



BIULETYN LEKÓW

2006, Nr 1

Szanowni Państwo !

Minął kolejny rok naszej pracy. Czas więc na małe podsumowanie.

W roku 2005 bezpośrednio od fachowych pracowników opieki zdrowotnej, głównie lekarzy otrzymaliśmy 338 raportów o działaniach niepożądanych, które wystąpiły u polskich pacjentów.

Ponad połowę z nich, -220 opisów przypadków przekazał Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CU UJ w Krakowie w Krakowie.

Wobec ogromnej dysproporcji między liczbą otrzymanych raportów, a liczbą zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych – ta wynosi ponad 8000- trudno pokusić się o analizę i wnioski z nadesłanych danych.

Najwięcej raportów dotyczyło niepożądanych reakcji jakie towarzyszyły stosowaniu chemioterapeutyków – 91 raportów (u 50 pacjentów wystąpiły reakcje nie ocenione jako ciężkie, u 41 chorych stwierdzono ciężkie działania niepożądane).

Czterdziestu trzech chorych doświadczyło niekorzystnych działań związanych z przyjmowaniem leków stosowanych w chorobach krążenia – u 23 pacjentów rozwinęły się reakcje ciężkie.

Nieco mniejszą liczbę stanowiły przypadki reakcji wywołanych przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wystąpiły one u 31 chorych, w tym u 14 były to działania ciężkie.

Szesnaście doniesień odnosiło się do reakcji na środki kontrastowe- u 10 chorych wystąpiły ciężkie reakcje, głównie wstrząsy anafilaktyczne.

Mniej niż w ubiegłych latach nadesłano raportów o braku działania środków znieczulających- tylko 7 przypadków.

Pewne novum stanowiły w tym roku raporty o powikłaniach wywołanych przez leki recepturowe. Były to głównie reakcje nadwrażliwości na jeden ze składników preparatu.

Zgłoszono także przypadki interakcji między składnikami leku recepturowego , a stosowanym jednocześnie lekiem gotowym. Wszystkie reakcje na ten temat przekazał krakowski ośrodek regionalny.

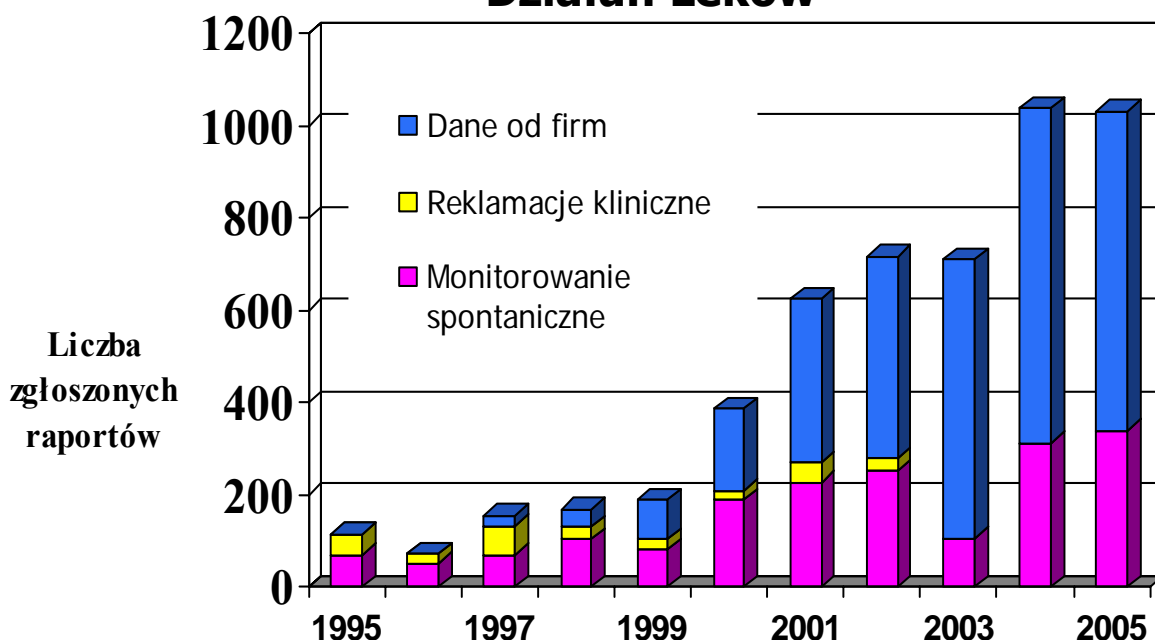
W związku z małą liczbą danych, jakie udaje nam się pozyskać z terenu Polski zwróciliśmy się z prośbą o zgłaszanie nie tylko powikłań ciężkich, ale również tych uznanych za nieciężkie.

Proporcja między nimi to 157 raportów o ciężkich działaniach niepożądanych i 181 nieciężkich.

Wszystkim, którzy w ubiegłym roku poświęcili swój czas i przekazali informacje o stwierdzonych u swoich pacjentów niepożądanych działaniach leku jeszcze raz dziękujemy. Szczególne wyrazy wdzięczności należą się Regionalnemu Ośrodkowi z Krakowa. Ośrodek ten nie jest w żaden sposób podległy Urzędowi Rejestracji. Nie uzyskuje też z naszej strony wsparcia finansowego. Współpracuje z Wydziałem Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu na zasadzie dobrowolności.

Działalność tego Ośrodka potwierdza nasze głębokie przekonanie, że powołanie takich placówek w polskich miastach akademickich, tak jak zakładały to plany na początku lat 90-tych pozwoliłoby z czasem na zbieranie liczby raportów porównywalnych z liczbą jaką zgłaszają lekarze w innych krajach. Szacuje się, że liczba ta- biorąc pod uwagę wielkość polskiej populacji -powinna wynosić co najmniej 10 000 raportów rocznie. Mimo obowiązku prawnego nałożonego zarówno na firmy farmaceutyczne jak i na lekarzy liczba przypadków zgłaszanych z Polski jest ciągle bardzo niewielka. Biorąc pod uwagę łączną liczbę przypadków zgłaszanych bezpośrednio przez lekarzy i farmaceutów oraz przez firmy farmaceutyczne zbliżamy się do 10% tej wartości, a co gorsze ostatnio nie widać tendencji wzrostowej. Na dowód tego przedstawiamy poniższy wykres:

Liczba raportów napływających do Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków



Nie ustajemy jednak w wysiłkach by zmienić ten stan rzeczy i przekonywać o konieczności zbierania danych, jakie zagrożenie niesie ze sobą farmakoterapia. Tylko poprzez gromadzenie, analizę takich danych można uzyskać pełną wiedzę o stosowanych lekach. Nie trzeba chyba nikogo przekonywać, że prawidłowe leczenie musi opierać się na rzetelnej, aktualnej informacji zarówno o skuteczności jak i ryzyku związanym z ordynowaniem produktów leczniczych.

Redakcja

Spis treści:

Jak analizować artykuły z piśmiennictwa? Ocena wiarygodności danych.....	4
Informacje różne.....	8

Jak analizować artykuły z piśmiennictwa? Ocena wiarygodności danych

W monitorowaniu działań niepożądanych ważną rolę odgrywają artykuły z piśmiennictwa medycznego. Przedmiotem artykułu może być opis przypadku, opis serii przypadków, badanie przekrojowe (cross-sectional study), badanie kohortowe (cohort study), badanie kliniczno-kontrolne (case – control study). Ocena wiarygodności danych często sprawia trudności dlatego pomocne mogą być poniższe wytyczne.

Analizę artykułu warto rozpocząć od streszczenia, w którym należy zwrócić uwagę czy zawarte są w nim informacje o założeniach badania, sposobie jego prowadzenia, o uzyskanych wynikach i wnioskach autorów.

W streszczeniu powinny być precyzyjnie zdefiniowane cele badania oraz winna się znaleźć informacja, że te wytyczone cele zostały osiągnięte.

Oceniający ma odpowiedzieć sobie na pytanie: Co autorzy badania próbowali oszacować lub zmierzyć?

Przed analizą metod zastosowanych w badaniu warto zapoznać się z ogólnym zarysem rodzaju badania. Pomaga to w określeniu aspektów oceny, na których należy się skoncentrować.

W analizie artykułu kolejnym ważnym punktem jest szczegółowa ocena (pytania) dotycząca zastosowanych metod badawczych. Dla ułatwienia oceny można posłużyć się pytaniami:

1. Czy rodzaj badania jest właściwy do analizy postawionych celów?

Odpowiedź na to pytanie zależy bardziej od ogólnego wyczucia niż znajomości metod epidemiologicznych. Jeśli na przykład celem badania jest ocena nowego sposobu leczenia to niemal zawsze jest nim badanie z grupą kontrolną, ponieważ bez grupy kontrolnej trudno byłoby ocenić czy poprawa u pacjentów wynika z zastosowanego leczenia. Jeśli natomiast badane będzie rokowanie dotyczące danej choroby to konieczne jest badanie kohortowe.

2. Czy analizowana próba jest reprezentatywna?

Próba wybrana do analizy musi być reprezentatywna dla grupy z której ją wyselekcjonowano (populacja badania). Grupa ta z kolei powinna być typowa dla szerszej populacji, do której odnosi się badanie. W badaniach populacyjnych losowy wybór próby (randomizacja) jest metodą pozwalającą uniknąć obciążenia selekcji (selection bias) w wyborze próby charakterystycznej dla badanej populacji. Wybór próby bez randomizacji może być właściwy, na przykład w sytuacji gdy pacjenci są kolejno włączani do badania z grupą kontrolną. W opisie zastosowanych metod powinno znaleźć się stwierdzenie, że wielkość próby dobrano tak by mieć odpowiednią „moc” (power) do uzyskania wyników medycznie i statystycznie istotnych. W przypadku, gdy nie ma takiego stwierdzenia może być konieczne skorzystanie z pomocy statystyka. Ważne jest także, by oszacować czy próba była wystarczająco duża do pełnej analizy badanej jednostki chorobowej. Próba zbyt mała może stwarzać niebezpieczeństwo błędu wynikającego z istnienia homogenicznej grupy badanej.

Należy także dokładnie przeanalizować charakterystykę uczestników badania oraz kryteria włączenia chorych do badania. Stan zaawansowania choroby czy też czas wystąpienia objawów mogą mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki leczenia. Dokładnie powinny być zdefiniowane także kryteria wyłączenia. W większości badań są chorzy, którzy po zakwalifikowaniu odmawiają w nim uczestnictwa lub nie przychodzą na okresowe badania (non-respondents). Liczba chorych włączonych do badania i liczba chorych, którzy odmówili uczestniczenia w tym badaniu jest często stosowaną oceną reprezentatywności grupy badanej.

3. Czy grupa kontrolna jest właściwa?

W badaniach, w których jest grupa kontrolna ważne jest sprawdzenie czy jest to właściwa grupa do osiągnięcia wyznaczonego celu. W badaniach kliniczno-kontrolnym (case-control) oraz kohortowym (cohort study) dystrybucja cech, nie będących przedmiotem badania powinna być podobna tak w grupie badanej i w badanej kohorcie jak w grupie kontrolnej. Oceniający ma odpowiedzieć na pytanie: Czy ten proces dopasowywania chorych do grup (matching) został dobrze przeprowadzony? Z drugiej strony, w badaniach z grupą kontrolną chorzy są często losowo włączani do grupy badanej i grupy kontrolnej przez randomizację. Losowa alokacja do grupy badanej i kontrolnej najczęściej umożliwia uzyskanie porównywalności analizowanych grup. Należy jednak sprawdzić dystrybucję takich cech jak wiek, płeć oraz innych zmiennych prognostycznych w obu grupach.

4. Jaka jest jakość dokonywanych pomiarów i wyników?

Należy dokonać walidacji uzyskanych pomiarów, to znaczy ocenić zakres w jakim odzwierciedlają one rzeczywistą sytuację. Jest to szczególnie istotne gdy wyniki badania zależą od jednego rodzaju pomiaru. Jest on ważnym punktem końcowym, który jest wrażliwy na zmiany. W wielu projektach badawczych przywiązuje się zbyt małą uwagę do uzyskania odtwarzalności pomiaru. Oceniając dane należy zadać sobie pytanie: Czy te same wyniki byłyby osiągnięte gdyby pomiar był dokonany przez innego badacza lub też w inny dzień? Należy poszukać dowodu na powtarzalność głównego pomiaru.

W czasie zbierania danych źródłem błędów może być nie zaślepienie celu badania. Jeśli nie ma zaślepienia to na przykład chorzy czy badacze mogą tworzyć nierzeczywiste dane chcąc poprawić wyniki. W wielu badaniach całkowite zaślepienie jest niemożliwe, ale dla celów oceny konieczne jest rozważenie jak brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki.

Zastosowana w badaniu kontrola jakości dotycząca na przykład zbierania danych, testów laboratoryjnych daje wyobrażenie o prawdopodobnej jakości badania. Kontrola jakości może polegać na sprawdzeniu powtarzalności wyników, kalibracji i dokładności zastosowanych narzędzi oraz na wyrywkowym sprawdzeniu błędów w rejestracji danych.

Wyniki końcowe badania mogą być niekompletne w związku z inną liczbą chorych włączonych do badania i inną liczbą osób, które są analizowane na końcu badania. Nie zawsze ta rozbieżność jest przyczyną błędów, ale konieczna jest uważna analiza wyników w takich przypadkach. Częściowym rozwiązaniem może być przeprowadzenie analizy „intention to treat” (ITT). Jest to analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie. Natomiast w analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania, grupy tworzą tylko osoby, które faktycznie zostały poddane (grupa eksperymentalna) i niepoddane (grupa kontrolna) badanej interwencji; w takiej sytuacji wiarygodność wyników jest podważalna, ponieważ nie ma pewności co do wyjściowego podobieństwa porównywanych grup szczególnie pod względem nieznanych czynników rokowniczych.

W każdym badaniu ważna jest liczba osób, które opuściły badanie lub zmarły w jego trakcie. Przyczyna opuszczenia badania lub zgonu uczestnika badania może pomóc wyjaśnić możliwy błąd w badaniu. Niekompletny wynik badania często wiąże się z trudnościami w procesie selekcji próby, z błędnymi wynikami testów laboratoryjnych, utraconymi danymi. Należy określić rodzaj utraconych danych i ich zakres by oszacować możliwy błąd. Wybiórcze przedstawianie wyników i usuwanie danych z zamieszczonych tabel, mogą także mieć wpływ na wyniki. Warto sprawdzić czy autorzy przedstawili pełne i we właściwy sposób zmierzone dane.

Wyniki badań mogą być zaburzone przez czynniki zewnętrzne, na przykład inne leczenie niż to analizowane w danym badaniu. Oceniający powinien postawić sobie pytanie:

Czy na wynik badania mogły wpłynąć inne sposoby leczenia? Jeśli tak, to czy zostały one zidentyfikowane, a wyniki odpowiednio zinterpretowane? Ważne jest też sprawdzenie czy na grupę kontrolną ma wpływ grupa badana (contamination -zanieczyszczenia)? Na przykład chorzy w grupie kontrolnej mogą zmienić swoją dietę ponieważ słyszą o korzyściach związanych ze zmianą diety o osób w grupie badanej.

Jeśli dane demograficzne zostały zebrane od grupy badanej i kontrolnej w różnym czasie to obserwowane różnice mogą wynikać ze zmian danych demograficznych lub zmian w czasie a nie z powodu różnic pomiędzy grupami.

W badaniach, w których analizuje się związek między czynnikiem ryzyka i chorobą należy także uwzględnić inne przyczyny (confounding factors). Problem ten można rozwiązać poprzez dopasowanie chorych w grupie kontrolnej do chorych w grupie badanej lub przez uzyskanie porównywalnych grup. Zniekształcenia (distortion) można zminimalizować na przykład poprzez niektóre formy stratyfikacji. Na przykład jeśli palenie jest czynnikiem zakłócającym wyniki, można badać dane oddzielnie dla palaczy i niepalących (stratyfikacja). Częstymi czynnikami zakłócającymi są wiek i płeć. Zalecane jest stosowanie pojęć wiek standaryzowany, wskaźniki specyficzne dla płci. Metoda regresji jest używana do analizy niezależnych związków pomiędzy zmiennymi z uwzględnieniem czynników zakłócających. Wyniki mogą być analizowane oddzielnie w podgrupach, na przykład osoby poddane i nie poddane ekspozycji na inne leczenie.

Po przeprowadzeniu dokładnej analizy zastosowanych metod i uzyskanych wyników należy podjąć decyzję czy metody były właściwe a wyniki potwierdzają realizację założonych celów. Niestety nie ma zwykle jednoznacznej oceny badania, co jest jednym z powodów istnienia często diametralnie przeciwnych opinii.

Poniższa tabela może być przydatnym narzędziem w podjęciu decyzji.

Tabela 1. Ocena piśmiennictwa medycznego.

Czy rodzaj badania jest właściwy dla osiągnięcia wyznaczonego celu?	Cel	Rodzaj badania
	rozpowszechnienie <input type="checkbox"/>	b. przekrojowe
	prognoza <input type="checkbox"/>	b. kohortowe
	leczenie <input type="checkbox"/>	b. z próbą kontrolną
	przyczyna <input type="checkbox"/>	b. kohortowe, przekrojowe, kliniczno-kontrolne
Czy próba jest reprezentatywna?	źródło dla próby <input type="checkbox"/>	
	metoda selekcji <input type="checkbox"/>	
	wielkość próby <input type="checkbox"/>	
	kryteria włączenia/wyłączenia <input type="checkbox"/>	
	osoby, nie uczestniczące aktywnie w badaniu <input type="checkbox"/>	
Czy właściwa jest grupa kontrolna?	definicja grupy kontrolnej <input type="checkbox"/>	
	źródło grupy kontrolnej <input type="checkbox"/>	
	dopasowanie / randomizacja <input type="checkbox"/>	
	porównywalne cechy <input type="checkbox"/>	
Jaka jest jakość dokonanych pomiarów i uzyskanych wyników?	walidacja <input type="checkbox"/>	
	powtarzalność <input type="checkbox"/>	
	zaślepienie <input type="checkbox"/>	

	kontrola jakości <input type="checkbox"/>	
Czy badanie zawiera pełne dane?	zastosowanie się uczestników do zaleceń w badaniu <input type="checkbox"/>	
	osoby, które zrezygnowały z badania <input type="checkbox"/>	
	zgony <input type="checkbox"/>	
	dane brakujące <input type="checkbox"/>	
Czy są czynniki zakłócające?	inne leczenie <input type="checkbox"/>	
	zanieczyszczenia <input type="checkbox"/>	
	zmiany w czasie <input type="checkbox"/>	
	inne przyczyny <input type="checkbox"/>	
	zniekształcenia <input type="checkbox"/>	
++ duży problem, + mały problem, 0 – nie ma problemu, - Nie dotyczy		

Dla każdej z wytycznych przyporządkowuje się albo (++) dla wartości o dużym znaczeniu dla wyniku albo (+) dla wartości o małym znaczeniu.

Dodatkowo w próbie zsumowania otrzymanych wyników pomocne mogą być odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy wyniki są obciążone określonym błędem? Nie musi to negować badania jeśli znany jest błąd i jego znaczenie.
2. Czy są jakieś czynniki zakłócające? Często nie można tego stwierdzić a mogą one mieć znaczący wpływ na badanie.
3. Czy jest możliwe, że wyniki są dziełem przypadku? Odpowiedź zależy głównie od oceny danych statystycznych i może wymagać pomocy statystyka.

Jeśli odpowiedzią na każde pytanie jest kategorię „nie” to można uznać, że badanie jest prawdopodobnie wartościowe.

Na podstawie: Fowkes FGR, Fulton PM. Critical appraisal of published research: introductory guidelines. BMJ. 1991;302:1136-1140

INFORMACJE RÓŻNE

Omeprazol –zmniejszenie biodostępności witaminy C

Omeprazol, zwiększając wartość pH soku żołądkowego zmniejsza w znaczący sposób biodostępność witaminy C.

W Wielkiej Brytanii przeprowadzono badanie z udziałem 30 zdrowych ochotników, podając im 40 mg/dobę omeprazolu przez 28 dni. Przeprowadzono u tych osób test na obecność *Helicobacter pylori*. Poziom witaminy C dostarczanej z dietą oznaczano na 1 tydzień przed stosowaniem omeprazolu i 1 tydzień przed zakończeniu stosowania. Osoby zakażone *Helicobacter pylori* gorzej przyswajały witaminę C przed rozpoczęciem podawania omeprazolu w porównaniu do osób, u których nie wykryto tej bakterii. Różnica była prawie 4-krotna na niekorzyść osób z *H.pylori*.

Kwasowość soku żołądkowego zmalała po leczeniu omeprazolem i osiągała wartość pH ponad 4.

U ponad 50% uczestników badania, u których nie wykryto *H. pylori* i u ponad 90% zakażonych *H.pylori*. Stężenie witaminy C zmalało znacząco po leczeniu omeprazolem. Wynosiło średnio 19,0 mcg/ml u wszystkich uczestników badania, w porównaniu do średniego stężenia 22,8 mcg/ml w pierwszym oznaczeniu. Uznano, że może to mieć większe znaczenie kliniczne dla pacjentów z *H. pylori*, u których od początku przyswajanie witaminy C z diety jest obniżone.

Na podstawie: Reactions z 3 grudnia r., No 1080

W Polsce zarejestrowane są następujące produkty zawierające omeprazol: Bioprazol, Exter, Gasec -10 Gastrocaps, Gasec-20 Gastrocaps, Groprazol, Helicid 10, Helicid 20, Helicid 40, Helisec 10, Helisec 20, Helisec 40, Losec, Losec 10, Loseprazol, Notis 20, Omar, Omeprazol –Egis, Ortanol, Polprazol, Prazol, Ulsol

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych po zawale mięśnia sercowego może być śmiertelne

Przeprowadzono analizę duńskich danych (Danish National Patient Registry), wypisanych ze szpitala po przebytych pierwszym zawale mięśnia sercowego.

Pod uwagę wzięto informacje z lat 1995-2002 o prawie 58 500 chorych. Badano ryzyko wystąpienia drugiego zawału oraz wszystkich przyczyn zgonów, biorąc pod uwagę chorych leczonych i nie leczonych selektywnymi inhibitorami COX-2 oraz konwencjonalnymi lekami przeciwzapalnymi po wypisaniu ze szpitala. Pacjenci zażywali rofekoksyb (3022 osoby), celekoksyb (2489 osób) diklofenak (6172) ibuprofen (10230) i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (7449).

Podawanie dużych dawek selektywnych inhibitorów COX-2 lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych związane było z wyższym ryzykiem zgonu.

Współczynnik ryzyka zgonu dla rofekoksybu wynosiło 4,24 dla celekoksybu przy dawkowaniu powyżej 200 mg/dobę, 5,03 stosowanego w dawce powyżej 25 mg/dobę, 3,76 dla diklofenaku dla dawki powyżej 100 mg/dobę, 1,22 dla innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i 1,96 dla ibuprofenu zażywanego w dawce powyżej 1200 mg/dobę w porównaniu do chorych nie stosujących niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Co więcej, w porównaniu do stosowania niskich dawek diklofenaku dla których HR wynosił 0,74 i ibuprofenu 0,66, stosowanie małych dawek celekoksybu i rofekoksybu wiązało się ze

zwiększeniem ryzyka zgonu HR odpowiednio 1,7 i 2,23. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania powtórnego zawału serca dla tych leków i dawek.

Na podstawie Reactions z 3 grudnia 2005, No 1080,5

Neuroleptyki - zwiększenie umieralności u pacjentów w podeszłym wieku

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) wystosowała ostrzeżenie dotyczące stosowania nowszych neuroleptyków u osób starszych. Przeprowadzono 17 kontrolowanych badań klinicznych, z zastosowaniem placebo, badając olanzapinę, aripiprazol, risperidon i kwetiapinę. W badaniach trwających około 10 tygodni wzięło udział 5106 pacjentów w podeszłym wieku z demencją i zaburzeniami behawioralnymi. Umieralność była wyższa wśród chorych, którym podawano neuroleptyki (4,5%) w odniesieniu do grupy placebo, gdzie wynosiła 2,6 %. Główną przyczyną zgonów były zaburzenia krążeniowe (niewydolność serca, nagły zgon) i infekcje (zapalenie płuc). Zgodnie z raportem przygotowanym przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) w badaniach, w którym porównano grupę chorych leczonych olanzapiną w stosunku do chorych, którym podawano placebo, wykazano zwiększenie umieralności u pacjentów zażywających olanzapinę. Średnie dawki leku wynosiły jedynie 4,4 mg/dobę. Należy zaznaczyć, że wszystkie neuroleptyki mają zbliżony rodzaj towarzyszących ich stosowaniu niepożądanych reakcji i zarówno nowsze jak i starsze zwiększają ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku.

Na podstawie: Prescrire International z grudnia 2005, Vol. 14 N 80, 225

W Polsce zarejestrowane są następujące produkty zawierające:

olanzapinę: Olzapin, Zalasta, Zolafren, Zolaxa,

aripiprazol: Abilify,

risperidon: Mepharis 1, Mepharis 2, Mepharis 3, Mepharis4, Risnia-1, Risnia-2, Risnia -4, Rispen 1, Rispen 2, Rispen3, Rispen 4, Risperado 0,5 mg, Risperado 2 mg, Risperado 3 mg, Risperado 4 mg, Risperado 6 mg, Risperatio 1, Risperatio 2, Risperatio 3, Risperatio 4, Risperon, Rispewin 1 mg, Rispewin 2 mg, Rispewin 3 mg, Rispewin 4 mg, Rispolept, Rispolept Consta, Rispolept Quicklet, Rispolux 1 mg, Rispolux 2 mg, Rispolux 3 mg, Rispolux 4 mg, Risset 1 mg, Risset 2 mg, Risset 3 mg, Risset 4 mg, Speridan 1 mg, Speridan 2 mg, Speridan 3 mg, Speridan 4 mg, Speridan 6 mg, Risperon

kwetiapinę: Ketrel, Seroquel

Salmeterol i formoterol-ostrzeżenia

Brytyjska agencja MHRA wzmocniła w ulotce dla pacjentów ostrzeżenia dotyczące stosowania długodziałających agonistów beta adrenoceptorów – salmeterolu i formoterolu w leczeniu astmy, zwracając uwagę na przypadki ciężkich powikłań, łącznie ze zgonami. Decyzję o wprowadzeniu zmian poprzedziła analiza danych o bezpieczeństwie stosowania salmeterolu, salmeterolu w połączeniu z propionianem flutikazonu, formoterolu, formoterolu z budezonidem, z wykorzystaniem m.in. wyników badania SMART, prowadzonego w USA. Wyniki kontrolowanego badania klinicznego wykazały, że pacjenci leczeni salmeterolem, nie stosujący wziewnych kortykosteroidów, narażeni są na większe ryzyko związanych z astmą reakcji niepożądanych, w tym na zgon, w porównaniu z tymi, którzy łącznie z salmeterolem stosują kortykosteroidy. Zagrożenie to jest znacznie większe wśród Afro-Amerykanów. Choć badanie dotyczyło salmeterolu, agencja brytyjska uznała, że nie można wykluczyć, iż takie same zagrożenia stwarza formoterol. Agencja zaleciła, by pacjentom stosującym

formoterol lub salmeterol zawsze przepisywano wziewne kortykosteroidy. U pacjentów z ostrym pogorszeniem astmy nie należy rozpoczynać podawania tych leków. Zalecono także ścisłą obserwację chorych w czasie pierwszych trzech miesięcy stosowania leku.

Na podstawie Scrip, z 30 listopada 2005 r, No 3111

W Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze zawierające:

formoterol: Foradil, Foramed, Oxodil, Diffumax Easyhaler, Oxis Turbuhaler, Zafiron, Symbicort Turbuhaler

salmeterol: Salmevent, Serevent, Serevent Dysk, Seretide 50, Seretide 125, Seretide 250, Seretide Dysk 100, Seretide Dysk 250, Seretide Dysk 500

Dezipramina-ryzyko zgonów

Stosowanie dezipraminy u dzieci i młodzieży obarczone jest większym ryzykiem nagłego zgonu niż stosowanie innych trójpierścieniowych leków antydepresyjnych. W celu analizy danych skorzystano z bazy American Association of Poison Control Centres Toxic Exposure Surveillance z lat 1983-2002. Znalazły się w niej dane o 24 przypadkach śmiertelnych dzieci poniżej 6 roku życia. Dziesięć z nich związanych było ze stosowaniem dezipraminy, 7 amitryptyliny, 3 imipraminy, 3 doksepiny, 1 nortryptyliny. W grupie starszych dzieci i młodzieży to 144 raporty o zgonach: 56 dotyczyła dezipraminy, 31 imipraminy, 30 amitryptyliny, 16 doksepiny, 11 nortryptyliny. W świetle tych danych zalecono zmniejszenie dawek dezipraminy stosowanych u dzieci.

Na podstawie: Reactions z 11 lutego 2006 r. No 1088,5

W Polsce zarejestrowany jest następujący produkt zawierający dezipraminę: Petylyl

Ekstrakt z nasion grejpfruta- interakcje z warfaryną

Szwedzka agencja (Swedish Medical Products Agency) otrzymała 2 raporty o pacjentach, którzy stosowali dobraną dla nich dawkę warfaryny. Chorzy ci przez około 3 dni zażywali ekstrakt z nasion grejpfruta. Rutynowe badania INR wykazały wzrost jego wartości do 7,1 u jednego pacjenta i 5,1 u drugiego z chorych. Wiadomo, że ekstrakt z nasion grejpfruta zawiera substancję hamującą enzym metabolizujący warfarynę. Rezultatem jest wzrost stężenia warfaryny we krwi. Prowadzi to do zwiększenia ryzyka krwotoku i podwyższenia wartości INR.

Na podstawie Reactions z 29 października 2005 r. No 1075,3

W Polsce brak zarejestrowanych produktów zawierających warfarynę. Dostępne są produkty zawierające acenokumarol: Acenocumarol WZF, Pabi-Acenocumarol, Sintrom, Syncumar

Alergiczne reakcje skórne na glukozaminę

Australijski Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) otrzymał 51 raportów o reakcjach skórnych, w tym o pokrzywce, obrzęku naczynioruchowym i świądzie związanym ze spożyciem glukozaminy.

Glukozaminę można otrzymywać z owoców morza i takie produkty zawierają informację na temat ich pochodzenia na opakowaniu. Osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością na skorupiaki mogą wykazywać zwiększoną skłonność do skórnych reakcji alergicznych, zażywając taki

produkt. W niektórych przypadkach tacy pacjenci dobrze tolerują preparat otrzymywany z innych źródeł.

Na podstawie Aust Adv Drug Reactions Bull 24 (60) z grudnia 2005

W Polsce jako produkt leczniczy zarejestrowany jest Arthryl

Warfaryna- martwica skóry

Martwica skóry jest rzadkim (0,01-0,1%) ale dobrze udokumentowanym powikłaniem, które może wystąpić przy stosowaniu warfaryny. Powikłanie to występuje znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn (9:1). Zwykle pojawia się w 1 do 10 dobie po rozpoczęciu leczenia, gdy stosuje się dawki nasycające w celu szybkiego zwiększenia INR po stwierdzeniu powikłania zakrzepowo-zatorowego. Najbardziej typowym miejscem rozwijania się martwicy są pośladki, biust i uda, gdzie zwykle znajduje się najgrubsza warstwa podskórnej tkanki tłuszczowej. ADRAC otrzymał 9 raportów o martwicy skóry związanej ze stosowaniem warfaryny, z czego 3 zakończyły się zgonem pacjenta.

W 4 przypadkach powikłanie wystąpiło w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia, a u 3 chorych objawy pojawiły się po 3-8 tygodniach od rozpoczęcia terapii.

Rozwój martwicy poprzedza krwotok lub zakrzepica w obrębie tkanki skóry. Bolesne uszkodzenia pojawiają się nagle i w ciągu 24 godzin przechodzą w wybroczyny i podbiegnięte krwią pęcherze. Pierwszymi objawami mogą być parestezje, uczucie ucisku z towarzyszącym rumieniem. W przypadku stwierdzenia martwicy skóry warfarynę należy zastąpić heparyną. Sugeruje się, że przy rozpoczynaniu leczenia należy stopniowo zwiększać dawki o 1-2 mg na dobę do osiągnięcia właściwego poziomu terapeutycznego po 10 dobach. Ma to zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy skóry.

Przy rozpoczynaniu leczenia należy uwrażliwić pacjentów by zwracali się do lekarza jeżeli pojawią się u nich takie objawy jak bolesność lub zasinienie skóry.

Na podstawie Aust Adv Drug Reactions Bull 24 (6),z grudnia 2005

Leki powodujące wydłużenie odstępu QT w obrazie ekg

W ciągu ostatnich lat wiele leków zostało albo wycofanych albo ograniczono ich stosowanie po stwierdzeniu wywoływania przez nie wydłużenia odstępu QT.

Do leków tych należą m.in.

Chemioterapeutyki :klarytromycyna, azytromycyna, erytromycyna, roksitromycyna, metronidazol, moksifloksacyna.

Leki antyarytmiczne chinidyna, sotalol, amiodaron, dizopyramid, prokainamid

Neuroleptyki risperidon, flufenazyna, droperidol, haloperidol, tiorydazyna, pimozyd, klozapina, olanzapina

Leki przeciwgrzybicze: flukonazol, ketokonazol,

leki przeciwmalaryczne meflochina, chlorochina,

Leki przeciwdepresyjne amitryptylina, imipramina, klomipramina, dotiepin, doksepina.

Bardziej szczegółową listę można znaleźć pod adresem internetowym www.torsades.org.

Czynniki pozalekowe mające związek z wydłużeniem odstępu QT to płeć żeńska, podeszły wiek, bradykardia, niewydolność serca, niedokrwienie serca, zaburzenia elektrolitowe. Jedną z ważnych przyczyn pojawienia się tej reakcji i zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* są interakcje lekowe, obserwowane nawet u osób bez czynników ryzyka

Można je podzielić na dwa typy:

- jednoczesne przyjmowanie dwóch leków, z których każdy może wywołać takie zaburzenia; najczęściej zdarza się to w sytuacji gdy do leku stosowanego przewlekle dodaje się lek ordynowany doraźnie np. antybiotyk dodany do leku antyarytmicznego, neuroleptyku czy leku antydepresyjnego
- jednoczesne stosowanie leku wydłużającego odstęp QT oraz leku hamującego cytochrom P450, enzymu odpowiedzialnego za wątrobowy metabolizm tego pierwszego leku, co powoduje zwiększenie jego stężenia. Do leków hamujących cytochrom P450 należą niektóre leki antyarytmiczne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki antywirusowe, przeciwgrzybicze z grupy azoli, antybiotyki makrolidowe, chinolony, antagoniści kanału wapniowego. Zaleca się, aby lekarze zwracali szczególną uwagę na możliwość opisanych interakcji oraz zalecali stosowanie preparatu, który nie wpływa na metabolizm leków wydłużających odstęp QT, gdy tylko jest to możliwe.

Na podstawie Aust Adv Drug Reactions Bull 24(6), z grudnia 2005,22

Ryzyko śmiertelnych powikłań zatorowo-zakrzepowych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych

W Szwecji Swedish Adverse Drug Reactions Committee (SADRAC) przeprowadził retrospektywne badanie, by określić częstość występowania śmiertelnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych.

Analizowano przypadki dotyczące kobiet w wieku 15-44 lata, u których wystąpiło powikłanie zatorowo-zakrzepowe, będące przyczyną lub jedną z przyczyn śmierci. Częstość występowania zgonów była około dwukrotnie większa wśród kobiet stosujących dezogestrel i noretisteron niż w grupie kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel. Różnica nie była jednak statystycznie znamienne.

Na podstawie: Reactions z 22 października 2005, No 1074,5

Clozaril –zmiany w ulotce dla pacjenta

Firma Novartis wystosowała list do lekarzy informując, że ulotka przylekowa dla klozapiny została uzupełniona o nowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa.

Po przeanalizowaniu zaleceń komitetu doradczego przy FDA –FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee, modyfikacji uległ schemat monitorowania białych krwinek.

Zalecono:

- oznaczanie nowych parametrów przed rozpoczęciem stosowania leku,
- rozpoczęcie nowego schematu monitorowania białych krwinek oznaczanie po roku od rozpoczęcia oznaczania co miesiąc całkowitej liczby neutrofilii i białych krwinek.
- podanie informacji o zwiększonym ryzyku wystąpienia agranulocytozy u pacjentów, którym ponownie rozpoczyna się podawanie klozapiny po unormowaniu obrazu krwi, gdy przerwa w podawaniu leku podyktowana była umiarkowaną leukopenią,
- konieczność oznaczania całkowitej liczby neutrofilii przy każdym oznaczaniu białych krwinek

Ulotka dla preparatu Clozaril została rozszerzona o informacje dotyczące zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów w podeszłym wieku, leczonych z powodu zaburzeń psychicznych

związanych z demencją, niedrożności porażennej jelit, hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii oraz interakcji z citalopramem.

Na podstawie: Reactions z 21 stycznia 2006, No 1085,2 W Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze zawierające klozapinę: Klozapol, Leponex

Gatifloksacyna- ryzyko hipo lub hiperglikemii

Firma Bristol-Myers Squibb w Kanadzie wystosowała list do lekarzy i pacjentów przypominając, że stosowaniu gatifloksacyny (preparat Tequin) może towarzyszyć zarówno hipo- jak i hiperglikemia. Zdarzają się przypadki ciężkich stanów, w tym zagrażających życiu. Kilka z nich zakończyło się zgonem pacjentów.

Zdaniem firmy część przypadków dotyczyła pacjentów z cukrzycą, leczonych gatifloksacyną, którzy z zasady są bardziej zagrożeni wystąpieniem wahań w poziomie glukozy. Stany hipo- i hiperglikemii występowały jednak także u chorych bez cukrzycy w wywiadzie. Lekarze powinni uświadomić pacjentom, którym ordynują gatifloksacynę, jakie objawy mogą świadczyć o hipo- lub hiper- glikemii. W takich przypadkach chorzy powinni przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza.

Na podstawie: Reactions z 7 stycznia 2006 r., No 1083,3

W Polsce gatifloksacyna nie jest zarejestrowana.

Metadon-ryzyko arytmii

W Nowej Zelandii New Zealand's Medsafe ostrzegło, że metadon może wywoływać wydłużenie odstępu QT i arytmie typu *torsade de pointes*. Dwa raporty na ten temat pochodzą z Nowej Zelandii. Jeden pacjent zmarł w wyniku zaburzeń krążeniowych.

Przypomniano, że do czynników ryzyka wystąpienia arytmii należą płeć żeńska, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, choroby serca, wrodzony zespół QT lub już występujące wydłużenie odstępu QT, jednoczesne stosowanie leków hamujących metabolizm metadonu, podeszły wiek.

Zalecono:

- przed rozpoczęciem leczenia metadonem ocenę pacjenta pod kątem występowania u niego czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT i usunięcia tego zagrożenia. Pacjentom z przewlekłym bólem, obciążonym ryzykiem wystąpienia wydłużenia odstępu QT lepiej podać morfinę lub kodeinę
- należy ustalić najniższą skuteczną dawkę leku, mając także na względzie duże różnice farmakokinetyczne i długości biologicznego okresu półtrwania
- w przypadku stwierdzenia wydłużenia odstępu QT należy przerwać stosowanie leku lub zmniejszyć jego dawkę
- pacjentów należy poinformować jakie objawy świadczą o arytmii i o konieczności szybkiego zwrócenia się do lekarza, gdy takie symptomy zaobserwują
- zaleca się monitorowanie ekg w przypadku stosowania metadonu w dawkach powyżej 150 mg/dobę i u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT
- należy regularnie oznaczać poziom elektrolitów, szczególnie u chorych leczonych lekami moczopędnymi i u pacjentów, u których występują wymioty czy biegunka

Na podstawie: Reactions z 19 listopada 2005 r No 1078,2

W Polsce zarejestrowany jest preparat Methadone hydrochloride

Ryzyko zgonów związane ze stosowaniem konwencjonalnych i atypowych leków neuroleptycznych

Ryzyko zgonów związanych z leczeniem konwencjonalnymi lekami neuroleptycznymi osób w podeszłym wieku wydaje się wyższe niż przy stosowaniu atypowych leków neuroleptycznych. By określić ryzyko zgonów pacjentów w wieku 65 lat lub starszych przy rozpoczęciu terapii, przeanalizowano dane obejmujące lata 1.01.1994-31.12.2003. Ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 180 dni od rozpoczęcia leczenia było znacząco wyższe dla konwencjonalnych neuroleptyków (liczba leczonych pacjentów wynosiła 9142) niż dla atypowych leków neuroleptycznych (liczba pacjentów 13 748). Szczególnie duże zagrożenie pojawiło się, gdy stosowano duże dawki konwencjonalnych neuroleptyków i przez pierwsze 40 dni od rozpoczęcia leczenia. Porównywano podgrupy chorych z demencją i bez oznak demencji. W obu podgrupach wykazano zwiększone ryzyko zgonów związanych ze stosowaniem konwencjonalnych leków neuroleptycznych. W świetle ostrzeżeń wydanych przez FDA o zwiększeniu ryzyka zgonów, związanych z atypowymi lekami w porównaniu z placebo u pacjentów z demencją naukowcy stwierdzili, że ich badania sugerują iż stosowanie leków konwencjonalnych może nie być bezpieczniejsze niż stosowanie leków atypowych. Zwrócono jednak uwagę, że dane, których źródłem są nie-randomizowane badania mogą dostarczać wartościowych informacji, ale należy pamiętać o istnieniu licznych czynników ograniczających.

Na podstawie: Reactions z 10 grudnia 2005 r., No 1081,2

Fitoterapia –brak informacji od pacjentów

W Niemczech przeprowadzono ankietę wśród 150 dorosłych osób (47 kobiet i 103 mężczyzn) przyjętych do jednego szpitala między sierpniem 2000 r. a lutym 2002, prosząc o podanie danych na temat ich dolegliwości, ze szczególnym uwzględnieniem leków roślinnych. By ułatwić pacjentom odtworzenie informacji na temat stosowanych leków roślinnych, szczególnie dziurawca, w ankiecie podano listę dolegliwości, które chorzy zwykli leczyć bez udziału lekarzy. Wymieniono m.in. ból głowy, reumatyzm, bezsenność, dolegliwości gastryczne (bez podawania zaburzeń depresyjnych).

Jeżeli chorzy przebywali w szpitalu dostatecznie długo, przeprowadzano z nimi kolejne wywiady: 3 i 5 dnia oraz między 7 a 11 dniem hospitalizacji, by sprawdzić, czy nie przyjmowali oni w szpitalu leków „na własną rękę”.

Zebrane dane obejmowały także informacje na temat leków zleconych przez lekarza i innych danych związanych z leczeniem szpitalnym. W chwili przyjęcia do szpitala pacjentom pobierano krew i sprawdzano czy jest w niej obecna hyperforyna i hyperycyna, dwie substancje obecne w dziurawcu.

Hyperycynę lub hyperforynę wykryto u 12 pacjentów (8%). Tylko jeden z nich wspominał o stosowaniu dziurawca przed przeprowadzeniem z nim szczegółowego wywiadu. Dwóch pacjentów wspominało o tym w trakcie przeprowadzania ankiety. Pozostali (9 osób) nie wspominała o tym wcale. Jak wiadomo enzymy znajdujące się w dziurawcu zwiększają eliminację wielu leków i tym samym mogą zmniejszać ich skuteczność. Dotyczy to m.in. antagonistów witaminy K, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, leków immunosupresyjnych. Po przerwaniu stosowania dziurawca może w niektórych przypadkach dojść do przedawkowania leku.

Należy więc uczyć pacjentów o konieczności podawania informacji na temat wszystkich stosowanych przez nich leków, włączając w to leki roślinne, krople oczne, produkty

homeopatyczne, środki antykoncepcyjne, a także dodatków do żywności, bez względu na to, czy traktują je jako leki.

Na podstawie: Prescrire International z kwietnia 2006, Vol 15. No 82, 63

Amiodaron-działania niepożądane, nawet po zakończeniu terapii

Nowozelandzki ośrodek nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ocenił 340 raportów dotyczących amiodaronu, otrzymanych do końca 2004 r. Około 10% przypadków dotyczyło zakończonych zgonem powikłań płucnych - m.in. zwłóknienia płuc, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego. Spośród zaburzeń kardiologicznych zgłoszono arytmie, tachykardię typu *torsades de pointes*, niewydolność serca. Powikłania wątrobowe obejmowały martwicę komórek wątrobowych, marskość wątroby, znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. Biologiczny okres półtrwania amiodaronu wynosi średnio 50 dni i wykazuje duże różnice osobnicze (20 do 100 dni). Działanie farmakologiczne może zatem utrzymywać się jeszcze długo po zaprzestaniu stosowania. Z tego powodu pacjenci powinni być obserwowani pod kątem ewentualnego występowania niepożądanych działań leków do 1 roku od końca terapii.

Chorym należy kontrolować obraz płuc, czynność wątroby i tarczycy co 6 miesięcy w czasie leczenia. Zaleca się także wykonywanie co 6 miesięcy ekg i oznaczenia poziomu potasu. Raz do roku należy poddać się badaniu okulistycznemu. Chorzy nie powinni wystawiać się na działanie promieni słonecznych w czasie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu przyjmowania amiodaronu. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia ciężkich niepożądanych działań leku oraz nauczyć ich jakie objawy mogą świadczyć o ich rozwoju.

Na podstawie Prescrire International z kwietnia 2006, Vol. 15 No 82, 62

W Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze zawierające amiodaron: Cordarone, Opacorden, Sedacorn

Fitoestrogeny- wpływ na endometrium

Fitoestrogeny otrzymywane są z wyciągów roślinnych. Ich działanie opiera się na wpływie na receptory estrogenowe. Działanie fitoestrogenów pochodzących z soi badano w czterech krótko trwających randomizowanych badaniach. Podawano w nich kobietom po menopauzie 50-100 mg izoflawonów z soi nadobę. Wyniki badań nie były jednoznaczne (istnieją zastrzeżenia do jakości metodologii badań) . Wykazano jednak nieznaczne działanie ochronne przed występowaniem uderzeń gorąca. Niewiele wiadomo o zagrożeniach związanych z długim stosowaniem dużych dawek fitoestrogenów, szczególnie jeżeli chodzi o ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, raka piersi i endometrium (znane działania niepożądane estrogenów). We Włoszech przeprowadzono randomizowane badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby mające na celu ocenę wpływu długiego stosowania fitoestrogenów na endometrium. Trzystu siedemdziesięciu sześciu kobietom po menopauzie z zachowaną macicą podawano 150 mg izoflawonów z soi lub placebo. U pacjentek wykonywano biopsję endometrium w 30 miesiącu i po 5 latach stosowania leku. Biopsji poddano po 5 latach 319 kobiet. U 3,8% wykryto przerost błony śluzowej macicy. Zmiany śluzówki nie stwierdzono u żadnej kobiety zażywającej placebo. Przerost endometrium uznawany jest za stan przednowotworowy.

Dla porównania z badań epidemiologicznych wynika zwiększenie ryzyka raka endometrium u 4 na 100 kobiet po 10 latach terapii estrogenowej.

Na podstawie: Prescrire z kwietnia 2006 r, Vol 15, No 82,62

W Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze zawierające w ekstrakt z soi : Soyaprotect, Soyaprotect-Meno

Lindan-powikłania neurologiczne

Lindan –heksachlorocykloheksan jest insektycydem stosowanym w zwalczaniu wszawicy i świerzbicy. Powikłania neurologiczne są znanym niepożądanym działaniem tego leku. W 2003 roku FDA wydała ostrzeżenie dotyczące lindanu. Siedemdziesiąt procent raportów o reakcjach niepożądanych, zgromadzonych w Stanach Zjednoczonych dotyczy drgawek, bólów i zawrotów głowy oraz parestezji. Odnotowano 17 przypadków zgonów, z czego w 3 potwierdzono wpływ lindanu, przy wielokrotnym stosowaniu preparatu,. Podejrzewa się także, iż lindan ma działanie rakotwórcze. Najcięższe reakcje niepożądane są konsekwencją ogólnego działania w wyniku jego wchłonięcia, mimo stosowania miejscowego. Wchłanianie następuje łatwiej u dzieci oraz w przypadkach uszkodzenia skóry. W 20% przypadków niepożądane działania występowały przy prawidłowej aplikacji, bez oznak przedawkowania. Większość raportów dotyczy wielokrotnego stosowania z powodu utrzymującego się świądu wywołanego przez obecność świerzba.

We Francji odnotowano nowy przypadek przedawkowania u 10 miesięcznego niemowlęcia, u którego zalecono jednorazowe zastosowanie preparatu w postaci 1% lotionu z powodu zdiagnozowania świerzbicy. Matka kontynuowała jednak leczenie stosując lindan 2 razy dziennie przez 10 dni.

W 7 dobie wystąpiły u niemowlęcia nietypowe ruchy kończyn, początkowo w momencie zasypiania, a następnie gdy dziecko się budziło. Stopniowo niemowlę wpadało w śpiączkę. Objawy ustąpiły w ciągu 2 tygodni po przerwaniu stosowania lindanu i nie pojawiły się w czasie rocznej obserwacji dziecka.

Uważa się, że lindan powinien zostać zastąpiony innymi insektycydami.

Na podstawie: Prescrire International z kwietnia 2006 r. Vol. 15, No 82,61

W Polsce zarejestrowany jest preparat Jacutin

Leki przeciwdepresyjne – ryzyko samobójstw

U dzieci i młodzieży leczonych lekami antydepresyjnymi prawie dwukrotnie częściej pojawiają się myśli samobójcze niż u pacjentów z grupy placebo. Takie wnioski wyciągnęła FDA z meta analizy 24 badań klinicznych. Prześledzono dane dotyczące 4582 pacjentów, przyjmujących z powodu depresji 9 różnych leków przeciwdepresyjnych vs placebo.

Na podstawie BMJ Vol 332, z 18 marca 2006 r, 626

Brytyjski system wprowadza pilotażowy program zbierania niepożądanych działań leków od pacjentów.

Informacje od pacjentów zbierane są na zasadach działającego dotychczas systemu, polegającego na przekazywaniu informacji o powikłaniach polekowych na formularzach „Żółtej karty” przez lekarzy brytyjskiej agencji oceny leków. MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Obecnie prowadzony program pilotażowy jest kontynuacją wcześniejszej fazy, która ograniczała się do niektórych rejonów Wielkiej Brytanii. Te pierwsze próby gromadzenia informacji o powikłaniach polekowych od pacjentów zakończyły się sukcesem. Od listopada 2005 formularze zgłoszeniowe są dostępne w Wielkiej Brytanii dla pacjentów w gabinetach lekarzy, w aptekach oraz w placówkach służby zdrowia. Pacjenci mogą również zgłaszać niepożądane działania leków przez telefon po połączeniu na bezpłatny numer lub wypełniając odpowiedni formularz na stronie internetowej.

Na podstawie: Reactions z 25 października 2005, No 1075

Okolo 1000 przypadków zgonów w skali roku, związanych z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zgłaszanych przez gastroenterologów w Hiszpanii

Hiszpańskie stowarzyszenie gastroenterologów donosi, że co roku w tym kraju odnotowywanych jest około 1000 przypadków zgonów z powodu krwotoków z przewodu pokarmowego lub perforacji, powstałych w wyniku przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (nlpz) lub preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy. Ekspersi z hiszpańskiego stowarzyszenia przeprowadzili badanie oceniające liczbę zgonów wśród pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu objawów ze strony układu pokarmowego. Badaniem objęto 197 szpitali, dane zbierano od 2001 roku. Celem badania było poszerzenie wiedzy lekarzy i pacjentów o potencjalnych powikłaniach polekowych preparatów z grupy nlpz oraz promowanie racjonalnego stosowania tych leków, a także zidentyfikowanie preparatu, który powodowałby najgroźniejsze powikłania. Wyniki badania, przeprowadzonego przez hiszpańskich ekspertów, zostały przedstawione i omówione w American Journal of Gastroenterology w sierpniowym wydaniu z 2005 r. We wnioskach przedstawiono stopień zagrożenia zgonem z powodu krwotoku z przewodu pokarmowego – mieścił się on w granicach od 21 do 25 na milion pacjentów. Spośród liczby wszystkich 50 000 przyjęć do szpitala, analizowanych w badaniu, 15 000 było związanych z przyjmowaniem niesteroidowego leku przeciwzapalnego lub kwasu acetylosalicylowego. Spośród odnotowanych 15 000 przyjęć do szpitala 27,5% dotyczyło krwawień niespecyficznych, 23,1% - krwawień z wrzodów dwunastnicy i 23,35% - krwawień z wrzodów żołądka. Przyjęcia do szpitala z powodu perforacji różnych odcinków przewodu pokarmowego stanowiły największą część przypadków zgonów, pacjenci, którzy byli przyjmowani z powodu takiego rozpoznania oraz chorzy przyjmowania z krwawieniami z przewodu pokarmowego wymagali dłuższego pobytu w szpitalu. Inne ciężkie działania niepożądane, które były raportowane po lekach z grupy nlpz to krwawienia z odbytnicy oraz inne uszkodzenia przewodu pokarmowego. Stanowiły one jednak niewielki odsetek powikłań polekowych. Dziewięćdziesiąt procent pacjentów, włączonych do badania, miało ponad 60 lat, przewagę stanowili mężczyźni. Najwyższy odsetek zgonów spowodowanych stosowaniem nlpz lub kwasu acetylosalicylowego dotyczył osób starszych z wieloma współistniejącymi chorobami.

Na podstawie: Scrip z 15 września 2005, No 3090

Informacje dotyczące ostrożnego stosowania prometazyny u dzieci – komunikat amerykańskiej Agencji ds Żywności i Leków (FDA)

Amerykańska Agencja ds Żywności i Leków (FDA) opublikowała w kwietniu 2006 roku komunikat, dotyczący stosowania prometazyny u dzieci. Podkreśla on, że preparaty zawierające prometazynę nie powinny być podawane dzieciom poniżej 2 r.z., z powodu poważnych komplikacji ze strony przewodu oddechowego, w tym możliwych przypadków zgonów spowodowanych niewydolnością oddechową. Dotyczy wszystkich postaci tego leku, zarówno syropu jak i czopków, tabletek i postaci do wstrzyknięć. Doniesienia o zgonach, spowodowanych niewydolnością oddechową po zastosowaniu prometazyny u dzieci poniżej 2 r.z. były zgłoszone do amerykańskiego urzędu. Otrzymał on raporty o 7 przypadkach zgonów oraz o 22 przypadkach niewydolności oddechowej u dzieci do 2 r.ż. Komunikat podkreśla, że należy również zwrócić szczególną uwagę w przypadku podawania leku dzieciom w wieku 2 lat i starszym.

Wydany przez amerykańską agencję informacja dotycząca bezpieczeństwa ma na celu zwrócenie szczególnej uwagi lekarzy oraz innych pracowników służby zdrowia, a także rodziców i opiekunów dzieci na ostrożne stosowanie preparatów zawierających prometazynę, szczególnie w postaci syropu.

W polsce są zarejestrowane następujące preparaty zawierające prometazynę: Diphergan, drażetki 10 mg, 25 mg, Diphergan, roztwór do wstrzykiwań 25 mg/ml, Diphergan syrop 5mg/5ml, flakon 150 ml, Polfergan, syrop 5mg/5ml, flakon 50 ml i 150 ml; Promethazine, syrop, 5 mg/ 5 ml, flakon 150 ml

Na podstawie: FDA/ Center for Drug Evaluation and Research, FDA Alert [4/2006]; Promethazine HCl (marketed as Phenergan) Information, 25 kwietnia 2006

Wady serca przy stosowaniu paroksetyny przez kobiety w ciąży

Firma GSK wydała komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania preparatu Seroxat zawierającego paroksetynę. W komunikacie tym zwrócono uwagę na wyniki szwedzkiego badania, w którym stwierdzono, że stosowanie paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wad serca u noworodka. W poprzednio wydanym komunikacie, GSK zwracała uwagę na zwiększone ryzyko wad serca przy ekspozycji płodu na paroksetynę, w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych, w oparciu o wstępne wyniki badania prowadzonego na zlecenie firmy w USA.

Zgodnie z danymi firmy, ryzyko wad wrodzonych serca przy stosowaniu paroksetyny wynosi 1/50, podczas gdy na populacji ogólnej – 1/100. Zaleca się, aby w sytuacji gdy kobiety przyjmujące lek, znajdą w ciąży, poinformować je o ryzyku dotyczącym wad płodu oraz aby kontynuować leczenie tylko wtedy, gdy korzyści dla danej pacjentki przeważają nad ryzykiem. Kobiety w pierwszym trymestrze ciąży lub pragnące zajść w ciążę powinny skonsultować się z lekarzem, czy leczenie należy kontynuować. Z drugiej strony, lekarze powinni poinformować pacjentki, że nie należy odstawiać leku samodzielnie, bez wcześniejszej konsultacji lekarskiej.

Na podstawie: Reactions z 14 Stycznia 2006, No. 1084 (GlaxoSmithKline, New information regarding paroxetine: second large study shows an increased risk of cardiac defects, over other antidepressants, following first trimester exposure to paroxetine. Internal document, 16 Dec 2005, <http://www.hc-sc.gc.ca>; GlaxoSmithKline. Health Canada endorsed important safety information on paroxetine – public communication. Media Release: 22 Dec 2005, <http://www.hc-sc.gc.ca>)

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające paroksetynę: Apo-Parox 20, tabletki powlekane 20 mg, Deprozol 20 mg, tabletki powlekane 20 mg, ParoMerck, tabletki powlekane 20 mg, Paxeratio, tabletki powlekane 20 mg, Paxtin 20, 40, tabletki powlekane 20 i 40 mg, Rexetin, tabletki powlekane 30 mg, Seroxat, tabletki powlekane 20 i 30 mg, zawiesina doustna 20 mg/10 ml.

Bezpieczeństwo stosowania długo działających β -agonistów niepewne

Bezpieczeństwo stosowania długo działających β -agonistów pozostanie niepewne, dopóki producenci leków nie przeprowadzą odpowiednich badań, aby je wyjaśnić.

Zgodnie ze ostrzeżeniem amerykańskiej FDA, leki te mogą zwiększać ryzyko ciężkich napadów astmy oraz zgonów, kiedy takie epizody wystąpią.

Dr Martinez z Uniwersytetu w Arizonie postawił pytanie: jak takie ostrzeżenie powinno wpłynąć na leczenie astmy? Zgodnie z jego sugestią – pacjenci z astmą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego powinni otrzymać kortykosteroidy wziewne, ale niektórzy mogą korzystnie reagować na podawaną dodatkowo, w małych dawkach, teofilinę lub antagonistów receptora leukotrienowego, jeśli objawy choroby nie są dobrze kontrolowane.

Pacjenci z ciężką postacią astmy, dla których konieczne byłoby podawanie salbutamolu (albuterolu) w dawkach 2 lub więcej poza wziewnymi kortykosteroidami, powinni zostać wnikliwie przeanalizowani, zanim zaleci się im dodatkową terapię.

Zgodnie z opinią Dra Martineza, jeśli wykluczy się okoliczności, w których można oczekiwać braku odpowiedzi przy wprowadzeniu długo-działających β -agonistów, można je dodać do wziewnych kortykosteroidów przy założeniu ścisłego monitorowania leczenia.

Na podstawie: Reactions z 28 Stycznia 2006 r, No 1086. (Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists – an urgent need to clear the air. NEJM 353: 2637-2639, No 25 z 22 Dec 2005)

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty:

- zawierające formoterol: Diffumax Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg/dawkę, Foradil, proszek do inhalacji w kapsułkach, Foramed, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 12 mcg/dawkę, Oxodil, proszek do inhalacji w kapsułce, 12 mcg, Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 i 9 mcg na dawkę, Zafiron, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 12 mcg, Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji (preparat złożony – zawiera 160 mcg budesonidu i 4,5 mcg formoterolu na dawkę);

- zawierające salmeterol: Salmevent, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 mcg/dawkę, Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 mcg/dawkę, Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 mcg/dawkę, preparaty złożone, zawierające flutikazon i salmeterol – Seretide 50, 125, 250, aerozol wziewny, zawiesina, Seretide Dysk 100, 250, 500, proszek do inhalacji.

Koszty pomocy doraźnej – duże i często związane z działaniami niepożądanymi

Zgodnie z danymi z USA, wizyty w izbie przyjęć zwiększają liczbę przyjęć do szpitala, a co jest z tym związane koszty, a bardzo często są związane z objawami działań niepożądanych leków oraz niestosowaniem się do zaleceń.

Przeprowadzono retrospektywny przegląd danych 2169 pacjentów izby przyjęć w szpitalu US Veterans, w ciągu II tygodnia każdego miesiąca w 2003 roku, aby ocenić koszty związane z działaniami niepożądanymi.

Spośród przeanalizowanych wizyt – 274 (12,6%) były związane z podawaniem leków, z czego 32,8 % - spowodowanych przez działania niepożądane, 18,9 % - przez niestosowanie się do zaleceń, 14,2% - prośbą o wypisanie nowej recepty, 9,5 % niepowodzeniem leczenia w warunkach ambulatoryjnych, 8,4 % - prośbą o ponowne wypisanie tego samego leku. W 5,8 % konieczność zasięgnięcia porady doraźnej wynikała z nadużywania substancji, w 3,6 % z przedawkowania leku oraz w 6,5% z innych przyczyn związanych ze stosowaniem leków. Dodatkowo, 35,4 % wizyt w izbie przyjęć skutkowało przyjęciem chorego do szpitala. Częściowo można to wytłumaczyć wiekiem pacjentów, którzy zgłosili się do szpitala, z którego analizowane dane pochodzą. Ponad trzydzieści dwa procent spośród wizyt w izbie przyjęć, związanych ze stosowaniem leków, zostało uznanych za spowodowane przez działania niepożądane. Do oceny związku przyczynowo-skutkowego zastosowano algorytm Naranjo. Jednak tylko 11% z nich zostało zgłoszonych w ramach monitorowania spontanicznego. Oceniono, że wizyty związane z lekami kosztowały szpital weteranów 1,5 mln USD w ciągu 12 tygodni poddanych analizie i około 6,6 mln USD. Koszty oceniono z perspektywy szpitala i składały się na nie koszty pomocy w Izbie Przyjęć oraz koszty hospitalizacji.

Na podstawie: Reactions z 11 lutego 2006 r., No. 1088 (Yee JI, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. Annals of Pharmacotherapy 39: 1990-1995, No. 12, Dec 2005)

Ostra niewydolność wątroby przy przedawkowaniu paracetamolu

Wyniki prospektywnego, amerykańskiego badania wskazują, że przedawkowanie paracetamolu (zamierzone i niezamierzone) często powoduje ostrą niewydolność wątroby. W dodatku częstość występowania ostrej niewydolności wątroby w wyniku przyjmowania paracetamolu rośnie, a prawie połowa przypadków opisywała niezamierzone przedawkowanie leku.

Aby ocenić częstość występowania niewydolności wątroby związanej z przyjmowaniem paracetamolu, czynniki ryzyka jej wystąpienia, jak również wynik tego działania niepożądanego, przeanalizowano dane dotyczące 662 pacjentów z niewydolnością wątroby związaną ze stosowaniem paracetamolu. Dane objęły lata od 1998 do 2003 roku. Czterdzieści cztery procent pacjentów przedawkowało lek świadomie, ale 48 % w sposób niezamierzony. W grupie osób, która przyjęła zbyt dużą dawkę leku przypadkowo, częściej były osoby starsze, mające ciężką encefalopatię wątrobową w momencie przyjęcia do szpitala, które przyjmowały wiele preparatów zawierających paracetamol lub leki złożone z substancji opioidowych z paracetamolem. Ogólnie u 65 % osób przedawkowanie paracetamolu nie

wymagało przeszczepu wątroby, 27 % chorych zmarło, a u około 8 % konieczna była transplantacja wątroby.

Na podstawie: Reactions z 11 Lutego 2006 r., No. 1088 (Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiodt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced liver failure: results of United States multicenter, prospective study. Hepatology 42: 1364-1372, No. 6, Dec 2005)