

## BIULETYN LEKÓW NR 2/2011

Redaguje Zespół:

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

### WPLYW BENZODIAZEPIN, ANTYDEPRESANTÓW I OPIOIDÓW NA PROWADZENIE POJAZDÓW

**P**rzeгляд i meta-analiza danych eksperymentalnych oraz epidemiologicznych

**Podstawa badania:** W społeczeństwie funkcjonuje wielu pacjentów, którym przepisuje się leki psychoaktywne o działaniu sedatywnym jak *benzodiazepiny*, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) czy *opioidy*. Ogromną większość stanowią pacjenci ambulatoryjni, od których oczekuje się wykonywania dziennych obowiązków na poziomie osób nie stosujących leków. Wiadomo jednak, że leki te mogą ograniczać zdolności poznawcze i psychoruchowe (czas reakcji, uwaga, orientacja przestrzenna), leżące u podstaw czynności dnia codziennego jak np. prowadzenie auta.

Wpływ leków na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdu badano uprzednio z wykorzystaniem danych epidemiologicznych oraz badań eksperymentalnych. Badania epidemiologiczne skupiały się na ocenie związku między lekami powodującymi sedację a bezpieczeństwem ruchu drogowego oraz ryzykiem wystąpienia kolizji drogowej. W badaniach eksperymentalnych starano się odpowiedzieć na pytanie, czy prawdopodobne jest upośledzenie zdolności prowadzenia auta po podaniu leków. Przedmiotem niniejszego badania jest analiza wpływu trzech klas leków psychoaktywnych (*benzodiazepiny* oraz nowe leki uspokajające nie zawierające *benzodiazepin*, leki przeciwdepresyjne oraz *opioidy*) na bezpieczeństwo ruchu drogowego, przy użyciu danych z badań epidemiologicznych oraz eksperymentalnych, które, jeśli analizowane oddzielnie, nie pozwalają na ocenę wpływu tych leków na częstość wypadków drogowych.

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczyły kolizji drogowych (w większości przypadków prowadzących do uszkodzeń ciała lub śmierci), dających szybko na tyle znaczące różnice by mieć znaczenie praktyczne. Badania obserwacyjne nie dały potwierdzenia istnienia związku przyczynowo skutkowego między wpływem leków a wypadkami drogowymi. Jeśli u sprawcy wypadku wykryto obecność leku, nie zna-

czy to wcale, że lek musiał być przyczyną kolizji. W badaniach nad odpowiedzialnością za wypadki podjęto próbę ustalenia, czy badane leki szerzej stosowane były u sprawców wypadków, w stosunku do osób prowadzących bezkolizyjnie. Niniejsze opracowanie również skupia się na wynikach tych badań.

Badania eksperymentalne, mają na celu określenie wpływu pojedynczej bądź kilku dawek leku na kierowanie pojazdem, z wykorzystaniem aktualnych testów na prowadzenie auta lub symulatorów jazdy. Badania eksperymentalne znoszą wiele ograniczeń badań epidemiologicznych, ale ich słuszność sprawdza się tylko w określonych warunkach, ponieważ większość testów konstruowanych jest tak by zbadać konkretne zachowania, a nie na wszystkie czynniki składające się na prowadzenie auta. Niektóre jednak, mimo prowadzenia w ściśle określonych warunkach, mają szersze zastosowania w praktyce, co udowodniły pozytywne testy sztucznych markerów kolizji drogowych. Przykładowo, standardowy test opracowany przez O'Hanlon na początku lat 80, bada głównie utrzymanie pozycji bocznej pojazdu na pasie ruchu. Model poznawczy prowadzenia pojazdów definiuje taki proces jako „operacyjny”, uznaje za niezbędny do prawidłowego prowadzenia auta. Wahanie samochodu (określane jako odchylenie standardowe pozycji lateralnej OSPZ), było kalibrowane w stosunku do różnych poziomów alkoholu we krwi, gdyż jest on powszechnie znanym czynnikiem warunkującym wypadki drogowe. Wiele poprzednich prac przeglądowych, szeroko analizowało wpływ różnych dawek *benzodiazepin*, leków uspokajających niebędących pochodnymi *benzodiazepin*, leków przeciwdepresyjnych na wskaźnik pozycji bocznej podczas jazdy na autostradzie. O ile upośledzenie zdolności prowadzenia auta po podaniu tych leków sugerowało niezdolność pacjenta do prowadzenia pojazdu na autostradzie, o tyle brak upośledzenia nie dawał pewności, że pacjent może prowadzić bezpiecznie, zwłaszcza w mieście, gdzie warunki wymagają większego skupienia z uwagi na światła, przechodniów i duże natężenie ruchu. Zgodnie z modelem poznawczym prowadzenia auta, skomplikowane procesy wymagane do analizy

otaczającego nas świata oraz podejmowania decyzji związanych z prowadzeniem pojazdu określane są jako procesy „taktyczne” i „strategiczne”. Współczesne testy oraz symulatory prowadzenia auta, projektowane są z myślą o wydobyciu właśnie tych aspektów, które związane są z taktyką i strategią i będą prezentowane w niniejszym opracowaniu.

Wiele badań epidemiologicznych, oraz prac przeglądowych dotyczących eksperymentów, podkreślają jak bardzo mogą się różnić efekty leków, nawet tych z tej samej klasy terapeutycznej. Prezentowane opracowanie, będzie dotyczyć tych różnic, ale także czynników mogących w sposób znaczny wpływać na modyfikacje efektu leków (jak wiek czy choroby towarzyszące) na prowadzenie auta i kolizje drogowe.

Przygotowując tę pracę, przeszukiwano bazy piśmiennictwa naukowego, w celu znalezienia dowodów na potwierdzenie związku między zażywaniem leków (*benzodiazepin* oraz nowych leków uspokajających nie zawierających *benzodiazepin*, leków przeciwdepresyjnych oraz *opioi*idów) a podwyższonym ryzykiem wypadków drogowych i upośledzenia zdolności prowadzenia auta. Bardziej szczegółowo badano, czy każdy z wymienionych leków może zwiększać ryzyko wypadków (zindeksowane na podstawie estymacji ryzyka określonych w badaniach epidemiologicznych) a także, czy leki podawane w trakcie badania upośledzają zdolność prowadzenia auta (zindeksowane na podstawie pomiaru wielu czynników dotyczących prowadzenia auta z wykorzystaniem symulatorów prowadzenia pojazdów).

## Metodologia

Przeszukiwanie baz z piśmiennictwem naukowym

Przeszukano bazy PubMed oraz EMBASE w poszukiwaniu materiałów publikowanych między styczniem 1966 a 31 stycznia 2010 r. Wzięto pod uwagę dane dostępne w języku angielskim, dotyczące badań z udziałem ludzi. Kryteria podzielono na dwie grupy. Pierwsza z wykorzystaniem kryteriów Emtree/MeSH zawierająca następujące terminy: 'pochodne *benzodiazepiny*', '*zaleplon*', '*zopiclon*', '*zolpidem*', '*zolpidem tartrate*', '*eszopiclone*', 'czynnik antydepresyjny' oraz 'agonista *opiatów*'. W drugiej grupie znalazły się terminy: 'wypadki drogowe', 'bezpieczeństwo na drodze', 'prowadzenie auta', oraz termin ogólny 'prowadzenie'. Korzystając z opcji 'explosion' (wybuch) system uwzględniał także podtematy (poszczególne leki w konkretnej klasie leków) w każdym z powyższych Emtree/MeSH. Każdy artykuł zawierający co naj-

mniej jeden z terminów uwzględniony w którymś z zestawów był rozpatrywany pod kątem włączenia w pracę przeglądową. Przeszukano także odniesienia artykułów spełniających kryteria włączenia w poszukiwaniu dodatkowych materiałów.

## Kryteria włączenia

W przypadku badań epidemiologicznych kryteriami włączenia były:

- (i) badania kohortowe lub badania porównawcze przypadków lub badania skrzyżowane (z wyłączeniem badań ankietowych oraz opisowych); oraz
- (ii) wyraźnie potwierdzona ekspozycja (leki wykryte w płynach ciała, historia przepisanych leków) a także potwierdzony efekt (wypadek drogowy z podkategoriami jak wypadek wymagający hospitalizacji, lub wypadek śmiertelny).

Metody wykorzystane w badaniach epidemiologicznych oceniono z wykorzystaniem właściwych pól wyszczególnionych w oświadczeniu STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Kryteriami włączenia w przypadku badań eksperymentalnych były:

- (i) podanie dawki lub wielu dawek właściwego leku jednej z badanych grup; oraz
- (ii) implementacja jednego z aktualnych testów na prowadzenie auta lub symulatora jazdy autem (z wyłączeniem laboratoryjnych badań poznawczych/psychoruchowych związanych z prowadzeniem auta).

Metodologię badań eksperymentalnych oceniano na podstawie czterech kategorii: projektu badania, wyboru badanej grupy, interwencji farmakologicznej oraz pomiaru wyników.

## Meta-analiza

Wyszukane badania epidemiologiczne zebrano i poddano meta analizie zaczynając od badań zawierających wymagane dane. Do wyliczenia zebranych estymacji wykorzystano model analizy z efektem zmiennych losowych (metoda DerSimonian-Laird'a), jako że nie zakłada ona, iż każdy komponent meta - analizy pochodzi z tej samej badanej populacji, stąd pozwala na zbieranie statystycznie heterogenicznych badań bez obniżania statystycznej wartości

wyników. Jednak w stosunku do modelu z efektem stałym model z efektem zmiennym wygenerował większe przedziały ufności, co obniżyło dokładność zebranych estymacji. Analizowano także podgrupy, szczególnie gdy zdarzyły się znaczne statystyczne różnice. Jakkolwiek, było to możliwe wyłącznie dla *benzodiazepin* (podział ze względu na wiek) w badaniach kliniczno-kontrolnych, z uwagi na zbyt małą liczbę badań w innej meta analizie.

**Wyniki:** Po pierwszym przeszukaniu baz uzyskano 1271 artykułów. Odrzucono dokumenty nie spełniające kryteriów i ostatecznie zostało 15 badań epidemiologicznych oraz 54 artykuły dotyczące badań eksperymentalnych. Dzięki przeglądowi piśmiennictwa uzyskano dodatkowo 6 badań epidemiologicznych oraz 9 eksperymentalnych. Łącznie 21 badań epidemiologicznych i 69 eksperymentalnych spełniło kryteria włączenia. W grupie badań epidemiologicznych 13 stanowiły badania porównawcze przypadków, pozostałe 8 to badania kohortowe. Ponadto 19 z badań epidemiologicznych dotyczyło ekspozycji na *benzodiazepiny*, 6 na leki przeciwdepresyjne, pozostałe 7 na *opioidy*. W grupie 69 badań eksperymentalnych *benzodiazepiny* były badane w 48 badaniach, leki przeciwdepresyjne w 20 i *opioidy* w 3.

**Badania epidemiologiczne:** Benzodiazepiny, leki przeciwdepresyjne i *opioidy* a ryzyko wypadków drogowych.

W badaniach epidemiologicznych wykorzystano dwie metody doboru grup badanych. Siedem badań porównawczych uwzględniało kierowców, którzy w wyniku wypadku byli hospitalizowani lub zmarli. Za grupę kontrolną posłużyły ofiary wypadków wybrane losowo. Obecność leku ustalano na podstawie badania krwi lub moczu. Największą zaletą tej metody jest dostęp do dowodów na obecność leków we krwi w chwili wypadku.

W pozostałych badaniach porównawczych kliniczno-kontrolnych (poza jednym gdzie użycie leku było potwierdzone rozmową) oraz wszystkich badaniach kohortowych, zarówno użycie leku jak i efekt końcowy stwierdzano na podstawie prowadzonych rejestrów. Uczestnictwo w wypadku potwierdzano w rejestrach szpitalnych, bazach danych lekarzy ogólnych lub rejestrach wypadków drogowych. Ekspozycję na lek potwierdzano na podstawie rejestrów wypisu recept. Wypadki potwierdzano z użyciem rejestrów aut lub

historiach choroby. Ekspozycję na lek szacowano na podstawie danych wprowadzonych do bazy wypisanych leków. Dane z baz pozwoliły zweryfikować czy pacjent otrzymał receptę (założono, że w takim przypadku przyjmował lek) w okresie przypadającym na wypadek. Takie rozwiązanie ma tę zaletę, iż pozwala na uwzględnienie dużej liczby pacjentów, co zwiększa moc badania. Takie wykorzystanie baz, daje możliwość pewnych nadużyć, popularnych dla tego typu badań. Po pierwsze daje możliwość manipulacji ekspozycją. To, czy pacjent faktycznie zażywał lek w oszacowanym okresie czasu jest praktycznie nie do ustalenia. Podobnie jak to, czy nie zażywał leków przepisanych w innym terminie, lub leków dostępnych bez recepty, nawet w okresie innym niż badany, a co mogło mieć wpływ na wynik badania. Nie ma to jednak wpływu na przypadki wykrytej oczywistej korelacji między zażyтым lekiem i wypadkiem drogowym. Po drugie, tylko pewien procent zdarzeń (np. wypadki drogowe) są rejestrowane w bazach. Drobne kolizje, stłuczki, nie są raczej uwzględniane. Przykładowo, badanie włączające pacjentów hospitalizowanych, dotyczyło tylko tej grupy pacjentów, która uczestniczyła w zdarzeniu poważnym, wymagającym interwencji medycznej. Po trzecie, może się zdarzyć, iż dane dotyczące pewnych istotnych zmiennych, nie zostaną wpisane do bazy. Wiele badań dostosowuje analizy, lub dobiera próby do zmiennych demograficznych (np. wiek, płeć), pomijając jednocześnie inne, równie ważne, mogące wpływać na prowadzenie auta (choroba, na którą przepisano lek np. depresja). Dane uzyskane w ten sposób mogą być trudne do opracowania.

### **Benzodiazepiny oraz „leki Z” (zolpidem, zopiklon, zaleplon, eszopiklon).**

Z badanych 3 klas leków, najlepiej, bo aż w 12 badaniach kliniczno-kontrolnych i 6 badaniach kohortowych, przebadano *benzodiazepiny*. Pośród tych badań (18), jedno kliniczno-kontrolne i dwa kohortowe, oceniały dodatkowo ryzyko wypadku po zastosowaniu „leków z”. W oparciu o te badania, przeprowadzono 3 odrębne meta-analizy: dla badań kliniczno-kontrolnych, kohortowych i badających odpowiedzialność za wypadki.

1. Badania porównawcze ryzyka wypadków po zastosowaniu benzodiazepin.

Z 12 badań porównawczych, w 8 badano, czy po za-

stosowaniu *benzodiazepin* wzrasta ryzyko wypadków drogowych. Z meta-analizy wyłączono dwa badania, nieuwzględniające dat ekspozycji oraz liczby wypadków przypadających na okres, w którym przyjmowano lub nie przyjmowano leku. Jednak oba z tych badań wskazywały na silny związek między stosowaniem *benzodiazepin* a wypadkami drogowymi. Pierwsze z nich to badanie krzyżowe przypadków, wśród kierowców, którzy byli zaangażowani w wypadek drogowy. Korzystając z proporcji porównywano stosunek liczby kierowców stosujących *benzodiazepinę* w dniu wypadku, z liczbą stosującą lek w trakcie całego okresu badanego (np. stosujących lek tego samego dnia tygodnia, do 18 tygodni wstecz przed wypadkiem). Znormalizowany iloraz szans (OR) dla wszystkich *benzodiazepin* w tym badaniu wynosił 1.62 (95% CI 1.24, 2.12), sugerujący związek między użyciem *benzodiazepiny* a zwiększonym prawdopodobieństwem kolizji drogowej. Drugie z badań wykazało, że podanie *benzodiazepin* zwiększa pięciokrotnie ryzyko poważnych wypadków (znormalizowany iloraz szans 5.05; 95% CI 1.82, 14.04).

Pozostałe 6 publikacji zawierało wszystkie niezbędne dane, i zostało włączone do meta-analizy. Badania wykazały heterogenność statystyczną (test Cochran  $Q=16.20$ ;  $p=0.006$ ;  $I^2=69.1\%$ ). Mimo to, wykazano, iż całkowity związek między stosowaniem *benzodiazepin* a ryzykiem wypadków jest wyższy o 59%. (OR 1.59; 95% CI 1.10, 2.31). W poprzedniej meta-analizie, przeprowadzonej przez Rapoport i wsp., w 2009 korzystano z tego samego zestawu badań, jednakże autorzy badali wyłącznie przypadki z długodziałającymi *benzodiazepinami*. Nasze badanie uwzględniało zarówno krótko jak i długodziałające *benzodiazepiny*, ponieważ taki podział nie występował, w żadnym z włączonych do meta-analizy badaniu (np. badanie Leveille i wsp. uwzględniało pacjentów ekspozowanych na *triazolam*, krótko działająca *benzodiazepina*).

## 2. Badania kohortowe ryzyka wypadków po zastosowaniu *benzodiazepin*.

Z sześciu badań kohortowych, dwa wyłączono, ponieważ zawierały dane źródłowe wykorzystane w poprzednim badaniu. Nie uwzględniono także artykułu, w którym brak było wystarczających danych, by wyliczyć ryzyko stosowania, jakkolwiek artykuł ten wykazał zaskakująco wysoki współczynnik wystąpienia zdarzenia (IRR – incidence rate ratio), potwierdzający związek stosowania *benzodiazepin* z wyższym ryzykiem wypadku. W trzech pozostałych badaniach, włączonych

do meta-analizy, podobnie jak w badaniach porównawczych, obserwowano znaczną heterogenność wyników (test Cochran  $Q=6.65$ ;  $p=0.036$ ;  $I^2=70\%$ ). I tym razem wzrost ryzyka wypadków po podaniu *benzodiazepin* był niezaprzeczalny ( $p<0.0001$ ), z 81% wzrostem ryzyka u pacjentów stosujących *benzodiazepiny* (IRR 1.81; 95% CI 1.35, 2.43).

## 3. Odpowiedzialność za kolizje drogowe a stosowanie *benzodiazepin* – badanie porównawcze.

W sześciu badaniach podjęto próbę analizy, czy *benzodiazepina* jest częściej obecna we krwi kierowców odpowiedzialnych za wypadek, czy też ofiar wypadków (w tym kierowców nie uznanych za sprawców kolizji). Z powodu niewiarygodnych danych wyłączono jedno z badań, jednak także to badanie wskazywało na związek między podwyższonym ryzykiem wypadków a stosowaniem *benzodiazepin*. Pozostałe 5 badań włączono do meta-analizy. W celu określenia odpowiedzialności za wypadek, bazowano na manewrach uznanych za niebezpieczne a wykonywanych w czasie zdarzenia. Takie manewry są właściwie skalowane, z wykorzystaniem systemów punktacji wypadków oraz na podstawie wyników policyjnych dochodzeń. Ostatnie z badań, było najmniejsze i miało najobszerniejszy przedział ufności. Heterogenność w badaniach była marginalna (test Cochran  $Q=9.30$ ;  $p=0.054$ ;  $I^2=57\%$ ). Końcowy efekt ( $p=0.034$ ) wskazywał na wzrost ryzyka wypadków o 41% po zastosowaniu *benzodiazepin* (OR 1.41; 95% CI 1.03, 1.94). Wszystkie trzy meta-analizy, jednoznacznie potwierdziły związek między stosowaniem *benzodiazepin*, jako grupy leków, a zwiększonym ryzykiem wypadków drogowych. Jednak, może mieć na to wpływ stosowanie innych leków, w tym również szereg czynników zewnętrznych. Do tych czynników można zaliczyć: wiek kierowcy, wskazanie do zastosowania leku oraz pory jego zażywania, okres półtrwania leku, dawkę, długość działania leku, przyjmowanie jednocześnie z innymi lekami psychoaktywnymi. Dla wieku kierowcy oraz jednoczesnego spożywania alkoholu, przeprowadzono odrębne meta-analizy, pozostałe czynniki nie zostały zbadane z uwagi na ograniczoną liczbę danych.

## Wiek

Niezależnie zebrane dwie grupy dowodów wskazują, że prawdopodobieństwo spowodowania wy-

padku po zażyciu *benzodiazepiny* jest niższe wśród osób starszych. Z trzech badań porównawczych, które uwzględniały wyłącznie pacjentów w wieku 65 i starszych, oszacowano znormalizowany iloraz szans (OR - Odds Ratio). Podobnie postąpiono z trzema badaniami kliniczno-kontrolnymi uwzględniającymi wiek pacjentów - 18 lat i wyższy. Porównanie wykazało brak znaczącej heterogenności statystycznej, gdy wyniki podzielono na podgrupy zgodnie z wiekiem (grupa starsza: test Cochran  $Q=2.15$ ,  $p=0.34$ ,  $I^2=6.9\%$ ; grupa młodsza: Cochran  $Q=3.19$ ,  $p=0.20$ ,  $I^2=37.3\%$ ). Łączny iloraz szans dla grupy starszej (OR 1.12; 95% Ci 0.97, 1.31) był niższy w stosunku do grupy młodszej (OR 2.21; 95% Ci 1.31, 3.73). Pośród badań epidemiologicznych uwzględniających szerszy zakres wiekowy, w czterech odnotowano stratyfikację ryzyka wypadków zgodnie z wiekiem. Trzy z tych badań wskazały grupę starszą, jako mniej podatną na kolizję po zażyciu *benzodiazepin*. W jednym badaniu wykazano porównywalne prawdopodobieństwo, iloraz szans był zbliżony dla obu grup. Jedno z doświadczeń badające odpowiedzialność za kolizję wykazało zwiększone ryzyko w grupie pacjentów młodszych.

### Dawkowanie i stosowanie leku w celach terapeutycznych

Leki przeciwlękowe podawane są w ciągu dnia w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych, zatem mogą zwiększać ryzyko wypadków bez względu na okres półtrwania. W dwóch badaniach kohortowych oraz jednym badaniu kliniczno-kontrolnym pogrupowano *benzodiazepiny* na przeciwlękowe oraz nasenne. We wszystkich trzech badaniach wykazano zwiększone ryzyko po podaniu *benzodiazepin* przeciwlękowych. W dwóch badaniach kohortowych wskazano na analogiczne zależności jak w przypadku *benzodiazepin* nasennych, podczas gdy badanie kliniczno-kontrolne wykazało nieznaczny wzrost ryzyka po podaniu leków nasennych. Leki nasenne, podawane są w porach wieczornych, stąd działania niepożądane mogą zależeć od długości działania konkretnego leku.

### Okres półtrwania leku

Okres półtrwania i eliminacji *benzodiazepin* badano w dwóch projektach, z których jeden dotyczył ryzyka wypadków w populacjach starszych (65 i starszych), drugi zaś odpowiedzialności za kolizje. Pierwsze z badań grupowało *benzodiazepiny* zgodnie z okresem półtrwania leku na krótki i długi okres półtrwania,

odpowiednio  $\leq 24h$  oraz  $>24h$ . W populacji pacjentów starszych to leki o długim okresie półtrwania zwiększały ryzyko wypadkowości. Drugie z badań okres półtrwania podzieliło na 3 grupy: krótki  $<6h$ , średni 6-12h oraz długi  $>24h$ . Nowi pacjenci w przypadku średniego i długiego okresu półtrwania byli znacznie bardziej podatni na spowodowanie wypadku drogowego, podczas gdy krótki okres nie wykazał znacznych różnic w porównaniu z kontrolą.

Analizując konkretne leki, największe ryzyko niesie ze sobą stosowanie *diazepamu*, nawet po 2-4 tygodniowym czasie trwania kuracji. *Oksazepam*, wykazał najmniejsze ryzyko. *Alprazolam* wykrywano znacznie częściej we krwi sprawców wypadków niż u uczestników nie będących sprawcami. Brak było informacji o wskazaniach, na które przepisano lek, jednak leki te najczęściej przepisywane są jako leki przeciwlękowe. W pięciu badaniach odnotowano związek pomiędzy stosowaniem różnych *benzodiazepin* oraz leków nasennych, nie będących pochodnymi *benzodiazepin*, a wypadkami drogowymi. Ryzyko wypadków wzrastało po zastosowaniu *benzodiazepin* długo działających jak *flunitrazepam*, *flurazepam* oraz *nitrazepam*. Jednak, wśród *benzodiazepin* o średnim i krótkim okresie półtrwania, także odnotowano przypadki zwiększania ryzyka wypadkowości. Znaczącego niekorzystnego efektu nie obserwowano w grupie *benzodiazepin* o bardzo krótkim okresie działania. Krótko działający lek nasenny, nie będący pochodnym *benzodiazepiny*, *zopiklon*, przebadano w trzech badaniach. Badanie kliniczno-kontrolne wykazało 4 krotnie podwyższone ryzyko wypadku po zastosowaniu leku. W dużym badaniu kohortowym zanotowano, że ryzyko było 2 krotnie wyższe. Pozostałe badanie nie wykazało zwiększonego ryzyka.

Dla innego krótko działającego leku nasennego, *zolpidemu* podobne badanie kohortowe wykazało również 2 krotnie większe ryzyko wypadku, podczas gdy w pozostałych badaniach nie stwierdzono takiej zależności.

### Długość terapii

W pięciu badaniach kohortowych, badających wpływ *benzodiazepin* na wypadkowość w trakcie pierwszych 1-4 tygodni terapii, stwierdzono podwyższone ryzyko wypadków związane z leczeniem. Dwa badania wskazały, iż ryzyko to utrzymuje się na stałym wysokim poziomie gdy kontynuuje się stosowanie leków.

### Dawka leku

W trzech badaniach epidemiologicznych badano ryzyko wypadku zależne od dawki podanej *benzodiazepiny*. Wszystkie z badań dowiodły, iż ryzyko wypadków wzrasta proporcjonalnie do dawki leku, a kierowcy z wyższym stężeniem leku we krwi byli częściej sprawcami wypadków. Ryzyko spowodowania kolizji wzrasta zarówno w przypadku stosowania dawek terapeutycznych i wyższych niż terapeutyczne. Nie obserwowano wzrostu ryzyka w przypadku dawek podprogowych.

### Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne badano w trzech badaniach porównawczych oraz trzech kohortowych. W jednym z badań, w których antydepresanty zaklasyfikowano do jednej grupy, nie wykazano związku między podaniem leku a ryzykiem spowodowania wypadku. Zbyt mała liczba badań w każdej z kategorii uniemożliwiła przeprowadzenie meta-analizy.

W kontekście wpływu na wypadkowość, brak jest wyraźnej różnicy między lekami przeciwdepresyjnymi uspokajającymi i lekami, które nie wykazują działania uspokajającego. Dwa badania nie wykazały znaczącego wzrostu ryzyka wypadków po zastosowaniu zarówno trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych jak i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w populacji pacjentów młodych. Jedno doniesienie wskazywało na wzrost ryzyka po zastosowaniu tych leków. W populacjach starszych pacjentów, leki przeciwdepresyjne działające uspokajająco, zwiększały ryzyko wypadków drogowych. Przeprowadzono dwa badania epidemiologiczne wśród pacjentów powyżej 60 roku życia badające wpływ leków przeciwdepresyjnych na wzrost ryzyka wypadków. Oba badania wykazały, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne zwiększają ryzyko spowodowania wypadku, i jest to wprost proporcjonalne do przyjętej dawki, co potwierdziło jedno z badań. Niestety nie badano w nich wpływu leków przeciwdepresyjnych nie działających uspokajająco, brak zatem oceny wpływu nowych leków na ryzyko wypadkowości.

### Leki opioidowe

Wpływ leków *opioidowych* na zwiększone ryzyko wypadków przebadano w 4 badaniach kohortowych oraz jednym porównawczym. Wyniki dwóch z badań kohortowych nakładały się na siebie, trzecie zaś miało dane niewystarczające do skalkulowania ryzyka. Wskutek

tego nie przeprowadzono meta-analizy dla leków *opioidowych*.

Stosowanie leków *opioidowych* w dawkach terapeutycznych zwiększało ryzyko spowodowania wypadku przez młodszych kierowców. W populacji pacjentów starszych, wyniki nie były jednoznaczne. Częściowe dane potwierdzają, iż przyjmowanie kodeiny, kodeiny oraz *tramadolu* w trakcie pierwszych czterech tygodni stosowania, może zwiększać ryzyko wypadków. Badania krwi na obecność leków *opioidowych* nie wykazały związku między stosowaniem leków a zwiększeniem ryzyka wypadku.

### Interakcje między lekami oraz lekami i alkoholem

W trzech badaniach porównawczych odnaleziono informacje o interakcjach między lekami i alkoholem. Zwiększone ryzyko wypadków odnotowywano zawsze w przypadku połączenia alkoholu z *benzodiazepiną*. We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci w różnym wieku. Obecność alkoholu oraz *benzodiazepin* stwierdzano na podstawie badania krwi oraz moczu. Iloraz szans obliczony w każdym z badań dla kombinacji alkohol-*benzodiazepina*, był wyższy w porównaniu z alkoholem i *benzodiazepiną* osobno. Badania włączono do losowo przypisanego modelu - meta-analizy. Wyniki wykazały, iż stosowanie *benzodiazepin* wiąże się z 7,7 krotnie wyższym ryzykiem wypadków (OR 7,69; 95% CI 4,33, 13,65), co potwierdza synergizm działania benzodiazepin, przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu. W badaniach nie określano poziomu alkoholu we krwi, włączano także pacjentów z ilością nie przekraczającą norm dopuszczalnych podczas prowadzenia auta.

Działanie leków psychoaktywnych stosowanych przez pacjentów starszych na wypadkowość badano w dwóch badaniach, kohortowym oraz jednym porównawczym. W badaniu porównawczym, wykazano, że stosowanie jednego leku psychoaktywnego wiąże się ze wzrostem ryzyka wypadku o ok. 30%. Jednoczesne stosowanie dwu lub więcej leków psychoaktywnych może zwiększać ryzyko nawet do 100%. Podobne wyniki uzyskano w badaniu kohortowym gdzie ryzyko wypadku po jednoczesnym stosowaniu *benzodiazepiny* i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych obliczono na 110%.

## Ocena metodologii.

### Projekt badania

Z 69 badań, 63 były badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo. Pozostałe 6 prowadzono w oparciu o inny model badania. Z tych 63 badań, 57 było badaniami krzyżowymi, gdzie pacjenci przyjmowali oba badane leki, dzięki temu możliwa była maksymalna kontrola nad różnicami w prowadzeniu auta poszczególnych pacjentów. W wielu badaniach próbowano zniwelować ogólne różnice w prowadzeniu pojazdu podczas stosowania terapii stosując kursy przygotowawcze dla pacjentów, kolejność leczenia była zaś losowa. W pozostałych 6 badaniach pacjenci byli przypisywani losowo do jednej z grup, z lekiem badanym lub z placebo (trzy badania randomizowane, w trzech badaniach nie określono rodzaju badania).

W przypadku sześciu badań prowadzonych zgodnie z innym projektem, w czterech brali udział pacjenci. W dwóch badaniach pacjenci przypisani do właściwych grup byli badani przed i po podaniu leku. W kolejnych dwóch badaniach, grupa kontrolna przyjmowała aktywny lek. W pozostałych dwóch badaniach wzięli udział zdrowi ochotnicy. Pierwsze było wykonane metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, a jako lek porównawczy podawano *lorazepam*. Drugie z badań nie było badaniem ze ślepa próbą.

### Populacje objęte badaniem

W większości przypadków, do badania włączano zdrowych ochotników. Taka populacja ma pewne ograniczenia. Bada wpływ konkretnej dawki leku na zdolność prowadzenia auta, ale nie daje odpowiedzi na pytanie, jak na prowadzenie i wypadkowość mogą wpływać jednostki chorobowe, na które przepisano lek (np. depresja). Jakkolwiek, ograniczenia tego typu są brane pod uwagę w tego rodzaju badaniach i odnosi się je także do bardziej skomplikowanych stanów, z powodu których chorzy przyjmują leki (bezsenność, lęk, depresja, przewlekły ból).

Z 69 badań tylko w czterech populację stanowili pacjenci starsi, pozostałe 65 włączały pacjentów młodszych.

### Interwencja farmakologiczna

Lek podawano w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych i badano wpływ na zdolność prowadzenia

pojazdu, podobną próbę wykonywano po dłuższym okresie stosowania leku, by ocenić ewentualne skutki stosowania przewlekłego. Poza jednym badaniem, gdzie *fentanyl* był podawany transdermalnie, leki podawano doustnie w dawkach terapeutycznych. W badaniach krzyżowych przed podaniem kolejnego leku, stosowano odpowiednio długie odstępy, by poprzedni lek uległ eliminacji z organizmu.

Upośledzenie zdolności prowadzenia auta obserwowane u pacjentów, którzy do tej pory nie przyjmowali leków psychoaktywnych po podaniu jednorazowym lub krótkiej terapii nie oddaje w pełni wszystkich ewentualnych efektów leku mogących pojawić się w realnych sytuacjach. Na przykład, upośledzenie zdolności prowadzenia auta po przedawkowaniu leku, w wyniku np. próby samobójczej może być znacznie silniejsze. Z drugiej strony zjawisko pewnej tolerancji na lek u osób przyjmujących np. *benzodiazepiny* przewlekłe może powodować, że rzeczywiste upośledzenie sprawności psychofizycznej będzie mniejsze niż w warunkach eksperymentalnych.

### Zadania pacjentów w odniesieniu do prowadzenia pojazdu i pomiar wyników

W 49 badaniach wykorzystywano aktualne testy na prawo jazdy, w 21 wykorzystano manewry na symulatorze. Testy mają większe zastosowanie w realnym życiu, ale względy bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie środków farmakologicznych podczas autentycznej jazdy. Opracowany przez Holendrów wystandaryzowany test na prowadzenie auta na autostradzie stosowano w 31 badaniach. Głównym zadaniem pacjentów w badaniu było utrzymanie pozycji lateralnej oraz stałej prędkości 95 km/h. Sprawdzano czy auto prowadzone przez pacjenta zbacza z wytyczonej drogi oraz jakie były wahania prędkości. Zdarzenia na drodze takie jak wyprzedzanie innego auta, warunkujące zmianę prędkości i toru jazdy nie były włączane do analiz. Zatem oba rodzaje pomiaru wyników nie do końca wiernie oddają rzeczywiste warunki panujące na drodze, badają raczej podstawową kontrolę nad pojazdem na autostradzie przy stałej prędkości.

Osiem innych aktualnych eksperymentów dotyczących prowadzenia auta, skupia się na bardziej skomplikowanych manewrach. Zaliczają się do nich slalom między słupkami, szacowanie odległości, skręcanie oraz parkowanie. Czas reakcji i hamowanie były badane w siedmiu badaniach. Ograniczeniem tych badań są kwestie bezpieczeństwa, które w rze-

czywistym ruchu drogowym mogą wyglądać inaczej.

Symulatory prowadzenia pojazdu stanowią alternatywę do rzeczywistego prowadzenia auta. Niektóre symulatory mierzą średnią w utrzymywaniu pozycji lateralnej oraz prędkości, porównywalne z wynikami z testów na prowadzenie auta. Jednak i tu mamy pewne ograniczenia. Pierwsze to ograniczenie dotyczące zbieżności wyników badania z tymi uzyskiwanymi w naturalnych warunkach, wynikające z przygotowanych modeli badawczych. Pomimo faktu korzystania z wielu elementów występujących w normalnym samochodzie, jak hamulec, gaz, różne symulatory zachowują się inaczej. Przykładowo najprostsze symulatory badają prowadzenie auta po wytyczonej trasie oraz czas reakcji i hamowania z wykorzystaniem pedału hamulca na określony sygnał. Bardziej skomplikowane symulatory naśladują warunki bardziej zbliżone do rzeczywistych, jak scenaria, obraz oraz symulują prawdziwe siły działające na auto podczas jazdy. Drugie z ograniczeń dotyczy bezpieczeństwa. Zachodzi podejrzenie, że kierowcy w symulatorze, nigdy nie martwią się o zdrowie i bezpieczeństwo w stopniu równym co kierowcy w realnym ruchu.

Zebrane szacunkowe dane dotyczące wpływu różnych dawek krótko działających *benzodiazepin* na utrzymanie pozycji lateralnej, posłużyły do przeprowadzenia meta-analizy. Odnotowano iż nocna dawka *dizapamu*  $\leq 5$ mg znacznie zaburza utrzymanie pozycji lateralnej dzień po zażyciu leku. Dawka 10 mg i więcej zaburza utrzymanie pozycji w stopniu znacznym. Zaletą eksperymentów badawczych jest możliwość oceny wpływu różnych dawek leków w różnym czasie po ich ordynacji na zdolność prowadzenia pojazdu. Estymacje w badaniach z populacjami heterogenicznymi mogą prowadzić do utraty ważnych danych. Właśnie z tego względu, prowadzenie w pozycji lateralnej po podaniu *benzodiazepin* oraz innych leków nasennych nie będących pochodnymi *benzodiazepiny* badane było przez niezależną grupę badaczy. Porównywano w jakim stopniu na upośledzenie prowadzenia wpływa alkohol, a w jakim leki. Nie testowano jednak wpływu tych leków na bardziej skomplikowane manewry. Prezentowany przegląd badań skupia się na ocenie efektów leku na prowadzenie auta także w symulatorze.

### **Benzodiazepiny i „Leki Z”**

We wszystkich 49 badaniach *benzodiazepina* podawana była doustnie w dawkach terapeutycznych. Generalnie dawka była ekwiwalentem *diazepamu* 10-20 mg.

W kilku badaniach użyto niższych dawek: *diazepam* 5-7 mg – dwa badania; *nitrazepam* 5 mg – jedno badanie; *lorazepam* 0.5 mg – jedno badanie. W badaniach nad lekami nasennymi i uspokajającymi podawano pacjentom leki w dwóch różnych schematach leczenia odpowiadających wskazaniom. W przypadku leków uspokajających badano głównie wpływ leku od 30 min. do 5 h po podaniu. Leki nasenne podawano zawsze w nocy (zgodnie ze wskazaniami), a efekt badano dnia kolejnego po około 9-10 h od podania lub wieczorem po ok. 16-17 h od podania.

### **Leki uspokajające pochodne benzodiazepiny**

Wyniki uzyskane w powyższym badaniu uwzględniały pięć leków uspokajających: *diazepam*, *lorazepam*, *alprazolam*, *klobazam* i *medazepam*. Dwa ostatnie leki są aktualnie rzadko używane.

**Diazepam:** testowany w 11 badaniach. Wpływ na prowadzenie samochodu badano w przedziale od 30 min. do 5 h po podaniu leku. Największe zaburzenia w prowadzeniu auta obserwowano po zastosowaniu dawki 10 mg w testach na drodze. Pojedyncza dawka 5 mg nie wywoływała zaburzeń prowadzenia pojazdu u zdrowych ochotników, ale już trzykrotne podanie dawki 5 mg w ciągu dnia zaburzało zdolność prowadzenia. Dwie ostatnie dawki upośledzały zdolność prowadzenia auta w terapiach trwających do 7 dni, oraz do 3 tygodni u pacjentów przyjmujących leki uspokajające. Obserwacje takie sugerują, iż nawet małe dawki długo działających *benzodiazepin* podawane przez dłuższy czas mogą powodować zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdu. W symulatorach dawka 10-15 mg *benzodiazepiny* powodowała zwiększony odsetek kolizji, zbaczanie z trasy, wydłużony czas reakcji oraz ogólny spadek zdolności prowadzenia samochodu. Jedno z badań wykazało, iż ograniczenie zdolności prowadzenia auta utrzymywało się nawet tydzień po zakończeniu terapii. Na jednym z symulatorów, podanie *diazepamu* w dawce 0.11 mg/kg masy ciała (ok. 7 mg) lub 0.22 mg/kg (ok. 15 mg) nie zaburzało prowadzenia auta. Było to jedyne badanie, w którym pacjenci wiedzieli co przyjmują (nie prowadzone metodą ślepej próby) włączone do tego przeglądu. Autorzy podkreślali, że w normalnych warunkach pacjenci wiedzą co przyjmują, stąd prowadząc auto muszą bardziej uważać. Jednak w badaniu występowała spora zmienność w zdolności prowadzenia pojazdu, najprawdopodobniej wynika-

jąca ze skomplikowanych zadań manewrowych i stonkowo krótkiego okresu przygotowawczego. Może to również wskazywać na niewielkie działanie *diazepam*. Podsumowując, badania eksperymentalne wskazują, że *diazepam* może zaburzać prowadzenie auta, nawet po 3 tygodniach ciągłej terapii. Te wyniki pokrywają się z wynikami uzyskanymi w badaniach epidemiologicznych, wskazujących na podwyższone ryzyko wypadków po zażyciu *diazepamu*.

**Lorazepam:** testowany w 5 badaniach. Wpływ na utrzymanie pozycji lateralnej badano w 3 badaniach, i wszystkie potwierdziły zaburzenia po podaniu *lorazepamu* nawet w tydzień po rozpoczęciu kuracji. W jednym z tych badań grupę badaną stanowili pacjenci zażywający leki na uspokojenie, u których niekorzystny efekt utrzymał się nawet po zakończeniu 2 tygodniowej terapii. W dwóch badaniach wykazano, że stosowanie leku może znacznie wydłużyć czas hamowania, ale także upośledzać czynności bardziej skomplikowane jak parkowanie, skręcanie czy omijanie przeszkód.

**Alprazolam:** testowany w dwóch badaniach. Lek wpływał niekorzystnie na prowadzenie pojazdu na autostradzie już w dawce 1 mg. Lek o przedłużonym uwalnianiu zmniejszał niekorzystny wpływ ale był nadal znaczący.

**Klobazam:** Zgodnie z wynikami badania, zażywanie *klobazamu* w dawce 10 mg trzy razy dziennie przez trzy dni lub 20 mg o poranku nie miało wpływu na prowadzenie pojazdu. Jedno z badań wskazało, że zaburzenia pojawiają się dopiero po 6 dniach terapii.

**Medazepam:** Stosowanie *medazepamu*, długodziałającego leku uspokajającego, wiązało się ryzykiem nawet po 3 tygodniach leczenia.

### Benzodiazepiny i nowe leki nasenne

Wpływ leków nasennych na prowadzenie auta, dzień po zażyciu leku w głównej mierze zależy od okresu półtrwania, ale nie jest to regułą. Długi okres półtrwania, przekraczający 24 h, mają leki takie jak: *flurazepam*, *flunitrazepam* czy *nitrazepam*.

**Flurazepam:** (okres półtrwania aktywnego metabolitu to 40-250 h). Testowany był w 6 badaniach, z których wszystkie wskazały na upośledzenie zdolności prowadzenia. Znaczne zmniejszenie zdolności prowadzenia pojazdu obserwowano w 1-2 dni po przyjęciu leku w dawce 30 mg, trwało ono 10-11 h u zdrowych ochotników. U pacjentów cierpiących na

bezsенność nawet 16-17 h po dawce 15-30 mg. Jedno z badań wykazało, że efekt zaburzenia prowadzenia pojazdu utrzymywał się nawet po tygodniowej terapii. Testy prowadzenia samochodu wykazały, że nawet po 12 h od przyjęcia dawki 15 mg leku, manewry takie jak slalom były wykonywane gorzej.

Czas reakcji i hamowania, zbaczanie z wytyczonej trasy oraz redukcja prędkości, to najczęściej obserwowane efekty leków podczas testów na symulatorze. Dane te potwierdzają odkrycia z badania Neutel 1995, gdzie *flurazepam* zwiększał 5-krotnie ryzyko wypadków i uszkodzeń ciała w ich wyniku.

**Flunitrazepam:** (okres półtrwania 18-26 h, aktywnego metabolitu 36-200 h). W grupie młodych pacjentów, podanie pojedynczej dawki 2 mg *flunitrazepamu* nie zaburzało zdolności prowadzenia auta w 10 h po podaniu, jednak podanie dwóch dawek znacząco wpływało na jakość prowadzenia w 16-17 h po ordynacji.

Może to wynikać z długiego okresu półtrwania *benzodiazepiny* i jej kumulacji w organizmie. Zgodnie z przedstawionymi danymi pozostaje inne badanie kierowania pojazdami, w którym stwierdzono, że osłabiona zdolność kierowania utrzymuje się przez ponad 7 dni od rozpoczęcia leczenia, w grupie osób cierpiących na bezsenność. Wśród 3 badań prowadzonych na symulatorach, w jednym z nich zaobserwowano zwiększoną częstość odchyień bocznych oraz zmiany prędkości, w 10 godzin po zażyciu dawki 1 mg. Te dane eksperymentalne współgrają z 3- lub 4-krotnym zwiększeniem częstości wypadków drogowych, w których uczestnicy odnoszą obrażenia, zaobserwowanymi w ostatnio przeprowadzonych na dużą skalę badaniach epidemiologicznych.

**Nitrazepam** (okres półtrwania – 15-38 godzin) badano w dwóch badaniach. SDLP (stopień wahnięć od wyznaczonego toru jazdy, uzależniony od stopnia panowania nad pojazdem) wzrosło u zdrowych młodych kobiet z bezsennością, po przyjęciu pojedynczej dawki leku na noc. Niedyspozycja utrzymywała się po 8 dniach dalszego leczenia. Dane te potwierdzono w obserwacjach epidemiologicznych, gdzie *nitrazepam* wiązał się ze 170% wzrostem ilości wypadków w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Niższa dawka leku – 5 mg – powodowała wolniejszy czas reakcji i późniejsze naciśnięcie hamulca w symulatorze w czasie 9 godzin od przyjęcia leku, ale nie spowodowała znaczącej zmiany w zakresie manewrowania pojazdem w zamkniętym teście jazdy (closed-course driving test).

Inne leki nasenne - *temazepam*, *lorazepam* i *lormetazepam* przeanalizowane w tym opracowaniu mają średni okres półtrwania od 8 do 24 godzin.

**Temazepam** (8-22 godzin). We wszystkich badaniach *temazepam* stosowano w dawce 20 mg na noc. SDLP pozostało bez wpływu zarówno u zdrowych ochotników po pojedynczej dawce, ani też u młodych kobiet cierpiących na bezsenność, które otrzymały 3 kolejne dawki leku (test jazdy wykonywano rano następnego dnia po podaniu leku, czyli około 10 h po jego zażyciu). W innych dwóch badaniach stwierdzono, że lek nie zakłóca zdolności do manewrowania pojazdem u zdrowych ochotników, ani też poziomu kontroli nad sterowaniem u młodych, cierpiących na bezsenność osób w 10-12 godzin po podaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki. Co ciekawe, *temazepam* nie wpływał także na utrzymanie toru jazdy (wahnięcia na boki), zmianę prędkości i czas reakcji u osób w wieku podeszłym, nawet wtedy, gdy badanie przeprowadzono już po 5,5 godzinie od podania leku o 2 w nocy. Jednak w jednym badaniu kohortowym zaobserwowano, że *temazepam* powoduje zwiększoną ilość wypadków drogowych w ciągu pierwszych 4 tygodni stosowania, a następnie, co prawda w mniejszym stopniu, ale przez okres dalszego jego stosowania.

**Loprazolam** – okres półtrwania 6-12 godzin. W jedynym badaniu dotyczącym *lorazepamu* (w dawce 1 lub 2 mg) stwierdzono, że upośledzeniu ulega kierowanie pojazdem na autostradach (pomiaru dokonywano jako odchylenie SDLP) nawet po upływie 16-17 godzin po przyjęciu 2 dawek leku w nocy przez młodych pacjentów cierpiących na zaburzenia snu. W badaniu tym zaobserwowano silną korelację pomiędzy stopniem upośledzenia zdolności kierowania pojazdem a stężeniem leku w osoczu. Tak długo utrzymująca się upośledzona funkcja kierowania pojazdem jest bardziej charakterystyczna dla długo działających leków nasennych, takich jak *flurazepam* czy *flunitrazepam*, nie tak jak średnio działające substancje takie jak np. *temazepam*.

**Lormetazepam** – okres półtrwania 10-12 godzin. Wpływ *lormetazepamu* na kierowanie samochodem badano w 5 badaniach eksperymentalnych. *Lormetazepam* w dawce 1 lub 2 mg podawany wieczorem nie wpływał znacząco na „ostre” lub „podostre” upośledzenie zdolności kierowania pojazdem następnego dnia rano (pomiar jako SDLP) u pacjentów z bezsennością. U zdrowych ochotników zaobserwowano upośledzenie zdolności kierowania samochodem po 10 godzinach po pierwszych 2 dniach przyjmowania leku, ale nie było takiego efektu po 16 godzinach od przyjęcia

drugiej dawki. W badaniach na symulatorach jazdy, *lorazepam* 2 mg zwiększał częstość popełniania błędów kontroli toru jazdy i opóźniał czas reakcji, kiedy badanie przeprowadzono w około 1-5 godzin do podania leku. Jednak obserwacje te nie potwierdziły się, kiedy badanie na symulatorze prowadzono następnego dnia rano, po przyjęciu leku na wieczór. Badano także wpływ krótko działających leków nasennych takich jak *triazolam*, *midazolam*, *zopiklon*, *zolpidem*, *zaleplon* czy *eszopiklon*.

**Triazolam** – okres półtrwania 2-3 godziny. W jedynym badaniu z użyciem symulatora jazdy stwierdzono większą ilość błędów kontroli toru jazdy (tracking error) po czasie do 4,5 godzin oraz opóźnioną reakcję (późniejsze naciśnięcie hamulca) w 1,5 godziny po podaniu *triazolamu* 0,25 mg. Jednak przeprowadzając te same testy rano następnego dnia, *triazolam* w dawce 0,25 czy 0,5 mg przyjęty na noc nie wpływał niekorzystnie na wynik testu jazdy na symulatorze. Jako, że są dostępne dane dotyczące zwiększenia ryzyka wypadków drogowych, warto byłoby wpływ tego leku ocenić na podstawie testów jazdy na drodze.

**Midazolam** – okres półtrwania około 2 godzin. W jedynym badaniu poświęconym *midazolamowi*, nie stwierdzono zmiany czasu reakcji (późniejsze naciśnięcie hamulca) w 10 godzin po podaniu *midazolamu* w dawce 15 mg.

**Zopiklon** – okres półtrwania 5-6 godzin. Wpływ *zopiklonu* oceniano w 4 wystandaryzowanych badaniach jazdy na drodze oraz w 5 badaniach z symulatorem. We wszystkich badaniach stosowano standardową dawkę 7,5 mg. Pomimo krótkiego okresu półtrwania *zopiklonu*, SDLP było zwiększone po 5 i 10 godzinach po zażyciu leku na noc u zdrowych młodych ochotników i po 10 godzinach od zastosowania leku u osób starszych. Jedno badanie z wykorzystaniem symulatora jazdy wykazało, że lek wpływa na boczne odchylenie od toru jazdy po 10 godzinach po zażyciu dawki, ale wynik ten nie powtórzył się po 12 godzinach. W innym badaniu na symulatorze stwierdzono, że zwiększała się częstość kolizji po 9-11 godzinach, a także zwiększa częstość błędów w utrzymaniu toru jazdy po 1,5 godzinie. Wykazano też opóźnioną reakcję (późniejsze naciśnięcie hamulca) po 1,5 i po 4,5 godzinach. Wyniki badań na symulatorze korespondują z wynikami badań epidemiologicznych i znacząco wyższym ryzykiem spowodowania wypadku przy zażywaniu *zopiklonu*. Jest to nieoczekiwane zjawie-

sko, zważywszy na krótki okres półtrwania leku w surowicy.

**Zolpidem** – okres półtrwania około 2 godzin. Wpływ *zolpidemu* na sprawność psychomotoryczną oceniano w dwóch badaniach w warunkach drogowych i w jednym badaniu na symulatorze. Zastosowano dawkę 10 mg, przyjmowaną w środku nocy, badanie prowadzono po około 4-5,5 godzinach od zażycia leku. Dawka ta zwiększała SDLP i SDS u zdrowych ochotników w obu badaniach, a także wpływała na odchylenie od toru jazdy u pacjentów cierpiących na bezsenność (badanie na symulatorze). W innym badaniu, też na symulatorze zaobserwowano większe odchylenia od toru jazdy oraz trudniejszą kontrolę prędkości w 2 godziny po zażyciu 10 mg leku. Wynik ten nie powtórzył się po 13 godzinach od jego przyjęcia. Wykazano natomiast, że jeśli badanie prowadzono po 9 godzinach (rano, w przypadku przyjęcia leku wieczorem poprzedniego dnia) – *zolpidem* nie wpływał na SDLP i SDS młodych osób cierpiących na bezsenność lub na odchylenie boczne toru jazdy u zdrowych osób w wieku starszym, czy u młodych cierpiących na bezsenność. Dane z badań wskazują, że *zolpidem* nie wpływa na sprawność motoryczną i panowanie nad pojazdem, jeśli prowadzenie auta odbywa się następnego dnia rano, a lek zażyto wieczorem, natomiast późniejsza pora przyjęcia leku powoduje upośledzenie sprawności psychomotorycznej. Największe przeprowadzone badanie kohortowe wskazuje na dwukrotne zwiększenie ryzyka wypadku drogowego u osób młodych stosujących *zolpidem*, w okresie pierwszych 4 tygodni stosowania leku. W innym badaniu nie potwierdzono zwiększonego ryzyka kolizji drogowych. Jednak badania te mają ograniczenia metodologiczne – dane dotyczące ekspozycji na lek uzyskano z rejestru wystawionych recept i nie wiadomo, kiedy dokładnie dane osoby faktycznie zażyły lek nasenny. Istnieje także teoretyczna możliwość, że o ile podstawowe czynności kontroli nad pojazdem pozostają niezmienione następnego dnia rano, po zażyciu leku na wieczór, o tyle bardziej skomplikowane funkcje, których wykorzystanie umożliwia uniknięcie wypadku mogą być nadal upośledzone.

**Zaleplon** – okres półtrwania - 1 godzina.

Wpływ *zaleplonu* na sprawność psychomotoryczną oceniano w 3 badaniach w warunkach drogowych. Stwierdzono w nich, że SDLP i SDS nie zmieniały się u młodych zdrowych ochotników po 10 lub 20 mg leku, który przyjęto wieczorem poprzedniego dnia, ani też po 4-5 godzinach od zastosowania leku (daw-

ka podana w środku nocy).

**Eszopiklon** – okres półtrwania 6 godzin. Zgodnie z wynikami dwóch testów jazdy, *eszopiklon* nie wpływa na czas reakcji (naciśnięcie hamulca) u zdrowych młodych i starszych osób, które wykonały test po około 9-19,5 godzin po zażyciu leku w dawce 3 mg.

### Leki przeciwdepresyjne

W prawie wszystkich badaniach leki przeciwdepresyjne stosowano w dawkach terapeutycznych. Kierowanie pojazdem oceniano po 1 do 5 godzin po przyjęciu leku, wyjątek stanowi 5 badań, gdzie leki podawano na noc), a test jazdy przeprowadzano następnego dnia rano.

Wpływ leku przeciwdepresyjnego na kierowanie pojazdem zależał od stopnia w jakim lek miał działanie uspokajające, także prawdopodobnie od tego, jaki efekt antycholinergiczny wywierał.

Leki przeciwdepresyjne o właściwościach uspokajających.

**Amitryptylina** – wpływ tej substancji oceniano w 4 badaniach w warunkach drogowych oraz w 4 badaniach na symulatorze. W 3 stwierdzono dużą zmianę SDLP po 25 mg i 75 mg leku. W porównywalnym badaniu na symulatorze zaobserwowano zwiększone SDLP oraz zmienność tempa jazdy po 4 godzinach od zażycia 25 mg *amitryptyliny*, z pozytywną (umiarkowanie) korelacją pomiędzy stężeniem leku w surowicy a SDLP. Tylko w jednym badaniu oceniano prowadzenie pojazdu następnego dnia rano po zażyciu leku w nocy – i zaobserwowano negatywny wpływ na SDLP nawet po 13 godzinach od przyjęcia leku. Badanie dotyczyło chorych z bólem neuropatycznym, gdzie przyjmowano dawkę 25 mg. W innych 4 badaniach zaobserwowano zmianę w zakresie kontroli pojazdu oraz opóźniony czas hamowania 2-5 godzin po przyjęciu 50 mg leku.

### Inne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i podobne

Wszystkie badania, w których zdrowi dorośli ochotnicy przyjmowali leki przeciwdepresyjne o właściwościach uspokajających w wielokrotnych dawkach wykazały, że leki te wpływały na SDLP. Po 1-4 dawkach obserwowano pogorszenie SDLP, jeśli pacjenci przyjmowali *imipraminę* w dawce 50 mg dwa razy

dziennie, *doksepinę* 25 mg trzy razy dziennie i *mianserynę* 10 mg trzy razy dziennie. Trzy badania nad wpływem leku podanego w porze nocnej wykazały, że SDLP zwiększało się następnego dnia (po około 13-17 godzinach od zażycia leku) w przypadku *mirtazapiny* w dawce 15 mg i 30 mg, nie zmieniało się jednak po przyjęciu *dotiepiny* 75 mg lub *mianseryny* 30 mg. W jedynym badaniu eksperymentalnym starsze osoby tak samo dobrze radziły sobie z prowadzeniem pojazdu (pomiar SDLP) po przyjęciu *imipraminy* 50 mg (2 godziny od podania dawki leku), chociaż SDLP wzrastało w przypadku stosowania leku przez młode osoby.

### Efekt przy kontynuacji terapii

W przypadku kontynuowania leczenia *mianseryną*, efekt upośledzenia sprawności psychomotorycznej (mierzony jako SDLP) pozostał znaczący dla *mianseryny* w okresie 1-2 tygodni. Stosowanie *imipraminy*, *doksepiny*, *mirtazapiny* i *amitryptyliny* przewlekłe nie powodowało upośledzenia sprawności kierowania samochodem. Tylko 3 badania poświęcono wpływowi stosowanych długo leków przeciwdepresyjnych o właściwościach uspokajających na kierowanie pojazdem. W jednym badaniu z chorymi cierpiącymi na przewlekły ból, stwierdzono, że negatywny wpływ *amitryptyliny* na sprawność psychomotoryczną zniknął po 15 dniach kontynuowania leczenia. Inne dwa badania na symulatorach jazdy wykazały, że u pacjentów z depresją następuje poprawa funkcji psychomotorycznych po 2-4 tygodniach leczenia *mirtazapiną*. W ostatnim badaniu zaobserwowano, że sprawność psychomotoryczna nie była lepsza w grupie nieleczonej.

### Leki przeciwdepresyjne bez właściwości uspokajających

W odróżnieniu od leków trójpierścieniowych lub innych leków przeciwdepresyjnych, wydaje się, że nowsze leki przeciwdepresyjne bez właściwości uspokajających nie mają wpływu na kierowanie pojazdem, jak wykazano w badaniach w warunkach drogowych lub w badaniach na symulatorach jazdy. Brak wpływu na SDLP lub zmienność prędkości prowadzenia pojazdu u zdrowych ochotników stwierdzono dla inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny – *paroksetyny* (10 mg), *fluoksetyny* (20 mg) i *escitalopramu* (10-20 mg), dla inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny i noreadrenaliny – *wenlafaksyny* (37,5 – 75 mg) oraz dla inhibitora MAO – *moklobemidu* (200 mg). W jedynym badaniu z udziałem pacjentów z depresją i zdolnością

mi do prowadzenia pojazdów (badanym na symulatorze jazdy) stwierdzono, że zdolność do kierowania pojazdami poprawia się po dwóch tygodniach stosowania *reboksetyny*, jak również dla leku przeciwdepresyjnego o właściwościach uspokajających – *mianseryny*.

### Leki opioidowe

Jedynie w 3 badaniach oceniano wpływ leków *opiodowych* na prowadzenie samochodu. W jednym badaniu stwierdzono, że zdrowi ochotnicy częściej mieli kolizję (na symulatorze jazdy) po przyjęciu 50 mg kodeiny. W innym badaniu nie stwierdzono negatywnego wpływu preparatu złożonego zawierającego oksykodon z paracetamolem (5 mg/325 mg i 10 mg/650 mg) na SDLP i SDS. Jednakże, w ostatnim badaniu, zaobserwowano zależną od dawki właściwość, że ludzie leczeni opioidami muszą włożyć więcej wysiłku w kontrolę nad pojazdem niż w grupie kontrolnej. Jedyne badanie u chorych z przewlekłym bólem miało charakter „pre-test”, badanie „post-test” oceniało jakość prowadzenia samochodu przed i po 2 miesiącach po rozpoczęciu stosowania plastrów transdermalnych z *fentanylem*. Nie odnotowano istotnej różnicy w obu grupach.

### Interakcje leków z alkoholem i interakcje pomiędzy lekami

Ograniczona liczba badań oceniała wpływ leków jako takich i połączenia leków z alkoholem na prowadzenie samochodu. Spożywanie alkoholu do przyjmowanych leków pogarszało znacząco już istniejące upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdu w przypadku *lormetazepamu*, *flurazepamu*, *triazolamu* i *amitryptyliny*.

W jednym badaniu zaobserwowano efekt interakcji pomiędzy *diazepamem* a *amitryptyliną* oraz *mirtazapiną*. Nasilenie błędów utrzymania toru jazdy było większe w przypadku jednoczesnego przyjmowania *diazepamu* i leków przeciwdepresyjnych niż jeśli obie grupy leków brano oddzielnie.

### Dyskusja

W opracowaniu odniesiono się do dowodów na wpływ trzech grup leków o właściwościach uspokajających (*benzodiazepin*, leków przeciwdepresyjnych i *opiodów*) na prowadzenie pojazdu i związku

z występowaniem wypadków drogowych biorąc pod uwagę różne leki i różne czynniki po stronie pacjenta. Nasze meta-analizy badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych wskazują, że *benzodiazepiny*, jako cała grupa leków, związane są z około 60-80% wzrostem ryzyka wystąpienia wypadku drogowego. Jeśli weźmiemy pod uwagę winę za wypadek, osoby winne spowodowania tego wypadku są w 40 procentach częściej przyjmującymi *benzodiazepiny*. Stąd *benzodiazepiny* można uznać za czynnik zwiększający liczbę wypadków drogowych.

Negatywny wpływ *benzodiazepin* na zdolność kierowania pojazdem wzmacnia się jeśli pacjent przyjmuje inne substancje o właściwościach uspokajających. W niniejszym opracowaniu wykazano, że spożywanie alkoholu i zażywanie benzodiazepin związane było z 7,7 krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia wypadku drogowego. *Benzodiazepiny* wchodzi także w interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi o właściwościach uspokajających i bardziej pogarszają wówczas zdolność kierowania pojazdem, co zwiększa ryzyko wypadków. I chociaż w odpowiednich częściach informacji o leku podano, że spożywanie alkoholu i określonych leków ma działanie nadmierne uspokajające, to jednak nie ma informacji na temat rodzaju efektu na prowadzenie pojazdów. Zgodnie z przekonaniem autorów, w drukach należy rozszerzyć informację dotyczącą kierowania pojazdem po stosowaniu *benzodiazepin*, a zwłaszcza dodatkowym spożywaniu wówczas alkoholu, które znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia wypadku drogowego, nawet wówczas, gdy poziom alkoholu we krwi jest poniżej dopuszczalnego poziomu (0,5 – 0,8 g/dL w większości krajów).

Badania epidemiologiczne wskazują, że ryzyko wypadków drogowych związanych ze stosowaniem *benzodiazepin* jest mniejsze u osób starszych niż u młodszych. Zjawisko to może mieć różne podłoże. Po pierwsze, osobom starszym zwykle przepisuje się mniejszą dawkę leku w porównaniu do osób młodszych. Być może również osoby starsze bardziej zwracają uwagę na upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów po zażyciu *benzodiazepin* i starają się bardziej bezpiecznie jeździć lub ograniczają jeżdżenie autem gdy zażywają leki. Jednakże badania epidemiologiczne nie dostarczają informacji o dawkach leków, ani o częstotliwości kierowania pojazdem, stąd ani nie potwierdzają, ani nie obalają powyższych spekulacji. Wykonano niewiele eksperymentów dotyczących prowadzenia samochodów przez osoby starsze, w których nie rozdzielano grup badanych i

nie analizowano wpływu wieku na prowadzenie samochodu. I chociaż badania nad prowadzeniem pojazdów przez osoby starsze, którym podaje się leki uspokajające mają ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa oraz budzą zastrzeżenia etyczne, konieczne jest prowadzenie dalszych badań w tej grupie, z uwagi na fakt, że coraz więcej osób starszych zachowuje swoją niezależność, w tym prowadzi samochody, a dużo osób w tej grupie otrzymuje *benzodiazepiny* jako leki nasenne.

Z badań epidemiologicznych i eksperymentalnych wyłania się też obraz, że anksjolityki, w pojedynczych dawkach i w dawkach wielokrotnych w ciągu dnia, upośledzają funkcję prowadzenia samochodu, w pewien sposób niezależnie nawet od okresu półtrwania. Podobnie jak dla leków nasennych, ryzyko wypadku i upośledzenie funkcji prowadzenia pojazdu są zbieżne z okresem półtrwania leku w organizmie, jednak od tej zależności są wyjątki.

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że *diazepam*, *flurazepam*, *flunitrazepam*, *nitrazepam* i krótko działające leki nasenne z innych grup – *zopiklon* mogą znacząco upośledzać zdolność prowadzenia pojazdu, natomiast dane z badań epidemiologicznych pokazują, że te same leki znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia wypadku drogowego. Ryzyko to utrzymuje się w okresie 2-4 tygodni od rozpoczęcia stosowania leków. Dawki przyjmowane w nocy wpływają na prowadzenie auta następnego dnia – *benzodiazepiny* utrzymują ten efekt do około południa, *zopiklon* – do rana. Najlepiej przebadaną substancją jest *diazepam*. *Diazepam* jest szeroko przepisywanym lekiem z grupy *benzodiazepin*. Ryzyko upośledzenia funkcji prowadzenia samochodu otrzymuje się w ciągu 3-4 pierwszych tygodni od rozpoczęcia jego przyjmowania. Stwarza to dodatkowo problemy prawne. Dwu- czy trzykrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia wypadku drogowego przy przyjmowaniu długo działających benzodiazepin i *zopiklonu* odpowiada ryzyku jakie występuje przy stężeniu alkoholu na poziomie 0,05 – 0,08 g/dL, czyli przekraczającym dopuszczone prawem stężenie alkoholu w surowicy. Seria eksperymentów dotyczących jazdy wykazała, że wpływ na SDLP obserwowany po terapeutycznych dawkach leków nasennych przekracza ten obserwowany dla ilości alkoholu dopuszczonego prawnie w niektórych krajach. W przypadku leków nasennych, lekarz być może powinien nie wydać recepty (na *flurazepam*, *flunitrazepam*, *nitrazepam* i *zopiklon*) jeśli pacjent jest zatrudniony jako kierowca. Relatywnie bardziej bezpiecznym rozwiązaniem byłoby przepi-

sanie krótko działających leków nasennych, takich jak *triazolam*, *temazepam*, *zolpidem* czy *zaleplon*, dla których nie zaobserwowano efektu upośledzenia funkcji prowadzenia samochodu, przynajmniej nie ma takich danych z badań eksperymentalnych (choć są pewne dane wskazujące, że niektóre leki mają niewielki wpływ na jazdę samochodem). Pacjentów należy ostrzegać przed potencjalnym wpływem na prowadzenie auta, a leczenie nasenne powinno się stosować przez najkrótszy możliwy czas. W przekonaniu autorów, wobec obecnie zaprezentowanych danych, pacjenci z lękiem, którym przepisuje się *diazepam* nie powinni prowadzić samochodu przez co najmniej 4 pierwsze tygodnie leczenia. Jednak, w odróżnieniu od leków nasennych, dane badawcze nie umożliwiają zaproponowania bezpieczniejszego leku, który można by w takich sytuacjach zastosować. Wszystkie inne anksjolityki, zgodnie z wynikami badań, przyjmowane w ciągu dnia, upośledzają funkcje prowadzenia pojazdu, przynajmniej tak jak to było w badaniach - u zdrowych ochotników. Niezbędne jest przeprowadzenie badań epidemiologicznych na dużą skalę i badań eksperymentalnych, aby ocenić wpływ innych anksjolityków na prowadzenie pojazdów. Nie ma rozróżnienia pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi o właściwościach uspokajających a bez tych właściwości, jeśli spojrzeć się na wpływ na prowadzenie pojazdu z badań epidemiologicznych. Jednym z najczęstszych czynników zakłócających wyniki badania jest depresja - czyli stan, z powodu którego leki z tej grupy się przyjmują. Leki przeciwdepresyjne w różny sposób oddziałują na chorego na poszczególnych etapach leczenia depresji, co ma dalej wpływ na prowadzenie samochodu. Zaczynając od tego, że w depresji pogorszeniu ulegają funkcje psychomotoryczne i poznawcze. A leki przeciwdepresyjne nie dają efektu natychmiast, dlatego też pacjenci z depresją poddani farmakoterapii, mogą mieć upośledzoną zdolność prowadzenia pojazdu nawet jeśli leki, które przyjmują nie mają właściwości uspokajających. Natomiast ci, którzy przyjmują leki przeciwdepresyjne o właściwościach uspokajających mogą mieć ten efekt większy, zwłaszcza na początku leczenia. Kontynuowanie leczenia przez 3-4 tygodnie powoduje zmniejszenie depresji, a pacjenci mają większą tolerancję na efekt uspokajający przyjmowanych leków. Znajduje to odzwierciedlenie w nielicznych badaniach eksperymentalnych, gdzie chorzy z depresją leczeni przeciwdepresantami o właściwościach uspokajających i nie posiadającymi tych właściwości, lepiej radzą sobie z prowadzeniem pojazdów po kilku tygodniach leczenia, podczas gdy nieleczone osoby nie doświadczają takie-

go efektu. Sama depresja także wpływa na zdolność prowadzenia pojazdu, i takiego efektu nie udało się wyeliminować w badaniach eksperymentalnych.

Ograniczone dane wskazują, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są związane ze zwiększonym ryzykiem wypadków drogowych u osób starszych. Dane z badań są na tyle skomplikowane, że trudno ustalić rzeczywistą przyczynę - czy to wpływ leków, samej depresji, czy interakcji pomiędzy nimi.

Kilka badań epidemiologicznych wskazuje, że przyjmowanie opioidów (zwłaszcza biorąc pod uwagę młodych kierowców) może być związane ze zwiększonym ryzykiem wypadków drogowych. W badaniach eksperymentalnych nie potwierdzono takiego wpływu. Podobnie jak przy lekach przeciwdepresyjnych - nie do końca wiadomo, czy to wpływ przewlekłego bólu, stosowania leków opioidowych czy interakcji pomiędzy chorobą a lekiem.

Pomijając czynniki zakłócające i ograniczenia dotyczące konkretnych, pojedynczych badań nad wpływem leków na zdolność prowadzenia pojazdów, także prowadzona meta-analiza ma pewne ograniczenia. Autorzy nie włączyli do niej pewnych badań epidemiologicznych, ponieważ nie niosły wymaganej informacji, aby można było oszacować ryzyko wypadków drogowych, i porównać je do innych badań. Także starając się najlepiej jak było można, autorzy nie mogli zawsze połączyć wyników badań eksperymentalnych i epidemiologicznych, aby opracować wspólne stanowisko i „wzór” dotyczący wpływu grupy leków na prowadzenie pojazdów. Innymi słowy - w niektórych badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że leki są związane ze zwiększonym ryzykiem wypadku drogowego - ale niekoniecznie jest to związek przyczynowo-skutkowy. Oznacza to tyle, że o ile wykazano negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, to może on nie być na tyle znaczący, że zwiększa się częstość wypadków. Niektórzy badacze proponują pomiar zdolności panowania nad pojazdem mierzony jako stopień odchylenia toru jazdy auta - SDLP w porównaniu do ekspozycji na daną substancję leczniczą i odniesienie wyników do znanych czynników zwiększających ryzyko wypadku, choćby takiego jak poziom alkoholu we krwi. Dalsze badania mogłyby się skupić na tego rodzaju pomiarze, tak aby oceniać upośledzenie funkcji psychomotorycznych w kontekście ryzyka wystąpienia wypadku drogowego u tego samego kierowcy.

Konieczne jest dalsze prowadzenie badań, tak aby

dane z badań epidemiologicznych i eksperymentalnych można było lepiej połączyć.

**Wyniki zaprezentowane w tej pracy wskazują, że**

- **benzodiazepiny wpływają na wzrost ryzyka wystąpienia wypadku drogowego, zwłaszcza, jeśli ich stosowaniu towarzyszy spożywanie alkoholu**
- **upośledzenie funkcji prowadzenia auta generalnie zależy od okresu półtrwania leku, ale są od tej zależności wyjątki**
- **anksjolityki przyjmowane w ciągu dnia również upośledzają zdolność prowadzenia pojazdu, i to niezależnie od okresu półtrwania w surowicy**

Dane te powinny umożliwić sformułowanie bardziej dokładnych zaleceń dotyczących przepisywania benzodiazepin i zachowania środków ostrożności.

**Stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wpływa na częstość wypadków drogowych, zwłaszcza u osób starszych.**

**Leki opioidowe też stanowią czynnik ryzyka wystąpienia wypadku drogowego, jednak dane te nie są jednoznaczne.**

Opracowano na podstawie:

*Dassanayake T, Michie P, Carter G i Jones A. Effects of Benzodiazepines, Antidepressants and Opioids on Driving. A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological and Experimental Evidence. Drug Safety 2011; 34(2): 125-156*

## CO UCZESTNICY SYSTEMU MYŚLĄ O NADZORZE NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII?

Sylvie Fainzang – antropolog medyczny napisała artykuł dotyczący aspektów etycznych i symboliki logicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leków.

Dla wielu odbiorców, artykuł ten może znacząco odbiegać w strukturze, metodach badawczych i zawartości od prac zwykle prezentowanych w czasopiśmie *Drug Safety*.

Artykuł oparty jest na prezentacji przedstawionej w 2009 roku na zjeździe IsoP (*International Society of Pharmacovigilance*). Dyskusja uczestników po prezentacji, podzieliła ich na zwolenników, twierdzących, że była ona ciekawa i prowokująca do myślenia, oraz przeciwników poddających pod wątpliwość jej naukowy charakter. O ile antropologia czyni wiele ogólnie biorąc pozytywnych założeń, o tyle antropologia społeczna jest bardziej zbliżona do etnografii. Etnografia wykorzystuje techniki takie jak bezpośrednie obserwacje, wywiady z grupami osób lub z pojedynczymi osobami, a także inne narzędzia, które koncentrują się na analizie poszczególnych grup. Wywiady przeprowadza się bezpośrednio lub przez wysłanie kwestionariusza konkretnej liczbie osób. Otrzymane odpowiedzi są analizowane i interpretowane przez badacza. Dr Fainzang dyskutuje z takimi założeniami procesu badawczego.

Celem jej opracowania jest rozwinięcie czy raczej stworzenie narzędzia (hipotezy) dotyczącej zachowania

ludzi oraz oceny kształtującego wpływu wiary na ich zachowanie. Zrozumienie kontekstu społecznego tych poglądów może naświetlić problem zachowań, które mogą zostać uznane za irracjonalne lub świadczące o braku dostosowania się do zaleceń.

Dr Fainzang próbuje przyjrzeć się zachowaniom pacjentów w odniesieniu do stosowania leków oraz jakie czynniki mogą na to zachowanie wpływać. Mogą to być - wzajemna relacja pomiędzy lekarzem a pacjentem przy omawianiu zagrożeń farmakoterapii, opinia przemysłu farmaceutycznego dotycząca samoleczenia i zagrożeń z leczeniem związanych. Fainzang otwiera artykuł stwierdzeniem, że chorzy są aktywną częścią zespołu monitorującego bezpieczeństwo leków, nie tylko biernym odbiorcą, niezależnie od stopnia w jakim chcą to uznać pracownicy opieki zdrowotnej.

To pacjenci dokonują wyborów w oparciu o swoją własną ocenę bezpieczeństwa leku, co w praktyce może oznaczać np. niewykupienie bądź niezazywanie leku, który chory uzna za zbyt groźny.

Dr Fainzang wyjaśnia, że opinia chorych o bezpieczeństwie leku jest ściśle związana z ich wiedzą i poglądami. Ogląd rzeczywistości jakiego dokonują, wpływa na sposób zachowania i na to co mówią, a patrząc od drugiej strony wpływa na prowadzenie badań klinicznych i na zgłaszanie pojedynczych przypadków.

Badania Dr Fainzang koncentrują się na wpływie otoczenia religijno-społecznego na stosowanie przez chorego leków i wyniki terapii. Grupa badana jest niewielka, a ocena wyników jakościowa, dlatego dane mogą stanowić interesujący sygnał i otworzyć pole do dalszych badań. Jeden z przykładów – osoby pochodzenia żydowskiego bardzo cenią sobie dobrą pamięć i jednocześnie bardzo obawiają się, że leki psychotropowe mogą powodować zaburzenia pamięci. Zdanie sobie z tego sprawy może mieć wpływ przy planowaniu i prowadzeniu przyszłych badań.

Komentarz dr Fainzang dotyczący rozbieżności pomiędzy lekarzami a pacjentami, a także spostrzeżeń dotyczących różnic podejścia pomiędzy przemysłem farmaceutycznym a opinią publiczną, został oparty na szeroko dostępnej wiedzy.

Ważniejsze jest, jak taka właściwość wpływa na wzajemne relacje. Obrazuje to wzajemny brak zaufania pomiędzy poszczególnymi grupami i może prowadzić do tego, że chory zachowa dla siebie pewne ważne informacje takie jak np. dane dotyczące stosowania suplementów diety lub stosowania terapii alternatywnej, a także sposób stosowania lub raczej niestosowania się do zaleceń lekarza.

Komentarz dotyczący rozbieżności w odniesieniu do przemysłu farmaceutycznego jest jeszcze bardziej interesujący, zwłaszcza jeśli dana firma promuje samoleczenie. Taka promocja ma ścisły związek z dobrymi opiniami konsumentów.

Samoleczenie jest też wspierane przez olbrzymie ilości informacji, prowadzącej niekiedy do dezorientacji, dostępnej na stronach internetowych i oczywiście znacząco zmienia rolę fachowego pracownika opieki zdrowotnej. Zanim czytelnicy odrzucą artykuł jako „nienaukowy” i „nieobiektywny” powinni rozważyć, że niektóre zjawiska obrazujące zachowanie chorych w odniesieniu do bezpieczeństwa leków nie były badane w inny sposób. Dlatego obserwacje antropologiczne powinny być interesujące dla osób zajmujących się bezpieczeństwem leczenia.

### **Inni uczestnicy systemu**

Wyzwanie dla innych uczestników systemu to spojrzenie na paradygmaty epidemiologiczne i medyczne. Oprócz pacjentów, ważnymi uczestnikami są prawnicy i media.

Chcielibyśmy skomentować to zjawisko, dlatego, że te dwie grupy są najczęściej marginalizowane, a jedno-

cześnie kierują się innymi zasadami niż fachowi pracownicy opieki zdrowotnej, nawzajem siebie przeklinając. Nie mniej jednak, istotne jest pozytywne podejście do tych różnic oraz mocnych i słabych stron każdej z grup, a także wypracowanie lepszego dialogu pomiędzy wymienionymi środowiskami.

### **Prawo**

Prawo funkcjonuje na podstawie pisemnych zasad i wytycznych, które są modyfikowane w oparciu o doświadczenie praktyczne i działania rządu.

Kluczowa jest interpretacja zapisów prawnych w danym rozważanym przypadku. Jednak każdy przypadek rozpatruje się indywidualnie w oparciu o cały „materiał dowodowy”. Dowody zebrane w trakcie sprawy mogą być różnorodne. Zbierać je można poprzez prowadzenie badań, obserwacji, prowadzenia śledztwa i wywiadów ze świadkami, zapoznając się z opiniami ekspertów.

Nie jest to sytuacja inna od zbierania danych na temat sygnału, ale rozproszenie danych jest pewnie większe.

Zróżnicowanie jest dużo większe, chociaż sam przebieg procesu ma charakter publiczny i jest dokładnie recenzowany, choćby z nagrań i podsumowań, które następnie prowadzą do wydania rozstrzygnięcia.

Przy pracy sędziego wkłada się dużo wysiłku w zapewnienie, aby wydawane wyroki były jednolite w przypadku podobnych spraw. Zdarza się, że bywają one rozbieżne, wówczas rejestruje się przyczynę takiego stanu rzeczy. Jest to inne niż proces oceny sygnału, kiedy dowody i sposób wydania decyzji nie jest podawany do publicznej wiadomości. Inna różnica to sposób oceny zebranych dowodów, które w trakcie procesu są omawiane otwarcie w pokoju sędziowskim. Są dwie, zasadnicze różnice pomiędzy zasadami prawnymi a tymi dotyczącymi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jeden z nich to „bałagan w dowodach” oparty na uzasadnionej opinii, że całość ocenianych elementów może „rozbiegać się” w różnych kierunkach.

Wykorzystanie jury sędziowskiego lub panelu sędziów zapewnia, że osąd jest logiczny i uzasadniony. Druga różnica to fakt, że wszystkie konkurujące ze sobą hipotezy ocenia się pod kątem wyznaczenia kary.

Wiele spraw dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest związanych z niedoskonałym systemem ostrzegania. Podejmuje się dalsze działania, ponieważ ostrzeżenia dotyczące działań niepożądanych nie były skuteczne, były nieprecyzyjne, opóźnione lub nieodpowiednie.

W takich sytuacjach, zgodnie ze standardami prawnymi ocenia się fakty dostępne w danym czasie, natomiast argumenty o brakującej mocy statystycznej lub niewystarczająco udokumentowanych działaniach niepożądanych w poprzednich raportach, traktuje się jako niewystarczające do podjęcia działań.

Lepsze zrozumienie paradygmatów prawnych jest nie tylko postępowaniem słusznym, ale także wiele z tych aspektów może wzbogacić nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii poprzez zmianę spojrzenia na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa leków.

## Media

Media ogólne działają w środowisku pracy, które podlega ogromnej presji czasu, a informacje, które rozpowszechniają muszą być aktualne, ciekawe i wzbudzające zainteresowanie społeczne. Dziennikarze opisują wiele zdarzeń, muszą jednak zogniskować informację na kluczowych elementach. Jak również przedstawić te informacje w sposób interesujący dla większości czytających.

Media zarówno reprezentują, jak i wpływają na sposób widzenia społeczeństwa. Podczas debaty, najczęstszą praktyką jest przedstawienie dwóch stron zagadnienia i pozostawienie czytelnikom możliwości własnego osądu. Zrównoważone dziennikarstwo jest uważane za kluczowe, jednak artykuły wstępne (od wydawcy) lub artykuły specjalne dają możliwość swobodniejszego komentowania wydarzeń.

Oczywiste jest, że historia konkretnej osoby dodaje artykułowi atrakcyjności i znaczenia. Dla tych z nas, którzy zajmują się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, nie ulega wątpliwości, że media nie są łatwymi partnerami. Cierpienie człowieka powoduje, że powikłania leczenia mogą być dramatyczną historią, natomiast fakt, że dotyczą chorego człowieka, wzbudza większą sympatię u czytelników. Trudno jest rozmawiać o uwarunkowaniach statystycznych, jeśli przywoływany jest argument: „jak dużo ludzi musi umrzeć, zanim podejmiecie działania?”. Taka była reakcja dziennikarza, który dowiedział się, że zespół Stevens-Johnsona to bardzo rzadkie powikłanie konkretnego leku.

Podobnie jak w przypadku prawa, media mają ogromny wpływ na społeczeństwo i podobnie mogą albo pomagać albo utrudniać prowadzenie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W zależności od tego, co uznają za interes społeczny lub przedmiot zainteresowania społecznego (public interest vs interest of the public).

Dużym uproszczeniem jest powiedzenie, że media zniekształcają zagadnienia lub je wyolbrzymiają. Nie wiadomo także, jak wiele osób nie ulega wpływom historii medialnych. I czy to pomaga im mieć niezależne spojrzenie na bieżące wydarzenia. Powinniśmy jednak pamiętać, że wielu czytelników ma mało czasu, uwagę przykuwają zaś krótkie historie. Wielu nie ma też dużej podstawowej wiedzy, ani tym bardziej wykształcenia literackiego.

Pomimo że to wiemy, lub o tym czytaliśmy, ciągle zachowujemy się tak, jakby to nie była prawda. Jeśli uważamy, że społeczeństwo nie rozumie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, to także dlatego, że zaniedbujemy prowadzenie działalności edukacyjnej.

Pomyślmy tu także o dużej liczbie konferencji naukowych, gdzie wykłady przeciągają się, tak, że z trudem wystarcza czasu na wypicie kawy, a zapomina się w ogóle o dyskusji po wykładzie.

Może to wynikać częściowo z faktu, że nie wykorzystujemy mediów do pomocy, a także z niezrozumienia obaw ludzi o swoje zdrowie.

Najwyższy czas, aby przestać mówić o edukacji społecznej, a zacząć współdziałać z mediami. Musimy je przekonać, że mamy do opowiedzenia ważną historię. To nasza odpowiedzialność.

Jak pokazuje artykuł Dr Fainzang ludzie są naprawdę zainteresowani bezpieczeństwem stosowania leków, które mają przyjmować.

## Wnioski

W tym artykule od wydawcy, autorzy opowiadają się za rozszerzeniem spojrzenia na ryzyko leczenia i kwestie bezpieczeństwa leków. Zaakceptowanie faktu, że różne strony mają coś ważnego do dodania, także w kwestii podejścia naukowego jest warte odnotowania, a dwa ostatnie przykłady dotyczą wykorzystania antropologii. Opisałiśmy dwa rozbieżne podejścia i ich miejsce w dialogu społecznym. Nasze spojrzenie będzie szersze, jeśli wykorzystamy te dodatkowe wartości, chociaż oczywiście to czy

mówimy prawdę musi być osądzone krytycznie. Na kluczową rolę mediów i konieczność wprzęgnięcia ich w nadzór nad bezpieczeństwem zwrócono uwagę w deklaracji z Erice.

Na podstawie:

What do Stakeholders Think about Pharmacovigilance?  
Drug Safety 2010; 33(8): 619-621

## INFORMACJE RÓŻNE

### **Pęknięcie macicy związane z zastosowaniem wkładki wewnątrzmacicznej zawierającej lewonorgestrel – analiza zgłoszeń otrzymanych przez 4 ośrodki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

Wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel (Mirena) to wyrób medycznych z polietylenu w kształcie litery T, zawierający *lewonorgestrel*. Przez średnio 5-lat wkładka uwalnia 20 mcg *lewonorgestrelu* dziennie. Od czasu jej wprowadzenia do obrotu w późnych latach 90-tych XX wieku, miliony kobiet w ponad 100 krajach na świecie stosują tę formę antykoncepcji. W wielu krajach wkładkę tę wykorzystuje się także w innych niż antykoncepcja celach – leczenie obfitego miesiączkowania, bolesnego miesiączkowania i endometriozy. Ostatnio powstały wątpliwości co do bezpieczeństwa tej wkładki, zwłaszcza w odniesieniu do występowania raka piersi i ciąży pozamacicznej. Innym powikłaniem, które może wystąpić jest perforacja macicy. Perforacja macicy jest poważnym zdarzeniem medycznym, które nawet jeśli czasem występuje bezobjawowo, może zagrażać życiu.

Niedawno, w Kanadzie i Szwajcarii wysłano komunikaty do fachowych pracowników opieki zdrowotnej dotyczące zachowania środków ostrożności w celu zapobiegania występowania perforacji macicy po zastosowaniu wkładki uwalniającej *lewonorgestrel*.

Ośrodki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii otrzymują zgłoszenia powikłań, w tym o perforacji macicy po stosowaniu wkładki. W niniejszym artykule przeanalizowano dane pochodzące z 4 ośrodków – z Holandii, Nowej Zelandii, Szwajcarii i z Niemiec. Celem przeprowadzonego badania było przedstawienie analizy opisowej zgłaszanych przypadków powikłań.

#### Metody badawcze

Autorzy przeszukali bazy danych ośrodków zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa w Holandii,

Nowej Zelandii, Szwajcarii i w Niemczech wszystkich zgłoszeń, w których wymieniono jako objaw niepożądanych „perforacja macicy”, a podejrzanym produktem była wkładka uwalniająca *lewonorgestrel*. Okres objęty wyszukiwaniem – od daty zarejestrowania do 15 lipca 2007 roku.

Holenderski ośrodek zbiera informacje od fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz od pacjentów, bezpośrednio lub poprzez przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego.

Przypadki ze Szwajcarii pochodzą od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Opisy przypadków gromadzi Swissmedic, narodowy ośrodek monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii w Szwajcarii, poprzez 6 ośrodków regionalnych.

Przypadki w Nowej Zelandii zgromadzono w ramach programu intensywnego monitorowania bezpieczeństwa (*Intensive Medicines Monitoring Programme – IMMP*), który zbiera dane zarówno o lekach, jak i o wyrobach medycznych.

W Niemczech przypadki zgromadził BfArM – Federalny Instytut Leków i Wyrobów Medycznych – dane te przesyłają fachowi pracownicy opieki zdrowotnej albo bezpośrednio albo przez przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego.

#### Wyniki

Analizowano 701 przypadków opisujących perforację macicy. Wśród tych przypadków 514 pochodziło z Niemiec (73%), 104 (15%) z Holandii, 67 (10%) ze Szwajcarii i 16 (2%) z Nowej Zelandii. Wiek pacjentek był podany w 579 (83%) przypadków. Średnia wieku wyniosła 33,5 lat, wahając się od 15 do 53 lat.

Parametr	Niemcy	Holandia	Nowa Zelandia	Szwajcaria
system zbierania danych	monitorowanie spontaniczne	monitorowanie spontaniczne	monitorowanie spontaniczne + intensywne monitorowanie	monitorowanie spontaniczne
data zarejestrowania wkładki	1997	1999	1998	1995
liczba powikłań po założeniu Mireny	1754	491	2316	417
liczba wszystkich przypadków perforacji macicy po założeniu Mireny	514	104	16	67
Odsetek przypadków perforacji macicy wśród wszystkich innych powikłań po Mirenie	29,3%	21,2%	0,7%	16,1%

Wskazanie do zastosowania wkładki wewnątrzmacicznej było podane w 124 spośród 704 zgłoszonych przypadków (18%). Antykoncepcja jako wyłączone wskazanie była opisana w 108 na 124 przypadki (87%), a w 4/124 przypadków wskazaniem było obfite lub bolesne miesiączkowanie. W czterech przypadkach podano jako przyczynę zastosowania wkładki zarówno antykoncepcję, jak i zaburzenia miesiączkowania.

#### Urodzenie dzieci i karmienie piersią

W 485 przypadkach spośród 704 opisano, czy pacjentka, która doświadczyła perforacji macicy rodziła wcześniej dzieci, czy nie. Wśród tych 485 – 23 kobiety nie rodziły wcześniej dzieci (4,7%) a 462 (95,3%) urodziły dzieci. Czas pomiędzy porodem a założeniem wkładki wyniósł średnio 3,64 miesiąca (od 28 dni do 5 lat). Spośród 462 kobiet, które urodziły dzieci, 192 karmiły piersią (41,6%) w momencie stwierdzenia perforacji macicy.

W 49 raportach opisujących kobiety, które urodziły dzieci, nie podano informacji o karmieniu piersią, ale założono, że wkładkę wewnątrzmaciczną założono po porodzie.

#### Czas do wykrycia perforacji macicy

W 559 zgłoszeniach podano czas jaki upłynął od momentu założenia wkładki do momentu wykrycia perforacji macicy. Średnio czas ten wyniósł 306 dni. W 47 przypadkach, podejrzewano perforację lub ją wykryto w momencie zakładania wkładki. W 143 przypadkach powikłanie wykryto po ponad roku od założenia wkładki.

W 102 przypadkach powikłanie stwierdzono podczas rutynowej wizyty kontrolnej np. kiedy nie były widoczne nitki od wkładki.

#### Opisy przypadków:

W 285 zgłoszeniach zawarto jeden lub więcej opisów, prowadzących do stwierdzenia perforacji macicy. Dotyczyło to głównie krwawień międzymiesiączkowych (77/285). Bóle brzucha opisano w 217 przypadkach. W 51 opisach, stwierdzenie ciąży doprowadziło do rozpoznania perforacji macicy. W 302 zgłoszeniach opisano, że perforację macicy potwierdzono za pomocą USG, w 18 przypadkach za pomocą MRI, tomografię komputerową wykonano w 47 przypadkach, a w 260 wykonano prześwietlenie Roentgena. W 58 przypadkach konieczna była laparoscopia, aby potwierdzić diagnozę.

#### Usunięcie wkładki wewnątrzmacicznej

W 545 przypadkach zawarto informację o usunięciu wkładki wewnątrzmacicznej (78%). Spośród tych zgłoszeń, w 9 przypadkach konieczna była histeroskopia, laparoscopia była wykonana w 384 przypadkach. W 29 przypadkach konieczna była laparotomia. W 109 przypadkach usunięto wkładkę, jednak nie podano jaką metodą. W 14 przypadkach, kiedy zgłoszono powikłanie, jeszcze nie usunięto wkładki. W 156 przypadkach nie było informacji o tym, czy wkładkę usunięto.

#### Kwalifikacje personelu zakładającego wkładkę

Kwalifikacje personelu medycznego, który zakładał kobietom wkładkę różnią się pomiędzy krajami. W Niemczech i Szwajcarii Mirena była zakładana przez lekarza ginekologa. W Nowej Zelandii 34% wkładek założyli lekarze ogólni i 66% lekarze pracujący w szpitalach. W Holandii, w 27,9% przypadków wkładkę założył lekarz ogólny, w 54,7% wkładki zakładano natomiast w warunkach szpitalnych przez ginekologa i 17,3% przez innego specjalistę.

## Dyskusja

Perforacja macicy to ciężkie zdarzenie, które może prowadzić do groźnych, nawet zagrażających życiu powikłań. Natomiast kiedy wkładka ulegnie przemieszczeniu, spadają właściwości antykoncepcyjne i kobieta może zajść w ciążę.

Przeanalizowano 701 przypadków perforacji macicy związanej z zastosowaniem wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej *lewonorgestrel* (Mirena), które zgromadziły 4 ośrodki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii od momentu zarejestrowania produktu do 15 lipca 2007 roku. Trzy z czterech ośrodków zgromadziło dane w ramach monitorowania spontanicznego, które opiera się na dobrowolnych zgłoszeniach dokonanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów. System w Nowej Zelandii jest wzmocniony poprzez program intensywnego monitorowania (IMMP), w ramach którego zbierano dane dotyczące wkładki przez kilka lat. Stąd można wyjaśnić różnice liczby zgłoszeń zebranych w Nowej Zelandii w porównaniu do innych krajów. Stąd też prawdopodobnie różnica w odsetku perforacji macicy po zastosowaniu Mireny w zgłoszeniach nowozelandzkich.

Znana jest właściwość systemów monitorowania spontanicznego, że większość faktycznie występujących powikłań nie jest w ogóle zgłaszanych. Dlatego też, prawdopodobnie faktyczna liczba przypadków perforacji macicy jest dużo większa.

### Częstość powikłania – perforacja macicy

Częstości występowania przypadków perforacji macicy nie można wyliczyć na podstawie danych opisanych w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie jest znana aktualna ekspozycja na produkt. W opublikowanym piśmiennictwie, wymieniono perforację macicy jako powikłanie po stosowaniu wkładki uwalniającej *lewonorgestrel*, ale większość statystyk odnośnie częstości takiego powikłania, czynników ryzyka oraz cech pacjentki dotyczy wkładki miedzianej. Perforacja macicy dla wkładek nie uwalniających hormonów waha się od 0,05 do 1,6 przypadków na 1000 założonych wkładek. Częstość perforacji macicy dla wkładki z *lewonorgestrel* na podstawie wielośrodkowego badania z udziałem ginekologów, którzy wypełniali kwestionariusz, wyniosła 2,6 raza na 1000 założonych wkładek. Żaden z tych przypadków nie był wcześniej zgłoszony do ośrodka zajmującego się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W obserwacyjnym badaniu kohortowym na podstawie danych z programu intensywnego monitorowania w Nowej Zelandii, czę-

stość perforacji macicy obliczono na 0,9 przypadku na 1000 założonych wkładek. Randomizowane badanie porównawcze z wkładkami z *lewonorgestrel* i miedzianymi wykazało, że perforacja macicy występuje po 7 latach prowadzonej obserwacji 0,1 i 0,0 na 100 pacjento-lat, natomiast przemieszczenie wkładki występowało odpowiednio 0,1 i 0,0 na 100 pacjento-lat (incidence rates). Ekspozycja na wkładki uwalniające *lewonorgestrel* wyniosła 3416 pacjento-lat, a na wkładki miedziane – 3975 pacjento-lat.

Jednakże nie ma bezpośrednich danych porównawczych, oceniających częstość perforacji macicy dla wkładek miedzianych w porównaniu do wkładek z *lewonorgestrel*. Prowadzone jest prospektywne badanie porównawcze, którego wyniki będą dostępne w 2012 roku. Dane pośrednie z badania zaprezentowano w maju 2010 roku jako plakat na amerykańskim zjeździe ginekologów i położników. Autorzy oszacowali częstość perforacji macicy na 0,53 raza na 1000 założonych wkładek z *lewonorgestrel* i 0,44 na 1000 założonych wkładek miedzianych. Dane pochodziły od 12565 i 4651 pacjentek, odpowiednio. Okres obserwacji pacjentki – 1 rok.

Generalnie, niedoświadczeni lekarze mogą spowodować więcej przypadków perforacji macicy. We wcześniejszym badaniu zaobserwowano prawidłowość, że liczba trudności w założeniu wkładki była odwrotnie proporcjonalna do liczby założonych wkładek wewnątrzmacicznych. Lekarze z niedoświadczonym doświadczeniem w zakładaniu wkładki, powinni skierować pacjentkę do lekarza bardziej doświadczonego.

Fakt, że tylko 8,4 % przypadków perforacji macicy stwierdzono w momencie zakładania wkładki jest zastanawiający, ale zgadza się z wcześniejszymi danymi na ten temat. To sugeruje, że po założeniu wkładki jej położenie, czasem potwierdzane badaniem USG uznaje się za prawidłowe. Możliwe jest, że wkładka przemieszcza się później w zmienionej ścianie macicy. Sugeruje się, że częściowa perforacja macicy podczas zakładania wkładki skutkuje jej przemieszczaniem w macicy w miarę upływu czasu. Jednakże możliwe jest też, że większość przypadków perforacji macicy ma miejsce w momencie jej zakładania, natomiast nie jest wówczas wykrywana. W większości przypadków do czasu diagnozy upłynęły około 2 miesiące, po pierwszych objawach perforacji zgłoszonych przez pacjentkę. Bóle

brzucha, po których następowała zmiana w krwawieniach były najczęściej występującymi wskazaniami do dalszej diagnostyki perforacji macicy.

W literaturze fachowej, dwa razy więcej problemów przy zakładaniu wkładki dotyczy kobiet, które wcześniej nie rodziły. Problemy te to głównie ból odczuwany podczas zakładania wkładki, problemy z szyjką macicy, zwolnienie rytmu serca, nie ma jednak danych dotyczących perforacji macicy. W niniejszej analizie serii przypadków trudno ocenić, czy u kobiet, które nie rodziły jest większe ryzyko wystąpienia perforacji macicy, jako że nie jest znana całkowita liczba założonych z powodzeniem wkładek. Charakterystyka produktu zaleca, aby minimalny czas jaki musi upłynąć od porodu do założenia wkładki wyniósł 6-12 tygodni, w zależności od stopnia zwinienia się macicy. W 95% przypadków, kiedy wkładkę zakładano po porodzie, wykonywano zabieg po więcej niż 6 tygodniach od porodu. W piśmiennictwie medycznym, karmienie piersią jest uważane za czynnik ryzyka perforacji macicy, jako że w organizmie są niewielkie poziomy estrogenów, co powoduje skurcze macicy, i jej niewielki wymiar. Inne publikacje wskazują, że mniej jest przypadków powikłań przy zakładaniu wkładki kobietom karmiącym, ponieważ jest wyższy poziom  $\beta$ -endorfin, co skutkuje mniejszą wrażliwością na ból. Konieczne są dalsze badania, aby ocenić ten aspekt zastosowania wkładki wewnątrzmacicznej.

### Wnioski

Perforacja macicy jest możliwym powikłaniem po założeniu wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej *levonorgestrel*. Konieczne jest zachowanie środków ostrożności przy jej zakładaniu, takich jak przedstawiono w tabeli poniżej. Seria przypadków przeanalizowana w niniejszym opracowaniu wskazuje, że znacząca liczba kobiet doświadcza takiego powikłania. Faktyczna liczba powikłań może być znacząco wyższa, z powodu „niedoreportowania” zgłoszeń. Trudno jest porównywać dane pomiędzy krajami, z uwagi na inną kulturę monitorowania spontanicznego oraz inną praktykę lekarzy. Zebrane dane nie umożliwiają oceny częstości występowania perforacji macicy, gdyż nie jest znana dokładna ekspozycja na produkt. W analizowanych przypadkach, wiele z nich pozostało przez długi czas niewykrytych. Należy wnikliwie obserwować kobiety po założeniu wkładki, zwłaszcza u których występuje ból brzucha i zmiany krwawienia.

Zaleca się, aby fachowi pracownicy opieki zdrowotnej

- upewnili się, że są zaznajomieni i przeszkoleni jak prawidłowo zakładać wkładkę Mirena, i aby przeczytali uważnie instrukcję zakładania wkładki dołączonej do opakowania produktu
- rozważyli przeprowadzenie badania USG lub wykonanie prześwietlenia, w przypadku trudności z założeniem wkładki, jeśli pacjentka narzeka na ból, lub jeśli lekarz podejrzewa, że wkładka znajduje się w nieprawidłowej pozycji
- obserwowali swoje pacjentki w okresie 4-12 tygodni po założeniu wkładki, potem co roku lub częściej, jeśli wymagane
- poinformowali pacjentki przez przystąpieniem do procedury o możliwym ryzyku perforacji macicy, zwłaszcza w okresie po porodzie i w czasie karmienia piersią i poinstruowali je o wczesnych objawach występującego powikłania – w tym występowania bólu brzucha o dużym nasileniu czy krwawień; należy poinstruować pacjentkę jak sprawdzić obecność nitki, służącej wyjęciu wkładki.

Na podstawie:

Kees van Grootheest, Bernhardt Sachs, Mira Harrison-Woolrych, Pia Caduff-Janosa and Eugene van Puijenbroek

### Uterine Perforation with the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device

Analysis of Reports from Four National Pharmacovigilance Centres;

Drug Safety 2011; 34(1):83-88

### Wysoka toksyczność dosulepiny i doksepiny

Przeprowadzone w Wielkiej Brytanii badania dowodzą, że wśród trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych *dosulepina* i *doksepina* wykazują największą toksyczność, jeżeli weźmie się pod uwagę śmiertelność spowodowaną przedawkowaniem, zarówno w porównaniu z ilością leków przepisywanych na receptę jak i z niezakończonymi śmiercią próbami samobójczymi.

Badania obserwacyjne dotyczyły przypadków śmierci, spowodowanych zatruciem pojedynczymi lekami przeciwdepresyjnymi, zaklasyfikowanych przez koronera jako samobójstwo lub nieumyślne spowodowanie

wanie śmierci, oraz doniesień z sześciu szpitali ogólnych o przypadkach prób samobójczych nie zakończonych śmiercią. Stosunek liczby przypadków śmiertelnych, spowodowanych konkretnymi lekami do liczby przepisanych produktów leczniczych stanowił wskaźnik śmiertelnej toksyczności, podczas gdy stosunek liczby zgonów do nie zakończonych zgonem prób samobójczych określono jako wskaźnik śmiertelności.

Stwierdzono istnienie „dużej zależności” pomiędzy wskaźnikiem śmiertelnej toksyczności oraz wskaźnikiem śmiertelności w przypadku badanych leków przeciwdepresyjnych (współczynnik rho Spearmana  $p < 0.001$ ). Wskaźnik przypadków śmiertelnych wykazał, że trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne są bardziej toksyczne niż *wenlafaksyna* i *mirtazapina*, a obydwa produkty lecznicze są bardziej toksyczne niż badane SSRI (leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny)

Autorzy twierdzą, że w grupie trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych **dosulepina i doksepina okazały się „dwa do trzech razy bardziej toksyczne” niż amitryptylina**. Ponieważ *dosulepinę* przepisuje się znacznie częściej niż *doksepinę*, badania toksyczności skoncentrowano głównie na *dosulepinie*. Faktycznie w grudniu 2007 r. brytyjska agencja MHRA wypowiedziała się na temat *dosulepiny* oraz sposobów ograniczania ryzyka śmiertelnego przedawkowania. Zdaniem autorów wyniki ich badań potwierdzają konieczność podjęcia takich kroków, „ale również podkreślają potrzebę zastosowania ich w przypadku *doksepiny*”.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1306 z 19 czerwca 2010 r.

### Związek małych dawek mitoksantronu z kardiotoxycznością w stwardnieniu rozsianym

**B**adacze z Kanady i Holandii stwierdzili występowanie dolegliwości kardiotoxycznych po podaniu pacjentom ze stwardnieniem rozsianym (MS) dawek mitoksantronu „znacznie mniejszych od zalecanych obecnie maksymalnych poziomów” tego produktu leczniczego.

Przegląd retrospektywny objął wszystkich pacjentów z SM, leczonych mitoksantronem w Klinice Leczenia SM British Columbia University, u których pierwszą dawkę podano pomiędzy czerwcem 1999 r. i grudniem 2009 r. Po podaniu *metyprednizolonu* i *dolasetronu* zastosowano *mitoksantron* dożylnie według standardowej procedury, w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min. Przez 3 miesiące podawano *mitoksantron*, co miesiąc, a potem co 3 miesiące aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 120 mg/m<sup>2</sup>.

Analiza kardiologiczna wykazała, że na 128 pacjentów z normalną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF – left ventricular ejection fraction) u 18 (14%) stwierdzono redukcję LVEF podczas badań kontrolnych (poziom 2 toksyczności). Podczas kolejnego badania okazało się, że u trzech pacjentów (17%) LVEF powróciła do normy, ale 9 (50%) uzyskała słabe wyniki podczas dwóch kolejnych badań MUGA.

Ponadto, podczas badań kontrolnych u 26 pacjentów (18% wszystkich pacjentów) stwierdzono neutropenię, niski poziom hemoglobiny u 21 ze 139 pacjentów (15%) oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej u 21 ze 134 pacjentów (16%).

Badacze zauważają, że „ciekawe jest, iż nie zaobserwowano związku reakcji z wielkością dawki leku”. Jednak utrzymują, iż uzyskane przez nich wyniki potwierdzają możliwość wystąpienia komplikacji kardiologicznych nawet po zastosowaniu małych dawek leku u pacjentów z SM, u których „może wystąpić kardiotoxyczność lub inne działania niepożądane”.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1306 z 19 czerwca 2010 r.

### Izotretinoina a zapalenie okrężnicy

**B**adacze z USA twierdzą, że **istnieje związek pomiędzy zapaleniem okrężnicy a wcześniejszym stosowaniem izotretinoiny, podczas gdy w przypadku choroby Cohna nie zaobserwowano takiego związku**. Badanie obejmowało 8189 przypadków (3664 przypadki choroby Crohna, 4428 przypadków zapalenia okrężnicy, 97 nieswoistego zapalenia jelit) oraz 21 832 osób w grupie kontrolnej określonych na podstawie danych dotyczących refundacji świadczeń.; 24 przypadki i 36 osób z grupy kontrolnej przyjmowało *izotretinoinę* przez okres 12 miesięcy. Stwierdzono ścisły związek pomiędzy zapaleniem okrężnicy a wcześniejszym stosowaniem *izotretinoiny* (OR [iloraz szans]- 4,36; CI [przedział ufności] 1,97, 9,66). Nie zaobserwowano jednak istotnego związku pomiędzy *izotretinoiną* a chorobą Cohna (0,68; 0,28, 1,68). Zwiększenie dawki *izotretinoiny* związane było ze wzrostem ryzyka zapadalności na zapalenie okrężnicy (OR przy zwiększeniu dawki o 20mg: 1,50; 1,08, 2,09).

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1306 z 19 czerwca 2010 r.

### Olanzapina – zespół poiniekcyjny

**Z**espól poiniekcyjny wystąpił u 1,75% pacjentów po podaniu olanzapiny w postaci długo działających iniekcji domięśniowych – twierdzą badacze amerykańscy uczestniczący w 27 Międzynarodowym Kongresie zorganizowanym przez Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum. Analiza danych bezpieczeństwa zebranych ze wszystkich zakończonych i trwających prób z użyciem długo działających iniekcji domięśniowych oraz spontanicznych doniesień postmarketingowych do września 2009 r. ujawniła wystąpienie 37 przypadków u 36 pacjentów (1,75% pacjentów i 0,07% iniekcji). We wszystkich przypadkach obserwowano objawy lub symptomy o różnym nasileniu sedacji i/ lub delirium, typowe dla przedawkowania *olanzapiny*. U wszystkich pacjentów objawy całkowicie ustąpiły. Naukowcy stwierdzili, że ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące przebiegu zespołu poiniekcyjnego wskazują na wzrost stężenia olanzapiny, przekraczający typowy poziom w ciągu kilku pierwszych godzin po iniekcji oraz spadek stężenia produktu leczniczego do normalnego poziomu w ciągu 24-72 godzin.

Na podstawie: *Reactions Weekly, No 1306 z 19 czerwca 2010 r.*

### Bupropion stosowany przez kobiety w ciąży a wady wrodzone

**N**aukowcy z Kanady oraz USA donoszą o związku pomiędzy stosowaniem bupropionu w początkowym stadium ciąży a wadą serca (prawo-lewy przeciek na poziomie serca) u niemowląt. Dane 6853 niemowląt z poważnymi wadami serca porównano z danymi 5869 niemowląt z grupy kontrolnej urodzonych w latach 1997–2004. Istniało większe prawdopodobieństwo doniesień o stosowaniu *bupropionu* w pierwszych trzech miesiącach przez matki niemowląt z wadą serca niż u matek z grupy kontrolnej (OR 2,6; 95% CI 1,2; 5,7; p = 0,01). Według badaczy całkowite ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące *bupropion* w pierwszym tryestrze „jest niewysokie”.

Na podstawie: *Reactions Weekly, No 1306 z 19 czerwca 2010 r.*

### Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ): droga transdermalna bezpieczniejsza od doustnej w odniesieniu do ryzyka udaru

**K**ilka badań klinicznych wykazało zwiększone ryzyko udaru związanego ze stosowaniem HTZ u kobiet w okresie pomenopauzalnym, jednak wyniki badania kliniczno-kontrolnego populacji brytyjskiej opublikowanego w BMJ (British Medical Journal) sugerują, iż zastosowanie małych dawek leków hormonalnych podawanych w systemie transdermalnym może stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla leków doustnych.

W badaniu korzystano z danych umieszczonych w brytyjskiej bazie pacjentów objętych podstawową opieką zdrowotną. Naukowcy z Uniwersytetu McGill w Kanadzie oraz Uniwersytetu w Bremie w Niemczech wybrali grupę 870 286 kobiet, które pomiędzy 1 stycznia 1987 r. i 31 października 2006 r. były w wieku 50–79 lat i u których wcześniej nie wystąpił udar. 16 102 spośród tych kobiet przeszło następnie udar i 15 710 z nich porównano z 59 958 dowolnie dobranymi kobietami z grupy kontrolnej.

Ogólna liczba udarów w badanej kohorcie wynosiła 2,85 na 1000 rocznie. Poniższa tabela ukazuje poziom dostosowanych wskaźników ryzyka udaru związane z aktualnym stosowaniem transdermalnej oraz doustnej terapii HTZ.

**Poziom dostosowanych wskaźników ryzyka udaru związanego ze stosowaniem doustnej i transdermalnej terapii HTZ w porównaniu z ryzykiem u nieleczonych kobiet w okresie postmenopauzalnym**

<b>Transdermalna</b>	
ogółem	0,95 (0,75; 1,20)
mała dawka ( $\leq 50 \mu\text{g}$ )	0,81 (0,62; 1,05)
duża dawka ( $\geq 50 \mu\text{g}$ )	1,89 (1,15; 3,11)
<b>Doustna</b>	
ogółem	1,28 (1,15; 1,42)
mała dawka <sup>1</sup>	1,25 (1,12; 1,40)
duża dawka <sup>2</sup>	1,48 (1,16; 1,90)

<sup>1</sup>  $\leq 0,625$  mg estrogenu końskiego lub  $\leq 2$  mg estradiolu

<sup>2</sup>  $> 0,625$  mg estrogenu końskiego lub  $> 2$  mg estradiolu

Doustna HTZ związana była z podwyższonym ryzykiem udaru zarówno przy niskich jak i wysokich dawkach. Niskie dawki podawanych transdermalnie w HTZ nie wiązały się ze znacznym wzrostem ryzyka udaru, w przeciwieństwie do wysokich dawek HTZ,

nawet podawanych w systemie transdermalnym.

Naukowcy stwierdzili, że „mimo iż uzyskane przez nich wyniki nie dowodzą bezsprzecznie konieczności stosowania drogi transdermalnej zamiast doustnej w przypadku estrogenowej terapii zastępczej, badanie to powinno zachęcić naukowców do dalszej analizy znaczenia drogi zastosowania omawianej terapii”.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1306 z 19 czerwca 2010 r.

### Opracowano nową ulotkę dla pacjenta dla naltreksonu

Firma Alkermes wystosowała list do specjalistów opieki zdrowotnej, informujący o nowej ulotce, która zastąpiła poprzednią ulotkę informacyjną dla pacjenta, dla Vivitrolu (*naltrexone*).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleciła firmie Alkermes opracowanie ulotki dla pacjenta, zawierającej informacje, dotyczące ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych po iniekcji oraz innych ważnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *naltrekson*. Ulotka zawiera ostrzeżenie o pojawiających się u niektórych pacjentów reakcjach miejscowych po iniekcji, takich jak obumarcie tkanek, wymagające w niektórych przypadkach interwencji chirurgicznej. Zawiera ona również informacje o przypadkach uszkodzenia wątroby/zapalenia wątroby oraz ostrego zapalenia płuc na tle alergicznym u niektórych pacjentów przyjmujących *naltrekson*.

Specjaliści opieki zdrowotnej powinni zachęcać pacjentów do zapoznania się z ulotką informacyjną przed rozpoczęciem leczenia *naltreksonem* oraz przed każdą iniekcją. Ulotka instruuje pacjentów, jakie informacje powinni zgłosić specjalistom opieki zdrowotnej przed rozpoczęciem leczenia oraz czego należy unikać w trakcie terapii *naltreksonem*.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1301 z 15 maja 2010 r.

### Duńska Agencja Bezpieczeństwa Leków donosi o działaniach niepożądanych metylfenidatu

Duńska Agencja Bezpieczeństwa Leków otrzymała 183 doniesienia opisujące ogółem 427 działań niepożądanych będących rezultatem przyjmowania leków zawierających *metylfenidat*. Dziesięć najczęściej opisywanych reakcji przedstawiono w tabeli poniżej. Wystąpienie wykazanych działań niepożądanych nie odbiegało od przyjętego profilu zagrożeń dla *metylfe-*

*nidatu*. Liczba i rodzaj reakcji był proporcjonalny do wielkości dawki leku. Większość doniesień dotyczyła przyjmowania leku przez chłopców i młodych mężczyzn.

Agencja otrzymała także 19 opisów przypadków świadczących o braku działania *metylfenidatu* oraz 18 doniesień o zmniejszonym działaniu leku.

10 najczęściej występujących działań niepożądanych w wyniku przyjmowania metylfenidatu	
Reakcja	Liczba raportów
ból głowy	13
zawroty głowy	11
niepokój	9
senność	9
zmniejszony apetyt	8
ból w klatce piersiowej	7
nudności	7
obniżony nastrój	6
depresja	6
kołatanie serca	6

Na podstawie: *Reactions*, No 1304 z 5 czerwca 2010 (*Danish ADR reports. Danish Pharmacovigilance Update 1: 3, No 7, 20 May 2010*)

### Stosowanie inhibitorów pompy protonowej a ryzyko hipomagnezemia

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) wydała ostrzeżenie dotyczące związku pomiędzy długotrwałym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej (IPP) a występowaniem hipomagnezemia. Większość zgłaszanych przypadków dotyczyła pacjentów przyjmujących IPP przez ponad rok.

Wśród ciężkich objawów hipomagnezemia zgłaszano: tężyczkę, napady drgawek, drżenia, kurcze mięśni dłoni i stóp, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy oraz nieprawidłowości dotyczące odstępu QT. FDA poinformowała, że 38 przypadków hipomagnezemia zostało zgłoszonych w Systemie Zgłaszania Działań Niepożądanych,

a 23 opisano w literaturze; istnieje prawdopodobieństwo, że hipomagnezemia u pacjentów stosujących IPP jest niewystarczająco często rozpoznawana i zgłaszana.

W drukach informacyjnych dla IPP (sekcje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności) zostanie dodana informacja o ryzyku wystąpienia hipomagnezdemii.

FDA zaleciła ponadto kontrolę poziomu magnezu w surowicy pacjenta przed rozpoczęciem leczenia IPP oraz odstawienie tych leków w sytuacji, gdy suplementacja magnezu nie poprawi poziomu magnezu we krwi.

*Na podstawie: Reactions Weekly z 12 marca 2011, No 1342*

### Stosowanie topiramatu u kobiet w ciąży a ryzyko rozszczepu wargi lub podniebienia u dziecka

A merykańska Agencja ds. Żywności i Leków ogłosiła, iż stosowanie *topiramatu* (Topamax)

u kobiet w ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozszczepu wargi i/lub podniebienia u dziecka. Agencja poinformowała, że rozszczep wargi i/lub podniebienia stwierdzono u 1,4% dzieci narażonych na działanie *topiramatu* podczas ciąży, u 0,38%-0,55% dzieci eksponowanych na działanie innych leków przeciwpadaczkowych i u 0,07% dzieci, u których taka ekspozycja nie miała miejsca. W klasyfikacji leków stosowanych w czasie ciąży zmieniono kategorię dla *topiramatu* z C na D (obserwacje u człowieka wskazują na zagrożenie dla płodu).

Poinformowano lekarzy, że rozszczep wargi i/lub podniebienia pojawia się w pierwszym trymestrze ciąży i z tego powodu należy zachować ostrożność przy przepisywaniu tych leków ciężarnym pacjentkom, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne (ryzyko trwałych urazów lub zgon).

*Na podstawie: Reactions Weekly z 12 marca 2011, No 1342*

### Stosowanie bivalirudyny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym a ryzyko trombocytonii

A naliza wyników badania ACUTY wykazała, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stosowanie *bivalirudyny* w monoterapii, w porównaniu z leczeniem przeciwzakrzepowym z zastosowaniem inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa, wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem spadku poziomu płytek krwi.

Badacze oceniali dane dotyczące 10 836 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy na drodze randomizacji zostali przydzieleni do jednej z trzech grup. U pacjentów w poszczególnych grupach włą-

czano odmienne leczenie przeciwzakrzepowe: *heparynę + inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa*, *bivalirudynę + inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa* lub *bivalirudynę* w monoterapii.

U 740 pacjentów wystąpiła trombocytonia (u 656 – łagodna, u 51 – umiarkowana i u 33 – ciężka). U pacjentów, u których wystąpiła trombocytonia istniało istotnie większe ryzyko dużego krwawienia w okresie 30 dni, w porównaniu z pacjentami, u których trombocytonia nie wystąpiła (14% vs 4,3%). Dodatkowo u pacjentów, u których wystąpiła trombocytonia stwierdzono istotnie wyższy wskaźnik rocznej śmiertelności (6,5% vs 3,4%).

Stosowanie *bivalirudyny* w monoterapii w porównaniu ze stosowaniem heparyny + inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa wiązało się istotnie niższym ryzykiem spadku poziomu płytek krwi o 25% (5,6% vs 7,6%) oraz o 50% (0,7% vs 1,4%).

Badacze zauważają, że stosowanie *bivalirudyny* w monoterapii w porównaniu z leczeniem przeciwzakrzepowym z zastosowaniem inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa zabezpieczało przed spadkiem poziomu płytek krwi, a to mogło mieć wpływ na mniejszą częstość działań niepożądanych zgłaszanych dla *bivalirudyny* u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych leczeniu inwazyjnemu.

*Na podstawie: Reactions Weekly z 12 marca 2011, No. 1342*

### Nowa strategia leczenia astmy może zmniejszyć ryzyko zaburzeń wzrostu

Dane uzyskane z badania TREXA, opublikowane na łamach internetowego wydania czasopisma „The Lancet”, wskazują, że zastosowanie *glikokortykosteroidu* wziewnego, jako leku doraźnego razem z *salbutamolem* może być skuteczne w schemacie leczenia „step down” (zmniejszania intensywności leczenia), u dzieci z dobrze kontrolowaną, lekką astmą.

Takie postępowanie pozwoliłoby uniknąć przewlekłego stosowania *kortykosteroidów* oraz związanych z tym działań niepożądanych, takich jak upośledzenie wzrostu.

Badanie TREXA zostało przeprowadzone przez prof. Fernando Martinezę i jego współpracowników. Było to trwające 44-tygodnie, wielośrodkowe, podwójnie ślepe badanie kontrolowane, finansowane przez amerykański instytut US National Heart, Lung and Blood Institute. Do badania włączono 843 dzieci, z których

288 przydzielono na drodze randomizacji do jednej z 4 grup terapeutycznych:

Grupa otrzymująca beklametazon 2 razy dziennie oraz *beklametazon z salbutamolem* doraźnie;

Grupa otrzymująca *beklametazon* 2 razy dziennie oraz placebo z *salbutamolem* doraźnie;

Grupa otrzymująca placebo 2 razy dziennie oraz *beklametazon z salbutamolem* doraźnie;

Grupa otrzymująca placebo 2 razy dziennie oraz placebo z *salbutamolem* doraźnie.

Beklametazon stosowany doraźnie zmniejszał w porównaniu z placebo ryzyko zaostrzeń choroby, jednakże w mniejszym stopniu niż *beklametazon* stosowany 2 x dziennie. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby przed zakończeniem badania wyniosło 31% dla pierwszej z w/w grup pacjentów, 28% dla drugiej grupy, 35% dla trzeciej grupy i 49% dla czwartej grupy.

Częstość niepowodzenia leczenia wyniosła odpowiednio 5,6%, 2,8%, 8,5% oraz 23% dla każdej z kolejnych grup pacjentów.

Dzieci z grupy trzeciej (grupa otrzymująca placebo 2 razy dziennie oraz *beklametazon z salbutamolem* doraźnie) otrzymywały 15-25% dziennej dawki kortykosteroidu otrzymywanej przez dzieci z grupy pierwszej (grupa otrzymująca *beklametazon* 2 razy dziennie oraz *beklametazon z salbutamolem* doraźnie) i grupy drugiej (grupa otrzymująca *beklametazon* 2 razy dziennie oraz placebo z *salbutamolem* doraźnie) – 0.3-0.5 vs 2.0-2.2 rozpylenia/dobę.

Liniowy wzrost w trakcie trwania badania był mniejszy o 1.1cm w grupie pierwszej i drugiej w porównaniu z grupą czwartą. Nie było znaczącej różnicy w zakresie wzrostu liniowego dla grupy trzeciej (grupa otrzymująca placebo 2 razy dziennie oraz *beklametazon z salbutamolem* doraźnie) w porównaniu z grupą placebo.

Badacze sugerują, iż z punktu widzenia stosunku korzyści i ryzyka, *beklametazon* stosowany doraźnie może być dobrą alternatywą dla odstawienia wziewnych *kortykosteroidów*, po osiągnięciu kontroli astmy.

„Korzyści z doraźnego, łącznego stosowania wziewnych *kortykosteroidów* wraz z *albuterolem* przeważają nad korzyściami związanymi z doraźnym stosowaniem samego *albuterolu*; możliwe jest natomiast uniknięcie zaburzeń wzrostu związanych z przewlekłym stosowaniem *kortykosteroidów*.”

*Na podstawie: Reactions Weekly z 26 lutego 2011, No. 1340*

### Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia

Centralny ośrodek Światowej Organizacji Zdrowia - The Uppsala Monitoring Centre ogłosił, że w jego bazie o działaniach niepożądanych Vigibase znajduje się obecnie 6 milionów opisów przypadków. Zgłoszenia pochodzą z ośrodków narodowych krajów działających w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Największą liczbę zgłoszeń od 1968 r. otrzymał ośrodek w roku 2010. W ubiegłym roku nadesłano ponad milion raportów.

*Na podstawie: Reaction Weekly z 8 stycznia 2011 No 1333, 2*

### Nadzór nad lekami roślinnymi

Brytyjska agencja MHRA rozpoczyna systematyczną rejestrację tradycyjnych produktów roślinnych w celu poprawy bezpieczeństwa ich stosowania. Rejestracja ta miała być w pełni efektywna od 30 kwietnia 2011 r.

Zgodnie z nowymi zasadami wytwórca będzie musiał wykazać, że spełnia standardy dobrego wytwarzania, jakości i bezpieczeństwa oraz, że przygotowana została jasna informacja dla pacjenta.

By ułatwić pacjentom orientację, które z produktów spełniły wymagania agencji opakowania preparatów wpisanych do rejestru zostaną odpowiednio oznakowane. Należy zwrócić uwagę, że wymagania stawiane przez MHRA tej grupie leków nie obejmują dowiedzenia ich skuteczności.

*Na podstawie: Reactions Weekly z 26 marca 2011 r., 2.*

### Zwiększenie liczby zgłoszeń o niepożądanych działaniach leków w USA

Zgodnie z analizą, której wyniki opublikowano w Archives of Internal Medicine, liczba raportów wpływających do bazy danych w amerykańskiej agencji – US FDA Adverse Events Reporting System (AERS) wzrastała w latach 2000 do 2010 o 11,3% rocznie. System AERS zaczął działać w 1969 r. Ponad połowa opisów przypadków (54,8%) została wprowadzona do bazy w ostatnim dziesięcioleciu.

Prawie pół miliona zgłoszeń z 2,2 miliona otrzymanych przez agencję między 2000 a 2010 r. dotyczy 10 najpopularniejszych leków. Lekarze przekazywali zgłoszenia pod wpływem otrzymanych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania danego leku.

Osoby, które dokonały analizy danych zadają pytanie, czy wobec tego, system AERS jest dobrym narzędziem do wykrywania sygnałów (nowych, dotychczas nie wykrytych reakcji niepożądanych).

*Na podstawie: Reactions Weekly z 9 kwietnia 2011 r. No 1346, 2*

### Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu glikokortykosteroidów u chorych z GCA\*

Wysoką częstość występowania działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów stwierdzono u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Badania przeprowadzono w Hiszpanii i przedstawiono na 74tej dorocznej konferencji Amerykańskiego Kolegium Reumatologii i 45tym Dorocznym Spotkaniu Stowarzyszenia Reumatologii i pracowników służby zdrowia. Naukowcy dokonali retrospektywnej analizy danych 140 chorych z GCA w obszarze północno - wschodniej Hiszpanii w latach 1989-2008. Z dokumentacji medycznej wynika, że u 89 pacjentów (63,6%) wystąpiło działanie niepożądane związane po zastosowaniu glikokortykosteroidów, z czego 2 lub więcej działań miało miejsce u 51 pacjentów (36,4%). Wśród pacjentów, u których wystąpiły niepożądane działania, średni czas trwania terapii *prednizonem* to 48,7 miesięcy, całkowita średnia dawka *prednizonu* wynosiła 11,6 g, a średnia dzienna dawka to 9,5 g. Średni czas od rozpoczęcia terapii do pierwszego działania niepożądanego wynosił 8,5 miesięcy. Naukowcy zauważyli, że osteoporotyczne złamania kości i infekcje występowały tak często, jak zaburzenia układu krążenia. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że tylko wyższa skumulowana dawka *prednizonu* wiązała się z występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z glikokortykosteroidami (OR 1,17, 95% CI 1,05, 1,30)

\*GCA - olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (choroba Hortona, zapalenie tętnicy skroniowej, łac. arteritis gigantocellularis, arteritis temporalis; ang. giant cell arteritis, GCA, temporal arteritis)

*Na podstawie: Reactions Weekly z 15 stycznia 2011r. No 1334*

### Witaminy z grupy B mogą być szkodliwe w nefropatii cukrzycowej

W badaniu DIVIN\*, stwierdzono, że wysokie dawki witaminy B powodują spadek przesączania kłębuszkowego (GFR) u pacjentów z nefropatią cukrzycową, a także zwiększają ryzyko działań niepożądanych sercowo-naczyniowych lub zgonu w porównaniu z zastosowaniem placebo.

W badaniach, 238 pacjentów z nefropatią cukrzycową było losowo przypisanych do grupy otrzymującej doustnie witaminę B (kwas foliowy 2,5 mg/dobę, witaminy B<sub>6</sub> 25mg/dobę, witamina B<sub>12</sub> 1mg/dobę) lub placebo, w celu oceny efektu leczenia na tempo spadku GFR w okresie 36 miesięcy.

W wyniku badań dowiedziono, że GFR zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowej średnio o 16.6ml/min/173m<sup>2</sup> przy podawaniu witaminy z grupy B, w porównaniu 10.7ml/min/173m<sup>2</sup> w grupie placebo (p=0,02). Pomimo większych zmian w przesączaniu kłębuszkowym, całkowity poziom stężenia homocysteiny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej spadł średnio o 2,2 μmol / l po 36 miesiącach w grupie otrzymującej witaminy, w porównaniu ze wzrostem o 2,6 μmol / l w grupie placebo (p <0,001). Nie było różnicy między grupami, w odniesieniu do konieczności stosowania (HR 1,1, 95% CI 0,4, 2,6, p = 0,88). Jednak takie działania jak zawał serca, udar mózgu, zabiegi rewaskularyzacji i umieralność z różnych przyczyn, występowały częściej w grupie pacjentów przyjmujących witaminę B (2,0, 1,0, 4,0, p = 0,04).

Autorzy badania biorąc pod uwagę „nieoczekiwany szkodliwy wpływ witamin z grupy B” twierdzą, że obniżanie poziomu homocysteiny za pomocą witamin z grupy B „nie może być zalecane jako terapia służąca do spowolnienia tempa progresji przewlekłej choroby nerek lub zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów”.

\* - DIVIN - Diabetic Intervention with Vitamins to Improve Nephropathy

*Na podstawie: Reactions Weekly z 15 stycznia 2011r. No 1334*

### Działania niepożądane ze strony pęcherza moczowego po zastosowaniu retigabiny przeważnie łagodne i ustępujące.

**R**etigabina może mieć wpływ na czynność pęcherza moczowego, prowadząc do zatrzymania moczu u niewielkiej liczby pacjentów. Według badaczy z USA aktualne dane „nie wskazują na nieodwracalny charakter zaburzeń” czynności pęcherza moczowego z zastosowanym lekiem. Ich badania zostały zaprezentowane na dorocznym 64 spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Leczenia Padaczki i podsumowały profil bezpieczeństwa *retigabiny* pod względem wpływu leku na funkcję pęcherza moczowego, za pomocą zintegrowanego zestawu danych z fazy 2 i 3 badań klinicznych (stan na październik 2009). W tych badaniach, uczestniczyło 1365 pacjentów leczonych *retigabiną*, przy średniej ekspozycji przez 261 dni. Spośród nich, 118 pacjentów (8,6%) zgłaszało zaburzenia w oddawaniu moczu i zaburzenia związane z retencją moczu, w tym trudności w rozpoczęciu oddawania moczu (3,1%), zatrzymanie moczu (1,9%) i zwiększona objętość zalegającego moczu (1,2%). Według naukowców większość z tych działań niepożądanych była łagodna, pacjenci byli w stanie bez większych problemów kontynuować leczenie *retigabiną*. Ciężkie działania niepożądane - zatrzymania moczu - wystąpiły u 4 pacjentów, a u 5 pacjentów wymagane było cewnikowanie pęcherza. Nietrzymanie i zatrzymanie moczu doprowadziły do przerwania leczenia *retigabiną* odpowiednio w 1 (<0,1%) i 6 (0,4%) przypadkach. Naukowcy zauważyli, że objawy ze strony układu moczowego „na ogół ustępowały” po odstawieniu *retigabiny* „sugerując odwracalność zgodne z działaniem farmakologicznym”.

*Na podstawie: Reactions Weekly z 15 stycznia 2011r. No 1334*

### Przyjmowanie rytuksymabu wiąże się z wystąpieniem „kilku” zaburzeń wrodzonych

**W**badaniach przeprowadzonych przez naukowców z USA zaobserwowano wystąpienie „kilku” wad wrodzonych lub infekcji w wyniku ekspozycji na *rytuksymab* w czasie ciąży. Dokonano przeglądu wszystkich raportów po zastosowaniu *rytuksymabu* w ciąży dostępnych w globalnych bazach danych dotyczących bezpieczeństwa leków zgromadzonych w lutym 2010 r. (172 raporty). Sto pięć raportów zawierało informację o zakończonej ciąży, jedno ze zgłoszeń dotyczyło wystąpienia wady wrodzonej w postaci stopy końsko-szpotawej u jednego z pary bliźniąt.

Sześcioro niemowląt miało zaburzenia hematologiczne w chwili urodzenia: troje miało przejściową leukopenię oraz troje małopłytkowość.

U trzech noworodków stwierdzono infekcje: jeden epizod choroby przebiegającej z gorączką przez 3 tygodnie, jeden raport zawierał informacje o zapaleniu błon płodowych oraz w jednym przypadku zakażenie wertykalne wirusem cytomegalii. Naukowcy twierdzą, że jest „trudne do ustalenia, czy stosowanie *rituksymabu* wpływa na powstawanie chorób, równoczesne stosowanie innych leków, choroba podstawowa czy inne czynniki” przyczyniły się do odnotowanych wyników.

*Na podstawie: Reactions Weekly z 15 stycznia 2011r. No 1334*