

Niepożądane działania leków jako przyczyna przyjęć do szpitala pacjentów w podeszłym wieku

Adverse drug reactions as a cause of hospitalization in older patients

Agata Maciejczyk, Magdalena Jabłońska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: niepożądane działanie leku, polipragmazja, populacja geriatryczna

Streszczenie: Wyższe ryzyko hospitalizacji starszych pacjentów, związane z niepożądanymi działaniami leków wynika z zależnych od wieku zmian w działaniu leków, współwystępowania kilku chorób, przyjmowania jednocześnie wielu leków, ich niewłaściwego stosowania, w tym błędów, niestosowania się do zaleceń lekarza i niewystarczającego nadzoru nad terapią.

Key words: adverse drug reactions, polypharmacy, geriatric population

Summary: The higher risk of drug – related hospitalizations in older persons is caused by age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, a high number of chronic illnesses, polypharmacy, inappropriate use of drugs, involving errors, medication non-adherence and insufficient monitoring of therapies.

Zapewnienie bezpiecznej farmakoterapii jest niełatwym zadaniem. Bywa szczególnie trudne w przypadku niektórych grup chorych. Na pierwszy plan wysuwają się ludzie starsi, stanowiący zresztą najliczniejszą subpopulację pacjentów.

Część problemów nie wynika w tym przypadku z toczących się procesów chorobowych, a jest konsekwencją nieuchronnych, postępujących z wiekiem zmian fizjologicznych, wpływających na metabolizm leków. Przykładowo u osób w podeszłym wieku wchłanianie leków jest zaburzone z powodu wzrostu odczynu soku żołądkowego, zwolnieniu ulega perystaltyka jelit, zmniejsza się objętość wody całkowitej w organizmie, zmniejsza się stężenie albumin w surowicy, inaczej funkcjonują nerki - osłabieniu ulega perfuzja i filtracja kłębuszkowa, wydalanie i wchłanianie zwrotne - co wpływa na stężenia leków wydalanych głównie przez ten narząd np. antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, enalaprylu czy pochodnych sulfonilomocznika.

Osłabienie i szczególnie kondycja ludzi starszych, z ich mniejszą zdolnością utrzymania homeostazy organizmu i związanego z tym wolniejszego tempa powrotu do zdrowia po chorobie są także przyczyną większej szkodliwości leków.

W wielu przypadkach brak jest dowodów naukowych na potwierdzenie słuszności stosowania danego leku u osób starszych, ponieważ nie są one w wystarczają-

jącym stopniu reprezentowane w badaniach klinicznych. Dodatkowo wytyczne postępowania skupiają się zwykle na 1 jednostce chorobowej, pomijając najbardziej typowe sytuacje współwystępowania u osób sędziwych dwóch lub więcej chorób.

Fakt, że osoby w podeszłym wieku są przeważnie wykluczane z udziału w badaniach klinicznych sprawia, że wiedza o działaniu leków u tej populacji pochodzi głównie z obserwacji zwykłej praktyki klinicznej i w ten sposób jest zdobywana i uaktualniana.

Głównym zjawiskiem wpływającym na stopień złożoności analizowanych problemów jest wielochorobowość i związane z nią stosowanie leków - polipragmazja (zwykle definiowana jako przyjmowanie co najmniej 5 leków). Szacuje się, że 44% pacjentów osiągających wiek 75 lat ma więcej niż jedną dolegliwość, a 9% ma 4 lub więcej chorób wymagających stosowania leków [1].

Termin polipragmazja źle się kojarzy, ale w wielu przypadkach nie ma innej możliwości jak podawanie kilku leków. Właściwe postępowanie dotyczy sytuacji, gdy są podstawy do założenia, że chory powinien odnieść korzyść z zastosowania leków. Obawa przed przepisaniem kilku leków może prowadzić do rezygnacji z podania leku koniecznego. Z drugiej strony związek pomiędzy polipragmazją a negatywnym wynikiem klinicznym może nie być tak dobrze udokumentowany jak się powszechnie uważa.

Proces podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa na przykładzie gadolinowych środków cieniujących

Decision making in pharmacovigilance in the case of gadolinium containing contrast agents

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: gadolinowe środki cieniujące, nerkopochodne włóknienie układowe, kumulacja gadolinu w mózgu

Streszczenie: Omówiono zebrane dane i podejmowane działania, które doprowadziły do podjęcia decyzji o ograniczeniu stosowania części gadolinowych środków kontrastowych oraz zawieszenia ważności pozwoleń dla innych.

Key words: gadolinium containing contrast agents, nephrogenic systemic fibrosis, accumulation of gadolinium in brain

Summary: This article describes the results of discussion about the collected data and undertaken activities, the decision of restricted the use of some linear gadolinium agents and suspend the authorisation of the others

W ostatnich latach przedmiotem obrad Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) były gadolinowe środki cieniujące [1].

W pierwszej kolejności, w roku 2010, wykryto związek pomiędzy stosowaniem środków kontrastowych tej grupy a rozwojem nerkopochodnego włóknienia układowego (nephrogenic systemic fibrosis - NSF).

Ostatnio oceniano konsekwencje gromadzenia się gadolinu w mózgu.

Gadolinowe środki kontrastowe (gadolinium containing contrast agents – GdCA), jako tzw. środki pozytywne wykorzystywane są w badaniu rezonansem magnetycznym (magnetic resonance imaging - MRI) do wzmocnienia sygnału pochodzącego z narządu lub tkanek. Można je podzielić na podstawie budowy cząsteczek na liniowe (gadodiamid, kwas gadopentetowy, kwas gadobenowy, kwas gadoksetowy, gadowersetamid) oraz pierścieniowe (gadoteridol, gadobutrol, kwas gadoterowy).

Wszystkie GdCA to chelaty gadolinu, pierwiastka należącego do grupy lantanowców. Gadolin najchętniej tworzy kompleksy z ligandami zawierającymi tlen, jako donor pary elektronowej. Obecnie wszystkie kompleksy gadolinu, stosowane w diagnostyce medycznej są dziewięciokoordynacyjnymi chelatami, w których ligand zajmuje osiem miejsc, a dziewiąte jest uzupełniane przez cząsteczkę wody.

Podstawowy podział związków kontrastowych zbudowanych na bazie gadolinu obejmuje środki zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe. Środki kontrastowe zewnątrzkomórkowe służą do badania przepływu tkankowego. Ich nazwa bierze się z mechanizmu działania - nie mają one właściwości wnikania do komórek. Ulegają swobodnej perfuzji przez narządy.

Wewnątrzkomórkowe środki cieniujące wnikają do komórek wiążąc się z białkami. Środki te charakteryzują się swoistym powinowactwem do określonych typów komórek. Znajdują zastosowanie w diagnostyce guzów, zmian zapalnych i niedokrwienia, a także umożliwiają określenie perfuzji tkankowej [2].

Sam gadolin w wolnej postaci wykazuje znaczną toksyczność. Toksyczność GdCA wiązano głównie z oddzieleniem się gadolinu z chelatowanych związków. W badaniach nieklinicznych wykazano, że niechelatowany gadolin w formie chlorku gadolinu jest toksyczny i wywołuje m.in. martwicę komórek, zwłóknienie i zmiany związane z odkładaniem się związków mineralnych. Badanie *in vitro* na neuronach szczurów wykazało cytotoksyczność gadolinu. Badania obserwacyjne nie potwierdziły do tej pory ryzyka związanego z gromadzeniem gadolinu w mózgu człowieka. PRAC stwierdził, że chociaż kliniczne konsekwencje kumulacji gadolinu w mózgu są nieznanne, to braku informacji nie można uznać za dowód, że toksyczność nie występuje. Nie moż-

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR
Streszczenie: W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od października do grudnia 2017 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures
Summary: The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from October to December 2017, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od października do grudnia 2017 r.

Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik krzepnięcia VIII

Leczenie wrodzonej hemofilii jest obecnie oparte na terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), stosowanym profilaktycznie lub w razie potrzeby. W terapii substytucyjnej FVIII wykorzystywane są preparaty FVIII z dwóch szerokich klas, zawierające odpowiednio osoczopochodny FVIII (pdFVIII) i rekombinowany FVIII (rFVIII).

Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik VIII dopuszczone do obrotu na szczeblu narodowym i centralnym, zawierają jako substancje czynne ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi, efmorococog alfa, morococog alfa, octocog alfa, simoktokog alfa i tu-roctocog alfa.

W dniu 6 lipca 2016 r. niemiecki Instytut im. Paula Ehrlicha wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z prośbą o ocenę wpływu wyników badania SIPPET (ang. “Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Tod-

dlers” - badanie inhibitorów u uczących się chodzić dzieci leczonych preparatami osoczopochodnymi), na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niektórych preparatów FVIII. Z badania SIPPET wynikało, że w przypadku leków zawierających rekombinowany czynnik VIII częstość rozwoju inhibitora jest wyższa niż w przypadku leków pochodzących z osocza.

Ocena Komitetu PRAC oprócz badania SIPPET objęła również inne istotne interwencyjne badania kliniczne i obserwacyjne. Po zbadaniu wszystkich danych okazało się, że nie dostarczają one wyraźnych dowodów wskazujących na różnice w występowaniu ryzyka rozwoju inhibitora między dwiema klasami produktów leczniczych.

Ze względu na różne właściwości poszczególnych produktów w ramach dwóch klas, EMA uznała, że ryzyko rozwoju inhibitorów należy oceniać indywidualnie dla każdego leku, bez względu na klasę, do jakiej należy. Ryzyko dla każdego produktu leczniczego będzie w dalszym ciągu oceniane w miarę dostępności większej liczby danych naukowych.

PRAC stwierdził, że potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji

Losy leków w środowisku cz. 6*

β-Blokery (leki β-adrenolityczne)

Drugs In The Environment Part 6*

β-Blockers (β-Adrenergic Drugs)

Małgorzata Staninska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: β-blokery, środowisko, woda powierzchniowa, ścieki, oczyszczalnie ścieków

Streszczenie: Przetwarzam Czytelnikom przegląd problemów związanych z obecnością β-blokerów (BB) w środowisku. Stężenia BB oznaczono w próbkach ścieków, wpływów i wypływów do/z oczyszczalni ścieków, wody w rzece, wody morskiej i wody bieżącej. Enancjomery β-blokerów, ich metabolity i produkty transformacji jako zanieczyszczenia mogą mieć negatywny wpływ na żywe organizmy, ekosystemy i ostatecznie na zdrowie publiczne.

Key words: β-blockers, environment, surface water, wastewater, wastewater treatment plant (works)

Summary: Review of reported problems associated with β-blockers (BB) occurrence in the environment is given. Concentrations of BB in the samples of effluents, wastewater treatment plants influents and effluents, river water, sea water and tap water were measured. Enantiomers of BB, their metabolites and transformation products as contaminants may have negative impact on living organism, ecosystems and ultimately public health.

Wprowadzenie

β-blokery (leki β-adrenolityczne, β-adrenolityki) w grupie leków stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego należą do grupy leków hipotensyjnych [1,2,3,4].

Pierwszym źródłem ludzkich leków w środowisku wodnym są ścieki. Farmaceutyki są wydalane z organizmu człowieka w formie niezmienionej lub podlegają przemianom metabolicznym. Kluczową rolę w eliminacji β-blokerów odgrywa ich zachowanie farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, związane z ich strukturą chemiczną. β-blokery są wydalane głównie z moczem w postaci niezmienionej w kolejności: atenolol (> 85%), alprenolol (90%), sotalol (90%) i nadolol (100%) – pierwsza podgrupa. Betaksolol, metoprolol, oksprenolol, timolol i propranolol podlegają metabolizmowi w zakresie przekraczającym 80% – trzecia podgrupa. Labetalol jest eliminowany w 50% niezmieniony, ale także w 55–60% w postaci metabolitu glukuronidowego – druga podgrupa. Acebutolol i bisoprolol są wydalane w podobnych ilościach procentowych z moczem i kałem – około 50/50% [2]. Powszechne stosowanie i często niekompletny metabolizm sprawiają, że BB są powszechnie wykrywane w ściekach i wodzie powierzchniowej, a także w rzekach i strumieniach [3,4]. Metoprolol (MET), propranolol (PRO) i nadolol (NAD)

są najczęściej analizowanymi β-blokerami w próbkach biologicznych i środowiskowych. Wśród tych trzech substancji, PRO jest najbardziej hydrofobowy i wykazuje potencjał do bioakumulacji [3,4].

Stężenia β-blokerów oznaczone w próbkach ścieków

Średnie stężenia czterech β-blokerów w wpływach z trzech oczyszczalni ścieków w Szwajcarii mieściły się w przedziale 360–1330 ng/L dla atenololu, pomiędzy 210–330 ng/L dla sotalolu, 160–240 ng/L dla metoprololu oraz 30–70 ng/L dla propranololu [5]. Próbkki wpływów i wypływów do/z 14 oczyszczalni ścieków zlokalizowanych we Francji były analizowane pod kątem obecności wybranych β-blokerów (tabela 1). Wśród tej grupy leków wyróżniono trzy grupy. Do pierwszej grupy zaliczono cząsteczki (acebutolol (ACE), atenolol (ATE) i sotalol (SOT)) zawsze oznaczane w próbkach ścieków w stężeniach wyższych niż 100 ng/L i do 9800 ng/L. Do drugiej grupy należą β-blokery bisoprolol (BIS), MET, NAD i PRO oznaczone w większości próbek ścieków, ale w stężeniach niższych niż zmierzone dla grupy pierwszej, do 980 ng/L. Betaksolol (BET), oksprenolol (OXP) i timolol (TIM) znajdują się w trzeciej grupie analitów oznaczanych z najmniejszą

Rola homocysteiny w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego – nowe spojrzenie na witaminę B₁₂

The role of homocysteine in the development of cardiovascular diseases – new look at vitamin B12

Piotr Andrzej Szoka¹, Paweł Łukasz Szoka²

¹Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ²Departament Oceny Dokumentacji Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Weterynaryjnych

Słowa kluczowe: witamina B12, hiperhomocysteinemia, choroby układu sercowo-naczyniowego

Streszczenie:

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym jako produkt pośredni w biosyntezie metioniny i cysteiny. Współczesne badania wskazują, że podwyższony poziom homocysteiny może być również niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Powszechnie znany jest fakt, że witamina B12 jest niezbędna w procesie syntezy DNA oraz hematopojezy. Jednak, kobalamina może również skutecznie ograniczyć hiperhomocysteinemię. Zatem czy suplementacja witaminy B12 może przynieść dodatkowe korzyści w prewencji udaru czy zawału mięśnia sercowego.

Key words: vitamin B12, hyperhomocysteinemia, cardiovascular diseases

Summary:

Homocysteine, a sulfhydryl-containing amino acid, is an intermediate product in the biosynthesis of the amino acids methionine and cysteine. Recent studies have indicated that increased level of homocysteine should be also considered as an independent cardiovascular risk factor. It is commonly known that the vitamin B12 is required for DNA synthesis and haematopoiesis. Cobalamin can be also effective in reduction of hyperhomocysteinemia. Therefore, whether supplementation with vitamin B12 may provide additional benefits in the prevention of stroke or myocardial infarction.

Wstęp

Homocysteina jest siarkowym aminokwasem endogennym powstającym na szlaku przemian metioniny oraz cysteiny. Aminokwas ten nie pełni funkcji budulcowych, jednak czynnie uczestniczy w licznych reakcjach biochemicznych. W organizmie człowieka w warunkach fizjologicznych powstaje około 15-20 mmoli homocysteiny dziennie, a jej całkowita ilość w osoczu waha się w granicach 5-12 μmol/l. Wzrost stężenia powyżej normy określany jest mianem hiperhomocysteinemii. Jej główną przyczyną mogą być uwarunkowania genetyczne, nadmiar metioniny w diecie, bądź niedobór witamin niezbędnych do przemian tego aminokwasu m.in. witaminy B₆, B₁₂ czy folianów [1].

Przemiany biochemiczne homocysteiny w organizmie

Homocysteina powstaje we wszystkich komórkach organizmu człowieka, w cyklu fizjologicznych przemian metioniny. Dostarczana z pożywieniem metionina ulega przemianie do S-

denozylometioniny (SAM). Następnie w wyniku demetylacji SAM powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH), która w kolejnym etapie jest hydrolizowana do homocysteiny. Homocysteina zostaje uwolniona z komórek do osocza, gdzie w większości występuje w formie związanej z białkami (nawet 80%), homocystyny lub disiarczoków homocysteiny [2].

W stanach niedoboru metioniny w organizmie, homocysteina ulega remetylacji, która jest procesem odwracalnym. Reakcja ta zachodzi przy udziale syntazy metioninowej, a w procesie tym istotną rolę odgrywa witamina B₁₂, która pełni rolę kofaktora. Enzymem pośrednio wpływającym na proces remetylacji jest również reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa. Jest on odpowiedzialny za syntezę 5-metylotetrahydrofolianu, który jest donorem grupy metylowej [2].

Innym szlakiem metabolicznym odpowiedzialnym za przemianę homocysteiny jest transsulfuracja, która jest szczególnie nasiloną w przypadku nadmiernej podaży metioniny. Transsulfuracja jest procesem nieodwracalnym, a w przebiegu tej reakcji homocysteina jest sprzęgana z seryną przy udziale enzymu - β-syntazy cystationiny. W procesie tym jako koen-

Motto: „Licz, co można policzyć, mierz, co można zmierzyć,
a to, co nie jest mierzalne, uczyn mierzalnym” Galileo Galileusz (1564–1642)

Ocena środowiskowych zagrożeń zdrowotnych - aktualizacja

Environmental Health Risk Assessment – an Update

Krzysztof L. Krzystyniak

Profesor em., Université du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada

Słowa kluczowe: Ryzyko względne (RR), iloraz szans (OR), współczynnik zagrożenia (HR), margines narażenia (MOE), biomonitorowanie człowieka (HBM)

Streszczenie: Do przeważających problemów zdrowotnych w Unii Europejskiej, jak to wynika z wskaźników liczby lat pozostawania w niepełnosprawności (DALY), należą choroby nieinfekcyjne. Jakościowa i ilościowa ocena środowiskowych zagrożeń zdrowotnych jest możliwa dzięki wprowadzeniu odpowiednich narzędzi i precyzyjnych „jednostek zagrożenia”, do których należy ryzyko względne (RR), iloraz szans (OR) i współczynnik zagrożenia (HR). W celu monitorowania środowiskowego ryzyka raka przyjęto współczynnik narażenia (MOE). W bezpośrednim biomonitorowaniu człowieka (HBM) przyjęto równoważniki biomonitorowania (BEs) oraz graniczne wartości narażenia zawodowego (OELs) dla różnych ksenobiotyków. W tekście umieszczono międzynarodowe (ang.) nazwy, które mogą być pomocą, jako dodatkowe słowa-klucze, w wyszukiwaniu danych literaturowych.

Key words: relative risk (RR), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), margin of exposure (MOE), human biomonitoring (HBM)

Summary: Leading causes of health problems in European Union population are non-infectious diseases, as shown by the indices of disability-adjusted life years (DALY). Qualitative and quantitative assessment of environmental health risk is possible and adequate tools and precise “units of hazard” have been introduced such as relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR). Margin of exposure (MOE) was adopted for monitoring environmental risk of cancer. Establishing biomonitoring equivalents (BEs) for different environmental chemicals, in addition to occupational exposure limits (OELs), is the result of direct biomonitoring of human exposure to xenobiotics. International terms included in the text can be useful as additional key words for searching scientific information.

Skróty użyte w tekście

ADI (acceptable daily intake): dopuszczalne dzienne pobranie,

BEs (biomonitoring equivalents): równoważniki biomonitorowania,

BLV (biological limit values): graniczne wartości biologiczne,

DALY (disability-adjusted life years): liczba lat pozostawania w niepełnosprawności,

DNEL (derived no-effect level): pochodne poziomów nie powodujących zmian,

EBM (evidence-based medicine): medycyna oparta na dowodach,

EBP (evidence-based practice): praktyka oparta na dowodach,

EDCs (endocrine disruptor chemicals): endokrynomytyki, EFSA (European Food Safety Administration): Europejskie Władze Bezpieczeństwa Żywności,

FDA (Food and Drug Administration) – Administracja Żywności i Leków (USA),

HR (hazard ratio): współczynnik zagrożenia,

HBM (human biomonitoring): biomonitorowanie człowieka,

MOE (margin of exposure): margines narażenia,

OELs (occupational exposure limits): graniczne wartości narażenia zawodowego,

OR (odds ratio): współczynnik szans

POPs (persistent organic pollutants): trwale zalegające zanieczyszczenia organiczne,

RCT (randomized controlled trials): randomizowane badania kontrolowane,

REACH (Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals); Rejestracja, Ewaluacja i Autoryzacja Chemikaliów,

RR (relative risk): ryzyko względne,

SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits): Naukowy Komitet Granic Narażenia Zawodowego,

TTC (threshold of toxicological concern) – próg zagrożenia toksykologicznego, UF (uncertainty factor): współczynnik niepewności,

WHO (World Health Organisation) – Światowa Organizacja Zdrowia,

YLDs (Years lived with disability): liczba lat życia w niepełnosprawności, YLLs (years with life lost): utracone lata życia.