



BIULETYN LEKÓW

2006, Nr 3

Schemat żółtej karty

Raporty o działaniach niepożądanych przesyłane przez pacjentów na formularzach w kolorze żółtym – tzw. żółtych kartach w Wielkiej Brytanii są dodatkowym źródłem informacji, a nie zastąpieniem zgłaszania powikłań polekowych przez lekarzy.

Pacjenci mają prawo zgłaszać informacje o działaniach, jakie zaobserwowali u siebie, w związku ze stosowaniem jakiegokolwiek leku, włączając w to produkty dostępne bez recepty i produkty roślinne. Zgłoszenie można przekazać do agencji brytyjskiej w tradycyjnej formie, czyli na formularzu papierowym, drogą elektroniczną lub przez telefon.

W roku 2005 agencja w tym kraju (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA) otrzymała 20 925 raportów o podejrzeniu wystąpienia niepożądanego działania leku. Jedną czwartą przypadków zgłosili lekarze pracujący w szpitalach, 23% lekarze ogólni, 20 % inni pracownicy opieki zdrowotnej, 16% farmaceutów, 12% pielęgniarki, 4% pacjenci.

Na podstawie: Reactions z 8 lipca 2006 r., No 1109

Ketek – działania niepożądane

Jak podało Pharma Times News, firma Sanofi –Aventis przerwała badanie kliniczne, w którym dzieciom podawano Ketek (telitromycynę).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków po przejrzeniu informacji o 4 przypadkach zgonów i 12 przypadkach niewydolności wątroby rozważyła dodanie ostrzeżeń do ulotki o leku. Firma Sanofi twierdzi, że przyczyną przerwania badania nie były względy bezpieczeństwa.

Na podstawie: Reactions z 17 czerwca 2006 r., No 1106 (www.pharmatimes.com)

FDA ogłosiła, że dokonała oceny bezpieczeństwa stosowania telitromycyny. Potrzebne są dodatkowe ostrzeżenia w drukach o leku, doradzające pacjentowi i lekarzowi ostrożność i branie pod uwagę możliwości rzadko występujących, ale potencjalnie groźnych, działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego leku. Zgodnie z zaleceniami FDA ulotka dla preparatu Ketek została zmieniona przez firmę Sanofi Aventis. Zawiera obecnie informacje o rzadkich przypadkach uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, włączając 1 przypadek transplantacji narządu i 4 zgony. Agencja oceniła, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania telitromycyny jest nadal pozytywny i lek może być dostępny. Bezpieczeństwo stosowania preparatu Ketek będzie nadal podlegało ocenie. Pacjenci, u których wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności wątroby powinni przerwać stosowanie leku i zgłosić się do lekarza.

Na podstawie: Reactions z 8 lipca 2006 r., No 1109

Oprócz informacji dotyczących ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby, rozszerzono ostrzeżenia odnoszące się do pacjentów z myasthenia gravis.

W poprzedniej wersji ulotki zawarte były sformułowania o przypadkach zapalenia wątroby/żółtaczki, zwykle przemijającej. Nowa ulotka zawiera ostrzeżenia o ostrej niewydolności wątroby, ciężkim uszkodzeniu wątroby, w niektórych przypadkach zakończonej zgonem. Reakcje obejmują zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu i martwicę wątroby prowadzącą do transplantacji narządu. Powikłania te obserwowane były w czasie lub bezpośrednio po leczeniu. W niektórych przypadkach uszkodzenie wątroby postępowało/rozwickało się szybko i ujawniało się już po kilku dawkach.

Ostrzeżenia kierowane do pacjentów z myasthenia gravis zawierają informację o potencjalnej możliwości pogorszenia stanu. Ostrzeżenia te dopisano w następstwie informacji o przypadkach szybko występującej, zagrażającej życiu ostrej niewydolności oddechowej. Nie zaleca się więc stosowania telitromycyny u tej grupy pacjentów, o ile możliwa jest alternatywna terapia.

Obecna wersja ulotki zawiera informacje o przypadkach zgonów u chorych z myasthenia gravis stosujących Ketek.

W USA oszacowano, że współczynnik raportowania wynosi 23 przypadki ostrej niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem telitromycyny na 10 milionów recept.

Na podstawie: Scrip z 5 lipca 2006, No 3171

Anzemet (dolasetron) – przeciwwskazany u pacjentów nieletnich

W Kanadzie przypomniano, że stosowanie dolasetronu jest przeciwwskazane u pacjentów poniżej 18 roku życia oraz w zapobieganiu i leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów u dorosłych. Przeciwwskazania odnoszą się do obu postaci produktu leczniczego- doustnej i dożylniej.

Health Canada poinformowała, że odnotowano raporty o zawale mięśnia sercowego, utrzymującej się niemiarkowości, przypadkach zakończonego zgonem zatrzymania akcji serca u dzieci i młodzieży, którym podano Anzemet. Stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania leku w stanach pooperacyjnych pacjentów w wieku 18 lat i starszych jest negatywny.

Agencja ostrzega, że Anzemet można stosować tylko w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem terapii przeciwnowotworowej u dorosłych.

Health Canada zwróciła się z prośbą do wszystkich wytwórców leków z grupy antagonistów receptora 3 serotoniny, by przejrzyli swoje bazy danych i zapowiedziały podjęcie właściwych kroków po zapoznaniu się z wynikami tego przeglądu.

Na podstawie: Reactions z 8 lipca 2006 r, No 1109

W szczególnych przypadkach uszkodzenie nerek może wystąpić także po NLPZ stosowanych miejscowo.

Przypadek idiosynkrazji.

76- letni mężczyzna był hospitalizowany z powodu ostrego bezmoczności, który wystąpił pięć dni po przyjęciu 5 tabletek (1g ibuprofenu) z powodu bólu związanego z naciągnięciem mięśni. Intensywne wymioty, które wystąpiły dwie doby przed hospitalizacją spowodowały odwodnienie potwierdzone badaniem klinicznym. Ponadto stwierdzono trombocytopenię* (35

x 10⁹/l), niedokrwistość hemolityczną bez eozynofilii*, plamicę* oraz w materiale z biopsji nerki ostre śródmiąższowe zapalenie nerek z martwicą cewek nerkowych. Po czterech dniach hemodializy powróciła prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu 128 µmol/l).

Cztery lata później ten sam pacjent zastosował miejscowo ibuprofen w okolicy barku. Po 36 godzinach pacjent był hospitalizowany z powodu ostrej niewydolności nerek z bezmoczem. Stwierdzono trombocytopenię (72 x 10⁹/l) i hemolizę bez eozynofilii. Po dożylnym podaniu metylprednizolonu i hemodializach czynność nerek powróciła, choć była znacznie zaburzona (stężenie kreatyniny w osoczu po 9 miesiącach od hospitalizacji: 571 µmol/l).

*Niektórzy badacze uznają zakrzepową mikroangiopatię - „*thrombotic microangiopathy*” charakteryzującą się trombocytopenią, niedokrwistością hemolityczną, zakrzepami w tętniczkach końcowych i naczyniach włosowatych, plamicą, gorączką, zaburzeniami neurologicznymi, azotemią za tożsamą z hemolitycznym zespołem nerczycowym – „*hemolytic uremic syndrome*”.

W opisanym przypadku po drugim incydencie ostrej niewydolności nerek z bezmoczem związanej z stosowaniem NLPZ nie wystąpił powrót do zdrowia (patrz stężenie kreatyniny w osoczu). Niespodziewana reakcja na lek nie była związana z dawką ani właściwościami farmakodynamicznymi leku (zmniejszeniem perfuzji nerek powodującym zmniejszenie przesączania kłębuszkowego (GFR). W opisanym przypadku dyskrazji jedynym sposobem uniknięcia ADR jest odstawienie ibuprofenu, także stosowanego miejscowo.

Na podstawie BMJ 1994;308:533 (February)

Niejednoznaczny związek między długotrwałym stosowaniem NLPZ i ryzykiem zawału serca

Badacze fińscy analizowali dane 33 309 pacjentów hospitalizowanych w latach 2000 – 2003 z powodu pierwszego zawału serca. Grupa kontrolna bez rozpoznanego zawału serca uwzględniająca rozkład wg wieku, płci liczyła 138 949 osób. W obu grupach wyodrębniono osoby przyjmujące: selektywne inhibitory COX-2 (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, etoricoxib), częściowo selektywne inhibitory COX-2 (etodolac, nabumeton, meloxicam, nimesulide), klasyczne (nieselektywne) NLPZ (diclofenac, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproxen, kwas mefenemowy, piroxicam, tenoxicam). Z badania wyłączono osoby przyjmujące kwas acetylosalicylowy. Dr. Helin Salmivaara i współpracownicy z Uniwersytetu Turku w Helsinkach stwierdzili, że ryzyko dodatkowe wystąpienia zawału serca związane z przyjmowaniem leków z wymienionych grup NLPZ grup skorygowane o hormonoterapię, przyjmowanie leków zmniejszających ryzyko zawału serca i współistniejące choroby wynosi od 1,2 do 1,5. Ponadto wykazali, że w przypadku klasycznych NLPZ ryzyko względne zmniejsza się z upływem czasu od ich odstawienia.

W innych badaniach uzyskano różne wyniki, także takie, które sugerują kardioprotekcyjne działanie NLPZ. Wątpliwości prawdopodobnie wyjaśnią wyniki badania prospektywnego prowadzonego pod kierownictwem Dr. Bhatt, którego celem jest określenie bezpieczeństwa stosowania celecoxibu, ibuprofenu, i naproxenu u 20 000 pacjentów z zapaleniem stawów i zaburzeniami sercowo-naczyniowymi.

Na podstawie Eur Hart J 2006;27:1635-1636, 1657 - 1663

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa paracetamolu i ibuprofenu podawanego naprzemiennie i w monoterapii w leczeniu gorączki u dzieci od 6 do 36 miesięcy.

Badanie z randomizacją, podwójnie ślepą próbą do którego włączono 480 dzieci leczonych ambulatoryjnie, analizą końcową objęto 464 dzieci.

Badanych przydzielono losowo do 3 grup, w których przez 3 dni w razie utrzymywania się gorączki podawano odpowiednio:

- paracetamol w dawce 12,5 mg/kg mc. co 6 godz. (max. 50 mg/kg mc./dobę)
- ibuprofen w dawce 5 mg/kg mc. co 8 godz. (max. 20 mg/kg mc./24 dobę)
- paracetamol na przemian z ibuprofenem w powyższych dawkach co 4 godziny.

Główny punkt końcowy: ustąpienie gorączki ($t < 37,8$ st.C mierzona w odbyticy), dodatkowe punkty końcowe: nasilenie bólu i stresu oceniane wg. kwestionariusza NCCPC (Noncommunicating Children's Pain Checklist), nawrót gorączki oceniany w 2 i 7 dniu po zakończeniu leczenia (czyli w 5 i 10 dobie od rozpoczęcia leczenia), działania niepożądane (czynność nerek, wątroby, biegunka, krwawienia z przewodu pokarmowego, zespół Rey'a). Wyniki badania wskazują, że naprzemiennie podawanie paracetamolu i ibuprofenu co 4 godziny jest skuteczniejsze i tak samo bezpieczne w leczeniu gorączki u dzieci w wieku 3 – 36 miesięcy niż monoterapia tymi lekami.

Do tej pory, mimo że ok. 30% rodziców i 50% lekarzy (dane z USA) podaje naprzemiennie badane leki nie przyjęto ogólnie akceptowanych sposobów ich podawania i nie badano bezpieczeństwa związanego z takim stosowaniem. Dotychczasowe dane pochodzą z oddziałów szpitalnych (także z OIOM), mają charakter doniesień, dotyczą krótkiego, zwykle kilkugodzinnego okresu obserwacji, nie spełniają kryteriów obiektywizmu badań klinicznych. Opisane badanie jest największą randomizowaną znaną próbą kliniczną. Mocnymi punktami badania są długi okres obserwacji (3 dni leczenia i follow up w 7 dobie), subiektywna ocena skuteczności klinicznej (NCCPC), populacja dzieci leczonych ambulatoryjnie.

Na podstawie

Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study

E.M. Sarrell, E. Wielunsky, H.A. Cohen

Archives of Pediatrics Adolescent Medicine, 2006; 160: 197-202

Profil poszczepiennych działań niepożądanych związanych z podaniem szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP).

Czy ibuprofen i paracetamol skutecznie zapobiegają miejscowym odczynom poszczepiennym po V-tej dawce szczepionki DTP?

Z danych pochodzących z systemu rejestrowania niepożądanych odczynów poszczepiennych w USA (Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS) i odpowiednika takiego systemu w Kanadzie (Monitoring Program Active - IMPACT) wynika, że liczba ciężkich powikłań związanych z użyciem preparatów zawierających bezkomórkowe elementy jest istotnie mniejsza niż po szczepieniu preparatami zawierającymi całokomórkowe komponenty pałeczki krztuśca. Autorzy kanadyjscy stwierdzili że w latach 1995 – 2001 o 79% zmniejszyła

się liczba hospitalizacji dzieci z powodu drgawek gorączkowych, oraz o ok. 60% przypadków hipotonii związanej z podaniem szczepionki przeciwko krztuścowi. Natomiast po podaniu szczepionki skojarzonej zawierającej bezkomórkowy komponent krztuśca często występują nieciężkie miejscowe odczyny poszczepienne: obrzęk, zaczerwienienie, świąd, ból, przy czym reakcje te nasilają się wraz z podawaniem kolejnych uzupełniających, a zwłaszcza przypominających dawek szczepionek DTP. Mechanizm reakcji nie jest znany, przemijają bez specjalnego leczenia, nie pozostawiają trwałych następstw. Ponieważ miejscowe reakcje poszczepienne po podaniu dawki uzupełniającej lub przypominającej zmniejszają komfort dziecka i akceptację szczepień przez rodziców, niektórzy lekarze profilaktycznie podają dziecku paracetamol lub ibuprofen.

Celem randomizowanego, potrójnie zaślepionego badania przeprowadzonego w ośrodku uniwersyteckim w USA z udziałem 387 dzieci w 4 – 7 r.ż., które przyjęły 4 dawki szczepionki DTP było ustalenie, czy profilaktyczne podawanie paracetamolu lub ibuprofenu przed podaniem piątej dawki szczepionki zmniejsza, w porównaniu do placebo częstość miejscowych odczynów poszczepiennych. Średni odstęp między podaniem czwartej i piątej dawki DTP wynosił 39 miesięcy.

Badanych przydzielono losowo do trzech grup, w których otrzymywali po 3 dawki syropu zawierającego odpowiednio:

- paracetamol w dawce 15 mg/kg mc. (maks. 450 mg/dobę);
- ibuprofen w dawce 10 mg/kg mc. (maks 300 mg/dobę)
- placebo

Pierwszą dawkę dzieci przyjmowały 2 godziny przed szczepieniem, drugą i trzecią co 6 godzin.

Głównymi punktami końcowymi były: zaczerwienienie lub zblednięcie w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie obwodu kończyny, przetrwała (dłuższa niż dwa dni) miejscowa reakcja poszczepienna.

Dodatkowe punkty końcowe określały m.in. nasilenie bólu w miejscu podania, występowanie gorączki (≤ 38 st.C).

W wszystkich grupach badanych wykazano podobną (różnice nieistotne statystycznie) częstość występowania głównych i końcowych punktów końcowych.

Badanie wykazało, że opisana na wstępie profilaktyka miejscowych odczynów poszczepiennych przed podaniem piątej dawki szczepionki DTP jest nieskuteczna i nie należy jej stosować.

Z praktycznego punktu widzenia należy informować dzieci i rodziców o rodzaju, intensywności, długości trwania odczynów poszczepiennych, gdyż ich znajomość uspokaja zainteresowanych i zwiększa akceptację szczepień.

Na podstawie

Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial
L.A. Jackson, M. Dunstan, P. Starkovich, J. Dunn, O. Yu, J.C. Nelson, T. Rees, A. Zavitkovsky
Pediatrics, 2006; 117: 620-625

Nieracjonalne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

W miesiącach marzec-lipiec 2006 roku do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nadesłano 6 raportów spontanicznych dotyczących nieracjonalnego podawania pacjentom niesteroidowych leków przeciwzapalnych. We wszystkich przypadkach istotą problemu było skojarzenie w tym samym czasie 2 lub 3 leków z tej samej grupy NLPZ.

Opisy przykładowych przypadków klinicznych:

1. U 60-letniego mężczyzny w trzeciej dobie doustnego podawania preparatów Bi-Profenid i Majamil w dawce dobowej odpowiednio 300 mg i 200 mg, wystąpiły bóle w nadbrzuszu środkowym, wymioty treścią pokarmową oraz biegunka. Objawy te zakwalifikowano jako nieciężkie niepożądane działania leku. Po odstawieniu powyższych preparatów i podaniu preparatu Controloc objawy ustąpiły bez trwałych następstw. Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Nie można jednoznacznie określić, czy opisane działania niepożądane były spowodowane stosowaniem preparatu Bi-Profenid czy Majamil, czy też obu leków. Ponieważ należą one do grupy NLPZ hamujących aktywność cyklooksygenazy (enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn), mają one, zatem podobny profil działań niepożądanych.

Jednocześnie z powodu innych chorób towarzyszących pacjent przyjmował: Enarenal, Indapen, Magnokal, Myolastan.

Wykluczono udział tych leków w wystąpieniu opisanych działań niepożądanych.

2. U 62-letniej kobiety, leczonej z powodu zespołu bólowego lędźwiowego odcinka kręgosłupa, zastosowano Minesulin 200 mg i Ketonal 300mg. W trzeciej dobie ich podawania wystąpiły u niej ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową, zgaga. Objawy te zakwalifikowano jako nieciężkie działania niepożądane leków. Oba preparaty odstawiono, pacjentka otrzymała Controloc oraz przeciwbólowo Nefopam w związku z utrzymującym się bólem w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W chwili zgłoszenia raportu pacjentka była w trakcie ambulatoryjnego leczenia objawów niepożądanych. Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Powyższe preparaty również należą do grupy NLPZ. Mają, więc podobny profil działań niepożądanych. Opisane objawy zakwalifikowano jako reakcję spodziewaną po zastosowaniu Minesulinu, opisaną w zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego (punkt 4.8). Ponadto można przypuszczać, iż zaobserwowane działania niepożądane mogą mieć związek z równoczesnym zastosowaniem produktu leczniczego Minesulin i Ketonal.

Jednocześnie z powodu nadciśnienia tętniczego pacjentka była leczona preparatem Enarenal oraz Ipres Long, których udział w wywołaniu opisanego działania niepożądanego został wykluczony.

3. U 70-letniej kobiety, leczonej z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, w czwartej dobie podawania preparatów Majamil, Rantudil, Piroxicam wystąpiły fusowate wymioty oraz bóle w nadbrzuszu środkowym. Pacjentka przyjmowała powyższe leki w dawkach odpowiednio: 100mg, 180mg, 200mg. Opisane objawy zakwalifikowano jako ciężkie niepożądane działania leku. Dwa lata wcześniej pacjentka była leczona z powodu nadkwaśności z towarzyszącą zgagą przy użyciu Ranigastu. W chwili zgłoszenia raportu była ona w trakcie leczenia objawów niepożądanych. Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Pacjentka w jednym czasie przyjmowała 3 preparaty z grupy NLPZ, co niewątpliwie ma związek z nasileniem działań niepożądanych.

Równocześnie z powodu niewydolności serca była leczona następującymi preparatami: Concor COR, Enarenal, Spironol, Furosemid, Kalipoz, których udział w wywołaniu powyższych działań niepożądanych został wykluczony.

4. 19-letniemu mężczyźnie, cierpiącemu na zespół bólowy stawu skokowego, podano doustnie Ketonal oraz miejscowo Fastum –żel. W trzeciej dobie przyjmowania tych preparatów w miejscu stosowania żelu Fastum wystąpiły u niego zmiany typu obrzęku, rumienia, a także wykwity rumieniowe w okolicy stopy i podudzia prawego. Opisane objawy zakwalifikowano jako nieciężkie działania niepożądane leku, powodujące hospitalizację lub jej przedłużenie. Związek przyczynowo-skutkowy określono jako prawdopodobny.

Oba preparaty zawierają tą samą substancję czynną- ketoprofen, dlatego równoczesne ich stosowanie może nasilać działania niepożądane.

Komentarz:

Przedstawione w przytoczonych przypadkach klinicznych preparaty należą do wspólnej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych (NLPZ), charakteryzujących się podobnym mechanizmem działania, a zatem i zbliżonym profilem działań niepożądanych. W Charakterystyce Produktu Leczniczego praktycznie każdego z nich, w punkcie 4.4- „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, zawarta jest informacja, iż nie zaleca się równoczesnego stosowania dwóch lub więcej preparatów z grupy NLPZ, gdyż znacznie zwiększa to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, nie zwiększając ich skuteczności. Wybór jednego leku o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa jest właściwym postępowaniem.

Na podstawie raportów spontanicznych otrzymanych w miesiącach marzec-lipiec 2006r.

Badanie SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)– nowe dane o atorwastatinie

W badaniu sponzorowanym przez firmę Pfizer wykazano, że atorwastatyna obniża ryzyko ponownego udaru u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, o ile leczenie zaczęło się zaraz po pierwszym udarze.

Wyniki badania zostały opublikowane na łamach New England Journal of Medicine z 10 sierpnia 2006 r.

Wykazano, że u pacjentów leczonych atorwastatyną ryzyko względne udaru i przemijającego epizodu niedokrwienego (TIA) jest obniżone o 16%. Stwierdzono także, że o 35 % obniża się ryzyko zawału serca i innych zdarzeń wieńcowych u pacjentów po udarze, którym podawano atorwastatynę.

W badaniu SPARCL wzięło udział 4731 pacjentów, którzy przebyli udar lub przemijający epizod niedokrwieny w okresie od miesiąca do sześciu miesięcy przed włączeniem do badania. Chorzy ci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę lub placebo. Miernikiem

pierwszorzędownym był udar lub udar zakończony zgonem. Średni czas obserwacji pacjentów wyniósł 4,9 roku.

W grupie osób leczonych atorwastatyną u 11,2 % wystąpił udar (w tym przypadki zakończone zgonem). W grupie, która przyjmowała placebo u 13,1 % wystąpił udar. W grupie przyjmującej atorwastatynę u większej liczby wystąpił udar krwotoczny (55 osób), w porównaniu do grupy przyjmującej placebo – 33. Udar niedokrwienny stwierdzono u 218 chorych leczonych atorwastatyną i u 274 stosujących placebo. Zwiększone ryzyko udarów krwotocznych (w badaniu SPARCL o 66 %) spowoduje na pewno dyskusję na temat, czy pacjenci z udarem krwotocznym powinni otrzymywać statyny. Podobnie zwiększoną częstość udarów krwotocznych zaobserwowano w badaniu HPS (*Heart Protection Study*) z simwastatyną. Wyniki te sugerują, że niski poziom cholesterolu jest związany z występowaniem krwotoków w mózgu. Zgodnie z sugestiami jednego z badaczy, nie można wysnuć jednoznacznych wniosków dotyczących stosunku korzyści do ryzyka stosowania statyn u pacjentów z udarem krwotocznym w wywiadzie z uwagi na małą liczbę osób z tym schorzeniem, które zostały włączone do badania. Przed zaleceniem przyjmowania statyny należy rozważyć potencjalne ryzyko dla chorego z przebyłym udarem krwotocznym.

W badaniu SPARCL stwierdzono obniżenie w ciągu 5 lat ryzyka bezwzględnego dla incydentów sercowo-naczyniowych o 3,5 % u osób stosujących atorwastatynę. Umieralność ogólna była zbliżona w obu grupach – zmarło 216 osób spośród przyjmujących lek i 211 przyjmujących placebo. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należało podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, nie było przypadku niewydolności wątroby. Jeden z badaczy podkreśla, że korzystny wpływ statyn u osób po udarze, czyli obniżenie ryzyka zawału mózgu, wynika prawdopodobnie głównie z obniżenia poziomu cholesterolu LDL. Nie wyklucza to jednak, że działanie plejotropowe wywierane przez statynę mogło mieć znaczenie.

Na podstawie: Scrip, No 3183 z 16 sierpnia 2006 r.

W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty zawierające atorwastatynę: Atoris, Atrox 10, 20, 40, Corator, Sortis 10, 20, 40 i 80, Torvacard 10, 20 i 40, Tulip.

Statyny – stosowanie w profilaktyce pierwotnej u osób z cukrzycą

Po analizie danych z kilku badań klinicznych, w tym badania CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), HPS (*Heart Protection Study*) oraz badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study*), w opracowaniu przygotowanym przez redakcję Drug and Therapeutic Bulletin, zalecono, aby statyny przepisywać pacjentom z cukrzycą w wieku 40 lat i starszych, z dodatkowym chociaż jednym czynnikiem ryzykiem choroby układu krążenia.

Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn powyżej 50 lat z cukrzycą typu II jest tak wysokie, jak u mężczyzn z przebyłym zawałem serca. Dlatego tym pacjentom z tej grupy powinno się zalecić przyjmowanie statyny. Nie wiadomo, czy dla pozostałych grup chorych na cukrzycę, profilaktyka pierwotna chorób układu krążenia przy użyciu statyny jest uzasadniona. Dlatego też konieczna jest ocena ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia przed włączeniem do farmakoterapii którejkolwiek ze statyn.

W opracowaniu podkreślono także, że u kobiet do 48 lat z cukrzycą nie mają podwyższonego ryzyka chorób układu krążenia. Z uwagi na fakt, że statyny są przeciwwskazane w okresie ciąży, konieczne jest określenie poziomu ryzyka chorób układu krążenia u kobiet przed menopauzą.

Na podstawie: DTB, No 8 (Vol 44), sierpień 2006 oraz Scrip, No 3186 z 25 sierpnia 2006 r.

Kwas alendronowy – działania niepożądane

Kwas alendronowy może powodować różne stany zapalne. Przeglądu dokonała dr Ruth Savage z ośrodka w Nowej Zelandii. Artykuł na ten temat opublikowano w czasopiśmie *Prescriber Update*.

Dr Savage napisała o konieczności zwrócenia uwagi na te objawy i podała zalecenia jakie postępowanie należy wdrożyć w przypadku ich wystąpienia. Prawie 50 % reakcji niepożądanych zgłoszonych do ośrodka w Nowej Zelandii- New Zealand's Centre for Adverse Reactions Monitoring dotyczyła reakcji na układ mięśniowo-szkieletowy, pokarmowy, nerwowy, a około 4% dotyczyło działania na oko.

Stany zapalne oka

Autorka artykułu zwróciła uwagę, że niepożądany wpływ na oczy występuje rzadko, ale mogą to być ciężkie powikłania. Większość reakcji dotyczy stanu zapalnego w obrębie gałki ocznej (oka).

Pacjenci z bólem oka lub utratą wzroku wymagają zbadania przez okulistę, chociaż rzadko potrzebne jest leczenie z powodu niespecyficznego zapalenia spojówek. Należy przerwać stosowanie kwasu alendronowego, ponieważ mogą rozwinąć się inne objawy zapalenia oka

Dolegliwości w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego

W badaniu klinicznym, w którym podawano kwas alendronowy w dawce 10 mg na dobę, u około 4% pacjentów występowały bóle kostne, stawowe lub mięśniowe – w porównaniu do dolegliwości u 2,5 % chorych, zażywających placebo. Ośrodek w Nowej Zelandii otrzymał 7 raportów o zapaleniu błony maziowej, stwierdzonych u chorych leczonych kwasem alendronowym. U 3 pacjentów objawy wystąpiły ponownie po następnym podaniu leku. Jeden chory wymagał pilnego odciążenia, ponieważ zapalenie błony maziowej było na tyle silne, że spowodowało zespół kanału nadgarstka.

W przypadku zapalenia błony maziowej, zapalenia wielostawowego lub nawet stwierdzonego uprzednio zapalenia stawów zaleca się przerwanie stosowania kwasu alendronowego.

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

Dr Savage przypomniała, że do najcięższych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwasu alendronowego należy owrzodzenie lub zwężenie przełyku, krwotok z przewodu pokarmowego, wrzód żołądka.

Zagrożenie można zmniejszyć stosując odpowiedni sposób przyjmowania leku:

- pacjenci powinni połykać tabletkę w całości, popijając ją co najmniej 200 ml wody,
- tabletkę należy zażywać po porannym wstaniu z łóżka,
- po połknięciu tabletki nie należy jeść i kłaść się przez co najmniej 30 minut.

Pacjenci powinni zwrócić uwagę, jeżeli odczuwają ból zamostkowy i mają trudności w połykaniu lub czynności tej towarzyszy ból oraz gdy pojawiają się lub nasilają objawy dyspeptyczne.

Inne reakcje

Do ośrodka nowozelandzkiego nadesłano także raporty o reakcjach alergicznych i reakcjach skórnych. Spośród innych ciężkich działań niepożądanych należy pamiętać o zagrożeniu wystąpienia martwicy kości żuchwy.

Na podstawie: Reactions z 3 czerwca 2006 r., No 1104

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające w swym składzie kwas alendronowy: Alenato, Alendronate Pliva, Alendronat-ratiopharm, Biosten, Fosamax 5, Fosamax 10, Fosamax 70, Lindron, Osalen, Ostemax10, Ostemax 70 comfort, Ostenil, Ostenil 70, Ostolek, Rekostin

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) – pierwsze dane dotyczące działania teratogennego w I trymestrze ciąży

Narażenie płodu w I trymestrze ciąży na działanie leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dużych/ciężkich wad wrodzonych.

Wniosek taki wysunięto po analizie w Stanach Zjednoczonych wyników badania epidemiologicznego, w którym porównano dwie grupy kobiet leczonych i nie leczonych w pierwszym trymestrze ciąży lekiem z grupy inhibitorów ACE.

By zbadać związek między wpływem inhibitorów ACE na płód w I trymestrze ciąży a ryzykiem rozwoju wad wrodzonych, badacze wzięli pod uwagę dane o 29 507 dzieciach, urodzonych w latach 1985-2000. Matki tych dzieci nie chorowały na cukrzycę (dane z bazy Tennessee Medicaid).

Dwieście dziewięćdzieci było narażonych na wpływ inhibitorów ACE, w związku z przyjmowaniem leku przez ich matki tylko w I trymestrze ciąży. Dwieście dwoje dzieci urodziły kobiety leczone tylko w pierwszym trymestrze ciąży innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup. Dwadzieścia dziewięć tysięcy dziewięćdzieci sześćdziesięciu dzieci urodziły kobiety nie przyjmujące żadnych leków przeciwnadciśnieniowych. W porównaniu z dziećmi nie narażonymi w życiu płodowym na wpływ leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym, dzieci, których matki w pierwszym trymestrze ciąży leczono inhibitorami ACE narażone były na zwiększone ryzyko wystąpienia/rozwoju ciężkich wad wrodzonych.

Dzieci narażone w pierwszych trzech miesiącach życia płodowego na inne leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu nie były obciążone zwiększonym ryzykiem ciężkich wad wrodzonych, w porównaniu z grupą dzieci nie narażonych na działanie leków stosowanych w nadciśnieniu. Duże wady zdiagnozowano u 856 dzieci, co stanowi 2,9% populacji. Spośród dzieci narażonych na działanie inhibitorów ACE w I trymestrze ciąży duże wady występowały u 7,1%.

Ryzyko wystąpienia wad u dzieci narażonych w I trymestrze ciąży na działanie inhibitorów ACE jest 2,71 raza większe w stosunku do dzieci matek nie leczonych w ciąży lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. (RR 2,71; 95% CI, 1,72, 4,27). Stwierdzono wady głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego (3,72; 1,89,7,30) i ośrodkowego układu nerwowego (4,39, 1,37, 14,02).

Ekspozycja płodu w I trymestrze ciąży na inhibitory ACE wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad nerek, w porównaniu do płodów nie poddanych ekspozycji na te leki (RR 9,32. 95% CI, 1,79, 48,5).

Badacze są przekonani, że zwiększone stosowanie inhibitorów ACE u kobiet w wieku rozrodczym może prowadzić do częstszej ekspozycji na te leki w pierwszych miesiącach życia płodowego, a stwarza to zagrożenia. Stosowanie inhibitorów ACE u kobiet w wieku 15-44 lata wzrosło w latach 1995-2002 z 2,4% do 4,4%.

O działaniu teratogennym inhibitorów ACE wiadomo od dawna, stąd zaskakujący jest fakt, że jest to pierwsze badanie dotyczące tego zagadnienia.

Istotne jest to, że do tej pory z działaniem teratogennym wiązano stosowanie leków tej grupy w II i III trymestrze ciąży.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration-FDA) w swoim komunikacie przypomniała, że informacja o lekach z grupy inhibitorów ACE zawiera zapis o zaleceniu przerwania stosowania leku kobietom zachodzącym w ciążę, zabrania też stosowania leku w II i III trymestrze ciąży z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Ważność tych rekomendacji potwierdziły przeprowadzone ostatnio badania (omówione powyżej). Ulotki leków z grupy inhibitorów ACE zaczynają się od tekstu w ramkach z zawartymi w nich ostrzeżeniami, z podkreśleniem, że lek ten może uszkodzić płód, jeżeli przyjmowany jest przez matkę w II i III trymestrze ciąży.

FDA zaleca:

- kobiety w wieku rozrodczym leczone inhibitorami ACE powinny uzyskać od lekarza, który sprawuje nad nimi opiekę informację o możliwości wystąpienia wad wrodzonych u dziecka, jeżeli lek stosowany jest w II i III trymestrze ciąży.

- inhibitory ACE można przepisywać w II i III trymestrze ciąży, jeżeli spodziewane korzyści z ich stosowania wyraźnie przeważają nad możliwym do przewidzenia ryzykiem.

- pacjentkom, które zaszyły w ciążę należy szybko zmienić leczenie na inny lek

- kobiety leczone inhibitorami ACE powinny informować swojego lekarza, że przypuszczają, że są w ciąży lub planują macierzyństwo.

FDA opierając się na tym badaniu nie planuje zmiany kategorii bezpieczeństwa stosowania w ciąży leków z grupy inhibitorów ACE.

Amerykańska Agencja we współpracy z the Agency for Healthcare Quality and Research planuje dotrzeć do innych źródeł danych pomocnych przy ocenie stopnia zagrożenia stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży.

Na podstawie: Reactions z 17 czerwca 2006, No 1106 oraz Scrip z 14 czerwca 2006 r, No 3165

Nitrofurantoina – działania niepożądane na płuca

Po otrzymaniu pierwszego raportu o zakończonej zgonem śródmiąższowej chorobie płuc, związanej z długim stosowaniem nitrofurantoiny, ośrodek w Nowej Zelandii – New Zealand's Centre for Adverse Reactions Monitoring, otrzymał kolejne raporty o ostrych i przewlekłych reakcjach ze strony płuc. Zgodnie z nowozelandzkimi zaleceniami (New Zealand's Medsafe) należy monitorować czynność płuc u pacjentów przewlekłe otrzymujących nitrofurantoinę. Zaleca się wnikliwą obserwację wczesnych oznak toksycznego wpływu na płuca, takich jak duszność lub kaszel. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast przerwać stosowanie nitrofurantoiny i przeprowadzić dodatkowe badania, takie jak spirometria czy prześwietlenie klatki piersiowej. Pacjentom, u których stwierdzono toksyczny wpływ nitrofurantoiny na płuca, nie wolno ponownie podać tego leku.

Na podstawie Reactions z 17 czerwca 2006 r, No 1106

Interakcje pomiędzy lekami z grupy inhibitorów selektywnego wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowymi lekami antydepresyjnymi

Ośrodek w Nowej Zelandii – New Zealand's Medsafe Pharmacovigilance Team przypomniał lekarzom, że może zaistnieć interakcja pomiędzy SSRI i trójpierścieniowym lekiem antydepresyjnym. Stężenie leku antydepresyjnego może wzrosnąć dwukrotnie, jeżeli jednocześnie stosuje się lek z grupy SSRI. W konsekwencji może dojść do zatrucia. Objawy jakie mogą się pojawić to: napady drgawkowe, zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, delirium, zespół serotoninowy. Jakkolwiek podanie leku z każdej z tych grup może być przyczyną wystąpienia zespołu serotoninowego, zastosowanie ich łącznie zwiększa ryzyko rozwoju tych objawów. W przypadku przepisywania łącznie leków z tych grup, zaleca się zmniejszenie dawki leku antydepresyjnego i obserwowanie pacjentów by wychwycić pierwsze symptomy zespołu. Należy także poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego i wyjaśnić jakie objawy mogą o tym świadczyć. W przypadku rozwoju takich objawów należy natychmiast przerwać stosowanie leków i wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Na podstawie: Reactions z 17 czerwca 2006, No 1106

Omeprazol – śródmiąższowe zapalenie nerek

Po opublikowaniu w 2000 roku informacji o śródmiąższowym zapaleniu nerek, związanym ze stosowaniem omeprazolu, do nowozelandzkiego ośrodka monitorowania niepożądanych działań leków- New Zealand's Centre for Adverse Reactions Monitoring, zgłoszono kolejnych 21 raportów. Dziewięć z nich nadesłano w 2005 roku. Medsafe podał informację, że śródmiąższowe zapalenie nerek stwierdzano także po pantoprazolu i lanzoprazolu. Ostra niewydolność nerek w wyniku ich śródmiąższowego zapalenia jest znanym powikłaniem związanym z leczeniem omeprazolem. U pacjenta mogą rozwinąć się niespecyficzne objawy, takie jak gorączka, złe samopoczucie, spadek masy ciała, nudności, zmiany skórne, eozynofilia. Jeżeli takie reakcje wystąpią należy przeprowadzić badaniem pod tym kątem i jeżeli stwierdzi się nieprawidłowości, przerwać stosowanie leku i zwrócić się do nefrologa.

Na podstawie : Reactions z 17 czerwca 2006 r., No 1106

W Polsce zarejestrowane są następujące produkty zawierające w swym składzie 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, Ulzol

Aptivus – ostrzeżenia

Firma Boehringer Ingelheim wystosowała list do lekarzy dotyczący bezpieczeństwa stosowania preparatu Aptivus (tipranawir), kapsułki.

W badaniach klinicznych wykazano, że tipranawir podawany łącznie ritonawirem w dawkach odpowiednio 500 mg i 200 mg dwa razy na dobę może wiązać się z wystąpieniem krwotoku wewnątrzczaszkowego.

Ulotka dla leku została uaktualniona. Firma Boehringer Ingelheim zidentyfikowała 14 przypadków krwotoków wewnątrzczaszkowych, w tym 8 śmiertelnych. Z tego

13 pacjentów z 6840 chorych na HIV-1 brało udział w badaniu klinicznym otrzymując złożoną terapię antyretrowirusową z preparatem Aptivus. Średni czas leczenia wynosił 525 dni. Firma wyjaśnia, że wielu pacjentów, u których wystąpił krwotok stosowało także inne leki lub miało inne obciążenia mogące wpływać na wystąpienie krwotoku. Ulotka dla pacjentów zawiera informację o ryzyku krwotoku wewnątrzczaszkowego. Hamowanie agregacji płytek zaobserwowano w badaniach in vitro a w badaniach przedklinicznych obserwowano u zwierząt zmiany w parametrach krzepnięcia.

Nowy paragraf dodany do ulotki zawiera ostrzeżenia zamieszczone w ramce. Tekst informuje, że stosowanie leku może wiązać się z krwotokami wewnątrzczaszkowymi, jeżeli Aptivus podaje się łącznie z ritonawirem w dawce 200 mg.

Przestrzega się lekarzy by ostrożnie łączyli te dwa leki u pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka krwotoku lub otrzymujących leki zwiększające to ryzyko.

Lekarze zobowiązani są do powiadomienia chorych o tym że stwierdzono przypadki krwotoków wewnątrzczaszkowych.

Na podstawie: Reactions z 8 lipca 2006, No 1109

Wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy przy stosowaniu olanzapiny i kwetiapiny niż risperidonu

Jak wynika z badania prezentowanego na 159 corocznym spotkaniu towarzystwa psychiatrycznego – 159 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association - wydaje się, że podawanie olanzapiny i kwetiapiny związane jest z większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy niż stosowanie risperidonu.

Celem badania było określenie ryzyka względnego rozwoju cukrzycy u pacjentów leczonych olanzapiną, kwetiapiną i risperidonem. Pacjentów, którym chociaż raz między lipcem 2000 a grudniem 2004 roku przepisano risperidon (47 982 osoby), olanzapinę (38 637 osob) lub kwetiapinę (23 624 osoby) zidentyfikowano poprzez bazę Quebec Prescription Drug Insurance Plan. Obserwacje prowadzono średnio 1,99; 2,10; 1,58 lat odpowiednio dla pacjentów stosujących risperidon, olanzapinę i kwetiapinę.

Cukrzyca wystąpiła u 1728 pacjentów leczonych olanzapiną, 1864 leczonych risperidonem i 782 otrzymujących kwetiapinę.

Dostosowane (uwzględniające wiek, płeć i diagnozę schizofrenii) ryzyko rozwoju cukrzycy – współczynnik ryzyka względnego ??? adjusted RR

(uwzględniający wiek, płeć i diagnozę schizofrenii) wynosi 1,11, (95% CI 1,04,1,18; p=0.0027) dla olanzapiny versus risperidon i 1,16 (1,07, 1,26; p=0,0006) dla kwetiapiny vs risperidon

Badanie sponsorowane było przez firmę Janssen-Ortho Inc.

Na podstawie: Reactions z 17 czerwca, No 1106

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające olanzapinę: Olzapin, Zalasta, Zolafren, Zolaxa, Zyprexa, Zyprexa Velotab

Preparaty zawierające kwetiapinę: Ketrel, Seroquel

Preparaty zawierające risperidon: Mepharis 1, Mepharis 2, Mepharis 3, Mepharis 4, Risnia-1, Risnia-2, Risnia-3, Risnia-4, Rispen 1, Rispen 2, Rispen 3, Rispen 4, Risperado 0,5 mg, Risperado 1 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, Speridoan 1 mg, Speridan 2 mg, Speridan 3 mg, Speridan 4 mg, Speridan 6 mg oraz preparat złożony: Risperon

Wzrost ryzyka samobójstw u starszych osób leczonych preparatami z grupy inhibitorów selektywnego wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w Kanadzie ryzyko samobójstwa u starszych ludzi podczas pierwszego miesiąca stosowania leku z grupy inhibitorów selektywnego wychwyty zwrotnego serotoniny jest większe w odniesieniu do wpływu innych leków antydepresyjnych.

Badacze sprawdzili dane koronerów obejmujące okres od 1 .01.1992 do 31.12.2000, preskrypcję leków antydepresyjnych w celu określenia związku między leczeniem lekami antydepresyjnymi i ryzykiem samobójstw u pacjentów w wieku 66 la i starszych. Prześlędzono 1329 przypadków samobójstw. Dla 1138 przypadków przyporządkowano grupę kontrolną liczącą 4552 osoby Okazało się że ryzyko samobójstwa w pierwszym miesiącu leczenia było 5 razy większe u pacjentów leczonych lekiem z grupy SSRI, w porównaniu do pacjentów leczonych innymi lekami antydepresyjnymi. (iloraz szans OR=4,8; 95% CI, 1,9,12,2).

Nie wykazano wzrostu ryzyka samobójstwa w drugim i kolejnych miesiącach stosowania leku SSRI. Bezwzględne ryzyko podjęcia próby samobójczej w pierwszym miesiącu leczenia było niskie w obu grupach. Spośród 1329 przypadków samobójstw 907 (68%) dotyczyło osób nie stosujących leków antydepresyjnych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających śmierć

Na podstawie Reactions z 17 czerwca 2006 r., No 1106

Leki antyarytmiczne – zalety i wady

Jakkolwiek leki antyarytmiczne są skuteczne w utrzymaniu rytmu zatokowego po wystąpieniu migotania przedsionków, ich stosowanie wiąże się prawdopodobnie ze wzrostem działań niepożądanych. Niektóre z nich mogą nawet zwiększać umieralność chorych. Do sformułowania takiego wniosku upoważnił przegląd 44 prospektywnych badań z udziałem 11 322 chorych.

W badaniu porównywano skuteczność stosowania co najmniej jednego leku antyarytmicznego przyjmowanego co najmniej przez 6 miesięcy, w odniesieniu do innych leków antyarytmicznych lub placebo. Po 1 roku obserwacji ogólna umieralność chorych była niska (0% do 4,4%). Znaczący wzrost umieralności stwierdzono w przypadku stosowania leków klasy Ia, kiedy leki z tej grupy łączy się.

Natomiast stosowanie amiodaronu w znaczący sposób zmniejsza umieralność w porównaniu do leku klasy Ia, ale nie w porównaniu z placebo.

Działania niepożądane były częstszą przyczyną odstawienia leków antyarytmicznych, niż w grupie kontrolnej, z wyjątkiem aprindine i dofetilide.

Prawie wszystkie leki antyarytmiczne w znaczący sposób związane były ze wzrostem działania proarytmicznego, z wyjątkiem amiodaronu i propafenonu. Istotne zmniejszenie częstości napadów migotania przedsionków dawało stosowanie leków klasy Ia, IIc i III, z wyjątkiem dronedarone.

Badacze podsumowali, że ocena stosunku korzyści do ryzyka długotrwałego stosowania tych leków jest niejasna.

Na podstawie: Reactions z 17 czerwca 2006 r, No 1106

Naproksen – reakcje skórne

Naukowcy tureccy są zdania, że stosowanie naproksenu może wiązać się z pojawieniem się liszaja płaskiego. Przeanalizowano dane o 55 pacjentach w wieku 8-75 lat, ze zdiagnozowanym liszajem płaskim. Chorzy ci zażywali naproksen przed rozwojem zmian skórnych. Sprawdzone także, jakie inne leki stosowali chorzy zanim rozpoznano u nich liszaj. Czterdzieści pięć i pół procenta chorych zażywało naproksen przed pojawieniem się wykwitów. Dwadzieścia jeden i osiem dziesiątych procenta pacjentów leczono naprokselem i innymi lekami mogącymi wywołać tę chorobę

Trzydzieści dwa i siedem dziesiątych procent chorych zażywało w przeszłości naproksen i nie zgłaszało, że lek wywoływał schorzenia dermatologiczne.

U 43 pacjentów (78,2%) naproksen był jedynym lekiem podejrzanym o wywołanie liszaja płaskiego.

Czas, po zażyciu naproksenu, po którym występowały zmiany wahał się od 2 tygodni do 3 miesięcy. Po zaprzestaniu stosowania naproksenu i innych leków mogących wywołać liszaj, u żadnego z pacjentów nie występowały nowe zmiany

Na podstawie: Reactions z 8 lipca 2006 r, No 1109

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające w swym składzie naproksen
Anapran, Anapran neo, Apo-Naproxen125, Apo-Naproxen 250, Boloxen, Emochol, Nalgesin, Nalgesin forte, Naproxen, Naproxen 250, Naproxen 500, Naproxen EC 250, Naproxen EC 500, Natrax 100, Natrax 200, Naprox , Pabi-Naproxen, Tarproxen oraz preparaty złożone Aleve:

Wytyczne National Institute for Clinical Excellence (NICE) dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego

Leki beta-adrenolityczne nie są zalecane do leczenia nadciśnienia tętniczego, szczególnie u osób starszych. Takie stwierdzenie zawarto z nowych wytycznych przygotowanych przez NICE i British Hypertension Society.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że stosowanie leków beta-adrenolitycznych w zwykłych dawkach niesie ze sobą trudne do zaakceptowania ryzyko wywołania cukrzycy typu 2. NICE i British Hypertension Society modyfikując wytyczne wzięły pod uwagę dane z niedawno prowadzonych badań klinicznych, uwzględniając informację o działaniach niepożądanych, analizie ekonomicznej porównującej koszt/efektywność leczenia, danej klasy terapeutycznej stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Oceniono, że stosowanie leków beta-adrenolitycznych jest mniej korzystne niż leków z grupy antagonistów kanału wapniowego i diuretyków tiazydowych.

W wytycznych przedstawiono następujące rekomendacje:

- dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat i starszych oraz pacjentów rasy czarnej w każdym wieku- lekiem z wyboru na rozpoczęcie terapii jest lek z grupy antagonistów kanału wapniowego lub diuretyk tiazydowy

- dla pacjentów z nadciśnieniem w wieku poniżej 55 lat, lekiem z wyboru w leczeniu początkowym powinien być lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonist receptorów 2 angiotensyny, o ile inhibitor konwertazy angiotensyny jest źle tolerowany

- jeżeli po rozpoczęciu leczenia lekiem z grupy antagonistów kanału wapniowego lub lekiem moczopędnym z grupy tiazydów, potrzebne jest zastosowanie drugiego leku przeciwnadciśnieniowego, lekarz powinien przepisać lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonist receptorów angiotensyny, jeżeli inhibitor ACE jest źle tolerowany

Jeżeli jako leczenie początkowe zastosowano inhibitor ACE, należy dodać lek z grupy antagonistów kanału wapniowego lub diuretyk z grupy tiazydów. Jeżeli konieczne jest leczenie 3 lekami, należy stosować inhibitor ACE lub antagonistę receptora 2 angiotensyny, jeżeli inhibitor ACE jest źle tolerowany, lek z grupy antagonistów kanału wapniowego i lek moczopędny z grupy tiazydów

Na podstawie Scrip, z 1 lipca 2006 r, No 3171

Ocena pozycji leków beta-adrenolitycznych wzbudza najwięcej dyskusji. Leki tej grupy uznano za mniej efektywne od innych grup, oceniając wpływ na zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udarów.

W badaniach najczęściej stosowanym lekiem z grupy beta-adrenolityków był atenolol. Nie jest jasne czy wnioski oparte o badania atenololu można rozciągnąć na inne leki beta adrenolityczne. Zwraca się także uwagę, że istniało wiele trudności w interpretacji wyników, ponieważ większość pacjentów wymagała stosowania kilku leków. Pomocne było natomiast otrzymanie wyników analizy ekonomicznej. Badanie jakości życia (quality –adjusted life years-rok życia skorygowany o jakość) osób w wieku 65 lat wynosiło 10,19 dla leków z grupy antagonistów kanału wapniowego, w porównaniu do 10,15 dla leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, 10,12 dla diuretyków i 9,8 dla leków beta adrenolitycznych. W wytycznych podkreślono jednak, że wyniki są wiążące przy założeniu, że koszt leczenia 1 pacjenta lekiem z grupy antagonistów kanału wapniowego nie przekracza 105 funtów rocznie.

Obliczono, że w Wielkiej Brytanii oszczędzono by 250 mln funtów rocznie, gdyby większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zamiast leków beta-adrenolitycznych leczona była lekiem z innej grupy.

Chociaż leki beta-adrenolityczne nie są zalecane do rutynowego leczenia nadciśnienia tętniczego, to dla wielu ludzi ich stosowanie stanowi najlepsze rozwiązanie. Chodzi tu o pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, po zawale mięśnia sercowego, kobiet w wieku rozrodczym i pacjentów nie tolerujących leków przeciwnadciśnieniowych pierwszego rzutu. Ocenia się jednak, że mniej niż 20% pacjentów zaczynałoby leczenie od leku z grupy beta-adrenolityków. Szacuje się, że około 2 mln pacjentów w Wielkiej Brytanii zażywa leki beta-adrenolityczne. Możliwość zmiany sposobu leczenia jest realna u około 25% z nich. Są to chorzy z niepowikłanym nadciśnieniem.

Około 20% populacji brytyjskiej to osoby objęte rejestrem pacjentów z nadciśnieniem, a 6 milionów ludzi leczonych jest z powodu nadciśnienia tętniczego.

Wytyczne opracowano wspólnie z British Hypertension Society (BHS)

Na podstawie: Scrip z 5 lipca 2006 r, No 3171

Paracetamol – podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej

Z badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wynika, że rozpoczynanie leczenia paracetamolem od maksymalnej dawki 4 g/dobę u dorosłych związane jest prawdopodobnie ze wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej. Jednoczesne stosowanie opioidów nie wydaje się nasilać tego działania.

W badaniach dotyczących hepatotoksyczności podawano tylko paracetamol, paracetamol z opioidem lub placebo.

Uczestnicy badania otrzymywali co 6 godzin przez 14 dni oksykodon/paracetamol (preparat Percocet) (27 osób), hydromorfon (Dilaudid) i paracetamol (preparat Extra Strength Tylenol) 926 osób lub placebo (39 osób).

U pacjentów otrzymujących placebo nie stwierdzono podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych powyżej trzykrotnej górnej granicy normy. Zdarzały się incydenty podwyższenia aktywności enzymów ponad 3-krotną górną granicę u 41% pacjentów zażywających Percocet, 44% pacjentów stosujących Dilaudid i paracetamol, 31% pacjentów leczonych morfiną z paracetamolem i u 38% zażywających tylko paracetamol. Pacjenci zażywający paracetamol mieli statystycznie znamienne wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej powyżej górnej granicy normy w porównaniu z osobami zażywającymi placebo. Wyniki badań nie wskazują by opioidy odgrywały rolę w podnoszeniu aktywności enzymów.

Badanie było sponsorowane przez firmę Purdue Pharma LP

Na podstawie Reactions, z 15 lipca 2006 r., No 1110

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające w swym składzie paracetamol: Acenol, Acenol Forte, Amipar, Antidol P, APAP, Benuron, Calpol, Calpol 6 Plus, Calpol 80, Codipar, Codipar 250, Codipar 500, Efferalgan, Efferalgan Forte, Efferalgan Odis, Etoran, Gemipar, Gemipar 125, Gemipar 500, Grippostad, Hascopar, Panadol, Panadol dla dzieci, Panadol Rapid, Paracetamol, Paracetamol 0,5, Paracetamol o smaku malinowym, Paracetamol o smaku truskawkowym, Paramol, Perfalgan, Plicet, Tazamol oraz preparaty złożone: Acenol cum Coffeino, ActiFlu, Antidol 10, Antidol 15, Antidol 20 pro, Apap C Plus, Apap Extra, Apap Noc, Apap Przeziębienie Extra, Apap Przeziębienie Extra Plus, Apap Przeziębienie Hot Rem, Cefalgin, Codpar Max, Codpar Plus, Coldrex HotRem proszek o smaku cytrynowym, Coldrex HotRem o smaku czarnej porzeczki, Coldrex Maxgrip C, Coldrex MaxGrip o smaku cytrynowym, Coldrex na noc, Dafalgan codeine, Dolores, Efferalgan Codeine, Efferalgan Vitamin C, Etoran Extra, Etoran Max, Febrisan, Fervex, Fervex D, Fervex Junior, Gripax C, Gripex, Gripex Max, Gripex N, Gripex Noc, Grippostad C, Grypostop, Kofepar, Matrax Plus, MaxFlu, MaxFlu o smaku cytrynowym, Metafen, Neopyrin ASA, Panadol Extra, Panpiryna Tabletki od bólu głowy, Paracofen, Paracold, Paravitan, Primiza, Procoldin, ProGrip Junior, Pro-miss, Saridon, Solpadeine, Tabcin Impakt, Tabcin Trend, Tablek, Tablek Extra Plus, Talvosilen, Talvosilen forte, Theraflu Extra, Theraflu Zatoki, Unigrip, Unigrip Noc, Vegantalgin H, Zaldiar

Kortykosteroidy wziewne

Zdaniem badaczy z Holandii zaburzenia psychiczne należą do najczęściej spotykanych reakcji związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów u dzieci z astmą. By ocenić częstość występowania niepożądanych działań leków pod tym kątem przeszukano holenderską bazę danych Dutch Pharmacovigilance Centre Lareb, dokonując przeglądu raportów dotyczących pacjentów poniżej 17 roku życia, leczonych kortykosteroidami podawanymi drogą wziewną. U 89 dzieci zgłoszono występowanie niepożądanych działań leków po podaniu w formie inhalacji propionianu flutikazonu (46 osób), budesonidu (21 osób), beklometazonu (19 osób) lub beclometasone fine particles (3).

Najczęściej zgłaszano objawy psychiczne, szczególnie u dzieci młodszych. Obok tych reakcji nadesłano 1 raport o supresji nadnerczy, nie zakończonej zgonem oraz nie opisane dotychczas objawy takie jak odbarwienie szkliwa, łysienie, nadmierne owłosienie.

Na podstawie: Reactions z 15 lipca 2006, No 1110

Amiodaron – wzrost ryzyka bradykardii i hipotonii

Według badaczy amerykańskich amiodaron stosowany w zapobieganiu pooperacyjnego migotania przedsionków prawdopodobnie jest przyczyną wzrostu ryzyka bradykardii i hipotonii.

Naukowcy dokonali meta-analizy 18 badań z udziałem 3408 pacjentów (w wieku 57-73 lata), którzy poddani zostali operacji pomostowania naczyń wieńcowych lub operacji zastawek.

Tysiąc siedemset trzydziestu sześciu chorych otrzymywało amiodaron, pozostali placebo lub rutynowe leczenie zapobiegające migotaniu przedsionków.

Amiodaron w znaczący sposób zwiększa ryzyko bradykardii (iloraz szans 1,7; 95%CI, 1,05; 2,74) i nadciśnienia (1,62, 1,04, 2,54) w porównaniu z lekiem referencyjnym.

Ryzyko rozwoju bradykardii i hipotonii było wyższe u pacjentów, którym podawano amiodaron dożylnie, w stosunku do tych, którzy otrzymywali amiodaron doustnie (z lub bez amiodaronu parenteralnego) lub amiodaron podawany po operacji. Zagrożenie bradykardią jest wyższe u pacjentów, którym podawano średnio ponad 1 g amiodaronu na dobę, od tych, którzy leczeni byli niższą dawką leku.

Stosowanie amiodaronu nie zwiększa znacząco ryzyka bloku serca, nudności, incydentów mózgowych, zawału mięśnia sercowego lub zgonu.

Na podstawie: Reactions z 15 lipca 2006 r, No 1100

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające amiodaron: Amikordin, Cordarone, Opacorden, Sedacorn

Kwas acetylosalicylowy, naproksen i celekoksib – wpływ na żołądek

Z randomizowanych wielośrodkowych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem zdrowych ochotników wynika, że stosowanie celekoksibu z kwasem acetylosalicylowym prawdopodobnie wiąże się ze znacznym zmniejszeniem liczby wrzodów dwunastnicy i żołądka, w porównaniu ze stosowaniem naproksenu i kwasu acetylosalicylowego.

By określić częstość występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy, 464 zdrowych ochotników w wieku 50-75 lat, u których stwierdzono 5 lub mniej nadżerek śluzówki podzielono na grupy, stosując randomizację. Jedna z grup zażywała 1 raz na dobę 325 mg kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z placebo, 1 raz na dobę celekoksib, kapsułki 200 mg lub 2 razy dziennie naproksen kapsułki 500 mg.

Sto osiemdziesiąt dwie osoby zażywały celekoksib, 172 osoby naproksen i 92 osoby placebo. Podczas pierwszego tygodnia badano przypadki nadżerek żołądka lub dwunastnicy (stopnia 7), potwierdzonych endoskopowo. Ich liczba była znacznie niższa u osób zażywających obok aspiryny celekoksib, niż u osób stosujących naproksen i aspirynę.

(iloraz szans 0,63; 95% CI, 0,44, 0,92). Zarówno u chorych zażywających celekoksib i kwas acetylosalicylowy jak i u osób stosujących naproksen i aspirynę, liczba owrzodzeń była znacznie wyższa niż w grupie placebo (RR 2,6; 95 CI 1,2; 5,8 i 3,7, 1,8, 7,6)

Częstość owrzodzeń żołądka była znacznie wyższa w grupie osób zażywających celekoksib i kwas acetylosalicylowy niż w grupie zażywającej aspirynę i placebo.

Znacząco więcej owrzodzeń dwunastnicy stwierdzono u pacjentów zażywających naproksen i kwas acetylosalicylowy niż celekoksib i aspirynę.

U pacjentów zażywających naproksen stwierdzono znacznie więcej przypadków owrzodzeń dwunastnicy niż u pacjentów w grupie placebo.

Wyniki wstępnej analizy osób, u których nie stwierdzono uszkodzenia śluzówki były zbieżne z podstawową analizą. Częstość owrzodzenia żołądka i dwunastnicy 5% (4 z 76), 27% (938 na 141) i 17% (25 na 148) odpowiednio w grupie placebo + kwas acetylosalicylowy, naproksen + kwas acetylosalicylowy i celekoksib + kwas acetylosalicylowy.

Na podstawie: Reactions z 15 lipca 2006, No 1110

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające kwas acetylosalicylowy: Acard, Acesan, Alka-Seltzer, Asa, Asaltec 325, Aspi, Aspicard, Aspirin, Aspirin 40, Aspirin Direkt, Aspirin Protect 100, Aspirin

Protect 300, Bestpirin, Encopirin Cardio 81, Entreik 81, Galocard, Nipas, Polocard, Polopiryna S, Proficar, Salpirin, Tomapyrin Comfort, Upsarin 325 oraz preparaty złożone: Aggrenox, Alka-Prim, Andol, Antygrypin, Ascalcin, Ascalcin Plus o smaku cytrynowym, Ascalcin Plus o smaku grejpfrutowym, Ascodan, Aspi+C, Aspimag, Aspirin Activ, Aspirin C, Asprocard, Asprocol, Calcipiryna, Cardiofil, Coffepirine Tabletki od bólu głowy, Erka, Etofina, Etomar, Etopiryna-tabletki od bólu głowy, Gripar C, Koferina Tabletki od bólu głowy, Kopiryna, Migpriv, Neopyrin ASA, Panpiryna Tabletki od bólu głowy, Kopiryna, Migpriv, Neopyrin ASA, Panpiryna Tabletki od bólu głowy, Polopiryna C, Tablek, Tabletki przeciw grypie, Upsarin C, V-piryna Zdrovit
Preparaty zawierające naproksen: patrz wyżej
Preparaty zawierające celekosib: Celebrex

Dawkowanie enoksaparyny w przewlekłych chorobach nerek

Chociaż niskocząsteczkowa heparyna stanowi wygodną i skuteczną alternatywę w stosunku do niefrakcjonowanych preparatów heparyny, trzeba pamiętać, że stosowanie niskocząsteczkowej heparyny, takiej jak enoksaparyna też obarczone jest ryzykiem. Niskocząsteczkowe heparyny mają dłuższy biologiczny okres półtrwania, ich działanie przeciwzakrzepowe nie jest rutynowo monitorowane i jest trudniejsze do „odwrócenia” w przypadku krwawienia.

Klirens enoksaparyny zmniejsza się w przypadku przewlekłej choroby nerek. W związku z tym jej dawkowanie powinno być zmienione w takich sytuacjach.

W latach 2005-2006 do ośrodka australijskiego zgłoszono 10 przypadków zgonów w wyniku krwotoków po stosowaniu enoksaparyny.

Od roku 1997 zanotowano 46 takich przypadków. W 3 przypadkach, jakie miały miejsce w 2005 r, pacjentom z przewlekłą chorobą nerek podano niewłaściwą dawkę leku. W dwóch przypadkach dawkę należało dostosować do masy ciała chorych. Innym czynnikiem ryzyka jest wiek (noworodki, dzieci i osoby starsze), ciąża oraz masa ciała mniejsza niż 40 kg lub powyżej 100 kg. Przed rozpoczęciem leczenia heparyną niskocząsteczkową należy ocenić czynność nerek pacjenta. U chorego z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębkowej poniżej 30 ml./min) dawkę enoksaparyny należy zmniejszyć z 1 mg/kg dwa razy na dobę lub 1,5 mg/kg /dobę do 1 mg /kg 1 raz na dobę. Alternatywę stanowi stosowanie niefrakcjonowanej heparyny z monitorowaniem przez aPTT. Podobnie u pacjentów z niestabilną lub pogarszającą się czynnością nerek, zaleca się stosowanie niefrakcjonowanej heparyny. W przypadku dużego ryzyka krwawienia, tak jak w stanach pooperacyjnych zaleca się stosowanie niefrakcjonowanej heparyny by szybko osiągnąć działanie a także szybko i całkowicie je znieść. Jeżeli zakłada się, że z dużym prawdopodobieństwem pacjent w ciągu najbliższych 5 dni zostanie poddany operacji (włączając w to zabieg pomostowania naczyń wieńcowych) zaleca się stosowanie niefrakcjonowanej heparyny i monitorowanie jej działania przez oznaczenie aPTT.

Na podstawie: Austr. Adv. Drug. Bull. 25 (4) Aug 2006

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające enoksyparynę: Clexane, Clexane forte

Zagrażające życiu zaburzenia obrazu krwi związane ze stosowaniem terbinafiny

Doustne stosowanie terbinafiny, wskazane jest w leczeniu grzybicy nie poddającej się terapii miejscowej oraz w leczeniu grzybicy paznokci u dorosłych.

Lekarz zlecający terbinafinę do podania doustnego powinien wiedzieć, że zdarzają się, chociaż rzadko, przypadki hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych i niekorzystnego wpływu na liczbę białych krwinek. Reakcji takich nie stwierdzono, gdy lek stosuje się miejscowo.

Ośrodek australijski w roku 2004 przypomniał lekarzom o związku terbinafiny podawanej doustnie i przypadkach dyskrazji.

Ośrodek otrzymał 16 raportów o nieprawidłowej liczbie białych krwinek u pacjentów zażywających terbinafinę – włączając agranulocytozę (7), neutropenię (7) pancytopenię (2) z ogólnej liczby 663 raportów.

Na przykładzie ostatnio zgłoszonego przypadku można pokazać istotne cechy tego działania niepożądanego. Zdrowej 60 letniej kobiecie podano doustnie terbinafinę z powodu grzybicy dużego palca stopy.

U pacjentki wystąpiło owrzodzenie jamy ustnej, gorączka i bóle mięśni. Chora została przyjęta do szpitala. Z przeprowadzonego badania wynikało, że liczba leukocytów wynosiła $1,3 \times 10^9/l$, liczba neutrofilii -0.

Pacjentka wróciła do normy po podaniu dożylnym antybiotyku i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów. W tym przypadku czas od wystąpienia objawów wynosił około 4 tygodni. Jest on zbieżny z danymi z 11 innych raportów, w których czas do wystąpienia objawów określono jako 4-6 tygodni. W większości przypadków u chorych występowały objawy zakażenia. Powrót do zdrowia następował zwykle szybko po przerwaniu stosowania terbinafiny i wdrożeniu właściwego leczenia objawów. Powrót do zdrowia udało się uzyskać u 11 z 16 chorych. W jednym przypadku, 79 letniej pacjentki, rozwinęła się agranulocytoza w około 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia terbinafiną. Chora zmarła w wyniku wstrząsu septycznego, pomimo wdrożenia antybiotykoterapii i podania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów.

Inną charakterystyczną cechą jest neutropenia. W 12 przypadkach liczba neutrofilii wynosiła $0,0-0,9 \times 10^9/l$.

Pacjenci leczeni terbinafiną dłużej do 1 miesiąca powinni zwrócić uwagę każdy objaw mogący świadczyć o wystąpieniu infekcji/neutropenii- takich jak gorączka, ból gardła, owrzodzenie śluzówki jamy ustnej. Jeżeli rozwiną się w/w objawy należy oznaczyć całkowitą liczbę białych krwinek i neutrofilii. Opóźnienie w postawieniu prawidłowej diagnozy i wdrożeniu postępowania leczniczego może prowadzić do śmierci pacjenta.

Na podstawie: Aust Adv Drug Reactions Bull 25(4), Aug 2006

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające terbinafinę: Lamisilatt, Undofen Max, Afugin, 125, Afugin 250, Lamisil, Myconafine, Onymax, Terfine 250 mg tabletki, Tenasil, Terbiderm, TerbiGen, Terbinafine-1A, Terbisil, Terbisil Kid