



BIULETYN LEKÓW

2006, Nr 2

Szanowni Państwo !

Przekazujemy drugi w tym roku numer Biuletynu Leków poświęcony informacjom o niepożądanych działaniach leków.

Zawiera on - jak zwykle - głównie krótkie notki z piśmiennictwa fachowego.

Chcielibyśmy zwrócić Państwa szczególną uwagę na niepokojące doniesienia dotyczące stosowania prometazyny u małych dzieci.

Oprócz komunikatu na ten temat wystosowanego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków zamieściliśmy opis przypadków dotyczących polskich pacjentów.

Wszystkie opisane raporty otrzymaliśmy z Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Centrum Medycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Methemoglobinemia po podaniu benzokainy

Amerykańska Agencja ds Żywności i Leków (Food and Drug Administration-FDA) opublikowała informację, że benzokaina w sprayu, stosowana na śluzówkę jamy ustnej i gardła może niekiedy spowodować methemoglobinemię, w tym stany potencjalnie zagrażające życiu.

FDA ostrzegła, że methemoglobinemia może rozwinąć się, gdy benzokaina stosowana jest częściej lub przez czas dłuższy od zalecanego:

- bardziej narażeni na komplikacje w wyniku rozwoju methemoglobinemii są pacjenci mający problemy z oddychaniem lub palący,
- korzystne dla pacjentów cechujących się większą tendencją do wystąpienia podwyższonego poziomu methemoglobiny może być stosowanie innych środków miejscowo znieczulających np. lidokainy,
- pacjentom należy podawać minimalną skuteczną dawkę by zmniejszyć ryzyko wystąpienia methemoglobinemii,
- zmiana barwy krwi na czekoladowo-brązową może być objawem wystąpienia tego powikłania,
- chorych z podejrzeniem methemoglobinemii należy szybko poddać leczeniu.

FDA dokona przeglądu informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania benzokainy, ale nie planuje jej wycofania.

Na podstawie Reactions z 18 lutego 2006 roku, No 1089, 2

W Polsce zarejestrowane są preparaty zawierające benzokainę głównie w postaci żelu. W postaci aerozolu zarejestrowany jest preparat złożony, zawierający obok chlorowodoru benzokainy, chlorowodorek lidokainy - Orofar

Trasylol - powikłania

FDA wystosowała do lekarzy komunikat, że wyniki dwóch badań wskazują na związek między stosowaniem iniekcji aprotyniny (preparat Trasylol) z wystąpieniem chorób nerek, zawału mięśnia sercowego, udaru u pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania naczyń tętniczych.

Agencja dokonuje uważnej oceny tych badań z równoległą analizą piśmiennictwa fachowego i raportów nadesłanych do FDA, by podjąć decyzję czy należy dokonać zmian w drukach informacyjnych lub podjąć inne kroki.

FDA zaleciła lekarzom ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem działania toksycznego aprotyniny, szczególnie wpływu na nerki, serce i ośrodkowy układ nerwowy, prosząc jednocześnie o niezwłoczne zgłaszanie przypadków powikłań do firmy Bayer lub bezpośrednio do FDA. Doradzono także by lekarze ograniczyli stosowanie leku do sytuacji, gdy korzyści ze zmniejszenia krwawienia/utruty krwi przeważają nad potencjalnym zagrożeniem.

Na podstawie: Reactions z 18 lutego 1006 r, No 1089, 3

W Polsce zarejestrowane są preparaty: Traskolan i Trasylol, zawierające w swym składzie aprotyninę

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny a ciąża

Jak wynika z analizy wyników badania kliniczno-kontrolnego, stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny w późnej ciąży może być związane ze zwiększonym ryzykiem utrzymującego się nadciśnienia płucnego u noworodków.

Badanie polegało na określeniu czynników ryzyka przetwałego nadciśnienia płucnego. Grupę 377 noworodków ze stwierdzonym nadciśnieniem płucnym porównano do grupy kontrolnej liczącej 836 dzieci.

Matki tych dzieci leczono citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną i sertralina.

Okazało się, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego jest znacznie większe, gdy kobieta zażywa inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny po 20 tygodniu ciąży.

W porównaniu do noworodków urodzonych przez matki, które nie zażywały leków przeciwdepresyjnych, iloraz szans wynosił 6,1 (95% CI 2,2.; 16,8). Opierając się na ocenie ryzyka względnego wynoszącego 6,1 dla inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, badacze oszacowali, że ryzyko bezwzględne wystąpienia tego powikłania u noworodków, gdy kobieta zażywa lek tej grupy jest relatywnie niskie -(w przybliżeniu 6-12 na 1000 kobiet). Nie stwierdzono zwiększenia zagrożenia wystąpienia nadciśnienia płucnego, gdy kobieta zażywa inhibitory wychwyty serotoniny przed 20 tygodniem ciąży lub gdy leczona jest innymi lekami przeciwdepresyjnymi w którymkolwiek trymestrze ciąży.

Na podstawie: Reactions z 18 lutego 2006 roku, No 1089, 5

Regularne zażywanie kwasu acetylosalicylowego - zagrożenia

Z badań przeprowadzonych w Finlandii wynika, że regularne zażywanie kwasu acetylosalicylowego przez pacjentów przed wystąpieniem krwotoku śródczaszkowego może być znaczącym czynnikiem zwiększającym zagrożenie zgonem. Może wiązać się także z wczesnym wzrostem krwiaka.

Naukowcy badali niezależne czynniki wpływające na wynik krwotoku i rozmiar krwiaka u pacjentów ze zdiagnozowanym krwawieniem śródmózgowym, ze szczególnym zwróceniem uwagi na znaczenie kwasu acetylosalicylowego.

Analizie poddano dane 208 chorych- 44 otrzymywało kwas acetylosalicylowy, 26 warfarynę, a 138 nie przyjmowało żadnego z tych leków w czasie poprzedzającym krwotok.

Po średnio 7 dniowym odstępnie między pierwszym i drugim badaniem tomograficznym oceniano wzrost krwiaka i uznano, że był on w istotny sposób związany z regularnym zażywaniem kwasu acetylosalicylowego przed krwotokiem. Ogólna umieralność w czasie pierwszych 3 miesięcy po krwotoku u pacjentów zażywających kwas acetylosalicylowy była dwukrotnie wyższa w odniesieniu do chorych, którym nie podawano ani kwasu acetylosalicylowego ani warfaryny (43,2% vs. 21, 7%).

Na podstawie: Reactions z 18 lutego 2006 roku, No 1089, 5

Nimotop-ostrzeżenia

Firma Bayer ostrzegła przed zagrożeniami związanymi z podawaniem parenteralnym rozpuszczonej zawartości kapsułki z nimodipiną.

Jeżeli pacjent nie może połknąć kapsułki nie wolno jej zawartości podać w iniekcji. Może wiązać się to z zagrażającymi życiu objawami, w tym z zatrzymaniem akcji serca, zapaścią krążeniową, hipotensją, bradykardią.

Informację o leku uzupełniono o dane, jak postąpić w przypadku popełnienia takiego błędu. Zaleca się wówczas podanie leków podwyższających ciśnienie. Należy także niezwłocznie wdrożyć postępowanie lecznicze zalecane przy zatruciu antagonistami kanału wapniowego.
Na podstawie: Reactions z 25 lutego 2006 roku, No 1090, 3

Tracleer (bosentan) - hepatotoksyczność

W związku ze stwierdzonym potencjalnym działaniem hepatotoksycznym bosentanu w USA przypomniano lekarzom o konieczności comiesięcznej kontroli czynności wątroby u pacjentów poddanych terapii tym lekiem

Na podstawie: Reactions z 11 marca 2006 roku, No 1092, 2

Zafalszowane leki roślinne

Po raz kolejny pojawiają się ostrzeżenia przed zafalszowanymi lekami roślinnymi

W Nowej Zelandii ostrzeżono przed produktem:

- Li Da , zawierającym obok składników roślinnych sibutraminę, która może powodować wzrost ciśnienia tętniczego i tętna. Szczególnie narażeni na niebezpieczeństwo powikłań są pacjenci z zaburzeniami psychicznymi, jaskrą, ciężkimi chorobami nerek lub wątroby.

- Nasutra zawierającym w swym składzie sildenafil, mogącym wywołać zagrażające życiu objawy w wyniku interakcji z lekami kardiologicznymi.

Przed produktem tym ostrzegła także agencja w Kanadzie. Preparat Nasutra reklamowany jest w tym kraju jako chiński całkowicie naturalny lek tradycyjny. Nasutra nie jest produktem zarejestrowanym, dostępny jest w sprzedaży internetowej

Na podstawie: Reactions z 11 marca 2006 roku, No 1092, 2 oraz Reactions z 13 maja 2006 roku, No 1101, 2

Zgłaszanie niepożądanych działań leków w Wielkiej Brytanii

Agencja leków w wielkiej Brytanii obliczyła, że w roku ubiegłym farmaceuci zgłosili ogółem jedną piątą wszystkich raportów, w tym farmaceuci pracujący w szpitalach zgłosili 13% raportów opisujących pojedyncze przypadki powikłań polekowych. Farmaceuci zatrudnieni w aptekach otwartych przekazali 5% raportów, lekarze ogólni 28%, lekarze pracujący w szpitalach 25%.

Odnotowano 4% wzrost liczby raportów w porównaniu z poprzednim rokiem. Agencja wiąże ten fakt głównie z upowszechnieniem elektronicznego przesyłania raportów poprzez jej stronę internetową.

Na podstawie: Reactions z 18 marca 2006 roku, No 1093, 3

Działania niepożądane pluskwicy (Cimicifuga)

W posiadaniu komitetu australijskiego-The Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) znajduje się 49 opisów przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych z podawaniem preparatów zawierających Cimicifuga. Jedenaście raportów pochodzi z Australii. W 4 przypadkach konieczna była transplantacja wątroby. Przypadki zapalenia wątroby występowały w 1 miesiącu zażywania leku. Fakt wykluczenia zakażenia

wirusowego i innych czynników ryzyka wskazuje na związek między Cimicifuga a wystąpieniem ciężkiego zapalenia wątroby.

Na podstawie: Reactions z 8 kwietnia 2006 roku, No 1096, 2

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające w swym składzie pluskwicę: Klimasol, Naturapia-Menopauza, Klimadynon, Menofem, Remifemin, Klimafemin, Femion-Klim

Izotretinoina- -zaburzenia krążeniowe

W latach 1983-2005 do kanadyjskiej agencji przesłano 11 raportów o powikłaniach krążeniowych, w tym o zawale mięśnia sercowego, zaburzeniach zakrzepowo-zatorowych, udarze, jakie wystąpiły u pacjentów leczonych izotretinoiną. Były to osoby w wieku 15-48 lat, obu płci, zażywające izotretinoinę w dawce 40-80 mg/dobę przez 4 dni do 4 miesięcy przed wystąpieniem niepożądanych działań. Losy 2 chorych są nieznane, 8 powróciło do zdrowia, u 1 stwierdzono trwałe uszczerbek na zdrowiu, 1 pacjent jeszcze nie wyzdrowiał.

Na podstawie: Reactions z 15-22 kwietnia 2006 roku, No 1097/1098, 3

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające izotretinoinę w postaciach doustnych: Acnetret, 10, Acnetret 20, Aknenormin 10 mg, Aknenormin 20 mg, Curacne 5 mg, Curacne 10 mg, Curacne 20 mg., Izotek, Roaccutan, Sotret

Rdest wielokwiatowy (Polygonum multiflorum) – ostrzeżenia

Agencja brytyjska ostrzegła przed ryzykiem ciężkich niepożądanych działań leku ze strony wątroby, włączając żółtaczkę i zapalenie wątroby związanych ze stosowaniem produktów zawierających rdest wielokwiatowy.

Polygonum multiflorum znany jest także pod chińską nazwą He Shou Wu i może być składnikiem takich produktów jak Shou Wu Pian, Shou Wu Wan i Shen Min. Agencja brytyjska przekazała informację, że bezpieczeństwo tych produktów podlega obecnie ocenie.

Na podstawie: Reactions z 6 maja 2006 roku, No 1100, 2

W Polsce nie są zarejestrowane preparaty z rdestem wielokwiatowym

Niepożądane działania leków - 250 000 przypadków hospitalizacji rocznie w Wielkiej Brytanii

Ponad ćwierć miliona pacjentów przyjmowanych jest do szpitali w Wielkiej Brytanii z powodu niepożądanych działań leków.

Dane z 2004 roku wskazują, że koszt leczenia tych chorych wyniósł 466 milionów funtów rocznie (równoważne 680 mln euro lub 870 mln dolarów).

Badacze z uniwersytetu z Liverpoolu poddali analizie 18 820 przypadków hospitalizacji, jakie miały miejsce w ciągu 6 miesięcy. Uznali, że powodem 1225 z nich były leki.

Leki, które w największej liczbie przypadków były przyczyną leczenia szpitalnego to kwas acetylosalicylowy, leki moczopędne, warfaryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Reakcje niepożądane zgłaszane są do agencji brytyjskiej od 1964 roku na żółtych formularzach. Przekazywanie opisów przypadków oparte jest na zasadzie dobrowolności.

Liczba raportów wynosi około 20 000 rocznie. Wyjątek stanowił rok 2000, w którym

nadesłano 33 152 raporty. Związane to było z wprowadzeniem szczepionki na zapalenie opon mózgowych typu C i decyzją o włączeniu pielęgniarek do systemu raportowania. Pracownicy opieki zdrowotnej powinni uważać zgłaszanie obserwowanych w swojej pracy powikłań polekowych za swój zawodowy obowiązek.

Szczególnie ważne jest by zgłaszać dane dotyczące reakcji u dzieci, osób starszych, pacjentów z wadami wrodzonymi.

Od stycznia 2005 roku raporty mogą przekazywać także pacjenci. Farmaceuci zostali objęci zgłaszaniem działań niepożądanych w 1999 roku, a pielęgniarki w 2000 roku.

Na podstawie BMJ Vo 332 z 13 maja 2006 roku ,1109

Kwas acetylosalicylowy-leczenie głuchoty wywołanej przez gentamicynę

Jak wynika z prospektywnych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kwas acetylosalicylowy można stosować w leczeniu głuchoty wywołanej przez gentamicynę. Stu dziewięćdziesięciu pięciu chorym z ostrą infekcją leczono podano gentamicynę we wlewach dożylnych w dawce 80-160 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni. Część chorych (89 osób) otrzymywała dodatkowo przez 14 dni placebo lub kwas acetylosalicylowy w dawce 3 g/dobę w 3 dawkach podzielonych. Po 5-7 tygodniach po leczeniu częstość występowania głuchoty była znacznie niższa u pacjentów, którzy zażywali kwas acetylosalicylowy w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo (35 vs 13%)

Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego były częstsze w grupie zażywającej kwas acetylosalicylowy. Trzech pacjentów wyłączono z badań z powodu krwotoku z żołądka.

Kwas acetylosalicylowy nie zaburzał działania gentamicyny.

Na podstawie: Reactions z 6 maja 2006 roku, No 11, 5

Informacje dotyczące działań niepożądanych przygotowywane przez FDA

FDA przygotowuje comiesięczne informacje w formie filmów video dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej dostępne na stronie internetowej. Zawierają one dane o nowych produktach wprowadzanych do lecznictwa, wycofaniach leków, istotnych danych o bezpieczeństwie, wskazówkach jak chronić pacjentów przed wystąpieniem powikłań.

Filmy te dostępne są na stronie <http://www.fda.gov/psn>

Na podstawie: Uppsala Reports z kwietnia 2006, 6

Udział pielęgniarek w zgłaszaniu działań niepożądanych w Szwecji

System monitorowania niepożądanych działań wprowadzono w Szwecji w 1965 roku. Nadzór nad zgłaszaniem raportów sprawuje agencja Medical Products Agency. Pierwsze regionalne centrum, współpracujące z centrum w Uppsali powstało w 1992 roku w szpitalu uniwersyteckim w Umea. Celem, tworzenia ośrodków regionalnych było:

- zainteresowanie środowiska medycznego lekami i problemami związanymi z ich stosowaniem,
 - zwiększenie liczby raportów, co w konsekwencji zwiększyłoby szansę na wykrycie nowych niepożądanych działań leków,
 - polepszenie jakości raportów (zwiększenie liczby informacji opisujących dany przypadek).
- Personel ośrodków stanowiły przeszkolone pielęgniarki, a w jednym centrum także farmaceuta współpracujący z farmakologami klinicznymi oceniającymi przypadki i

kontaktującymi się z osobami zgłaszającymi przypadki. W Szwecji istnieje obowiązek zgłaszania niepożądanych działań leków przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Uważa się, że lekarze są najlepszym źródłem informacji o powikłaniach polekowych. W innych krajach stosowane są różne metody pozyskiwania raportów. Z kilku badań wynika, że pielęgniarki mogą przekazywać równie wartościowe raporty jak lekarze. Mają one bliski kontakt z pacjentem i możliwość obserwacji niepożądanych działań leków. Jedno z badań trwających 12 miesięcy przeprowadzonych w Szwecji polegało na edukacji pielęgniarek pracujących w dwóch oddziałach geriatrycznych w północnej Szwecji. Pielęgniarkom przekazano m.in. wiedzę w jakim celu i jak należy zgłaszać niepożądane działania leków. Liczba raportów w ośrodkach, w których przeprowadzono szkolenie wzrosła dziesięciokrotnie w następnym roku.

Podobne wyniki uzyskano prowadząc badania w 4 oddziałach – wewnętrznym, zakaźnym i ortopedycznym w różnych rejonach Szwecji. Odpowiedzialność za zgłaszanie działań niepożądanych powinni obok lekarzy pracujących w szpitalach dzielić także inni fachowi pracownicy opieki zdrowotnej, pracujący z kontaktem z pacjentem. Uważa się, że lekarze poprzez najpełniejsze wykształcenie są najbardziej predestynowani do zgłaszania niepożądanych działań leków. Agencja w Szwecji zaproponowała by honorować raporty od wszystkich pielęgniarek. Sądzi się, że włączenie tej grupy do systemu zgłaszania niepożądanych działań leków, zwiększy liczbę raportów. Zakłada się, że zalecenie to zostanie wprowadzone w życie na wiosnę 2006 roku, po wprowadzeniu odpowiednich zmian w przepisach prawnych.

Na podstawie: Uppsala Report z kwietnia 2006 roku, 11

Ogólnoustrojowe działanie tymololu podawanego do worka spojówkowego

Opis 3 przypadków

Przypadek 1.

73-letni mężczyzna skierowany do kliniki przez lekarza pierwszego kontaktu z powodu trwającej 1,5 godziny utraty przytomności, która wystąpiła poprzedniego dnia.

Pacjent przebył zawał mięśnia serca, jest leczony z powodu jaskry, cukrzycy typu II-go. W poprzednich kilku latach wystąpiły cztery epizody utraty przytomności z towarzyszącymi silnymi potami, które wiązano z hipoglikemią, mimo że nie wykonano oznaczeń stężenia glukozy w surowicy krwi.

Aktualne leczenie: acenokumarol, insulina, alfuzosyna, tymolol 0,5% × - krople do oczu podawane 2x na dobę.

W dniu przyjęcia badaniem przedmiotowym stwierdzono miarową czynność serca, 48 skurczy /min., ciśnienie tętnicze krwi 142/90 mmHg, wykluczono hipotonię ortostatyczną, zaburzenia neurologiczne. W badaniach dodatkowych stwierdzono nieznacznie zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) – 8,2% (zakres normy 4-6%), w dobowej krzywej cukrowej stężenia glukozy od 4,6 do 17,4 mmol/l (norma od 3,5 -11,0 mmol/l), bez hipoglikemii, w spoczynkowym badaniu EKG bradykardię zatokową 41/min, w całodobowym badaniu EKG metodą Holtera stwierdzono rytm zatokowy o częstotliwości 69/min i liczne epizody bradykardii zatokowej o częstotliwości 41/min, w czasie, których występowały objawy zwiastujące omdlenie.

Stwierdzono, że omdlenia spowodowane były bradykardią indukowaną przez ogólnoustrojowo działający tymolol podawany do worka spojówkowego.

Po konsultacji okulistycznej tymolol odstawiono zastępując go analogiem prostaglandyny F2, latanoprostem. Całodobowe badanie EKG metodą Holtera wykonane kilka tygodni po odstawieniu tymololu nie wykazało epizodów bradykardii. W czasie 1,5 rocznej obserwacji nie wystąpiły omdlenia.

Przypadek 2.

U 73 letniej kobiety w czasie ostatnich 5 lat występowały nieoczekiwane upadki, ponadto skarżyła się na uczucie „pustki w głowie”, osłabienie siły obu ramion. Od 5 lat z powodu jaskry przyjmowała latanoprost i tymolol (0,5%, krople do oczu) raz na dobę. Badaniem przedmiotowym poza hipotonią ortostatyczną nie stwierdzono innych nieprawidłowości. Ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej wynosiło 139/68 mmHg z miarową czynnością serca 58 skurczy /min, najniższe ciśnienie tętnicze w czasie 3 minutowej pionizacji wynosiło 117/64 mmHg z miarową czynnością serca wynoszącą 68/min. Badaniem EKG stwierdzono bradykardię zatokową, 53/min. Przyczynę upadków zdiagnozowano jako hipotonię ortostatyczną spowodowaną ogólnoustrojowym działaniem tymololu zawartego w kroplach do oczu. Z powodu opisanego ADR i nieskuteczności farmakologicznego leczenia wykonano zabieg chirurgiczny, następnie odstawiono tymolol i latanoprost. W czasie rocznej obserwacji pacjentki po leczeniu chirurgicznym nie wystąpiły żadne z opisanych zaburzeń.

Przypadek 3.

74 mężczyzna z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, samoistnym nadciśnieniem tętniczym i jaskrą w ciągu ostatnich dwóch lat skarżył się na cotygodniowe upadki z towarzyszącą utratą świadomości, oraz częste uczucie „pustki w głowie” w czasie pionizacji ciała. Był leczony losartanem, kwasem acetylosalicylowym, latanoprestem i tymololem w kroplach do oczu (0,5%) podawanym dwa razy na dobę.

W czasie badania ciśnienie tętnicze krwi spadało z 145/95 mmHg w pozycji leżącej do 135/87 mmHg w pozycji stojącej, któremu towarzyszyły objawy zwiastujące omdlenie. Badanie EKG wykazało bradykardię zatokową 43 skurcze/min. Po 3 min. testu pionizacyjnego (tilt test) ciśnienie tętnicze krwi spadło z 167/103 do 117/81 mmHg, a minutowa częstość skurczów serca zmniejszyła się z 68 do 62. Po 13 minutach testu pionizacyjnego (tilt test) ciśnienie tętnicze spadło do 89/74 mmHg, tętno do 40/min.

Zdiagnozowano skurczową i rozkurczową hipotonię ortostatyczną i zapaść naczyniową spowodowaną ogólnoustrojowym działaniem tymololu zawartego w kroplach do oczu. Po odstawieniu tymololu wynik powtórzonego badania pionizacyjnego był negatywny. W czasie rocznej obserwacji pacjenta nie wystąpiło uczucie „pustki w głowie”, ani niespodziewane upadki.

Dyskusja.

Tymolol jest lekiem nieselektywnie hamującym receptory beta-adrenergiczne pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Do 80% dawki podanej do worka spojówkowego sływa przez kanał nosowo-łzowy na błonę śluzową nosa, z której wchłania się do krążenia systemowego działając ogólnoustrojowo. Biodostępność z błon śluzowych jest bliska 100%, wchłonięty timolol nie podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Tymolol został wprowadzony na rynek w 1978r, początkowo oczekiwane działania niepożądane ograniczały się do niewielkiego zmniejszenia częstości akcji serca. Obecnie raportowane są liczne działania niepożądane tymololu dotyczące układu krążenia: bradykardia*, tachykardia*, hipotonia*, hipotonia ortostatyczna*, dławica piersiowa*, zawał mięśnia serca*, niewydolność serca*, omdlenia*. Istotne zmniejszenie częstości akcji serca oraz działanie izotropowo ujemne udokumentowano w badaniu 20 zdrowych młodych ochotników, którym 2 razy na dobę zakraplano do worka spojówkowego 0,5% roztwór tymololu. U pacjentów w wieku podeszłym ryzyko zmniejszenia częstości skurczów serca i zmniejszenia wydolności wysiłkowej jest bardzo istotne.

Z opisu 3 przypadku wynika, że jednorazowa diagnostyka hipotonii może być nieskuteczna, dlatego należy ją przeprowadzać kilkakrotnie w różnych sytuacjach. Ponadto niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego może powodować bardzo znaczne zaburzenia czynności mózgu szczególnie, gdy jednocześnie występują nieprawidłowości w jego obrębie.

Wnioski.

Leki beta-adrenolityczne podawane kroplach do oczu mogą silnie i długotrwale działać ogólnoustrojowo, szczególnie u osób w podeszłym wieku z współistniejącymi zaburzeniami układu krążenia.

U pacjentów z omdleniami należy rozważyć, czy omdlenia nie są niepożądanym działaniem leku beta – adrenolitycznego zawartego w kroplach do oczu.

* - działania niepożądane spodziewane

× - tymolol w kroplach do oczu występuje także w stężeniach 0,1%, 0,25% oraz w preparacie złożonym z dorzolamidem.

Na podstawie: Marie E Mulle, Natalie van der Velde, Jaap W M Krudler, Tacha J M van der Cammen; " Syncope and fallus due to timolol eye drops ", BMJ 22 kwietnia 2006

Zagrożenia związane ze stosowaniem prometazyny u dzieci

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała komunikat, w którym stwierdza, że podawanie preparatów zawierających prometazynę dzieciom do 2 lat jest przeciwwskazane z powodu potencjalnie śmiertelnego ryzyka depresji układu oddechowego. Jednocześnie FDA zobowiązała podmioty odpowiedzialne do dokonania zmian w drukach informacyjnych w sposób uwzględniający nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania prometazyny u dzieci.

Podstawą do sformułowania przez FDA nowych zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania prometazyny u dzieci były raporty otrzymane przez Agencję donoszące o ciężkich działaniach niepożądanych u dzieci poniżej dwóch lat, w tym 7 zakończonych zgonem i 22 opisujące depresję układu oddechowego.

Komunikat kierowany do lekarzy podkreśla, że konieczna jest szczególna uwaga również wtedy, gdy stosuje się lek u dzieci 2-letnich i starszych.

Amerykańscy eksperci przypominają, że ostrzeżenia dotyczą wszystkich postaci preparatów zawierających prometazynę: syropu, czopków, tabletek i roztworu do wstrzykiwań, jednak szczególnie istotne jest zwrócenie uwagi na stosowanie leku w postaci syropu, najczęściej stosowanego u małych dzieci.

W uzupełnieniu do najnowszego komunikatu amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków przypominamy, że prometazyna wykazuje silne działanie przeciwhistaminowe i cholinolityczne. Przechodzi przez barierę krew-mózg. Jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym i działa długo – jej okres półtrwania waha się w granicach 7-14 godzin.

Zatwierdzone w Polsce wskazania do stosowania preparatów zawierających prometazynę to całoroczne i sezonowe alergiczne lub naczynioruchowe zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie spojówek, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, dermatografizm, pokrzywka związana z przetoczeniem krwi, choroba lokomocyjna (zapobieganie i leczenie) – zawroty głowy, nudności lub wymioty, jako środek uspokajający w premedykacji i okresie pooperacyjnym.

Zalecane przez wytwórcę dawkowanie prometazyny dla dzieci w wieku od 2 do 12 lat:

działanie przeciwalergiczne	3 razy na dobę po 5 do 12,5 mg lub 25 mg przed snem
choroba lokomocyjna	10 do 25 mg co 12 godzin, w razie konieczności
nudności i wymioty	10 do 25 mg można podać co 4-6 godzin, w razie konieczności
działanie uspokajające	10 do 25 mg w razie konieczności

U dzieci prometazyna nie powinna być stosowana w wymiotach o nieznannej etiologii oraz w innych objawach z dolnych dróg oddechowych, w tym w astmie. U dzieci przyjmujących leki przeciwhistaminowe może wystąpić reakcja paradoksalna, charakteryzująca się nadmiernym pobudzeniem.

W materiałach informacyjnych dla leków dopuszczonych do obrotu w Polsce wyraźnie zaleca się, by nie stosować preparatów zawierających prometazynę u dzieci poniżej 2 roku życia. Dodatkowo niektóre badania łączą stosowanie prometazyny z zespołem nagłej śmierci niemowląt i z częstszym występowaniem bezdechu śródsewnego u niemowląt. Nie należy stosować preparatów, zawierających prometazynę u matek karmiących piersią, ponieważ u niemowląt istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o poważnych konsekwencjach.

*W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty zawierające **prometazynę**: Diphergan, Polfergan, Promethazine*

Na podstawie: FDA/ Center for Drug Evaluation and Research, FDA Alert [4/2006]; Promethazine HCl (marketed as Phenergan) Information, 25 kwietnia 2006; Charakterystyka Środka Farmaceutycznego dla preparatu Diphergan, zatwierdzona 18.08.2003 r.; S.Gajewska-Mesaros „Stosowanie prometazyny u dzieci: wątpliwa korzyść, znaczne ryzyko” Terapia i Leki 2001/XXIX/LI/4.

Bezpieczeństwo stosowania prometazyny w świetle polskich raportów spontanicznych

Od maja br. nadesłano 3 raporty.

Przypadek 1.

U trzyletniego chłopca w drugiej dobie podawania preparatów Diphergan, syrop i Eurespal syrop w dawce dobowej odpowiednio 30 mg i 15 mg wystąpiła nadmierna senność i zaburzenia równowagi, które zakwalifikowano jako nieciężkie niepożądane działania leku. Po odstawieniu preparatów Diphergan i Eurespal objawy ustąpiły bez trwałych następstw. Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Nie można jednoznacznie określić, czy działania niepożądane były spowodowane stosowaniem preparatu Diphergan czy Eurespal, czy też obu leków, ponieważ należą do grupy leków przeciwhistaminowych hamujących aktywność receptorów H1 i mają podobny profil działań niepożądanych.

Jednocześnie z powodu ostrego zapalenia krtani i tchawicy chłopiec otrzymywał lek przeciwbakteryjny (Zinnat) oraz Ibufen, Tussipect syrop.

Wykluczono udział tych leków w wystąpieniu opisanych działań niepożądanych.

Przypadek 2.

U siedmio - miesięcznej dziewczynki leczonej z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych w pierwszej dobie podawania preparatu Diphergan syrop w dawce dobowej 5 mg wystąpiło zmniejszenie częstości ruchów oddechowych (bradypnoea), które zostało zakwalifikowane jako ciężkie działanie niepożądane leku. Bradypnoea ustąpiła bez trwałych następstw po odstawieniu leku.

Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Jednocześnie dziecko było leczone preparatem Hiconcil, którego udział w wywołaniu opisanego działania niepożądanego został wykluczony.

Przypadek 3.

U czteroletniej dziewczynki po około 30 minutach od podania preparatu Diphergan syrop w dawce 10 mg wystąpiła duszność. Po leczeniu Dexavenem podanym dożylnie i nebulizacji preparatem Berodual duszność ustąpiła bez trwałych następstw. Nie podawano kolejnych dawek Dipherganu.

Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Jednocześnie z powodu astmy dziecko długotrwale otrzymywało: Singulair 4, Zyrtec, Flixotide, Theoplus, których związek z wystąpieniem duszności wykluczono.

Komentarz.

Bradypnoea i duszność opisane w raportach 2 i 3 są objawami depresji ośrodka oddechowego, na których występowanie powołuje się FDA w wyżej opisanym ostrzeżeniu.

W materiałach informacyjnych dla leków dopuszczonych do obrotu w Polsce jest wyraźnie sformułowane ostrzeżenie, aby nie stosować preparatów zawierających prometazynę u dzieci poniżej 2 roku życia. Ponadto w pkt. 4.4 ‘‘Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania’’ Charakterystyki Środka Farmaceutycznego preparatu Diphergan znajduje się informacja o **możliwym** związku między stosowaniem prometazyny a zespołem nagłej śmierci łóżeczkowej i bezdechem śródsmennym niemowląt.

Informacja zawarta w komunikacie FDA potwierdza możliwość wystąpienia tego ciężkiego powikłania po podaniu prometazyny.

Nieracjonalne stosowanie leków przeciwhistaminowych.

Raportowano o wystąpieniu nadmiernej senności, zawrotach głowy i zaburzeniach równowagi, które wystąpiły u dwójki dzieci (3 i 5 lat) leczonych jednocześnie preparatami: Zyrtec, Eurespal, Diphergan z powodu ostrego zakażenia górnych dróg oddechowych. Jednocześnie zastosowano odpowiednią antybiotykoterapię empiryczną. Leki podawano w zalecanych dawkach.

Objawy sedatywne wystąpiły po 1-szej dawce w/w leków, w obu przypadkach odstawiono Diphergan i Eurespal.

Zastosowane leki należą do antagonistów receptorów histaminowych H1, charakteryzują się zróżnicowanym profilem bezpieczeństwa związanym z interakcjami i działaniami niepożądanymi. Najbezpieczniejszym lekiem spośród wymienionych, o niskim potencjale interakcji i działań niepożądanych jest Zyrtec (cetyryzyna), co jest głównie związane z bardzo niewielką objętością względną dystrybucji (Vd). Najmniej korzystnym profilem bezpieczeństwa charakteryzuje się Diphergan (prometazyna), która u dzieci może wywołać działanie sedatywne (splątanie, nadmierna senność, dezorientacja), jak i reakcje paradoksalne objawiające się pobudzeniem OUN (koszmary senne, drgawki). Ponadto może wystąpić (rzadko) skurcz oskrzeli i obrzęk błony śluzowej nosa, który nasila objawy kliniczne związane z ostrym zakażeniem górnych dróg oddechowych. Wymienionych paradoksalnych działań nie wykazuje Zyrtec i Eurespal.

W tym przypadku podawanie jednocześnie trzech leków o bardzo podobnym mechanizmie działania jest niewłaściwym sposobem leczenia, ponieważ dramatycznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie zwiększając jego skuteczności.

Wybór jednego leku o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa jest właściwym postępowaniem.

Na podstawie dwóch raportów spontanicznych otrzymanych w czerwcu 2006 roku.

Kwas acetylosalicylowy w złożonym leku recepturowym i wymioty treścią fusowatą.

U 59 letniej pacjentki z chorobą dwunastnicy w wywiadzie i rozpoznaniem choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego, w trzeciej dobie podawania kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej od 600 mg do 900 mg w – odpowiednio - dwóch lub trzech dawkach podzielonych wystąpiły fusowate wymioty i bóle w nadbrzuszu środkowym wskazujące na krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Pozostałe substancje czynne leku: *Phenobarbitalum*, *Codeini phosphas*, *Coffeini + Natrii benzoas*, *Prednisonum*, *Allobarbitalum*, *Propyphenazonum*.

Lek recepturowy odstawiono, krwawienie ustąpiło.

Przyczyną krwawienia było niepożądane, oczekiwane działanie kwasu acetylosalicylowego. Nie wykazano związku między krwawieniami z przewodu pokarmowego i podawaniem propyfenazonu. Związek taki jest możliwy jedynie w przypadkach długotrwałego nadużywania propyfenazonu podawanego jednocześnie z innym silnie działającym lekiem przeciwgorączkowym.*

Na podstawie raportu spontanicznego, nadesłanego w czerwcu 2006 roku

* *M.N.G Dukes, J.K. Aronson; „Meyler’s side effects of drugs”, Fourteenth edition, 2000; pp; 292*