

BIULETYN LEKÓW NR 1/2010

Redaguje Zespół:

Agata Maciejczyk, Anna Arcab, Magdalena Budziak, Justyna Hall, Mirosław Gospodarczyk, Monika Trojan

JAKIE ZAGROŻENIE NIESIE PRZYSZŁOŚĆ? DEKLARACJA Z ERICE 2009 R. - KOMUNIKACJA, LEKI I BEZPIECZEŃSTWO PACJENTA SPOTKANIE COMMONWEALTH PHARMACISTS ASSOCIATION W AKRZE (ACCRA)

Agata Maciejczyk

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Uczestnicy dwóch spotkań dyskutowali na powyższy temat w dwóch odległych zakątkach świata.

Jedno ze spotkań odbyło się na Sycylii, gdzie debatowano o wpływie i jakości komunikacji w różnych dziedzinach - przede wszystkim w medycynie, ale też np. w fizyce.

Dwanaście lat temu opublikowana została Deklaracja z Erice - *Eric Declaration*. Uwagi do tego dokumentu przedstawiono w 2007 r. w *Eric Manifesto*. Tegoroczne spotkanie w tej sycylijskiej miejscowości zaowocowało wydaniem deklaracji: „*Eric Statement 2009: communication, medicines and patient safety*”. Została ona przygotowana przez międzynarodową grupę profesorów, dalekich od szeroko rozumianych grup interesu, reprezentujących swoje osobiste poglądy.

Oryginalna Deklaracja z Erice, opublikowana w 1997 r., była spojrzeniem na możliwe do osiągnięcia w tamtym czasie sposoby komunikacji dotyczącej bezpieczeństwa leczenia. Wiele z nich można uznać za przekonujące i trafne do dziś.

Rzeczywistość uległa jednak zmianie.

- ✦ Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii ulega obecnie znacznemu poszerzeniu, biorąc pod uwagę wszystkie zagrożenia, na jakie narażony jest pacjent przyjmujący leki, włączając w to błędy, stosowanie leku poza wskazaniami, fałszowanie leków, spadek zaufania i potencjalne ryzyko dla ludzi, jakie stanowią pozostałości leków w środowisku.
- ✦ Rozwój technologii informatycznych i mediów elektronicznych zmienił diametralnie wszystkie rodzaje komunikacji.

- ✦ Ekspansja i komplikacje, jakie stwarzają zainteresowane strony, w szczególności oczekiwania społeczne pacjentów, w sposób radykalny zmieniły postulaty kierowane w stosunku do służby zdrowia i osób zawodowo zajmujących się zagadnieniami bezpieczeństwa leczenia.

Nowe priorytety i cele wyłoniły się jako wynik zmian na różnych polach (dziedzinach).

Kontynuacja działań nakreślonych w pierwotnej Deklaracji z Erice podlegała wpływom, a czasami była hamowana przez czynniki naukowe i techniczne, ale też polityczne, finansowe, społeczne i psychologiczne.

- Nie zostały dobrze poznane autentyczne potrzeby i życzenia różnorodnych grup, o odmiennych, a czasami sprzecznych interesach.
- Należy podjąć badania pozwalające na zrozumieniu postrzegania problemów, wymagań, roli i oddziaływania wszystkich zainteresowanych stron.
- Należy zbudować partnerstwo oparte na wzajemnym szacunku, rzetelnej wiedzy, jasnym i uzgodnionym podziale ról i odpowiedzialności.
- Należy rozwinąć sposoby przekazywania informacji, dostosowane poziomem i stopniem skomplikowania do możliwości i potrzeb odbiorcy. Sięgnąć należy do całego bogactwa nowoczesnych źródeł przekazu.
- Istnieją całe obszary wiedzy i doświadczenia, zarówno w dziedzinie bezpieczeństwa leków jak i poza tą dziedziną, które nie zostały uwzględnione i nie podzielono się tą wiedzą ze społeczeństwem, przedstawicielami innych dyscyplin naukowych

i osób pracujących w systemach związanych z bezpieczeństwem pacjentów

- ▣ Przekazywanie pacjentom i ogółowi społeczeństwa informacji o bezpieczeństwie leczenia powinno skupić się na osiągnięciu dialogu i wzajemnej odpowiedzialności za bezpieczną i racjonalną terapię.
- ▣ Osoby będące autorytetami powinny przygotować przewodniki dla wszystkich odbiorców - jak znaleźć w dostępnych źródłach rzetelne informacje, jak je interpretować i ocenić, włączając w to informacje z internetu.
- ▣ Przekazanie dostępnej wiedzy i dzielenie się doświadczeniem musi zostać uznane za priorytet we wszystkich obszarach nauczania i doskonalenia zawodowego.
- Należy zdawać sobie sprawę, że decyzje odnoszące się do przepisów i leczenia, biorące pod uwagę potencjalne ryzyko i korzyści z podania leku podejmowane są w oparciu o ograniczoną wiedzę. Obawa przed odpowiedzialnością prawną hamuje otwartą debatę i przejrzystość procesu decyzyjnego. Przekaz informacji nie jest jednoznaczny – po uwzględnieniu aspektów prawnych.
- ▣ W oparciu o pracę zespołową należy wypracować sposoby postępowania i przekonania, że wzięcie na siebie odpowiedzialności nie oznacza brania na siebie winy.
- Szerokie stosowanie leków, powoduje rozprzestrzenienie ich i ich metabolitów w środowisku. Stwarza to potencjalne – bezpośrednie i pośrednie ryzyko dla ludzi.
- ▣ Rodzaj i zakres potencjalnych zagrożeń powinien być przedmiotem przyszłych badań i oceny.
- ▣ Należy promować bezpieczny dostęp do leków i stwarzać udogodnienia w ich stosowaniu.
- ▣ Należy przedsięwziąć dalsze kroki, by zmniejszyć obecność leków w środowisku. Konieczna jest edukacja w tym zakresie.
- ▣ Promowanie racjonalnego stosowania leków powinno przyczynić się do zmniejszenia ich ilości i w konsekwencji ograniczenia ich obecności w środowisku naturalnym.
- Postęp w pozyskiwaniu i gromadzeniu informacji wymaga stawiania dodatkowych zadań natury etycznej, zarządzania jakością danych i systemów.
- Należy podjąć wysiłek promowania szerokiego dostępu do informacji, po usunięciu z nich danych

osobowych pacjenta. Ma to kluczowe znaczenie w prowadzeniu bezpiecznej i skutecznej terapii.

Odpowiedzialność spoczywa na systemach informatycznych, które muszą zapewnić bezpieczne i odpowiednie gromadzenie danych, tak by zyskać zaufanie społeczne do swojej działalności. Tylko to może wpłynąć na gotowość do przekazania danych.

- Media i profesjonalne środki przekazu odgrywają ważną rolę, nie tylko jako partnerzy, ale także jako instytucje biorące udział w tworzeniu systemów bezpiecznego leczenia.

Należy wypracować nowe drogi współpracy z mediami, by pomóc w przygotowaniu zrównoważonej, spójnej, budzącej zaufanie interesującej informacji kierowanej na co dzień do opinii publicznej, niezależnie od przekazu w sytuacjach szczególnych, gdy zostaną wykryte nowe, istotne zagrożenia.

Tematy związane z lekami były przedmiotem obrad w stolicy Ghany (Accra; pol. Akra)- na dziesiątym spotkaniu Commonwealth Pharmacists Association Meeting, które odbyło się w sierpniu 2009 r. W odróżnieniu od spotkania w Erice, mającego charakter kameralny, afrykański zjazd zgromadził około 1 500 delegatów. Na jednym ze spotkań poruszano zagadnienie roli farmacji w świecie (*The vital role of pharmacy in an unstable world* – kluczowa rola farmacji w niepewnym świecie).

Podczas spotkania zwrócono uwagę na:

- **główne problemy zdrowotne** - takie jak gruźlica, AIDS, nowotwory, choroby cywilizacyjne (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość), a także nielegalny obrót lekami.
- Wskazano na targające światem **katastrofy**, które z punktu widzenia Afryki wyglądają inaczej niż w sytej Europie: a więc na brak wody i żywności, zły stan sanitarny, brak edukacji, brak dostępu do usług medycznych, bezrobocie. Wymieniono wśród nich zjawiska naturalne: trzęsienia ziemi, tsunami.
- Określono, które **grupy pacjentów wymagają szczególnej troski** (kobiety w ciąży, dzieci, osoby w wieku podeszłym). Problem stanowi m.in. brak wielu leków dla dzieci, brak pediatrycznych postaci leków. Podkreślono, że źródłem zagrożenia jest niewłaściwe postępowanie np. brak racjonalnego użycia leków (szczególnie antybiotyków), ryzykowne zachowania seksualne.

■ Pokazano problemy związane z **farmaceutykami** - problem leków zafałszowanych i podrobionych, leków złej jakości, błędów popełnianych przy ich stosowaniu, konieczności gromadzenia na wypadek sytuacji kryzysowych odpowiednich leków, szczepionek, wyrobów medycznych.

Przyglądając się poruszonym na obu spotkaniach tematom widać oczywiste różnice.

Z innej perspektywy postrzega się bezpieczeństwo leczenia, gdy w ogóle brak dostępu do leków - chociażby do leków antyretrowirusowych czy szczepionek w krajach afrykańskich. Wówczas podkreśla się i pamięta głównie o skuteczności leku, a nie o zagrożeniach, które niesie ze sobą jego stosowanie. Część problemów jest wspólna. Wystarczy wspomnieć zanieczyszczenie środowiska, w tym zanieczyszczenie lekami (wymienia się tutaj przede wszystkim antybiotyki i hormony), czy nadmiernie rozbudowana biurokracja.

Okazuje się jednak, że z perspektywy krajów europejskich sytuacja nadzoru nad bezpieczeństwem leczenia nie jest dobra. Trudno ignorować powszechnie znany fakt, że co najmniej połowie niepożądanych działań leków u hospitalizowanych pacjentów można zapobiec. Zmiany zachodzą, ale zachodzą zbyt wolno.

Wyciągając wnioski z dotychczasowych doświadczeń, trzeba prawdopodobnie dokonać przewartościowania celów. Nie można ograniczać się tylko do poszukiwania nowych zagrożeń. **Trzeba z całą mocą uświadomić sobie, że nie radzimy sobie z tymi już poznanymi.**

Uczestnictwo w systemie wielu instytucji rządowych i prywatnych, towarzystw naukowych, stowarzyszeń, prowadzi do rozmycia odpowiedzialności. Do końca precyzuje się, kto w głównej mierze powinien wprowadzić zmiany w obszarach wskazanych w czasie spotkania w Erice. Chodzi m.in. o:

- ♦ lepsze nauczanie, w tym nauczanie farmakologii, uwrażliwienie na problemy bezpieczeństwa farmakoterapii w codziennej pracy
- ♦ stworzenie warunków do dialogu lekarz – pacjent, m.in. znalezienie czasu na rozmowę w czasie wizyty lekarskiej
- ♦ wykorzystanie systemów informatycznych, nowych technologii do upowszechniania spójnej informacji.

Podkreślono, że media stały się kluczowym partnerem w komunikacji i edukacji społeczeństwa, ale nie powinny one służyć propagandzie. Na profesjo-

nalistach spoczywa odpowiedzialność, by do odpowiednich grup odbiorców skierować jasny przekaz. Można tego dokonać we współpracy z kompetentnymi dziennikarzami.

Wskazano na przyczyny, dla których zdarzają się sytuacje, gdy dostęp do użytecznych informacji nie jest łatwy. Być może zdefiniowanie przyczyn (obawa przed pociągnięciem do odpowiedzialności, przepisy dotyczące ochrony danych osobowych) pozwoli na znalezienie wyjścia z sytuacji. Trudno o szybkie zmiany w mentalności, natomiast szersze udostępnienie baz z danymi pacjentów po usunięciu informacji pozwalających na identyfikację pacjenta wydaje się realne.

♦ skuteczniejsze monitorowanie niepożądanych działań leków.

Służyć ma temu m.in. zacieśniająca się współpraca międzynarodowa. Jednym z jej celów, obok wymiany doświadczeń, jest zapobieżenie powielania tej samej pracy.

Nakreślone kierunki pozwolą zapewne na rozpoczęcie naprawy systemu.

Przed wprowadzeniem zmian należy się zastanowić, jakie elementy systemu nadzoru się sprawdziły i jak na tym fundamencie dalej budować, by lawina licznych zmian nie zmiotła tego, co jest wartościowe.

Na podstawie:

1. Erice Statement 2009 :communication, medicines and patient safety. British Journal of Clinical Pharmacology, 69:2. 207-208
2. Ralph Edwards: Tomorrow'World. Drug Safety 2009; 32(12): 1105-1108

INFORMACJE RÓŻNE

1. FDA ostrzega przed łącznym stosowaniem klopido- grelu i omeprazolu

A merykańska Agencja ds. Żywności i Leków - Food and Drug Administration - FDA opublikowała ostrzeżenie na temat interakcji między *klopidogrelem* i *omeprazolem*.

Komunikat przygotowano po ukazaniu się nowych danych o zmniejszeniu skuteczności działania *klopidogrelu*, gdy podaje się go łącznie z *omeprazolem*.

Omeprazol jest znanym inhibitorem cytochromu P450, izoenzymu CY P2C19, który przekształca *klopidogrel* w aktywny metabolit.

Uaktualniono ulotkę dla *klopidogrelu*, uzupełniając ją o następujące wskazówki:

- należy unikać jednoczesnego stosowania *klopidogrelu* i *omeprazolu*,
- rozdzielenie w czasie podania obu leków nie zmniejsza skutków interakcji między nimi
- należy unikać podawania łącznie z *klopidogrelem* innych leków będących potencjalnymi inhibitorami CYP2C19 (włączając *esomeprazol* i *cymetydynę*)

Brak jest wystarczających danych o potencjalnej interakcji między *klopidogrelem* i innymi inhibitorami pompy protonowej.

Brak także dowodów na to by inne leki stosowane w chorobie wrzodowej, takie jak preparaty zobojętniające i inhibitory receptora H₂, z wyjątkiem *cymetydyny* wpływały na antyplótkowe działanie *klopidogrelu*.

Na podstawie *Reactions* z 21 listopada 2009, No 1279

2. Paracetamol i astma

W czasopiśmie *Chest* opublikowano wyniki meta-analizy, które potwierdzają związek między ekspozycją na *paracetamol* a rozwojem astmy – zarówno w populacji dziecięcej jak i u dorosłych.

Meta-analiza objęła dane z 13 badań prowadzonych metodą krzyżową, 4 badania kohortowe i 2 badania kliniczno-kontrolne. Objęły one 425 140 pacjentów.

Obliczono współczynnik wskazujący na to, że u dorosłych leczonych *paracetamolem* astma występuje 1,74 raza częściej (95% CI, 1,36, 2,28), a u dzieci 1,60 raza częściej (1,48, 1,74) - w porównaniu z osobami nie zażywającymi *paracetamolu*.

Świszczący oddech w kurczowym nieżycie oskrzeli u dzieci leczonych *paracetamolem* obserwowano 1,97 raza częściej (95% CI, 1,51, 2,56) w porównaniu z dziećmi, u których nie stosowano *paracetamolu*.

Ekspozycja na *paracetamol* w ciąży związana jest z 1,28 raza częstszym występowaniem u dzieci astmy (1,13, 1,39) i 1,50 raza częstszym występowaniem świszczącego oddechu (1,10, 2,05).

Chociaż autorzy podchodzą ostrożnie do wniosku o związku między stosowaniem *paracetamolu* a rozwojem astmy, podkreślają, że trudno wytłumaczyć wyniki analizy jedynie wpływem czynników wnikających.

Na podstawie: *Reactions* z 21 listopada 2009, No 1279, 3

3. Nowy przegląd danych poddający w wątpliwość celowość stosowania leków neuroleptycznych w demencji

Z przeprowadzonego na polecenie brytyjskiego Rządu przeglądu wynika, że stosowanie neuroleptyków przynosi niewiele korzyści w leczeniu objawów demencji.

Stosowanie leków tej grupy może przyczyniać się do około 1800 dodatkowych zgonów w skali roku.

W 2008 r. rząd zwrócił się z prośbą do prof. Sube Banerjee z londyńskiego Institute of Psychiatry, King's College o przeprowadzenie niezależnego przeglądu, dotyczącego podawania w brytyjskiej służbie zdrowia neuroleptyków chorym z demencją. Z dokonanej analizy wynika, że neuroleptyki są za często stosowane w demencji. Zdaniem eksperta system leczenia zaburzeń zachowania i zaburzeń psychicznych w demencji opiera się raczej na przypadkowych działaniach niż na zleceniach przemyślanych. Argumenty przemawiające za stosowaniem neuroleptyków w demencji nie są jednoznaczne i wiedza, na podstawie której podejmuje się decyzje jest niepełna. Niektórzy chorzy, na przykład pacjenci z ciężkimi objawami mogą odnieść korzyści z terapii, ale nie zostało to potwierdzone w badaniach klinicznych.

Prof. Banerjee ocenił, że w Anglii rocznie do 180 000 osób z demencją otrzymuje neuroleptyki, z czego około 36 000 odnosi w jakimś stopniu korzyści z terapii.

Stosowanie leków tej grupy może bezpośrednio wpływać na wystąpienie rocznie dodatkowych 1620 przypadków incydentów mózgowo-krażeniowych, z czego około połowa ma ciężki przebieg.

Przyczyną dodatkowych 1800 zgonów rocznie może być stosowanie neuroleptyków.

W przeglądzie znalazł się wniosek, że częste stosowanie neuroleptyków u pacjentów z demencją jest problemem światowym i wymagającym podjęcia działań. By zmniejszyć zagrożenia związane z terapią sformułowano następujące zalecenia:

- neuroleptyki należy przepisywać pacjentom, którzy faktycznie ich potrzebują, system opieki zdrowotnej powinien zadbać o to, by ograniczyć stosowanie tych leków (m.in. poprzez kontrolę działań marketingowych firm farmaceutycznych – przyp. redakcji),
- personel domów opieki zajmujący się pacjentami z demencją powinien otrzymać informacje o niefarmakologicznych metodach leczenia zaburzeń zachowania,

- należy poddać ocenie jakość opieki zapewnionej przez domy opieki, biorąc pod uwagę liczbę przepisywanych leków, zgodność postępowania z zalecanymi standardami oraz dostępność usług zespołów stosujących nefarmakologiczne metody leczenia objawów demencji,
- należy przeznaczyć środki na zwiększenie dostępności do nefarmakologicznych metod leczenia ludzi z demencją i nauczania takich metod ich opiekunów,
- należy podjąć badania nad nefarmakologicznymi metodami oraz alternatywnymi farmakoterapiami w odniesieniu do stosowania neuroleptyków.

Na podstawie *Reactions* z 11 listopada 2009 r., No 1279, 3.

4. Nortryptylina - myśli samobójcze

W porównaniu z pacjentami leczonymi *escitalopramem*, u chorych stosujących *nortryptylinę* częściej występują myśli samobójcze. Zależność taką zauważono u mężczyzn, u kobiet nie.

Dorośli pacjenciom podawano albo *nortryptylinę* z dawce 50-150 mg/dobę (liczba chorych-346) lub *escitalopram* 10-30 mg/dobę (450 chorych) przez 12 tygodni.

Stosowanie każdego z leków wiązało się z redukcją myśli samobójczych w czasie terapii. Zauważono jednak występowanie z większą częstością myśli samobójczych u mężczyzn leczonych *nortryptyliną*. Nagłe pojawienie się myśli samobójczych było znacząco większe w niektórych grupach pacjentów, między innymi u tych osób, u których depresja ujawniła się w młodszym wieku i u bezrobotnych.

Nasilenie myśli samobójczych, które pojawiły się przed leczeniem następowało w 5 i 6 tygodniu terapii. Obserwację pacjentów pod kątem zagrożenia popełnienia samobójstwa należy rozciągnąć na pierwsze tygodnie podawania leku.

Na podstawie: *Reactions* z 21 listopada 2009 r., No 1279, 4

5. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych: roziglitazon

Dane zebrane podczas prowadzenia retrospektywnego badania wskazują, że stosowanie *roziglitazonu* u pacjentów obarczonych czynnikami

ryzyka wiąże się z wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (zawały mięśnia sercowego, udar). Zależności takiej nie zauważono w odniesieniu do *pioglitazonu*.

Roziglitazon (Avandia) i *pioglitazon* (Actos) to dwa leki, z grupy *tiazolidinodionów* przeznaczone do leczenia cukrzycy typu II.

Analizę oparto o dane na temat 14 000 pacjentów, 67% z nich to kobiety, 58% - Afroamerykanie. W porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, stosowanie *roziglitazonu* wiązało się ze znacznym wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (OR 1,12 - 95% CI; 1,01, 1,25, $p < 0,65$).

Wyniki badania potwierdzają dane kanadyjskie z niedawno przeprowadzonego badania, które wykazało że *roziglitazon* w porównaniu z *pioglitazonem* związany jest z większą liczbą zgonów z różnych przyczyn i hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca (6,9% vs. 5,3%).

Na podstawie: *Reactions* z 31 października 2009, No 1276, 2

6. Olanzapina – wzrost ryzyka cukrzycy

Stosowanie *olanzapiny* może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju cukrzycy. Nie dotyczy to innych atypowych neuroleptyków. Dane takie otrzymano w wyniku przeprowadzenia badania sponsorowanego przez firmy Bristol-Myers Squibb i Otsuka.

Zależność między wystąpieniem cukrzycy i stosowaniem atypowych neuroleptyków sprawdzano korzystając z trzech dużych amerykańskich baz danych. Pacjenci, których dane zostały wzięte pod uwagę stosowali lek z grupy neuroleptyków przez co najmniej 45 dni w czasie 28 miesięcznego przedziału czasowego. Przed podaniem neuroleptyku żaden z pacjentów nie stosował leku z tej grupy przez co najmniej 3 miesiące oraz nie miał objawów lub nie chorował w przeszłości na cukrzycę.

Spośród 55 287 pacjentów leczonych atypowymi neuroleptykami, zdiagnozowano 357 przypadków cukrzycy. Wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy w porównaniu z innymi lekami tej grupy obliczono ustalając współczynnik ryzyka – 1,71 (95% CI, 1,12, 2,61).

Gdy poszerzono grupę pacjentów, obejmując nią

chorych leczonych neuroleptykami przed rozpoczęciem badania ekspozycja na *klozapinę* wiązała się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy wyrażonym przez współczynnik ryzyka 2,28 (95% CI 1,24, 4,20).

Na podstawie: Reactions z 24 października 2009, No 1275, 6.

7. Paracetamol – zmniejszenie immunogenności szczepionki

Jakkolwiek profilaktyczne stosowanie *paracetamolu* w znaczącym stopniu zmniejsza dolegliwości gorączkowe po szczepieniu, jego podawanie zmniejsza prawdopodobnie odpowiedź immunologiczną szczepionych dzieci.

W czasopiśmie *Lancet* opublikowano wyniki badania, w którym badano wpływ *paracetamolu* podawanego profilaktycznie w czasie szczepienia i odpowiedzi na szczepionkę u dzieci. Przeprowadzono dwa randomizowane kontrolowane otwarte badania trzeciej fazy.

Pierwsze przeprowadzono od 18 września 2006 do 10 kwietnia 2007 - szczepienie pierwotne, drugie od 2 lipca 2007 do 1 kwietnia 2008 - szczepienie przypominające.

Wszystkie dzieci w wieku 3,4 i 5 miesięcy były zaszczepione szczepionką HiB-DTaP-hepatitis B- poliovirus oraz 10-walentną szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* oraz szczepionką PhiD-CV (10-walentna szczepionka przeciw pneumokokom). Dawki przypominające PhiD-CV i Hib-DTaP-hepatitis poliovirus podano dzieciom w wieku 12 i 15 miesięcy. Uczestników badania w wyniku randomizacji podzielono na dwie grupy. Jedna otrzymywała profilaktycznie trzy dawki *paracetamolu* w ciągu 24 godzin po każdym ze szczepień, drugiej grupie nie podawano *paracetamolu*. W pierwszym badaniu zaszczepiono 459 dzieci, w drugim 414 dzieci. Procent zaszczepionych dzieci, u których wystąpiła temperatura 38°C lub wyższa był znacząco niższy w grupie, w której stosowano *paracetamol* (zarówno w pierwszym jak i drugim badaniu).

Natomiast zarówno po szczepieniu pierwotnym jak i po dawce przypominającej w grupie otrzymującej *paracetamol*, stężenie przeciwciał przeciw wszystkim dziesięciu serotypom *S. pneumoniae* i innych przeciwciał, które miały wytworzyć się po szczepieniu było znacząco niższe w stosunku do grupy, nie zażywającej profilaktycznie *paracetamolu*.

Zdaniem autorów obniżenie immunogenności szczepionki po profilaktycznym stosowaniu *paracetamolu* może wynikać z wpływu na interakcję między komórkami dendrytycznymi, limfocytami B oraz limfocytami T, poprzez zmniejszenie odczynu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia.

Na podstawie: Reactions z 24 października 2009 r., No 1275, 4.

8. Europejska Agencja Leków potwierdziła zalecenie wycofania dekstropoksyfeny

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) zaleciła wycofanie wszystkich poza parenteralnymi produktów *dekstropoksyfeny* z powodu zagrożenia śmiertelnym przedawkowaniem. Ryzyko to, zdaniem EMA, jest większe od korzyści ze stosowania tego leku.

Zgodnie ze stanowiskiem CHMP, w oczekiwaniu na uzyskanie dodatkowych danych klinicznych, formy parenteralne będą raczej czasowo wstrzymane w obrotach niż wycofane.

Decyzję poprzedziła ponowna analiza danych, przeprowadzana po raz pierwszy (z inicjatywy CHMP) w lipcu 2009 r.

Dekstropoksyfen, jest słabo działającym przeciwbólowo *opioide*m, dostępnym od około 40 lat w wielu produktach, przepisywanych przez lekarza. Produkty zawierające w swym składzie *dekstropoksyfen* jako jedyną substancję czynną zarejestrowane są w 10 krajach unijnych, w sześciu krajach dostępne są preparaty złożone z *dekstropoksyfeny* w połączeniu z *paracetamolem* lub kofeiną.

Problem ryzyka przedawkowania ze skutkiem śmiertelnym *dekstropoksyfeny* skłonił Komisję Europejską do zwrócenia się w listopadzie 2007 r. do CHMP z prośbą o ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów złożonych zawierających ten *opoid* w połączeniu z *paracetamolem*. Przegląd danych został poszerzony w marcu 2009 roku o produkty zawierające sam *dekstropoksyfen* (Wielka Brytania i Szwecja wycofały już produkty z *dekstropoksyfenem* ze swoich rynków).

Komitet CHMP przeprowadzając w czerwcu analizę danych od firm, z piśmiennictwa i innych źródeł uznał, że produkty z *dekstropoksyfenem* mają słabe działanie przeciwbólowe. Połączenie *dekstropoksyfeny* z *paracetamolem* nie nasila działania przeciw-

bólowego i jest porównywalne z działaniem samego *paracetamolu*. *Dekstropropoksyfen* charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym, co stwarza zagrożenie łatwego zatrucia, w tym zatrucia ze skutkiem śmiertelnym. Uznano, że dalsze ograniczenie stosowania leku czy podawanie ostrzeżeń nie poprawi sytuacji – nie wpłynie na zmniejszenie ryzyka. Z tego powodu zalecono wycofanie produktów z *dekstropropoksyfenem*.

Firmy mające w swym *portfolio* produkty z *dekstropropoksyfenem* zwróciły się do komitetu naukowego CHMP z prośbą o ponowne rozpatrzenie sformułowanych uprzednio zaleceń, co w istocie zrobiono, biorąc pod uwagę różnorodność produktów i spojrzenie prezentowane przez organizacje pacjentów. Kolejna analiza doprowadziła do wniosków zbieżnych do tych wcześniej sformułowanych.

Europejska Agencja Leków zwróciła się do firm by – o ile znajdują się w posiadaniu takich informacji - dostarczyły więcej danych klinicznych, stanowiących uzasadnienie przywrócenia do lecznictwa parenteralnych postaci produktów z *dekstropropoksyfenem*.

Decyzja o „zawieszeniu” stosowania tych leków przez rok to czas na zgromadzenie danych. Komitet CHMP zalecił stopniowe wycofywanie z rynku produktów, dając czas lekarzom na wybór alternatywnego leczenia dla konkretnych pacjentów.

Na podstawie: Scrip z 30 października 2009 r., 25

9. Lorcaserin - leczenie otyłości

Firma Arena Pharmaceuticals ogłosiła, że stosowanie przez 52 tygodnie *lorcaseriny* poprawia jakość życia, w związku ze spadkiem masy ciała, nie dając widocznych oznak kardi toksyczności. Wynika to z kontrolowanych badań klinicznych o nazwie akronimowej BLOSSOM przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem *placebo*.

Uczestników badania III fazy, zarówno tych obciążonych jedynie otyłością, jak i tych z współtowarzyszącymi chorobami podzielono metodą randomizacji na grupy leczone *lorcaseryną* w dawce 10 mg jeden raz na dobę, *lorcaseryną* w dawce 10 mg dwa razy na dobę i na grupę otrzymującą *placebo*.

Badaniem objęto 4008 pacjentów o średnim indeksie masy ciała 35,9 i masie ciała 220 funtów (czyli niespełna 100 kg).

Jakość życia pacjentów w czasie 52 tygodni lecze-

nia oceniano na podstawie kwestionariusza. Uznano że poprawiła się ona w obu grupach leczonych *lorcaseryną*, w porównaniu do grupy otrzymującej *placebo*. Stopień poprawy zależny był od wielkości dawki.

Dane na temat niepożądanych działań *lorcaseriny* zebrano w tabeli:

Częstość występowania niepożądanych reakcji w leczonej grupie			
Lorcaserin 10 mg			
	Raz na dobę	Dwa razy na dobę	placebo
Ciężkie reakcje	3,4%	3,1%	2,2%
Bóle głowy	15,6%	15,6%	9,2%
Nudności	7,6%	9,1%	5,3%
Zawroty głowy	6,2%	8,7%	3,9%
Zmęczenie	6,6%	8,4%	4,1%
Suchość w jamie ustnej	3,4%	5,4%	2,3%

Działania niepożądane stały się przyczyną przerwania leczenia u 6,2% pacjentów przyjmujących lek jeden raz na dobę u 7,2% osób w grupie leczonej 2 razy na dobę i u 4,6 % pacjentów otrzymujących *placebo*. Po 6 i 12 miesiącach leczenia przeprowadzono Echo serca. Nie wykazało ono niedomykalności zastawek serca. Firma Arena stwierdziła, że biorąc pod uwagę dostępne dane można uznać, że stosowanie *lorcaseriny* nie wiąże się z zagrożeniem wystąpienia niedomykalności zastawek - ryzyka, które zgodnie z zaleceniami FDA należy zbadać w odniesieniu do tej grupy terapeutycznej produktów leczniczych.

Na podstawie: Reactions z 14 listopada 2009 r, No 1278,5

10. Etrawiryna – ryzyko ciężkich działań niepożądanych

Firma Janssen-Cilag wystosowała komunikat do lekarzy na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem preparatu Intelence (*etravirine*). Lek może wywołać zespół toksycznej nekrolizy naskórka, a także wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS). Czas do ujawnienia się objawów składających się na ten zespół wynosi 3-6 tygodni. Rokowanie jest zwykle pomyślne – pod warunkiem przerwania leczenia i wdrożenia *kortykosteroidoterapii*. Odpowiednie zapisy na ten temat znajdują się w zaktualizowanej informacji o leku.

Na podstawie: Reactions z 14 listopada 2009, No 1278.

Uwaga: analogiczny komunikat firma Janssen za-

mieściła na stronie internetowej Urzędu, w zakładce „Komunikaty bezpieczeństwa”. Prezentowany w witrynie internetowej tekst zawiera bardziej szczegółowe informacje. www.urpl.gov.pl/komunikaty

11. Oseltamiwir i zanamiwir – profil bezpieczeństwa

Od 1 kwietnia do 22 października 2009 r., brytyjska agencja MHRA otrzymała 850 zgłoszeń opisujących działania niepożądane związane ze stosowaniem oseltamiwiru i 20 zgłoszeń na temat zanamiwiru.

W większości przypadków opisywano reakcje alergiczne, skurcz oskrzeli, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle i zawroty głowy.

Do znanych i opisanych działań niepożądanych oseltamiwiru należą zaburzenia psychiczne i reakcje neurologiczne oraz ciężkie reakcje skórne. Zgłoszono tego typu przypadki i były one ściśle monitorowane.

Dużo uwagi poświęcono także potencjalnej interakcji między oseltamiwirem i warfaryną. Interakcja ta może wyrażać się przedłużeniem czasu krzepnięcia. Nie znaleziono na to jednak dowodów.

MHRA zaleciła, aby chorzy zażywający oba te leki skonsultowali się ze swoimi lekarzami.

Zgłoszono 7 przypadków zgonów u osób leczonych oseltamiwirem. Po ich pełnej ocenie uznano, że oseltamiwir nie stanowił bezpośredniej przyczyny zgonu pacjentów.

Ocenił podlegał także przypadek wewnątrzmacicznego obumarcia płodu po zażyciu przez kobietę ciężarną zanamiwiru. Nie znaleziono jednak dowodów by zanamiwir lub oseltamiwir stwarzał dodatkowe zagrożenie dla ciąży. MHRA uważa, że biorąc pod uwagę poważne zagrożenie, jakie stanowi dla kobiet w ciąży grypa wywołana wirusem H1N1, korzyść z leczenia przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami, jakie stwarza wystąpienie niepożądanych działań tych leków przeciwwirusowych.

Na podstawie: Reactions z 14 listopada 2000r., No, 1278, 2

12. Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny a karmienie piersią

Według opinii badaczy amerykańskich stosowanie przez kobiety leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) może opóźnić laktację.

Twierdzenie to oparto na wynikach doświadczeń *in vitro*, badań na zwierzętach i obserwacji kobiet po porodzie.

Średni czas, po którym pojawia się u kobiet po porodzie pokarm to 69,1 godziny - w przypadku kobiet nie stosujących leków z grupy SSRI oraz 85, 8 godziny- u kobiet leczonych lekiem z tej grupy. Autorzy badania zwrócili uwagę, że gruczoły w piersi podlegają działaniu serotoniny, a leki z grupy SSRI mogą zmieniać, nastrój, stany emocjonalne, sen i w ten sposób wpływać na wydzielanie pokarmu.

Na podstawie: Reactions z 5 lutego 2010 r., 1

13. Ketoprofen stosowany miejscowo

Komitet naukowy Europejskiej Agencji Leków – CHMP - przeprowadza przegląd danych na temat bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu po otrzymaniu z Francji zgłoszeń o ciężkich reakcjach nadwrażliwości na światło po stosowaniu tego leku na skórę. Celem dokonania analizy korzyści i ryzyka stosowania ketoprofenu jest wydanie zaleceń czy produkty lecznicze zawierające ten niesteroidowy lek przeciwzapalny powinny nadal pozostawać w leczeniu, czy należy zmienić zalecenia dotyczące jego stosowania, czy też produkty te należy wstrzymać w obrocie lub wycofać.

Na podstawie Reactions z 16 stycznia 2010 r., No 1284, 2

14. Program zbierający dane o wpływie leków na ciążę

W Stanach Zjednoczonych, w porozumieniu z FDA i kilkoma organizacjami powstaje program Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program (MEPREP), który ma połączyć informacje o opiece nad kobietą ciężarną i dane o dzieciach gromadzone w 11 ośrodkach.

Są wśród nich między innymi - Harvard Pilgrim Health Care Institute i Meyers Primary Care Institute.

Ośrodki te dysponują one informacjami o 1 mln porodów, które miały miejsce w ciągu minionych 7 lat.

Na podstawie: Reactions z 16 stycznia 2010 r., No 1284, 2.

15. Stosowanie leków antydepresyjnych a ciąża

Stosowanie leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) może prowadzić do urodzenia dziecka z niską masą ciała, stosowanie leków antydepresyjnych z innych grup zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu.

W badaniu analizowano dane dotyczące 5961 kobiet z Slone Epidemiology Center Birth Defects Study. Jest to program, w którym rodzicom dzieci z wadami zadaje się pytania o leki stosowane w czasie ciąży.

Kobiety stosujące lek z innej grupy niż SSRI obarczone są ryzykiem przedwczesnego porodu (oszacowanego jako dwukrotne zwiększenie – iloraz szans 2,23) – w porównaniu z kobietami nie stosującymi leków antydepresyjnych. Kobiety stosujące SSRI w czasie ciąży w znamienny sposób obciążone są ryzykiem wydania na świat dziecka z małą masą urodzeniową (iloraz szans 1,68). Dane te nie były skorygowane w odniesieniu do występowania i ciężkości depresji.

Na podstawie Reactions z 16 stycznia 2010, No 1284,1.

16. Gardasil - dalsze informacje na temat bezpieczeństwa

Od 1 maja 2009 r. do 31 sierpnia 2009 r., do duńskiej agencji rejestracyjnej napłynęło 69 zgłoszeń opisujących 145 reakcji, które wystąpiły po szczepieniu szczepionką Gardasil. Osiem przypadków dotyczyło ciężkich reakcji. W żadnym z nich nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze szczepionką. Większość zgłoszeń dotyczyło objawów nie mających ciężkiego charakteru. Dwie trzecie z nich to reakcje znane i opisane w informacji o leku. Gardasil wprowadzono do leczenia w Danii 1 stycznia 2009. Od maja do sierpnia 2009, State Serum Institute podał 97 320 dawek w ramach programu szczepień u dzieci. Działania niepożądane podzielono na :

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8 przypadków)
- reakcje alergiczne (16 przypadków)
- reakcje psychiczne/psychogenne (5 przypadków)
- reakcje inne (70 przypadków).

Zmniejszyła się liczba zgłoszeń, dotychczas nieznanych reakcji, m.in. w związku ze zmniejszeniem liczby przypadków atopowego zapalenia skóry (11 zgłoszeń).

Osiem zgłoszeń opisujących ciężkie reakcje to:

jeden przypadek płamicy małopłytkowej (choroby Werlhofa), jeden przypadek hiperwentylacji, jeden astmy wysiłkowej, jeden przypadek zawrotów głowy - interpretowany jako wynikający prawdopodobnie z zapalenia nerwu przedsionkowego, jeden przypadek zawrotów i bólów głowy, uczucia zmęczenia i nieznacznego podwyższenia temperatury, jeden przypadek zawrotów głowy, bólów mięśniowych, i stawowych, kurczów i osłabienia, jeden przypadek skurczów, drżenia i zaburzenia mowy, bólów głowy i zachowaniem i trudności z kontrolą ruchów ciała, jeden przypadek uczucia kłucia w stopach i dłoniach.

Na podstawie: Reactions z 7 listopada 2009, No 1277, 5

17. Zgony u pacjentów stosujących glibenklamid lub gliklazyd

Wyniki badań prezentowanych podczas do- rocznego spotkania European Association for the Study of Diabetes pokazały, że leczenie cukrzycy typu 2 *glibenklamidem* (synonimowa nazwa używana w USA - *glyburide*) wiąże się z większą liczbą zgonów z różnych przyczyn, w tym zgonów z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Retrospektywne badanie kohortowe objęło 21 731 pacjentów leczonych *glibenklamidem* oraz 3630 chorych stosujących *gliklazyd*.

Po uwzględnieniu takich czynników jak wiek, płeć, czas choroby, ryzyko umieralności obejmujących wszystkie przyczyny było znamienne wyższe w grupie chorych leczonych *glibenklamidem* (wskaźnik ryzyka 2,57 [95% CI; 1,73,3,81; p<0,001], ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wynosiło 2,93 [1,83, 4,71]).

Uwzględnienie kolejnych czynników takich jak: skurczowe ciśnienie krwi, poziom glukozy we krwi, indeks masy ciała nie miały wpływu na wynik.

W czasie objętym badaniem (lata 2005-2007) liczba przepisywanych recept na *glibenklamid* obniżyła się z 64,0% do 59,5%; (p< 0,001) , a liczba recept na *gliklazyd* wzrosła z 10,1% do 13,4%; (p<0,001). Wiek, w którym następował zgon pacjentów z cukrzycą typu drugiego leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi wydłużył się o 6,27 lat (p<0,001).

Na podstawie: Reactions z 7 listopada 2009, No 1277, 2

Hazard ratio - wskaźnik ryzyka. Gdy analizujemy dwie grupy, jako O oznaczamy zaobserwowaną liczbę zdarzeń, jako E - liczbę oczekiwaną, wskaźnik ryzyka wynosi

$$R=(O_1/E_1)/(O_2/E_2)$$

Jeżeli R wynosi 50%, oznacza to, że przewidywane ryzyko zdarzenia dla jednostki z grupy 1 jest dwukrotnie mniejsze od ryzyka dla jednostki z grupy 2. Jest to miara ilościowa pozwalająca porównać dwie grupy.

18. Metoklopramid i późne dyskinezy – dane australijskie

Ośrodek australijski ADRAC przypomniał lekarzom o ryzyku późnych dyskinez u pacjentów leczonych długo *metoklopramidem*. W szczególnym stopniu dotyczy to chorych w starszym wieku.

W lutym 2009 r. amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA) zwróciła się do firm, by dodały w informacji o swoim produkcie z *metoklopramidem* ostrzeżenie zamieszczone w czarnej ramce na początku ulotki o ryzyku wystąpienia późnych dyskinez związanym z długim stosowaniem dużych dawek tego leku.

Do tej pory ośrodek australijski otrzymał 11 zgłoszeń opisujących późne dyskinezy związane z leczeniem *metoklopramidem*. Dziewięć z nich rozwinęło się u kobiet w wieku 68 lat.

W opisanych przypadkach, z uwzględnioną informacją o początku leczenia, czas, po którym wystąpiła dyskineza wynosił ponad 1 rok.

Późne dyskinezy rzadko się cofają, nawet po przerwaniu stosowania leku. Wiek, płeć żeńska i czas stosowania leku, liczba dawek wpływają na zwiększenie ryzyka. Z tego powodu chorzy stosujący *metoklopramid* powinni być poddawani w regularnych odstępach czasu ocenie, czy kontynuowanie terapii jest rzeczywiście potrzebne.

Ośrodek australijski otrzymał także 111 opisów przypadków ostrych reakcji dystonicznych związanych z podawaniem *metoklopramidu*. Reakcje takie pojawiają się zazwyczaj w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia stosowania *metoklopramidu*, przeważnie dotyczą młodszych pacjentów, mają charakter samoograniczający się i rzadko powodują trwałe uszkodzenia.

Na podstawie: Reactions z 10 października 2009, No 1273, 3

19. Niepożądane reakcje u dzieci - niemały problem

Według dr Florence Bourgeois z amerykańskiego Children's Boston Hospital niepożądane reakcje u dzieci należą do częstych komplikacji leczenia. Opinię tę oparto na 11 letniej analizie danych obrazujących działania niepożądane lub przypadkowe przedawkowanie leków, których skutkiem było ponad pół miliona dodatkowych wizyt u lekarza rocznie. Dotyczyło to głównie dzieci 4 letnich lub młodszych.

Dr Bourgeois przeprowadziła z udziałem swojego zespołu analizę danych pochodzących z US National Center for Health Statistics, dotyczących wizyt u lekarza ambulatoryjnych pacjentów. Skupiono się na informacjach o pacjentach w wieku 18 lat i młodszych. Obliczono, że średnia roczna liczba wizyt u lekarza z powodu niepożądanych działań leków wynosiła w latach 1995-2005 - 585 922. Większość wizyt dotyczyła pacjentów ambulatoryjnych, ale 22% to wizyty w izbie przyjęć z powodu nagłych przypadków. Obliczono, że liczba wizyt ambulatoryjnych to 13 wizyt na 1000 dzieci. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje skórne - 45% stanowili chorzy ambulatoryjni i 16,5% - chorzy zgłaszający się do izby przyjęć.

U 52% dzieci obserwowane objawy świadczyły o reakcjach alergicznych na leki. Najczęściej stosowanymi specyfikami były leki o działaniu przeciwbakteryjnym. Stosowanie tej grupy leków było przyczyną 27,5% z ogólnej liczby wizyt.

Czterdzieści procent wizyt pacjentów w wieku 4 lat i młodszych objęło dzieci, którym przepisano lek przeciwbakteryjny.

Jednym ze sposobów zmniejszenia liczby wizyt jest zapewnienie dostępu do pełnej informacji o lekach, ich działaniach niepożądanych, porównanie skuteczności dostępnych leków. Dr Florence Bourgeois podkreśliła, że informacje te powinny pochodzić z doświadczeń zebranych ze stosowania leku w zwykłej praktyce.

Na podstawie: Reactions z 10 października 2009, No 1273, 3

20. FDA o bezpieczeństwie stosowania orlistatu

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA wystosowała komunikat dotyczący bezpieczeństwa leku stosowanego w leczeniu otyłości – *orlistatu*.

Agencja dokonała przeglądu przypadków opisują-

cych uszkodzenia wątroby, związane ze stosowaniem zarówno produktu wydawanego z przepisu lekarza –Xenical, jak u produktu dostępnego bez recepty- Alli.

Od 1999 r. do 2008 FDA otrzymała 32 zgłoszenia o ciężkim uszkodzeniu wątroby u pacjentów stosujących *orlistat*. Dwudziestu siedmiu z nich wymagało hospitalizacji, a u 6 wystąpiła niewydolność wątroby. Trzydzieści z tych przypadków miało miejsce poza Stanami Zjednoczonymi. Najczęściej opisywane objawy obejmowały żółtaczkę, osłabienie, bóle żołądka. Agencja jest w trakcie przeglądu dodatkowych danych przekazanych przez firmę. Będą one analizowane przez Center for Drug Evaluation and Research's Drug Safety Oversight Board. Dotychczas nie ustalono definitywnie związku między stosowaniem *orlistatu* a uszkodzeniem wątroby. W związku z tym chorzy stosujący Xenical nie powinni przerywać terapii i stosować ją zgodnie ze wskazaniami lekarza. To samo dotyczy pacjentów zażywających preparat Alli. Jednak chorzy z obu grup powinni zasięgnąć opinii lekarza, o ile obserwują objawy, które mogą wskazywać na rozwijające się uszkodzenie wątroby - w szczególności – uczucie osłabienia, zmęczenia, żółtaczkę, brązowe zabarwienie moczu.

Na podstawie: Reactions z 29 sierpnia 2009 r. No 1267, 3

21. Sabril (vigabatrin) dopuszczony do obrotu w USA: ostrzeżenia dotyczące zaburzeń widzenia

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA zaaprobowała wprowadzenie do lecznictwa doustnego roztworu preparatu Sabril do stosowania w zespole Westa u niemowląt od 1 miesiąca życia do dwóch lat. W informacji o leku znajduje się ostrzeżenie w czarnej ramce, dotyczące ryzyka stopniowej utraty widzenia obwodowego z potencjalnym pogorszeniem ostrości wzroku. Ryzyko wzrasta wraz z wielkością dawki i czasem stosowania, ale nawet stosowanie najniższych dawek może prowadzić do uszkodzenia widzenia. Pacjenci leczeni *wigabatryną* powinni być okresowo poddawani badaniu okulistycznemu. Lek będzie dostępny tylko w ramach specjalnego programu, właśnie z powodu powyższych zagrożeń, które wiążą się z terapią.

Na podstawie: Reactions z 29 sierpnia 2009 r., No 1267, 3