Cito!

2003-5

Valsts zāļu aģentūra

Medikamentu informācijas centrs

INFORMATĪVS IZDEVUMS ĀRSTIEM UN FARMACEITIEM PAR ZĀLĒM

Saturs

IEVADS

Lai varētu konkurēt Eiropā. I. Adoviča 1

KLĪNISKIE PĒTĪJUMI

Jaunu zāļu klīniskā izpēte – kas notiek Latvijā?. O. Tretjuka 3

VZA INFORMĒ

Par salmeterola lietošanas drošību 5
Tiomersāls vakcīnās 5

ZĀĻU REĢISTRA JAUNUMI

Jaunie preparāti zāļu reģistrā 6
Izmaiņas zāļu aprakstos un lietošanas instrukcijās 7
Mainīts zāļu nosaukums 8
No reģistra izslēgtās zāles 8

ZĀĻU LIETOŠANAS DROŠĪBA

Zāļu izraisīti kuņģa un un zarnu darbības traucējumi 9
Zāļu mijiedarbība ar greipfrūtu sulu. Z. Neikena 12
Nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu lietošana grūtniecības laikā un spontāna aborta risks 12

VZA SPECIĀLISTI ATBILD

Fentanila plāksteri 11

Summary

In this issue:

- To be able to compete in Europe
- Clinical study of new medicines – what is going on in Latvia?
- About safety of salmeterol
- Thiomersal in vaccines
- Drug Register news: new products, variations to the prescribing information, changed names of products, withdrawn products
- Drug-induced gastrointestinal disorders
- Can the use of fentanyl TTS cause overdosage? Durogesic TTS
- Drug interactions with grapefruit juice
- Exposure to NSAIDs during pregnancy and risk of miscarriage

Ievads

Lai varētu konkurēt Eiropā

Inguna Adoviča,
ārste, sociālo zinātņu maģistre
Valsts zāļu aģentūras ģenerāldirektora vietniece

Zāļu klīniskā izpētē iesaistītie kolēģi jau kopš pagājušā gadsimta 90. gadiem Latvijā darbojas atbilstoši ne tikai Eiropas, bet arī pasaules standartiem.

Vienota standarta izveidošana bija saistīta ar sīvu konkurenci zāļu tirgū starp tā sauktajām farmācijas lielvarām: Eiropu, ASV un Japānu. Lai zāļu reģistrācijā lobētu pašmāju zāļu ražotājus, tika tendenciozi apšaubīti citā reģionā veikto zāļu klīnisko pētījumu rezultāti, motivējot to ar *citu* standartu. Globalizācijas tendences (kā arī veselais saprāts un ētiskie apsvērumi) ņēma pārsvaru, un, balstoties uz Labas klīniskās prakses (LKP) principiem, kādi pieņemti Eiropas Savienības valstīs, Japānā, ASV, Austrālijā, Kanādā, Skandināvijas valstīs un Pasaules veselības organizācijā (PVO), Starptautiskā saskaņošanas konference 1996. gadā apstiprināja vienotu standartu.

LKP ir starptautiski ētikas un kvalitātes standarti, lai plānotu, vadītu, dokumentētu un ziņotu par klīniskiem pētījumiem, kuŗos iesaistīti cilvēki. Darbība atbilstoši šiem standartiem nodrošina, ka pētījuma subjekta tiesības, drošība un labklājība ir aizsargāta atbilstoši principiem, kas balstās uz Helsinku deklarāciju, un klīniskā pētījuma dati ir ticami.

Raksturojot klīnisko pētniecību Latvijas Republikā, minēšu tikai dažus būtiskākos aspektus.

- Latvijas Republikā pēc neatkarības atjaunošanas 1991. gadā bija objektīvi un subjektīvi priekšnosacījumi, lai tā iekļautos zāļu un farmācijas produktu klīniskās izpētes starptautiskā sistēmā. Būtiskākās priekšrocības bija laba ārstu

izglītība, centralizēta medicīnas organizācijas sistēma, motivācija apgūt starptautiski atzītus metodiskos zinātnes standartus un vēlme piedāvāt pacientiem jaunas terapijas iespējas izpētes projektos, kas garantēja Rietumu standartiem atbilstošas pacientu ārstniecības un kontroles iespējas, piesaistot ārzemju farmācijas firmu finansējumu.

- No 1993. līdz 2002. gadam tika izstrādāti un pieņemti nozares likumi, noteikts valsts uzdevumu un funkciju institucionālais sadalījums, izveidotas struktūrvienības, kuŗās strādā profesionāli darbinieki, izstrādātas skaidras darba procedūras, veikta ārstu un sabiedrības izglītošana.
- Latvijas likumos veiksmīgi tika izmantotas Eiropas Parlamenta un Padomes topošās 2001/20/EC direktīvas darba redakcijas. Paredzot, ka būtiskas galveno principu pārmaiņas vairs nebūs, daži progresīvie principi Latvijas likumos tika iestrādāti un apstiprināti, apsteidzot minēto direktīvu.
- Atļauju pētījumu veikšanai izsniedz Valsts zāļu aģentūra (VZA) pēc tam, kad saņemts pozitīvs Ētikas komitejas atzinums. Šāda likumā paredzēta sistēma nodrošina ētisko pamatu par obligātu nosacījumu lēmuma pieņemšanā.
- Centrālā nozīme zāļu pētniecības uzraudzībā ir VZA. To nodrošina klīnisko pētījumu nodaļa, zāļu klīniskās izpētes vērtēšanas komisija, ārštata eksperti, kā arī visas pieejamās informācijas centralizācija speciāli izveidotā datu bāzē.
- Atļauto pētījumu skaits pēdējos gados pastāvīgi palielinās. Pētījumus Latvijā pārsvarā veic ārzemju farmācijas produktu ražotāji, un tajos arvien vairāk tiek iesaistītas ne tikai galvenās Rīgas medicīnas augstskolu klīniskās bāzes, bet arī Latvijas novadu slimnīcas un privātprakses. Pētījumos tiek iesaistīts arvien vairāk ārstu. Zinātniskā un metodiskā darba pieredze tiek izmantota plašākā Latvijas daļā, tāpēc stipri paplašinās potenciālo pētījumu pacientu loks.
- Par nozares attīstību liecina ne tikai kvantitatīvie raksturlielumi, kas pēc būtības nav nozares attīstības primārais mērķis, bet arī kvalitatīvie raksturlielumi. Par to liecina pētniecības vides pastāvīgā attīstība.
- Lai pirms atļaujas izsniegšanas gūtu pilnīgu priekšstatu par pētījuma norisi un paredzētām procedūrām, tiek veikta detalizēta pieteikto pētījumu projektu analīze. Tas nodrošina stingrākas uzraudzības iespējas. Šāda padziļināta sākumekspertīze būtiski iespaido pētniecības vidi.
- Lai nodrošinātu izpētes projektu kvalitāti, tiek veiktas pētījumu pārbaudes gan pirms atļaujas izsniegšanas, gan pētījuma laikā. Tās iespējamas arī pēc pētījuma pabeigšanas. Pētījumu sistēma Latvijā atvērta arī sponsora audita pārbaudēm un ārzemju institūciju kontrolei.

Lai Latvija varētu konkurēt Eiropā un pasaulē ar zāļu klīnisko pētījumu izpildi, skaidri jāapzinās, ka tikai kvalitatīva pētījumu veikšana, garantējot pacientu drošību un tiesības un nodrošinot iegūto datu ticamību, cels katra ārsta pētnieka, konkrētās ārstniecības iestādes un mūsu valsts prestižu.

Lai Jums veicas šai darbā!

Būsim gandarīti, ja spēsim kvalitatīvi veikt mums uzticētos uzdevumus un veiksmīgi sadarboties pētniecības vides attīstībā.

GCP kursi

7. oktobrī
plkst. 10.00 – 16.00

Valsts Zāļu aģentūrā

notiks kārtējais Medikamentu informācijas centra rīkotais seminārs

par Labu klīnisko praksi (*Good Clinical Practice, GCP*).

Semināra mērķauditorija ir pētnieki un pētījuma monitori, kas darbojas klīniskās izpētes jomā Latvijā. Semināri tiks organizēti arī turpmāk.

Pieteikties MIC
pie izpilddirektores
Ināras Rubenes
tālr. mob. 9203258

MIC MEDIKAMENTU INFORMĀCIJAS CENTRS
www.farmacija-mic.lv
viss par farmāciju

Nu jau pusgadu veiksmīgi darbojas un attīstās Medikamentu informācijas centra paspārnē esošais Latvijā vienīgais farmācijas portāls www.farmacija-mic.lv, kurā publicēta visa svarīgākā informācija par farmācijas nozari Latvijā.

Sākot jaunu sezonu, portālā izveidota jauna sadaļa – **"Karjeras ziņas",** kur atradīsit informāciju par jauniem cilvēkiem jaunos amatos. Sadaļā **"Statistika"** redzama jaunākā informācija par zāļu tirgus datiem un attīstības dinamiku.

Portāls sniedz iespēju piekļūt arī Valsts zāļu aģentūras, Valsts farmācijas inspekcijas, Veselības ministrijas Farmācijas departamenta un Zāļu cenu aģentūras interneta mājas lapām, Zāļu reģistram un žurnāla "Materia Medica" interesantākajiem rakstiem, neatkarīgajam laikrakstam "Cito!".

Vēl joprojām aicinām farmaceitus un ārstus izteikt savas vēlmes, idejas, kā arī priekšlikumus turpmākai sadarbībai. Rakstiet Medikamentu informācijas centram, Lāčplēša ielā 60, Rīgā, LV-1011 vai uz e-pasta adresi elina.lace@delfi.lv , vai zvaniet Elīnai Lācei – 9473688, 7242108.

Portāla www.farmacija-mic.lv redaktore
Elīna Lāce

MIC MEDIKAMENTU INFORMĀCIJAS CENTRS
www.farmacija-mic.lv
viss par farmāciju

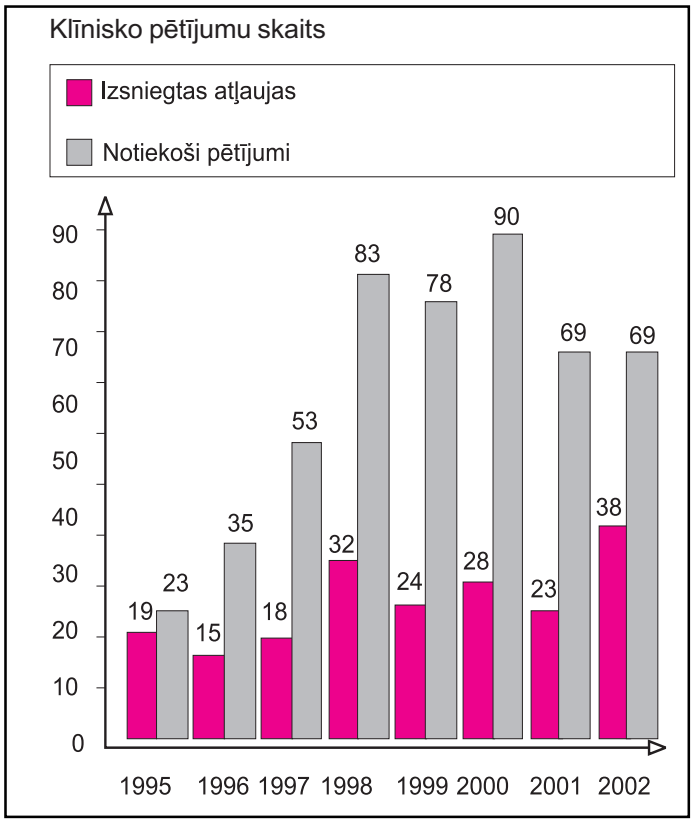
Jaunu zāļu klīniskā izpēte – kas notiek Latvijā?

Olga Tretjuka, ***Dr. biol.***
Valsts zāļu aģentūras
Klīnisko pētījumu nodaļas vadītāja

Jaunu zāļu klīniskā izpēte ir jaunrade, nopietns darbs un liela atbildība. Zinātnes sasniegumi slimību izcelsmes un norises mehānismu skaidrošanā, kā arī jaunās pieejamās ražošanas tehnoloģijas ir priekšnoteikums, lai strauji paplašinātos jaunu zāļu sortiments. No idejas līdz jebkuŗa preparāta ieviešanai ražošanā un tā ienākšanai tirgū ejams visai sarežģīts, eksperimentālām neveiksmēm, veiksmēm un paradoksiem piesātināts ceļš, kas aptveŗ divus lielus pētījumu blokus – pirmsklīnisko un klīnisko izpēti, kad preparāts tiek rūpīgi pārbaudīts dzīvniekiem, veseliem brīvprātīgiem cilvēkiem un brīvprātīgiem pacientiem. Tikai pēc klīniskās izpētes pabeigšanas iespējams noteikt, vai šo zāļu lietošana ikdienā būs lietderīga, kā arī ieguvuma un riska attiecību. Jaunu zāļu klīniskā izpēte ir ilgstoša (vienam preparātam tā var aizņemt 10 – 15 gadu); tā iedalās vairākos posmos, ko pieņemts apzīmēt ar terminu „fāze".

I fāzes klīniskā pētījumā, balstoties uz pirmsklīniskiem datiem, preparāts pirmo reizi tiek ordinēts cilvēkiem, lai noteiktu savienojuma farmakokinētiku, tā farmakoloģisko aktivitāti un panesību. Statistisku apsvērumu dēļ šajā izpētes fāzē parasti tiek iesaistīts ap 20 – 80 veselu brīvprātīgo.

II fāzes pētījumu nolūks ir preparāta devas un efektivitātes likumsakarību vērtēšana, blakņu konstatēšana, lietojot to pacientiem konkrētas indikācijas gadījumā. Šajos pētījumos parasti tiek iesaistīts aptuveni 100 un vairāk pacientu.



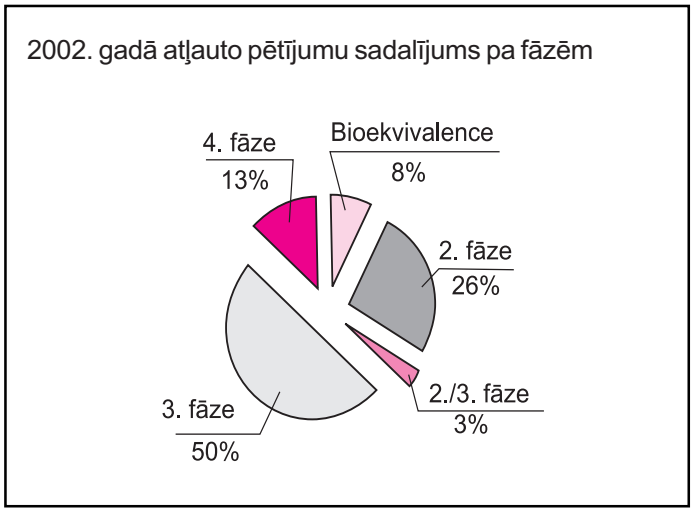
III fāzes klīniskos pētījumos tiek vērtēta preparāta efektivitāte noteiktas slimības ārstēšanā, lietošanas drošība (blakņu sastopamība), kā arī ieguvuma/riska attiecība; tie var būt arī salīdzināmi pētījumi, izmantojot jau labi pazīstamus apstiprinātus medikamentus. Tie ir liela apjoma projekti, kuŗos var tikt iesaistīti no vairākiem simtiem līdz vairākiem tūkstošiem pacientu.

IV fāzes pētījumi notiek jau pēc zāļu reģistrācijas, lai papildinātu lietošanas drošības datus. Šo projektu laikā var rasties iestrādes jaunām zāļu lietošanas indikācijām, jaunām zāļu formām vai citām lietošanas shēmām. Tie parasti ir pētījumi lielās grupās, aptveŗot vairākus desmitus tūkstošus subjektu.

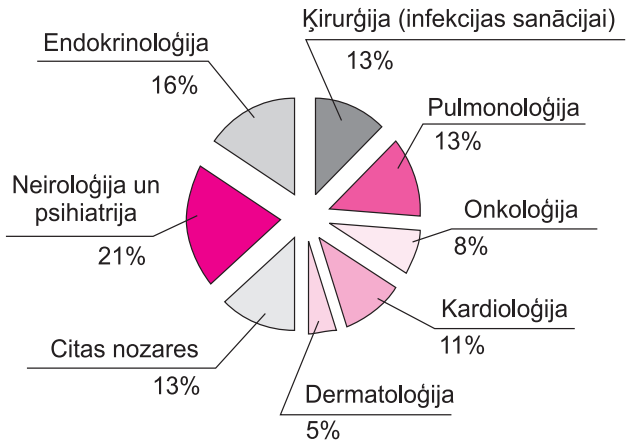
Pēc plānojuma zāļu klīniskos pētījumus nosacīti var iedalīt nejaušinātos, atklātos, aizklātos (aklos), krustotos, paralēlu grupu, ar placebo kontrolētos u. c. Pēc pētījumu norises vietas tie var būt starptautiski daudzcentru (kādi ir lielākā daļa Latvijā notiekošo projektu), mononacionāli daudzcentru, mononacionāli monocentru.

Latvijā savu produktu klīnisko izpēti veic gan ārzemju, gan vietējās farmācijas firmas. Likumi, kas reglamentē klīniskos pētījumus Latvijā, ir Farmācijas likums (pieņemts 1997. gada 10 aprīlī ar grozījumiem, kas izsludināti līdz 2003. gada 7. maijam), Ministru kabineta 2000. gada 12. septembŗa noteikumi Nr. 312 "Zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes kārtība" un to grozījumi (Ministru kabineta 2001. gada 3. jūlija noteikumi Nr. 291) un Ministru kabineta 2002. gada 20. augusta noteikumi Nr. 374 "Kārtība, kādā tiek vērtēta atbilstība Labas klīniskās prakses prasībām". Bez tam uz šiem pētījumiem attiecināmi arī daudzi citi likumi, piemēram, "Fizisko personu datu aizsardzības likums" (pieņemts 2000. gadā ar grozījumiem, kas izsludināti līdz 2002. gada 13. novembrim). Gribam vērst jūsu uzmanību, ka apstiprināti un ar 2003. gada 13. septembri stājas spēkā grozījumi Ministru kabineta 2000. gada 12. septembra noteikumos Nr. 312 "Zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes un lietošanas novērojumu veikšanas kārtība". Tie nosaka, ka reizē ar pieteikumu klīniskai izpētei vai zāļu lietošanas novērojumam VZA jāiesniedz Datu valsts inspekcijas izsniegta personas datu apstrādes sistēmas reģistrācijas kopija. Galvenos likumus varat atrast arī mūsu mājas lapā – www.vza.gov.lv.

Atbilstoši vietējiem likumiem Valsts zāļu aģentūras (VZA) Klīnisko pētījumu nodaļa ir atbildīga par klīniskās izpētes projektu vērtēšanu pirms to atļaušanas Latvijā, izpētes laikā un pēc pētījumu pabeigšanas. Vērtēšanas pamatkritēriji ir pētījumā iesaistīto subjektu drošība un iegūto datu ticamība, kas definēti par galveniem nosacījumiem arī Latvijas Republikas normatīvos aktos un Labas klīniskās prakses pamatprasībās, kā arī ētiskie aspekti, par ko atzinumu savukārt sniedz neatkarīga ētikas



2002. gadā atļauto pētījumu sadalījums pa medicīnas nozarēm



komiteja. Klīnisko pētījumu nodaļa savu darbu koordinē ar citām VZA struktūrvienībām un Zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes vērtēšanas komisiju.

Lai VZA pieteikto klīniskās izpētes projektu vērtētu profesionāli, tiek piesaistīti eksperti – kvalificēti speciālisti ar projektiem saistītās medicīnas vai citās (piemēram, apdrošināšanas) nozarēs. Lai vērtētu ārstniecības iestāžu vai šajā gadījumā klīnisko pētījumu centru atbilstību Labas klīniskās prakses prasībām, nodaļas darbinieks pirms pētījuma var apmeklēt ārstniecības iestādi un sniegt rakstveida atzinumu par tās atbilstību projekta veikšanai. Arī pētījuma laikā VZA Klīnisko pētījumu nodaļa saņem un vērtē dokumentāciju, kas tiek iesniegta atbilstoši normatīvos aktos noteiktām prasībām (protokolu grozījumi, ziņojumi par pētījuma preparātu lietošanas drošību, pētījuma pabeigšanu u.c.). Tiek apkopota informācija par pētījuma preparātu ievešanas un izvešanas atļauju izsniegšanu, nepieciešamības gadījumā tiek veikta uzraudzība.

Lai kontrolētu, vai pētījumu norise atbilst vietējiem likumiem, Labas klīniskās prakses principiem, apstiprinātam protokolam, nodaļa ir tiesīga veikt pētījuma projekta pārbaudi pētījuma laikā vai pēc tā pabeigšanas, apmeklēt ārstniecības iestādi, pētījuma sponsoru, pētniecības līgumorganizāciju. Klīnisko pētījumu nodaļas darbinieki ir tiesīgi piedalīties arī atbilstošo ārzemju valsts institūciju inspekcijās. Šāda ārzemju kontrolējošo institūciju darbība laikus jāpiesaka ne tikai medicīnas iestādes administrācijai, bet arī VZA.

Balstoties uz VZA rīcībā esošiem datiem, tiek veidota datu bāze par zāļu klīnisko izpēti Latvijā.

Jāatzīmē, ka pēdējos divos gados vienlaikus notiekošo pētījumu skaits Latvijā ir bijis nemainīgs – 69 projekti.

Lai lasītājam rastos priekšstats par klīniskās izpētes statistiku mūsu valstī pagājušā gadā, sniedzam nelielu pārskatu.

2002. gadā VZA pieteikts 41 zāļu klīniskās izpētes projekts. VZA, balstoties uz Zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes vērtēšanas komisijas lēmumu, izsniegusi atļaujas 38 projektiem (to vidū trijiem vietējo ražotāju sponsorētiem) un 27 protokolu grozījumiem. Sešos no atļautiem projektiem iesaistīti bērni. Ārstu pētnieku statusā sevi pieteikuši ne tikai vadošo klīniku speciālisti, bet arī ārsti no poliklīnikām, rajonu slimnīcām, medicīnas sabiedrībām un ārstu praksēm. Lai nodrošinātu vispusīgu un detalizētu pieteikto klīniskās izpētes projektu vērtēšanu pirms atļaujas izsniegšanas, darbā pieaicināti 25 eksperti, kas ir atzīti speciālisti atbilstošās medicīnas nozarēs, farmakoloģijā, pirmsklīniskajā toksikoloģijā, kā arī klīnisko pētījumu apdrošināšanā. Sponsori pētījumu organizēšanai Latvijā vairākos gadījumos pilnvarojuši pētniecības līgumorganizācijas, kas sadarbojušās ar VZA un bijušas atbildīgas par projekta īstenošanu un kvalitāti mūsu valsts pētījumu centros. Pavisam 2002. gadā klīniskās izpētes organizēšanā Latvijā darbojušās astoņas pētniecības līgumorganizācijas; aktīvākās no tām – *ICON, Quintiles, Parexel, Documed*.

2003. gada pirmajā pusgadā atļaujas izsniegtas 23 klīniskās izpētes projektiem un 20 protokolu grozījumiem. Veiktas pētījumu norises pārbaudes atsevišķos pētījumu centros, kā arī vērtēta pētījumu centru atbilstība Labas klīniskās prakses prasībām. Nodaļas darbinieks piedalījies ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (*Food and Drug Administration, FDA*) veiktajās klīnisko pētījumu inspekcijās trijos pētījumu centros.

Jāatzīmē, ka VZA pieteikto pētījumu projektu skaits nākotnē ir visai aptuveni prognozējams. Tas atkarīgs no farmācijas firmu aktivitātes, ieinteresētības atbilstošos Latvijas resursos, kā arī šo resursu kvalitātes.

Farmācijas firmas meklē piemērotus pētījumu centrus un augsti kvalificētus ārstus pētniekus, investē gan vienos, gan otros, tādējādi nodrošinot sev rezultatīvu darbu. Neapšaubāmi, pastāv konkurence pētījuma centru atlasē, kā arī par ārstu iekļūšanu „pētnieku komandā". Tā ir liela veiksme ikvienam Latvijas ārstam iesaistīties jaunu zāļu klīniskās izpētes projektos. Tā ir liela atbildība pret pacientu un projekta organizatoriem. Tā ir iespēja paplašināt savas zināšanas un uzlabot profesionālo kvalifikāciju, jo, sākot darbu zāļu klīniskās izpētes projektā, nepieciešams rūpīgi iepazīties ar pētījuma dokumentāciju:

- apjomīgu literatūru par pētāmo preparātu ārstējamās slimības izcelsmes un norises mehānismu kontekstā, kā arī par visiem iepriekš veikto pētījumu rezultātiem (šī informācija parasti tiek sniegta Pētnieka brošūrā);
- apstiprināto pētījuma protokolu, apsverot visu tā nosacījumu izpildes reālās iespējas,
- datu reģistrācijas formu, kas paredzēta nekļūdīgam un precīzam datu pierakstam projekta gaitā;
- dokumentiem, kas apliecina pacienta informēšanu un viņa piekrišanu piedalīties klīniskajā izpētē;
- citu svarīgu informāciju, kas attiecas uz plānoto izpētes projektu.

Jāpiezīmē, ka pret visu šo pētījuma materiālu studēšanu jāizturas ļoti nopietni, jo tikai tādā gadījumā var gūt patiesu priekšstatu par plānoto darbu, justies droši, kā arī izvairīties no kļūdām un profesionālām neveiksmēm.

Tas ir izaicinājums apliecināt sevi zinātniskas ievirzes projektos, jo patiesākajā būtībā jaunu zāļu klīniskā izpēte ir metodoloģiski korekti organizēts darbs, ko veicot godīgi un kvalitatīvi visos posmos, tiek sasniegts tā mērķis – ticamu datu iegūšana par pētāmo farmaceitisko produktu.

Tā ir uzdrīkstēšanās un klātbūtnes misija jaunu zāļu radīšanas procesā.

Lai veicas visiem, kam zāļu klīniskās izpētes lauks nav svešs! Un veiksmīgu startu tiem, kam pagaidām ir tikai liela vēlēšanās atsvaidzināt ikdienas rutīnu ar nopietnu, grūtu, bet interesantu darbu!

Ārstniecības iestādes (klīnisko pētījumu centri), kas 2002. gadā klīniskajā izpētē iesaistījušas visaktīvāk:

Pētījuma centrs	Pētījumu skaits
P. Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca	21
Slimnīca "Gaiļezers"	16
Rīgas 1. slimnīca	7
Valmieras rajona slimnīca	7
Liepājas Centrālā slimnīca un Onkoloģiskā slimnīca	6
Bērnu klīniskā universitātes slimnīca	5
Klīnika "Linezers"	4

Par salmeterola lietošanas drošību

(Sk. arī *Cito!* 2003-2, "*GlaxoSmithKline* aptur salmeterola pētījumu")

GlaxoSmithKline šā gada janvārī apturēja salmeterola drošības vērtēšanas pētījumu "SMART". Bronhiālās astmas pacientiem 28 nedēļu laikā tika salīdzināta ilgstošas darbības bēta agonista salmeterola iedarbība (*Serevent* inhalējamais aerosols pa 42 µg divreiz dienā) ar placebo ietekmi. Salmeterola lietotājiem, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo, pētījuma starpposma analīzes rezultāti liecināja par dzīvībai bīstamu blakņu risku.

Pacientiem, kam tika ordinēts salmeterols, bija lielāks bronhiālās astmas izraisīto letālo gadījumu skaits nekā placebo lietotājiem – 13:4. Dzīvībai bīstamo un letālo gadījumu attiecība abās pacientu grupās bija 36:23.

SMART pētījuma projekts neparedzēja salīdzināt salmeterola lietošanas drošību dažādām rasēm vai etniskām grupām. Tomēr pētījuma laikā tika konstatēts, ka bronhiālās astmas izraisīto dzīvībai bīstamo gadījumu skaits daudz lielāks bija melnās rases pacientu grupā (20:7).

Pētījums sniedza jaunus datus par kortikosteroīdu lietošanu vienlaikus ar salmeterolu. Pacientiem, kas pētījuma sākumā kopā ar salmeterolu saņēma kortikosteroīdus, bronhiālās astmas izraisīto dzīvībai bīstamo un letālo gadījumu skaits bija stipri mazāks nekā pacientiem, kas lietoja salmeterolu vienu pašu.

Balstoties uz minētiem datiem, VZA Zāļu blakusparādību uzraudzības ekspertu padome uzskata, ka bronhiālās astmas slimniekiem salmeterola lietošanas ieguvums pārsniedz potenciālo risku ar šādu nosacījumu:

visiem bronhiālās astmas slimniekiem, kas saņem ilgstošas darbības inhalējamos bēta agonistus, optimālai ārstēšanai jāordinē regulāra un pietiekama inhalējamo kortikosteroīdu deva [saskaņā ar spēkā esošo lietošanas instrukciju un Zāļu cenu aģentūras apstiprinātiem ieteikumiem „Bronhiālās astmas racionālas farmakoterapijas rekomendācijas zāļu iegādes kompensācijas sistēmas ietvaros" (ZCA rīkojums Nr. 13, 2001. gada 21. decembrī)].

Latvijā reģistrētie salmeterola preparāti:

1. Seretide disks, pulveris inhalācijām, viena deva: 50 µg + 500 µg
Salmeteroli xinafoas
Fluticasoni propionas *GlaxoWellcome Operations*
2. Seretide disks, pulveris inhalācijām, viena deva: 50 µg /250 µg
Salmeteroli xinafoas
Fluticasoni propionas *GlaxoWellcome Operations*
3. Seretide disks, pulveris inhalācijām, viena deva: 50 µg /100 µg
Salmeteroli xinafoas
Fluticasoni propionas *GlaxoWellcome Operations*
4. Seretide dozējamais aerosols inhalācijām, viena deva: 25 µg/125 µg
Salmeteroli xinafoas
Fluticasoni propionas *GlaxoWellcome Operations*
5. Seretide dozējamais aerosols inhalācijām, viena deva: 25 µg/250 µg
Salmeteroli xinafoas
Fluticasoni propionas *GlaxoWellcome Operations*
6. Seretide dozējamais aerosols inhalācijām, viena deva: 25 µg/50 µg
Salmeteroli xinafoas
Fluticasoni propionas *GlaxoWellcome Operations*
7. Serevent disks, pulveris inhalācijām, viena deva: 50 µg
Salmeteroli xinafoas *GlaxoWellcome Operations*
8. Serevent dozējamais aerosols, viena deva: 25 µg
Salmeterolum *GlaxoSmithkline S.A., Po*
9. Serevent rotadisks ar inhalatoru, pulveris inhalācijām, viena deva 50 µg
Salmeteroli xinafoas *GlaxoWellcome Operations*

Tiomersāls vakcīnās

Pēdējā gada laikā VZA speciālistiem atkārtoti nācies atbildēt uz jautājumiem par tiomersālu saturošu vakcīnu kaitīgumu. Jau kopš 1999. gada veselības aprūpes speciālisti aktīvi spriež par iespējamo vakcīnu sastāvā esošā dzīvsudraba savienojuma kaitīgumu.

Domājam, ka PVO interneta mājas lapā publicētie materiāli palīdzēs jums izprast jautājumus, kas satrauc zinātniekus, ārstus un pacientus.

Kas ir tiomersāls?

Tiomersāls ir dzīvsudraba savienojums, ko ļoti mazā daudzumā pievieno par konservantu vakcīnām daudzdevu flakonos. Lai novērstu bakteriālu vakcīnu kontamināciju, tas tiek lietots noteiktu vakcīnu ražošanā jau vairāk nekā 60 gadu.

1999. gadā ASV pirmoreiz tika izteikts minējums, ka dažiem zīdaiņiem dzīvsudraba līmenis organismā varētu pārsniegt noteikto normu vakcīnās esošā dzīvsudraba uzkrāšanās dēļ. Tomēr līdz šim veiktie pētījumi un analīžu rezultāti nav apstiprinājuši vakcīnu sastāvā esošā tiomersāla nelabvēlīgo iedarbību.

Kāda varētu būt tiomersāla kaitīgā iedarbība?

Tiomersāls varētu izraisīt nervu sistēmas un smadzeņu attīstības traucējumus zīdaiņiem. Tomēr pētījumos neapstiprinājās hipotēze, ka tiomersālu saturošās vakcīnas varētu bērniem veicināt autismu, uzmanības deficītu un hiperaktivitāti, runas attīstības aizturi un runas traucējumus.

Vai visas vakcīnas satur tiomersālu?

Neviena „dzīvā" vakcīna, to vidū masalu, MMR (pret masalām, epidēmisko parotītu, masaliņām), perorālā vakcīna pret poliomielītu, vakcīna pret dzelteno drudzi, BCG vakcīna, nesatur tiomersālu. Vairums vakcīnu vienas devas iesaiņojumā arī nesatur tiomersālu. Tomēr pasaules tirgū esošās, daudzdevu iesaiņojumā lietojamās vakcīnas, piemēram, DTP (pret difteriju, stingumkrampjiem, gaŗo klepu), DT (difterija, stingumkrampji) un Td (difterijas un stingumkrampju toksīni), TT (stingumkrampju toksīns) un dažas vakcīnas pret B hepatītu, satur tiomersālu.

Pēdējos gados ražotāji cenšas radīt vakcīnas bez tiomersāla vai ar mazinātu tā daudzumu. Tomēr, lai jaunās vakcīnas izpētītu, pierādītu to drošību un ieviestu, nepieciešams laiks.

Turpinājums 6. lpp.

Jaunie preparāti zāļu reģistrā

Actonel 35 mg, lietojams reizi nedēļā, apvalkotas tabletes pa 35 mg

Sastāvs: nātrija risedronāts
Farmācijas firma: Aventis Pharma AB, Zviedrija

Nātrija risedronāts (*natrii risedronas)* ir antiosteoporotisks līdzeklis (M05BA07), bifosfonāts pēcmenopauzes osteoporozes terapijai, skriemeļu un gūžas kaulu lūzumu riska mazināšanai. Atšķirībā no Latvijā iepriekš pieejamās 5 mg zāļu formas, kas jālieto katru dienu, 35 mg apvalkotā tablete sievietei jālieto reizi nedēļā. Lai nodrošinātu pietiekamu uzsūkšanos, tablete jānorij vesela vismaz 30 min pirms pirmās dienas ēdienreizes un jebkādu citu zāļu vai dzērienu (izņemot ūdeni) lietošanas, un vēl 30 min pēc tam jāatrodas vertikālā stāvoklī. Kontrindikācija ir hipokalcēmija, kas jānovērš pirms nātrija risedronāta lietošans sākšanas.

Bextra, apvalkotas tabletes pa 10 mg, 20 mg, 40 mg

Sastāvs: valdekoksibs
Farmācijas firma: Pfizer H.C.P., ASV

Valdekoksibs (*valdecoxibum)* ir nesteroidāls pretiekaisuma līdzeklis (M01AH03), selektīvs COX-2 inhibitors simptomātiskai osteoartrīta un reimatoīdā artrīta, kā arī primāras dismenorejas ārstēšanai. Ieteicamā deva osteoartrīta un reimatoīdā artrīta gadījumā ir 10 mg reizi dienā, maksimālā dienas deva – 20 mg. Primāras dismenorejas ārstēšanai ieteicamā deva ir 40 mg, ko pirmajā dienā var arī atkārtot. Par 18 gadiem jaunākiem pacientiem šo preparātu neiesaka.

Dynastat, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai 20 mg, 40 mg

Sastāvs: parekoksibs
Farmācijas firma: Pharmacia Enterprises S.A., Luksemburga

Parekoksibs (*parecoxibum)* ir nesteroidāls pretiekaisuma līdzeklis (M01AH04), selektīvais ciklooksigenāzes-2 inhibitors īslaicīgai akūtu pēcoperācijas sāpju novēršanai. Injekciju šķīdumu ievada dziļas *i/m* vai *i/v* injekcijas veidā, sākumā 40 mg, tad pa 20 – 40 mg ik pēc 6 – 12 h. Maksimālā dienas deva – 80 mg. Nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Jāievēro tāda pati piesardzība kā citu NPL lietošanas gadījumā, arī kontrindikācijas ir līdzīgas.

Ezetrol jeb **Ezetimibe,** tabletes pa 10 mg

Sastāvs: ezetimībs
Farmācijas firma: Merck Sharp & Dohme IDEA Inc., Šveice

Ezetimībs (*ezetimibum)* ir hipolipidēmisks līdzeklis (C10AX09), kas pieder pie jaunas lipīdu līmeni pazeminošu savienojumu grupas. Tā darbības mehānisms atšķiras no citu grupu holesterola līmeni pazeminošo līdzekļu (statīnu, žultsskābju sekvestrantu, fibrīnskābes atvasinājumu) darbības mehānisma – ezetimībs mazina holesterola uzsūkšanos tievajās zarnās. Klīniskos pētījumos, lietojot kopā ar statīnu, divu svarīgo holesterola metabolisma ceļu (sintēzes aknās un uzsūkšanās zarnās) inhibīcija papildus pazemināja ZBL holesterola līmeni par 25%. Ezetimība indikācijas ir primāra hiperholesterolēmija, homozigotiska ģimenes hiperholesterolēmija (kopā ar statīnu) un homozigotiska sitosterolēmija. Ieteicamā deva ir 10 mg dienā. Pacientiem jāturpina ievērot lipīdu līmeni pazeminoša diēta.

Turpinājums no 5. lpp.

Kādām pacientu grupām dzīvsudrabs kaitē visvairāk?

Dzīvsudrabam nav labvēlīgas ietekmes uz cilvēka organismu. Tomēr lielākais kaitējums varētu rasties vēl nedzimušiem bērniem un jaundzimušiem, kam dzīvsudraba toksiskā iedarbība varētu ietekmēt smadzeņu attīstību. Tiomersāls ir organisks dzīvsudraba savienojums, kas cilvēka organisma audos neiedarbojas tikpat toksiski kā rūpniecībā izmantojamie dzīvsudraba savienojumi, jo tas tiek metabolizēts un izdalīts no organisma daudz ātrāk. Turklāt dzīvsudraba daudzums vakcīnās ir ļoti niecīgs.

Vai iespējams, ka nākotnē vakcīnas nesaturēs tiomersālu?

Ne visas vakcīnas iespējams ražot bez tiomersāla. Daudzdevu vakcīnu ražošana bez konservanta nav droša. Atteikšanās no tiomersāla lietošanas vai tā koncentrācijas mazināšana maina vakcīnas drošību un efektivitāti, tādēļ ar šīm jaunajām vakcīnām jāveic klīniski pētījumi. Tāpat jārīkojas arī gadījumā, kad tiomersāla vietā tiek pievienots cits konservants, lai noteiktu jaunās vakcīnas ieguvuma un riska attiecību.

Vai labāk nebūtu lietot vienas devas vakcīnas?

Vakcīnas iespējams ražot vienas devas iesaiņojumā. Taču tādā gadījumā krietni jāpalielina vakcīnu ražošanas daudzums, kas izmaksātu daudz dārgāk. Tādēļ dažas vakcīnas ir izdevīgāk ražot daudzdevu iesaiņojumā.

Kādas blaknes iespējamas bērniem, kas saņēmuši tiomersālu saturošas vakcīnas?

Līdz šim nav saņemti ziņojumi par nervu sistēmas attīstības traucējumiem, ko bērniem izraisījis tiomersāls.

Zināms, ka dzīvsudrabs, nonācis grūtnieces organismā, var izraisīt augļa smadzeņu bojājumu.

Kāda varētu būt vakcīnu ražošana turpmāk?

PVO un citas zāļu kontroles iestādes kopā ar ražotājiem vērtē tiomersālu saturošo daudzdevu vakcīnu drošību un pētī, vai tiomersāla daudzuma mazināšana vai cita konservanta pievienošana nemazina to drošību. Tiek apsvērtas arī lētākas monodevas vakcīnu ražošanas iespējas.

PVO vērtējums

PVO uzskata, ka nevakcinēt bērnus ir liels risks. Vakcīnu mērķis ir novērst letalitāti un sarežģījumus, ko izraisa smagās infekcijas slimības. Turpretim tiomersāla blakņu risks ir tikai hipotētisks un teorētiski ļoti niecīgs. PVO strādā, lai vērtētu ne tikai vakcīnās esošā tiomersāla kaitīgumu, bet arī atrastu pietiekami drošu un efektīvu alternatīvu konservantu. Viens no PVO piedāvātiem risinājumiem ir vairāku dažādu vakcīnu apvienošana vienā preparātā. Tādējādi tiek samazināts tiomersāla daudzums, ko bērns saņem vakcinēšanas laikā.

Zinātnisko datu analīze, ko veica PVO Pasaules vakcīnu drošības Konsultatīvā komiteja, nepierādīja, ka bērnu neirālās attīstības traucējumi saistīti ar tiomersāla lietošanu. PVO ieteica veikt arī turpmākus pētījumus minēto hipotēžu pārbaudei. Tomēr PVO uzskata, ka līdzšinējā imunizācijas taktika nav jāmaina, jo ieguvums, ko dod tiomersālu saturošās vakcīnas, atsver hipotētisko risku.

PVO, *UNICEF* un citas sabiedriskās veselības organizācijas uzskata, ka nav pamata pārtraukt līdz šim pieejamo vakcīnu lietošanu.

Thiomersal in Vaccines. Questions and Answers. Department of Vaccines and Biologicals, WHO. October 2, 2001.
http://www.who.int/vaccines-surveillance/ISPP/hotQAthiomersal.shtml

Izmaiņas zāļu aprakstos un lietošanas instrukcijās

apstiprinātas 2003. gada 19. jūlija Valsts zāļu aģentūras Zāļu reģistrācijas komisijas sēdē

Lantus 100 IU/ ml OptiSet, Lantuss 100 SV/ ml OptiSet

AVENTIS Pharma Deutschland GmbH, Vācija. Šķīdums injekcijām 3 ml kārtridžā, kas ievietots pildspalvā-injektorā. *Insulinum glarginum*. Reģ. Nr. 02-0223

EMEA apstiprinātas izmaiņas. Papildinātas indikācijas ar lietošanu „pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma *diabetes mellitus* ārstēšanai, kad nepieciešama ārstēšana ar insulīnu". Sadaļā „Devas un lietošana" mainīts preparāta lietošanas režīms – var lietot jebkurā diennakts laikā.

Lantus 100 IU/ ml, Lantuss 100 SV/ ml

AVENTIS Pharma Deutschland GmbH, Vācija. Šķīdums injekcijām 100 SV/ml kārtridžā pa 3 ml. *Insulinum glarginum*. Reģ. Nr. 02-0224

EMEA apstiprinātas izmaiņas. Papildinātas indikācijas ar lietošanu „pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma *diabetes mellitus* ārstēšanai, kad nepieciešama ārstēšana ar insulīnu". Sadaļā „Devas un lietošana" mainīts preparāta lietošanas režīms – var lietot jebkurā diennakts laikā.

Lantus 100 IU/ ml, Lantuss 100 SV/ ml

AVENTIS Pharma Deutschland GmbH, Vācija. Šķīdums injekcijām 100 SV/ml flakonos pa 5 ml un 10 ml. *Insulinum glarginum.* Reģ. Nr. 02-0225

EMEA apstiprinātas izmaiņas. Papildinātas indikācijas ar lietošanu „pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma *diabetes mellitus* ārstēšanai, kad nepieciešama ārstēšana ar insulīnu". Sadaļā „Devas un lietošana" mainīts preparāta lietošanas režīms – var lietot jebkurā diennakts laikā.

Roaccutane, Roakutāns

F.Hoffmann-La Roche Ltd., Šveice. Kapsulas pa 10 un 20 mg. *Isotretinoinum*. Reģ. Nr. 96-0645, 02-0151

Indikācijas formulētas agrākajā veidā: „*Roaccutane* indicēts *acne conglobata*, kā arī smagas aknes ārstēšanai, ko neizdodas mazināt ar piemērotu sistēmiska pretmikrobu līdzekļa lietošanas kursu." Brīdinājumos norādīts, ka …" *Roaccutane* drīkst ieteikt dermatologs…".

Oxis turbuhaler, Oksis turbuhalers

AstraZeneca AB, Zviedrija. Pulveris inhalācijām 4,5 un 9 µg/ devā. *Formoterolum*. Reģ. Nr. 98-0533; 98-0532

Jauna indikācija lietošanai pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību.

Actilyse, Aktilīze

Boehringer Ingelheim International GmbH, Vācija. Pulveris injekcijā 50 mg ar šķīdinātāju. *Alteplasum*. Reģ. Nr. 97-0192

"Devas un lietošana" – pievienota informācija par sagatavošanu lietošanai, "Kontrindikācijas" papildinātas atbilstoši Eiropas *SPC* – pievienota kontrindikācija paaugstināta jutīguma gadījumā pret alteplāzi vai jebkuru sastāvdaļu, citas kontrindikācijas izvērstas un sīki iztirzātas. "Brīdinājumos" detalizēti apskatīti brīdinājumi par asiņošanu, pievienoti brīdinājumi par noturīgu antivielu neveidošanos pret rekombinanto cilvēka audu-tipa plazminogēna aktivātora molekulu, pievienots brīdinājums par vienlaicīgu AKE inhibitoru lietošanu un par piesardzību miokarda infarkta ārstēšanā, blakusparādībās pievienots norādījums par AKE inhibitoriem.

Influvac 2003/2004, Influvaks 2003/2004

Solvay Pharmaceuticals B.V., Nīderlande. Suspensija injekcijām pilnšļircē pa 0,5 ml. *Vaccinum influenzae inactivatum*. Reģ. Nr. 00-1107

Iesniegti ikgadējie jaunie gripas vīrusu celmi 2003./2004. gada sezonai, kas tiek mainīti pēc PVO un ES rekomendācijām.

Norvasc, Norvasks

Pfizer H.C.P., ASV. Tabletes pa 5 un 10 mg. *Amlodipinum*. Reģ. Nr. 97-0699; 97-0601

Blaknes papildinātas ar "..rinīts, urtikārija, urinācijas traucējumi, niktūrija...".

Stamaril Pasteur, Stamarils Pasteur

Aventis Pasteur S.A., Francija. Liofilizēts pulveris + šķīdinātājs. *Vaccinum febris flavae vivum*. Reģ. Nr. 97-0411

Piesardzība lietošanā noteikta personām, vecākām par 65 gadiem, blakusparādības papildinātas ar drudzi, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, nogurumu, izsitumiem, nātreni un limfadenopātiju, pievienots ziņojums par vienu letālu multiviscerālās nepietiekamības gadījumu.

Bioparox, Bioparoks

Les Laboratoires Servier, Francija. Aerosols 20 ml. *Fusafunginum*. Reģ. Nr. 95-0223

Mainīta izsniegšanas kārtība no recepšu uz bezrecepšu.

PegIntron, PegIntrons

SP Europe, Beļģija. Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai50, 80, 100 un 120 µg. *Peginterferonum* alfa-2b. Reģ. Nr. 00-1251, 00-1252, 00-1253, 00-1254

Papildināta sadaļa „Brīdinājumi" ar „Vielmaiņas traucējumi." Norādīts pie triglicerīdu līmeņa izmaiņām novērot lipīdu līmeni. „Blakusparādības" papildinātas ar „Ļoti retos gadījumos var novērot sarkoidozi vai simptomu saasināšanos".

Rebetol, Rebetols

SP Europe, Beļģija. Kapsulas pa 200 mg. *Ribavirinum*. Reģ. Nr. 00-0260

Papildināti „Brīdinājumi" un „Blakusparādības" ar norādi piesardzīgi lietot HIV pozitīviem pacientiem HCV, kuri saņem nukleozīdu reverso transkriptāzes inhibitoru terapiju kopā ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, šādā situācijā iesaka sekot mitohondriālās toksicitātes un pienskābās acidozes marķieriem. „Mijiedarbība" papildināta ar norādi, ka lietojot nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem, var rasties pienskābā acidoze.

Mainīts zāļu nosaukums

VZA Zāļu reģistrācijas komisijas lēmums 2003. gada 19. jūlijā

	Zāļu nosaukums mainīts		Zāļu forma, deva, koncentrācija	Aktīvā viela/SNN	Reģ. apliecības īpašnieks	Reģ. Nr.
	No	Uz				
1.	Geriavit Pharmaton	Pharmaton Capsules	Kapsulas	*Vitamins & minerals*	Pharmaton S.A., Šveice	96-0549
2.	Mega-Potency Hairvite	High Potency Hairvite	Tabletes	*Vitamins & minerals*	Major Pharmaceuticals Inc., ASV	95-0268
3.	Methotrexate	Methotrexate -Teva	Šķīdums injekcijām 2,5 mg /ml	*Methotrexatum*	Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Izraēla	99-0759
4.	Amertec II Technetium-99m Sterile Generator	Drytec	Radionuklīdu ģenerators	*Natrii molibdas [99Mo], Natrii pertechnetas [99mTc]*	Amersham plc, Lielbritānija	01-0399
5.	Linola H	Linola HN	Krēms	*Prednisolonum*	Dr. August Wolff GmbH & Co Arzneimittel, Vācija	00-1160
6.	Nasen Spray-E ratiopharm	RhinoStop-ratiopharm 0,1%	Šķīdums 0,1%	*Xylometazolini hydrochloridum*	Ratiopharm GmbH, Vācija	96-0604
7.	Nasen Spray-K ratiopharm	RhinoStop-ratiopharm 0,1%	Šķīdums 0,05%	*Xylometazolini hydrochloridum*	Ratiopharm GmbH, Vācija	97-0596

No reģistra izslēgtās zāles

2003. gada 19. jūlija Valsts zāļu aģentūras Zāļu reģistrācijas komisijas sēde

No Valsts zāļu reģistra dažādu iemeslu dēļ (beidzies reģistrācijas apliecības derīguma termiņš, ražotājs vairs nevēlas izplatīt produktu LR) tiek izslēgti noteikti preparāti.
(Sarakstā norādīts preparāta nosaukums, zāļu forma un farmācijas firma).

Ambrosol 0,3, Syrup 15 mg/ 5 ml, Pliva Krakow, Pharmaceutical Company S.A., Polija
Ambrosol 0,6, Syrup 30 mg/ 5 ml, Pliva Krakow, Pharmaceutical Company S.A., Polija
Anafranil, Solution for injection 25 mg/ 2 ml, Novartis Pharma AG, Šveice
Bromhexin 4 BC, Solution 4 mg/ 5 ml, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Bromhexin 8 BC, Solution 8 mg/ 5 ml, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Bromhexin 8 Berlin – Chemie, Dragee 8 mg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Calciton 200, Nasal spray 28 doses, Slovakofarma a.s., Slovākija
Daktarin oral gel, Gel 20 mg / g, Janssen Pharmaceutica NV, Beļģija
Dicloberl 50, Suppositories 50 mg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Espumisan D, Chewing tablets 40 mg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Flavamed Hustentropfen, Losung 7,5 mg/ 1 ml, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Fortevit, Capsulae, Pliva, Horvātija
Fucidin, Powder for injection 500 mg, Leo Pharmaceutical Products, Dānija
Infesol 40, Solution for infusion, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
INH-Tabletten, Tabletten 100 mg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Kaliumiodid 200 Berlin-Chemie, Tablets 200 mcg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Kalium-Magnesium-Asparaginat Berlin-Chemie, Solution for infusion, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
L-Thyroxin 150 Berlin – Chemie, Tablets 0,15 mg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Maninil 1,75 mg, Tablets 1,75 mg, Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Vācija
Melatonin 3 mg, Tablets 3 mg, Contract Pharmacal Corporation, ASV
Metoprolol 200 Stada retard, Modified-release tablets 200 mg, Stada Arzneimittel AG, Vācija
MS Contin 100 mg, Sustained release suppositories 100 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MS Contin 200 mg, Sustained release suppositories 200 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MS Contin 30 mg, Sustained release suppositories 30 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MS Contin 60 mg, Sustained release suppositories 60 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MST 100 mg Continus Suspension, Modified release granules for oral suspension 100 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MST 20 mg Continus Suspension, Modified release granules for oral suspension 20 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MST 200 mg Continus Suspension, Modified release granules for oral suspension 200 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MST 30 mg Continus Suspension, Modified release granules for oral suspension 30 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MST 60 mg Continus Suspension, Modified release granules for oral suspension 60 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MXL Capsules, Capsulae 60 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MXL Capsules, Capsulae 120 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MXL Capsules, Capsulae 150 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MXL Capsules, Capsulae 200 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MXL Capsules, Capsulae 30 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
MXL Capsules, Capsulae 90 mg, Mundipharma Ges.m.b.H, Austrija
Ossin, Dragee 40 mg, Grunenthal GmbH, Vācija
Stressplant, Capsulae 50 mg, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Vācija
Topamax, Coated tablets 200 mg, Cilag AG International, Šveice
Topamax, Coated tablets 300 mg, Cilag AG International, Šveice
Topamax, Coated tablets 400 mg, Cilag AG International, Šveice
Tramadol Stada Tropfen, Tropfen 100 mg/ ml, Stada Arzneimittel AG, Vācija
Ultracain D-Suprarenin 40 mg/ ml, 10 microg/ ml, Solution for injection, Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Vācija
Ultracain-D-Suprarenin 40 mg/ ml, 5 microg/ ml, Solution for injection, Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Vācija
Venoruton, Capsulae 300 mg, Novartis Consumer Health, Šveice

Zāļu izraisīti kuņģa un zarnu darbības traucējumi

ASV ik gadu tiek parakstīts vairāk nekā 1,5 mld zāļu, kam ir būtiska nozīme cīņā ar slimībām. Taču arī paši medikamenti spēj izraisīt t.s. jatrogēniskās slimības jeb komplikācijas. Šādas komplikācijas bieži vien rodas kuņģī un zarnu traktā. ASV veiktā pētījuma dati liecina, ka 20 – 40% zāļu blakņu saistītas ar kuņģi un zarnu traktu.

Gan recepšu, gan bezrecepšu zāles var nelabvēlīgi ietekmēt gremošanu. Laikus nepamanot gremošanas traucējumu cēlonisko saistību ar pacienta lietotām zālēm, iespējams izjaukt vielmaiņas līdzsvaru organismā. Tādēļ ārstam jāpatur prātā tās zāles, kas visbiežāk izraisa kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumus. Arī pacienti laikus jābrīdina par gremošanas traucējumu pazīmēm, pēc kuŗu rašanās jāpārtrauc zāļu lietošana un jālūdz ārsta palīdzība.

Daudzas zāļu blaknes izpaužas ar gremošanas traucējumiem: sliktu dūšu, vemšanu, dispepsiju, vēdersāpēm, caureju vai aizcietējumu, kas rodas it kā bez redzama iemesla. Parasti šie traucējumi ir pārejoši un, pārtraucot zāļu lietošanu, ātri pazūd. Tomēr ir plaši pazīstamas un bieži tiek parakstītas zāles, kas izraisa nopietnas un ilgstošas blaknes (gļotādas čūlu, striktūras vai pseidomembranozu kolītu). Mēdz būt arī tādas zāļu blaknes, kas ir bīstamākas par pašu ārstējamo slimību.

Iepazīstināsim ar biežākām zāļu blaknēm, kuŗu simptomi saistīti ar gremošanas sistēmu. Jāpatur prātā, ka, pastāvot ilgstoši, tās var ietekmēt organisma vielmaiņu un visjutīgākie pret šādām blaknēm ir veci cilvēki.

Mutes dobums

Garšas sajūtas traucējumi. Veciem cilvēkiem zāles var vājināt vai mainīt garšas sajūtu, kā arī izraisīt pilnīgu garšas sajūtas zudumu. Nav zināms šo traucējumu rašanās mehānisms. Noskaidrots, ka to cēlonis var būt dažādu garšas zonu pārmaiņas: perifēriskos receptoros, pret ķīmiskām vielām jutīgos nervu traktos un/vai galvas smadzenēs. Pārtraucot lietot zāles, garšas sajūtas traucējumi parasti pāriet, taču tie var saglabāties arī vairākus mēnešus.

Ietekmējot siekalu un aizkuņģa dziedzeŗa sekrēciju, kuņģa un zarnu peristaltiku, garšas traucējumi kvalitatīvi un kvantitatīvi maina gremošanu. Tādēļ mazinās uzņemtais kaloriju un aktīvo barības vielu daudzums.

Kserostomija. Subjektīvi nepatīkams simptoms ir mutes sausums, kas rodas mazinātas siekalu sekrēcijas (siekalu dziedzeŗu hipofunkcijas) dēļ. Kserostomijas rašanās atkarīga no vienlaicīgas kserogēnisko un nekserogēnisko zāļu ordinēšanas.

Pie zālēm, kas var izraisīt kserostomiju, pieder antiaritmiskie, antiholīnerģiskie, spazmolītiskie līdzekļi, prethistamīna preparāti, hipolipidēmiskās, pretiekaisuma un pretčūlas zāles, koronārie vazodilatatori, medikamenti, kas domāti Pārkinsona slimības ārstēšanai, un psihotropiskās zāles.

Zāļu izraisīta kserostomija var būt saistīta arī ar siekalu dziedzeŗu neirālās regulācijas pārmaiņām. Piemēram, diurētisko līdzekļu izraisītu dehidratāciju var pavadīt sausums mutē. Zāļu izraisīts mutes sausums ir atgriezeniska parādība, jo medikamenti parasti neizraisa siekalu dziedzeŗu bojājumu.

Tomēr mutes sausums var izjaukt gremošanas sistēmas līdzsvaru. Siekalu trūkuma dēļ ir grūti runāt, sajust garšu, košļāt un norīt barību. Kserostomijas komplikācija ir mutes dobuma epitēlija atrofija, kas izpaužas ar gļotādas iekaisumu, plaisāšanu, čūlu veidošanos, dedzināšanas sajūtu, sāpēm mēlē un smaganu iekaisumu. Tas viss rada mutes dobuma mikrofloras pārmaiņas un veicina kandidozes attīstību.

Zāļu izraisīti mutes dobuma bojājumi. Zāles izraisa mutes dobuma bojājumus visu vecuma grupu cilvēkiem. Viena no bojājuma izpausmēm ir *erythema multiforme*, kas sākumā skaŗ lūpas un mutes priekšējo daļu, radot ēšanas grūtības. *Erythema multiforme* var izraisīt trimetoprimsulfametoksazols, sulfonamīdi, penicilīns, nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi un karbamazepīns.

Smaganu hipertrofija. Smaganu hipertrofija ir pārmērīga periodonta audu augšana. Dažos gadījumos smaganas pārklāj gandrīz visu zobu. Klīniskās pazīmes ir sāpes, jutīgums un smaganu asiņošana. Smaganu hipertrofiju var izraisīt fenitoīns, ciklosporīns, kalcija kanālu blokatori (nifedipīns). Pacientiem, kam nav iespējams mazināt zāļu devu, pārtraukt vai ordinēt alternatīvu terapiju, vienīgā izvēles metode ir ķirurģiska hipertrofēto smaganu ekscīzija. Ja zāles turpina lietot, smaganu hipertrofija atjaunojas.

Barības vads

Kairinājums. Mūsu dienās ļoti bieži sastopami barības vada bojājumi, ko izraisa zāļu lietošana. To cēlonis varētu būt sabiedrības aktīvā vēlēšanās ātri un efektīvi atbrīvoties kaut no niecīgākās diskomforta sajūtas, bez īpaša apdoma ieņemot kādu "brīnumlīdzekli" – zāles. Nekošļājamas tabletes vai kapsulas parasti ātri šķērso barības vadu un nonāk kuņģī un zarnās, kur atbrīvojas to aktīvās vielas. Tomēr dažreiz šīs tabletes un kapsulas var iestrēgt un pielipt barības vada sienai. Tām izšķīstot, atbrīvojas koncentrētās sastāvdaļas, kas izraisa barības vada gļotādas bojājumu. Šādos gadījumos svarīgs brīdinājuma signāls ir trulas sāpes krūškurvī vai plecā drīz pēc zāļu ieņemšanas.

Visbiežākais kapsulu un apvalkotu tablešu iestrēgšanas iemesls, norijot tableti, ir nepietiekama ūdens daudzuma iedzeršana. Ja želatīna kapsulu neieņem kopā ar ūdeni, bet gan kādu citu šķidrumu, kapsula kļūst lipīga un pieķeras barības vada gļotādai. Pēc tam, iemalkojot arī lielu šķidruma daudzumu, pie barības vada sienas pielipušo medikamentu būs grūti atdalīt.

Tablešu un kapsulu kustību uz kuņģi var kavēt arī rīšanas traucējumi (barības vada motilitātes pārmaiņas, insults) vai anatomiski bojājumi (striktūras).

Zāļu izraisītie barības vada bojājumi atkarā no smaguma pakāpes var būt viegli (asimptomātisks iekaisums) un smagi (čūlas un sašaurinājumi jeb striktūras). Akūtās formas ir izplatītākas, tās parasti pašas pāriet un neizraisa nopietnas pārmaiņas. Pārtraucot lietot zāles, 10 dienu laikā pacientam parasti sūdzības pazūd.

Barības vada bojājumu var radīt gandrīz 100 dažādu zāļu. *Aspirīns, tetraciklīns, hinidīns, kālija hlorīds, C vitamīns un dzelzs var izraisīt barības vada čūlu.* Alendronāts var izraisīt gan ezofagītu, gan arī daudzu čūlu veidošanos. Lietojot aledronātu, tas jāieņem kopā ar 180 ml ūdens un pēc tam, lai izvairītos no nevēlamām blaknēm, jāatrodas vertikālā stāvoklī vismaz 30 min.

Jāpatur prātā, ka citrusaugu sula un alkohols arī var ietekmēt barības vada gļotādu.

Gastroezofageālā atviļņa slimība. Šī slimība rodas, kuņģa sulai nonākot barības vadā un kairinot tā gļotādu. Vieglos gadījumos var būt sūdzības par dedzināšanu, bet smagākos rodas erozīva ezofagīta simptomi.

Slimībai ir dažādi etioloģiskie faktori. Slimības veicinātāji ir ezofageālā sfinktera atonija, hiatāla trūce, barības vada motilitātes traucējumi, mazināta barības vada epitēlija rezistence, pastiprināta kuņģa sulas sekrēcija un palēnināta kuņģa iztukšošanās.

Dažas zāles mazina apakšējā ezofageālā sfinktera tonusu (normāli 15 – 30 mm Hg): antiholīnerģiskie līdzekļi, kalcija kanāla blokatori, etilspirts, nitrāti, progesterons, teofilīns un tricikliskie antidepresanti.

Kuņģis

Slikta dūša un vemšana. Slikta dūša un vemšana, kas ir visbiežākās zāļu blaknes, parasti rodas farmakoterapijas kursa sākumā. Zāļu lietošanas laikā šie simptomi bieži vien pazūd. Dažos gadījumos jālieto pretvemšanas zāļlīdzekļi, lai novērstu dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Ne vienmēr slikta dūša un vemšana ir vienkāršas un viegli novēršamas blaknes. Dažos gadījumos tās ir nopietnu pārmaiņu simptoms. Piemēram, slikta dūša un vemšana, kas radusies, lietojot digoksīnu vai teofilīnu, var radīt aizdomas par to toksisku devu.

Gan vemšanas centram, gan ķīmioreceptoru dziņas zonai smadzenēs ir būtiska nozīme vemšanas izraisīšanā. Vemšanas centrs saņem neirālus impulsus no dažādām ķermeņa vietām, piemēram, ķīmioreceptoru dziņas zonas un kuņģa un zarnu trakta. Ķīmijterapija izraisa vemšanu, tieši ietekmējot kuņģa un zarnu trakta šūnas. Tam seko nozīmīga serotonīna daudzuma izdalīšanās no gastrointestinālā trakta enterohromafīna šūnām. Kad serotonīns saistās pie serotonīna 5-HT3 receptoriem gremošanas trakta sienā, tiek sūtīti neirāli impulsi uz vemšanas centru.

Ķīmijterapijas izraisītu vemšanu veicina daudzi faktori. Katrām zālēm ir specifisks vemšanu izraisošs potenciāls (zems, vidējs, augsts). Piemēram, cisplatīnam tas ir augsts, bet vinblastīnam – ļoti niecīgs. Palielinot ķīmijterapijas zāļu devu, palielinās arī vemšanas potenciāls. Ciklofosfamīdam atkarā no devas tas var būt mērens vai augsts. Ja vienlaikus tiek lietotas divas ķīmijterapijas zāles, abu kopējais vemšanas potenciāls ir lielāks nekā katrām zālēm atsevišķi. Ķīmijterapijas zāles vemšanu biežāk izraisa sievietēm un jaunāka gadagājuma pacientiem.

Palēnināta kuņģa iztukšošanās. Antiholīnerģiskie zāļlīdzekļi mazina kuņģa neiromuskulāro aktivitāti, tādēļ tā saturs divpadsmitpirkstu zarnā nonāk lēnāk, nekā parasti tam jābūt. Kuņģa tukšošanos kavē antidepresanti un zāles Pārkinsona slimības ārstēšanai.

Kuņģis un divpadsmitpirkstu zarna

Nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu izraisīti gastroduodenālās gļotādas bojājumi. ASV aptuveni 13 milj cilvēku regulāri lieto nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus (NPL). Katru gadu tiek parakstīts apmēram 70 milj recepšu, un ikgadējais bezrecepšu NPL pārdošanas apjoms pārsniedz 30 mld ASV dolāru. Plaša NPL lietošana izraisa kuņģa un zarnu trakta slimību biežuma pieaugumu. To veicina bezrecepšu NPL neierobežotā pieejamība, kā arī apstāklis, ka pacienti var nekontrolēti lietot devu, kas pārsniedz ieteicamo. Diemžēl pacienti, kam rodas kuņģa un zarnu trakta blaknes, bieži, neprasot ārsta padomu, ārstējas paši un lieto antacīdus, H_2 antagonistus, kas ne vienmēr ir indicēti.

NPL izraisīto gastroduodenālās gļotādas bojājumu patoģenēze ir kompleksa un pagaidām zināma tikai kā hipotēze. Uzskata, ka NPL bojā gļotādu divējādi: tieši (ar zāļu sastāvā esošo skābes komponentu) un netieši (nomācot prostaglandīnu sintēzi). Aktīvie NPL metabolīti, kā arī prostaglandīnu koncentrācijas mazināšanās gastroduodenālā gļotādā (NPL ietekmē) izraisa gļotādas bojājumu. Zāļu metabolīti, kas ir žults sastāvā, nonāk divpadsmitpirkstu zarnā un no turienes duodenogastrālā atviļņa veidā kuņģī. Tievā zarnā šie metabolīti nokļūst antegrādās pasāžas ceļā caur gastrointestinālo traktu.

Prostaglandīni veicina kuņģa gļotādu aizsargbarjeras veidošanos, stimulējot gļotu un bikarbonāta sekrēciju, nodrošinot apasiņojumu un mazinot skābes sekrēciju. Sistemātiska perorālo un parenterālo NPL ordinēšana mazina prostaglandīnu sekrēciju. Lietojot NPL mazā devā par antiagregantiem, var izraisīt jau esošas čūlas asiņošanu.

Atklāts, ka NPL inhibē abas zināmās ciklooksigenāzes (COX enzīms, kas nodrošina prostaglandīnu sintēzi) izoformas. Izoforma COX-1 rada prostaglandīnus, kas aizsargā kuņģi, bet izoforma COX-2 rodas iekaisuma vietā. Pētnieki radījuši jaunu NPL veidu, kas kavē tikai COX-2, bet aizsargā jeb neskar COX-1.

Teorētiski selektīviem COX-2 inhibitoriem vajadzētu darboties par pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļiem, neizraisot gastrointestinālas blaknes, kādas raksturīgas vecākās paaudzes NPL. Tomēr dažus mēnešus pēc jauno zāļu plašas lietošanas ārsti ziņoja par NPL raksturīgu gastropātiju, ko izraisījis celekoksibs (COX-2 inhibitors).

NPL, kairinot kuņģa gļotādu, mazina tās izturību pret skābi un izraisa gastrītu, čūlu, asiņošanu vai perforāciju. Gastropātijai, ko izraisījuši NPL, ir šādi klīniski simptomi: dispepsija, caureja, slikta dūša un vemšana. Pierādīts, ka klīnisko simptomu izteiktības pakāpe ne vienmēr korelē ar gļotādas bojājuma pakāpi. Tādēļ pacientiem (īpaši vecāka gadagājuma) šīs zāles jālieto piesardzīgi, lai izvairītos no nopietniem sarežģījumiem.

Vecāka gadagājuma pacienti ir īpaši jutīgi pret NPL ietekmi uz gastroduodenālo gļotādu, jo daudzo kaišu un to komplikāciju dēļ parasti vienlaikus saņem vairākas zāles.

Riska faktori šai pacientu grupai ir vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana, antikoagulantu terapija, liela NPL deva, ilgstoša NPL ordinēšana, kā arī čūlas slimība anamnēzē, *Helicobacter pylori* infekcija vai gastrīts.

Dažādiem NPL ir atšķirīgs gastroduodenālo blakņu risks.

Viszemākais gastroduodenālo blakņu risks ir ibuprofēnam un diklofenakam. Nedaudz lielāks risks piemīt sulindakam, aspirīnam, naproksēnam un indometacīnam. Relatīvi visaugstākais risks ir piroksikāmam. Riska pakāpe atkarīga arī no devas.

Turpinājums nākamā numurā.

Vēres

Drug–induced gastrointestinal disorders, Linda G. Tolstoi, RPh, MS, Med, Medscape Pharmacotherapy 4 (1), 2002, www.medscape.com

Zane Neikena,
VZA Zāļu blakusparādību monitoringa nodaļas vadītājas vietniece

Neatliekamās palīdzības ārsti jautā:
"Vai fentanila plāksteŗi var izraisīt šā medikamenta pārdozēšanu?"

Atbilde: jā, var!

To var skaidrot ar preparāta farmakokinētisko (uzsūkšanās ātrums un apjoms, metabolisms) un farmakodinamisko (opioīdu receptoru stimulācija) raksturlielumu svārstībām.

Tāpēc der iepazīties ar fentanila transdermālās sistēmas (tāds ir fentanila plāksteŗa nepatentētais nosaukums) lietošanas drošību.

Preparātu paredzēts galvenokārt lietot pret simptomātiskām hroniskām sāpēm, ko izraisa ļaundabīgs audzējs un ko nav iespējams mazināt ar nenarkotiskiem pretsāpju līdzekļiem, paracetamolu un kombinētiem vai īslaicīgas darbības opioīdu preparātiem.

Sākot simptomātisku sāpju terapiju ar *Durogesic* plāksteri, tā deva atkarīga no tā, cik liela morfīna deva pirms tam bija nepieciešama sāpju mazināšanai. Ja pacients opioīdu preparātus līdz tam nav lietojis, drīkst aplicēt vienu plāksteri, no kuŗa stundas laikā atbrīvojas 25 mg fentanila, piemēram, *Durogesic® 25*.

Fentanila plāksteŗu lietošana ir kontrindicēta, ja ir pastiprināta jutība pret fentanilu vai kādu plāksteŗa sastāvdaļu, kā arī akūtu un pēcoperacijas sāpju mazināšanai. Preparātu neiesaka ordinēt bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadiem, kā arī pusaudžiem no 12 līdz 18 gadu vecumam (ja ķermeņa masa <50 kg).

Pacienti, kas lieto fentanila plāksteri, rūpīgi jānovēro, pievēršot uzmanību elpošanai (fentanils to var nomākt, īpaši pacientiem ar hroniskām obstruktīvām plaušu slimībām). *Durogesic* plāksteris jālieto piesardzīgi smadzeņu audzēja, paaugstināta intrakraniālā spiediena, aknu un nieru darbības traucējumu gadījumā. Fentanils var izraisīt bradikardiju.

Lietojot fentanila plāksteri vienlaikus ar citiem opioīdu preparātiem, anksiolītiskiem, antipsihotiskiem vai miega un prethistamīna līdzekļiem (ar sedatīvu efektu), kā arī alkoholu, var rasties hipoventilācija, hipotensija, izteikts nomākums un koma.

Fentanils izdalās mātes pienā, tāpēc fentanila plāksteŗus neiesaka lietot zīdīšanas laikā.

Fentanila un citu spēcīgu opioīdu preparātu nopietnākā blakne ir hipoventilācija. Rodoties elpošanas traucējumiem, plāksteris jānoņem un jāievada specifiskais opioīdu antagonists naloksons.

Fentanila plāksteŗu lietošanas laikā var būt arī citas opioīdu preparātiem raksturīgas blaknes: slikta dūša, vemšana, aizcietējums, hipotensija, bradikardija, miegainība, galvassāpes, apmulsums, halucinācijas, eiforija, nieze, svīšana un urīna aizture. Šādos gadījumos jācenšas noskaidrot šo blakņu cēlonis.

Jāņem vērā, ka pēc plāksteŗa noņemšanas fentanila nevēlamā ietekme var saglabāties diezgan ilgi, jo uzsūkšanās caur ādu turpinās. Tikai pēc apmēram 17 h fentanila koncentrācija asinīs mazinās par 50%. Šī fentanila plāksteŗa farmakokinētiskā īpašība ir svarīga arī tad, ja plāno nomainīt fentanila plāksteri pret citu opioīdu preparātu, kas sākumā jāievada mazākā devā.

Vēres

Jeal W., Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs 1997 Jan; 53 (1): 109-138.

Atbildi sagatavojis
Vladimirs Fatejevs,
Rīgas Stradiņa universitātes asociētais profesors
VZA zāļu blakusparādību uzraudzības ekspertu padomes priekšsēdētājs

Durogesic plāksteŗi

Latvijā reģistrēti četri dažāda stipruma *Durogesic* plāksteŗi. Plāksteŗa darbības stiprums atkarīgs no plāksteŗa lieluma. Visas plāksteŗa laukuma vienības satur vienādu fentanila daudzumu, kas noteiktā ātrumā caur plāksteŗa transdermālo sistēmu uzsūcas organismā. Piemēram, aplicējot 10 cm² plāksteri, stundas laikā organismā nonāk 25 µg fentanila. Atbilstoši no 20 cm² plāksteŗa – 50 µg/h; no 30 cm² – 75 µg/h; no 40 cm² – 100 µg/h.

Plāksteŗa transdermālā sistēma nodrošina ilgstošu (viens plāksteris darbojas 72 h) un relatīvi vienmērīgu fentanila nonākšanu organismā. Pēc pirmreizējas *Durogesic* plāksteŗa aplicēšanas 12 – 24 stundās fentanila koncentrācija serumā pakāpeniski palielinās. Atlikušā aplikācijas laikā tā koncentrācija serumā saglabājas relatīvi nemainīga. Pēc pirmreizējas plākstera aplicēšanas augstākais fentanila līmenis serumā parasti mēdz būt starp 24. un 72. stundu.

Pēc plāksteŗa noņemšanas zāļu koncentrācija serumā pakāpeniski mazinās – apmēram par 50% 13 – 22 stundās.

Fentanila uzsūkšanās no ādas turpinās arī pēc plākstera noņemšanas, tādēļ zāles serumā saglabājas ilgāk nekā pēc fentanila *i/v* infūzijas.

Mainot vienāda stipruma *Durogesic* plāksteŗus ik pēc 72 h, serumā iespējams panākt diezgan nemainīgu zāļu koncentrāciju.

Lai gan *Durogesic* transdermālā sistēma nodrošina ilgstošu un vienmērīgu fentanila uzsūkšanos asinīs, jāpatur prātā, ka pastāv virkne faktoru, kas spēj mainīt zāļu koncentrāciju organismā. Ja ādas temperatūra paaugstinās līdz +40 °C, fentanila koncentrācija serumā var pieaugt par 1/3, tādēļ pacientiem, kam ir drudzis, palielinās opioīdu preparātiem raksturīgo blakņu risks.

Pacientiem *Durogesic* plāksteŗa aplikācijas vieta jāsargā no ārējiem siltuma avotiem: intensīvas saules, sildošiem pārsējiem, sildlampas, termofora, karstas peldes.

Gados vecākiem, kahektiskiem vai novājinātiem pacientiem mēdz mazināties zāļu izvade no organisma, tādēļ var saglabāties augstāka fentanila koncentrācija serumā. Šādiem slimniekiem atbilstoši jāpielāgo *Durogesic* plāksteŗa deva.

Durogesic plāksteri drīkst aplicēt tikai uz nekairinātas, neapstarotas ķermeņa ādas. Ja aplikācijas vietu pirms plākstera uzlikšanas nepieciešams notīrīt, to drīkst veikt tikai ar tīru ūdeni. Ziepes, eļļas, losjoni vai kādas citas vielas var kairināt ādu un mainīt fentanila uzsūkšanās ātrumu.

Zane Neikena,
VZA Zāļu blakusparādību monitoringa nodaļa

Zāļu mijiedarbība ar greipfrūtu sulu

Nereti mērķtiecīgu zinātnisku pētījumu laikā nejauši izdodas atklāt jaunas sakarības. Tā notika arī 1991. gadā, kad pētījumā, kuŗa nolūks bija noskaidrot kalcija kanālu blokatora felodipīna un etanola mijiedarbību, atklāja greipfrūtu sulas ietekmi uz zāļu metabolismu organismā. Pētījumā greipfrūtu sulu izmantoja etilspirta garšas nomākšanai.

Pašlaik zināms, ka greipfrūtu sula iedarbojas lokāli, kavējot citohroma P450 enzīma (CYP3A4) un P glikoproteīna (Pgp) aktivitāti zarnu sienas enterocītos. Pierādīts, ka aknu CYP3A4 enzīmu tā neietekmē. Minētie enzīmi nodrošina dažu zāļu inaktivāciju gremošanas trakta sienā. Tādējādi daudzu zāļu inaktivēšanu organismā nodrošina tā pati enzīmu sistēma, kuras darbību nomāc greipfrūtu sula. Lietojot šīs zāles un vienlaikus dzerot greipfrūtu sulu, var panākt zāļu koncentrācijas pieaugumu asinīs. Greipfrūtu sula ietekmē to zāļu efektivitāti organismā (mijiedarbojas ar tām), kuŗas metabolizējas, izmantojot enzīmu sistēmu, ko šo augļu sula inhibē (nomāc).

Visbiežāk pētīta greipfrūtu sulas mijiedarbība ar dihidropiridīna kalcija kanālu blokatoriem felodipīnu un nifedipīnu. Pētījumi liecina arī par greipfrūtu sulas un dažu statīnu (HMG CoA reduktāzes inhibitoru), īpaši simvastatīna un, iespējams, arī atorvastatīna mijiedarbību. Vienlīdz svarīgi ir zināt, ka greipfrūtu sula ietekmē benzodiazepīnu (midazolāma un triazolāma), ciklosporīnu, sakvinavīra un cisaprīda darbību. Daudzu zāļlīdzekļu mijiedarbība ar greipfrūtu sulu vēl nav izpētīta.

Vienlaicīga greipfrūtu sulas un zāļu lietošana kavē zāļu metabolismu un izvadi no organisma, tādēļ organismā zāļu koncentrācija ir lielāka par paredzēto.

Jāpatur prātā, ka vienlaicīga greipfrūtu sulas lietošana ietekmē visu to zāļu koncentrāciju organismā, kuŗas metabolizējas zarnu sienās ar citohroma P450 enzīmu un/vai P glikoproteīnu (Pgp) palīdzību un kuŗas slikti uzsūcas mutes dobumā.

Palielinoties zāļu absorbcijai, var izpausties dažādi farmakoloģiski un toksikoloģiski efekti. PVO datu bāzē saņemti 14 ziņojumi par blaknēm, kad greipfrūtu sula mijiedarbojusies ar statīniem un kalcija kanālu blokatoriem (trīs ziņojumi par amlodipīnu). Ziņojumu dati vēsta, ka vienlaicīga greipfrūtu sulas un amlodipīna lietošana izraisījusi hipotensiju un ar to saistītus simptomus, bet lietošana kopā ar statīniem – muskuļu sāpes.

Iekams ordinēt zāles, kas mijiedarbojas ar greipfrūtu sulu, par iespējamo mijiedarbību jābrīdina arī pacients.

Ēdot greipfrūtus un vienlaikus lietojot zāles, iespējama tāda pati mijiedarbība kā ar sulu. Mijiedarbības radīto blakņu izteiktības pakāpe var būt atkarīga no sulas koncentrācijas un augļa šķirnes.

Materiāls sagatavots, atsaucoties uz *WHO Drug Information, Vol. 16, No 4, 2002, "Safety Issues"- "Interactions with grapefruit juice"*

Zane Neikena,
VZA Zāļu blakusparādību monitoringa nodaļa

Nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu lietošana grūtniecības laikā un spontāna aborta risks

ASV zinātnieki izpētījuši, ka nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana grūtniecības laikā palielina spontāna aborta risku. Tas tika pierādīts, analizējot prospektīva kohortu pētījuma datus par NPL lietošanas rezultātiem 1055 grūtniecēm.

NPL lietošana grūtniecības laikā aborta risku palielināja par 80%. Visriskantāk lietot NPL ir bērna ieņemšanas brīdī, kā arī ilgāk par vienu nedēļu grūtniecības laikā. Arī tām sievietēm, kas saņēma aspirīnu, novēroja spontāna aborta riska pieaugumu. Turpretī, ordinējot grūtniecības laikā paracetamolu, palielināta aborta riska nebija.

NPL ietekmi uz spontāna aborta riska pieaugumu nedrīkst uzskatīt par nejaušu vai kādu citu apstākļu sekmētu.

Ārstiem jāpatur prātā iespējamais risks un jābrīdina sievietes, kas vēlas grūtniecību, lai viņas bērna ieņemšanas brīdī, kā arī grūtniecības periodā nelietotu NPL.

Li D.K., Liu L., Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ, 327: 368-371, No 7411, 16 Aug. 2003 – USA.

Aicinām sūtīt jautājumus un ieteikumus

Vija Berlande, Valsts zāļu aģentūra, Jersikas ielā 15, Rīga, LV-1003, fakss 7078428
elektroniskā pasta adrese: Vija.Berlande@vza.gov.lv

Kārtējo *Cito!* numuru var saņemt MIC, VZA. Interesēties rajonu slimokasēs, profesionālajās asociācijās, Latvijas Ārstu biedrībā (LĀB)

Valsts zāļu aģentūras (ģenerāldirektors J. Ozoliņš) izdevums, sadarbībā ar **Medikamentu informācijas centru** (MIC) (izpilddirektore I. Rubene)
Reģistrēts Latvijas Republikas Tieslietu ministrijas Uzņēmumu reģistrā. Reģistrācijas apliecība: M000004.
Redakcijas kolēģija: *Pharm*. Ingrīda Zvirbule (redaktore), *Dr.* Inguna Adoviča, Vija Berlande, *Dr.* Ināra Rubene, *Dr.* Inese Studere, *Dr. hab. med*. J. Baltkājs.
Literārais redaktors Jānis Loja. Datorsalicējs Uģis Desmitnieks.
Tirāža 3000. Iznāk reizi divos mēnešos.
Bezmaksas izdevums.

Redakcijas adrese: Lāčplēša iela 60, LV–1011, Rīga. E-mail: ingrida.mic@delfi.lv

Izdevums ir *ISDB* biedrs no 1995. gada
Lasiet arī internetā **www.vza.gov.lv** un **www.farmacija-mic.lv**