisy dotyczące hiperglikemii. Zmiany te wynikały z zakończonej analizy zbiorczych danych z badań klinicznych prowadzonych przez firmę oraz z dwóch dużych badań z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi / neuroleptykami\*, a także z dyskusji prowadzonej z FDA.

Dla olanzapiny oraz połączenia olanzapiny z fluoksetyną zaobserwowano niepożądane zmiany poziomu lipidów. Firma zaleca teraz, aby monitorować zmiany poziomu lipidów od poziomu wyjściowego i w trakcie leczenia. Lekarze powinni rozważyć ewentualne konsekwencje zwiększenia masy ciała przed rozpoczęciem leczenia, a w jego trakcie należy też regularnie kontrolować masę ciała pacjentów. O ile związek pomiędzy stosowaniem atypowych neuroleptyków



/ leków przeciwpsychotycznych i hiperglikemią jest ciągle dyskutowany, o tyle dla olanzapiny określono, że jest on silniejszy. Dlatego też, producent leku – firma Eli Lilly – zaleca, aby u osób przyjmujących olanzapinę monitorować regularnie poziom glukozy. Natomiast chorzy z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy, którzy rozpoczynają leczenie, powinni przejść na początku terapii test obciążenia glukozą (fasting blood glucose testing) i okresowo mieć powtarzany test. Test taki należy także wykonać u pacjentów, którzy mają objawy hiperglikemii podczas leczenia olanzapiną.

\* Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Alzheimer Disease Study Study – US National Institute of Mental Health; 2. Comparison of Atypicals for First-Episode Psychosis (CAFE), sponsorowane przez Astra Zeneca

➔ W Polsce olanzapina jest zarejestrowana pod nazwami:

*Olanzapin* tabl. 1 mg, 5 mg, *Zalasta*, tabl. 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabl. ulegające rozpuczeniu w jamie ustnej 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, *Zolafren*, kaps. 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, tabl. 5 mg, 10 mg, *Zolaxa*, tabl. powl. 5 mg, 7,5 mg, 10 mg *Zyprexa*, tabl. powl. 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, *Zyprexa Velotab*, tabl. ulegające rozpuczeniu w jamie ustnej 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

Na podstawie Reactions z 13 października 2007 r., No 1173

### Środki cieniujące stosowane w USG (*perflutren*) – nowe ostrzeżenia

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleciła wprowadzenie ostrzeżeń dla środków cieniujących do USG, zamkniętych z mikrosferach. Konieczność wprowadzenia ostrzeżeń wynika ze zgłoszeń zgonów i ciężkich

powikłań krążeniowo-płucnych związanych z podawaniem tych preparatów.

Środki te są wskazane u chorych, u których wynik badania echokardiograficznego bez środka kontrastowego był suboptymalny (za suboptymalny jest uważany obraz wskazujący, że co najmniej 2 z 6 odcinków granic komór w obrazie 4 lub 2 jam serca nie nadawały się do oceny) i u których podejrzewa się lub została rozpoznana choroba naczyń wieńcowych w celu kontrastowania komór serca i wzmocnienia zarysu granic endokardium lewej komory w spoczynku i z obciążeniem.

W Ameryce zgłoszono łącznie 11 przypadków zgonów, po podaniu środków kontrastowych z *perflutrenem*. Cztery spośród 11 zgonów spowodowane zostały nagłym zatrzymaniem krążenia w trakcie infuzji lub do 30 minut po podaniu środka kontrastowego. Dodatkowo FDA otrzymała około 190 zgłoszeń o ciężkich, ale nie śmiertelnych, powikłaniach związanych z podaniem jednego z preparatów kontrastowych i 9 zgłoszeń po drugim preparacie. Większość powikłań wystąpiła w analogicznym do opisanego powyżej przedziale czasowym.

Ostrzeżenie ma zwrócić uwagę na ryzyko ciężkich powikłań krążeniowo-płucnych. Wprowadzone zostało także przeciwwskazanie do podania środków kontrastowych chorym z niestabilną chorobą wieńcową, ostrym zawałem serca, niewydolnością oddechową oraz pogorszeniem w ostatnim czasie zastoinowej niewydolności serca.

➔ W Polsce są zarejestrowane następujące leki zawierające *perfluten* w mikrosferach:

*Luminity* oraz *Optison*.

Na podstawie: Reactions z 20 października 2007 r., No 1174, Scrip z 19 października 2007 r., No 3304 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

### *Sibutramina* – kanadyjskie władze przypominają o przeciwwskazaniach

Kanadyjskie władze przypominają o przeciwwskazaniach do stosowania leku wspomagającego utratę wagi – *sibutraminy*. Zwrócenie uwagi lekarzy na przeciwwskazania wynika z otrzymania przez władze kanadyjskie 65 zgłoszeń o działaniach niepożądanych ze strony układu krążenia. Zgłoszenia te, zebrane od stycznia 2001 do maja 2007, uwzględniają 13 chorych, którzy mieli przynajmniej jedną przesłankę, aby nie zastosować u nich *sibutraminy*. Dotyczyły one zawału serca, arytmii i niewyrównanego nadciśnienia w wywiadzie.

Omówienie działań niepożądanych dla *sibutraminy* znalazło się w kanadyjskim Biuletynie z października 2007 roku (Canadian Adverse Reactions Newsletter, October 2007). Zalecenia wskazują na konieczność regularnej kontroli ciśnienia tętniczego i częstości uderzeń serca. *Sibutramina*, nawet w dawkach terapeutycznych, może powodować znaczący wzrost ciśnienia oraz przyspieszenie rytmu serca. W 2002 i 2003 roku oceniano wpływ *sibutraminy* na układ krążenia. Stosunek korzyści do ryzyka został oceniony jako pozytywny.

➔ W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty, zawierające *sibutraminę*:

*Meridia 10*, - 15, kaps. 10 mg, 15 mg, *Zelixa*, tabl. powl. 10 mg, 15 mg.

Na podstawie: Scrip, No 3304 z 19 października 2007 r.

\*\*\*

Władze kanadyjskie ogłosiły także, że nastąpi zmiana programu monitorowania działań niepożądanych z „Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme” na „Canada Vigilance”. Program nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wprowadzi także nowy system informacyjny, aby zwiększyć świadomość konieczności i możliwości monitorowania działań niepożądanych.

### **Leki przeciwdepresyjne – ekspozycja w ciąży związana z zagrożeniami okołoporodowymi**

Wyniki amerykańskiego badania wskazują, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych przez kobiety w ciąży jest związane ze zwiększeniem ryzyka porodu przedwczesnego lub niedoborem urodzeniowej masy ciała.

W badaniu przeanalizowano dane dotyczące 90 kobiet, które obserwowano w okresie ciąży.

Kobiety uczestniczące w badaniu podzielono na 3 grupy:

1. kobiety z ciężką depresją (major depressive disorder), które otrzymywały leki przeciwdepresyjne przez ponad połowę ciąży – liczba kobiet 49, średnia wieku – 34,1 lat
2. kobiety z ciężką depresją (j.w.), które nie przyjmowały leków przeciwdepresyjnych – liczba kobiet 22, średnia wieku – 32,4 lat
3. zdrowe kobiety, bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie – liczba 19, średnia wieku – 34,9.

Średnio wiek ciążowy w momencie porodu różnił się w grupach, odpowiednio w grupie pierwszej wyniósł 38,5 tygodnia, w drugiej - 39,4 tygodnia, w trzeciej - 39,7 tygodnia.

Dodatkowo, zaobserwowano różnice w częstości porodów przedwczesnych – odpowiednio 14,3 % w grupie pierwszej, 0% w drugiej i 5,3 % w trzeciej. Stwierdzono także, że częściej osoby przyjmowane na oddział „special care nursing” to te z grupy pierwszej. W 21% przypadków były to kobiety z grupy pierwszej, w 9% z drugiej i nie przyjęto kobiety z grupy ostatniej. Wyniki skali Apgar dzieci obserwowanych kobiet nie różniły się znacząco pomiędzy grupami.

Na podstawie: Reactions z 6 października 2007 r., No 1172

### **Rozuwastatyna – brak korzyści u starszych chorych z niewydolnością serca**

Dodanie rozuwastatyny do stosowanej, optymalnej terapii osób starszych z niewydolnością serca, nie ma żadnego wpływu na dalsze rokowanie. Takie są wnioski z badania sponsorowanego przez producenta leku – firmę Astra Zeneca – badania CORONA.

W badaniu tym, opublikowanym na łamach NEJM i ogłoszonym na kongresie American Heart Association w Orlando, stwierdzono, że lek hipolipemiczny nie zmniejszał liczby zgonów w warunkach badania. Stwierdzono mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej rozuwastatyną. Lek nie był przyczyną dodatkowych powikłań. Badanie CORONA było pierwszym badaniem oceniającym wynik leczenia statyną w populacji osób z niewydolnością serca, którą do tej pory zwykle wykluczano z badań ze statynami.

➡ W Polsce rozuwastatyna nie jest zarejestrowana.

Na podstawie: Scrip z 9 listopada 2007 r., No 3310 ☒