

Saturs

Cik maksā informācija? I. Adoviča	1
Racionāla (efektīva un droša) farmakoterapija	
Tamoksifēna lietošana un drošums. D. Baltiņa	2
Hormoni un medikamenti bērnu reproduktīvo endokrīno traucējumu novēršanai. I.Dzīvīte	8
Pašizglītība	
Vai zāļu darbības (efekta) trūkums ir blakne, par ko jāziņo? Z. Neikena	10
Izmaiņas Latvijas Republikas Zāļu reģistrā	
Zāļu reģistrā iekļautās zāles	11
Pārreģistrētās zāles	12
Izmaiņas Zāļu aprakstos un Lietošanas instrukcijās	13
No Zāļu reģistra izslēgtās zāles	15
Mainīts zāļu nosaukums	16

Content

- ◆ How much does cost the information? I.Adovica
- ◆ **The rational (effective and safe) pharmacotherapy.**
The use and the safety of Tamoxifen. D.Baltina
Hormones and medicines for prevention of children's reproductive endocrinological disorders. I.Dzivite
- ◆ **Self-education**
Is the lack of drug efficacy(effect) an adverse event which should be reported? Z.Neikena
- ◆ **Changes within the Drug Register**
New products
Re-authorised products
Changes within SPCs and PILs
Withdrawn products
Changes within trade names

Cik maksā informācija?

Inguna Adoviča,
Zāļu valsts aģentūras direktore

Bieži mēdz teikt, ka tā ir visvērtīgākā

Ārstu un farmaceitu darbā nepieciešamas plašas zināšanas, kas iegūtas studijās un praktiskā darbā.

Nepateikšu nekā jauna, bet vēlos uzsvērt, ka informācijas aktualizācija ir tikpat būtiska kā sākotnējā pamatinformācija.

Lai varētu sniegt iespējami pilnīgu un vienmēr aktuālu informāciju par zālēm, pērn tika veikts ļoti liels darbs. Pilnībā tika pārstrādāta Zāļu valsts aģentūras informatīvā sistēma (ZVAIS), jo esošā, kas iepriekš tika pakāpeniski papildināta ar papildu datu moduļiem, vairs nespēja tehniski nodrošināt ne aģentūras darbinieku vajadzības, ne arī citu mūsu informatīvo klientu prasības. Jaunā sistēma izveidota uz bāzes, kur iespējama apjomīgas datu plūsmas vadīšana, kā arī procesu pārraudzība.

Ko tas nozīmē mūsu klientiem? Pirmkārt, būtu jāmin zāļu reģistrs, kas pieejams aģentūras atjaunotajā mājaslapā. Tā funkcionalitāte un datu apjoms būtiski papildināti, Jūsu pieejai nodrošināta informācija par Latvijas Republikā reģistrētām zālēm un centralizēti reģistrētu zāļu saraksts. Publiski pieejamas apstiprinātās reģistrēto zāļu lietošanas instrukcijas, kas paredzētas plašai sabiedrībai, un zāļu apraksti, kas paredzēti speciālistiem, kā arī informācija par iesaiņojumu lielumu un to marķējumu paraugi. Jaunā datubāze nodrošina arī papildinātās meklēšanas iespējas. Jūs varat informāciju par zālēm meklēt pēc oriģinālnosaukuma, starptautiskā nosaukuma, anatomiski terapeitiskās klasifikācijas (ATĶ koda). Pēdējās iespējas Jums der, lai gūtu pārskatu par zāļu iespējamo savstarpējo aizstājamību. Būtiski palielināts datu meklēšanas ātrums. Protams, tāpat kā katru gadu, plānojam izdot Latvijas Republikas Zāļu reģistru, kurā būs informācija, kas aktualizēta iepriekšējā gada pēdējā dienā (2006. gada 31. decembrī). Reģistrā informācija tiek pastāvīgi papildināta un mainīta. Tas saistīts ar reģistrāciju un pārreģistrāciju, kā arī daudzām pārmaiņām. Tāpēc par aktuālās oficiālās informācijas avotu iesaku izmantot Zāļu reģistru mūsu

mājaslapā.

ZVAIS sastāv ne tikai no Zāļu reģistra. Tajā ir arī informatīvās sistēmas, kas nodrošina pārskatu par dažādiem farmaceitiskās darbības aspektiem, piemēram, zāļu patēriņa statistiku, farmaceitiskās darbības uzņēmumu informāciju, zāļu reklāmas vadību, tagad arī zāļu cenu informatīvo sistēmu, kas piesaistīta esošajiem informācijas blokiem. Šās informācijas lietotāji pārsvarā ir valsts iestādes. Jaunās sistēmas funkcionalitāte varētu nodrošināt arī plašāku atlasītas informācijas saņēmēju loku, ja veidotos šāds pieprasījums un to paredzētu likumi. Tāpēc vēlos saņemt Jūsu priekšlikumus par iespējamiem papildinājumiem, kā arī uzlabojumiem.

Pakāpeniski mainās arī sadarbība ar informācijas sniedzējiem un tās lietotājiem. Jau vairākus gadus aģentūra piedāvāja iespēju reģistrācijas apliecības īpašniekiem piekļūt zāļu reģistra datiem par viņu produktiem plašākā apmērā, nekā tas ir publiski pieejams. Arī atjaunotais Zāļu reģistrs šādu iespēju piedāvā, un tuvākajā laikā klientus par to informēsim detalizētāk.

Racionālā sadarbībā informācijas apmaiņas jomā būtu akcentējama arī zāļu patēriņa datu apmaiņa ar lieltirgotavām. Atbilstoši jaunajai sistēmai tika definēts konkrēts elektronisks datu iesniegšanas veids, kas būtiski atvieglo to pievienošanu kopējai sistēmai un praktiski izslēdz tehniskas kļūdas. Kopējos zāļu patēriņa datus varam iegūt, tikko pēdējā lieltirgotava ir savus datus pilnībā atbilstoši iesniegusi. Vēlos izteikt pateicību to lieltirgotavu pārstāvjiem, kas jauno sistēmu uztvēra par izaicinājumu darīt lietas labāk un rūpējas, lai savlaikus būtu

iesniegti precīzi un pilnīgi dati. Patreizējā datu sistēma ir izveidota, lai to varētu papildināt tā, ka būtu izsekojama zāļu patēriņa (izplatīšanas) ķēde līdz lietotājam, piemēram, konkrētai aptiekai vai stacionāram.

Esmu minējusi tikai pašus būtiskākos informācijas sistēmas jaunumus, kas tieši attiecas uz ārstiem, farmaceitiem un farmaceitiskās darbības uzņēmējiem, tā sauktiem ārējiem lietotājiem. Būtiskas pārmaiņas ir pašā sistēmas uzbūvē un funkcionalitātē, kas nodrošina tās attīstības iespējas. Piemēram, šogad esam plānojuši līdzīgu funkcionalitāti un paplašinātu datu apjomu nodrošināt arī veterināro zāļu reģistram.

Nākamais lielais solis, izmantojot jau esošās datu sistēmas, varētu būt e - receptes izveide.

Cik maksā informācija?

Lai izveidotu jaunu ZVAIS, tas maksā daudz ne tikai naudas izteiksmē, jo tas ir grūts un ļoti atbildīgs darbs. Paldies visiem, kas radoši līdzdarbojās!

Aicinu Jūs visus iespējami plaši lietot sistematizēto informāciju, izmantot atjaunotā Zāļu reģistra iespējas un mūsu mājaslapu par neatkarīgas informācijas avotu par zālēm, sekot līdz aktualitātēm, īpaši par zāļu lietošanas drošumu.

Lai Jūs varētu aktīvi izmantot šo informāciju, Jums vajadzīgs dators, interneta pieslēgums un vēlēšanās ienākt mūsu mājā (www.zva.gov.lv) un pasaules tīmeklī.

Esiet laipni gaidīti!

Racionāla (efektīva un droša) farmakoterapija

Tamoksifēna lietošana un drošums

Dace Baltiņa,

Dr. habil. med., onkoloģe

VSIA Rīgas Austrumu slimnīca

Tamoksifēns šobrīd ir viens no visplašāk lietotiem medikamentiem onkoloģijā. Tā lietošanas indikācijās ietilpst gan krūts vēža adjuvantā terapija, gan metastāžu ārstēšana. To atļauts lietot arī vēža profilaksei sievietēm ar ļoti augstu krūts vēža risku. Turklāt krūts vēža slimniecēm tamoksifēnu paraksta (valsts kompensēts medikaments) ģimenes ārsts. Tādēļ centīšos aplūkot tamoksifēna lietošanas principus, gaidāmās blaknes, iespējamo mijiedarbību ar citiem medikamentiem un terapijas novērošanu.

Vēsture

Krūts vēža hormonterapijas pirmsākumi meklējami jau XIX gadsimta beigās, kad skotu ķirurgs Džordžs Bītsons (*George Beatson*) ieteica metastātiska krūts vēža slimniecēm veikt ovarektomiju, lai iespēju robežās mazinātu endogēnisko estrogēnu potenciālo ietekmi uz audzēja tālāktūstību.

1966. gadā Jensens un līdzautori dzimumspecifiskajos tiecamaudos (mērķaudos), arī krūtīs, atklāja hormonreceptorus. Tas mudināja viņu izvirzīt hipotēzi, ka, iespējams, arī krūts vēža šūnas satur šos pašus receptorus. Pēc tam sākās šo receptoru potenciālo blokatoru meklējumi.

Tamoksifēnu sintezēja 1968. gadā, un tā sākotnējās indikācijas

bija neauglības ārstēšana, kam drīz vien sekoja pirmie mēģinājumi šo preparātu ordinēt arī slimniecēm ar metastātisku krūts vēzi. Šobrīd tamoksifēns ir viens no vecākiem joprojām lietotiem pierādīti efektīviem līdzekļiem šās slimības ārstēšanā.

Lietošanas indikācijas

Šobrīd oficiāli atzītās tamoksifēna lietošanas indikācijas ir

- metastātisks krūts vēzis menopauzē (kopš 1977. gada);
- adjuvanta terapija kopā ar ķīmijterapiju slimniecēm menopauzē ar metastāzēm paduses limfmezglos (kopš 1985. gada);
- adjuvanta monoterapija slimniecēm menopauzē ar metastāzēm paduses limfmezglos (kopš 1986. gada);
- metastātisks ER pozitīvs audzējs reproduktīvā vecumā (kopš 1989. gada);
- adjuvanta terapija ER/PR pozitīvu audzēju gadījumā bez metastāzēm paduses limfmezglos gan reproduktīvā vecumā, gan menopauzē (kopš 1990. gada);
- metastātisks krūts vēzis vīriešiem (kopš 1993. gada);
- ER/PR pozitīva endometrija adenokarcinoma.

Aprakstīta arī virkne pagaidām vēl ikdienas praksē neakceptētu tamoksifēna lietošanas indikāciju gan onkoloģijā, gan neoonkoloģisku

problēmu risināšanā (mastopātija, fibradenoma, neauglība, idiopātiska oligospermija, ginekomastija u.c.) – sk. tabulu.

Devas un lietošana

Tamoksifēna perorālā standartdeva ir 20 – 40 mg dienā, sadalot to 1 – 2 reizes devās. 10 mg devas ieņemšana divreiz dienā ir bioekvivalenta vienreizējai 20 mg devas ieņemšanai¹. Bijuši mēģinājumi lietot arī lielāku devu, taču būtisku terapeitiskā efekta pieaugumu tā nav devusi.

Maksimāla tamoksifēna koncentrācija asinīs vienreizējas 20 mg devas ieņemšanas gadījumā novērota pēc 5 h. Savukārt stabila (līdzsvara) tamoksifēna koncentrācija serumā tiek sasniegta tikai pēc apmēram četrus nedēļas lietošanas. Tādēļ terapijas sākumā svarīgi ir neizlaist nevienu tableti.

Tamoksifēna eliminācijas pusperiods ir 5 – 7 dienas, bet N-desmetiltamoksifēnam – 14 dienas. Tādējādi atsevišķu tablešu nejauša neieņemšana kopējo terapijas efektivitāti neiespaido, taču papilddevu izlaisto tablešu vietā lietot neiesaka.

Lai paātrinātu tamoksifēna piesātinājumu serumā, piemēram, slimniekiem, kam netiek plānota ne operācija, ne ķīmijterapija, to var ordinēt pirmajā dienā pa 40 mg četreiz dienā un tad terapiju turpināt ar standartdevu – 20 mg dienā². Šāds režīms pieļaujams arī trauslām vecāka gadagājuma slimniecēm, kam tamoksifēnu plāno par vienīgo ārstēšanas metodi³.

Tamoksifēnu vēlams lietot vienā un tai pašā laikā pirms vai pēc ēšanas, taču bez īpašiem ieteikumiem to darīt noteiktās diennakts stundās. Dažkārt zāļu ieņemšana vakarā atvieglo terapijas sākumā

vērojamo gastrointestinālo traucējumu subjektīvo slogu. Tableti ieteicams norīt veselu, to nesakošļājot.

7 – 14 stundu laikā tamoksifēns ļoti labi uzsūcas gremošanas traktā un tā galvenie aktīvie metabolīti – N-desmetiltamoksifēns un 4-hidroksitamoksifēns demetilēšanas un hidroksilācijas ceļā veidojas aknās. Gandrīz 65% aktīvo metabolītu tiek izvadīti ar izkārnījumiem.

Tamoksifēna farmakokinētika būtiski neatšķiras dažāda vecuma slimniecēm. Netiek ieteikta devas mazināšana slimniecēm ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, ja vien tamoksifēna lietošana vispār bijusi iespējama.

Tamoksifēna lietošanas laikā hormonālās kontracepcijas metodes var būt nepietiekami drošas, tādēļ visieteicamākās šai laikā ir barjermetodes vai makstī ievadāmi spermaticīdi.

Medikaments glabājams istabas temperatūrā, sargājot no tiešas saules staru un karstuma iedarbības.

Lietošanas ilgums

Šobrīd vairums ekspertu sliecas domāt, ka tamoksifēna lietošana ilgāk par pieciem gadiem pēc kārtas būtiski (un arī statistiski ticami) pozitīvo terapeitisko guvumu nepalielina. Tādēļ tamoksifēna standartterapijas ilgums ir pieci gadi⁴.

Savukārt kāds astoņu gadu novērojuma pētījums pierādīja, ka tamoksifēns var negatīvi ietekmēt citotoksisko līdzekļu terapeitisko darbību, tādēļ autori ieteic to sākt lietot pēc adjuvantās ķīmijterapijas beigšanas⁵.

Pēdējā laikā aizvien vairāk tiek diskutēts par jaunākas paaudzes aromatāzes inhibitoru (*Arimedex*, *Aromasin*, *Femara*) drošāku un

Tabula. Oficiāli neapstiprināti (neregistrēti) tamoksifēna lietošanas gadījumi

Klīniskā aina	Piezīmes
Anovulācija, neauglība	Ovulācijas ierosināšanai tamoksifēns ir tikpat efektīvs kā klomifēna citrāts, lietojot piecas dienas pēc kārtas, sākot ar sesto menstruāciju dienu pa 20 mg. Neefektivitātes gadījumā devu var palielināt līdz 40 - 80 mg dienā. Tamoksifēna lietotājam ovulāciju izdevās izraisīt 56,2% gadījumu ⁶ .
Labdabīga krūts displāzija	Lietojojot pa 10 mg no 5. līdz 25. cikla dienai četrus mēnešus pēc kārtas, 71,4% gadījumu pilnībā izzuda klīniskie simptomi ⁷ . Tamoksifēna lietošana par 28% mazināja labdabīgas displāzijas risku ⁸ . Labs terapeitisks efekts aprakstīts arī slimniecēm ar lielu fibradenomu.
Karcinoīds	20-40 mg deva nedeļa pārliecinošu pozitīvu rezultātu ⁹ .
Prostatas vēzis	Devu kāpināšanas režīms no 10 līdz 50 mg dienā metastātiska prostatas vēža gadījumā bija neefektīvs ¹⁰ .
Kuņģa vēzis	40 mg deva dienā neuzlaboja 100 kuņģa vēža slimnieku dzīvildzi un pašsajūtu ¹¹ .
Ginekomastija	Ir efektīvs pusaudžu, idiopātiskas un medikamentu izraisītas ginekomastijas ārstēšanā, jo mazina sāpes un piebriedumu ¹² .
Plaušu vēzis	Sākumterapija ar tamoksifēnu un verapamilu (reakcijas modulators) vienlaikus ar citotoksiskiem līdzekļiem uzlaboja kopējo terapeitisko efektivitāti nekontrolētā 58 slimnieku grupā ar sīkšūnu plaušu vēzi. Objektīvi vērtējams efekts tika sasniegts 58% gadījumu, un to biežāk novēroja, lietojot lielu tamoksifēna (100 mg) un verapamila (120 mg) devu ¹³ . Tamoksifēns (150 mg/m ² dienā) kombinācijā ar cisplatīnu un etopozīdu slimniekiem ar plaši izplatītu nesīkšūnu plaušu vēzi, kuriem tika atteikta apstarošana, objektīvu remisiju izraisīja 37,5% gadījumu ar vidēju dzīvildzi - 47 mēneši un pirmā gada dzīvildzi – 44% ¹⁴ .
Melanoma	Kombinācijā ar citotoksiskiem līdzekļiem iespējams pozitīvs rezultāts ¹⁵ .
Mastalģija	Lietojojot pa 10-20 mg dienā no 5. līdz 25. cikla dienai 3 - 6 ciklus pēc kārtas, krietni mazināja ciklisku un arī neciklisku mastalģiju ¹⁶ .
Nieru šūnu vēzis	Pārliecinoša efektivitāte nav pierādīta ¹⁷ .
Retroperitoneāla fibroze	Minēti atsevišķi veiksmīgas terapijas gadījumi, lietojot pa 20 mg divreiz dienā ¹⁸ , ieskaitot vienu gadījumu 10 gadu vecā meitenei ¹⁹ .
Metastātisks audzējs	Tamoksifēna (20 mg) un malatonīna (20 mg) terapija bija daļēji efektīva 12% gadījumu un slimību stabilizēja 52% metastātiskas melanomas, dzemdes kakla, aizkuņģa dziedzera, aknu, olnīcu un sīkšūnu plaušu vēža slimnieku ²⁰ .

efektīvāku lietošanu slimnīcēm ar krūts vēzi menopauzē. Taču pagaidām vienotas izpratnes par optimālo terapijas secību un ilgumu nav. Vieni autori iesaka terapiju sākt ar aromatāzes inhibitoriem un tikai to neefektivitātes gadījumā pāriet uz tamoksifēnu. Citi iesaka ievērot zelta standartu, terapiju sākt ar tamoksifēnu un tikai pēc diviem, trim vai pieciem gadiem pāriet uz aromatāzes inhibitoriem. Amerikas Klīniskās onkoloģijas asociācija šobrīd aromatāzes inhibitorus sievietēm menopauzē ar ER/PR pozitīviem audzējiem ieteic gan par pirmās, gan otrās kārtas medikamentiem. Latvijā jautājumu par tamoksifēna terapijas sākšanu, turpināšanu vai mainīšanu lemj onkologs, ņemot vērā konkrētu klīnisku situāciju.

Kontrindikācijas un īpaši brīdinājumi

Izņemot īstu hipersensitivitāti pret tamoksifēna citrātu vai kādu palīgvielu, kontrindikācijas galvenokārt attiecas uz sievietēm, kam tamoksifēnu plāno vēža profilaksei (augsts individuālais saslimšanas risks), vai slimnīcēm ar *in situ* duktālu karcinomu šādos gadījumos:²¹

- vienlaicīga terapija ar kumarīna tipa antikoagulantiem;
- dziļo vēnu tromboze anamnēzē (nejaukt ar varikozi paplašinātām virspusējām vēnām!);
- plaušu embolija anamnēzē.

Tamoksifēna lietošana var radīt potenciāli bīstamas komplikācijas vai palielināt to attīstības risku. Tādēļ pirms terapijas rūpīgi jāvērtē katras slimnieces citi jau esoši veselības traucējumi, kā arī jāveic tamoksifēna terapijas regulāra kontrole. Iespējamās komplikācijas tamoksifēna lietotājiem var būt

- dzemdes ļaundabīgs audzējs (ilgstoši lietojot, pastāv potenciāli fatālas dzemdes sarkomas vai endometrija karcinomas risks);
- ordinējot vienlaikus ar ķīmijterapiju, palielinās trombembolisko komplikāciju risks (infarkts, dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija);
- ilgstoši lietojot, palielinās endometrija hiperplāzijas un/vai polipu, endometriozes, dzemdes fibromiomas rašanās un tālāktīstības risks;
- ilgstoša lietošana var izraisīt aknu darbības traucējumus (taukainā distrofija, holestāze, hepatīts, aknu nekroze, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās);
- slimnīcēm ar metastāzēm kaulos tamoksifēns var papildus veicināt hiperkalcēmiju;
- tamoksifēns var paasināt jau esošās vai veicināt jaunas acu patoloģijas (katarakta, radzenes pārmaiņas, krāsu redzes traucējumi, tīklenes vēnu tromboze, retinopātija);
- sievietēm reproduktīvā vecumā tamoksifēna lietošana var izraisīt olnīcu cistu attīstību;
- slimnīcēm ar trombemboliskām komplikācijām anamnēzē tamoksifēna lietošana var palielināt atkārtotu trombemboliju risku.

Metastātiska krūts vēža slimnīcēm tamoksifēna pozitīvais terapeitiskais guvums noteikti pārsniedz iespējamo nevēlamo blakņu risku.

Blaknes

Kopumā tamoksifēns ir labi panesams un vairumam lietotāju nekādus papildu veselības traucējumus nerada. Svarīgi ir saprast un vērtēt katras konkrētās slimnieces individuālo komplikāciju risku, jo zāļu aprakstā minētie gadījumi ir tikai orientieris visu līdz šim zināmo un aprakstīto komplikāciju kopā. Būtiski ir noskaidrot slimnieces vispārējo stāvokli, pārciestās slimības, esošos veselības traucējumus, lietotos medikamentus, medikamentu panesību anamnēzē, kā arī psiholoģisko gatavību lietot šīs zāles. Nereti sieviete pēc medikamenta anotācijas izlasīšanas atsakās to lietot vai, negūstot ārsta papildskaidrojumu, lieto bez motivācijas, haotiski,

izlaižot zāļu ieņemšanu vai pat patvaļīgi pārtraucot lietošanu.

Kardiovaskulāras komplikācijas

Apjomīgā nejausinātā placebo kontrolētā „Krūts vēža profilakses pētījumā”, kurā bija iekļautas 13 194 sievietes, četrus gadus tamoksifēna lietošana, salīdzinot ar placebo, neradīja statistiski ticami biežākas kardiovaskulāras komplikācijas²², arī neatkarīgi no kardiovaskulārām slimībām anamnēzē²³. Arī *arteria brachialis* diametra mērījumi neuzrādīja ticamas pārmaiņas tamoksifēna lietotājiem, salīdzinot ar placebo grupu²⁴.

Ādas pārmaiņas

Vairāku miljonu tamoksifēna lietotāju vidū zināmi tikai daži *erythema multiforme*, Stīvensa - Džonsona sindroma un *pemphigus bullosus* gadījumi²⁵. Ražotājam tas jānorāda medikamenta zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā, pat ja šo komplikāciju varbūtība ir tuvu nullei. Līdz 5% gadījumu novēroti dažādi ādas izsitumi²⁶. Aprakstīts arī viens androgēniskas alopecijas²⁷ un viens matu tumsnēšanas gadījums²⁸. Manā praksē bijušas vairākas pacientes, kam tamoksifēna terapijas laikā pastiprināti izkrituši mati, tie kļuvuši plānāki un trauslāki.

Slimniekiem ar krūts vēža metastāzēm mīkstajos audos, ādā un zemādā nereti tamoksifēna terapijas sākumā novēro audzēja uzliesmojuma reakciju (*tumor flare*), kas izpaužas ar lokālu ādas apsārtumu, pietūkumu un sāpīgumu bojājuma vietā. Parasti minētās sūdzības pakāpeniski mazinās un nereti norāda uz labu vēlāko terapeitisko efektu²⁹. Līdzīga audzēja uzliesmojuma reakcija (sāpju pastiprināšanās) tamoksifēna terapijas sākumā iespējama arī kaulu metastāžu gadījumā.

Endokrīnās un metaboliskās komplikācijas

Aprakstīts viens galaktorejas gadījums nedzemdējušai 31 gadu vecai sievietei. Galaktoreja turpinājusies visu tamoksifēna lietošanas laiku³⁰.

Menopauzes simptomu pastiprināšanos vai rašanos no jauna (galvenokārt karstuma viļņu veidā) novēro 33% tamoksifēna lietotāju³¹. Dažkārt šie simptomi ir tik smagi, ka terapiju nācies pārtraukt³². Tamoksifēna lietotājiem biežāk nekā nelietotājiem konstatētas maksts atrofijas pazīmes, pret ko labi palīdz vietēji lietojamie estrogēnpreparāti.

Hiperkalcēmija ir samērā reta komplikācija, ko tieši varētu saistīt ar tamoksifēna lietošanu. Visbiežāk to konstatēja slimnīcēm ar lītiskām kaulu metastāzēm vai paaugstinātu kalcija līmeni serumā vēl pirms tamoksifēna terapijas sākšanas³³.

Literatūrā aprakstīti atsevišķi triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās un porfīrijas gadījumi tamoksifēna lietotājiem, tiesa, saistībā jau ar iepriekšējām metaboliskām pārmaiņām (diabēts, dislipidēmija).

Savukārt kāds cits autors norādījis uz paaugstinātu A, D un E vitamīna un selēna līmeni tamoksifēna lietotāju serumā, to nesaistot ar uzņemto uzturu³⁴.

Gastrointestināli traucējumi

Statistiski ticami biežāku sliktas dūšas un vemšanas gadījumu skaitu NSABP B-14 pētījumā neizdevās pierādīt. Tamoksifēna lietotājiem šīs komplikācijas novēroja 26% gadījumu, bet placebo grupā – 24% gadījumu³⁵.

Savukārt, veicot retrospektīvu kohortas pētījumu par 703 slimnīcēm, Eikins un līdzautori³⁶ konstatēja, ka tamoksifēns pārliecinoši biežāk izraisīja žultsakmeņu attīstību. Apsekojot tamoksifēna un placebo grupas lietotājas, autori pēc 4,6 gadu novērojuma atklāja, ka žultsakmeņi *de novo* bija parādījušies 37% tamoksifēna lietotāju un tikai 2% placebo grupas dalībniecēm.

Hematoloģiskas blaknes

Literatūrā pagaidām minēts tikai viens fatālas agranulocitozes gadījums, proti, kādai slimniecei pēc piecu mēnešu tamoksifēna lietošanas pa 20 mg divreiz dienā³⁷.

Tamoksifēna lietošanas laikā novērota viegla anēmija un/vai leikopēnija, kas nav bijušas pietiekami klīniski nozīmīgas, lai

pārtrauktu terapiju³⁸. Savukārt kombinācijā ar ķīmijterapiju ietekme uz asinsainu bijusi spilgtāka, nekā lietojot tamoksifēnu vienu pašu³⁹. Daudz biežāk nekā anēmija un leukopēnija tamoksifēna terapijas laikā novērota pārejoša trombocitopēnija⁴⁰.

Trombembolija

Veselu sieviešu vidū sešu mēnešu tamoksifēna lietošanas ietekme uz antikoagulantu proteīnu līmeni pielīdzināma estrogēnu darbībai⁴¹. Savukārt NSABP B-14 pētījumā trombembolijas, to vidū divas fatālas, attīstījās 1, 7% sieviešu tamoksifēna grupā un tikai 0,4% placebo grupā. NSABP P-1 pētījumā dziļo vēnu trombozi novēroja 30 tamoksifēna un 19 placebo lietotājiem. Tādējādi tika lēsts, ka trombožu risks, rēķinot uz 100 sievietēm gadā, tamoksifēna lietotāju vidū ir 1, 26 (RR=1, 59, TI 0, 86-2, 98)⁴².

Savukārt tamoksifēna lietošana vienlaikus ar CMF ķīmijterapiju trombembolisko komplikāciju risku palielināja, un tās novēroja 13,6% kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar 2, 6% tamoksifēna grupā⁴³. Šā novērojuma autori pat izteica hipotēzi par mazas devas antikoagulantu terapijas mērķtiecīgumu.

Hepatotoksiskums

Aknu taukaino distrofiju Ogava un līdzautori novērojis 36, 4% slimnieču, kas bija lietojušas tamoksifēnu pa 40 mg dienā 3 - 5 gadus pēc kārtas⁴⁴. Pēc tamoksifēna terapijas pārtraukšanas minētās pārmaiņas izzudušas 1-14 mēnešu laikā bez īpašas papildu koriģējošas terapijas.

Vēl literatūrā ir norādes uz atsevišķiem hroniska aktīva hepatīta un aknu cirozes⁴⁵, kā arī hepatocelulāras nekrozes gadījumiem. Aknu vēža attīstība ilgstošām tamoksifēna lietotājām ir grūti pierādāma, un šai jautājumā domas par tamoksifēnu kā potenciālu etioloģisku faktoru dalās.

Neiroloģiskas komplikācijas

Slimniecēm ar metastātisku krūts vēzi, kuras saņēmušas tamoksifēna monoterapiju, novēroti atsevišķi depresijas, reiboņa un galvassāpju gadījumi. Tai pašā laikā NSABP P-1 pētījums tamoksifēna tiešu saistību ar depresiju nepierādīja⁴⁶.

Kāda metaanalīze liecināja, ka tamoksifēna lietotāju absolūtais ishēmiska insulta risks ir 0,32%, bet jebkura veida insulta risks – 0,3%. Tādējādi aprēķinātais *Odds ratio* insultam kopumā bija 1, 29, bet ishēmiskam insultam – 1, 82 (95% TI 1, 41-2, 36)⁴⁷.

Acu komplikācijas

Katarakta un nepieciešamība pēc tās ķirurģiskas ārstēšanas biežāk novērota tamoksifēna lietotājām, salīdzinot ar placebo grupu⁴⁸. Tamoksifēna lietotājām biežāk konstatēja kristālu veidošanos tīklenē un lēcas apduļķošanās, tādēļ šā novērojuma autori visām sievietēm ieteic regulāru ikgadēju oftalmoloģisku pārbaudi⁴⁹.

Citas acu patoloģijas, piemēram, toksiska retinopātija, keratopātija, optiskā diska tūska, asinsizplūdumi tīklenē, redzes pasliktināšanās un mākulāras tūskainība, aprakstītas tikai atsevišķu gadījumu veidā⁵⁰.

Reproduktīvās sistēmas blaknes

Novērots, ka tamoksifēna lietošana ticami palielina labdabīgu olnīcu cistu attīstību. Šušans un līdzautori tās novēroja 11% gadījumu, turklāt vidējais tamoksifēna lietošanas ilgums bija 19, 4 mēneši menopauzē un 28 mēneši reproduktīvā vecumā⁵¹. Pēc tamoksifēna lietošanas pārtraukšanas olnīcu cistas spontāni izzuda.

Lai gan tamoksifēns savulaik tika ieteikts par alternatīvu danazolam endometriozes ārstēšanai, literatūrā ir atsauces uz atsevišķiem endometriozes uzliesmojuma un jaunattīstības gadījumiem tamoksifēna lietotājām⁵².

Endometrija polipus tamoksifēna lietotāju vidū Koens un līdzautori biežāk novēroja vecākām sievietēm ar ilgāku krūts vēža anamnēzi, lielāku masu un biežāku endometrija slāni⁵³. Savukārt hormonaizstājterapijas lietošana anamnēzē, īsāks periods līdz pirmā polipa rašanās brīdim kopš tamoksifēna terapijas sākšanas, un tamoksifēna terapijas turpināšana var palielināt endometrija polipu

recidivēšanās risku⁵⁴.

Kādā pilotpētījumā par 57 krūts vēža slimniecēm 54% (no 41) dzimumdzīvi dzīvojošas sievietes sūdzējās par dispareiniju (*dyspareunia* – apgrūtināts dzimumakts). Šā pētījuma autori izteica arī hipotēzi, ka menopauzē tamoksifēns uz maksti, iespējams, darbojas par estrogēnu agonistu, bet reproduktīvā vecumā – vairāk par antagonistu⁵⁵.

NSABP P-1 pētījumā neregulāras menstruācijas tika konstatētas 25% tamoksifēna lietotāju un 19% placebo grupā. Savukārt klīniskos pētījumos reproduktīvā vecuma slimniecēm ar metastātisku krūts vēzi tamoksifēna lietošana 16% izraisīja amenoreju, 13% menstruālā cikla traucējumus un 9% oligomenoreju⁵⁶.

Taču vislielākais bieds tamoksifēna lietotāju vidū ir iespējama ļaundabīga audzēja attīstība dzemdē. Kāds valsts mēroga gadījuma kontroles pētījums liecināja, ka ilgstoša (līdz pieciem gadiem pēc kārtas) tamoksifēna lietošana ticami palielina endometrija vēža risku, turklāt ar sliktāku prognozi⁵⁷. Šo risku ietekmēja ne tik daudz tamoksifēna deva, cik lietošanas ilgums, kā arī tādi blakusfaktori kā palielināta masa un vienlaicīga hormonaizstājterapija. Arī Starptautiskā vēža pētniecības aģentūra (*IARC*) atzinusi, ka pastāv pietiekami pierādīta saistība starp tamoksifēna lietošanu un endometrija vēzi, ko pagaidām tik droši nevar apgalvot par citu lokalizāciju audzējiem, kas varētu attīstīties tamoksifēna lietošanas laikā⁵⁸. Apjomīga Zviedrijas pētījuma rezultāti par 2729 slimniecēm liecināja, ka pēcoperācijas profilaktiskā tamoksifēna lietotāju grupā endometrija vēža gadījumi bija pārliecinoši biežāki⁵⁹. Dāņu pētnieki, veicot retrospektīvu analīzi, konstatēja, ka tamoksifēna lietotāju vidū endometrija vēzis attīstījās 2 - 3 reizes biežāk nekā nelietotājām⁶⁰.

Ne velti Amerikas Dzemdību speciālistu un ginekologu kolēģija izstrādājusi īpašas rekomendācijas tamoksifēna lietotāju regulārai novērošanai⁶¹, proti:

- 1) reizi gadā veicama onkocitoloģiskā uztriepe un ginekoloģiska bimanuāla rektovagināla izmeklēšana;
- 2) jebkuru neparastu dzimumceļu izdalījumu gadījumā veicama dzemdes dobuma aspirācijas biopsija;
- 3) ārstam jābrīdina par endometrija vēža iespējamību tamoksifēna lietotājām;
- 4) slimniecēm, kas tamoksifēnu lieto profilakses nolūkā (bez krūts vēža diagnozes) rūpīgi jāseko, vai neattīstās endometrija hiperplāzija un vēzis;
- 5) netipiskas endometrija hiperplāzijas gadījumā jāpārtrauc tamoksifēna lietošana un jāveic raudzes abrazijs;
- 6) slimniecēm ar netipisku endometrija hiperplāziju, kurām pamatslimības dēļ būtu indicēta tamoksifēna terapijas turpināšana, piedāvājama histerektomija;
- 7) pēc histerektomijas var atsākt tamoksifēna terapiju.

NSABP P-1 pētījumā konstatēts, ka tamoksifēna lietotājām atklāti 53 dzemdes adenokarcinomas gadījumi, salīdzinot ar 17 gadījumiem placebo grupā. Tādējādi dzemdes adenokarcinomas sastopamība uz 1000 sievietēm gadā bija 2, 2 tamoksifēna un 0, 71 placebo grupā. Daudz retāka atrade bija dzemdes sarkoma. Uz 1000 sievietēm gadā dzemdes sarkomu atklāja 0, 17 gadījumos tamoksifēna lietotājām un nevienā gadījumā placebo grupā⁶².

2% sieviešu, kuras saņēma tamoksifēnu, sūdzējās par maksts niezi⁶³, bet izdalījumi no dzimumceļiem novēroti līdz pat 30% tamoksifēna lietotāju, salīdzinot ar 15% placebo grupā⁶⁴.

Teratogēniska darbība

Tamoksifēns ir atzīts par potenciāli teratogēnisku vielu, un grūtniecības laikā to neiesaka lietot. Tamoksifēna lietošanas laikā reproduktīvā vecuma sievietes noteikti jābrīdina par drošas kontracepcijas (barjeras vai hormonālas metodes) lietošanu. Turklāt, ņemot vērā, ka tamoksifēna un tā aktīvo metabolītu pilnīga eliminācija sagaidāma pēc apmēram diviem mēnešiem, sievietēm, kas pēc tamoksifēna terapijas plāno grūtniecību, to iesaka darīt vismaz divus

mēnešus pēc tamoksifēna pēdējās devas ieņemšanas. Ja grūtniecība iestājas tamoksifēna lietošanas laikā, sieviete jābrīdina par iespējamām sekām, kas mēdz būt līdzīgas kā pēc ilgstošas dietilstilbestrola lietošanas. Savukārt sievietēm, kam tamoksifēnu plānots lietot vēža profilakses nolūkā, vai sievietēm ar duktālu *in situ* karcinomu tamoksifēna lietošana jā sākas menstruāciju laikā vienlaikus ar turpmāko kontracepciju. Tiesa, literatūrā nav norādes par epidemioloģiskiem pētījumiem par tamoksifēna lietošanas drošumu grūtniecēm, tāpat kā nav zināmi augļa malformācijas gadījumi tām sievietēm, kam tamoksifēns ierosinājis grūtniecību. Taču ir ziņojumi par grūtniecību, kas iestājusies tamoksifēna lietošanas laikā 85 krūts vēža slimniecēm⁶⁵. Savukārt kādā citā ziņojumā minēts, ka no pavisam 50 grūtniecībām, kas iestājušās tamoksifēna terapijas laikā, 19 beigušās ar vesela bērna piedzimšanu, astoņos gadījumos grūtniecība pārtraukta, 10 gadījumos fiksētas augļa attīstības anomālijas un 13 gadījumos galarezultāts nav zināms⁶⁶.

Tā kā tamoksifēns pāriet mātes pienā, PVO to neieteic lietot zīdīšanas laikā⁶⁷, kaut arī drošu pierādījumu par potenciālu kaitējumu zīdainim nav. Tai pašā laikā divos placebo kontrolētos pētījumos ar 150 sievietēm noskaidrots, ka tamoksifēns stipri nomāc pēcdzemdību laktāciju, to ordinējot 24 h laikā pēc dzemdībām 5 - 18 dienas pēc kārtas⁶⁸.

Mijiedarbība ar citiem medikamentiem

Tā kā tamoksifēnu samērā ilgstoši lieto daudzas sievietes ar jau iepriekš zināmiem veselības traucējumiem un dažādu citu medikamentu lietošanu anamnēzē, tad, lai izvairītos no iespējamām papildu tamoksifēna ierosinātām komplikācijām, svarīgi ir ievērot tā mijiedarbības potenciālās sekas.

Kumarīna tipa antikoagulanti

Sievietēm ar augstu individuālo vēža risku un arī slimniecēm ar *in situ* duktālu karcinomu, kuras jau saņem kumarīna tipa antikoagulantus, tamoksifēna lietošana ir kontrindicēta. Savukārt krūts vēža slimniecēm, kam ir indicēta terapija ar tamoksifēnu, regulāri jāveic protrombīna laika kontrole, lai pielāgotu antikoagulanta devu.

Aromatāzes inhibitori

Aminoglutetimīds mazina tamoksifēna un tā aktīvo metabolītu koncentrāciju serumā, mazinot arī terapeitisko efektu, kamēr tamoksifēns paša aminoglutetimīda farmakokinētiku neietekmē. Tādēļ, ja šos preparātus plānots lietot vienlaikus, jānovēro tamoksifēna koncentrācija serumā, un nepieciešamības gadījumā jāpalielina tā deva⁶⁹.

Tamoksifēns mazina anastrozola koncentrāciju serumā un arī potenciāli tā efektivitāti. Tā kā šis mazinājums iespējams līdz pat 27%, abus šos preparātus vienlaikus ordinēt neiesaka⁷⁰.

Tamoksifēna un letrozola vienlaicīga lietošana mazināja pēdējā koncentrāciju serumā līdz pat 38%⁷¹.

Citotoksiskie līdzekļi

Vienlaicīga tamoksifēna un ciklofosfamīda, metotreksāta un fluoruracila (CMF shēma) lietošana palielina trombembolisko komplikāciju risku. Tā kāds daudzcentru nejaušināts pētījums liecināja, ka no 353 sievietēm, kas saņēma tamoksifēnu kopā ar CMF terapijas kursiem, 48 (13, 6%) attīstījās dažādas trombemboliskas komplikācijas, kamēr 352 sievietēm, kas saņēma tikai vienu pašu tamoksifēnu, šīs komplikācijas novēroja deviņos (2, 6%) gadījumos⁷².

Mitomicīna un tamoksifēna vienlaicīga ordinēšana palielina hemolītiskas urēmijas iespējamību, uz ko norādījis kāds retrospektīvs pētījums par 94 krūts vēža slimniecēm, kas saņēma tamoksifēnu un 3M terapiju (mitomicīns, mitoksantrons un metotreksāts).⁷³ Deviņos gadījumos autori novēroja progresējošu anēmiju, trombocitopēniju un nieru disfunkciju, salīdzinot ar nevienu šādu gadījumu tikai 3M grupā.

Kam sekot tamoksifēna terapijas laikā

Terapeitiskais efekts

Tamoksifēna terapeitiskā iedarbība var sākties pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas serumā. Tātad, lietojot preparāta standartdevu, minimums pēc 4-6 nedēļām. Taču tradicionāli pieņemts tamoksifēna efektivitāti vērtēt pēc 12 nedēļām. Ja šai laikā nekādas pārmaiņas metastāžu vietās nenovēro un tās neprogresē, terapiju turpina un atkārtoti vērtē pēc 6, 9, 12 utt. mēnešiem. Ja tamoksifēna terapijas laikā metastāzes turpina progresēt vai rodas jaunas, tamoksifēna lietošana jāpārtrauc un jāpāriet uz citiem medikamentiem – otrās kārtas hormonpreparātiem vai citotoksiskiem līdzekļiem.

Krūšu izmeklēšana

Tās mērķis ir pārliecināties, vai neattīstās slimības recidīvs vai jauns krūts audzējs. Slimniecēm ar pierādītu krūts vēzi atlikušās un otras krūts izmeklēšana (mastogrāfija jeb mamogrāfija, ultrasonogrāfija) veicama reizi gadā vai biežāk, ja ir konkrētas sūdzības vai palpatoriska atrade.

Koagulācijas faktoru vērtēšana

Tā kā pastāv trombembolisko komplikāciju risks, īpaši ja slimniecei ir vēl arī citi šīs blaknes predisponējoši faktori, protrombīna laika noteikšana iesakāma 1 - 2 reizes gadā.

Blakņu vērtēšana

Ar jautājumu „Vai jums nav kādas nevēlamas tamoksifēna blakusizpausmes?” nepietiek. Slimniecei 1 - 2 reizes gadā uzdodami tieši un nepārprotami jautājumi:

- 1) vai nav kādi neparasti izdalījumi no dzimumceļiem, velkošas sāpes vēdera lejasdaļā, menstruālā cikla traucējumi, karstuma viļņi, pastiprināta svīšana;
- 2) vai nav krampju sajūta kājās;
- 3) vai nav reibonis, galvassāpes, trokšņi ausīs;
- 4) vai nav kādi gremošanas traucējumi (slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās, smaguma sajūta epigastrijā);
- 5) vai nav kādas citas sūdzības (nagu trauslums, matu izkrišana, libido traucējumi, izsitumi, nieze, redzes traucējumi u.tml.).

Lai vērtētu, cik lielā mērā esošo sūdzību pamatā ir tieši tamoksifēna lietošana, ieteicams uz divām nedēļām terapiju pārtraukt un pavērot sūdzību mainību dinamikā. Ja atklāsies, ka vainīgs tamoksifēns, terapiju vēlams pārtraukt un turpināt ar citiem hormonpreparātiem – toremifēnu, aromatāzes inhibitoriem, gestagēniem.

Brīdinājumi pacientēm

Ikviena slimniece jāinformē par izpausmēm, kuru gadījumā steidzami jāvērsas pie ārsta vai jāpārtrauc tamoksifēna lietošana:

1. Alerģiskas reakcijas: nieze, izsitumi, sejas, plaukstu pietūkums, tirpšanas sajūta mutē vai kaklā, žņaudzoša sajūta krūškurvja apvidū, elpošanas grūtības.
2. Sāpes krūtīs, elpas trūkums, asins splaušana.
3. Urīna (tumšs) un izkārnījumu (gaišs) pārmaiņas.
4. Asiņaini izdalījumi no maksts, sāpes un velkoša sajūta vēdera lejasdaļā.
5. No jauna parādīties veidojums krūtīs.
6. Slikta dūša, vemšana, sāpes pakrūtē.
7. Kāju un roku tirpšana, jušanas traucējumi.
8. Krampji apakšstilbos.
9. Pēkšņas galvassāpes, redzes traucējumi, apgrūtināta runāšana vai staigāšana.

10. Pēkšņš vispārējs nespēks, neparasta deguna, mutēs, ādas asiņošana.

11. Dzelte.

12. Redzes miglošanās, krāsu redzes pārmaiņas.

13. Karstuma viļņi, pastiprināta svīšana, maksts sausuma sajūta, sāpīgs dzimumakts.

14. Pastiprinātas sāpes jau zināmo metastāžu vietās.

Vēres

- Mondzac AM: Tamoxifen dosage and bioequivalence: a correction (letter). *J Clin Oncol* 1994; 12:1993.
- Plowman PN: Tamoxifen as adjuvant therapy in breast cancer: current status. *Drugs* 1993; 46:819-833.
- Repetto L, Venturine A, Comandini D, et al: A loading dose of tamoxifen followed by a standard dose in frail older women with breast cancer is feasible and effective (letter). *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(3):346-348.
- McCarthy M: Start tamoxifen after completing chemotherapy, US researchers say. *Lancet* 2002; 359:1925
- Product Information: NOLVADEX(R) oral tablets, tamoxifen citrate oral tablets. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2006.
- Messinis IE & Nillius SJ: Comparison between tamoxifen and clomiphene for induction of ovulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:377-379.
- Ricciardi I & Ianniruberto A: Tamoxifen-induced regression of benign breast lesions. *Obstet Gynecol* 1979; 54:80-84.
- Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al: Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(4):302-307.
- Moertel CG, Engstrom PF, & Schutt AJ: Tamoxifen therapy for metastatic carcinoma: a negative study. *Ann Intern Med* 1984; 100:531.
- Torti FM, Lum BL, Lo R, et al: Tamoxifen in advanced prostatic carcinoma: a dose escalation study. *Cancer* 1984; 54:739-743.
- Harrison JD, Morris DL, Ellis IO et al: The effect of tamoxifen and estrogen receptor status on survival in gastric carcinoma. *Cancer* 1989; 1007-1010, 1989.
- Derman O, Kanbur NO, & Kutluk T: Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health* 2003; 15:359-363. Kegg S & Lau R: Tamoxifen in antiretroviral-associated gynecomastia. *Int J STD AIDS* 2002; 13:582-583. Staiman V & Lowe F: Tamoxifen for flutamide/finasteride-induced gynecomastia. *Urology* 1997; 50:929-933. Alagaratnam TT: Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clin Ther* 1987; 9:483-487.
- Figueredo A, Arnold A, Goodyear M, et al: Addition of verapamil and tamoxifen to the initial chemotherapy of small cell lung cancer: a phase I/II study. *Cancer* 1990; 65:1895-1902.
- Yang C-H, Cheng A-L, Yeh K-H, et al: High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86(3):415-420.
- Reviewers' responses to Hematologic-Oncologic Disease Advisory Panel Memo #9 of 1/30/97. ...
- Messinis IE & Lolis D: Treatment of premenstrual mastalgia with tamoxifen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:307-309. Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, et al: Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. *Lancet* 1986; 1:287-288.
- Schomburg A, Kirchner H, Fenner M, et al: Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A:737-740.
- Al-Salman J & Makhdomi AR: Treatment of retroperitoneal fibrosis with tamoxifen (letter). *South Med J* 2002; 95(8):947. Tonietto G, Agresta F, Libera D, et al: Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis by tamoxifen. *Eur J Surg* 1997; 163:231-235.
- Dedeoglu F, Rose C, Athreya B, et al: Successful treatment retroperitoneal fibrosis with tamoxifen in a child. *J Rheumatol* 2001; 28:1693-1695.
- Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al: A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic solid tumor patients. *Br J Cancer* 1996; 74:1466-1468.
- Product Information: NOLVADEX(R) oral tablets, tamoxifen citrate oral tablets. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2006.
- Butcher J: Does tamoxifen increase the risk of cardiovascular disease?. *Lancet* 2001; 357:45
- Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: Breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:16-21.
- Ong PJ, Linardou H, Graham H, et al: Tamoxifen is not detrimental to endothelial function in postmenopausal women with breast cancer. *Am Heart J* 2001; 142(4):6-10.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE, 2003.
- Morgan LR Jr, Schein PS, Woolley PV, et al: Therapeutic use of tamoxifen in advanced breast cancer: correlation with biochemical parameters. *Cancer Treat Rep* 1976; 60:1437-1443.
- Ayoub JP, Valero V, & Hortobagyi G: Tamoxifen-induced female androgenetic alopecia in a patient with breast cancer (letter). *Ann Intern Med* 1997; 126:745-746.
- Anon: Does tamoxifen alter hair colour?. *Pharm J* 1995a; 254:431
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Favis GR, Alavi JB, & Glick JH: Lactation from tamoxifen in breast cancer (letter). *Ann Intern Med* 1979; 90:9934
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Cole MP: The treatment of advanced carcinoma of the breast with the antioestrogenic agents tamoxifen (ICI 46,474) - A series of 96 patients. *Adv Antimicrob Antineoplast Chemother* 1971; 2:529.
- Minton MJ, Cantwell BM, Knight RK, et al: Safety of tamoxifen. *Lancet* 1978; 1(8060):396-397.
- Schrijver J, Alexieva-Figus J, van Breederode N, et al: Investigations on the nutritional status of advanced breast cancer patients: the influence of long-term treatment with megestrol acetate or tamoxifen. *Nutr Cancer* 1987; 10:231-245.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C, et al: Tamoxifen and gallstone formation in postmenopausal breast cancer patients: retrospective cohort study. *World J Surg* 2003; 27:395-399.
- Ching CK, Smith PG, & Long RG: Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992; 339:940.
- Torney DC, Simon RM, Lippman ME, et al: Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer: a progress report. *Cancer Treat Rep* 1976; 60(10):1451-1459.
- Cole MP: The treatment of advanced carcinoma of the breast with the antioestrogenic agents tamoxifen (ICI 46,474) - A series of 96 patients. *Adv Antimicrob Antineoplast Chemother* 1971; 2:529.
- Lerner HJ, Band PR, Israel L, et al: Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1976; 60:1431-1435.
- Cushman M, Costantino JP, Bovill EG, et al: Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial. *Br J Haematol* 2003; 120:109-116.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Pritchard K, Paterson A, Paul N, et al: Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2731-2737.
- Ogawa Y, Murata Y, Nishioka A, et al: Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. *Lancet* 1998; 351:725.
- Mariyama S, Hirayama C, Abe J, et al: Chronic active hepatitis and liver cirrhosis in association with combined tamoxifen/tegafur adjuvant therapy. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2602-2607.
- Day R, Ganz P, & Costantino JP: Tamoxifen and depression: More evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1615-1623.
- Bushnell CD & Goldstein LB: Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer. *Neurology* 2004; 63(7):1230-1233.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Gorin MB, Day R, Costantino JP, et al: Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:493-501.
- Ashford AR, Donev I, Tiwari RP, et al: Reversible ocular toxicity related to tamoxifen therapy. *Cancer* 1988; 61:33-35. Griffin JD & Garnick MB: Eye toxicity of cancer chemotherapy: a review of the literature. *Cancer* 1981; 48:1539-1549. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, & Rodrigues MM: Tamoxifen retinopathy - I. A clinicopathologic report. *Ophthalmology* 1981; 88:89-93. Mihm LM & Barton TL: Tamoxifen-induced ocular toxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28:740-742.
- Shushan A, Peretz T, Uziely B, et al: Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:141-144.
- Bese T, Simsek Y, Bese N, et al: Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:376-380. Chang CK, Chen P, Leu FJ, et al: Florid polyoid endometriosis exacerbated by tamoxifen therapy in breast cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102(5):1127-1130. Rose PG, Alvarez B, & MacLennan GT: Exacerbation of endometriosis as a result of premenopausal tamoxifen exposure. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:507-508. Morgan MA, Gincheran Y, & Mikuta JJ: Endometriosis and tamoxifen therapy. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 45:55-57.
- Cohen I, Azaria R, Bernheim J, et al: Risk factors of endometrial polyps resected from postmenopausal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen. *Cancer* 2001; 92:1151-1155.
- Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, et al: Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 90:382-386.
- Mortimer JE, Boucher L, Baty J, et al: Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1488-1492.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Assikis V, Neven P, Jordan V, et al: A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1464-1476.
- Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW, et al: Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000; 356(9233):881-887.
- Rutqvist L, Cedermarck B, Glas U, et al: Randomized trial of adjuvant tamoxifen in node negative postmenopausal breast cancer: Stockholm Breast Cancer Study Group. *Acta Oncologica* 1992; 31:265-270.
- van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343:448-452.
- Anon: IARC evaluates carcinogenic risk associated with tamoxifen. *Eur J Cancer* 1996b; 32A:749-752.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Henningsen B & Amberger H: Anti-estrogen treatment of metastasizing carcinoma of the breast. *Deutsch Med Wochenschr* 1977; 102:713.
- Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2003.
- Clark S: Prophylactic tamoxifen (letter). *The Lancet* 1993; 342:168.
- Cullins SL & Pridjian G: Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation (letter). *JAMA* 1994; 271:1905-6.
- Anon: Breastfeeding and Maternal Medication. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.
- Product Information: NOLVADEX(R) oral tablets, tamoxifen citrate oral tablets. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2006.
- Lien EA, Anker G, Lonning PE, et al: Decreased serum concentrations of tamoxifen and its metabolites induced by aminoglutethimide. *Cancer Res* 1990; 50:5851-5857.
- Product Information: Arimidex(R), anastrozole. AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, 2004.
- Product Information: Femara(R) tablets, letrozole tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 2004
- Pritchard K, Paterson A, Paul N, et al: Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2731-2737.
- Montes A, Powles TJ, O'Brien MER, et al: A toxic interaction between mitomycin C and tamoxifen causing the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1854-1857.

Hormoni un medikamenti bērnu reproduktīvo endokrīno traucējumu novēršanai

Dr. Iveta Dzīvīte,
bērnu endokrinoloģe

Biežāk sastopamie endokrīni noteiktie reproduktīvās sistēmas traucējumi bērniem un pusaudžiem ir kriptorhisms, sievišķo vai vīrišķo dzimumhormonu deficīts, priekšlaicīga pubertāte un policistisko olnīcu sindroms.

Kriptorhisms

Sēklinieks (*testis*) vienā vai abās pusēs neatrodas sēklinieku maisiņā (*scrotum*) - nav noslīdējies. Šo procesu ietekmē zēna organisma anatomiski, hormonāli un ģenētiski faktori.

Kriptorhisms saistīts ar paaugstinātu **sēklinieku vēža un neauglības risku**, tādēļ to nepieciešams laikus hormonāli vai ķirurģiski (vai kombinēti) ārstēt. Kādā lielā pētījumā novērots, ka 10% vīriešu, kam agrāk bijis vienpusējs kriptorhisms, ir neauglīgi, bet abpusēja kriptorhisma gadījumā šī kaite ir 38% gadījumu.

Cilvēka horijgonadotropīns (hCG - *human chorionic gonadotropine*)

Šās terapijas pamatā ir uzskats, ka kriptorhisma cēlonis ir hipotalāma-hipofīzes-testikulārās ass disfunkcija (vai – vismaz lielā mērā tas tā ir). hCG, kura galvenā sastāvdaļa ir luteinizējošais hormons (LH), aktīvē testis Leidiga (*Leydig*) šūnas, veicinot testosterona līmeņa paaugstināšanos.

Ārstēšanai ar hCG ir dažādas shēmas; biežāk mēdz ordinēt 100 DV/kg intramuskulāri katru piekto dienu 3 nedēļas.

Terapijas rezultāti atkarīgi no sēklinieku sākotnējās atrašanās vietas – jo tuvāk ieejai sēklinieka maisiņā, jo terapija ir sekmīgāka. Mazāk sekmīga terapija ir arī ļoti agrā zēna vecumā. hCG terapija ir veiksmīga 10 – 20% pacientu.

hCG terapijai ir arī blaknes. Ja tā kopējā deva pārsniedz 15 000 DV, var pārāgri nobriest kauli (pieauguša cilvēka augums var būt mazāks, nekā tam vajadzētu būt) un pārāgri attīstīties sekundārās dzimumzīmes.

Pastāv aizdomas, ka hCG var izraisīt antivielu veidošanos pret hCG, kas savukārt var radīt fertilitātes sarežģījumus. Bet lielākās bažas rada nesen izteiktās aizdomas, ka Kreicfelda – Jākoba slimību izraisīšie prioni var būt arī urīnā un tādējādi arī hCG preparātos (to izejviela ir grūtnieču urīns).

Šo apsvērumu dēļ ķirurģiska kriptorhisma terapija (orhidopeksija) kļūst arvien populārāka.

Vīrišķo dzimumhormonu deficīts (*hipogonādisms*)

Aizkavētas pubertātes kritērijs zēniem ir – 14 gadu vecumā sēklinieku tilpums ir mazāks par 4 ml. Vairumam šo zēnu tā ir konstitucionāla pubertātes aizkavēšanās, proti, endokrīnas patoloģijas viņiem nav.

Hipogonādisms var būt hipogonadotropisks un hipergonadotropisks.

Hipogonadotropiska hipogonādisma cēlonis ir hipotalāma-hipofīzes ass bojājums, kura dēļ ir traucēta hipotalāmiskā gonadotropīna atbrīvotājhormona (GnRH) nokļūšana un darbība hipofīzē. Visbiežāk to izraisa smadzeņu audzējs (histiocitoze), galvas trauma, smadzeņu infekcija, radiācija.

Hipergonadotropiska hipogonādisma cēlonis ir zēna reproduktīvās sistēmas perifērisks bojājums (sēklinieki nefunkcionē pilnvērtīgi). To var izraisīt hromosomāli defekti - Klainfeltera (*Klinefelter*) sindroms, kriptorhisms, sēklinieku attīstības anomālijas, trauma, radiācija.

Hipogonādisms liecina par nepietiekamu testosterona līmeni organismā. Tāpēc netiek nodrošināta normāla augšana, kaulu nobriešana, muskulatūras attīstība; šie zēni ir neaktīvi, ar einuhoīdālu ķermeņa uzbūvi (garas rokas, garas kājas, īss vidums), bieži jūtas atstumti.

Hipogonādisma ārstēšana izriet no tā veida.

Hipogonadotropisko hipogonādismu ārstē, ievadot hipofīzes

Biežāk lietotie androgēniskie steroidi

Ķīmiskais nosaukums	Preparāts	Ievadīšanas veids	Indikācijas
T propionate	Testex	i/m	T aizstāšana
T enanthate	Delatestryl, Everone, Durathate	i/m	T aizstāšana
T cypionate	Virilon im, Depotest, Andr-Cyp	i/m	T aizstāšana
T bucciate		i/m	T aizstāšana
T plāksteri	Androderm, Testoderm	lokāli	T aizstāšana
T gēls	Androgel	lokāli	T aizstāšana
Nandrolone decanoate	Deca-Durabolin	i/m	Nieru mazspējas izraisīta anēmija
Nandrolone phenpropionate	Durabolin	i/m	Nieru mazspējas izraisīta anēmija
Methyltestosterone	Testred, Android, Virilon	p/o	T substitūcija endometriozē
Fluoxymesterone	Halotestin	p/o	T substitūcija
Methandrostenolone	Methandienone, Dianabol	p/o	Masas zudums (novājēšana)
Oxandrolone	Anavar, Oxandrin	p/o	Masas zudums (novājēšana)
Oxymetholone	Anadrol	p/o	Anēmija
Mesterolone	Proviron	p/o	T substitūcija

hormonus (rekombinēto cilvēka FSH kopā ar hCG) vai aktivējot hipofīzes gonadotropiskās šūnas ar GnRH – gonadotropīnu sekrēciju stimulējošo hormonu (īstās darbības dēļ jālieto pulsveida pievades zemādas infūzijas sūkņi, kas ir līdzīgi tiem, ko lieto ilgstošām insulīna zemādas infūzijām).

Savukārt hipergonadotropisko hipogonādismu ārstē, ievadot testosteronu.

Testosterona preparāti

Testosteronu lieto par modificētu analogu.

Terapiju zēni parasti panes labi, bet var būt *acne fulminans*, ginekomastija, priāpisms. Pastāvīgi lietojot, var mazināt pacienta endogēniskā testosterona producēšanu. Jāseko līdzī aknu raudzēm (var paaugstināties transamināzes), lipīdu līmenim asinīs (tas var mazināties).

Ja testosterona aizstāšana ir pārāk agresīva, var priekšlaikus slēgties kaulu augšanas zonas un pieauguša cilvēka augums var būt mazāks, nekā tam būtu jābūt.

Anabolisko steroīdu strauja lietošanas atcelšana var izraisīt noradrenālā hiperaktivitāti, kas var izpausties ar bezmiegu, uzbudinājumu, svīšanu, karstuma viļņiem, drebuļiem, anoreksiju, muskuļu sāpēm, sliktu dūšu, vemšanu, tahikardiju, hipertensiju.

Sievīško dzimumhormonu deficīts (hipogonādisms)

Aizdomas par dzimumhormonu deficītu meitenei var būt pamatotas, ja viņai ir aizkavēta pubertāte [krūšu veidošanās nav sākusies 13 gadu vecumā vai menstruācijas (*menarche*) trūkst 16 gadu vecumā] vai arī, ja laiks no krūšu dziedzeru veidošanās sākuma līdz *menarche* sākumam ilgst vairāk par 4, 5 gadiem.

Tāpat kā zēniem, arī meitenēm dzimumattīstība var būt konstitucionāli kavēta. To noskaidro, vērtējot attiecīgos diagnostiskos algoritmus, un tas nozīmē, ka endokrīnu traucējumu šādos gadījumos nav.

Tāpat kā zēniem, arī meitenēm šķir **hipogonadotropisko** (centrālo) un **hipergonadotropisko** (perifērisko) hipogonādismu.

Hipogonadotropiskā hipogonādisma iemesli meitenēm mēdz būt līdzīgi kā zēniem, un tā manifestācija var būt pastāvīga (CNS bojājumi, ģenētiski defekti) vai pārejoša, atgriezeniska (kāda sistēmiska slimība, badošanās, fiziska vai garīga pārslodze u.c.).

Hipergonadotropiskā hipogonādisma iemesls meitenēm ir dažādas etioloģijas olnīcu bojājums (gonādu disģenēze – atsevišķa patoloģija vai Ternera sindroma sastāvdaļa, autoimūns ooforīts, apstarojums, ķīmijterapija u.c.) vai arī iedzimts vai iegūts defekts dzimumsteroidu receptoru līmenī.

Estrogēnu aizstāšana

Pubertātes attīstībai šādos gadījumos nepieciešama sievišķo dzimumhormonu aizstāšana, kas jālīdzsvaro ar kaulu augšanu (lai eksogēniskie estrogēni pārāgi nenoslēgtu kaulu augšanas zonas).

Tāpēc estrogēnu aizstāšanu meitenēm nesāk, pirms rentģenoloģiskais kaulu vecums nav sasniedzis 12 gadus.

Estrogēnu sākumdeva ir ļoti maza (1/6 – 1/4 no pieaugušo devas), un tā tiek palielināta katrus 3 – 6 mēnešus, ņemot vērā pubertātes attīstību (pēc Tannera kritērijiem), kaulu vecumu un dzemdes apjomu.

Estrogēnu substitūcijas mērķis ir sasniegt pilnu meitenes feminizāciju 2 – 3 gadu laikā.

Estrogenizācijai parasti lieto kādu perorālo preparātu – etinilestradiolu vai konjugētos estrogēnus, lai gan, var lietot arī injicējamus preparātus.

Estrogēnterapijas gaitā meitenei attīstās krūšu dziedzeri un sākas neregulāra vagināla asiņošana. Parasti 1 – 2 gadu laikā meitenei var piemērot kombinēto estrogēnu - progestīnu terapijas shēmu: ikdienas perorālais estrogēns + perorālais medroksiprogesterona acetāts 7 – 14 dienas katru mēnesi. Kad sasniegts meitenes tiecamaugums, terapiju maina un ordinē kādu kombinētu estrogēna - progestīna preparātu (*pill*).

Estrogēnu / progestīnu terapijas blaknes

Viena no būtiskākām estrogēnu lietošanas blaknēm ir palielināts

trombembolijas risks, it īpaši, ja meitene arī smēķē.

Trombembolisko komplikāciju risks pieaug līdz ar estrogēnu devas palielināšanos. Tā kā pubertātes attīstības nodrošināšanai deva nav lielāka par 20 mikrogramiem etinilestradiola dienā, šāds risks ir minimāls.

Cita estrogēnterapijas blakne ir paaugstināts **krūts vēža risks**. Šis audzējs ir estrogēnatkarīgs, un tā risks arī pieaug līdz ar estrogēnu devas pieaugumu. Tas ir vēl viens arguments, kādēļ meitenes estrogenizācija pubertātes nodrošināšanai jāveic ar iespējami minimālu hormonu devu.

Progestīnu, īpaši **medroksiprogesterona acetāta**, blaknes ir krūšu dziedzeru sāpes un jutīgums, tieksme uz tūskas veidošanos, depresija, hirsūtisms; lielāka tā deva (kādā to lieto krūts vēža kompleksai terapijai) nomāc hipotalāma-hipofīzes-virsnieru garozas asi, vienlaikus izraisot Kušinga (*Cushing*) sindromam līdzīgu simptomātiku.

Priekšlaicīga pubertāte

Tradicionāli pieņemts, ka par *pubertas praecox* apzīmē pubertātes pazīmes pirms 8 gadu vecuma meitenēm un pirms 9 gadu vecuma zēniem. Atsevišķās etniskās grupās šie vecuma kritēriji var būt citādi.

Galvenā klīniskā problēma šais gadījumos ir strauja kaulu augšanas zonu slēgšanās (tāpēc pieauguša cilvēka augums var būt ļoti mazs). Cenšoties iesaistīties uz attiecīgo etioloģisko faktoru, terapijas mērķis ir palēnināt kaulu nobriešanu jeb kaulu vecuma progresu.

Svarīgi ir arī psihosociālie terapijas apsvērumi šo bērnu adaptācijai savu līdzaudžu vidē.

Priekšlaicīgai pubertātei var būt gan centrāli, gan perifēriski cēloņi.

Centrāla pubertas praecox

Centrālo, īsto jeb pilno *pubertas praecox* izraisa hipotalāma-hipofīzes-gonādu ass aktivācija. Tā var būt gan idiopātiska, gan arī to var izraisīt galvas smadzeņu bojājums (CNS audzējs, trauma, infekcija, suprasellāras cistas, hidrocefālija).

Strauji progresējošu centrālu *pubertas praecox* atbilstoši aktīvi ārstē, bet lēni progresējošai formai terapija var nebūt nepieciešama.

Perifēriska pubertas praecox

Perifērisko, nepilno jeb *pseudo pubertas praecox* izraisa hipotalāma (GnRH) vai hipofīzes (LH, FSH) nekontrolēta dzimumhormonu producēšanās.

Cēloņi zēniem – ģimenes vīriešu *pubertas praecox* (testotoksikoze), Leidiga šūnu audzējs, hCG sekretējošs audzējs (germinoma, horijepitelioma, teratoma, hepatoma, hepatoblastoma), iedzimtas virsnieru garozas hiperplāzijas virilizējošā forma, virsnieru garozas audzējs, androgēnisko medikamentu lietošana.

Cēloņi meitenēm – olnīcu audzējs, olnīcu folikulārās cistas, virsnieru garozas audzējs, estrogēnisko medikamentu lietošana.

McCune-Albright (Makjūna Olbraita) sindroms (simptomu triāde) – *pubertas praecox*, kaulu fibrozā displāzija un „kafija ar pienu” plankumi uz ādas. Sastop abiem dzimumiem, bet izteikti biežāk ir meitenēm (+ olnīcu cistas).

Pubertas praecox terapija

Terapija ir atkarīga no *pubertas praecox* veida un izraisošā faktora.

Centrālās priekšlaicīgas pubertātes gadījumā izvēles preparāts ir kāds no GnRH agonistiem (triptorelīna grupas preparāti).

Perifēriskas priekšlaicīgas pubertātes gadījumā lieto ketokonazolu (adrenālo un gonādu steroidu ģenēzes inhibitoris; oriģināli – pretsēnīšu medikaments; var būt hepatotoksisks) vai testolactonu (aromatāzes inhibitoris).

McCune-Albright (Makjūna Olbraita) sindroma terapijai var mēģināt lietot anastrozolu (nesteroīdu aromatāzes inhibitoris) un tamoksifēnu (estrogēnreceptoru modulātors).

Policistisko olnīcu sindroms

Nereti sastopams pusaudzēm.

Galvenās pazīmes – adipozitāte, hirsūtisms, *acne*, oligo- vai amenoreja, arteriāla hipertensija, hiperinsulīnisms, traucēta

glikoztolerance (paaugstināts 2.tipa cukura diabēta risks), dislipidēmija.

Terapijas mērķis ir mazināt hirsutisma izpausmes, normalizēt menstruālo ciklu, koriģēt hiperinsulīnismu un mazināt svaru.

Medikamenti – estrogēnu/progestīnu kombinētie preparāti, medroksiprogesterona acetāts, metformīns, spironolaktons, flutamīds, finasterīds.

Vēres

1. Callaghan P. Undescended testis. *Pediatr Rev* 2000;21(11):395
2. Wilson JD, George FW, Griffin JE. The hormonal control of sexual development. *Science* 1981;211(4488):1278-84
3. Giwercman A, Muller J, Skakkeboek NE. Cryptorchidism and testicular neoplasia. *Horm Res* 1988;30(4-5):157-63
4. Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. Hypogonadotropic Hypogonadism. *Semin Reprod*

5. Med 2002;20(4):327-38
6. Basaria S, Dobs AS. Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs Aging* 1999;15(2):131-42
7. Rhoden EL, Morgentaler A. Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor anastrozole. *Int J Import Res* 2004;16(1):95-7
8. Lidagaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65(3):187-96
9. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 2003;143(1):60-6
10. Schneider HP. Androgens and antiandrogens. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:292-306
11. Spitzer PM, Lisboa KO, Mattiello S et al. Spironolactone as a single agent for long term therapy of hirsute women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):587-94
12. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):153-64
13. Soenger P, Wikland KA, Conway GS et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3061-9
14. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1613-20

Pašizglītība

Vai zāļu darbības (efekta) trūkums ir blakne, par ko jāziņo?

Zane Neikena,

Zāļu blakusparādību monitoringa nodaļas vadītāja vietniece

Ārstu un farmaceitu ziņojumiem (savvēstīm) par novērotiem veselības traucējumiem, ko iespējams saistīt ar zāļu lietošanu, ir būtiska nozīme neparedzētu (līdz šim vēl neapzinātu) zāļu blakņu un to mijiedarbības agrīnā atklāšanā.

Pasaules Veselības organizācijas sniegtā definīcija skaidro, ka zāļu blakne ir kaitīga un nevēlama cilvēka organisma reakcija, kas rodas, lietojot zāles devā, kāda paredzēta slimības profilaksei, diagnostikai, ārstēšanai vai fizioloģisko funkciju modificēšanai (atjaunošanai, korekcijai un pārveidošanai).

Šobrīd saskaņā ar Eiropas Savienības Farmakovigilances vadlīnijām (*Volume 9A*) zāļu blaknes klasiskā definīcija ir paplašināta: par blakni uzskatāmi arī visi veselības traucējumi, kas rodas, zāles lietojot neatbilstoši zāļu aprakstam, zāļu izplatīšanas un lietošanas nosacījumiem (piemēram, devā, kas pārsniedz ieteikto, ja zāles pārdozētas, lietotas nemedicīniskā nolūkā u.c.).

Lai gan zāļu terapeitiskās darbības (efekta) trūkums, raugoties no farmakoloģiskā viedokļa, iespējams, neatbilst blaknes raksturojumam, tomēr saskaņā ar blaknes definīciju tas ir gan kaitīgs, gan nevēlams. Literatūras dati vedina domāt, ka zāļu efekta trūkums varētu būt viena no biežākām ārstniecības problēmām.

Zāļu efektivitāte cilvēkam kvalitatīvi un kvantitatīvi tiek noteikta placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

Klīniska pētījuma apstākļos un ikdienas klīniskā praksē zāles var darboties atšķirīgi:

1. Pētījumā zāļu darbību pētī pēc noteiktiem kritērijiem atlasītai diezgan šaurai cilvēku (slimnieku) grupai.

2. Tomēr patieso zāļu darbību (efektu) iespējams atklāt tikai ikdienas klīniskā praksē, kad zāles saņem plašs un ļoti daudzveidīgs pacientu loks:

- dažāda vecuma cilvēki (arī veci cilvēki, bērni);
- grūtnieces un sievietes laktācijas periodā;
- pacienti, kam ir dažāda smaguma aknu un nieru darbības traucējumi un citas blakusslimības;
- pacienti, kurus ietekmē vēl citi faktori, kurus pētījumos ņētsisku vai citu apsvērumu dēļ iepriekš nav iespējams paredzēt (piemēram, cilvēku ģenētiskās atšķirības).

Tāpēc zāles, kam pierādīta efektivitāte noteiktas slimības ārstēšanai

cilvēkam kopumā, ļoti dažādu iemeslu dēļ ne vienmēr var sniegt terapeitisku efektu katram atsevišķam pacientam.

Tais gadījumos, kad zāļu efekta trūkums saistīts ar zināmu grūti ārstējamu slimību, zāļu veidu vai paša pacienta klīnisko stāvokli, atsevišķi ziņojumi par zāļu efekta trūkumu nevar būtiski ietekmēt klīniskā pētījumā gūtos datus par zāļu efektivitāti kopumā.

Tomēr, ja tiek novērots negaidīts zāļu darbības trūkums, saskaņā ar zāļu blaknes definīciju tā ir būtiska nevēlama un kaitīga reakcija. Tāpēc par to jāziņo Zāļu valsts aģentūrai, jo neparedzēts zāļu darbības (efekta) trūkums var liecināt par

1) farmaceutisku defektu [viltojums, oriģinālpreparāta vai daudzavotu (ģenērisku) zāļu zema biopieejamība, zāļu transportēšanas vai glabāšanas noteikumu neievērošana];

2) mijiedarbību.

Mijiedarbībā ar citām zālēm, pārtikas piedevām, uzturvielām, sadzīves ķīmiskiem līdzekļiem var atklāties līdz šim neapzināta enzīmu darbības ierosināšana vai kavēšana (kas paātrina vai palēnina zāļu metabolismu) vai zāļu absorbcijas mazināšanās. Zāļu absorbciju var ietekmēt alkohola lietošana, ēšanas ieradumi un smēķēšana;

3) zāļu neatbilstošu lietošanu (neatbilstoša indikācija, zāļu deva, lietošanas režīms);

4) rezistenci (mikroorganisma celma rezistence pret zālēm infekcijas slimības gadījumā, konkrētas vakcīnas sērīgas efekta trūkums, antigēna pārmaiņas, vakcīnas programmatiskas kļūdas, audzēja šūnu rezistence, slimības pārnese rezistence);

5) farmakoģenētiski determinētu rezistenci (piemēram, ja cilvēks pieder pie ātrā metabolisma tipa, retas ģenētiskas īpatnības gadījumā u.c.);

6) toleranci un tahifilaksi.

Zāļu **tolerance** ir to efekta mazināšanās dažu dienu vai nedēļu laikā pēc lietošanas sākšanas (piemēram, opioidāla tolerance). Tolerance var būt farmakokinētiska (enzīmu darbības ierosināšanas dēļ) vai farmakodinamiska. Tolerances gadījumā, lai sasniegtu sākotnējo (nepieciešamo) zāļu efektu, deva pastāvīgi jākāpina. Pārtraucot zāļu lietošanu, var rasties zāļu lietošanas atcelšanas reakcija.

Tahifilakse izpaužas ar pārejošu organisma nejutīgumu pret zālēm (efekta trūkumu) pēc to īslaicīgas atkārtotas lietošanas.

7) sākot plašu zāļu lietošanu, nepietiekami bieži pacientiem tiek

novērots gaidītais jeb pirmsreģistrācijas izpētē pierādītais efekts.

To iespējams skaidrot šādi: pētījumā zāļu devu noteica nelielai stingri atlasītai pacientu grupai, kura labi padevās ārstēšanai. Tomēr reālā klīniskā praksē jāestrē cilvēki ar ļoti dažādiem blakusfaktoriem, ko pētījumā nav iespējams ietvert. Šai gadījumā savvēstīm ir būtiska nozīme problēmas agrīnā atklāšanā;

8) ilglaika zāļu darbības (efekta) uzraudzībā novēro efekta mazināšanos, palielinoties zāļu lietošanas ilgumam. Zāļu efekta mazināšanos, tās lietojot ilgstoši, nevar noteikt un paredzēt klīniskos pētījumos, kas ir diezgan īslaicīgi. Arī šai gadījumā savvēstī sniegtā informācija var būt ļoti vērtīga.

Minētais apliecina, ka ārsta novērojumiem reālā klīniskā praksē ir neatsverama nozīme zāļu darbības izpētē. Respektējot ārsta sniegto informāciju (savvēstu datus), var veikt mērķtiecīgus klīniskus pētījumus, kuros iespējams precizēt zāļu efektīvākas un drošākas lietošanas noteikumus, piemēram, kuriem pacientiem tās ordinēt, bet kuriem labāk

izvēlēties alternatīvu terapiju un kādi būtiski priekšnosacījumi jāievēro, ordinējot konkrētu medikamentu u. c..

Atšķirībā no Latvijas daudzu valstu nacionālos tiesību aktos nav noteikts, ka ārstam un farmaceitam par novērotām iespējamām zāļu blaknēm ir jāziņo nacionālai zāļu aģentūrai. Tomēr zinātniska interese, godaprāts un apziņa, ka tā iespējams palīdzēt sev, kolēģiem un pacientam zāles lietot iespējami droši un efektīvi, motivē ārstus un farmaceitus sniegt informāciju nacionālām zāļu aģentūrām.

Vēres

1. *VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, January 2007*
2. *Ronald H.B. Meyboom, Marie Lindquist, Anna – Karin Flygare, Cecilia Bireli, I. Ralph Edwards, The Value of Reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction, Pharmacovigilance in Focus, Drug Safety, 2005*
3. *The Upsala Monitoring Centre, Safety monitoring of medicinal products – guidelines of setting up and running of a Pharmacovigilance centre. Uppsala: The Upsala Monitoring Centre 2000*

Zāļu reģistrs

Izmaiņas Latvijas Republikas Zāļu reģistrā

Saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras 19.12.2006. rīkojumu Nr. 2 – 20/12

Zāļu reģistrā iekļautās zāles

Ārstniecības līdzekļa nosaukums, zāļu forma un dozējums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks	Farmakoterapeitiskā grupa	ATĶ kods	Reģistrācijas Nr.	Izplatīšana
Requip-Modutab 2 mg; 3 mg; 4 mg; 8 mg , ilgstošas darbības tabletes	Ropinoli hydrochloridum	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Latvija	pretparkinsonisma līdzeklis	N04BC04	06-0261 06-0262 06-0263 06-0264	Pr. Pr. Pr. Pr.
Alenotop 70 mg° , tabletes	Acidum alendronicum	SIA Pliva, Latvija	antiosteoporotisks līdzeklis	M05BA04	06-0265	Pr.
Eloxatin 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai , Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai 200 mg/40 ml; 100 mg/20 ml; 50 mg/10 ml	Oxaliplatinum	Sanofi-aventis Latvia SIA, Latvija	onkoloģisks līdzeklis	L01XA03	06-0266 06-0267 06-0268	Pr.Ilonk. Pr.Ilonk. Pr.II onk.
Domperidon Actavis, 10 mg° , tabletes	Domperidonum	Actavis Group Hf, Islande	prokinētisks līdzeklis	A03FA03	06-0269	Pr.
Finasterid Actavis 5 mg° , apvalkotās tabletes	Finasteridum	Actavis Group Hf, Islande	līdzeklis prostatas hipertrofijas ārstēšanai	G04CB01	06-0270	Pr.
Voltaflex glucosamine 625 mg° , apvalkotas tabletes	Glucosamini hydrochloridum	Novartis Finland Oy, Somija	nesteroidāls pretiekaisuma līdzeklis	M01AX05	06-0271	Pr.
Prexige 100 mg° , apvalkotas tabletes	Lumiracoxibum	Novartis Finland Oy, Somija	nesteroidāls pretiekaisuma līdzeklis	M01AH06	06-0272	Pr.
Grazax 75 000 SQ-T° , liofilizāts iekšķīgai lietošanai	Phlei pratensis pollinum extractum	ALK-Abello A/S, Dānija	specifiskās hiposensibilizācijas līdzeklis	V01AA02	06-0273	Pr.
Copaxone 20 mg/ml° , šķīdums injekcijām pilnšļircē	Glatirameri acetat	TEVA Pharmaceuticals Ltd., Lielbritānija	imūnmodulators	L03AX13	06-0274	Pr.
Ranomax 0,4 mg° , ilgstošas darbības kapsulas	Tamsulosini hydrochloridum	Ranbaxy UK Ltd., Lielbritānija	prostatoterapeitisks līdzeklis	G04CA02	06-0275	Pr.
Oxaliplatin Mayne 5 mg/ml° , pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai 50 mg; 100 mg	Oxaliplatinum	Mayne Pharma Plc, Lielbritānija	onkoloģisks līdzeklis	L01XA03	06-0276 06-0277	Pr.Ilonk. Pr.II onk.
Rileptid 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg° , apvalkotas tabletes	Risperidonum	Egis Pharmaceuticals Ltd., Ungārija	neiroleptisks līdzeklis	N05AX08	06-0278 06-0279 06-0280 06-0281	Pr. Pr. Pr. Pr.
Sedron 70 mg° , apvalkotas tabletes	Acidum alendronicum	Gedeon Richter Ltd., Ungārija	antiosteoporotisks līdzeklis	M05BA04	06-0282	Pr.
Zibor 25000 SV anti-Xa/ml šķīdums injekcijai pilnšļircēs, 5000 SV anti Xa/0,2 ml; 7500 SV anti Xa/0,3 ml; 10000 SV anti Xa/0,4 ml° ;	Bemiparinum natricum	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luksemburga	antikoagulants	B01AB12	06-0283 06-0284 06-0285	Pr. Pr. Pr.
Ciprofloxacin Sandoz 250 mg; 500 mg° , apvalkotas tabletes	Ciprofloxacinum	Sandoz d.d., Slovēnija	antibakteriāls līdzeklis	J01MA02	06-0286 06-0287	Pr. Pr.
Torendo 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 6mg° , apvalkotas tabletes	Risperidonum	KRKA d.d., Novo Mesto, Slovēnija	neiroleptisks līdzeklis	N05AX08	06-0288 06-0289 06-0290 06-0291 06-0292 06-0293	Pr. Pr. Pr. Pr. Pr. Pr.

Torendo Q-Tab 0,5 mg; 1 mg; 2 mg , mutē disperģējamas tabletes	Risperidonum	KRKA d.d., Novo Mesto, Slovēnija	neiroleptisks līdzeklis	N05AX08	06-0294 06-0295 06-0296	Pr. Pr. Pr.
Vinorelbin "Ebewe" 10 mg/ml; 50 mg/5ml , koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	Vinorelbinum	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, Austrija	onkoloģisks līdzeklis	L01CA04	06-0297 06-0298	Pr.II onk. Pr.II onk.
Normostad 5 mg; 10 mg , tabletes	Amlodipini besilas	Stada Arzneimittel AG, Vācija	kalciņa kanālu blokators	C08CA01	06-0299 06-0300	Pr. Pr.

° Zāles reģistrētas savstarpējās atzišanas procedūrā

Pārreģistrētās zāles

Zāles tiek pārreģistrētas ik pēc pieciem gadiem. Aicinām vērst uzmanību, ka pārreģistrācijā var tikt veiktas izmaiņas Zāļu aprakstos un Lietošanas instrukcijās.

Ārstniecības līdzekļa nosaukums, zāļu forma un dozējums	Starptautiskais nosaukums	Zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks	Farmakoterapeitiskā grupa	ATĶ kods	Reģistrācijas Nr.	Izplatīšana
Vasilip 10 mg; 20 mg , apvalkotas tabletes	Simvastatinum	KRKA d.d., Novo Mesto, Slovēnija	hipolipidēmisks līdzeklis	C10AA01	01-0192 01-0193	Pr. Pr.
Enhancin 500 mg/125 mg , apvalkotas tabletes	Amoxicillinum, Acidum clavulanicum	Ranbaxy UK Ltd., Lielbritānija	antibiotisks līdzeklis	J01CR02	01-0221	Pr.
Diclac 100 mg , ilgstošas darbības tabletes	Diclofenacum natricum	Sandoz d.d., Slovēnija	nesteroidāls pretiekaisuma līdzeklis	M01AB05	01-0233	Pr.
Luffa komp.-Heel , deguna aerosols	Luffa operculata, Thyallis glauca, Histaminum, Sulfur	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Vācija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	01-0234	
Luffa kompositum Heel , tabletes	Aralia racemosa, Arsenum jodatum, Lobelia inflata, Luffa operculata	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Vācija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	01-0235	
Menopace , kapsulas	Ferri fumaras, Cyanocobalaminum, Acidum folicum, Pyridoxini hydrochloridum, Zinci sulphas monohydricus, Cupri sulfas, etc.	Vitabiotics Ltd, Lielbritānija	vitamīni ar minerālvielām	A11AA03	01-0243	
Ecobec 100 mikrogrami; 250 mikrogrami , aerosols inhalācijām zem spiediena, šķīdums	Beclometasone dipropionate	Ivax Pharmaceuticals s.r.o., Čehija	pretastmas līdzeklis	R03BA01	01-0273 01-0274	Pr. Pr.
Feroglobin B12 , ilgstošas darbības kapsulas	Ferri fumaras, Cyanocobalaminum, Acidum folicum, Pyridoxini hydrochloridum, Zinci sulfas monohydricus, Cupri sulfas	Vitabiotics Ltd, Lielbritānija	vitamīni ar minerālvielām	A11JB	01-0285	
Tonsan chronic pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Thymus vulgaris D1, Tartarus emeticus D6, Ipecacuanha D6, Balsamum peruvianum D6, Ammonicum carbonicum D6	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	01-0437	
Tonsan K pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Grindelia robusta D1, Ipecacuanha D6, Lobelia inflata D6, Cuprum aceticum D12, Stannum jodatum D12	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	01-0438	
Famulan pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Alium cepa D1, Euphrasia D6, Sabadilla D6, Kalium jodatum D12, Arsenicum album D12	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	01-0439	
Repisan pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Calendula D1, Arnica D6, Hypericum D6, Ruta D6, Symphytum D6	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	01-0441	
Naviga pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Ginkgo D1, Cocculus D6, Conium D6, Petroleum D12, Barium carbonicum D12	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	02-0012	
Stiran pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Armoracia D1, Kalium bichromicum D6, Hydrastis D6, Calcium sulfuricum D12, Cinnabaris D12	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	02-0013	
Delufen deguna aerosols , Deguna aerosols, šķīdums	Sinapis nigra D1, Euphorbium D6, Pulsatilla D6, Luffa D12, Mercurius bijodatus D12	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	02-0014	
Delufen pilieni , Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Sinapis nigra D1, Euphorbium D6, Pulsatilla D6, Luffa D12, Mercurius bijodatus D12	Richard Bittner AG, Austrija	homeopātisks līdzeklis	V03AX	02-0015	
Fraxiparine Forte 0,6 ml; 0,8 ml; 1 ml , 11 400 SV Axa/0,6 ml; 15 200 SV Axa/0,8 ml; 19 000 SV Axa/1 ml Šķīdums injekcijām pilnšīrcē	Nadroparinum calcicum	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Latvija	antitrombotisks līdzeklis	B01AB06	02-0022 02-0023 02-0024	Pr. Pr. Pr.
Havrix 1440 ELISA vienības/ml , suspensija injekcijām	Vaccinum hepatitis A inactivatum adsorbatum	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Beļģija	vakcīna pret hepatītu	J07BC02	02-0026	Pr.
Infanrix polio , suspensija injekcijām pilnšīrcē	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulisi ex elementis preparatum et polimyelitidis inactivatum adsorbatum	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Beļģija	kombinēta vakcīna pret bakteriālām un vīrusu infekcijām	J07CA02	05-0635	Pr.

Alprasedon 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg^o, tabletes	Alprazolamum	Stada Arzneimittel AG, Vācija	anksiolītisks līdzeklis	N05BA12	06-0045 06-0046 06-0047	Pr. III Pr. III Pr. III
Diazepeks 5 mg/ml, šķīdums injekcijām No-spa 40 mg, tabletes	Diazepamum Drotaverini hydrochloridum	AS Grindeks, Latvija Chinoi Pharmaceutical and Chemical Works Private Co.Ltd, Ungārija	anksiolītisks līdzeklis spazmolītisks līdzeklis	N05BA01 A03AD02	96-0050 96-0152	Pr. III
Otinum 200 mg/g, ausu pilieni	Cholini salicylas	ICN Polfa Rzeszow S.A., Polija	pretsāpju, pretiekaisuma līdzeklis	S02DC	96-0162	
Detralex 500 mg, apvalkotas tabletes	Diosminum, Hesperidinum	Les Laboratoires Servier, Francija	vazoprotektors	C05CA53	96-0377	Pr.
Uromitexan 400 mg/4 ml, šķīdums injekcijām Cal-C-Vita, putojošas tabletes	Mesnum Calcii carbonas, Acidum ascorbicum, Pyridoxini hydrochloridum, Cholecalciferolum	Baxter Oncology GmbH, Vācija Bayer Oy, Somija	detoksikācijas līdzeklis pretaudzēja terapijā polivitamīni ar minerālvielām	V03AF01 A11AA02	96-0504 96-0539	Pr.
Neotigason 10 mg, kapsulas	Acitretinum	Roche Latvija SIA, Latvija	antipsoriātisks līdzeklis	D05BB02	96-0595	Pr. II dermat.

^o Zāles reģistrētas savstarpējās atzišanas procedūrā

Izmaiņas Zāļu aprakstos un Lietošanas instrukcijās

Zāļu nosaukums	Zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks	Reģistrācijas nr. Zāļu reģistrā	Pamatojums
Forlax 4 g pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai pa 4 mg	Beaufour Ipsen International, Francija	05-0155	II tipa izmaiņas: mainīt izsniegšanas kārtību no bezrecepšu uz recepšu
Mifegyne , tabletes pa 200 mg	Exelgyn, Francija	02-0229	mainīt izsniegšanas kārtību no Pr. II gin. uz Pr. II stac.
Bactiflox Lactab 500 mg apvalkotas tabletes	Mepha Lda., Portugāle	99-0302	II tipa izmaiņas: izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā
Diclac ID 150 mg; 75 mg ilgstošas darbības tabletes	Sandoz d.d., Slovēnija	99-0828 99-0827	II tipa izmaiņas: jauna Lietošanas instrukcija
Berlocid 800 mg/160 mg tabletes	Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija	98-0031	II tipa izmaiņas: jauna Lietošanas instrukcija
Corpril 2,5 mg; 5 mg cietas kapsulas	Ranbaxy UK Ltd., Lielbritānija	02-0450 02-0451	Izmaiņas Lietošanas instrukcijā
Gincosan , kapsulas	Noramedia UAB, Lietuva	04-0396	Zāļu apraksta sadaļā 4.4. pievienots brīdinājums par laktozi, atbilstoši Lietošanas instrukcija
Ketonal 50 mg, kapsulas	Sandoz d.d., Slovēnija	98-0515	izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā - papildināta drošības informācija
Ketonal forte 100 mg, apvalkotas tabletes	Sandoz d.d., Slovēnija	98-0514	izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā - papildināta drošības informācija
Stilnox 10 mg apvalkotas tabletes	Sanofi-aventis Latvia SIA, Latvija	99-1021	II tipa izmaiņas: papildināta drošības informācija
Trileptal 150 mg; 300 mg; 600 mg apvalkotas tabletes	Novartis Finland Oy, Somija	99-0278 99-0279 99-0280	Veikti labojumi un papildinājumi Zāļu apraksta 3. un 4.4. apakšpunktos, kā arī Lietošanas instrukcijas 2., 4. un 6. punktos
Trileptal 60 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai	Novartis Finland Oy, Somija	06-0051	Veikti labojumi un papildinājumi Zāļu apraksta 3. un 4.4. apakšpunktos, kā arī Lietošanas instrukcijas 2., 4. un 6. punktos
Nizoral , tabletes pa 200 mg	UAB Johnson & Johnson, Lietuva	99-0061	II tipa izmaiņas: papildināta drošības informācija Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā
Becloforte 250 mkg dozēts aerosols	Glaxo Group Limited, Lielbritānija	00-0253	II tipa izmaiņas: papildināta drošības informācija Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā
Becotide 50 mkg dozēts aerosols	Glaxo Group Limited, Lielbritānija	00-0254 instrukcijā	II tipa izmaiņas: papildināta drošības informācija Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā
Serdolect 12 mg; 16 mg; 20 mg; 4 mg apvalkotas tabletes	H. Lundbeck A/S, Dānija	97-0298 97-0299 97-0300 97-0296	II tipa izmaiņas: Zāļu apraksta sadaļā 4.4. pievienota brīdinājuma informācija, ka zāles satur laktozes monohidrātu; pacienti, kam ir reti sastopama galaktozes nepanesamība, Lapp laktozes deficīts vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumi, nedrīkst lietot šīs zāles; attiecīgā informācija ievietota arī Lietošanas instrukcijā
Emla 5 % cream, krēms	AstraZeneca AB, Zviedrija	00-0823	Izmaiņas Zāļu aprakstā
Sinecod , sīrups 0,15 %	Novartis Finland Oy, Somija	02-0182	II tipa izmaiņas: izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā - veiktas redakcionālas izmaiņas Zāļu apraksta tekstā, veikti papildinājumi sadaļās "Devas un lietošanas veids", "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā", "Nevēlamās blakusparādības"; jauna Lietošanas instrukcija
Sinecod , pilieni iekšķīgai lietošanai 0,5 %	Novartis Finland Oy, Somija	02-0181	II tipa izmaiņas: izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā - veiktas redakcionālas izmaiņas Zāļu apraksta tekstā, veikti papildinājumi sadaļās "Devas un lietošanas veids", "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā", "Nevēlamās blakusparādības"; jauna Lietošanas instrukcija
Varilrix , pulveris injekcijām + šķīdinātājs (pilnšīrce)	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Beļģija	97-0553	II tipa izmaiņas: atjaunots Zāļu apraksts un Lietošanas instrukcija, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem; kontraindikācijas paplašināts personu ar imūndeficītu loks, kam nedrīkst ievadīt vakcīnu; brīdinājumos minēts, ka vīrusa transmisija tiek apstiprināta tikai gadījumos, kad rodas raksturīgie izsitumi; blakusparādības papildinātas un uzskaitītas pēc jaunākajām prasībām; minēts pārdozēšanas gadījums
Varilrix , pulveris injekcijām + šķīdinātājs (flakonā)	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Beļģija	02-0460	II tipa izmaiņas: atjaunots Zāļu apraksts un Lietošanas instrukcija, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem; kontraindikācijas paplašināts personu ar imūndeficītu loks, kam nedrīkst ievadīt vakcīnu; brīdinājumos minēts, ka vīrusa transmisija tiek apstiprināta tikai gadījumos, kad rodas raksturīgie izsitumi; blakusparādības papildinātas un uzskaitītas pēc jaunākajām prasībām; minēts pārdozēšanas gadījums
Gammagard S/D 10 g; 2,5 g; 5 g pulveris un šķīdinātājs injekcijām pa 10 g/200 ml; 2,5/100 ml; 5 g/100 ml	Baxter S.A., Beļģija	02-0113 02-0443 02-0112	II tipa izmaiņas: Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā svītrotas divas indikācijas - "priekšlaicīgi dzimuši bērni ar mazu dzimšanas svaru" un "allogēna aknu transplantācija"

Avelox 400 mg apvalkotas tabletes	Bayer HealthCare AG, Vācija	04-0394	II tipa izmaiņas: izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā
Avelox 400 mg/ 250 ml šķīdums infūzijām	Bayer HealthCare AG, Vācija	04-0395	II tipa izmaiņas: izmaiņas Zāļu aprakstā un Lietošanas instrukcijā
Neurontin , apvalkotas tabletes pa 800 mg; 600 mg	Pfizer Limited, Lielbritānija	03-0017 03-0016	Izmaiņas zāļu aprakstā (SPC) būtiski līdzīgām zālēm, izmaiņas Lietošanas instrukcijā, marķējumā
Neurontin 100 mg; 300 mg; 400 mg cietas kapsulas	Pfizer Limited, Lielbritānija	01-0276 01-0277 01-0278	Izmaiņas zāļu aprakstā (SPC) būtiski līdzīgām zālēm; izmaiņas Lietošanas instrukcijā, marķējumā
Neurontin 300 mg; 400 mg cietas kapsulas	Pfizer Limited, Lielbritānija	01-0277 01-0278	Izmaiņas zāļu aprakstā (SPC) būtiski līdzīgām zālēm, izmaiņas Lietošanas instrukcijā, marķējumā
Xorimax 125 mg; 250 mg; 500 mg apvalkotas tabletes	Sandoz GmbH, Austrija	05-0105 05-0106 05-0107	II tipa izmaiņas: izmaiņas Lietošanas instrukcijā un marķējumā
Foradil ,pulveris inhalācijām pa 12 mkg kapsulā	Novartis Finland Oy, Somija	98-0742	II tipa izmaiņas: papildināta drošības informācija Zāļu apraksta sadaļās 4.2. "Devas un lietošanas veids" (akūtas astmas lēkmes gadījumā jālieto īsas darbības beta 2 antagonistu), 4.4. "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā" (jāizvēlas mazāko efektīvo devu, Foradil nedrīkst izmantot kā papildterapiju, Foradil nedrīkst sākt lietot slimības paasinājuma laikā, Foradil satur laktozi) un 4.8. "Nevēlamās blakusparādības" (pievienoti pētījumu dati par Foradil saistību ar bronhiālās astmas paasinājumu), kā arī attiecīgajās lietošanas instrukcijas sadaļās II tipa izmaiņas: jauna indikācija - osteoporozes ārstēšana vīriešiem; papildinātas nevēlamās blakusparādības, farmakodinamiskās īpašības II tipa izmaiņas: pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem un EK arbitražas lēmumu 22-V-2006 veiktas izmaiņas - pievienota jauna indikācija "kardiovaskulāru gadījumu profilaksei pacientiem ar augstu pirmreizēja kardiovaskulāra gadījuma risku papildus pārējo faktoru korekcijai"; veiktas korekcijas devās - dots norādījums, ka profilaksei var lietot devas, kas augstākas par 10 mg dienā; klīniskie pētījumi aprakstīti sadaļā 5.1. II tipa izmaiņas: lai saskaņotu Latvijas un MRP Zāļu aprakstus, veiktas izmaiņas sadaļās 4.1. (pievienota indikācija - traucēta kreisā kambara sistoliskā funkcija), 4.2. papildināta ar - lietošana melnās rases pārstāvjiem un maksimālās devas hipertenzijas ārstēšanai, 4.4. pievienots brīdinājums par sirds mazspējas vienlaikus terapiju ar AKE inhibitoriem, kā arī brīdinājums par laktozi; 4.5. - papildināta mijiedarbība ar NSPL, papildināta 5.1.sadaļa ar pētījumu datiem, sadaļā 4.8. redakcionālas izmaiņas; atbilstoša Lietošanas instrukcija II tipa izmaiņas: Zāļu aprakstā veiktas būtiskas izmaiņas sadaļās 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.8., 4.9., 5.1., kā arī papildus labota un precizēta terminoloģija Zāļu apraksta tekstā; atbilstoša Lietošanas instrukcija II tipa izmaiņas: atsaukta indikācija "CAMPTO kombinācijā ar 5-fluoruracilu un folskābi indicēts pacientiem ar progresējošu kuņģa adenokarcinomu, ieskaitot adenokarcinomu gastroezofageālajā rajonā, kam progresējošās slimības terapijā nav lietota ķīmijterapija" II tipa izmaiņas: pievienota papildus informācija Zāļu apraksta sadaļā 6.6. "Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu", Lietošanas instrukcijas sadaļā "Piederumi un šķīdinātājs", kā arī attiecīgajās tehniskās instrukcijas attiecīgajā sadaļā II tipa izmaiņas: Zāļu aprakstā papildināta sadaļa "Lietošanas veids"
Actonel 35 mg OAW apvalkotas tabletes	Aventis Pharma AB, Zviedrija	05-0570	
Sortis , apvalkotas tabletes pa 40 mg; 20 mg; 10 mg; 80 mg	Pfizer Limited, Lielbritānija	98-0600 98-0599 98-0598 98-0502	
Atacand 16 mg; 8 mg tabletes	AstraZeneca AB, Sodertalje, Zviedrija	99-0119 99-0118	
Symbicort Turbuhaler ,dozēts pulveris inhalācijām 160/4,5 mkg/ 80/4,5 mkg/; 320/9 mkg/ devā	AstraZeneca AB, Zviedrija	02-0011 02-0010 04-0297	
Camplo 100 mg/ 5 ml; 40 mg/ 2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	Pfizer Enterprises SARL, Luksemburga	98-0824 98-0823	
Myoview , pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (radiofarmaceutisks komplekss)	GE Healthcare Limited, Lielbritānija	03-0237	
Lamotrigin Sandoz 100 mg; 200 mg; 25 mg; 50 mg, disperģējamas tabletes	Sandoz GmbH, Austrija	05-0311 05-0312 05-0309 05-0310	
Movalis , suspensija iekšķīgai lietošanai 7,5 mg/ 5 ml	Boehringer Ingelheim International GmbH, Vācija	03-0383	Zāļu aprakstā papildinātas sadaļas "Devas un lietošana", "Kontraindikācijas", "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā", "Grūtniecība un zīdīšana", "Nevēlamās blakusparādības", "Farmakokinētiskās īpašības" Zāļu aprakstā papildināta sadaļa "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā", Lietošanas instrukcijā papildināta sadaļa "Nevēlamās blakusparādības"
Strattera 10 mg; 18 mg; 25 mg; 40 mg; 5 mg; 60 mg cietas kapsulas	Eli Lilly Holdings Limited, Lielbritānija	05-0547 05-0548 05-0549 05-0550 05-0546 05-0551	
Dultavax , suspensija injekcijai pilnšīrcē (0,5 ml)	Sanofi Pasteur S.A., Francija	03-0245	Pievienotas blakusparādības - reiboņi, slikta dūša, vemšana. Zāļu aprakstā papildinātas sadaļas "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi"; "Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus" Iesniegts Zāļu apraksts, kas harmonizēts ar citur Eiropā apstiprinātiem dokumentiem; palielināts bērnu vecums aktīvai imunizācijai no 18 mēnešiem uz 2 gadiem Pievienota papildus informācija Zāļu apraksta sadaļā 4.2. "Devas un lietošanas veids" (ievadīšanas veids) un sadaļā 4.3. "Kontraindikācijas" (paaugstināta jutība pret kādu no palīgvielām), kā arī attiecīgajās Lietošanas instrukcijas sadaļās Iesniegts Zāļu apraksts, kas harmonizēts ar citur Eiropā apstiprinātiem dokumentiem; pievienots brīdinājums, ka sievietēm ar pārmantotu angioedēmu eksogēnie estrogēni var izraisīt vai pastiprināt angioedēmas simptomus Jauns Zāļu apraksts un Lietošanas instrukcija (pievienota drošības informācija)
Meningococcal polysaccharide vaccine A+C , pulveris injekcijai + šķīdinātājs	Sanofi Pasteur S.A., Francija	97-0254	
Somatuline Autogel 120 mg; 60 mg; 90 mg šķīdums injekcijām (ilgstošas darbības) pilnšīrcē	Beaufour Ipsen International, Francija	03-0243 03-0241 03-0242	
Climara 50 mikrogramu/24 stundās transdermāls plāksteris 3, 8 mg	Schering AG, Vācija	99-0016	
Diclovit cietas kapsulas	Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H., Austrija	99-0236	
Flixotide Inhalators 125 mkg; 250 mkg; 50 mkg/ devā dozēts aerosols	Glaxo Group Ltd., Lielbritānija	02-0134 02-0135 02-0133	Pievienota drošības informācija: Zāļu apraksts atjaunots redakcionāli - izmantota jaunākā standartforma, precizēta informācija par inhalāroto lietošanu un kopšanu Zāļu aprakstā papildinātas sadaļas "Devas un lietošana", "Kontraindikācijas", "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā", "Grūtniecība un zīdīšana", "Nevēlamās blakusparādības"; jauna Lietošanas instrukcija Zāļu aprakstā papildinātas sadaļas "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi"; "Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus"
Movalis 15 mg/ 1,5 ml, šķīdums injekcijām	Boehringer Ingelheim International GmbH, Austrija	96-0510	
Roaccutane 10 mg; 20 mg mīksta kapsulas	Roche Latvija SIA, Latvija	05-0517 05-0518	Pievienota papildus informācija Zāļu apraksta sadaļā 4.1. "Terapeitiskās indikācijas" (gremošanas trakta fistulas ārstēšana pēc ķirurģiskas iejaukšanās), 4.2.
Somatuline P.R. 30 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošas darbības (i.m.) injekciju	Beaufour Ipsen International, Francija	00-1008	

Insumāns Rapid OptiSet , Šķīdums injekcijām 3 ml kārtīdžā, kas ievietots pildspalvā-injektorā	Insulinum humanum	Aventis Pharma Deutschland GmbH, Vācija	pretdiabēta līdzeklis	A10AB01	01-0397	Pr.
Invoril 5 mg , tabletes	Enalaprilil maleas	Ranbaxy UK Ltd., Lielbritānija	AKE inhibitori	C09AA02	00-0951	Pr.
Klavumokss , Apvalkotas tabletes pa 875/125 mg; 500/125 mg	Amoxicillinum, Acidum clavulanicum	SmithKline Beecham plc., Lielbritānija	antibakteriāls līdzeklis	J01CR02	04-0276	Pr.
Klavumokss , Pulveris suspensijas pagatavošanai 80/11,4 mg/ ml	Amoxicillinum, Acidum clavulanicum	SmithKline Beecham plc., Lielbritānija	antibakteriāls līdzeklis	J01CR02	04-0277	Pr.
Lamiktāls 100 mg; 25 mg; 50 mg , Tabletes	Lamotriginum	GlaxoSmithKline Export Limited, Lielbritānija	pretepilepsijas līdzeklis	N03AX09	97-0586	Pr.
Lamogīns 100 mg; 25 mg; 50 mg , Tabletes	Lamotriginum	Glaxo Group Ltd., Lielbritānija	pretepilepsijas līdzeklis	N03AX09	97-0584	Pr.
Loridīns , Suspensija 1 mg/ ml	Loratadinum	Cadila Healthcare Ltd, Indija	prethistamīna līdzeklis	R06AX13	01-0411	Pr.
Maninils 3,5 mg; 5 mg , Tabletes	Glibenclamidum	Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija	pretdiabēta līdzeklis	A10BB01	96-0599	Pr.
Miltekss , 6 % šķīdums ārīgai lietošanai	Miltefosinum	Baxter Oncology GmbH, Vācija	onkoloģisks līdzeklis	L01XX09	96-0502	Pr.II onk.
Naramigs , Tabletes pa 2,5 mg	Naratriptanum	GlaxoWellcome Operations UK Ltd., Lielbritānija	pretmigrēnas līdzeklis	N02CC02	03-0501	Pr.
Nitrazepāms 5 mg , Tabletes	Nitrazepamum	GlaxoWellcome S.A., Polija	sedatīvs līdzeklis	N05CD02	03-0113	Pr.III
Oksazepāms , Tabletes pa 10 mg	Oxazepamum	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Polija	trankvilizators	N05BA04	04-0006	Pr.III
Paroxat 10 mg; 20 mg; 30 mg , apvalkotas tabletes	Paroxetinum	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Latvija	antidepresants	N06AB05	04-0111	Pr.
Piroksikāms TFT , Tabletes pa 20 mg	Piroxicamum	Tallinna Farmaatsiatehase AS, Igaunija	nesteroidāls pretiekaisuma līdzeklis	M01AC01	04-0236	Pr.
Relānijs , Tabletes pa 5 mg	Diazepamum	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Polija	trankvilizators	N05BA01	04-0094	Pr.
Seroxat 30 mg , apvalkotas tabletes	Paroxetinum	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Latvija	antidepresants	N06AB05	04-0115	Pr.
Simvors 5 mg , Apvalkotas tabletes	Simvastatinum	Ranbaxy UK Ltd., Lielbritānija	hipolipidēmisks līdzeklis	C10AA01	04-0278	Pr.
Zofrāns sirups , Sirups 4 mg/ 5 ml	Ondansetronum	GlaxoSmith Kline Export Limited, Lielbritānija	pretvemšanas līdzeklis	A04AA01	98-0408	Pr.

Mainīts zāļu nosaukums

Zāļu nosaukums mainīts			
No	Uz	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Reģistrācijas numurs LR zāļu reģistrā
Ondansetron Pliva apvalkotas tabletes; šķīdums injekcijām	Setronon apvalkotas tabletes; šķīdums injekcijām	SIA Pliva, Latvija	04-0154 04-0157
Tamsulīn, ilgstošas darbības cietas kapsulas	Flosin ° ilgstošas darbības cietās kapsulas	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luksemburga	06-0031
Geksikon vaginālie supozitoriji	Hexicon vaginālie supozitoriji	UAB "Stada - Nizpharm - Baltija", Lietuva	05-0160
Ramicor tabletes	Ramipril Hexal ° tabletes	Hexal AG, Vācija	05-0044

° Zāles reģistrētas savstarpējās atzišanas procedūrā

Aicinām sūtīt jautājumus un ieteikumus

Vija Berlande, Zāļu valsts aģentūra, Jersikas ielā 15, Rīga, LV-1003, tālrunis 7078422, fakss 7078428
elektroniskā pasta adrese: Vija.Berlande@zva.gov.lv

Kārtējo Cito! numuru varat saņemt Zāļu valsts aģentūrā (ZVA), VOAVA, rajonu slimokasēs, profesionālajās asociācijās, Latvijas Ārstu biedrībā (LĀB)

Zāļu valsts aģentūras (direktore I. Adoviča) izdevums.

Reģistrēts Latvijas Republikas Tieslietu ministrijas Uzņēmumu reģistrā. Reģistrācijas apliecība: M000386.

Redakcijas kolēģija: Vija Berlande (galv. redaktore), Dr. Zane Neikena (redaktore), Dr. Inguna Adoviča, Dr. hab. med. Jānis Baltkājs, asoc. prof. V. Fatejevs, Dr. Ināra Rubene, Dr. Inese Studere.

Literārais redaktors Jānis Loja. Tulkotāja Inga Palma. Datorsalicējs Uģis Desmitnieks.

Tirāža 5000. Iznāk reizi divos mēnešos.

Bezmaksas izdevums.

Redakcijas adrese: Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003, Rīga. E-pasts: Vija.Berlande@zva.gov.lv

Izdevums ir ISDB biedrs no 1995. gada

Lasi arī internetā www.zva.gov.lv un www.farmacija-mic.lv

