

## BIULETYN LEKÓW NR 4/2011

Redaguje Zespół:

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

*W niniejszym Biuletynie znajdziecie Państwo tekst na temat porejestracyjnych badań bezpieczeństwa, omówienie artykułu o systemach komputerowych pomagających w wykrywaniu powikłań polekowych i rejestrze badań prowadzonych w krajach europejskich.*

*Od pewnego czasu zamieszczamy też dane dotyczące pacjentów, ich miejsca w procesie leczenia.*

*Zwracamy uwagę na te zagadnienia, zwłaszcza w kontekście nadchodzących zmian, gdy pacjent będzie uprawniony do samodzielnego zgłaszania niepożąda-*

*nych zalań leków. Coraz częściej podnoszone są kwestie traktowania pacjenta jako partnera lekarza, współdecydującego o własnej terapii. Rozważania na ten temat znalazły się również w tym Biuletynie.*

*I ostatni wątek to problem transparentności i wykazania braku konfliktu interesów, tak ważny przy ocenie problemów i podejmowania decyzji dotyczących oceny wartości produktów leczniczych.*

*Mamy nadzieję, że każdy z Państwa znajdzie w naszym wydawnictwie coś interesującego*

### POSTMARKETINGOWE BADANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Europejska inicjatywa może wprowadzić większą przejrzystość i stosowanie się do zasad w farmakoepidemiologii.

**N**a początku stosowania randomizowanych badań klinicznych, istniało kilka możliwości manipulowania ich wynikami: możliwa była zmiana protokołów, tak by dostosować je do uzyskanych wcześniej rezultatów; sponsorzy mogli wywierać nacisk na to, jakie materiały dopuszczano do publikacji; a niektóre „niekorzystne” wyniki można było całkowicie zatuszować. Powstanie rządowej strony internetowej badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) w Stanach Zjednoczonych w znacznej mierze przyczyniło się do zminimalizowania tych zagrożeń dla uczciwej nauki. Jednak egzekwowanie podobnej spójności, dyscypliny oraz przejrzystości w przypadku badań obserwacyjnych nastręcza większe trudności, ponieważ każda osoba oraz firma, dysponująca umiarkowanymi środkami finansowymi, jest w stanie wejść w posiadanie dużej bazy danych, zawierającej informacje o ubezpieczeniu zdrowotnym i wykonać na nich dowolne analizy epidemiologiczne, nie przyjmując żadnej odpowiedzialności, lub tylko niewielką, za ich przejrzystość, spójność z zasadami czy dostępność.

Europejska Agencja Leków zajęła się tym proble-

mem, powołując do życia w 2006 r. Europejską Sieć Ośrodków Farmakoepidemiologicznych i Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ENCePP), w celu rejestracji, standaryzacji oraz zapewnienia jakości badań obserwacyjnych dotyczących skutków produktów leczniczych ([www.encepp.eu](http://www.encepp.eu)). W celu uzyskania „ENCePP seal” (zatwierdzenia ENCePP) jednostki organizujące badania muszą przyjąć ustalone zasady postępowania oraz przejrzystości, spełnić odpowiednie standardy metodologiczne oraz wyrazić zgodę na opublikowanie protokołu badań i zawartych w nim wyników.

„Najlepsze praktyki” przeprowadzania badań epidemiologicznych dotyczących bezpieczeństwa produktów leczniczych są mniej ustandaryzowane niż te opracowane przez lata w badaniach klinicznych. Ze względu na bardzo dużą liczbę rodzajów badań obserwacyjnych oraz sposobów analizy, z których każdy cechuje się pewnymi zaletami i ograniczeniami, ocena wiarygodności wyników badań farmakoepidemiologicznych nastręcza większe trudności. Osobom odpowiedzialnym za podejmowanie decyzji o bezpieczeństwie produktów leczniczych, które częstokroć muszą wystosowywać trudne komunikaty w oparciu o nieliczne dane bez randomizacji, od dawna zależało na wprowadzeniu przystępnego sposobu oceny wiarygodności badań. Stworzenie procesu ENCePP w znacznej mierze przyczyni się do zwiększenia przejrzystości rodzajów badań, może również stać się źródłem przydatnych wskazówek metodologicznych.

Mimo iż inicjatywa ENCePP będzie promować przejrzystość nierandomizowanych badań bezpieczeństwa produktów leczniczych, nie może zagwarantować ich jakości. Lista metod ma za zadanie przypominać badaczom o obszarach, jakie powinni uwzględnić w każdym protokole badań farmakoepidemiologicznych, co jest samo w sobie istotnym zjawiskiem w rozwoju tej wciąż młodej dziedziny badań. Poza tym nie zawiera jednak żadnych wytycznych co do zastosowania najlepszej praktyki. Inne wskazówki, w tym dotyczące dobrej praktyki farmakoepidemiologicznej, celowo podają jedynie ogólne zasady uprawiania dobrej nauki, nie uwzględniając jednak szczegółowych zaleceń dotyczących wyborów metodologicznych.

W rejestrowaniu protokołów badań obserwacyjnych, podobnie jak w przypadku badań randomizowanych, chodzi o to, że analizy określonego z góry założenia cechują się prawdopodobnie większą wiarygodnością i trudniej jest nimi manipulować. Jednak niektórzy badacze kwestionują takie podejście. Czy związek pomiędzy produktem leczniczym i założonym w badaniu skutkiem (takim jak dane zdarzenie niepożądane) jest koniecznie bardziej istotny czy wiarygodny niż mocniejsza i bardziej dokładna ocena innego skutku (takiego jak inne nieoczekiwane zdarzenie niepożądane), który odkryto podczas analizy tego samego badania? Ograniczenie wszystkich analiz do założonego z góry protokołu, bez uwzględnienia dodatkowych czynników, może zmniejszyć możliwość dokonania poważnego odkrycia, ponieważ tylko podczas analizy danych mogą pojawić się nowe, istotne wnioski. Ważniejszą zaletą rejestracji może być fakt, że naukowcy są skłonni do rzetelniejszej pracy nad badaniem, jeśli wiedzą, że zostanie ono opublikowane. Ostatecznie to właśnie jakość poszczególnych badań – tzn. ograniczenie błędów – należy poprawić w pierwszym rzędzie.

Kiedy w danym badaniu, lub w kolejnych, w sposób wiarygodny wyeliminuje się błędy, dane epidemiologiczne mogą doprowadzić do podjęcia rozsądnych decyzji prawnych, niezależnie od tego, co zostało założone w protokole. Chociaż zatwierdzenie przez ENCePP do pewnego stopnia legitymizuje badania pod względem przejrzystości i zgodności z podstawowymi standardami, to badania, które nie przejdą przez proces zatwierdzenia ENCePP, niekoniecznie powinny być postrzegane jako cechujące się niższym stopniem wiarygodności.

Pierwsze badanie zarejestrowane przez ENCePP dotyczy będzie skuteczności i bezpieczeństwa długo działających antagonistów  $\beta$  u pacjentów z przewlekłą ob-

turacyjną chorobą płuc. Zgodnie z wymaganiami, autorzy przeszli metodę badań i zobowiązali się do przestrzegania zasad postępowania ENCePP oraz standardów badawczych. Jak do tej pory wszystkie zalecenia zostały spełnione. Jednak analiza przesłanego protokołu nasuwa kilka wątpliwości metodologicznych. Po pierwsze, badanie dotyczyć będzie zarówno osób używających na stałe jak i sporadycznie wziewnych długo działających antagonistów  $\beta$ . Ale chorzy regularnie stosujący te produkty lecznicze należą prawdopodobnie do „ocalonych”, którzy funkcjonują dobrze, stosując dany lek (tzn. że nie musieli przerywać zażywania go ze względu na skutki uboczne). Ponadto, w odróżnieniu od prób klinicznych, gdzie charakterystyki uczestników dokonuje się przed leczeniem, charakterystyka tych osób zostanie przeprowadzona w trakcie terapii i stąd będzie zawierała skutki działania ocenianych produktów leczniczych. Dodatkowo, nie zawsze można określić całkowity okres przyjmowania leku na podstawie proponowanej bazy danych o refundacji świadczeń medycznych, stąd też może dojść do porównania pacjentów korzystających z produktów leczniczych dłużej, z pacjentami, którzy stosują je od krótszego czasu.

Po drugie, jedną z grup porównawczych stanowią będą osoby, które nie zażywają żadnego z badanych produktów leczniczych. Istnieje jednak prawdopodobieństwo, że będziemy mieli do czynienia z mniej ostrą postacią choroby w przypadku nieleczonych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niż u tych poddających się leczeniu. Jeśli naukowcy nie będą w stanie określić czasu wystąpienia choroby lub rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego, nie będzie można stwierdzić z pewnością, że różnice pomiędzy leczonymi i nieleczonymi grupami porównawczymi zostały odpowiednio uporządkowane w analizie danych, ponieważ trudno jest zmierzyć natężenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na podstawie danych o refundacji świadczeń medycznych.

Istotną zaletą procesu ENCePP jest fakt, że sposoby przeprowadzania badań będą teraz publikowane, co umożliwi reagowanie prowadzącym takie same badania lub ocenę innym badaczom, co ostatecznie prowadzi do poprawienia sytuacji w nauce. ENCePP zasługuje na uznanie za pomyślnie wprowadzenie w życie tego procesu, zapewniającego większą przejrzystość metod badawczych. Jednak jakość danego badania nadal trzeba będzie oceniać na podstawie umożliwionego teraz przez ENCePP

szczegółowego opisu ostatecznie przyjętego rodzaju badania oraz wyboru analizy.

Kolejnym ważnym krokiem dla ENCePP może być udostępnianie innym badaczom danych o badaniach, począwszy od danych źródłowych, a skończywszy na ostatecznych analitycznych zestawach danych. Umożliwiłoby to rewizję wyników przy użyciu różnych strategii analitycznych. Takie postępowanie zachęciłoby również pierwotnych badaczy do jeszcze rzetelniejszej pracy, skoro mieliby świadomość, że inni naukowcy mogą powtórzyć.

*Na podstawie: „Postmarketing studies of drug safety”. BMJ 2011; 342 (d 342 doi:10.1136/bmj.d342)*

### KOMPUTEROWY SYSTEM OSTRZEGAJĄCY O ZDARZENIACH NIEPOŻĄDANYCH OPARTY O PROCEDURY KLINICZNE RETROSPEKTYWNE ORAZ PROSPEKTYWNE PORÓWNANIE KONWENCJONALNEGO SYSTEMU NADZORU ZDARZEŃ Z SYSTEMEM KOMPUTEROWYM W HOLANDII

**Streszczenie:** Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Drug Events, ADEs) stanowią istotny problem w praktyce klinicznej. Elektroniczny system taki jak CPOE (ang. Computerized Physician Order Entry), służący do wprowadzania do elektronicznej bazy wszelkich istotnych informacji dotyczących leczenia konkretnego pacjenta, czy CDSS (ang. Clinical Decision Support Systems) wspomagający proces decyzyjny lekarza na podstawie wprowadzonych danych o pacjencie, stanowią użyteczne narzędzia w zapobieganiu zdarzeniom niepożądanym. Pomimo obecności kilku systemów CDSS zaopatrzonych w CPOE, doświadczenie z tak wyszukanyimi systemami jest wśród lekarzy holenderskich niewielkie. Najnowszym i aktualnie najbardziej zaawansowanym systemem CDSS jest ADEAS (ang. computerized Adverse Drug Event Alerting System).

**Cel badania:** Badanie miało na celu ocenę rzeczywistej skuteczności wykrywania u pacjentów potencjalnych zdarzeń niepożądanych przez porównanie najnowszego osiągnięcia jakim jest ADEAS, korzystającego z zaprogramowanych procedur klinicznych z konwencjonalnym systemem nadzoru zdarzeń niepożądanych, opartym na CDSS zawierającym aplikację CPOE.

**Ośrodek:** Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Leiden, Holandia.

**Projekt badania:** Przeprowadzono dwa badania, re-

trospektywne oraz prospektywne. Pierwsze z badań porównujące system ADEAS z konwencjonalnym systemem prowadzono na pacjentach przyjętych do szpitala (z wyłączeniem pacjentów kierowanych na OIOM) w okresie 1 miesiąca (od 15 listopada do 15 grudnia 2006). Badanie prospektywne prowadzono w okresie od maja do października 2006 (6 miesięcy), na Oddziale Wewnętrznym Ogólnym.

**Zakończenie badania:** Punktem końcowym badania była całkowita liczba alertów wygenerowanych przez systemy oraz ich „zawartość”. W badaniu prospektywnym, dodatkowo badano liczbę alertów rzadkich/unikatowych oraz interwencję farmaceutów szpitalnych w wyniku odebrania tego alertu.

**Wyniki:** W badaniu retrospektywnym, system ADEAS wygenerował 2010 alertów w porównaniu do 2322 wygenerowanych przy użyciu systemu konwencjonalnego. W badaniu prospektywnym system ADEAS oraz system konwencjonalny wygenerowały odpowiednio 248 oraz 177 alertów. Liczba alertów rzadkich/ unikatowych wynosiła odpowiednio 85 (z czego 72 uznano za rzeczywiste alerty) przy metodzie komputerowej oraz 136 przy konwencjonalnej. Farmaceuci interweniowali w 14 przypadkach (19,4%) dla alertów z systemu ADEAS oraz w 5 (3,7%) dla systemu konwencjonalnego. Alerty generowane przez ADEAS różniły się od alertów generowanych przez system konwencjonalny. System konwencjonalny generował alerty dotyczące interakcji między lekami oraz dotyczące przedawkowania leków. Alerty z ADEAS dotyczyły upośledzenia czynności nerek oraz innych odchylenia wyników laboratoryjnych od normy i braku istotnych terapii towarzyszących.

**Konkluzja:** Każdy z systemów dobierał inne grupy pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. ADEAS uznano za wartościowe narzędzie zmniejszające liczbę zdarzeń niepożądanych możliwych do przewidzenia, zwłaszcza dla szpitalnego personelu farmaceutycznego.

Znaczna liczba hospitalizowanych pacjentów doświadcza cierpienia wynikającego z działań niepożądanych leków, które przyjmują. Wyniki badań podają różne dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych (ADE). Mieszczą się one w przedziale od 0,17-65% wśród pacjentów hospitalizowanych, z czego przyjmuje się, że aż ok. 50% jest możliwe do przewidzenia. Dane literaturowe wskazują, iż narzędzia typu CPOE czy CDSS mogą w istotny sposób usprawnić proces zapobiegania zdarzeniom niepożąd-

danym. CPOE zapewnia jasne, kompletne i wystandaryzowane kwerendy wyszukujące potencjalne zagrożenia. Niemal wszystkie CPOE posiadają wbudowany CDSS. Systemy te dostarczają alerty dotyczące interakcji typu lek-lek na poziomie podstawowym, porad wynikających z analizy danych zgromadzonych w bazie danych, a także mogą oferować bardziej wyszukane ostrzeżenia, wynikające z odchyień od norm w wynikach laboratoryjnych. W 1991 Classen i wsp. opisał rozwój komputerowych aplikacji bazujących na algorytmach, przy użyciu których możliwe jest wczesne wykrywanie i scharakteryzowanie ADE u hospitalizowanych pacjentów. W późniejszym okresie opisywane systemy zaczęły służyć nie tylko wczesnej detekcji, ale także zapobieganiu zdarzeniom niepożądanym. Opisał przez Raschke i wsp. system wykrywa i koryguje błędy medyczne mogące prowadzić do ADE, a także wykrywa ADE zanim dojdzie do potencjalnego poważnego uszczerbku na zdrowiu lub zagrożenia życia pacjenta. Podobne zastosowanie znalazł napisany przez Silvermana i wsp. program bazujący na procedurach klinicznych. Zmodyfikował on procedury wykorzystane przez Jha i wsp. i wprowadził dodatkowe kwerendy, wykrywające zdarzenia wymagające podjęcia działań oraz usunął takie, które wykrywały zdarzenia niepożądane już po ich wystąpieniu. W międzyczasie przeprowadzono wiele badań, które potwierdziły skuteczność narzędzi, jakimi są CDSS z CPOE w zmniejszeniu liczby ADE oraz błędów medycznych.

W szpitalu, na terenie którego prowadzono badanie, użytkowany jest system CPOE bez zintegrowanego CDSS. Zapewnia on kontrolę interakcji typu lek-lek w trybie online, a także monitoring ewentualnego przedawkowania zażywanych leków. Taki system nadzoru nie jest jednak pozbawiony pewnych ograniczeń: 1) brak możliwości dostosowania monitorowania podawanego leku do konkretnej grupy pacjentów czy specjalizacji klinicznych; 2) system nie uwzględnia istotnych odchyień od norm w badaniach laboratoryjnych oraz 3) większość alertów to sygnały mało istotne klinicznie, które pojawiając się często prowadzą do obniżenia czujności personelu, w konsekwencji możliwych przeoczeń alertów istotnych klinicznie. Co więcej ostatnie badania prowadzone na terytorium Holandii wykazały, iż podstawowa wersja CDSS, wprowadzając zabezpieczenia przed błędami medycznymi, ale nie uwzględnia już błędów wynikających z terapii, a także zdarzeń niepożądanych możliwych do przewidzenia. Zdając sobie sprawę z tych ograniczeń, zdecydowano się na wprowadzenie nowego systemu wspierającego szpitalny personel farmaceutyczny i poprawiającego

jakość nadzoru nad farmakoterapią. Nowy system powinien cechować się większą specyficnością w stosunku do wysyłanych alertów, a także uwzględniać sygnały dotychczas nie objęte zakresem specyfikacji jak np. pogorszenie wydolności nerek. W efekcie opracowano komputerowy system wykrywania zdarzeń niepożądanych (ADEAS), korzystający z CPOE, schematów postępowania klinicznego i większej niż dotychczas liczby szpitalnych baz danych. Takie rozwiązanie rozszerza obszar wykrywania ADE u pacjentów poddanych leczeniu szpitalnemu. Dowiedziono, że CPOE zintegrowany z podstawowym CDSS i oparty na procedurach szpitalnych wpływa na zapobieganie zagrożeniom zdrowia i życia pacjentów. Aby właściwie oszacować korzyści płynące dla pacjenta potencjalnie narażonego na ADE, w opisywanym badaniu wykorzystano wyniki z przeglądów zarówno prospektywnych jak i retrospektywnych porównujących ADEAS (CDSS z wykorzystaniem procedur szpitalnych) z konwencjonalnym systemem nadzoru (podstawowy CDSS zintegrowany z CPOE).

### Metody

Miejsce: Oba badania prowadzono w Uniwersyteckim szpitalu klinicznym w Leiden w Holandii. Informatycznym systemem wykorzystywanym w szpitalu w Leiden jest Mirador (Soft Nederland BV, Leiden, Holandia), zawierający pakiet zintegrowanych danych o pacjencie (w tym dane demograficzne, wyniki laboratoryjne, informacje o wypisach ze szpitala, diagnozy, raporty z operacji, dane radiologiczne a także zlecenia apteczne). System ten oferuje możliwość sprawdzania interakcji typu lek-lek w trybie online, a także informacji o przedawkowaniach, nie jest jednak zintegrowany z zaawansowanym CDSS. Alerty o bezpieczeństwie generowane są na podstawie informacji o lekach dostępnej w narodowej bazie leków zwanej „G-standards” (Z-index BV, The Hague, Holandia). Baza „G-standards” stanowi podstawowe źródło informacji o lekach w Holandii, korzysta z niej na co dzień większość holenderskich aptek. W systemie CPOE z wbudowanym podstawowym CDSS, mimo dość rozbudowanego panelu usług bazy „G-standards”, wykorzystuje się wyłącznie alerty o interakcjach typu lek-lek oraz informacje o przedawkowaniach.

### Konwencjonalny system monitorowania leków

Aktualnie, w oparciu o procedury konwencjonalnej metody monitorowania, personel farmaceutyczny

przeszukuje bazy w poszukiwaniu interakcji typu lek-lek lub przypadków przedawkowania, na które lekarze nie zwrócili uwagi. Jak wspomniano w poprzedniej sekcji, są to standardowe alerty, oparte na bazie „G-standards”, niezupełnie dostosowane do lokalnych potrzeb. W praktyce, lekarze zlecający leki w CPOE, w większości ignorują ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii. Wszystkie tak pominięte lub zignorowane alerty są wprowadzane do szpitalnej bazy Microsoft Access i przeglądane kolejnego dnia przez personel farmaceutyczny (za wyjątkiem weekendów, kiedy to przegląd dokonywany jest w poniedziałek). Jeśli zachodzi potrzeba, farmaceuta przegląda wyniki badań laboratoryjnych lub listę terapii towarzyszących, wybiera potencjalnie klinicznie istotne sygnały i omawia je z lekarzem sprawującym opiekę nad pacjentem.

### **Nowy system: ADEAS**

Najnowszy komputerowy system sygnalizacyjny ADEAS korzysta ze schematów postępowania klinicznego opisujących wynikające z podania leku potencjalnie szkodliwe dla pacjenta sytuacje w oparciu o szpitalne bazy danych. ADEAS wbudowano w system Gaston (Medecs BV, Eindhoven, the Netherlands), zawiera zarówno moduł wspierania decyzji jak i generowania wytycznych. Dobór pacjentów nie jest losowy. Korzystając z właściwych algorytmów (schematów postępowania klinicznego), łączy się dane z EPF (ang. electronic patient file, zawierający dane z laboratorium oraz charakterystykę pacjenta), CPOE (ordynowane leki) oraz bazy „G-standards” (informacje o lekach oraz interakcjach) i wyłania pacjentów potencjalnie narażonych na ADE. Moduły w systemie Gaston pozwalają na wspieranie oraz egzekwowanie postępowania klinicznego, jest możliwe m.in. dzięki połączeniu Gaston ze szpitalnymi bazami danych skąd pozyskuje potrzebne dane. Schematy postępowania klinicznego opracowano z wykorzystaniem siedmiu kategorii ryzyka związanych z terapią lekami.

Każdej nocy, ADEAS analizuje dane zgromadzone w ciągu dnia i opracowuje listę pacjentów potencjalnie narażonych na niepożądane zdarzenie. Opracowana lista jest przesyłana rano do Departamentu Aptecznego. W obu badaniach system wykorzystał około 121 schematów postępowania klinicznego.

### **Projekt badania**

#### **Badanie retrospektywne**

Badanie porównujące ADEAS z konwencjonalnym systemem nadzoru leków prowadzono od 15 listopada

do 15 grudnia 2006 (1 miesiąc). Do badania włączano wszystkich pacjentów przyjętych do szpitala, za wyjątkiem osób kierowanych na OIOM. W trakcie badania, codziennie wykonywano czynności związane z nadzorem zgodnie z systemem konwencjonalnym. W trakcie tego okresu działał również system ADEAS, generujący alerty, które zebrano retrospektywnie na koniec badania. W konsekwencji nie podejmowano żadnych działań w odpowiedzi na sygnały z systemu ADEAS.

#### **Badanie prospektywne**

Porównanie prospektywne obu systemów trwało 6 miesięcy od maja do października 2007 r. Do badania włączano wszystkich pacjentów przyjętych na oddział chorób wewnętrznych. Podobnie jak w przypadku badania retrospektywnego, oba systemy nadzoru funkcjonowały jednocześnie, z tą różnicą, że alerty generowane przez ADEAS były analizowane każdego dnia przez farmaceutę pod kątem istotności klinicznej i jeśli zachodziła potrzeba, przypadki były dyskutowane z lekarzem prowadzącym (za wyjątkiem weekendów, wówczas analizę dokonywano w poniedziałek). Po analizie alertów z obu systemów, farmaceuta odwiedzał oddział, lub brał udział w obchodzie konsultując zebrane dane z lekarzem, a także doradzał, jeśli sytuacja tego wymagała.

#### **Ocena wyników**

##### **Badanie retrospektywne**

Punktami końcowymi były wszystkie alerty oraz ich treść, generowane przez oba systemy. Farmaceuta gromadził dane z systemu konwencjonalnego dotyczące liczby alertów generowanych każdego dnia, liczby pacjentów, dla których wygenerowane zostały alerty a także liczbę interwencji. Dla systemu ADEAS dzienna liczba sygnałów oraz liczba pacjentów, u których pojawił się sygnał zostały zebrane po zakończeniu badania.

Całkowita liczba alertów zawierała sygnały zdublowane. Takie sygnały mogą pojawić się w systemie konwencjonalnym w sytuacji, np. gdy wypisany przez lekarza lek został wstrzymany a następnie wypisany ponownie, zamówiony w innej dawce, postaci farmaceutycznej lub drodze podania. System wygeneruje sygnał dla każdej z recept oddzielnie. Nie tylko konwencjonalny system może generować duplikaty, ADEAS także nie jest od nich wolny. Ma to związek z zastosowanymi procedurami, które opracowano w sposób generujący alerty każdego dnia, gdy mamy do czynienia z potencjalnie zagrażającym ADE, który zaczął się jakiś czas temu i trwa nadal.

Porównano także zawartość poszczególnych alertów (potencjalnie szkodliwych dla pacjenta zdarzeń) generowanych przez oba systemy. Z generowanych przez ADEAS wybrano pięć najczęściej pojawiających się i jeśli pokrywały się z wykrytymi przez system konwencjonalny, opisano je.

### Badanie prospektywne

Punktami końcowymi w badaniu prospektywnym były całkowita liczba alertów, liczba alertów wygenerowanych wyłącznie przez nowy system, treść alertów generowanych przez oba systemy, liczba podjętych przez farmaceutów interwencji oraz liczbę interwencji dopuszczonych przez lekarza.

Każdego dnia zbierano z obu systemów informacje na temat całkowitej liczby alertów, liczby alertów rzadkich, liczby pacjentów, dla których został wygenerowany alert oraz liczbę interwencji farmaceutów. Dla każdej z interwencji sprawdzano dodatkowo ile z nich zostało zaakceptowanych przez lekarza prowadzącego.

Określano także, na ile sygnały z ADEAS były sygnałami rzeczywistymi, to znaczy ile z nich było faktycznie zdarzeniem niepożądanym. Część bowiem alertów generowanych przez ADEAS może być tzw. sygnałami fałszywie pozytywnymi, może to wynikać ze zbyt ogólnej specyfikacji procedury klinicznej (użycie ustawień dla grupy leków np. przeciwbólowych, zamiast ustawień dla konkretnego leku). Podobny efekt można uzyskać używając leku nieistniejącego w bazie CPOE a umieszczonego w systemie przy użyciu pola „Inne...”. ADEAS nie potrafi analizować tego typu dopisków, co prowadzi do wykluczenia zaordynowanego leku z analizy. Błąd może się pojawić także w sytuacji, gdy system identyfikuje chorobę pacjenta przez lek, który został zaordynowany na daną jednostkę. I tak system przypisze pacjentowi padaczkę, gdy podany zostanie lek przeciwpadaczkowy. Jeśli ten sam lek zostanie podany na bóle neuropatyczne, system przypisze zastosowanie leku w epilepsji.

O tym czy sygnał był rzeczywisty czy fałszywie pozytywny decyduje farmaceuta po zapoznaniu się z EPF (elektroniczna dokumentacja pacjenta). Procent interwencji obliczano w zestawieniu z liczbą alertów rzeczywistych. Całkowitą Pozytywną Wartość Przewidywania (PPV – positive predictive value) obliczano, jako iloraz liczby alertów rzeczywistych i liczby alertów rzadkich.

W systemie ADEAS, dla każdej procedury szpitalnej generującej sygnał rzeczywisty, obliczono PPV dla potencjalnych ADE oraz dla interwencji. PPV na każdą procedurę z potencjalnym ADE obliczano, jako iloraz

liczby pacjentów, u których sygnał okazał się rzeczywistym sygnałem ADE do całkowitej liczby pacjentów, u których pojawił się sygnał dla danej procedury. Z kolei PPV na każdą procedurę to iloraz liczby interwencji do całkowitej liczby pacjentów z sygnałem rzeczywistym dla danej procedury.

### Wyniki

#### Badanie retrospektywne

W trakcie badania trwającego 31 dni, średnia dzienna liczba pacjentów przyjmowanych do szpitala w tym czasie wynosiła 352, nie wliczając pacjentów przyjmowanych na OIOM. Konwencjonalny system monitoringu wygenerował łącznie 2322 alerty, co daje średnią 74,9 sygnału na dzień. Z 2322 sygnałów, 350 skutkowało interwencją farmaceuty. Wyniki badań laboratoryjnych były sprawdzane 255 razy (średnio 8,2 razy na dzień), podjęcie dalszych czynności nie uznano jednak za konieczne. Dziewięćdziesiąt pięć razy (średnio 3,1 razy na dzień) farmaceuta konsultował proponowaną interwencję z lekarzem lub pielęgniarką. Wszystkie generowane przez konwencjonalny system sygnały dotyczyły interakcji typu lek-lek oraz przypadków przedawkowań leków.

W tym samym interwale czasowym system ADEAS wygenerował łącznie 2010 alertów, co daje średnią wartość 64,8 sygnału na dzień. Z zastosowanych w systemie 122 procedur klinicznych, 53 były naruszone przynajmniej raz. Spośród wszystkich pacjentów, u których miało miejsce potencjalnie zagrażające życiu lub zdrowiu zdarzenie, tylko nieliczne zostały wykryte równolegle przez system konwencjonalny. System konwencjonalny nie zawsze generował alerty właściwie. Sygnałem do generowania ostrzeżenia było na przykład podanie pacjentowi łącznie *niesteroidowego leku przeciwwzapalnego i selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny* lub *kortykosteroidów*. System nie uwzględniał wieku pacjenta ani terapii towarzyszących np. *pantoprazolu*. System ADEAS opierał swoje sygnały na wynikach badań laboratoryjnych, odchyleniach od norm, pogorszenia pracy nerek, równoległego użycia leków wydalanych przez nerki czy braku podania leków niwelujących skutki uboczne terapii. Dane dotyczące funkcjonowania ADEAS zbierane były retrospektywnie, zatem zagadnienie interwencji w odpowiedzi na sygnał nie było badane.

## Badanie prospektywne

W trakcie trwającego 6 miesięcy badania, średnia liczba pacjentów przyjmowanych na oddział wewnętrzny wynosiła 5,6 pacjenta na dzień (pomiar dokonano w 139 kolejno następujących po sobie dni). Łączna liczba alertów generowanych przez system konwencjonalny wynosiła 177, liczba sygnałów rzadkich zaś 136, z których wszystkie 136 uznano za rzeczywiste. W pięciu przypadkach (3,7%) farmaceuta konsultował proponowaną interwencję z lekarzem. Dwie dotyczyły interakcji typu lek-lek \*, trzy - dawki leku\*\*. Trzy z propozycji zostały zaakceptowane przez lekarza.

W tym samym czasie i z wykorzystaniem tej samej populacji pacjentów system ADEAS wygenerował 248 alertów. Rzadkich sygnałów odnotowano 85, a aż 72 z nich uznano za rzeczywiste sygnały. Z 14 propozycji farmaceuty jak rozwiązać konkretny problem, lekarz prowadzący zaakceptował 10. Całkowity PPV dla ADEAS wynosił 0.85 (72/85).

Siedemdziesiąt dwa rzeczywiste sygnały wynikały z zastosowania 12 rodzajów postępowań klinicznych. Z 20 różnych procedur klinicznych, PPV dla możliwych rzeczywistych ADE \*\*\* wahał się między 0,25 – 1,00. PPV dla interwencji mieścił się w przedziale 0,00 – 1,00.

\*- lit i diuretyk, metadon i erytromycyna

\*\* - prawdopodobnie nieprawidłowa dawka nitrofurantoiny, cefuroksymu, nadroparyny, gdy weźmie się pod uwagę niewydolność nerek

\*\*\* - klirens kreatyniny <50 ml/min i poziom kreatyniny w osoczu > 150 μmol/l były powodem największej liczby ostrzeżeń (12 pacjentów)

Generowane alerty nie zawsze prowadziły do interwencji farmaceuty. Można wytłumaczyć to zjawisko na przykładzie sygnałów związanych z pogorszeniem wydolności nerek. Były one najczęstszymi sygnałami generowanymi przez system. Dostając sygnał farmaceuta sprawdzał lek oraz ordynowaną dawkę, jednak żaden błąd nie został wykryty, zatem interwencja nie została podjęta. Nie zmienia to faktu, że procedura nadal warunkowała generowanie przez system takich alertów, a te były uznawane za alerty rzeczywiste, z wysokim PPV dla możliwych rzeczywistych ADE, ale z niskim PPV dla interwencji.

## Dyskusja

Oba badane systemy generowały systemy dla odmiennych grup pacjentów z różnym ryzykiem ADE. Liczba sygnałów generowanych przez ADEAS była mniejsza w stosunku do konwencjonalnej metody, ale procentowo skutkowała większą liczbą inter-

wencji. Nadzór nad ADE w szpitalu prowadzącym badanie oparty jest na CPOE uwzględniającym interakcje typu lek-lek oraz przypadki przedawkowań leków. Jak wspomniano, sygnały bazują na informacjach dostarczanych przez narodową bazę leków zwaną „G-standards”. Są ogólne, nie dostosowane do lokalnych wymogów, poszczególnych pacjentów czy specjalizacji. System ADAES został opracowany z myślą o pokonaniu tych barier, aby wykrywać skuteczniej i z większą czułością ADE zagrażające pacjentom. Zdecydowaną zaletą systemu ADEAS jest korzystanie z większej liczby źródeł informacji o pacjencie, EPF, wyników badań laboratoryjnych czy historii ordynowanych leków. Dzięki temu istnieje większe prawdopodobieństwo wykrycia potencjalnie szkodliwych zdarzeń. W konsekwencji wiele spośród sygnałów generowanych przez ADEAS bazowało na odchyleniach od norm laboratoryjnych, wynikach świadczących o pogorszeniu wydolności nerek czy braku ordynacji leków znoszących skutki uboczne terapii. Patrząc pod tym kątem, ADEAS w szpitalu prowadzącym badanie, znalazł uznanie w oczach personelu jako narzędzie dostarczające dodatkowych możliwości wykrywania ADE.

Badanie wykazało, że procedury wykorzystywane przez ADEAS, odnoszące się do źle dobranej dawki leku u pacjentów z pogorszoną wydolnością nerek są istotnym elementem generującym ostrzeżenie o potencjalnym zdarzeniu niepożądanym, co pozostaje w zgodzie z wynikami innych dostępnych badań. Kolejną zaletę nowego systemu ilustruje przykład podania pacjentowi ze zdiagnozowaną chorobą wrzodową, u którego ryzyko krwawień jest wysokie, *nie-steroidowego leku przeciwzapalnego, leku z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub kortykosteroidów*. Konwencjonalna metoda generowała sygnał, lecz dla wszystkich pacjentów bez względu na podanie inhibitora pompy protonowej, podczas gdy ADEAS generował system wyłącznie w sytuacji nie podania inhibitora pompy a pacjent był w wieku 70+, lub 60+ z dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Poza istotą ostrzeżenia, punktem końcowym w obu badaniach była także całkowita liczba sygnałów (wliczając duplikaty). W systemach doskonałych, takie duplikaty podczas analizy przez lekarza lub farmaceutę są „wyłączane” lub dołączane do wstępnej informacji. Niestety w ośrodku prowadzącym badanie zarówno system konwencjonalny, jak i nowy system ADEAS pokazywały sygnały zdublowane. Właśnie z tego powodu, uznano, że bardziej korzystne będzie porównanie całkowitej liczby alertów w badaniu po-

równawczym retrospektywnym, pomimo faktu, iż dostarcza ono mniej informacji. Sporym ograniczeniem systemu ADEAS okazało się generowanie znacznie większej w stosunku do konwencjonalnego systemu, liczby sygnałów zduplikowanych, co w przyszłości powinno zostać poprawione. W badaniu prospektywnym, skupiono się na sygnałach rzadkich, co dało możliwość analizy rzeczywistych zdolności systemu. Nie porównywano liczby alertów) między badaniami prospektywnym i retrospektywnym, wyniki nie dawałyby rzeczywistego stanu rzeczy, ponieważ oba badania korzystały z innych populacji pacjentów. Podobnie nie można porównać potencjałów obu systemów przez zestawienie średnich PPV. System konwencjonalny został bowiem zaprojektowany do wykrywania interakcji typu lek-lek oraz możliwości przedawkowania leku, nie zaś przewidywania i zapobieganie ewentualnym ADE, do czego stworzono ADEAS.

Ograniczeniem badania prospektywnego była lokalizacja. Oddział wewnętrzny stanowi dość niewielki oddział w badanym ośrodku. Znalazło to przełożenie na liczbę interwencji oraz proporcję między propozycjami interwencji a tymi zaakceptowanymi przez lekarzy. Lepiej wypadł tu system ADEAS, mimo że całkowita liczba była mniejsza (3/5 do 10/14).

Kolejnym ograniczeniem prowadzonego badania było porównanie wyłącznie dwóch systemów, wykorzystywanych w zaledwie kilku szpitalach na terenie Holandii, co sprawia, że nie można uogólnić przedstawionych wyników badań, jakkolwiek, w większości CPOE i CDSS, oferowane od różnych producentów, używane jako lokalnie dostosowane aplikacje są używane na całym świecie. Wartość porównawcza, jak i generalizowanie wyników nie jest możliwe, jednak sama wykorzystana w badaniu metodologia może okazać się pomocna dla wielu badaczy.

Relatywnie niewielka liczba schematów postępowania klinicznego aktywnych w systemie ADEAS wygenerowała alerty, PPV dla niektórych był bardzo niski. Na przykład, procedura wykorzystująca obniżenie wydolności nerek z największym odsetkiem wygenerowanych sygnałów nie skutkowało interwencjami farmaceutów. Bardziej skomplikowane procedury łączące określone leki wydawane na receptę i obniżoną wydolność nerek dawały nieco lepsze rezultaty w zakresie interwencji. Schematy kliniczne, wykorzystane w systemie, muszą zostać zmodyfikowane i zaadaptowane tak, aby w przyszłości liczba generowanych przez system alertów rzeczywistych była znacznie większa. Można to osiągnąć w trakcie używania już

aktywnego systemu. Całkowity PPV dla systemu ADEAS był dobry (0,85), ale mógł być lepszy. W przyszłości należałoby spróbować połączyć zalety ADEAS, „G-standards” oraz konwencjonalnej metody w celu stworzenia bardziej wyszukanego systemu detekcyjnego. Ogólnie, ADEAS można uznać za krok naprzód w kierunku opracowania bardziej zaawansowanego narzędzia służącego usprawnianiu podejmowanych decyzji w codziennej praktyce. Jest to kwestia bez wątpienia istotna, o czym mogą świadczyć rozliczne publikacje na ten temat.

Wydaje się, że współpraca między farmaceutami i lekarzami będzie się rozszerzać, zwłaszcza jeśli interwencje farmaceutów skupią się na pacjentach szczególnie zagrożonych wystąpieniem ADE. Badania dowodzą, że uczestniczenie farmaceutów szpitalnych w obchodach na oddziałach, rzeczywiście wpływa na poprawę opieki nad pacjentami. ADEAS mogłyby być skuteczniejsze, gdyby zostały bardziej zindywidualizowane, ukierunkowane na pacjenta.

### Wnioski

W porównaniu z konwencjonalnym systemem wykorzystywanym dotychczas w szpitalu, ADEAS dobiegał inne grupy pacjentów narażonych na ADE. Aktualnie został uznany za użyteczne dodatkowe narzędzie służące redukcji liczby zdarzeń niepożądanych możliwych do przewidzenia.

*Na podstawie: „A computerized Adverse Drug Event Alerting System Using Clinical Rules – A Retrospective and Prospective Comparison with Conventional Medication Surveillance in the Netherlands.” Drug Safety 2011; 34 (3) 233-242*

### WSPIERANIE PACJENTÓW W PODEJMOWANIU OPTYMALNYCH DECYZJI - POWINNO STANOWIĆ PODSTAWOWĄ CECHĘ SPECJALISTÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ

Wyobraźmy sobie interwencję mającą na celu poprawę poziomu opieki zdrowotnej, której skuteczność byłaby poparta systematycznymi badaniami, która nie pociągałaby za sobą poważnych skutków niepożądanych, która przez ponad 10 lat stanowiłaby centralny element polityki zdrowotnej, cieszyłaby się uznaniem wśród pacjentów i która byłaby z zasady akceptowana bez zastrzeżeń przez większość klinicystów.



Być może to zaskakujące, ale interwencja, która spełnia te wszystkie kryteria, już istnieje, a jest nią polityka wspólnego podejmowania decyzji. Można ją określić jako proces, w którym pacjenci zachęceni są do uczestniczenia w wyborze odpowiedniego leczenia na podstawie najlepszych dostępnych informacji medycznych.

W Wielkiej Brytanii od wielu lat osoby odpowiedzialne za politykę zdrowotną propagują ideę wzmocnienia roli pacjentów, co uwidoczniło się w ogłoszonej ostatnio konstytucji National Health Service - NHS oraz w przeprowadzanych obecnie reformach służby zdrowia, w których nieustannie powtarza się hasło „nic o nas bez nas”. Inne kraje są równie zaangażowane w propagowanie takiego podejścia. W grudniu 2010 r. grupa 58 wiodących specjalistów i badaczy opieki zdrowotnej z różnych krajów ogłosiła w Salzburgu deklarację o wspólnym podejmowaniu decyzji, wzywając do większego zaangażowania w proces, który nazwali „wspólną produkcją zdrowia”. Z okazji podpisania w Salzburgu deklaracji o wspólnym podejmowaniu decyzji British Medical Journal - BMJ zorganizował spotkanie 14 lekarzy, pacjentów, pracowników akademickich oraz polityków, którzy omawiali kwestie większego zaangażowania pacjentów w podejmowanie decyzji dotyczących zdrowia. W załączonym artykule Anne Gulland przedstawia wyniki tej dyskusji.

Dowody przemawiające za wspólnym podejmowaniem decyzji są bardzo mocne, szczególnie w kontekście konieczności wspierania inicjatyw zmierzających do zmiany zachowań pacjentów. Systematyczne badania obejmują wyniki 55 badań kontrolowanych z randomizacją, przeprowadzonych w ciągu ostatnich 25 lat. Wykazały one, iż pacjenci zaangażowani w podejmowanie decyzji są lepiej poinformowani niż ci, którzy nie biorą udziału w tym procesie, i łatwiej jest im podjąć decyzję dotyczącą wyboru optymalnego leczenia pod koniec konsultacji z lekarzem. Pacjenci ci mają również tendencję do odkładania w czasie interwencji chirurgicznej, lub nieudzielania na nią zgody w sytuacji, gdy może ona przynieść nieokreślone skutki uboczne dla zdrowia i być oszczędną alternatywą leczenia. Istnieje również większe prawdopodobieństwo, że będą się oni stosować do zasad podjętej terapii oraz że nie będą dochodzić roszczeń przeciwko lekarzowi na drodze sądowej.

Uwzględniając niniejsze wnioski, jak również poparcie decydentów dla idei wspólnego podejmowania decyzji, zaskakujący jest fakt, że nie stało się ono jak do tej pory standardową cechą praktyki klinicznej. Mimo iż większość klinicystów twierdzi, że angażu-

je swoich pacjentów w proces podejmowania decyzji, fakt ten nie znajduje potwierdzenia w dowodach. Analizy nagrań video z konsultacji wskazują, że klinicyści nie tylko nie stosują wybranej przez pacjenta terapii, ale nawet nie zadają sobie trudu, by poznać jego preferencje w tym względzie. Według najnowszego sondażu w Wielkiej Brytanii jeden na trzech pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej i jeden na dwóch pacjentów hospitalizowanych wołałby w większym stopniu decydować o wyborze sposobu leczenia.

Najwyraźniej istnieje różnica pomiędzy deklaracjami i rzeczywistością, a przyczyny tego stanu rzeczy są złożone. Dowody przemawiające za wspólnym podejmowaniem decyzji odnoszą się w głównej mierze do skuteczności konkretnego zbioru narzędzi, zwanego pomocami decyzyjnymi, które dla wielu klinicystów okazują się trudne do zastosowania w warunkach rutynowych konsultacji. Ponadto, chociaż dowody przemawiające za stosowaniem takich metod są przekonujące w odniesieniu do usprawnienia procesu konsultacji, w obecnej chwili niewiele wskazuje na to, że prowadzą one do osiągnięcia lepszych wyników w leczeniu pacjentów. Niektórzy klinicyści nie są przekonani co do tego, że ogólne korzyści dla pacjentów, płynące ze wspólnego podejmowania decyzji, są większe niż wysiłek potrzebny do zmiany ustalonych procedur konsultacji.

Jednak wyjaśnienie takiego stanowiska wymaga prawdopodobnie dostrzeżenia jego głębszych przyczyn. Wspólne podejmowanie decyzji jest konkretnym przejawem istotnego procesu społecznego, zmiany sposobu postrzegania ról, odpowiedzialności pacjentów i specjalistów opieki zdrowotnej w procesie poprawy stanu zdrowia. Taka zmiana myślenia stanowi poważne wyzwanie. Chociaż klinicyści są tradycyjnie postrzegani jako główni gracze podczas konsultacji, coraz częściej traktuje się je ostatnio jako spotkanie dwóch ekspertów. Klinicysta wnosi do dyskusji wiedzę na temat skuteczności, korzyści oraz zagrożeń konkretnego sposobu leczenia, pacjent natomiast dzieli się wiedzą na temat swoich preferencji oraz podejścia do choroby i ryzyka. Z tego względu wspólne podejmowanie decyzji sprzeciwia się utrwalonym wzorcom kulturowym. Kwestionuje ono przekonanie, że specjalista wie najlepiej, co jest dobre dla pacjenta, a pacjent nie potrafi zrozumieć skomplikowanych informacji i jego stan emocjonalny nie pozwala na podejmowanie decyzji. Narusza ono również pogląd pacjentów, że lekarz lub pielęgniarka zazwyczaj podejmuje najlepsze decyzje, co, jak coraz częściej wynika z badań, jest założeniem niewłaści-

wym. Na koniec, kwestionuje ono sposób funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej, który nastawiony jest na oferowanie ustalonych rodzajów terapii, nie zachęca natomiast do zmiany dynamiki pomiędzy pacjentami a specjalistami opieki zdrowotnej.

Poważne przemiany kulturowe możliwe są jedynie dzięki zmianie sposobu podejścia do terapii w całym systemie opieki zdrowotnej. Od jej specjalistów wymagałoby to zmiany nastawienia oraz nabycia nowych umiejętności, stąd stojące przed nimi wyzwania można by zasadniczo określić jako edukacyjne. Proces ten powinien się odbywać na wszystkich etapach kształcenia specjalistów, a pacjenci powinni w nim aktywnie uczestniczyć. Osoby odpowiedzialne za organizację usług medycznych oraz zarządzanie nimi powinny zadbać o praktyczny wymiar wymagań, związanych ze wspólnym podejmowaniem decyzji, szczególnie poprzez zapewnienie odpowiedniego czasu na konsultacje oraz ułatwienie dostępu do wysokiej jakości informacji medycznych. Wprowadzenie nowych standardów oraz systemu motywującego do wspólnego podejmowania decyzji może również odegrać pozytywną rolę w tworzeniu kultury, w której stanie się ono normą.

Zasadniczo chodzi o to, by zdolność do podejmowania decyzji wspólnie z pacjentem zaczęła być postrzegana jako podstawowy element bycia specjalistą opieki zdrowotnej, który nie przyjmuje roli eksperta troszczącego się o pacjenta, ale specjalisty umożliwiającego mu podjęcie decyzji.

*Na podstawie: „Supporting patients to make the best decisions”, BMJ 2011; 342:775-777*

## TRWA OCZEKIWANIE NA FUNKcjONALNY UNIJNY REJESTR BADAŃ KLINICZNYCH

Szczegółowy opis starań Gøtzschego i Jørgensena o uzyskanie od Europejskiej Agencji Leków (EMA) danych na temat badań klinicznych świadczy o tym, na jakie problemy nadal napotykają badacze zajmujący się oceną opieki zdrowotnej. W odpowiedzi EMA przytoczyła przykłady podjętych przez siebie kroków zmierzających do poprawy przejrzystości, takich jak utworzenie długo oczekiwanego Unijnego Rejestru Badań Klinicznych (EU Clinical Trial Register EU-CTR).

Głównym celem rejestrowania badań oraz wyników jest obiektywna ocena dokonanych interwencji. Jednak przedstawienie suchych danych w rejestrze nie rozwiązuje problemu, ponieważ decyzje dotyczące rodzaju le-

czenia oparte na odnalezieniu i ocenie indywidualnych zbiorów danych muszą być z natury obciążone wysokim ryzykiem subiektywizmu. Dlatego też podstawową grupą docelową, do której kierowane są rejestry, powinni być autorzy systematycznych badań przeglądowych. Stąd należy spełnić pewne techniczne warunki wstępne – aby można je było wykorzystać w badaniach przeglądowych, badania oraz zestawy danych muszą być odpowiednio łatwe do znalezienia oraz nadawać się do przetworzenia.

Obecne funkcje wyszukiwania w EU-CTR są ograniczone, gdyż wydaje się, że nie zastosowano ani funkcji odpowiedniego wyszukiwania za pomocą słów kluczowych, ani wyszukiwania synonimów. Wyniki wyszukiwania w dużej mierze zależą od nazwy, pod jaką umieszczono w rejestrze badania i są w większości przypadków niekompletne. Ponadto, nadal niedostępna jest funkcja eksportowania.

EMA obiecała, że usprawni rejestr. Jednak, biorąc pod uwagę wcześniejsze opóźnienia, które były częściowo spowodowane trudnościami technicznymi, trudno jest stwierdzić, kiedy i w jaki sposób to nastąpi.

I tak Europa pozostaje w tyle za Stanami Zjednoczonymi, gdzie strona ClinicalTrials.gov funkcjonuje już od kilku lat i staje się coraz ważniejszym źródłem informacji. Miejmy nadzieję, że tocząca się obecnie dyskusja na temat konieczności zwiększenia przejrzystości badań klinicznych w Europie przyczyni się do przyspieszenia rozwoju EU-CRT.

*Na podstawie: BMJ 2011; 342:d3834*

## KTÓRY SYSTEM OPIEKI ZDROWOTNEJ JEST NAJLEPSZY NA ŚWIECIE?

To miło znaleźć swój kraj na szczycie rankingu systemów opieki zdrowotnej, ale fakt ten ma dla decydentów jedynie ograniczone znaczenie.

Według Światowej Organizacji Zdrowia, krajem w którym w 2000 r. panował najlepszy system opieki zdrowotnej była Francja, Wielka Brytania znalazła się na 18. miejscu, a Birma na ostatnim, 190. W 2009 r., według Europejskiego Indeksu Zdrowia Konsumentów (Eurohealth Consumer Index), Francja zajmowała siódmą pozycję wśród 33 (głównie europejskich) krajów, pierwsze miejsce natomiast przypadło Holandii (Wielka Brytania znalazła się na miejscu 14.). Tymczasem, w zeszłym roku według przeprowadzanego regularnie przez nowojorski

Commonwealth Fund sondażu na temat funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w 11 państwach, Wielka Brytania zajęła pierwsze miejsce pod względem odsetka liczby respondentów uważających, że system wymaga fundamentalnych zmian lub całkowitej reorganizacji. Równoległy sondaż 7 krajów przeprowadzony przez Commonwealth Fund w 2007 r. przyznał pierwsze miejsce Holandii (a drugie Wielkiej Brytanii) pod względem sprawności funkcjonowania systemu.

Chociaż autorzy tych badań oczywiście zdają sobie sprawę z ogromnych trudności w porównywaniu funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej różnych krajów, pokusa sprowadzenia porównania do ekwiwalentu „punktów na 10” jest często zbyt duża. Commonwealth Fund opiera się na sondażu porównującym 11 krajów. W różnych analizach porównuje się również inne liczby państw, co przyczynia się do wprowadzenia zamętu do rankingów, np. miejsce drugie na sześć to wynik podobny do miejsca 20 na 60 (tj. w obydwu przypadkach państwo plasuje się w pierwszej dwudziestce), jednak ostatni ranking brzmi znacznie gorzej. Podobnie, zajęcie ostatniego miejsca w rankingu, powiedzmy małej liczby elitarnych przemysłowych państw zachodnich, może nie być uważane za aż tak złe, jak zajęcie ostatniej pozycji na całym świecie.

Jednak nie potrafimy się oprzeć szukaniu odpowiedzi na pytanie: „Który system jest najlepszy?”.

Chociaż być może w obecnej chwili trudno w to uwierzyć, reformowanie systemów opieki zdrowotnej jest obsesją, która nie jest charakterystyczna wyłącznie dla Wielkiej Brytanii. Podczas gdy według jednego z sondaży przeprowadzonych przez Commonwealth Fund, w Wielkiej Brytanii 34% ankietowanych obywateli wyraziło opinię, że konieczne są fundamentalne zmiany w systemie opieki zdrowotnej, respondenci w innych krajach, w których przeprowadzono ankietę, wyrazili wyższy poziom niezadowolienia. Politycy i decydenci we wszystkich państwach wprowadzają po omacku zmiany systemów opieki zdrowotnej, mające być odpowiedzią na niepokoje społeczeństwa. Rozglądanie się za nowymi pomysłami zaczynają od pytania, gdzie szukać rozwiązań, a potem oczywiście pojawiają się pytania o systemy innych krajów i skuteczność ich funkcjonowania. Czy komuś udało się rozwiązać trudne problemy, z którymi my się borykamy – za dużo wydatków, słaba opieka nad pacjentem, brak efektów zdrowotnych, niska efektywność inwestycji?

Ale tu pojawiają się zasadnicze trudności w znalezieniu odpowiedzi na pytanie porównawcze: funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej jest wielowymiaro-

we; może ono ostatecznie sprowadzać się do zdrowia, ale dotyczy również efektywności i skuteczności, dostępności oraz akceptowalności... Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization - WHO) oraz Europejski Indeks Zdrowia Konsumentów (podobnie jak inne instytucje przeprowadzające badania porównawcze), rozumiejąc te trudności, starają się stworzyć „wymiar” funkcjonowania wyrażone w dużej liczbie różnych statystyk (w sondażu Eurohealth znajduje się sześć wymiarów i 38 statystyk).

Nieuchronnie oznacza to, że kraje uzyskują w pewnych wymiarach wyniki lepsze niż w innych. Dla przykładu, w ewaluacji systemu opieki zdrowotnej WHO z roku 2000, Wielka Brytania uplasowała się na drugiej pozycji pod względem poziomu zdrowia różnych warstw społecznych, ale dopiero na 26, jeżeli chodzi o reagowanie pacjentów na terapię.

Podsumowanie tych dwóch wyników poprzez podanie jednej ogólnej liczby lub pozycji w rankingu wymaga oceny ważności każdego z elementów funkcjonowania systemu – jest mało prawdopodobne, aby wszystkie miały jednakowe znaczenie. Ale którymi danymi się posługiwać? Społeczeństwa? Decydentów?

Nawet jeśli znajdą się odpowiedzi na ten i inne problemy, pojawia się kolejne pytanie: dlaczego Francja zajmuje pierwsze miejsce (a może siódme?), a Wielka Brytania osiemnaste (lub czternaste, albo drugie). Co prawda nie jest moim celem propagowanie uproszczonego modelu, warto jednak zauważyć ciekawe powiązanie pomiędzy tym, kto przeprowadza ranking (WHO czy Eurohealth), a wydatkami kraju na opiekę zdrowotną na mieszkańca, ale wydaje mi się, że kiedy wzrastają wydatki, poprawia się też ranking danego kraju. Oczywiście, gdyby wszystkie państwa zwiększyły wydatki, rankingi nie uległyby zmianom, a gdyby wzrosła wydajność systemów we wszystkich krajach, pozycja w rankingu mogłaby nadal pozostać taka sama.

Biorąc pod uwagę znaczenie polityczne rankingów, to frustrujące, że jedyną rzeczą, jaką o wielu z nich możemy powiedzieć jest to, że stanowią one gotowe nagłówki gazet, nie dają jednak odpowiedzi na temat funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej.

*Na podstawie: Which is the best health system in the world? BMJ 2011; 343:d6267*

## **AKTYWNA PRZEJRZYŚĆ?**

Formindep ([www.formindep.org](http://www.formindep.org)) to niezależne samofinansujące się stowarzyszenie skupiające specjali-

stów opieki zdrowotnej oraz obywateli, działające na rzecz przejrzystości informacji medycznej oraz edukacji i niezależności od partykularnych interesów innych niż interesy pacjentów. Nasze doświadczenia z wprowadzaniem przez Europejską Agencję Leków (EMA) polityki przejrzystości są zgodne z wnioskami przedstawionymi przez Gøtzschea i Jørgensena.

Dyrektywa 1049/2001/WE, która określa dostęp do danych publicznych, obowiązuje od dziesięciu lat, ale agencja nadal ignoruje jej główne wymagania. Pott stwierdza: „w ciągu następnych kilku lat nastąpi czynna publikacja ponad... dokumentów”. Oznacza to, że EMA udostępni, w bliżej nieokreślonym czasie, publiczny rejestr dokumentów wymaganych zgodnie z artykułem 11 tego rozporządzenia. Trudno to nazwać aktywną przejrzystością.

Europejskie nominacje ekspertów EMA oraz ich „publiczne” deklaracje interesów nadal pozostają nieujawnione, mimo iż mają kluczowe znaczenie dla misji agencji, jaką jest dostarczanie niezależnej opinii naukowej. W przeciwieństwie do jej krajowych odpowiedników, takich jak francuska AFSSAPS, EMA uparczywie odmawia publikacji tych dokumentów w sieci. Nic dziwnego, że Parlament Europejski „uważa za niedopuszczalny fakt, że agencja nie zachowuje odpowiednich zasad, skutkiem czego nie ma gwarancji, że ocena produktów leczniczych stosowanych u ludzi jest dokonywana przez niezależnych ekspertów”. Europejski rzecznik praw obywatelskich w kilku przypadkach stwierdził, że odmowa przez EMA wyjawienia publicznych dokumentów stanowi akt „złej administracji”.

EMA nie jest nawet przejrzysta w kwestii samej przejrzystości – Formindep był zmuszony złożyć skargę do rzecznika praw obywatelskich, ponieważ agencja odmówiła stowarzyszeniu ujawnienia wyników kontroli dostępu do dokumentów.

*Na podstawie: BMJ 2011; 342:d3840*

### **AUSTRALIAN MEDICAL JOURNAL STWIERDZA, ŻE NIE BĘDZIE REKLAMOWAŁ PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Po decyzji *Australian Medical Journal* o zaprzestaniu przyjmowania ogłoszeń farmaceutycznych do wydawców czasopism medycznych skierowano apel, by zerwali powiązania, łączące ich z przemysłem farmaceutycznym.

W artykule redakcyjnym ostatniego wydania *Emergency Medicine Australasia* (doi: 10.1111/j.1742-

6723.2010.01393) opublikowano stwierdzenie, że posunięcie czasopisma jest reakcją na coraz liczniejsze dowody, świadczące o zgubnym wpływie branży farmaceutycznej na medycynę, między innymi o tym, że przemysł ten fałszuje wyniki badań i angażuje się w podejrzone, nieetyczne praktyki wydawnicze.

George Jelinek, były wydawca tego czasopisma oraz Anthony Brown, jego redaktor naczelny, napisali: „Reklamowanie produktów leczniczych przez branżę farmaceutyczną, której głównym celem jest zachęcenie czytelników do przepisywania konkretnego produktu leczniczego, jest z zasady niezgodne z misją czasopism medycznych”.

Z artykułu redakcyjnego dowiadujemy się, że branża farmaceutyczna wydaje ogromne sumy pieniędzy na reklamę, co, jak udowodniono, wpływa na decyzje lekarzy odnośnie przepisywanych leków. Badanie, do którego odwołuje się artykuł, wykazało, że wydatki na reklamę generują przeciętnie 5 \$ dochodu na każdego zainwestowanego dolara.

Autorzy piszą: „Tymczasem lekarze (podobnie jak wydawcy czasopism medycznych) generalnie zaprzeczają, że reklama ma na nich wpływ, chociaż wyraźnie widać, że tak jest w rzeczywistości”. Twierdzą oni również, że czasopisma przyczyniły się do powstania tego problemu przez zachęcanie branży farmaceutycznej do reklamowania produktów leczniczych.

Profesorowie Jelinek i Brown stwierdzają, że specjaliści medycyny ratunkowej mogą zacząć forsować to podejście jako pierwsi, ponieważ, „w przeciwieństwie do specjalistów wielu innych dziedzin, takich jak kardiologzy czy onkolodzy, nie stanowimy szczególnego celu dla firm farmaceutycznych, ponieważ przepisujemy produkty lecznicze krótkoterminowo, a nie długoterminowo”.

Profesor Jelinek nie poinformował *BMJ*, jaki dochód straci czasopismo, stwierdził jednak, że nie będzie to „ogromny cios” i że czytelnicy mogą sobie pozwolić na to, by zapłacić nieco więcej za periodyk. „Nie ma w tym nic złego, że lekarze będą musieli zapłacić wyższą cenę za profesjonalną edukację. Nasz zawód jest dobrze płatny”.

Peter Mansfield, lekarz rodzinny i szef grupy nacisku Zdrowy Sceptycyzm, przyjął decyzję czasopisma z zadowoleniem i powiedział, że rezygnacja z reklam zamieszczanych przez przemysł farmaceutyczny zmniejszy koszty opieki zdrowotnej i przyczyni się do jej lepszych rezultatów.

Zachęcił innych dziennikarzy do podjęcia podobnych kroków i do ponownego przemyślenia modelu prowadzenia swojej działalności.

Dr Mansfield powiedział: „Uważam, że to naprawdę przełomowe wydarzenie. Zmiana może być jak trzęsienie ziemi: siły narastają przez długi czas, ale nie się nie zmienia. Aż do chwili, gdy ziemia zatrzęsie się przed wielkim wstrząsem. Być może historia pokaże, że był to wstrząs zapowiadający poważne zmiany”.

Ian Kerridge, hematolog oraz dyrektor Ośrodka Wartości, Etyki i Prawa w Medycynie na Uniwersytecie w Sydney z zadowoleniem przyjął tę decyzję jako „pierwszy wartościowy krok”, który powinien zatoczyć szersze kręgi. Dodał, że dziennikarze winni zrobić jeszcze o wiele więcej, aby uwolnić się od powiązań z branżą farmaceutyczną.

Doktor Kerridge powiedział: „Większość przychodu czasopism pochodzi nie z reklam, ale z zakupu przez branżę farmaceutyczną przedruków danych dotyczących randomizowanych badań klinicznych, które są przez nich sponsorowane”.

*Na podstawie: „Australian Medical Journal says no to drug advertising”. BMJ; 342 z 12 lutego 2011 r.*

### **EUROPEJSKA AGENCJA LEKÓW (EUROPEAN MEDICINES AGENCY -EMA) POTRZEBUJE UZDROWIENIA OD ZARAZ**

**B**ritish Medical Journal (BMJ) odważył się donieść, że Europejska Agencja Leków (EMA) zdaje się być bardziej zainteresowana ochroną tajemnic koncernu Big Pharma niż ochroną zdrowia Europejczyków.

Już od zbyt długiego czasu EMA celowo i z cynizmem ogranicza dostęp do informacji. Kiedy Prescribe, słynny niezależny biuletyn farmaceutyczny, po raz pierwszy zwrócił się do EMA z prośbą o dostęp do naukowych analiz *rimonabantu*, spotkał się z odmową. Reakcją EMA na ponowną prośbę Prescribe było przesłanie, po długim okresie zwłoki, 68-stronicowego dokumentu, z którego jedynie dwie strony były czytelne.

Dodatkowo Parlament Europejski właśnie skrytykował w swoim raporcie EMA za niewłaściwe zarządzanie budżetem oraz za niewłaściwe postępowanie w przypadku konfliktu interesów. Sześciuset dwudziestu sześciu z siedmiuset eurodeputowanych głosowało za odroczeniem zamknięcia rozliczenia

finansowego EMA za rok 2009 do czasu przeprowadzenia audytu agencji. EMA została zobligowana do przestawienia wymaganych informacji w terminie do końca czerwca 2011 r.

*Na podstawie: BMJ 2011; 342d3832*

### **WYDOBYĆ NA ŚWIATŁO DZIENNE RELACJE POMIĘDZY LEKARZAMI A KONCERNAMI FARMACEUTYCZNYMI**

**K**oncerny farmaceutyczne coraz częściej mają zobowiązek publikowania danych na temat finansowania lekarzy. Tak jest w Stanach Zjednoczonych, ale czy w Europie dowiadujemy się o wszystkim?

Kiedy firma farmaceutyczna Cephalon zafundowała 13 brytyjskim lekarzom uczestnictwo w europejskim kongresie na temat bólu w Lizbonie w 2009 r., pokryte przez nią koszty obejmowały nie tylko podróż, opłatę konferencyjną i zakwaterowanie, a zaproponowane prezentacje nie ograniczały się do wyważonego naukowego wyjaśnienia działania jej produktów. Wewnętrzny dokument, który dotarł do działu sprzedaży firmy (której właścicielem jest obecnie Teva) opisywał wieczorne rozrywki zaoferowane biorącym udział w konferencji pracownikom i lekarzom: „Obiad był wspaniały... potem bawiliśmy się do 3 w nocy w kilku różnych lokalach. Wszyscy klienci byli zadowoleni z wieczoru i wyrażali się pozytywnie o Effentorze (fentanyl) – teraz upewnijmy się, że zaczął go przepisywać!”

Dzięki zażaleniu, złożonemu przez byłego przedstawiciela handlowego firmy Cephalon, sprawą zajęła się samoregulacyjna organizacja Prescription Medicines Code of Practice Authority, należąca do Stowarzyszenia Brytyjskiego Przemysłu Farmaceutycznego. Doprowadziło to do ostrego publicznego upomnienia firmy, dając jednocześnie rzadką możliwość wglądu w taktykę i motywacje biznesowych relacji z lekarzami firm farmaceutycznych.

Takie incydenty – oraz wiele innych, o wiele bardziej niepokojących, w sprawie których w ostatnich latach zapadły wyroki w sądach amerykańskich – doprowadziły do wprowadzenia coraz bardziej rygorystycznych zasad postępowania dla firm farmaceutycznych na całym świecie, politycy natomiast i prawodawcy wzywają do jeszcze dokładniejszego „prześwietlenia” ich działalności.

Podobna presja zaczyna obecnie rosnąć w Europie. W 2008 r. Dania wprowadziła wymóg, aby firmy far-

maceutyczne zgłaszały Agencji Leków wszelkie korzyści finansowe oferowane lekarzom, łącznie ze szczegółami aktywnego „bezpłatnego zaangażowania”, takimi jak praca w radach doradczych bez wynagrodzenia. W Holandii pojawiły się głosy domagające się wprowadzenia takich samych regulacji, a we Francji powstał ostatnio projekt ustawy, która nakłada na firmy farmaceutyczne obowiązek ujawniania danych dotyczących profitów dla lekarzy, do stworzenia którego skłoniły legislatorów zastrzeżenia wobec taktyki marketingowej firmy Servier, przykładem której był skandal wokół produktu leczniczego o nazwie Benfluorex.

„Uważam, że wydobyć na światło dzienne relacji pomiędzy koncernami farmaceutycznymi a lekarzami jest w Europie nie tylko pożądane, ale konieczne” – mówi Richard Bergstrom, przewodniczący Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych z siedzibą w Brukseli, która reprezentuje firmy z całej Unii Europejskiej. Podkreśla on jednak konieczność uwzględnienia różnic istniejących pomiędzy koncernami farmaceutycznymi i lekarzami w różnych krajach.

### **USA w roli lidera**

USA były pierwszym krajem, który wprowadził reklamy produktów farmaceutycznych w telewizji, darmowe próbki leków oraz zachęcał do ciągłej edukacji medycznej społeczeństwa. Nie jest więc przypadkiem, że państwo to ma obecnie wiodącą rolę w udostępnianiu informacji na temat takich działań. Dwanaście koncernów farmaceutycznych zaczęło ostatnio publikować w Internecie szczegóły na temat sponsorowania lekarzy, w tym wydatki na posiłki, podróz, konsultacje oraz badania dla każdego z tysięcy nazwanych po nazwisku lekarzy. Choć zjawisko to jest jeszcze dalekie od ideału, udostępnione dane w pewnym stopniu ujawniają związki pomiędzy obydwu środowiskami, skutkiem czego jest wycofywanie się z dotychczasowych praktyk.

Według analizy przeprowadzonej przez Financial Times oraz amerykańską firmę konsultingową PharmaShine, w samym tylko pierwszym kwartale bieżącego roku kwota wydana przez firmy farmaceutyczne na lekarzy wyniosła 110 mln dolarów (71 mln funtów, 84 mln euro). W zeszłym roku wydano łącznie 437 mln dolarów na 262 000 lekarzy w całych Stanach Zjednoczonych. Niektórzy lekarze otrzymali po 100 tysięcy dolarów, a jeden z nich aż 234 tysięcy dolarów, w większości od firmy Cephalon za wygłoszenie prelekcji.

Koncerny często twierdzą, że publikacja danych jest z ich strony wyczynem etycznym i że ich relacje ze specjalistami opieki zdrowotnej są konieczne dla po-

wstawania i zbytu innowacyjnych produktów leczniczych, które przyczyniają się do poprawy stanu zdrowia pacjentów. W praktyce, większość z nich została zmuszona do upublicznienia informacji na mocy porozumień prawnych, często „porozumień o etycznym postępowaniu” narzuconych przez Departament Sprawiedliwości. Niektóre amerykańskie firmy, takie jak Shire, Sanofi i Bayer, jeszcze nie ujawniły swoich danych. Wskazują one na ogromne trudności i koszty związane z gromadzeniem wszystkich informacji z różnego typu wewnętrznych systemów komputerowych oraz brak podstaw prawnych do takiego działania. Jednak wkrótce koncerny nie będą miały wyboru. Częścią reformy prezydenta Baracka Obamy jest „wydobyć na światło dzienne” sponsoringu dla lekarzy, które pod wpływem presji społecznej oraz ze względu na podejrzaną praktyki w przeszłości, stanie się od 2013 roku obowiązującym prawem.

Być może nowe przepisy uporządkują chaos panujący w tej dziedzinie. Obecnie każda firma publikuje innego rodzaju dane, każda na swój własny sposób, dlatego informacje są trudne do uzyskania i porównania. Różnice te mogą być odzwierciedleniem konkretnych wymagań prawnych, jakie poszczególne koncerny uzyskały w drodze negocjacji z prokuratorami, niemniej jednak sprawiają wrażenie, że koncerny robią wszystko, aby informacje były jak najmniej czytelne.

Tylko nieliczną ilość informacji można wyszukać, ocenić i pobrać do analizy. Wszystkie koncerny wprowadzają progi, poniżej których dane nie są udostępniane. Niektóre publikują tylko zakres sponsoringu, zamiast podawać konkretne liczby. Kwoty niektórych firm rosną ze względu na wsparcie dla badań przeprowadzanych przez akademickie instytuty lekarzy przepisujących produkty lecznicze, podczas gdy udostępnione w sieci wydatki innych koncernów ograniczają się jedynie do osobistego sponsorowania lekarzy.

W rezultacie organizacje zewnętrzne tylko od czasu do czasu i to przy dużym nakładzie pracy wykorzystują udostępniane dane do porównań. Ostatnio ProPublica, amerykańskie stowarzyszenie dziennikarzy typu non-profit, uaktualniła analizę danych nazwaną „Dolary dla doktorów”, która umożliwia obywatelom wyszukanie danych według koncernów, stanów lub lekarzy.

Cały projekt oraz „wydobyte na światło dzienne” dane, spotkały się z mieszanym odbiorem. „Przedstawiciele naszego niegdyś tak szanowane-

go zawodu zostali całkowicie skorumpowani przez kartele ubezpieczeniowe i PHARMĘ [amerykańskie stowarzyszenie branżowe]” – napisał emerytowany lekarz na stronie internetowej ProPublico. „Przysięga Hipokratesa nie stanowi już etycznej podstawy opieki medycznej... ideałem stało się robienie pieniędzy”.

Jednak inni – zarówno lekarze, jak i firmy farmaceutyczne – stają w obronie istniejących pomiędzy nimi związków finansowych, podkreślając, że w większości przypadków lekarze otrzymują jedynie skromne wsparcie finansowe, że przedstawiciele farmaceutyczni przekazują informacje bez ingerencji w praktykę przepisywania produktów leczniczych oraz że związki pomiędzy wysokiej klasy specjalistami i koncernami produkującymi nowe leki są konieczne.

*Na podstawie: “Letting the sunshine in on doctor-pharma relationships”. BMJ 2011; 343:d6459*

## INFORMACJE RÓŻNE

### RYZYKO ZAKRZEPICY ŻYŁ GŁĘBOKICH PRZY STOSOWANIU ŚRODKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH ZAWIERAJĄCYCH DROSPIRENON

Dane nie są jednoznaczne, wskazane jest jednak zalecanie alternatywnych produktów leczniczych, przy braku szczególnych przeciwwskazań.

*Drospirenon* jest syntetycznym *progestagenem*, uzyskiwanym ze *spironolaktonu*. Ma on podobną strukturę do progesteronu i posiada działanie antyandrogenne oraz właściwości antymineralokortykosteroidowe. Funkcjonuje on na rynku od 2000 r. w preparatach antykoncepcyjnych w połączeniu z 30 mg *etynyloestradiolu*. Działanie antykoncepcyjne tych tabletek jest potwierdzone, jednak profil ich działań niepożądanых, szczególnie możliwość powodowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, jest przedmiotem kontrowersji. Dwa powiązane ze sobą badania stanowią głos w tej dyskusji. Obydwa mają charakter badań obserwacyjnych opartych na bazie danych, a ich rezultaty są niezwykle podobne i potwierdzają wyniki dwóch innych badań, opublikowanych w *BMJ* w 2009 r. Wszystkie te badania wykazują, że stosowanie *drospirenonu* wiąże się z większym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu ze stosowaniem *progestogenu*, *lewonorgestrelu*. Jednak wyniki przynajmniej dwóch innych badań kwestionują ten wniosek.

W dwóch nowych badaniach przeprowadzono analizę

danych, zaczerpniętych z General Practice Research Database (GPRD) w Wielkiej Brytanii oraz z Pharmetrics, firmy zajmującej się refundacją świadczeń medycznych w Stanach Zjednoczonych. Wskazują one na dwu- lub nawet trzykrotnie większe ryzyko zachorowań na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, zawierające *drospirenon*, w porównaniu z tymi, zażywającymi *lewonorgestrel*. Dla porównania, dwa wcześniejsze badania opublikowane w *BMJ* mówiły o zwiększeniu ryzyka od 1,5 do dwóch razy.

Mimo iż dwie najnowsze prace zostały prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone, nie są one pozbawione wad. Badanie GPRD obejmowało stosunkowo wąską grupę uczestniczek (61 przypadków i 215 kontroli), 27 spośród których cierpiało na zakrzepicę żył głębokich, 34 na zatorowość płucną (połączenie przypadków, które nie odzwierciedla praktyki klinicznej). Brakowało niektórych danych (na przykład, dotyczących otyłości, czynniki wnikające wyniki badań) i trzeba je było uzyskiwać przy zastosowaniu modeli matematycznych. Dodatkowo, analizy niektórych podgrup są nieuzasadnione ze względu na małą liczbę przypadków. W badaniu przeprowadzonym przez Pharmetrics dane na temat otyłości były niekompletne ze względu na niedostępność informacji na temat wzrostu i wagi chorych, natomiast dane na temat okresu stosowania wszystkich środków antykoncepcyjnych mogą nie być wiarygodne. Jest to istotne, ponieważ kobiety zażywające ten produkt po raz pierwszy i przez krótki okres narażone są na większe ryzyko zapadalności na zakrzepicę zatorową żył niż te, używające środka przez długi czas.

W każdym badaniu obserwacyjnym można znaleźć wady, a te, w których korzysta się z rutynowo zbieranych danych, mają jeszcze większy margines błędów niż badania, w których dane gromadzone są wyłącznie na ich potrzeby. Niemniej jednak istotna jest zbieżność oceny ryzyka w obydwu pracach. Metaanaliza w oparciu o wyniki badań klinicznych z randomizacją potwierdziła zwiększone ryzyko (choć nie statystycznie znamienne) w przypadku stosowania preparatów *drospirenonu*, w porównaniu z przyjmowaniem preparatów *lewonorgestrelu* (iloraz szans 1,75, 95%; przedział ufności 0,84 do 2,67). Istnieją również pewne dowody biologiczne, że *drospirenon* może przyspieszać niekorzystne zmiany czynników powodujących krzepnięcie krwi.

Praktyka przepisywania produktów leczniczych powinna odzwierciedlać dostępne dane na temat związanych z nimi korzyści oraz ryzyka. Utrzymuje się,

że środki antykoncepcyjne zawierające *drospirenon* są skuteczne w przypadku trądziku, istnieje jednak niewiele dowodów, że ich stosowanie daje lepsze efekty niż stosowanie małych dawek innych środków antykoncepcyjnych. Mogą one działać terapeutycznie w przypadku kobiet cierpiących na ostrą postać napięcia przedmiesiączkowego, obserwowaną u 3-8% kobiet, u których występuje menstruacja, dostępne są jednak inne leki (na przykład środki przeciwdepresyjne).

Przy przepisywaniu doustnych środków antykoncepcyjnych należy w każdym przypadku starannie rozważyć ryzyko oraz korzyści, ponieważ pacjentki stosujące te preparaty są często młode, zdrowe i mogą przyjmować wybraną tabletkę przez długi czas. Warto zauważyć, że żadne z opublikowanych badań nie wykazały istnienia mniejszego ryzyka wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył przy przyjmowaniu *drospirenonu* niż przy przyjmowaniu *lewonorgestrelu*. Chociaż dowody na wzrost ryzyka są niejednoznaczne, a całkowite ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył u kobiet przyjmujących małe dawki doustnych środków antykoncepcyjnych jest niewielkie (około 20-30/100 000 lat zażywania przez kobiety), rozsądne wydaje się przepisywanie powszechnie uznanego za bezpieczny doustnego środka antykoncepcyjnego (takiego który zawiera *lewonorgestrel*), o ile nie ma wyraźnych wskazań do używania innego rodzaju środka. Liczba pacjentek, u których występuje konkretne wskazanie do przepisywania *drospirenonu* jest prawdopodobnie niewielka.

Na podstawie: „*The risk of deep venous thrombosis with oral contraceptives containing drospirenone*”. *BMJ* 2011;342:d2519 doi:10.1136/bmj.d2519

## **RYZYKO NIEZAKOŃCZONEJ ZGONEM ZAKRZEPICY ZATOROWEJ ŻYŁ U Kobiet ZAŻYWAJĄCYCH ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE DROSPIRENON LUB LEWONORGESTREL: KLINICZNO-KONTROLNE BADANIE ZAGNIEŹDŻONE OPARTE NA BRYTYJSKIEJ BAZIE GENERAL PRACTICE RESEARCH DATABASE**

Lianne Parkin, Karina Sharples, Ronini K. Hernandez, Susan S. Jick

### **Pytanie badawcze**

Czy ryzyko niezakończzonej zgonem idiopatycznej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet zażywających doustne środki antykoncepcyjne zawierające *drospirenon* jest większe niż u kobiet zażywających środki antykoncepcyjne zawierające *lewonorgestrel*?

### **Streszczenie odpowiedzi**

Ryzyko niezakończzonej zgonem choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne zawierające *drospirenon* jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w przypadku tych zawierających *lewonorgestrel*, chociaż całkowite ryzyko jest nadal niskie.

### **Co już wiadomo, a czego dowiadujemy się z niniejszej pracy?**

Dwa badania populacji wykazały, że ryzyko żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej wzrasta nieznacznie u osób zażywających doustny środek antykoncepcyjny zawierający *drospirenon*, w porównaniu z tymi stosującymi tabletki z *lewonorgestrem*. W dwóch innych badaniach nie potwierdzono istnienia zwiększonego ryzyka, pojawiają się jednak zastrzeżenia co do metod, według których je przeprowadzono. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że środki antykoncepcyjne bazujące na *drospirenonie* niosą ze sobą większe ryzyko zapadalności na zakrzepicę zatorową żył niż preparaty zawierające *lewonorgestrel*.

### **Uczestnicy i tło**

W niniejszym badaniu wykorzystano dane z brytyjskiej bazy General Practice Research Database. Badana populacja obejmowała kobiety w wieku od 15 do 44 lat, nie obciążonych poważnymi czynnikami ryzyka zachorowania na zakrzepicę zatorową żył, które rozpoczęły zażywanie środków antykoncepcyjnych zawierających *drospirenon* lub *lewonorgestrel* po wprowadzeniu na rynek tabletki opartej na *drospirenonie*. W grupie badanej znalazły się kobiety, u których po raz pierwszy zdiagnozowano nieprowadzącą do zgonu żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. Do każdej takiej kobiety dobrano losowo maksymalnie cztery z grupy kontrolnej, dopasowując je pod względem wieku, czasu od jakiego prowadzono zapis informacji oraz ogólnej opieki medycznej.

### **Rodzaj, zasięg i czas trwania**

Było to badanie kliniczno-kontrolne, zagnieźdżone. Kohorta objęła 318 825 kobiet. W okresie od maja 2002 r. do września 2009 r. wykryto 61 przypadków i dopasowano do nich 215 kontroli.

### **Podstawowe założenia, ryzyko, zażywane środki**

Podstawowym założeniem była pierwsza diagnoza niezakończzonej śmiercią idiopatycznej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zażywanymi preparatami były aktualnie stosowane doustne środki antykoncepcyjne zawierające 30 µg *estrogenu* w połączeniu z *drospirenonem* lub z *lewonorgestrem*.



## Główne wyniki

W analizie kliniczno-kontrolnej aktualne zażywanie *drospirenonu* powiązane było z trzykrotnie większym ryzykiem niezakończonych śmiercią idiopatycznej zakrzepicy zatorowej żył, w porównaniu ze stosowaniem *lewonorgestrelu*. Iloraz szans dostosowany do wskaźnika masy ciała wynosił 3,3 (95% przedział ufności 1,4 do 7,6). Współczynnik zapadalności wynosił 23,0 (95% przedział ufności 13,4 do 36,9) na 100 000 pacjento-lat aktualnego przyjmowania przez kobiety doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających *drospirenon* oraz 9,1 (6,6 do 12,2) na 100 000 pacjento-lat aktualnego przyjmowania przez kobiety doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających *lewonorgestrel*. Dostosowany do wieku współczynnik zapadalności wynosił 2,7 (1,5 do 4,7). Istnieje małe prawdopodobieństwo, aby to przypadek mógł stanowić wyjaśnienie tych wyników.

## Błąd, czynniki wikłające i inne powody do ostrożności

Subanalizy sugerują, że błędy związane ze skierowaniem, diagnostyką, zażywaniem środka po raz pierwszy, okresem jego stosowania nie stanowią prawdopodobnego wyjaśnienia kluczowych wyników. Mało prawdopodobne jest również, że czynnikami wikłającymi są wiek, wskaźnik masy ciała, palenie papierosów, jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych oraz istnienie innych jednostek chorobowych: wykluczono przypadki i kontrole z poważnymi czynnikami ryzyka zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, dostosowano kontrole do przypadków pod względem wieku i zbadano działanie potencjalnych czynników wikłających. Nie zebrano informacji na temat przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w rodzinie, chociaż wydaje się mało prawdopodobne, aby czynnik ryzyka mógł wprowadzić do analizy zakłócenie, który wyjaśniałby trzykrotny wzrost ryzyka.

## Uogólnienie na inne populacje

Wielkości ryzyka bezwzględnego u kobiet zażywających doustne środki antykoncepcyjne zawierające *drospirenon* i *lewonorgestrel* nie można uogólnić na inne populacje o innym wskaźniku zakrzepicy zatorowej żył. Jednak wniosek mówiący o tym, że tabletki zawierające *drospirenon* niosą ze sobą większe ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych niż tabletki zawierające *lewonorgestrel* powinien zostać uogólniony na inne populacje kobiet stosujące doustne środki antykoncepcyjne.

## Sponsorowanie badania/potencjalne konflikty interesów

Badanie nie było sponsorowane.

*Na podstawie: „Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database” BMJ 2011;340:d2139*

## ANALOGI/AGONIŚCI HORMONU UWALNIAJĄCEGO GONADOTROPINĘ RYZIKO POWIKŁAŃ SERCOWYCH U PACJENTÓW LECZONYCH NA RAKA PROSTATY

Kanada

Agencja kanadyjska Health Canada poinformowała fachowych pracowników służby zdrowia i pacjentów o możliwym zwiększonym ryzyku niektórych zdarzeń sercowych u mężczyzn leczonych z powodu raka prostaty preparatami z grupy *agonistów GnRH* (gonadotropin releasing hormone agonists).

Ulotki leków z tej grupy zostały uaktualnione, dodano ostrzeżenie o potencjalnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych ze strony mięśnia sercowego u tej grupy pacjentów. Opierając się na danych z piśmiennictwa fachowego oceniono, że ryzyko to jest niewielkie.

Agencja kanadyjska zaleca, by pacjenci stosujący lek z grupy *agonistów GnRH* informowali lekarza sprawującego nad nimi opiekę, jeżeli przebyli oni choroby serca lub mają pytania odnoszące się do leczenia. Pacjenci nie powinni przerywać leczenia przed rozmową z lekarzem. Pacjenci powinni powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia o tym że chorują na cukrzycę, choroby serca, przebyli udar lub zawał mięśnia sercowego, obarczeni są innymi czynnikami ryzyka chorób krążenia jak podwyższone ciśnienie tętnicze, wysoki poziom cholesterolu, palenie papierosów. Czynniki te lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leku z grupy analogów GnRH.

Pacjentów w czasie terapii należy monitorować pod kątem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i wdrażać odpowiednie postępowanie kliniczne.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2011,8, Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada 8 September 2011 (www.hc-sc.gc.ca)*

## LENALIDOMID

### MIMO ZAGROŻENIA ROZWOJU NOWEGO NOWOTWORU STOSUNEK KORZYŚCI DO RYZYKA POZOSTAJE POZYTYWNY

Europejska Agencja Leków potwierdziła pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla *lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid), gdy lek stosowany jest zgodnie ze wskazaniami. Agencja poinformowała jednak lekarzy o ryzyku rozwoju nowego nowotworu jako skutku podawania leku. Analiza danych objęła wyniki trzech badań, które wykazały zwiększenie liczby pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, którym podawano *lenalidomid* i inne leki. Oszacowano, że wzrost liczby nowotworów u pacjentów, leczonych w przeszłości *lenalidomidem* jest czterokrotny. Zdiagnozowano guzy lite, nowotwory krwi i układu odpornościowego. Europejski Komitet ds. Produktów Stosowanych u Ludzi (CHMP) dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych i danych zbieranych po zarejestrowaniu leku. Komitet uznał, że korzyści wynikające z przedłużenia życia pacjentów leczonych *lenalidomidem* przeważają nad zagrożeniami, ale zalecił uwzględnienie w drukach informacyjnych ostrzeżenie o ryzyku rozwoju nowych nowotworów. Powyższa analiza nie obejmowała przypadków stosowania *lenalidomidu* poza wskazaniami.

Dane na temat niepożądanych działań *lenalidomidu* zgromadzone w centralnej bazie danych Światowej Organizacji Zdrowia.

Do najczęściej zgłaszanych reakcji należy:

Szpiczak mnogi	1415
Białaczka szpikowa	186
Białaczka limfocytowa ostra	70
Białaczka limfocytowa	64
Nowotwór złośliwy	31
Chłoniak nieziarniczy	30
Rak płuca	29
Chłoniak złośliwy	23
Nadpłytkowość	20
Nowotwór skóry złośliwy	20

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter no 5, 2011, 9-10

Press release, EMA, 23 September 2011 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

## BEWACIZUMAB

### PRZEDWCZESNA NIWYDOLNOŚĆ JAJNIKÓW

Nowa Zelandia

Agencja nowozelandzka Medsafe zaleciła lekarzom by informowali pacjentki, którym planują zapisać *bewacizumab* (preparat Avastin) o możliwości wystąpienia niewydolności jajników związanych z leczeniem.

W czasie terapii należy monitorować chore pod kątem wystąpienia oznak rozwoju niewydolności jajników.

Działania te podjęto po publikacji wyników badania NSABP-CO8, w którym wykazano zależność między podawaniem *bewacizumabu* a niewydolnością jajników.

Niewydolność jajników jest znanym powikłaniem chemioterapii. Dotychczas nie obserwowano go w badaniach klinicznych, których przedmiotem był *bewacizumab*.

*Bewacizumab* jest przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje angiogenezę i spowalnia rozrost guza. Stosowany jest w leczeniu różnych nowotworów, m.in. raka jelita grubego, nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka sutka, glejaka.

U pacjentek z niewydolnością jajników zwykle występują nieregularne miesiączki lub brak miesiączki z objawami lub brakiem objawów deficytu estrogenu (takich jak uderzenia gorąca, zlewne poty, chwiejność emocjonalna). Mogą one wymagać kontroli i postępowania zapobiegającego odległym konsekwencjom deficytu estrogenu, takich jak osteoporoza.

Na podstawie; WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2011,12

Prescriber Update Vol.32, No 3, September 2011 ([www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz))

## BISFOSFONIANY

### RZADKIE ALE CIĘŻKIE STANY ZAPALNE W OBRĘBIE GAŁKI OCZNEJ

Nowa Zelandia.

Agencja nowozelandzka Medsafe przypomniwała lekarzom, że stosowanie *bisfosfoniaków* może się wiązać w rzadkich przypadkach ze stanami zapalnymi takimi jak zapalenie twardówki, zapalenie błony naczyniowej oka.

Do 30 czerwca 2011 r., ośrodek zajmujący się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii Centre for Adverse Reactions Monitoring zgromadził 28 zgłoszeń o zapaleniu błony naczyniowej oka, (w tym zapalenia tęczówki) wiązanych z podaniem różnych leków.

Osiem z tych raportów dotyczyło stosowania *bisfosfonianów*. W 4 wymieniono jako lek podejrzany o wywołanie stanu zapalnego *alendronian*. Trzy raporty o zapaleniu błony naczyniowej oka dotyczyły *pamidronianu*, a jeden *zolendronianu*. Ze względu na wskazania do stosowania *bisfosfonianów*, większość przypadków dotyczyła kobiet w starszym wieku. Czas, po którym występowało powikłanie był zwykle krótki. We wszystkich opisanych przypadkach stan zapalny stwierdzono w pierwszym miesiącu leczenia. W większości przypadków w chwili opisywania przypadku, pacjent już wyzdrowiał lub następowała poprawa.

Zapaleniu błony naczyniowej oka towarzyszą takie objawy jak zaczerwienienie, światłowstręt, zaburzenia widzenia (niewyraźne/zamglone widzenie, ruchome plamki w polu widzenia) lub jego upośledzenie. Stan zapalny może obejmować jedno lub dwoje oczu. Ciężkie powikłania związane z zapaleniem błony naczyniowej oka to zaćma, jaskra, obrzęk siatkówki, utrzymująca się utrata wzroku.

U pacjenta z podejrzeniem polekowego zapalenia błony naczyniowej oka należy przerwać leczenie i skierować go do okulisty, w celu potwierdzenia diagnozy i rozpoczęcia właściwego leczenia. Zwykle gdy rozpoznanie i wdrożenie terapii nastąpią szybko, polekowe zapalenie błony naczyniowej oka cofa się.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2011, 12*

*Prescriber Update Vol 32, No 3, September 2011 (www.medsafe.govt.nz)*

### **ZNACZĄCA LICZBA HOSPITALIZACJI Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH U STARSZYCH OSÓB W STANACH ZJEDNOCZONYCH**

**W** badaniu opublikowanym w NEJM ocenia się, że każdego roku 99 628 starszych osób w USA przyjmowanych jest do szpitali z powodu działań niepożądanych.

Autorzy badania wykorzystali dane z baz danych płatnika świadczeń i elektronicznego systemu nadzoru nad działaniami niepożądanymi i powikłaniami. Analizowano dane z izby przyjęć i następujących po

nich hospitalizacji. Dane te zebrano z 58 ośrodków leczących dorosłych.

Analiza wykazała, że w grupie osób powyżej 65 lat wystąpiło 265 802 wizyt na izbie przyjęć z powodu działań niepożądanych. Dane te dotyczyły okresu od stycznia 2007 do grudnia 2009. Daje to rocznie średnio 99 628 wizyt na izbie przyjęć, które następnie kończą się hospitalizacją. Prawie połowa hospitalizacji z powodu działań niepożądanych dotyczyła pacjentów w wieku ponad 80 lat, a 59,5% hospitalizowanych to kobiety.

Ustalono, jakie leki najczęściej wiążą się z powikłaniami, prowadzącymi do konieczności leczenia szpitalnego. Są to: leki hematologiczne, leki endokrynologiczne, leki stosowane w chorobach układu krążenia, leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i leki przeciw zakażeniom. W sumie wszystkie wymienione powyżej grupy odpowiadają za 88,3% wszystkich hospitalizacji z powodu działań niepożądanych. Patrząc na konkretne leki – za ponad 1/3 hospitalizacji (33,3%) odpowiadała *warfaryna*, *insuliny* za 13,9%, *doustne leki przeciwgrzybicze* za 13,3% oraz *doustne leki przeciw cukrzycowe* za 10,7%. Prawie wszystkie hospitalizacje związane z tymi lekami spowodowane były nieumyślnym przedawkowaniem ww. leków.

Autorzy komentują, że wysiłki poprawiające bezpieczeństwo leczenia osób starszych powinny koncentrować się na obszarach, gdzie można uzyskać mierzalną i dużą poprawę, tj. na lekach przeciwgrzybiczych i przeciwzakrzepowych.

*Na podstawie: Reactions Weekly, No 1380 z 3 grudnia 2011 r.*

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PSYCHIATRYCZNE CZĘSTE U DZIECI**

**S**zwedzcy badacze stwierdzili, że u dzieci dość często zgłaszano działania niepożądane psychiatryczne.

Przeanalizowali oni dane ze szwedzkiego rejestru informacji o lekach, aby znaleźć pojedyncze przypadki działań niepożądanych zgłoszone w okresie od 2001 do 2010 roku, które opisywały powikłania psychiczne w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Z danych wyszukano wiek i płeć pacjentów oraz stan rejestracji danego leku.

Zidentyfikowano 600 pojedynczych zgłoszeń z 744 działaniami niepożądanymi psychiatrycznymi. Znacząco więcej reakcji dotyczyło chłopców (60,3%) niż dziewczynek (39,7%). Rodzaj zgłaszanych działań

niepożądanych zmieniła się w zależności od wieku. Ciężkie działania niepożądane były częściej związane ze stosowaniem leku poza wskazaniami w porównaniu do stosowania zgodnego z Swedish Physician's Desk Reference – 21,4% versus 7,5%. Zachowania agresywne i myśli samobójcze częściej zgłaszano u chłopców niż u dziewcząt. Cztery najczęściej występujące powikłania w odniesieniu do konkretnych leków to: zaburzenia snu i *montelukast*, zachowania agresywne i działające ośrodkowo leki *sympatykomimetyczne*, zaburzenia afektywne i *izotretinoina* oraz zachowania agresywne i wziewne *glikorktykosteroidy*.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1380 z 3 grudnia 2011 r.

### ROZUWASTATYNA – SYGNAŁ WYKRYTY NA PODSTAWIE „ŻÓŁTYCH KART”

Wartość systemu „żółtych kart” i wczesnego wykrywania nieznanymi wcześniej powikłań (tzw. sygnałów) można ocenić na podstawie niedawno wykrytego ryzyka rabdomiolizy i wysokich dawek *rozuwastatyny* w Wielkiej Brytanii.

Kiedy *rozuwastatyna* wchodziła na rynek w Wielkiej Brytanii w marcu 2003 roku, w ChPL opisano, że odnotowano rzadkie przypadki rabdomiolizy w badaniach klinicznych u osób przyjmujących lek w dawce 80 mg. Do lutego 2004 brytyjska agencja MHRA otrzymała 5 przypadków rabdomiolizy związanej ze stosowaniem *rozuwastatyny* poprzez system „żółtej karty”. Dawka leku wynosiła 40 mg lub powyżej w czterech z nich. Biorąc pod uwagę ilość wystawionych recept, współczynnik raportowania rabdomiolizy dla *rozuwastatyny* był większy niż dla innych *statyn*.

Ten fakt spowodował dokładny przegląd dostępnych danych, a następnie aktualizację druków informacyjnych z czerwca 2004 r. dla *rozuwastatyny* w najwyższej zarejestrowanej dawce 40 mg. Aktualizacja ta dotyczyła zalecenia nadzoru lekarskiego przy rozpoczynaniu terapii dawką 40 mg oraz że dawka ta jest przeciwwskazana u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań mięśniowych.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1380 z 3 grudnia 2011 r.

### OBawy związane z powikłaniami u osób leczonych dabigatranem

Dr Bryan Cotton z Houston w stanie Texas w liście do redakcji *NEJM* wyraził swoje obawy dotyczące powikłań związanych ze stosowaniem nowego doustnego inhibitora trombiny – *dabigatran* (produkt leczniczy Pradaxa).

W liście do czasopisma Dr Cotton ze współpracownikami wyjaśnili, że stosowanie *dabigatranu* może spowodować zagrażające życiu krwawienie, po urazie jakiego dozna leczony pacjent. A obecnie jedyną możliwością uratowania chorego przy wystąpieniu takiego krwawienia jest przeprowadzenie dializy (odwrócenie przeciwwskrzepowego działania *dabigatranu*). Taka procedura sprawia bardzo dużą trudność u pacjentów po urazie. W odróżnieniu od podawania *dabigatranu*, jeśli pacjent przyjmuje *warfarynę*, jest kilka sposobów odwrócenia jej działania.

Autorzy dodają, że obecnie nie ma czytelných zasad i możliwości określenia stopnia działania przeciwwskrzepowego dla *dabigatranu*, co powoduje, że leczenie jest trudniejsze. Opisali oni kilku chorych, po urazach, którzy przyjmowali *dabigatran* i u których wykonano standardową ocenę układu krzepnięcia, a wykonywana w nagłym trybie tromboelastografia (thromboelastography) wykazała, że czas krzepnięcia jest wydłużony. Wszyscy chorzy byli w poważnym stanie, z niedobrymi rokowaniami i wynikiem.

Dr Cotton i jego współpracownicy przekonują, że nowo rejestrowane leki doustne przeciwwskrzepowe powinny włączać powikłania krwotoczne i możliwy zgon w wyniku nagłego urazu do systemu nadzoru nad bezpieczeństwem ich stosowania.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1380 z 3 grudnia 2011 r.