

BIULETYN LEKÓW NR 3/2008

Szanowni Państwo !

W trzecim numerze Biuletynu z 2008 roku przedstawiamy opinię krytyczną na temat projektu zmian regulacji prawnych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej. Komisja Europejska opublikowała projekt zmian, który omawialiśmy w pierwszym numerze Biuletynu Leków z 2008 roku (www.bip.urpl.gov.pl).

Główne głosy krytyczne wyraziły w jednym dokumencie 4 organizacje – HAI (Health Action International), ISDB (International Society of Drug Bulletins), Medicines in Europe Forum oraz AIM (Association Internationale de la Mutualité).

Przedstawiamy także opracowanie dotyczące łącznego stosowania kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Niestety stale otrzymujemy zgłoszenia działań niepożądanych po łącznym stosowaniu kilku nlpz. Możecie Państwo zapoznać się ze zgromadzonymi przez nasz Wydział powikłaniami.

W Biuletynie znajdziecie Państwo również opracowanie dotyczące stosowania kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych.

Zachęcamy do zapoznania się z treścią Biuletynu i życzymy miłej lektury.

Redakcja

Redaguje Zespół:

Agata Maciejczyk, Anna Arcab, Anna Brzezińska, Justyna Hall, Mirosław Gospodarczyk, Izabela Skibicka, Monika Trojan

OPINIA NA TEMAT ZMIAN REGULACJI PRAWNYCH W UNII EUROPEJSKIEJ

Agata Maciejczyk, Monika Trojan

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Seria tragedii od *talidomidu* w latach 60-tych ubiegłego wieku do *rofekoksibu* na początku tego stulecia przypominają jak ważna jest skuteczność nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Opublikowane przez Komisję Europejską w grudniu 2007 r. propozycje zmian budzą zaniepokojenie i kontrowersje.

Obawy nasuwają się wobec skracania fazy przedrejestracyjnych badań. Kurczenie się czasu przeznaczonego na badania kliniczne wynika z chęci zmniejszenia kosztów wprowadzenia leku na rynek.

Komisja proponuje zmniejszenie roli oceny leku w fazie przedrejestracyjnej poprzez przyznawanie w szerszym niż dotychczas zakresie rejestrów warunkowych. Do tej pory rejestracja warunkowa dotyczyła sytuacji wyjątkowych, gdy wprowadzenie leku podyktowane było pilną potrzebą terapeutyczną. (art. 22 Dyrektywy).

Podważany jest także pogląd, że system zarządzania ryzykiem mający głównie służyć ocenie i zwiększeniu bezpieczeństwa pacjentów nie jest w istocie ukierunkowany na zagadnienia bezpieczeństwa.

Komisja Europejska proponuje usunięcie zapisu by powodem odmowy rejestracji lub wycofania leku był fakt niedostatecznego udowodnienia jego skuteczności (art. 26), (art.116 i 117).

Oczywiste wydaje się, że tylko przekonanie o rzeczywistej sku-

teczności leku może usprawiedliwić narażenie pacjenta na niepożądane działania leku.

Bez odpowiedzi pozostaje pytanie- w jaki sposób agencje rejestracyjne mogą ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania nowego leku, jeżeli nie będą dysponować danymi z badań o jego skuteczności.

Zasadniczą wadą całego systemu jest oczekiwanie od przemysłu farmaceutycznego pozyskiwania i analizy danych o swoich produktach. Wyraźnie widać konflikt interesów – firma farmaceutyczna jest jednocześnie sędzią i oskarżonym we własnej sprawie.

Komisja zaproponowała, by badania porejestracyjne i plany minimalizacji ryzyka dotyczyły tylko wybranych sytuacji. Wiadomo, że dane o leku, który nie został jeszcze zarejestrowany mają swoje ograniczenia i nie można oczekiwać np. informacji o rzadko pojawiających się reakcjach lub działaniach niepożądanych będących skutkiem długiego stosowania leku.

Ocena taka, oparta na informacji z badań klinicznych z założenia nie obejmie tych obszarów wiedzy o leku, które poznamy dopiero po jego szerokim stosowaniu.

Medicines in Europe Forum, the ISBD and HAI Europe skrytkowały propozycje Komisji i zaapelowały, by skupić wysiłki na obronie interesów pacjenta.

Organizacje te zaproponowały:

Zaostrzenie kryteriów dopuszczania leku, stawiając jako warunek konieczny wykazanie autentycznej korzyści terapeutycznej,

- zagwarantowanie jawności danych i podejmowanych na ich podstawie decyzji
- zagwarantowanie niezależności finansowej i zależności budzących wątpliwości natury etycznej/ zależności innego rodzaju od przemysłu farmaceutycznego,
- zapewnienie środków na działanie skutecznego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem terapii.

Działania niepożądane leków pogarszają jakość życia pacjentów, zwiększając liczbę hospitalizacji i umieralność. W znaczący sposób powiększają także koszty leczenia.

Pharmacovigilance, (pojęcie tłumaczone na język polski jako nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) można najprościej zdefiniować jako proces oceny i poprawy bezpieczeństwa leczenia, a także zapobieganie działaniom niepożądanym.

Potrzebę ciągłego monitorowania niepożądanych działań leków uocznili wydarzenia wczesnych lat 60-tych XX wieku, czyli sprawa *talidomidu*, gdy tysiące kobiet urodziły dzieci z wadami. Charakterystyczną konsekwencją stosowania *talidomidu* w ciąży była fokomelia, wada rzadko występująca w ogólnej populacji.

Inne tragedie wywołane przez leki nie pozwoliły zapomnieć o tej potrzebie:

- *dietylostilbestrol* – wykryta w latach 70-tych zależność między stosowaniem leku w ciąży, a występowaniem zmian nowotworowych narządów rodnych u ich dorosłych córek,
- *triazolam* – poznanie w latach 80-tych reakcji po tym leku – amnezji postępowej,
- *ceriwastatyna*- początki XXI wieku – stwierdzenie, że *ceriwastatyna* częściej od innych leków z tej grupy powoduje rabdomiolizę (zwłaszcza, gdy stosowana jest w dużych dawkach i w połączeniu z *gemfibrozilem*),
- *rofekoksib* – wykrycie związanej ze stosowaniem tego leku zwiększonej częstości incydentów krążeniowych prowadzących do zgonu,
- selektywne inhibitory wychwyty serotoniny – wykrycie związku między stosowaniem tych leków a zwiększonym ryzykiem samobójstw,
- *olanzapina*- wykrycie przypadków cukrzycy u pacjentów poddanych terapii tym lekiem,
- *rozigitazon*- wykrycie zależności między stosowaniem leku a występowaniem zaburzeń krążenia prowadzących do zgonu.

W ostatnich latach stawiane są pytania nie tylko w odniesieniu do skuteczności systemów nadzoru nad bezpieczeństwem, ale także właściwego działania agencji rejestracyjnych, m.in. prawidłowego stosowania procedur, takich jak wycofanie leku.

Oczekuje się wprowadzenia zmian prawnych wzmacniających system monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Proponowane nowe zapisy budzą jednak kontrowersje i oceniane są jako kroki, które zamiast wzmocnić, jeszcze bardziej rozpręgają system.

W marcu 2006 r. Komisja Europejska przekazała do społecznych konsultacji ocenę obecnie funkcjonujących w Unii Europejskiej systemów.

Uczestniczył w nim Prescrire and Health Action International (HAI) Europe.

Wynikiem tych konsultacji było sformułowanie 48 punktów /zagadnień.

Jeszcze przed konsultacjami Komisja Europejska zaproponowała pewne zmiany w Rozporządzeniu, wskazując m.in. na potrzebę finansowania działania nadzoru z funduszy państwowych.

Na kształt zmian próbuje wpłynąć przemysł farmaceutyczny, którego interesy nie zawsze są tożsame z interesami pacjentów.

Od 1965 r. Dyrektywa zawiera zapisy o konieczności wykazania jakości, skuteczności i bezpieczeństwa każdego produktu przed decyzją wprowadzenia go do lecznictwa.

W ostatnich latach w pewnych sytuacjach dopuszczono prawnie możliwość ułatwionej rejestracji leku.

Obecnie propozycje zmian idą w kierunku dalszego ułatwienia procedur rejestracyjnych.

Doświadczenia amerykańskie i europejskie wskazują na fakt nie wywiązywania się firm farmaceutycznych z nałożonych przez agencje zobowiązań. Komisja Europejska jest tego świadoma.

Plany minimalizacji ryzyka mają stanowić pośrednie rozwiązanie

ułatwiający i przyspieszający rejestrację leku. Komisja proponuje wprowadzenie do art. 22 Dyrektywy 2001/83/EC zapisu, że warunkowa rejestracja ma być raczej zasadą a nie wyjątkiem. Zapis „szczególne (wyjątkowe) okoliczności” (*exceptional circumstances*) został wykreślony.

Rozwój planów zarządzania ryzykiem ma zapewnić bezpieczeństwo leczenia przy jednoczesnym szerszym wprowadzeniu warunkowej rejestracji.

Kryterium udowodnienia skuteczności leku było warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Tylko pewność, że lek jest skuteczny może stanowić usprawiedliwienie faktu narażenia pacjentów na potencjalne działania niepożądane nowych leków. Jak już wspomniano wprowadzono go po tragedii *talidomidowej* w USA – 1962 r., Kraje unijne – 1965 r.

Podstawę oceny stanowi analiza danych i uzyskanie na ich podstawie przekonujących dowodów, że skuteczność leku przeważa nad zagrożeniami (znanymi, podejrzanymi i nieznanymi). Sprowadza się to do odpowiedzi na pytanie: Jakie działania niepożądane jesteśmy w stanie zaakceptować, mając dowody, że lek jest skuteczny?

Kontrowersję budzi zatem propozycja wykreślenia jako jednego z powodów wycofania leku (lub odmowy rejestracji) zapisu „niedostatecznej skuteczności leku” („*therapeutic efficacy is insufficiently substantiated*”).

Gdy dany produkt znajdzie się w lecznictwie zyski firmy farmaceutycznej zależą od oceny i zaufania do leku personelu medycznego i pacjentów. Jeżeli w wyniku monitorowania niepożądanych

działań leków wysyła się informację o niekorzystnych reakcjach na lek jego wartość maleje.

Zawierzenie przemysłowi farmaceutycznemu, że po przeanalizowaniu takich danych poinformuje o nich i wprowadzi zmiany w informacji o leku stawia firmę w sytuacji szkodenia własnym interesom. Nie jest to więc dobre rozwiązanie.

Komisja proponuje by przeprowadzać badania porejestracyjne i przygotowywać plany zarządzania ryzykiem tylko na żądanie i w określonych warunkach.

- jeżeli znane jest ryzyko stosowania leku mogące zaważyć na ocenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku

- po otrzymaniu wyjaśnienia firmy (art. 101 g i 101 p).

Uprawnienia przyznano agencjom odpowiedzialnym za dopuszczenie leku (CHMP na poziomie europejskim lub agencje narodowe/komitety przy agencjach narodowych) a nie europejskim lub narodowym komitetom ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Projekt zmian określa, że system powinien mieć zdolność – na podstawie dostępnych informacji – identyfikacji i oceny ryzyka, jakie niesie za sobą stosowanie leku.

Trzeba sobie zdawać sprawę, że nie wszystkie dane mogą być dostępne. Ocena musi zogniskować się siłą rzeczy na danych, którymi dysponujemy, ale nie wolno zapominać o potencjalnych, jeszcze nie wykrytych zagrożeniach.

Definicja niespodziewanego działania niepożądanego została wykreślona z projektu.

Zakłada się, że plany zarządzania ryzykiem i protokoły badań pore-

jestacyjnych będą zamieszczane w internecie, na specjalnie do tego przygotowanej stronie dla potrzeb europejskiego systemu nadzoru.

Wiedząc jednak, że dokumenty te i ich wyniki są własnością firm farmaceutycznych zachodzi pytanie w jakiej mierze przemysł będzie skłonny udostępnić do powszechnej wiadomości dane o zagrożeniach.

Stwarza to obawy, że brak transparentości na każdym z poziomów podejmowania decyzji, brak dostępu do danych gromadzonych przez przemysł może zaważyć na stopniu ochrony, czyli bezpieczeństwie pacjentów.

Perspektywy tworzenia przez agencje rejestracyjne list leków podlegających intensywnemu monitorowaniu nie stanowi satysfakcjonującego zabezpieczenia.

Sama Komisja Europejska oceniła, że dotychczas prowadzone badania porejestracyjne są złej jakości i często służą promocji leków.

Dostrzega się, że takie samo niebezpieczeństwo może dotyczyć planów zarządzania ryzykiem poprzez „wciągnięcie” pacjentów do programów minimalizacji ryzyka i przekonanie ich do stosowania leku.

Plany obejmują zdjęcie z firm obowiązku przedstawiania szczegółowego opisu systemu monitorowania łącznie z dokumentacją rejestracyjną.

Składając dokumentację przy ubieganiu się o dopuszczenie leku należy przedstawić jedynie streszczenie.

Rozważa się także opcje zwolnienia z obowiązku przygotowywania okresowych raportów o bezpieczeństwie dla „starych” leków. Nie przewiduje się udostępniania tych dokumentów do publicznej wiadomości.

Niepokojący jest długi czas potrzebny do podjęcia decyzji skutkujących ograniczeniem lub wycofaniem leku. Tym samym pacjenci długo narażeni są na działanie leków, co do których toczą się dyskusje podważające ich bezpieczne stosowanie.

Sam proces wycofania leku czy ograniczenia jego stosowania wskazuje na konflikt interesów w firmie. Firma musi przyznać, że podjęła złą decyzję wprowadzając produkt do lecznictwa.

W dalszym ciągu w projekcie zmian przepisów przewiduje się finansowanie systemów nadzoru przez przemysł farmaceutyczny.

Nakłady mają w bezpośredni sposób zależeć od liczby zarejestrowanych przez narodowe agencje leków.

Planuje się przekształcenie *Pharmacovigilance Working Party* na *European Committee on Pharmacovigilance*. Nadal gremium to wydawałoby zalecenia, niewystarczające jednak do wycofania leku. W dalszym ciągu przewiduje się, że tylko decyzje Komisji Europejskiej będą jawne. Nie będą także dostępne powszechnie informacje z przeprowadzanych inspekcji u podmiotów odpowiedzialnych, które dotyczyłyby wypełnienia obowiązków monitorowania bezpieczeństwa.

Rolą i odpowiedzialnością agencji rejestracyjnych, zarówno na poziomie europejskim jak i krajowym jest przetwarzanie i interpretacja danych. W dalszym ciągu rozpowszechnianie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy do obowiązków przemysłu farmaceutycznego. Tym samym firmy farmaceutyczne występują w zastępstwie agencji.

By wzmocnić system potrzebne jest:

- zaostrzenie kryteriów rejestracji leków. Większość rejestrowanych leków nie stanowi postępu terapii, nie oferuje więc większych korzyści, a może przynieść szkody poprzez spowodowanie niekorzystnych reakcji. Agencje rejestracyjne nie wymagają by firma ubiegająca się o wprowadzenie nowego leku udowodniła jego większą wartość w odniesieniu do leków już zarejestrowanych, nawet w sytuacji gdy dostępne są liczne leki stosowane we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem proponowanym dla nowego leku.

Zwiększenie dostępu do informacji, ich transparentność pozwoliła by na szybsze poznanie:

- profilu bezpieczeństwa leku
- identyfikacji leków zarejestrowanych mimo niedostatecznej oceny.

Zaleca się zamieszczanie na opakowaniach nowych leków – zaraz po nazwie firmowej produktu – odwróconego czarnego trójkąta, by zwrócić uwagę, iż lek jest nowy.

Postuluje się udostępnianie danych zawartych w okresowych raportach o bezpieczeństwie, w tym danych o spożyciu i wglądu w ocenę tego dokumentu (Periodic Safety Update Report – PSUR).

Postuluje się udostępnienie zasobów bazy Eudravigilance.

Wyrażana jest chęć dostępu do danych z badań porejestracyjnych i planów zarządzania ryzykiem, łącznie z wglądem do korespondencji między agencją a firmami farmaceutycznymi.

Wskazuje się na konieczność podania do publicznej wiadomości szczegółowych danych będących podstawą podjętych decyzji.

Niezwykle istotne wydaje się uczynienie z agencji jednostek niezależnych od przemysłu farmaceutycznego. Kluczowe jest zatem podjęcie decyzji o finansowaniu agencji z funduszy państwowych. Skuteczny system, i jego utrzymanie wymaga znaczącego finansowania i autentycznej woli by działał.

Priorytetami są:

- nadanie komitetowi *European Committee on Pharmacovigilance* uprawnień do wprowadzania zmian w informacji o leku (ulotka dla pacjenta) i wycofywania produktów których stosowanie niesie za sobą większe zagrożenie niż korzyści.
- gromadzenie zgłoszeń o niepożądanych działaniach leków przez społeczeństwo i wykorzystanie w sposób skuteczny informacji, dostęp obywateli do danych (po usunięciu z nich danych osobowych)
- kontrolowanie badań porejestracyjnych, konieczność ich prowadzenia przez niezależne zespoły
- zabieganie o współpracę i dyskusję przeciw monopolowi i centralizacji informacji na temat leków
- systematyczne konsultowanie programów dotyczących błędów medycznych.

Agencje powinny prowadzić dodatkowe analizy i ekspertyzy w interesie pacjentów

- posiadanie uprawnień do nałożenia dotkliwych kar na firmy, które nie wywiązują się z nałożonych prawem zobowiązań (proponycja zapisu w art.101o jest wymijająca)

Odbiór powyższych opinii sformułowanych przez HAI, ISDB,

Medicines in Europe Forum oraz AIM może być różny. Zapewne część będzie budzić wątpliwości lub wręcz sprzeciw. Warto jednak się z nimi zapoznać i spojrzeć od innej strony na dotychczasowe działania by dostrzec te elementy systemu, które wymagają zmian.

List otwarty „The European Commission’s proposal on information to patients will boost drug sales not serve patients’ interests”

Response to the consultation on the legal proposal on information to patients (1);
deadline: 7 April 2008
(www.haiweb.org)

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PO ŁĄCZNYM STOSOWANIU KILKU NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH

Justyna Hall, Agata Maciejczyk

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji, a w szczególności Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie niejednokrotnie zwracał uwagę na powikłania wynikające z interakcji lekowych. Istotny problem stanowi łączenie leków

o tym samym mechanizmie działania, których nie powinno podawać się łącznie. Takie postępowanie nie zwiększa skuteczności terapii, a zwiększa zagrożenie wystąpienia niepożądanych reakcji u pacjenta. Klasycznym przykładem jest zaordynowanie kilku preparatów z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Poniżej podajemy informacje o takich przypadkach, które otrzymaliśmy tylko w ubiegłym i bieżącym roku.

Tabela 1. Zgłoszenia, w których pacjent doświadczył działań niepożądanych o ciężkim charakterze:

Lp.	Pacjent	Produkt	Dawka dobową	Droga podania	Działania niepożądane	Przyczyna zastosowania leków	Uwagi
1.	Mężczyzna 33 lata, 86 kg	1. acemetacyna 2. meloksikam 3. diklofenak 4. ketoprofen	180 mg 15 mg 100 mg	doustnie doustnie doustnie miejscowo	wymioty treścią fusowatą, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa	Pacjent wymagał hospitalizacji
2.	Kobieta 78 lat, 64 kg	1. meloksikam 2. ketoprofen	15 mg 300 mg	doustnie doustnie	krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa	Pacjentka wymagała hospitalizacji
3.	Mężczyzna 70 lat, 104 kg	1. naproksen 2. ketoprofen 3. diklofenak	1000 mg 200 mg 75 mg	doustnie doustnie domięśniowo	nudności, wymioty treścią fusowatą, ból w nadbrzuchu środkowym	choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych	Pacjent wymagał hospitalizacji
4.	Mężczyzna 49 lat, 76 kg	1. acemetacyna 2. meloksikam 3. diklofenak	180 mg 15 mg 100 mg	doustnie doustnie doustnie	wrzód dwunastnicy z masywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa	Pacjent wymagał hospitalizacji
5.	Kobieta 57 lat, 74 kg	1. diklofenak 2. acemetacyna 3. diklofenak (preparat drugiego producenta pod inną nazwą handlową)	100 mg 180 mg 200 mg	doustnie doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej, rozlane bóle w jamie brzusznej	zwyrodnienie wielostawowe	Pacjentka wymagała hospitalizacji
6.	Kobieta 48 lat, 75 kg	1. piroksykam 2. diklofenak	40 mg 75 mg	doustnie domięśniowo	bóle w nadbrzuchu, nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej	mononeuropatia kończyny dolnej	Pacjentka wymagała hospitalizacji

□ **PRODUKTY LECZNICZE** □

Lp.	Pacjent	Produkt	Dawka dobowa	Droga podania	Działania niepożądane	Przyczyna zastosowania leków	Uwagi
7.	Mężczyzna 50 lat, 100 kg	1. nimesulid 2. ketoprofen 3. diklofenak 4. ketoprofen (preparat drugiego producenta pod inną nazwą handlową) 5. diklofenak (preparat drugiego producenta pod inną nazwą handlową)	brak danych	doustnie doustnie doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową bez cech krwawienia z przewodu pokarmowego	dolegliwości bólów stawów kolanowych i dna moczanowa	Pacjent wymagał hospitalizacji
8.	Kobieta 35 lat, 74 kg	1. diklofenak 2. piroksykam	100 mg 200 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią fusowatą, bóle w nadbrzyszu środkowym	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa	Pacjentka wymagała hospitalizacji
9.	Mężczyzna 60 lat, 80 kg	1. diklofenak 2. ketoprofen	200 mg 200 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej, silny ból we nadbrzyszu środkowym	zespół bolesnego barku prawego	Pacjent wymagał hospitalizacji
10.	Kobieta 56 lat, 86 kg	1. diklofenak 2. nimesulid 3. piroksykam 4. ketoprofen	100 mg 200 mg 20 mg 300 mg	doustnie doustnie doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej, bóle w nadbrzyszu	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji
11.	Kobieta 70 lat, 70 kg	1. ketoprofen 2. diklofenak	150 mg 300 mg	doustnie doodbytniczo	ból w nadbrzyszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową, hiperkaliemia	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji
12.	Kobieta 63 lata, 80 kg	1. nabumeton 2. nimesulid	1000 mg 200 mg	doustnie doustnie	ból w nadbrzyszu, nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej	zwyrodnienie wielostawowe	Pacjentka wymagała hospitalizacji
13.	Kobieta 82 lata, 65 kg	1. acemetacyna 2. diklofenak 3. ibuprofen 4. paracetamol 5. meloksikam	120 mg 200 mg 500 mg 975 mg 30 mg	doustnie doustnie doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią fusowatą, bóle w nadbrzyszu środkowym, krwawienie z przewodu pokarmowego	zwyrodnienie wielostawowe	Pacjentka wymagała hospitalizacji
14.	Kobieta 64 lata, 84 kg	1. nimesulid 2. ketoprofen 3. meloksikam	200 mg 300 mg 15 mg	doustnie doustnie doustnie	ból brzucha, nudności, wymioty treścią fusowatą, endoskopowo potwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji
15.	Kobieta 84 lata, 60 kg	1. ketoprofen 2. meloksikam	300 mg 15 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej, uczucie pieczenia w przełyku	zespół bolesnego barku prawego	Pacjentka wymagała hospitalizacji
16.	Kobieta 89 lat, 47 kg	1. piroksykam 2. diklofenak 3. nimesulid 4. acemetacyna	20 mg 150 mg 200 mg 180 mg	doustnie doustnie doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią fusowatą, ból w nadbrzyszu	zwyrodnienie wielostawowe	Pacjentka wymagała hospitalizacji
17.	Mężczyzna 60 lat, 80 kg	1. nimesulid 2. diklofenak	200 mg 300 mg	doustnie doodbytniczo	bóle w nadbrzyszu środkowym, nudności, wymioty treścią fusowatą	zespół bolesnego barku prawego	Pacjent wymagał hospitalizacji

□ PRODUKTY LECZNICZE □

18.	Mężczyzna 20 lat, 80 kg	1. ketoprofen 2. ketoprofen (preparat drugiego producenta pod inną nazwą handlową)	150 mg 300 mg	doustnie doustnie	bóle w nadbrzuszu środkowym, wymioty treścią fusowatą, biegunka z domieszką krwi	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa	Pacjent wymagał hospitalizacji
19.	Kobieta 80 lat, 65 kg	1. diklofenak 2. naproksen	150 mg 750 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią fusowatą, intensywna biegunka, ból brzucha, obrzęk twarzy	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji
20.	Kobieta 78 lat, 64 kg	1. piroksykam 2. ketoprofen 3. diklofenak	20 mg 300 mg 200 mg	doustnie doustnie doodbytniczo	wymioty treścią fusowatą, ostry ból w nadbrzuszu środkowym, ból i zawroty głowy	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji
21.	Kobieta 78 lat, 64 kg	1. kwas tiaprofenowy 2. ketoprofen 3. diklofenak	300 mg 300 mg 200 mg	doustnie doustnie doustnie	bóle w nadbrzuszu środkowym, biegunka, nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką treści fusowatej	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji
22.	Kobieta 78 lat, 64 kg	1. diklofenak 2. naproksen	150 mg 750 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią fusowatą, ból w nadbrzuszu środkowym	choroba zwyrodnie- niowa stawów kolanowych	Pacjentka wymagała hospitalizacji

□ PRODUKTY LECZNICZE □

Tabela 2. Zgłoszenia, w których pacjent doświadczył działań niepożądanych nie mających ciężkiego charakteru:

Lp.	Pacjent	Produkt	Dawka dobową	Droga podania	Działania niepożądane	Przyczyna zastosowania leków
1.	Mężczyzna 48 lat, 81 kg	1. ketoprofen 2. meloksikam	200 mg 15 mg	doustnie doustnie	nudności i wymioty treścią pokarmową	choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych
2.	Kobieta 66 lat, 72 kg	1. ketoprofen 2. diklofenak	300 mg 150 mg	doustnie doustnie	ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową.	choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych
3.	Kobieta 62 lata, 72 kg	1. nimesulid 2. diklofenak 3. diklofenak (preparat drugiego producenta pod inną nazwą handlową)	200 mg 100 mg 100 mg	doustnie doustnie doustnie	ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową.	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa
4.	Kobieta 57 lat, 74 kg	1. diklofenak 2. ketoprofen	150 mg 10 mg	doustnie domięśniowo	zgaga, bóle brzucha, wymioty treścią pokarmową	ból okolicy lędźwiowej kręgosłupa
5.	Kobieta 70 lat, 80 kg	1. meloksikam 2. ketoprofen	15 mg 300 mg	doustnie doustnie	ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową.	choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych
6.	Kobieta 67 lat, 86 kg	1. acemetacyna 2. meloksikam	180 mg 15 mg	doustnie doustnie	ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, odbijanie	choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych
7.	Kobieta 73 lata, 68 kg	1. ketoprofen 2. diklofenak 3. prednizon	200 mg 100 mg 20 mg	doustnie doustnie doustnie	wymioty treścią pokarmową, ból brzucha	reumatoidalne zapalenie stawów
8.	Kobieta 47 lat, 68 kg	1. sulfametoksazol + trimetoprim 2. klindamycyna 3. ketoprofen 4. diklofenak	1920 mg 900 mg 300 mg 150 mg	doustnie doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową, biegunka	ostre zapalenie gardła
9.	Kobieta 68 lat, 61 kg	1. diklofenak 2. ketoprofen	150 mg 200 mg	doustnie doustnie	wymioty treścią pokarmową, ból brzucha, wodnista biegunka	choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych
10.	Kobieta 55 lat, 78 kg	1. meloksikam 2. nimesulid	15 mg 200 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową, bóle w nadbrzuszu środkowym	choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych
11.	Mężczyzna 72 lata, 86 kg	1. meloksikam 2. acemetacyna	15 mg 180 mg	doustnie doustnie	ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową.	choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych
12.	Mężczyzna 37 lat, 84 kg	1. diklofenak 2. ketoprofen 3. diklofenak	100 mg 50 mg 50 mg	doustnie doustnie doodbytniczo	nudności, wymioty treścią pokarmową, bóle w nadbrzuszu środkowym	kamica nerkowa
13.	Kobieta 45 lat, 70 kg	1. naproksen 2. ketoprofen	750 mg 300 mg	doustnie doustnie	bóle w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową	ból lewego barku
14.	Mężczyzna 40 lat, 78 kg	1. diklofenak 2. nimesulid 3. diklofenak	75 mg 200 mg	doustnie doustnie miejscowo	pokrzywka	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa
15.	Kobieta 47 lat, 85 kg	1. ketoprofen 2. diklofenak	200 mg 75 mg	doustnie domięśniowo	nudności, zgaga, wymioty treścią pokarmową	choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych
16.	Mężczyzna 63 lata, 76 kg	1. meloksikam 2. ketoprofen	15 mg 150 mg	doustnie doustnie	zgaga, bóle w nadbrzuszu, nudności, wymioty treścią pokarmową	choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa

□ PRODUKTY LECZNICZE □

17.	Mężczyzna 55 lat, 84 kg	1. diklofenak 2. meloksikam 3. diklofenak (preparat drugiego producenta pod inną nazwą handlową)	200 mg 15 mg 75 mg	doustnie doustnie doustnie	nudności, ból w nadbrzuchu środkowym, wymioty treścią pokarmową	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa
18.	Kobieta 32 lata, 70 kg	1. diklofenak 2. ketoprofen	150 mg 300 mg	doustnie doustnie	pokrzywka, nudności, wymioty treścią pokarmową	zapalenie przydatków
19.	Kobieta 57 lat, 80 kg	1. nimesulid 2. diklofenak	200 mg 200 mg	doustnie doustnie	bóle w nadbrzuchu, nudności, wymioty, biegunka	zwyrodnienie wielostawowe
20.	Mężczyzna 56 lat, 75 kg	1. naproksen 2. diklofenak	1000 mg 150 mg	doustnie doustnie	nudności, wymioty treścią pokarmową, bóle w nadbrzuchu środkowym, wodnista biegunka	zespół bolesnego barku prawego
21.	Mężczyzna 64 lata, 85 kg	1. diklofenak 2. meloksikam	200 mg 15 mg	doodbytniczo doustnie	bóle w nadbrzuchu środkowym, uczucie pieczenia w śródpiersiu, nudności, wymioty treścią pokarmową	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa
22.	Mężczyzna 29 lat, 85 kg	1. kwas mefenamowy 2. ketoprofen	750 mg 150 mg	doustnie doustnie	bóle w nadbrzuchu środkowym, wymioty treścią pokarmową, zgaga, wodnista biegunka	choroba miazgi zęba i tkanek okołowierzchoł-kowych
23.	Mężczyzna 77 lat, 75 kg	1. nimesulid 2. diklofenak	200 mg 300 mg	doustnie doodbytniczo	bóle w nadbrzuchu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową, intensywna wodnista biegunka	zespół bolesnego barku lewego
24.	Kobieta 60 lat, 75 kg	1. diklofenak 2. ketoprofen	150 mg 200 mg	doodbytniczo doustnie	ostry ból brzucha, wymioty treścią pokarmową z domieszką żółci, zgaga	zespół bolesnego barku prawego
25.	Mężczyzna 61 lat, 70 kg	1. indometacyna 2. ketoprofen	150 mg 300 mg	doustnie doustnie	zgaga, bóle w nadbrzuchu, wymioty treścią pokarmową	zespół bólowy lędźwiowego odcinka kręgosłupa
26.	Kobieta 68 lat, 70 kg	1. diklofenak 2. nimesulid	150 mg 200 mg	doustnie doustnie	bóle w nadbrzuchu środkowym, nudności, wymioty treścią pokarmową z domieszką żółci	zespół bolesnego barku prawego

Przeciętne zalecane dawkowanie wymienionych powyżej leków to:

- acemetacyna 90-180 mg, dawka maksymalna 300 mg
- diklofenak 50-100 mg, dawka maksymalna 150 mg
- ibuprofen 200-600 mg, dawka maksymalna 1200 mg
- indometacyna 75-150 mg, dawka maksymalna 200 mg
- ketoprofen 150 mg, dawka maksymalna 300 mg
- kwas mefenamowy 500-1500 mg, dawka maksymalna 2000 mg
- kwas tiaprofenowy 400-600 mg, dawka maksymalna – brak danych
- meloksikam 7,5-15 mg, maksymalna dawka 15 mg
- nabumeton 1-2 g, maksymalna dawka 2 g
- naproksen 200-600 mg, maksymalna dawka 1 g
- nimesulid 100-200 mg, maksymalna dawka 200 mg
- piroksykam 5-40 mg na dobę, dawka maksymalna – brak danych

Pomimo ciągłego nagłaśniania sprawy, liczba zgłaszanych opisów przypadków dotyczących jednoczesnego stosowania kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych niestety nie maleje. Z tego powodu zdecydowaliśmy się pokazać jak wygląda praktyka. Problem nie ogranicza się do niewłaściwego łączenia jedynie wyżej wymienionej grupy leków, chociaż tych przypadków jest najwięcej. Poniżej podajemy opisy dwóch zgłoszeń dotyczących innych produktów leczniczych.

Budzącym niepokój przykładem łączenia leków jest np. podanie doustnie pacjentowi preparatu *lan-zoprazolu* w dawce 60 mg na dobę łącznie z preparatem *omeprazolu* w dawce 20 mg na dobę.

U pacjenta wystąpił ból w nadbrzuszu środkowym, uogólnione bóle mięśniowo-stawowe, ból głowy, zawroty głowy, osutka płamisto-grudkowa.

Warto zwrócić jeszcze uwagę na konieczność znajomości składu jakościowego i ilościowego preparatów złożonych.

Poniżej przykład skutków przedawkowania *pseudoefedryny*, będącej składnikiem kilku produktów zaordynowanych choremu.

Mężczyzna w wieku 26 lat o masie ciała 82 kg otrzymał z powodu ostrego zapalenia nosa i gardła:

- Sudafed 3 tabletki
- Coldrex MaxGrip 3 tabl
- Gripex Max 3 tabl.
- Disophrol 2 tabletki

1 tabletka preparatu Sudafed zawiera 60 mg *chlorowodorku pseudoefedryny*

1 tabletka preparatu Coldrex MaxGrip 500 mg *paracetamolu*, 20 mg *wodzianu terpinu*,

5 mg *chlorowodoru fenylefryny*, 30 mg *witaminy C*

1 tabletka preparatu Gripex Max zawiera 500 mg *paracetamolu*, 30 mg *chlorowodoru pseudoefedryny*, 10 mg *bromowodorku dekstrometorfanu*

1 tabletka preparatu Disophrol zawiera 120 mg *siarczanu pseudoefedryny*,

6 mg *maleininanu dekstrometorfanu*.

Maksymalna dawka dobową *pseudoefedryny* dla dorosłych wynosi 240 mg na dobę. Z obliczeń wynika, że w tym przypadku pacjent zażył dawkę *pseudoefedryny* ponad 500 mg, czyli o ponad 100% przekraczającą maksymalną dawkę dobową.

U mężczyzny wystąpił ostry ból głowy, wzrost ciśnienia tętniczego do wartości 190/130 mmHg, zawroty głowy, zaburzenia równowagi.

Przytoczone przykłady działań niepożądanych nie budzą zdziwienia. Są to typowe, opisane zarówno w podręcznikach, katalogach lekowych, jak i drukach referencyjnych objawy niepożądane charakterystyczne dla tej grupy leków.

Niepokojące jest stosowanie kilku leków z tej samej grupy, w tym także w dużych dawkach, a w kilku przypadkach znaczące przekroczenie maksymalnych dawek dobowych. Bardzo często prowadzi to do wystąpienia na tyle ciężkich powikłań, że pacjent musi być hospitalizowany. Nierzadko również stanowi zagrożenie

życia, zwłaszcza dla pacjentów w podeszłym wieku.

KLOPIDOGREL I KWAS ACETYLOSALICYLOWY W PROFILAKTYCE INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH ORAZ MÓZGOWO – NACZYNIOWYCH

Izabela Skibicka

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Leki przeciwplatekcyjne są powszechnie zalecane w profilaktyce powtórnego udaru niedokrwinnego, przemijających zaburzeń krążenia mózgowego (Transient Ischemic Attack - TIA), ostrej i przewlekłej chorobie naczyń wieńcowych czy w chorobie tętnic obwodowych.

Meta – analiza 287 randomizowanych badań, w których stosowano kwas acetylosalicylowy, klopidogrel lub terapię skojarzoną (kwas acetylosalicylowy i dipirydamol) wykazała, że u chorych wysokiego ryzyka terapia przeciwplatekcyjowa zmniejsza o 1/4 ryzyko ciężkich incydentów naczyniowych oraz udarów niezakończonych zgonem, o 1/3 zawałów niezakończonych zgonem a o 1/6 zgonów z przyczyn naczyniowych. W badaniu CAPRIE, w którym analizowano chorych z niedawno przebyłym udarem niedokrwinnym, zawałem, czy objawową chorobą tętnic obwodowych, w grupie pacjentów stosujących klopidogrel (n=9577) obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego, zawału, czy zgonu z przyczyn naczyniowych (zmniejszenie ryzyka względnego - Relative Risk (RR) 8.7%, p = 0,043) w porównaniu z grupą pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy (n=9546). Analiza cząstkowa dla poszczególnych schorzeń wykazała, że u chorych z chorobą tętnic obwodowych leczonych klopidogrelem, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego dla in-

cydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym (23.8%; p=0.0028). Nie odnotowano jednak różnicy w wynikach pomiędzy chorymi z udarem (zmniejszenie RR 7.3%, p = 0,26) lub zawałem (zmniejszenie RR 3.7%, p = 0,66).

Terapię skojarzoną z zastosowaniem klopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego uzasadniają dwa uzupełniające się mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu. Wywołane przez nie nadmierne hamowanie agregacji płytek może jednak prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień, obserwowanego w badaniach CURE, MATCH, CHARISMA.

W badaniu CURE, przeprowadzonym na 12 562 pacjentach z ostrym zespołem wieńcowym bez wydłużenia odcinka ST, wykazano, że w porównaniu z leczeniem kwasem acetylosalicylowym terapia skojarzona (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy) stosowana przez okres średnio 9 miesięcy, znacząco obniża ryzyko wystąpienia niezakończonego zgonem zawału czy udaru oraz zgonu z przyczyn naczyniowych, ale jednocześnie zwiększa ryzyko dużych krwawień.

Wyniki badań, MATCH i CHARISMA, wskazują nawet na brak skuteczności klinicznej terapii skojarzonej (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy) oraz na zwiększone ryzyko krwawień w grupie

pacjentów z niedawno przebyłym udarem niedokrwinnym, TIA, a także w ogólnej populacji chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowych tętnic.

W badaniu MATCH, przez 18 miesięcy, analizowano chorych z niedawno przebyłym udarem niedokrwinnym lub TIA oraz z dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak: wcześniejszy niedokrwieny udar mózgu, zawał, cukrzyca, dławica piersiowa czy objawowa choroba tętnic obwodowych. Wyniki wskazują, że terapia skojarzona (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy) nie zmniejsza ryzyka udaru niedokrwinnego, zawału, zgonu z przyczyn naczyniowych czy ponownej hospitalizacji z powodu ostrego niedokrwienia. Co więcej, w porównaniu z monoterapią klopidogrelem, terapia skojarzona znacząco zwiększa ryzyko ciężkich krwawień (4.47% versus 1.88%, p<0.001). Klopidogrel i kwas acetylosalicylowy nie są już zalecane u chorych z udarem niedokrwinnym czy TIA.

Badanie CHARISMA miało na celu określenie, czy długoterminowa terapia skojarzona (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy) jest korzystniejsza niż monoterapia (kwas acetylosalicylowy) u chorych z wysokim ryzykiem zakrzepicy tętnic. Do badania włączono osoby z objawami chorób naczyń wieńcowych, mózgu czy naczyń obwodowych oraz osoby bez zaznaczonych objawów, ale z czynnikami ryzyka dla zakrze-

picy tętnic, lecz bez udokumentowanej choroby sercowo-naczyniowej (n =15 603). Obserwowano pacjentów po 1, 3, 6, 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia badania (mediana follow-up 28 miesięcy). Badano częstość występowania zawału, udaru, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ciężkich krwawień tak w całej grupie badanych jak i w podgrupach chorych, wyodrębnionych na podstawie wcześniej przeżytych incydentów sercowo-naczyniowych, sposobu ich leczenia, czynników ryzyka, kryteriów włączenia do badania. Analiza częstości występowania zawału, udaru, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazała, że terapia skojarzona daje podobne rezultaty co monoterapia (terapia skojarzona - 6.8%, monoterapia - 7.3 %; RR 0.93; p=0.22). Odnotowano marginalnie niższą częstość występowania pierwszego zawału, udaru, zgonu z przyczyn naczyniowych, czy hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej, rewaskularyzacji, TIA (16.7% terapia skojarzona, 17.9% monoterapia; RR 0.92; p=0.04).

Częstość występowania ciężkich krwawień to 1.7% w grupie chorych leczonych kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym i 1.3% w grupie chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym (RR 1.25; p=0.09). Tak w grupie badanej, jak i w kontrolnej podobna była częstość wystąpienia pierwszego krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawień zakończonych zgonem. Natomiast umiarkowane krwawienia częściej odnotowywano w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną (2.1%) niż w grupie, w której stosowano monoterapię - 1.3% (RR 1.62; p<0.001).

W badaniu CHARISMA porównano także częstość występowania umiarkowanych i ciężkich krwawień oraz częstość występowania zawału, udaru, zgonu z powodów sercowo-naczyniowych. W grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną częstość krwawień przewyższała 2.3-krotnie zmniejszenie częstości występowania zawału, udaru, zgonu z powodów sercowo-naczyniowych (89 więcej krwawień versus 39 mniej zawałów, udarów, zgonów z przyczyn naczyniowych).

Analiza wyników dla poszczególnych podgrup pacjentów nie wykazała różnic pomiędzy chorymi z lub bez: cukrzycy, nadciśnienia, hypercholesterolemii, choroby naczyń obwodowych, wcześniejszych sercowych lub naczyniowych zabiegów chirurgicznych, wcześniejszego zawału, udaru, TIA, a także stosowanego leczenia. Zaobserwowano natomiast, że dodanie kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego w terapii osób z chorobą sercowo-naczyniową marginalnie zmniejsza ryzyko zawału, udaru czy zgonu z przyczyn naczyniowych (o 63 mniej przypadków; p=0.046) w porównaniu z grupą chorych z czynnikami ryzyka dla zakrzepicy tętnic. To działanie było jednak równoważone przez zwiększone ryzyko umiarkowanych krwawień (2.1% versus 1.3%; p<0.001) oraz ciężkich krwawień (1.6% versus 1.4%; p<0.39). Wyniki sugerują, że korzyści ze stosowania terapii skojarzonej nie są obserwowane u wszystkich chorych z wysokim ryzykiem zakrzepicy tętnic, w tym u tych z wcześniejszym incydem naczynio-mózgowym. Nie ma dowodów, że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko krwawień u tych pacjentów.

Analiza powyższych badań wskazuje, że stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, w tym kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego nie powinno być rutynowe. Konieczne są dalsze badania, które określały stosunek korzyści do ryzyka terapii skojarzonej w określonych subpopulacjach chorych.

Na podstawie: Drug Safety 2008; 31(6): 449-458