

Raporty z nieinterwencyjnych badań farmakologicznych

Poniżej przedstawiamy raporty z czterech nieinterwencyjnych badań porejestacyjnych – otwartych, nierandomizowanych i wielośrodkowych – przeprowadzonych przez firmę Europharma. Dotyczą one leczenia zaburzeń schizofrenicznych i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz terapii padaczek w Polsce. Podstawową wartość tych badań stanowią bardzo duże grupy pacjentów poddawane ocenie i analizie.

1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW CHORYCH NA SCHIZOFRENIĘ LECZONYCH PRZECIWPSYCHOTYCZNIE POCHODNYMI DIAZEPINY, OKSAZEPINY I TIAZEPINY KOD: AMD/ODT/2012

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą powodującą znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów w aspektach: osobistym, zawodowym i społecznym. Skuteczne leczenie schizofrenii wymaga długotrwałego i systematycznego przyjmowania leków. Jednak wyniki dotychczasowych badań pokazały, że tylko 43% chorych na schizofrenię dobrze współpracuje podczas terapii. Farmakologiczne leczenie schizofrenii znosi objawy choroby (zaburzenia myślenia, spostrzegania, przeżywania i nastroju), ale z powodu działań niepożądanych może również pogarszać jakość życia chorych, co często bywa przyczyną przerwania leczenia (u ok. 50% pacjentów) i nawrotów choroby. Obserwowano, że rok po pierwszej hospitalizacji 40% chorych zaprzestaje stosowania farmakoterapii. Kolejne nawroty choroby powodują coraz większe zaburzenia funkcjonowania, skrócenie okresów remisji i wydłużenie czasu trwania zaburzeń psychiatrycznych.

Celem edukacji zdrowotnej jest uświadomienie ludziom konieczności przejęcia kontroli nad własnym zdrowiem i poznania mechanizmów stwarzających możliwość jego poprawy, pobudzenie zainteresowania kwestiami związanymi ze zdrowiem, kształtowanie właściwych postaw wobec własnego zdrowia oraz nabycie umiejętności niezbędnych w zachowaniach sprzyjających zdrowiu, w radzeniu sobie w nowych sytu-

acjach, podejmowaniu właściwych decyzji i wyborów sprzyjających zdrowiu. Właściwe i systematyczne działania edukacyjne u pacjentów z chorobami przewlekłymi mogą zmienić ich wiedzę i postawę wobec choroby, jej objawów i leczenia, a także pozwalają na nabycie umiejętności radzenia sobie z chorobą oraz zwiększają poczucie samoskuteczności.

Grupę, w której działania edukacyjne mają szczególne znaczenie, stanowią chorujący na schizofrenię. Schizofrenia jest chorobą przewlekłą dotykającą ok. 1% ogólnej populacji i wywierającą znaczny wpływ na życie pacjentów i ich rodzin. Często pierwszy epizod choroby występuje u ludzi młodych, a nawroty występują u 70% pacjentów. Do czynników przyspieszających wystąpienie kolejnego epizodu schizofrenii, jakie mogą zostać zmodyfikowane i wyeliminowane dzięki konsekwentnie prowadzonym działaniom edukacyjnym, należą: brak ciągłości i systematyczności leczenia farmakologicznego oraz niewystarczająca wiedza pacjenta i jego bliskich na temat istoty choroby, czynników zewnętrznych wpływających na jej przebieg, metod jej leczenia, a także radzenia sobie z działaniami niepożądanymi stosowanych leków, a także konsekwencji niestosowania się do zaleceń. Niestety, podobnie jak w leczeniu wielu innych chorób przewlekłych również w schizofrenii rola systematycznej edukacji zdrowotnej pozostaje ciągle niedoceniona.

Dzięki wprowadzeniu do leczenia schizofrenii neuroleptyków atypowych zwiększyły się zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii. Chociaż farmakoterapia schizofrenii jest coraz skuteczniejsza i bezpieczniejsza, to nadal tylko niewielki odsetek chorych osiąga długotrwałe okresy remisji. Najczęstszą przyczyną nawrotów jest nieregularne stosowanie lub samowolne odstawienie leków, co zwykle jest spowodowane ich działaniami niepożądanymi oraz ich niepełnym wpływem na wszystkie aspekty choroby. Występowanie działań niepożądanych związanych z farmakoterapią może, podobnie jak sama choroba, zmniejszać aktywność życiową chorych na schizofrenię i w efekcie obniżyć jakość ich życia.

Jako strategię zwiększania stosowania się do zaleceń przez pacjentów z chorobami psychicznymi eksperci rekomendują interwencyjne programy psychospołeczne, obejmujące monitorowanie stosowania leków, wsparcie środowiskowe, psychoedukację pacjenta (w miarę możliwości i potrzeb), częstsze i/lub dłuższe wizyty, terapię kognitywno-behawioralną, terapię rodzinną, pomoc w rozwiązywaniu problemów logistycznych. Eksperci podkreślają również potrzebę identyfikacji indywidu-

alnych czynników, które mogą się przyczynić do braku przestrzegania zaleceń, oraz konieczność dostosowania do nich interwencji.

Zaleca się, żeby chorych na schizofrenię obejmować działaniami edukacyjnymi już w czasie pierwszej hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej. Pacjenci powinni nauczyć się rozpoznawania objawów zwiastunowych nawrotu choroby, radzenia sobie z działaniami niepożądanymi stosowanych leków oraz prowadzenia stylu życia zmniejszającego prawdopodobieństwo nawrotu choroby (regularna aktywność fizyczna, właściwa dieta, ograniczenie palenia papierosów, umiejętność radzenia sobie ze stresem, niespożywanie alkoholu i nieużywanie narkotyków). Ważne jest także, żeby chorzy byli świadomi, jaką rolę w zapobieganiu nawrotom odgrywa długotrwałe i regularne stosowanie leków w dawkach zgodnych z zaleceniami lekarza. Czynnikiem pogarszającym stosowanie się do zaleceń oraz sprzyjającym nawrotom choroby może być izolacja społeczna, dlatego bardzo ważne jest, żeby w czasie edukacji chorzy nauczyli się współpracy z rodziną i znajomymi, którzy wcześniej niż pacjent mogą zaobserwować objawy nawrotu choroby. Dodatkowo wsparcie i pomoc otoczenia mogą ułatwić przestrzeganie zaleceń i poprawić samopoczucie oraz jakość życia chorego. Ponadto działania edukacyjne poprawiają kontakt pacjenta z lekarzem i sprzyjają powstawaniu zaufania, co również tworzy dobre warunki do stosowania się do zaleceń. Zakładano, że konsekwentna i prowadzona równoległe z leczeniem farmakologicznym edukacja poprawi jakość życia chorych na schizofrenię i pozwoli na uzyskanie partnerstwa między lekarzem a pacjentem w procesie terapeutycznym.

Dlatego celem prowadzonego programu edukacyjnego była ocena wpływu podjętych działań na jakość życia chorych na schizofrenię leczonych przeciwpsychotycznie pochodnymi diazepiny, oksazepiny i tiazepiny w zależności od formy stosowanego leku – klasycznej lub szybko działającej (ODT). Ponadto oceniano poziom wiedzy chorych na schizofrenię na temat: objawów zwiastujących nawrót, działań niepożądanych leków i sposobów radzenia sobie z nimi, a także nefarmakologicznych metod zmniejszających ryzyko nawrotu choroby. Zakładano również podsumowanie i sprawdzenie efektywności przeprowadzonych działań edukacyjnych w dwóch aspektach: 1. zwiększenia poziomu wiedzy na temat współpracy z lekarzem w procesie leczenia oraz 2. wpływu tych działań na poprawę jakości życia chorych na schizofrenię. Analizowano także ocenę znaczenia działań edukacyjnych w procesie terapeutycznym, dokonywaną przez lekarzy prowadzących leczenie i edukację.

Pacjenci i metody

Badanie edukacyjne, którego elementami były: ankieta wypełniana przez lekarzy, rozmowy z pacjentem i wydanie mu materiałów edukacyjnych, rozpoczęło się w styczniu 2012 r. Dotychczas (od badaczy z terenu całej Polski) wpłynęła dokumentacja obejmująca obserwację 14 016 pacjentów (58,4% założonej liczby pacjentów) ze zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICD-10 schizofrenią (F20), co najmniej od miesiąca leczonych przeciwpsychotycznie pochodnymi diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, którzy w ocenie lekarza prowadzącego wymagali edukacji. Pozostali pacjenci nie odbyli jeszcze zakładanych w protokole badania 3 wizyt.

Wstępne wyniki

Pełne opracowanie statystyczne, obejmujące: charakterystykę badanej grupy i analizę wpływu przeprowadzonej edukacji na zmiany poziomu wiedzy o chorobie, współpracę pacjentów w procesie leczenia oraz występowanie działań niepożądanych w zależności od cech demograficznych, stosowanej formy leku, jego rodzaju i dawki, zostanie przeprowadzone po zakończeniu badania.

Wstępna analiza uzyskanych wyników wykazała, że 47,8% badanej populacji stanowiły kobiety. W populacji tej przewagę mieli mieszkańcy miast (76,6%). U 94,5% badanych stosowano olanzapinę, u 10% kwetiapinę (w tym u 38,1% w politerapii z olanzapiną), u żadnego badanego nie stosowano klozapiny. U 76,1% stosowano doustną standardową tabletkę, a u 23,9% tabletkę doustną w formie szybko rozpuszczającej się (ODT).

78,1% osób z badanej grupy nie zostało wcześniej poddanych działaniom edukacyjnym, mimo że żaden z badanych nie był pacjentem z pierwszym epizodem schizofrenii. Działania edukacyjne, którym poddano wcześniej 21,9% badanej populacji, odbywały się w szpitalu lub w domu samopomocy, w żadnym przypadku nie była to poradnia.

Na 1. wizycie 38,8% badanych nie posiadało wiedzy na temat objawów zwiastunowych. Tylko 41,8% badanych jako objaw zwiastunowy wymieniało nadmierne napięcie i pobudzenie, 35,3% zaliczyło do tych objawów brak apetytu lub nadmierny apetyt, 37,8% smutek, 43,8% drażliwość, 46,3% unikanie kontaktów z ludźmi, 34,3% odmowę przyjmowania leków, 32,3% trudności ze skupieniem się na wykonywanej czynności, 40,3% kłopoty ze snem, 35,8% podejrzliwość i nieufność, 44,8% lęk, 20,4% zwiększenie liczby wypalanych papierosów, a 19,9% opuszczanie zajęć.

72,1% badanych deklaroowało, że wie, jakie czynniki wpływają na wystąpienie nawrotu choroby. 69,1% pacjentów było świadomych, że takim czynnikiem jest przerwanie stosowania leków, jednak tylko 40,8% z nich uważało, że może to być alkohol, 35,3% – że mogą to być narkotyki, 34,3% twierdziło, że jest to stres, 9,4% – że inna choroba, np. grypa, 29,3% – brak snu, 15,9% – picie dużej ilości kawy, 10,9% – palenie dużej ilości papierosów, 15,9% – brak aktywności fizycznej, a 23,4% – że jest to unikanie kontaktów z innymi ludźmi.

80,6% badanych znało nazwę stosowanego leku, 85,1% uważało, że należy regularnie zgłaszać się na wizyty do lekarza psychiatry i stosować zalecone przez niego leki, tylko 3% twierdziło, że można samodzielnie odstawić leki, ale aż 30,4% deklaroowało brak wiedzy w tym zakresie, tylko 4% uważało, że można samodzielnie zmienić dawkę leku, ale aż 30,8% deklaroowało brak wiedzy w tym zakresie. 83,6% wiedziało, jak stosować zalecone leki. Aż 30,8% badanych twierdziło, że leki powinni przyjmować do chwili, aż poczują się lepiej, 13,9% – że dopóki czują taką potrzebę, 4% – że do wystąpienia działań niepożądanych, a tylko 46,3% – że dopóki są zalecane przez lekarza. Tylko 67,2% badanych czuło potrzebę przyjmowania leku, 80,1% uważało, że stosowanie go wpływa na ich samopoczucie, w tym w opinii 42,8% badanych lek poprawia je w znacznym stopniu, wg 30,8% poprawia je nieznacznie, w opinii 2,5% badanych pogarsza je nieznacznie, a wg kolejnych 2,5% pogarsza je w znacznym stopniu. Pozostali badani nie wyrazili w tej kwestii zdania.

Ponadto 98,5% badanych otrzymało materiały edukacyjne. 89,6% osób zgłosiło się na wizytę kontrolną w ustalonym terminie. 93,5% pacjentów deklaroowało, że stosuje zaleconą farmakoterapię regularnie.

Na wizycie 2. już tylko 7% badanych deklaroowało, że nie wie, co to są objawy zwiastunowe. 78,1% badanych jako objaw zwiastunowy wymieniało nadmierne napięcie i pobudzenie, 43,8% zaliczyło do tych objawów brak apetytu lub nadmierny apetyt, 73,1% – smutek, 77,6% – drażliwość, 58,7% – unikanie kontaktów z ludźmi, 66,7% – odmowę przyjmowania leków, 58,7% – trudności ze skupieniem się na wykonywanej czynności, 63,2% – kłopoty ze snem, 62,7% – podejrzliwość i nieufność, 74,6% – lęk, 16,4% – zwiększenie liczby wypalanych papierosów, a 11,4% – opuszczanie zajęć.

96,0% badanych deklaroowało, że wie, jakie czynniki wpływają na wystąpienie nawrotu choroby. 99,0% z nich było świadomych, że takim czynnikiem jest przerwanie

stosowania leków, 94,5% uważało, że może to być alkohol, 92,0% – że mogą to być narkotyki, 81,1% – że jest to stres, 22,4% – inna choroba, np. grypa, 61,7% – brak snu, 37,3% – picie dużej ilości kawy, 32,8% – palenie dużej liczby papierosów, 28,3% – brak aktywności fizycznej, a 49,2% – że jest to unikanie kontaktów z innymi ludźmi.

97,0% badanych znało nazwę stosowanego leku, 99,1% uważało, że należy regularnie zgłaszać się na wizyty do lekarza psychiatry i stosować zalecone przez niego leki. Żaden badany nie uważał, że można samodzielnie odstawić leki, a tylko 3% deklarowało brak wiedzy w tym zakresie, tylko 0,5% uważało, że można samodzielnie zmienić dawkę leku i tylko 3% deklarowało brak wiedzy w tym zakresie. 95% wiedziało, jak stosować zalecone leki. Tylko 6,5% badanych twierdziło, że leki powinni przyjmować do chwili, aż poczują się lepiej, 2,5% – że dopóki czują taką potrzebę, 1% – że do wystąpienia działań niepożądanych, a aż 90,5% – że dopóki są zalecane przez lekarza. 89,5% badanych czuło potrzebę przyjmowania leku, 91,5% uważało, że stosowanie leku wpływa na ich samopoczucie, w tym w opinii 80,1% badanych poprawiało je w znacznym stopniu, wg 12,9% poprawiało je nieznacznie, a odpowiednio w opinii 1% i 1,5% badanych – pogarszało je nieznacznie i w znacznym stopniu. Pozostali badani nie wyrazili w tej kwestii zdania.

92,5% badanych podało, że o wystąpieniu działań niepożądanych leków należy powiadomić lekarza lub członka rodziny.

24,9% badanych deklarowało, że w czasie stosowania aktualnej farmakoterapii występowały u nich działania niepożądane. U 11,4% obserwowanej grupy był to przyrost masy ciała, u 10% – wzmożone uczucie głodu, u 4% – niepokój, u 0,5% – sztywność lub skurcz mięśni, u 1,5% – utrata siły, u 0,5% – obrzęk rąk, stóp i okolicy kostek, u 0,5% – powiększenie piersi, u 10,9% – senność, u 1% – zawroty głowy, u 1% – drżenie, u 1,5% – suchość w jamie ustnej, u 5% – zaparcia.

79,6% badanych deklarowało, że wie, jak sobie radzić z działaniami niepożądanymi leków.

96,5% osób zapoznało się z otrzymanymi materiałami edukacyjnymi. 79,6% pacjentów uznało za przydatną w swojej sytuacji wiedzę na temat objawów zwiastujących nawrotu choroby, 57,2% – informacje dotyczące stylu życia, 75,6% – informacje dotyczące stosowania leków, 46,8% – informacje o pomocy, jaką może uzyskać ich rodzina, 66,7% – informacje na temat czynników mogących wywołać nawrót choroby, 45,8% – informacje

dotyczące kontaktów z innymi ludźmi, 52,7% – informacje o pomocy, jaką mogą uzyskać. Tylko 6% uznało, że żaden z poruszonych w materiałach edukacyjnych tematów nie był dla nich przydatny.

27% badanych deklarowało, że otrzymane materiały edukacyjne znacznie im pomogły, 39% – że pomogły im istotnie, 26% – że pomogły im w umiarkowany sposób, 6% uważało, że pomogły im w niewielkim stopniu, a tylko 2% deklarowało, że wcale im nie pomogły.

W opinii lekarzy 68,6% badanej grupy wymagało dalszej edukacji. Według edukatorów przeprowadzona edukacja wpłynęła na poprawę współpracy 92,5% badanej populacji, w tym u 28,3% znacznie, u 37,8% dość istotnie, u 27,4% umiarkowanie, a tylko u 6,5% nieznacznie.

Przedstawione powyżej wstępne wyniki sugerują, że działania edukacyjne prowadzone wśród chorych na schizofrenię są przez nich akceptowane i wpływają na poprawę współpracy z nimi podczas leczenia.

Ważnymi czynnikami, które ograniczają liczbę chorych na schizofrenię objętych programami edukacyjnymi, mogą być organizacja systemu opieki zdrowotnej i brak przygotowania merytorycznego lekarzy do prowadzenia tego typu działań. Wszelkie formy wsparcia lekarza w procesie edukacji, m.in. odpowiednie materiały, które skrócą czas konieczny do przeprowadzenia edukacji oraz ułatwią lekarzowi rozpoczęcie rozmowy z chorym, są czynnikami zwiększającymi liczebność populacji objętej edukacją oraz jej efektywność.

2. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA WYSOKICH DAWEK KWETIAPINY (KWETAPLEX) W POPULACJI POLSKIEJ

KOD: AMD/KWE/2012/017

Kwetiapina należy do grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych wpływających na neuroprzebieżność w licznych układach. Zarówno sama kwetiapina, jak i występujący w osoczu jej aktywny metabolit, N-dealkilowana kwetiapina, wykazują powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5-HT₂) i dopaminergicznym (D₁ i D₂) w mózgu i przez ich zablokowanie zmniejszają przebieżność neurosynaptyczną. Przy tym powinowactwo leku do 5-HT₂ jest większe niż do D₂, co odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny, a także za niewielkie działania pozapiramidowe. Przy przewlekłym stosowaniu kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości re-

ceptora dopaminergicznego D_2 . Charakteryzuje się wybiórczym działaniem w układzie limbicznym, wytwarzając blokadę depolaryzacyjną w neuronach układu mezo-limbicznego, ale nie nigrostriatalnego. Ponadto obydwie postaci wykazują silne powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1 -adrenergicznych oraz słabsze do receptorów α_2 -adrenergicznych i serotonergicznych $5-HT_{1A}$. Hamując aktywność tych neuroprzekazników, kwetiapina znosi objawy psychotyczne u pacjentów ze schizofrenią i manią. N-dealkilowana kwetiapina wykazuje dodatkowo powinowactwo do transportera norepinefryny (NET), hamując go, przez co zwiększa aktywność układu noradrenergicznego.

Zalecaną dawką początkową tego leku u pacjentów ze schizofrenią jest w 1. dniu 50 mg, w 2. – 100 mg, w 3. – 200 mg, w 4. – 300 mg, następnie dawkę zwiększa się do 450 mg/24 h. Zakres docelowo stosowanych dawek zależy od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji i mieści się w zakresie 150–750 mg/24 h.

Natomiast początkowa dawka kwetiapiny w leczeniu epizodów manii w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej wynosi 100 mg 1. dnia, 200 mg 2. dnia, 300 mg 3. dnia, 400 mg 4. dnia, 600 mg 5. dnia i 800 mg 6. dnia. Zakres stosowanych docelowo dawek zależy od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji i mieści się w zakresie 200–800 mg/24 h. Uważa się, że skuteczna dawka wynosi 400–800 mg/24 h.

Do **najczęstszych** działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny należą: zawroty głowy, ból głowy, senność, zespół odstawienia leku (bezsenność, nudności, bóle głowy, zawroty głowy, biegunka, wymioty, drażliwość), podwyższone stężenie triglicerydów w surowicy (≥ 200 mg/dl), podwyższenie całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy (≥ 240 mg/dl) i jego frakcji LDL, a do **częstych** – leukopenia, omdlenia, tachykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, nieżyt nosa, suchość błon śluzowych jamy ustnej, zaparcia, niestrawność, łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), zmniejszona liczba neutrofilii, zwiększone stężenie glukozy w surowicy (≥ 126 mg/dl na czczo i/lub ≥ 200 mg/dl po posiłku). **Rzadziej** występowały: eozynofilia, nadwrażliwość, napady padaczkowe, zespół niespokojnych nóg, zwiększona aktywność γ -glutamylotransferazy (GGTP), żółtaczką, priapizm, złośliwy zespół neuroleptyczny (hipertermia, zaburzenia świadomości ze śpiączką włącznie, sztywność mięśniowa, uszkodzenie mięśni objawiające się wzrostem aktywności kinazy kreatyninowej w surowicy,

wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia), reakcja anafilaktyczna, cukrzyca, dyskinezy późne, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy i zespół Stevensa–Johnsona.

Generyczny preparat kwetiapiny – Kwetaplex – został zarejestrowany w Polsce na podstawie badań farmakokinetycznych, które potwierdziły zgodność jego profilu działania z profilem działania preparatu oryginalnego. Nie przeprowadzono natomiast badań bezpieczeństwa i tolerancji tego preparatu. Informacje odnośnie do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta pochodzą z międzynarodowych, wielośrodkowych badań klinicznych oryginalnego preparatu kwetiapiny (Seroquel). Ponieważ generyczny Kwetaplex zawiera tę samą co lek oryginalny substancję czynną, to należy założyć, że oba preparaty charakteryzują się nie tylko zbliżoną skutecznością, ale również podobnym profilem działań niepożądanych. Z drugiej strony, różnice w składzie substancji pomocniczych mogą być przyczyną występowania innych działań niepożądanych i innej tolerancji tych leków. Ponadto należy podkreślić, że w przypadku licznych leków wiele działań niepożądanych stwierdzono dopiero po ich wprowadzeniu do obrotu, a nie w czasie badań klinicznych. Brak selekcji pacjentów, z wyjątkiem występowania wskazań i braku przeciwwskazań do zastosowania substancji czynnej, w otwartych, nierandomizowanych, nieinterwencyjnych badaniach porejestracyjnych oraz duża liczebność grupy badanej umożliwiają zauważenie rzadkich, czasem poważnych działań niepożądanych. Jak obserwowano, ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania leku (typu A) zwiększa się wraz ze wzrostem dawki leku.

Dlatego celem przeprowadzonego porejestracyjnego, otwartego, nierandomizowanego, nieinterwencyjnego, wielośrodkowego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji wysokich dawek preparatu Kwetaplex u polskich chorych z rozpoznaniem schizofrenii lub umiarkowanego albo ciężkiego epizodu manii towarzyszącego afektywnej chorobie dwubiegunowej, w praktyce ambulatoryjnej.

Pacjenci i metody

Porejestracyjne, otwarte, nierandomizowane, nieinterwencyjne, wielośrodkowe badanie o charakterze obserwacyjnym, prowadzone w warunkach ambulatoryjnych rozpoczęło się w styczniu 2012 r. Analizie poddano dokumentację 4640 pacjentów (42,2% założonej liczby pacjentów) z rozpoznaną zgodnie z kryteriami ICD-10

schizofrenią lub umiarkowanym albo ciężkim epizodem manii w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej, u których min. 14 dni przed włączeniem do badania rozpoczęto terapię kwetiapiną (Kwetaplex).

Wstępne wyniki

Aktualne wyniki obejmują wyłącznie dane dotyczące występowania działań niepożądanych w pierwszej grupie (4640 pacjentów), leczonej preparatem Kwetaplex. Pełne opracowanie statystyczne, obejmujące charakterystykę badanej grupy, zostanie przeprowadzone po zakończeniu badania.

W grupie 4640 pacjentów z rozpoznaną zgodnie z kryteriami ICD-10 schizofrenią lub umiarkowanym albo ciężkim epizodem manii w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej, leczonych wysokimi dawkami preparatu Kwetaplex odnotowano 277 działań niepożądanych. Wystąpiły one u 95 pacjentów (2,0% obserwowanej grupy), w tym u 22 osób (23,3%) odnotowano **jedno** działanie niepożądane, u 21 (22,1%) – **dwa** działania niepożądane, u 17 (17,9%) – **trzy** działania niepożądane, u 21 (22,1%) – **cztery** działania niepożądane, u 8 (8,4%) – **pięć** działań niepożądanych, u 3 (3,1%) – **sześć** działań niepożądanych, a u 3 (3,1%) – **siedem** działań niepożądanych. U 73 chorych obserwowano więcej niż jedno działanie niepożądane.

Strukturę odnotowanych działań niepożądanych występujących w badanej grupie przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem kwetiapiny (Kwetaplex).

Działanie niepożądane	N	(%)
Łącznie	277	
Senność	62	2,2
Zawroty głowy	32	1,1
Zwiększenie apetytu	28	1,0
Bóle głowy	26	0,9
Przyrost masy ciała	24	0,8
Oslabienie	19	0,7
Zaparcia	15	0,5
Tachykardia	13	0,45
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	10	0,3

Ortostatyczne spadki ciśnienia	8	0,3
Zwiększenie stężenia glukozy	6	0,2
Eozynofilia	5	0,2
Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy	5	0,17
Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy	4	0,14
Wydłużenie odstępu QT	3	0,1
Objawy pozapiramidowe	3	0,1
Niestrawność	3	0,1
Obrzęki obwodowe	3	0,1
Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	2	0,07
Omdlenie	2	0,07
Zespół niespokojnych nóg	2	0,07
Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL	1	0,03
Nieżył nosa	1	0,03

Tylko jedno odnotowane działanie niepożądane zakwalifikowano jako ciężkie – były to zawroty głowy, które spowodowały odstawienie leku. 79 działań niepożądanych zakwalifikowano jako mające umiarkowane nasilenie, a pozostałe – jako łagodne.

Działania niepożądane były powodem odstawienia leku u 4 chorych oraz zmniejszenia stosowanej dawki dobowej u 10 pacjentów.

Należy podkreślić, że liczebność dotychczas obserwowanej grupy (4640) jest niewystarczająca nawet do wykrycia wszystkich działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 1/1000$, najczęściej typu A, czyli wynikających z mechanizmu działania leku, zależnie od jego dawki i ustępujących po jego odstawieniu.

Rzadkie działania niepożądane ($< 1/1000$), najczęściej typu B, czyli takie, których nie można wytłumaczyć mechanizmem działania leku (należą do nich również ciężkie działania niepożądane), nie są zależne od dawki i mogą nie ustąpić po jego odstawieniu. Mogą się ujawnić dopiero po ekspozycji na lek bardzo dużej populacji chorych. Wykazano, że liczba chorych niezbędna do stwierdzenia 1 działania niepożądanego leku występującego z częstością $1/2000$ wynosi 6000, a 2 i 3 działań niepożądanych występujących z tą częstością – odpowiednio 9600

i 13 000. Natomiast żeby stwierdzić 1 działanie niepożądane występujące z częstością 1/10 000, konieczna jest obserwacja 30 000 chorych, 2 działań niepożądanych – 48 000, a trzech – 65 000. Zatem nawet ukończenie aktualnie prowadzonego badania, w którym liczebność grupy badanej wyniesie 11 000, przy założeniu, że zostanie uzyskana pełna dokumentacja od wszystkich badaczy, jest niewystarczające do odnotowania wszystkich rzadkich działań niepożądanych.

Wziąwszy pod uwagę opisaną powyżej częstość i strukturę działań niepożądanych występujących w populacji polskich pacjentów, wykazano, że Kwetaplex jest lekiem bezpiecznym, jednak aby wnioski z badania mogły być pewne, konieczna jest obserwacja większej populacji.

3. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLANZAPINY (ZOLAFREN) W POPULACJI POLSKICH PACJENTÓW Z CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWĄ KOD: AMD/ZOL/2011-2012/

Olanzapina wykazuje powinowactwo do licznych receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym: serotoninowych (5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆), dopaminowych (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), cholinergicznym receptorów muskarynowych (M₁–M₅), α₁-adrenergicznych i histaminowych (H₁). Olanzapina selektywnie hamuje pobudzenie neuronów dopaminergicznego układu mezolimbicznego, w niewielkim stopniu wpływając na aktywność neuronów zlokalizowanych w prążkowiu, w szlakach zaangażowanych w czynności motoryczne. Dzięki powyższym właściwościom lek ten wywołuje działanie przeciwpsychotyczne, przeciwmaniakalne oraz stabilizujące nastrój. Wskazaniem do stosowania olanzapiny jest leczenie średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie, olanzapina jest również wskazana w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. Ponadto lek stosowany jest w leczeniu schizofrenii – zarówno fazy ostrej, jak i w podtrzymywaniu poprawy klinicznej – u pacjentów, u których początkowa odpowiedź na zastosowanie olanzapiny spowodowała zmniejszenie nasilenia objawów. Standardy postępowania zalecają rozpoczęcie leczenia epizodu manii od dawki 15 mg/24 h w monoterapii lub 10 mg/24 h w politerapii. W zapobieganiu nawrotom stosowana jest dawka 10 mg/24 h. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub depresji leczenie olanzapiną jest kontynuowane w dawce dostosowanej indywidualnie w zależności od stanu klinicznego w zakresie od 5 do 20 mg/24 h, z dodaniem leków kontrolujących obja-

wy afektywne, o ile istnieje taka potrzeba. Indywidualny dobór dawki leku zapewnia nie tylko skuteczność, ale też efektywność leczenia (minimalizację symptomów choroby przy jednoczesnej dobrej tolerancji i akceptacji terapii przez pacjenta). Jest to niezwykle ważne, gdyż leczenie afektywnej choroby dwubiegunowej jest długotrwałe i najczęściej musi być kontynuowane do końca życia.

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem olanzapiny należą: zwiększone łaknienie, przyrost masy ciała, senność i zwiększenie stężenia prolaktyny, a do częstych – zwiększone stężenia w surowicy glukozy, triglicerydów i całkowite cholesterolu, akatyzja, parkinsonizm, dyskinezy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), eozynofilia, zawroty głowy, hipotonia ortostatyczna, zaparcia, suchość śluzówek jamy ustnej, przemijające bezobjawowe osłabienie i obrzęki. Rzadziej występowały: bradykardia, omdlenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, nadwrażliwość na światło, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej, leukopenia, napady drgawkowe, wysypka, zapalenie wątroby, trombocytopenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, częstoskurcz komorowy/migotanie komór, choroba zakrzepowo-zatorowa, zapalenie trzustki, łysienie, priapizm, trudności w rozpoczęciu mikcji, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, reakcje alergiczne, neutropenia, hipotermia, rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, rhabdomioliza.

Generyczny preparat olanzapiny, Zolafren, został zarejestrowany w Polsce na podstawie badań farmakokinetycznych, które potwierdziły zgodność jego profilu działania z profilem działania preparatu oryginalnego. Nie przeprowadzono natomiast badań bezpieczeństwa i tolerancji tego preparatu. Informacje odnośnie do możliwości wystąpienia działań niepożądanych leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta pochodzą z międzynarodowych, wielośrodkowych badań klinicznych oryginalnego preparatu olanzapiny (Zyprexa). Ponieważ generyczny preparat olanzapiny, Zolafren, zawiera tę samą co lek oryginalny substancję czynną, to należy przyjąć, że oba preparaty charakteryzują się nie tylko zbliżoną skutecznością, ale również podobnym profilem działań niepożądanych. Z drugiej strony, różnice w składzie substancji pomocniczych mogą być przyczyną występowania różnych działań niepożądanych i różnej tolerancji tych leków. Ponadto należy podkreślić, że w przypadku licznych leków wiele działań niepożądanych stwierdzono dopiero po ich wprowadzeniu do obrotu, a nie w czasie badań klinicznych. Brak selekcji pacjentów, z wyjątkiem występowania wskazań i braku

przeciwwskazań do zastosowania substancji czynnej, w otwartych, nierandomizowanych, nieinterwencyjnych badaniach porejestacyjnych oraz duża liczebność grupy badanej umożliwiają zaobserwowanie rzadkich, czasem poważnych działań niepożądanych. Dodatkowo w przypadku produktu Zolafren występują różnice w składzie rdzenia i otoczki między: tabletką powlekaną, kapsułką twardą i tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej. Substancje te mogą powodować objawy nietolerancji u różnych pacjentów.

Produkt Zolafren był pierwszym preparatem zawierającym olanzapinę, który uzyskał status preparatu wydawanego na receptę za opłatą ryczałtową dla pacjenta z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową. Decyzja ta spowodowała szersze niż do tej pory stosowanie preparatu w tej grupie chorych. Wyniki badania rynku (Cegedim Group Poland sp. z o.o.) wskazują, że przed uzyskaniem refundacji na preparat Zolafren olanzapina jako substancja czynna była stosowana u ok. 9% chorych z rozpoznaniem ChAD, natomiast stosowanie produktu Zolafren, o cenie wyższej niż inne produkty zawierające olanzapinę, nie zostało w ogóle odnotowane. Tym samym konieczna się stała ocena bezpieczeństwa stosowania tego produktu w odpowiednio licznej populacji polskich pacjentów z tym rozpoznaniem.

Dlatego celem porejestacyjnego, otwartego, nierandomizowanego, nieinterwencyjnego, wieloośrodkowego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji preparatu generycznego Zolafren w trzech różnych formacjach, u polskich chorych na afektywną chorobę dwubiegunową, w praktyce ambulatoryjnej.

Pacjenci i metody

Porejestacyjne, otwarte, nierandomizowane, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie o charakterze obserwacyjnym prowadzone w warunkach ambulatoryjnych rozpoczęło się w lutym 2011 r. Analizie poddano dokumentację obserwacji 15 061 pacjentów (15,7% założonej liczby pacjentów) z rozpoznaną, zgodnie z kryteriami ICD-10, afektywną chorobą dwubiegunową, u których min. 14 dni, ale nie dłużej niż 6 tygodni przed włączeniem do badania rozpoczęto terapię olanzapiną (Zolafren). Pozostali pacjenci nie odbyli jeszcze zakładanych w protokole badania 3 wizyt.

Wstępne wyniki

Przesyłana przez badaczy dokumentacja była na bieżąco wprowadzana do bazy danych, a aktualne wyniki

obejmują dane dotyczące występowania działań niepożądanych u 15 061 pacjentów leczonych preparatem Zolafren. Pełne opracowanie statystyczne, obejmujące charakterystykę badanej grupy oraz formę i dawkę stosowanego preparatu Zolafren, zostanie opublikowane w późniejszym terminie.

W grupie 15 061 pacjentów z rozpoznaną zgodnie z kryteriami ICD-10 afektywną chorobą dwubiegunową, leczonych preparatem Zolafren odnotowano 4710 działań niepożądanych, które wystąpiły u 1868 pacjentów (12,4% obserwowanej grupy), w tym u 689 (36,9%) osób odnotowano jedno działanie niepożądane, u 482 (25,8%) – dwa działania niepożądane, u 296 (15,8%) – trzy działania niepożądane, u 178 (9,5%) – cztery działania niepożądane, u 96 (5,1%) – pięć działań niepożądanych, u 48 (2,6%) – sześć działań niepożądanych, u 23 (1,2%) – siedem działań niepożądanych, u 20 (1,1%) – osiem działań niepożądanych, u 15 (0,9%) – dziewięć działań niepożądanych, u 8 (0,4%) – dziesięć działań niepożądanych, u 9 (0,5%) – jedenaście działań niepożądanych, u 2 (0,1%) – dwanaście działań niepożądanych, u 1 (0,05%) – czternaście działań niepożądanych i u 1 (0,05%) – szesnaście działań niepożądanych. U 1179 chorych obserwowano więcej niż jedno działanie niepożądane.

Strukturę odnotowanych działań niepożądanych występujących w badanej grupie przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny (Zolafren).

Działanie niepożądane	N	(%)
łącznie	4710	
Przyrost masy ciała	1219	8,6
Senność	1005	7,1
Zwiększenie apetytu	585	4,1
Zmęczenie	487	3,4
Zaparcia	252	1,8
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	225	1,6
Zawroty głowy	214	1,5
Niedociśnienie ortostatyczne	123	0,9
Zwiększenie stężenia glukozy	96	0,7
Zwiększenie całkowitego stężenia cholesterolu	92	0,6
Zwiększone stężenie triglicerydów	88	0,6
Obrzęk	41	0,3
Zwiększone stężenie prolaktyny	35	0,2

Astenia	31	0,2
Przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	31	0,2
Akatzja	28	0,2
Parkinsonizm	28	0,2
Uczucie parcia na pęcherz	24	0,17
Dyskinezy	14	0,1
Rozwój cukrzycy	12	0,1
Zwiększenie stężenia bilirubiny	10	0,1
Nadwrażliwość na światło	9	0,06
Eozynofilia	8	0,06
Spadek libido	7	0,05
Łysienie	7	0,05
Wysypka	7	0,05
Cukromocz	6	0,04
Leukopenia	4	0,03
Małopłytkowość	4	0,03
Bradykardia	4	0,03
Bóle głowy	3	0,02
Reakcje alergiczne	3	0,02
Hipotermia	2	0,01
Dystonia	1	0,007
Niepokój	1	0,007
Wzrost ciśnienia tętniczego	1	0,007
Zaburzenia koncentracji	1	0,007
Zaburzenia snu	1	0,007

32 odnotowane działania niepożądane zakwalifikowano jako ciężkie, jednak tylko w 2 przypadkach odstawiono lek, a w 5 zmniejszono jego dawkę. 1236 działań niepożądanych zakwalifikowano jako mające umiarkowane nasilenie, a pozostałe – jako łagodne.

Łącznie działania niepożądane były powodem odstawienia leku u 40 chorych, a zmniejszenia stosowanej dawki dobowej – u 708 pacjentów.

Należy podkreślić, że liczebność dotychczas obserwowanej grupy – 15 061 pacjentów – jest niewystarczająca do wykrycia trzech działań niepożądanych występujących z częstością 1/10 000 przypadków (wymagana liczebność obserwowanej populacji to min. 65 000 chorych). Są to najczęściej działania niepożądane typu B, czyli takie, których nie można wytłumaczyć mechanizmem działania

leku, które nie są zależne od dawki i mogą nie ustąpić po jego odstawieniu). Należą do nich również ciężkie działania niepożądane, które mogą się ujawnić dopiero po ekspozycji na lek bardzo dużej populacji chorych.

Zatem kontynuowanie aktualnie prowadzonego badania, w którym liczebność grupy badanej wyniesie 96 000, przy założeniu, że niewszyscy pacjenci zgłoszą się na wizyty kontrolne, pozwoli na ujawnienie wszystkich działań niepożądanych typu B. Z drugiej strony uzasadnione byłoby nawet zwiększenie grupy badanej, ponieważ podział obserwowanej populacji ze względu na formułację stosowanego preparatu Zolafren może spowodować, że jeżeli będą występowały różnice w strukturze działań niepożądanych, to badanej grupy nie będzie można traktować jako całości, co może zmniejszyć liczebność podgrup i spowodować, że będzie ona niewystarczająca do odnotowania rzadkich działań niepożądanych.

Wziąwszy pod uwagę opisaną powyżej częstość i strukturę działań niepożądanych występujących u polskich pacjentów, należy stwierdzić, że Zolafren jest lekiem bezpiecznym, chociaż częstość obserwowanych działań niepożądanych jest większa niż obserwowana w badaniach bezpieczeństwa przeprowadzonych z zastosowaniem preparatów olanzapiny u chorych na schizofrenię, jednak aby wnioski z badania mogły być pewne, konieczna jest obserwacja większej populacji.

4. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA RÓŻNYCH DAWEK I POSTACI FARMACEUTYCZNYCH LEWETIRACETAMU (VETIRA) W POPULACJI POLSKIEJ KOD: AMD/PAD/2012/019

Lewetiracetam, pochodna pirolidonu-5-enancjomerami- du kwasu α -etylo-2-oksyo-1-pirolidynoocowego – należy do nowszych leków przeciwpadaczkowych. Profil działania lewetiracetamu jest unikalny, a chemicznie substancja ta nie jest podobna do innych znanych leków przeciwpadaczkowych. Ponadto charakteryzuje się liniową i niezmienną się w czasie farmakokinetyką. Mechanizm działania lewetiracetamu nie został w pełni poznany. W badaniach doświadczalnych in vitro wykazano, że hamuje on częściowo prądy jonów wapnia typu N oraz zmniejsza uwalnianie jonów Ca^{2+} z neuronów. Ponadto częściowo znosi hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę, indukowane przez cynk i β -karboliny. Wykazano również, że w tkance mózgowej gryzoni lewetiracetam wiąże się z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A, które bierze udział w fuzji pęcherzy-

ków i egzocytozie neurotransmiterów. Obserwowano też, że w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy moc działania przeciwpadaczkowego lewetiracetamu i innych związków o analogicznym mechanizmie działania jest wprost proporcjonalna do stopnia powinowactwa do białka pęcherzyków synaptycznych 2A.

Lewetiracetam (preparat Vetira) wskazany jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką. Natomiast jako terapia wspomagająca jest wskazany w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dzieci od 1. miesiąca życia i u dorosłych. Ponadto w politerapii lek ten wskazany jest w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż. z młodzieńczą padaczką miokloniczną oraz w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż. z idiopatyczną padaczką uogólnioną. Standardy postępowania zalecają rozpoczęcie leczenia w monoterapii u pacjentów dorosłych i młodzieży od 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi od dawki 250 mg dwa razy na dobę, a po dwóch tygodniach dawkę należy zwiększyć do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności klinicznej dawkę można zwiększać o 250 mg dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Natomiast początkowa dawka lewetiracetamu w leczeniu wspomagającym u pacjentów dorosłych i młodzieży między 12. a 17. r.ż. o masie ciała powyżej 50 kg z rozpoznaniem padaczki z napadami częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi, a także z napadami mioklonicznymi i napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć już w pierwszym dniu leczenia. W zależności od uzyskanej skuteczności klinicznej i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. W zależności od potrzeb klinicznych dawkę można zwiększać lub zmniejszać o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni.

U dzieci i młodzieży postać farmaceutyczną i moc należy dostosować do wieku i masy ciała. U niemowląt i dzieci poniżej 6. r.ż. zaleca się stosowanie lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego. Ponadto roztwór doustny należy stosować na początku leczenia u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg zanim osiągnie się dawkę dostępną w postaci tabletek, u pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki lub kiedy wskazane jest stoso-

wanie dawki poniżej 250 mg. Ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetiracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży poniżej 16. r.ż., w tej populacji lek stosuje się wyłącznie w terapii wspomagającej. U niemowląt i dzieci do 6. r.ż. początkowa dawka terapeutyczna w postaci roztworu doustnego wynosi 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę i w zależności od skuteczności oraz tolerancji można ją zwiększyć do 30 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a zmiany stosowanego leku nie powinny przekraczać 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Jeżeli masa ciała dziecka przekroczy 50 kg, to dawkowanie leku jest takie samo jak u dorosłych.

Indywidualny dobór dawki leku zapewnia nie tylko skuteczność, ale też efektywność leczenia (minimalizację symptomów choroby przy jednoczesnej dobrej tolerancji i akceptacji terapii przez pacjenta). Jest to niezwykle ważne, gdyż leczenie padaczki jest długotrwałe i najczęściej musi być kontynuowane do końca życia.

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem preparatu oryginalnego lewetiracetamu (Keppra) należą: senność, astenia, zmęczenie, infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jądłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna/zmiany nastroju, wrogość/agresywność, bezsenność, nerwowość/drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkineza, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd skóry, ból mięśni, przypadkowe urazy. Rzadziej występowały: leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego), utrata masy ciała, nieprawidłowe zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychotyczne, próby samobójcze, myśli samobójcze, samobójstwo, parestezje, dyskinezy, choreoatetoz, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) oraz γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, łysienie.

Generyczny preparat lewetiracetamu – Vetira – został zarejestrowany w Polsce na podstawie badań farmakokinetycznych, które potwierdziły zgodność jego profilu działania z preparatem oryginalnym. Nie przeprowadzono

natomiast badań bezpieczeństwa i tolerancji tego preparatu. Informacje odnośnie do możliwości wystąpienia działań niepożądanych leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta pochodzą z międzynarodowych, wielośrodkowych badań klinicznych oryginalnego preparatu lewetiracetamu (Keppra). Ponieważ generyczny preparat lewetiracetamu, Vetira, zawiera tę samą co lek oryginalny substancję czynną, należy przyjąć, że oba preparaty charakteryzują się nie tylko zbliżoną skutecznością, ale również podobnym profilem działań niepożądanych. Z drugiej strony, różnice w składzie substancji pomocniczych mogą być przyczyną występowania różnych działań niepożądanych i różnej tolerancji tych leków. Dodatkowo występowanie działań niepożądanych może być związane zarówno z dawką, jak i z postacią stosowanego preparatu. Ponadto należy podkreślić, że w przypadku licznych leków wiele działań niepożądanych stwierdzono dopiero po ich wprowadzeniu do obrotu, a nie w czasie badań klinicznych. Brak selekcji pacjentów, z wyjątkiem występowania wskazań i braku przeciwwskazań do zastosowania substancji czynnej, w otwartych, nierandomizowanych, nieinterwencyjnych badaniach rejestracyjnych oraz duża liczebność grupy badanej umożliwiają zaobserwowanie rzadkich, czasem poważnych działań niepożądanych. Produkt Vetira uzyskał rejestrację w styczniu 2012 r. i jest po raz pierwszy stosowany w populacji polskiej.

Dlatego celem rejestracyjnego, otwartego, nierandomizowanego, nieinterwencyjnego, wielośrodkowego badania jest ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji preparatu generycznego lewetiracetamu (Vetira) u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowo wtórnymi uogólnionymi w monoterapii oraz z rozpoznaniem padaczki z napadami częściowymi lub częściowo wtórnymi uogólnionymi, a także z napadami mioklonicznymi i napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi w politerapii jako leczenia wspomagającego u polskich chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych.

Pacjenci i metody

Porejestracyjne, otwarte, nierandomizowane, nieinterwencyjne, wielośrodkowe badanie o charakterze obserwacyjnym prowadzone w warunkach ambulatoryjnych rozpoczęło się w maju 2012 r. Do 30 listopada 2012 r. wpłynęła dokumentacja przesłana przez 30 lekarzy (6% założonej w badaniu liczby badaczy) z terenu całej Polski, obejmująca obserwację 233 pacjentów (4,7% założonej liczby pacjentów) ze zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICD-10: 1. nowo rozpoznaną padaczką z napadami częś-

ciowymi lub częściowo wtórnymi uogólnionymi (ICD-10: G40.1, G40.2), będących w trakcie leczenia produktem Vetira w monoterapii (pacjenci powyżej 16. r.ż.), lub 2. pacjentów z padaczką z napadami częściowymi lub częściowo wtórnymi uogólnionymi, a także z napadami mioklonicznymi i napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (ICD-10: G40.3, G40.4, G40.6), będących w trakcie leczenia produktem Vetira wspomagająco (bez ograniczeń wiekowych) – u których min. 14 dni przed włączeniem do badania rozpoczęto terapię lewetiracetamem (Vetira). Pozostali pacjenci nie odbyli jeszcze zakładanych w protokole badania 3 wizyt.

Wstępne wyniki

Aktualne wyniki obejmują wyłącznie dane dotyczące występowania działań niepożądanych w obserwowanej grupie 233 pacjentów leczonych preparatem Vetira wg dokumentacji na dzień 30 listopada 2012 r. Pełne opracowanie statystyczne, obejmujące charakterystykę badanej grupy oraz formę i dawkę stosowanego preparatu Vetira, zostanie przeprowadzone po zakończeniu badania.

W grupie 233 pacjentów ze zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICD-10 nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowo wtórnymi uogólnionymi (ICD-10: G40.1, G40.2), leczonych produktem Vetira w monoterapii (pacjenci powyżej 16. r.ż.) lub z padaczką z napadami częściowymi albo częściowo wtórnymi uogólnionymi, a także z napadami mioklonicznymi i napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (ICD-10: G40.3, G40.4, G40.6), leczonych produktem Vetira wspomagająco (bez ograniczeń wiekowych), odnotowano 5 działań niepożądanych, które wystąpiły u 3 pacjentów (1,3% obserwowanej grupy).

Strukturę odnotowanych działań niepożądanych występujących w badanej grupie przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem lewetiracetamu (Vetira).

Działanie niepożądane	N	(%)
łącznie	166	
Zawroty głowy	2	0,8
Senność	1	0,4
Nerwowość/drażliwość	1	0,4
Zmęczenie	1	0,4

Wszystkie odnotowane działania niepożądane miały charakter umiarkowany i nie spowodowały zmian w dawkowaniu preparatu Vetira.

Należy podkreślić, że prezentowane dane są bardzo fragmentaryczne z powodu zbyt krótkiego jak dotąd czasu badania i zaplanowanych odstępów w realizacji wizyt kontrolnych (po 2 i 4 miesiącach). Na ich podstawie (zbyt mała liczebność grupy) niemożliwe jest na razie pełniejsze wnioskowanie.

Wykrycie działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 1/1000$ (najczęściej typu A, czyli wynikające z mechanizmu działania leku, zależne od jego dawki i ustępujące po odstawieniu) wymaga liczebności populacji wynoszącej co najmniej 3000 pacjentów. Jednak w przypadku leków, których mechanizm działania nie został w pełni poznany, wykrycie działań niepożądanych typu A może być trudniejsze. Rzadkie działania niepożądane ($< 1/1000$) (najczęściej typu B, czyli takie, których nie można wytłumaczyć mechanizmem działania leku, które nie są zależne od dawki i mogą nie ustąpić po jego odstawieniu), do jakich należą również ciężkie działania niepożądane, mogą się ujawnić dopiero po ekspozycji

na lek bardzo dużej populacji chorych. Liczba chorych niezbędna do stwierdzenia 1 działania niepożądanego leku występującego z częstością $1/2000$ wynosi 6000, a 2 i 3 działań niepożądanych występujących z tą częstością – odpowiednio 9600 i 13 000. Natomiast żeby stwierdzić jedno działanie niepożądane występujące z częstością $1/10 000$, konieczna jest obserwacja 30 000 chorych, dwóch działań niepożądanych – 48 000, a trzech – 65 000. Dlatego niezbędna jest kontynuacja badania i osiągnięcie co najmniej zakładanej w nim liczebności obserwowanej populacji, czyli 8000 chorych. Optymalne byłoby zwiększenie grupy badanej (obserwowanych pacjentów) do 13 000 i zwiększenie liczby badaczy, co podniosłoby wartość naukową badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania generycznego preparatu lewetiracetamu Vetiry u polskich pacjentów, zarówno poprzez wzrost prawdopodobieństwa odnotowania bardzo rzadko występujących działań niepożądanych (większa liczebność grupy), jak i poprzez wzrost obiektywizmu (większa liczba badaczy). Obydwa te aspekty są szczególnie ważne, ponieważ celem opiniowanego badania jest ocena bezpieczeństwa stosowania różnych dawek i postaci generycznego preparatu lewetiracetamu – Vetiry.