

# Povlačenje nekih lijekova iz medicinske upotrebe: uzrok i posljedice

---

Hunjet, Franka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:483865>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Franka Hunjet**

**Povlačenje nekih lijekova iz medicinske  
upotrebe: uzrok i posljedice**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Sociologija i zdravstvo Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Živke Juričić.

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Juričić na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada te mudrim savjetima i nesebičnoj pomoći koji su uvelike olakšali pisanje istoga.*

*Veliko hvala roditeljima i bratu bez kojih ne bih bila tu gdje jesam. Hvala što su me bodrili na svakom koraku mog školovanja uz puno ljubavi i razumijevanja. Hvala što su uvijek vjerovali u mene i podupirali me u mojim odlukama.*

*Također se zahvaljujem svim prijateljima na beskonačnom strpljenju i podršci, mnogim trenucima smijeha i veselja. Hvala što su bili uz mene u sretnim, ali i teškim razdobljima.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. ODOBRENJE LIJEKA ZA STAVLJANJE NA MEDICINSKO TRŽIŠTE .....	2
1.1.1. KLINIČKA ISPITIVANJA .....	3
1.2. POVLAČENJE LIJEKA S MEDICINSKOG TRŽIŠTA .....	5
1.2.1. RAZLOZI POVLAČENJA LIJEKA S MEDICINSKOG TRŽIŠTA .....	7
1.3. NEDOSLJEDNOSTI .....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	11
3. MATERIJALI I METODE .....	13
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	15
4.1. DIETILSTILBESTROL .....	16
4.1.1. POVIJEST .....	17
4.1.2. NUSPOJAVE.....	18
4.1.3. DRUŠTVENE POSLJEDICE.....	20
4.2. ROFEKOKSIB .....	22
4.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA .....	23
4.2.2. NUSPOJAVE.....	24
4.2.3. POVLAČENJE S MEDICINSKOG TRŽIŠTA .....	25
4.2.4. POSLJEDICE .....	26
4.3. CERIVASTATIN .....	28
4.3.1. STATINI I NUSPOJAVE.....	29
4.3.2. POVLAČENJE S TRŽIŠTA I POSLJEDICE .....	32
4.4. DROTREKOGIN ALFA .....	34
4.4.1. SEPSA .....	35
4.4.2. FARMAKOLOGIJA LIJEKA .....	36
4.4.3. ODOBRENJE I POVLAČENJE LIJEKA S TRŽIŠTA .....	38
5. ZAKLJUČAK .....	41
6. LITERATURA .....	44
7. SAŽETAK / SUMMARY .....	49
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

## **1. UVOD**

## **1.1. ODOBRENJE LIJEKA ZA STAVLJANJE NA MEDICINSKO TRŽIŠTE**

Početak 1960-ih, odlučnost da se spriječi ponovna pojava slična talidomidskoj katastrofi, dovela je do zakona koji zahtijeva da se svaki ljekoviti proizvod za ljudsku upotrebu prije stavljanja na tržište prvo mora odobriti od strane nadležnog tijela koje potvrđuje kvalitetu, sigurnost i djelotvornost proizvoda (Pignatti i sur., 2004). Sigurnost i učinkovitost lijeka procjenjuju se pretkliničkim ispitivanjima na životinjama i kliničkim ispitivanjima faze I, II i III na ljudima. Ako regulatorno tijelo za lijekove utvrdi da je novi lijek učinkovit i da nema većih vjerojatnosti nuspojava, dozvola za stavljanje u promet se obično dodjeljuje u geografskoj nadležnosti tog regulatornog tijela (Onakpoya i sur., 2016).

Smjernice koje su detaljno opisivale testove i ispitivanja koje moraju provesti tvrtke za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet izdane su 1975. godine. Druge smjernice definirale su kriterije za pregledavanje zahtjeva za odobrenje (Pignatti i sur., 2004). U okviru paradigme medicine temeljene na dokazima, upravo klinička ispitivanja imaju prvenstvo u informiranju liječnika i drugih donositelja odluka o djelotvornosti i sigurnosti terapije. Podaci sakupljeni kliničkim ispitivanjem su općenito korisni samo ako je ispitivanje bilo dobro osmišljeno. To zahtijeva jasno postavljena istraživačka pitanja i odgovarajuće definicije prihvatljivih sudionika, ishoda i strukturu studije kako bi se smanjile zabune ili pristranosti. Razumijevanje prednosti i nedostataka različitih dizajna kliničkih ispitivanja je važno za njihovo unaprjeđenje (Schultz i sur., 2019).

Nakon 40 godina europskog zakonodavstva, utvrđena su jedinstvena pravila koja uređuju većinu aspekata odobrenja, proizvodnje, distribucije i pravilnog korištenja lijekova u Europskoj Uniji (EU). Decentralizirani postupak temeljen na uzajamnom priznavanju i centralizirani postupak čine trenutne procedure za odobrenje lijekova u EU. Države članice zadržale su autonomiju po pitanju cijena i naknada (Pignatti i sur., 2004). Iako se štetni događaji povezani s novoodobrenim medicinskim proizvodom primjećuju u razdoblju prije i oko vremena regulatornog odobrenja, učestalost i intenzitet takvih događaja uglavnom nisu mjerljivi tijekom faze prije odobrenja. Nadalje, rijetke, ali potencijalno opasne nuspojave lijeka možda nisu očite. Slijedom toga, omjer koristi i štete novoodobrenog lijeka može se promijeniti tijekom vremena (Onakpoya i sur., 2016).

### 1.1.1. KLINIČKA ISPITIVANJA

Klinička istraživanja, kao i sva istraživanja, proizlaze iz znatiželje, ali i ljudske potrebe. Iako je na neka istraživačka pitanja teže odgovoriti nego na druga, primjena dobro osmišljenog ispitivanja zajedno s pravim istraživačkim pitanjem može dati dragocjene informacije. Loše dizajnirano randomizirano ispitivanje neće rezultirati sa značajnim brojem znanstvenih podataka kao ono koje je dobro osmišljeno i pravilno izvedeno (Curtis i sur., 2003). Randomizirana klinička ispitivanja postala su prihvaćeni znanstveni standard za procjenu terapijske djelotvornosti novih molekularnih entiteta. Ona uključuju nekoliko eksperimentalnih principa koji maksimiziraju objektivnost i provjerljivost činjenica. Najpoznatiji princip randomizacije jest onaj koji ima za cilj povećati objektivnost pri odabiru pacijenata i liječnikovih prosudbi s obzirom na očekivani rezultat najpogodnijeg terapijskog sredstva. Ostali znanstveni principi koji doprinose povećanoj valjanosti randomiziranih kliničkih ispitivanja uključuju: definirane kriterije za uključivanje i isključivanje potencijalnih kandidata za studiju, jasne protokole za provođenje eksperimentalnih i dopunskih terapija te upotreba dvostruko slijepog ispitivanja (Horwitz, 1987).

Randomizirano kontrolirano ispitivanje posebno je dizajnirano za ispitivanje hipoteze te istraživačko pitanje mora biti podložno primjeni i provjeri eksperimentalnog dijela ispitivanja. Ono mora biti logistički izvedivo s obzirom na to da se jednoj grupi ispitanika daje novi lijek, a drugoj kontrolnoj skupini se daje placebo, pri čemu i jedna i druga skupina ne smiju znati kojoj skupini pripadaju (Curtis i sur., 2003). Vrlo je važan dizajn kliničkog ispitivanja koji započinje formuliranjem istraživačkog pitanja i utvrđivanjem potencijalnih izvora pristranosti. Istraživačko pitanje treba jasno izraziti kriterije za populaciju, intervenciju, usporedbe i ishode koji se mjere. Populacija u istraživanju treba biti jasno definirana u smislu dobi, spola, fizičkog stanja i statusa bolesti (Schultz i sur., 2019). Ishod se mjeri nakon unaprijed određenog, razumnog vremenskog roka. Primjerice, bilo bi vrlo teško procijeniti ishod intervencije ako se taj učinak javlja nakon dugotrajne medicinske upotrebe ili jako rijetko (Curtis i sur., 2003). Uski kriteriji prihvatljivosti karakteristika u odabiru pacijenata povećat će homogenost proučavane populacije, što bi moglo utjecati na odgovor na liječenje – poboljšat će se preciznost procjene učinka liječenja, ali po cijenu smanjene općenitosti rezultata studije. Što su karakteristike pacijenata – sudionika, homogenije, to će i rezultati istraživanja biti precizniji. Da bi se moglo utvrditi kako će se rezultati istraživanja odraziti na opće stanovništvo, u istraživanje se moraju uključiti pacijenti različitih karakteristika (dob, spol, zdravstveni status).

Točnije, širi kriteriji prihvatljivosti mogu povećati primjenjivost rezultata studije na opće stanovništvo. Na primjer, uključenje samo mladih osoba u ispitivanje može smanjiti varijabilnost ishoda, ali vrlo vjerojatno može doći do izostanka u sigurnosti i učinkovitosti u primjeni istog lijeka u starijoj populaciji. Intervencije u ispitivanjima sigurnosti i učinkovitosti lijekova trebaju biti opisane što je jasnije moguće – s obzirom na formulaciju, dozu, način primjene i trajanje terapije (Schultz i sur., 2019).

Izbor primarnog ishoda ključan je za dizajn kliničkog ispitivanja i mora odražavati njegov primarni cilj. Varijablu primarnog ishoda treba odabrati prvu tijekom određivanja dizajna ispitivanja i prije početka upisa sudionika. Bitne karakteristike varijable primarnog ishoda prikazane su u Tablici 1 (Schultz i sur., 2019).

Tablica 1. Karakteristike primarnog ishoda u kliničkim ispitivanjima (preuzeto i prilagođeno iz Schultz i sur., 2019)

- 1.) Klinički značajan i pod utjecajem terapije
- 2.) Mjerljiv i bez pogrešaka u mjerenju i utvrđivanju
- 3.) Podoban za promatranje neovisno o cilju terapije
- 4.) Praktičan za promatranje ili mjerenje kod svih sudionika ispitivanja

Odgovarajući dizajn kliničkog ispitivanja bitan je ako se tim ispitivanjem dobivaju pouzdani dokazi. Višestruke opcije moraju se razmotriti kako bi se dobio robustan dizajn. Drugačije vrste dizajna ispitivanja mogu se nadopunjavati, svaki s određenim prednostima i slabostima. Jednom kada je faza dizajniranja ispitivanja završena, javljaju se novi izazovi u obliku preciznog prikupljanja podataka, ispravnoj analizi i točnosti izvještavanja (Schultz i sur., 2019).

U mnogim slučajevima istraživanja novih lijekova, “dokazi” koji su manjkavi ili obmanjujući, gori su od dokaza kojih uopće nema. Naime, nedostatak bilo kakvih dokaza smatra se neznanjem, dok se iz dokaza koji obmanjuju stvara iluzija znanja. Osim toga, postojanje bilo kakvih kliničkih ispitivanja, bilo da su njihovi rezultati obmanjujući ili ne, dugoročno sprječava mogućnost planiranja budućih ispitivanja za rješavanje istih ili sličnih pitanja, kao i onih kojima se bave postojeća ispitivanja. Iz tih razloga, obmanjujući “dokazi” su potencijalno ozbiljno zabrinjavajući problem, ne samo za zdravlje ljude, nego i za samo javno zdravstvo. Mnogo je



faktora koji uzrokuju nedostatke u istraživanjima te je pojava nedovoljno provjerenih dokaza uzrokovana brojnim izvanjskim čimbenicima: odobrenjem daljnjeg financiranja istraživanja, imperativom objave rezultata u znanstvenim časopisima, potrebom da se što prije dobije odobrenje od strane regulatornih agencija. Iz tih je razloga procjena valjanosti identificirana kao jedan od najvažnijih koraka i kao jedna od ključnih komponenti sustavne provjere (Berger i Alperson, 2009).

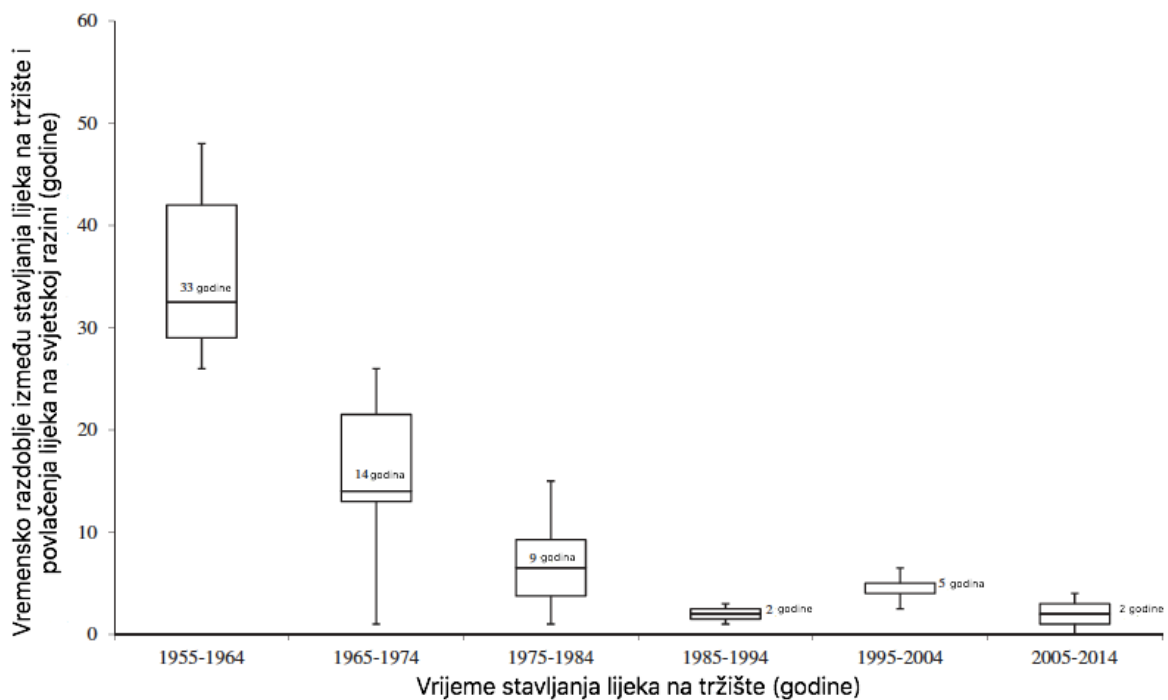
## **1.2. POVLAČENJE LIJEKA S MEDICINSKOG TRŽIŠTA**

U slučajevima pronalaska novih nuspojava lijeka, regulatorno tijelo i/ili proizvođač mogu poduzeti određene mjere s ciljem povećanja njegove sigurnosti pri primjeni, odnosno smanjivanju rizika. Te mjere uključuju dodatnu naljepnicu na vanjskom pakiranju lijeka ili upozorenje o nuspojavama i/ili kontraindikacijama na popratnim uputama o načinu korištenja lijeka. U najekstremnijim slučajevima, proizvod se može povući s tržišta (Onakpoya i sur., 2016). Povlačenje lijeka se može dogoditi iz dva razloga – ili zato jer nema značajni terapijski učinak ili jer je njegova sigurnost dovedena u pitanje. Naime, povlačenje lijeka s medicinskog tržišta je rijedak događaj, a još je rjeđe da se to dogodi zbog njegovog povećanog rizika na zdravlje ljudi. Primjerice, tijekom posljednjih 5 godina samo 12 lijekova povučeno je s francuskog tržišta zbog povećane nesigurnosti nakon evaluacije na nacionalnoj razini ili na razini EU. U Europi, ukupan broj povlačenja iz sigurnosnih razloga između 1953. i 2013. godine iznosio je 309 (Pageot i sur., 2017).

Faza nakon odobrenja lijeka podrazumijeva kontinuirano praćenje i procjenu rizika i koristi povezanih s njegovom uporabom. Sustav farmakovigilancije EU ima odgovornost zaštititi pacijente garantirajući da je sigurnost lijekova na tržištu pod kontinuiranom provjerom uz podršku dostupnosti novih lijekova kao odgovor na sve nezadovoljene medicinske potrebe (Farcas i sur., 2020). Povlačenje lijekova iz prometa nakon njihova stavljanja na medicinsko tržište događa se kada su zaprimljeni dokazi o njihovoj nesigurnosti i/ili neučinkovitosti iz izvještaja o novoutvrđenim slučajevima na temelju nerandomizirane studije, randomizirane studije ili sustavnog praćenja. Postmarketinško povlačenje lijeka često je kontroverzno. Takav postupak može rezultirati uklanjanjem jedne djelatne tvari i njezinom zamjenom s drugom. Iako se, dakle, lijek može “popraviti”, posljedice mogu biti negativne utoliko što se gubi povjerenje u farmaceutske proizvode općenito, javnost ima negativnu percepciju o farmaceutskoj struci,

čime ona gubi i vjerodostojnost. U konačnici dolazi do gubitka povjerenja u farmaceutske proizvode, što se negativno reflektira na vjerodostojnost i imidž farmaceutske tvrtke (Onakpoya i sur., 2016).

Mnoge nuspojave lijekova poznate su tek nakon što lijek dođe na medicinsko tržište. Što veći broj pojedinaca koristi određeni lijek i što je duže vrijeme lijek na tržištu, to su sigurnosne informacije o njemu veću (Craveiro i sur., 2019). Većina povlačenja lijekova s tržišta inicirana je od strane samih proizvođača. To pokazuje da je proizvođaču jako stalo o zdravstvenoj dobrobiti pacijenta. Ukoliko dobije čvrste dokaze o pojavi ranije neutvrđenih nuspojava, on će povući lijek s tržišta. Vrijeme potrebno za povlačenje lijekova na svjetskoj razini, nakon izvještaja o prijavljenim nuspojavama, skratilo se tijekom povijesti. Također, brzina kojom je došlo do povlačenja lijeka na svjetskoj razini nakon prvotnih prijedloga za povlačenje (Slika 1), poboljšava se s vremenom (Onakpoya i sur., 2016).



Slika 1. Vremensko razdoblje između stavljanja lijeka na medicinsko tržište i povlačenja lijeka na svjetskoj razini zbog prijavljenih nuspojava (preuzeto i prilagođeno iz Onakpoya i sur., 2016)

Prosječno vrijeme od stavljanja do povlačenja lijeka s medicinskog tržišta varira ovisno o zemlji i regiji. Na američkom kontinentu ono iznosi najmanje – 17,5 godina. Slijedi Australija s 19,6

godina, Europa s 19,7 godina, Azija s 22,7 godina i Afrika s 23,0 godine. Uspoređujući lijekove koji su ušli u medicinsku upotrebu od 1990. do 2000. i od 2000. do 2010. godine, prosječno vrijeme povlačenja se skratilo. Čak i u najrazvijenijim zemljama, posebno onima u Europi i SAD-u, ne postoje ujednačeni kriteriji u donošenju odluka o zadržavanju ili povlačenju lijeka s tržišta iz sigurnosnih razloga (Craveiro i sur., 2019). Stoga je potrebno jasno definirati kriterije za ravnomjerno povlačenje prethodno odobrenog lijeka u cijelom svijetu kada se sumnja na dodatne nuspojave. Brza izmjena spoznaja svih dostupnih dokaza o štetnim događajima zabilježenim prije i poslije odobravanja lijeka treba biti prioritet kada se sumnja na nuspojave uzrokovane primjenom lijeka (Onakpoya i sur., 2016).

Istraživalo se kako se povlačenje lijekova odražava na liječničku praksu propisivanja lijeka. U toj situaciji liječnik će najmanje propisivati tek novootkriveni lijek, s obzirom na to da je prošlo prekratko vrijeme za uočavanje njegovih negativnih posljedica. Budući da je liječnik izložen imperativu propisivanja lijekova, on mora ponuditi alternativni lijek koji potencijalno može biti jednake, pa i manje kvalitete, u odnosu na lijek povučen s medicinskog tržišta. Dodatno se, makar rjeđe, istraživao i učinak povlačenja lijeka na broj prijava nuspojava od strane pacijenata. Međutim, odgovarajuća medicinska literatura ne pruža cjelovit pregled prijava nuspojava pacijenata. Mnogi autori uzimali su u obzir samo nuspojave prijavljene za lijekove iste skupine kao lijek povučen s medicinskog tržišta – npr. nuspojave uzrokovane inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima) nakon povlačenja cerivastatina, a ne i one nuspojave uzrokovane alternativnim terapijama ili samo specifične nuspojave – npr. gastrointestinalne nuspojave kod pacijenata na terapiji NSAID nakon povlačenja rofekoksiba (Pageot i sur., 2017).

### **1.2.1. RAZLOZI POVLAČENJA LIJEKA S MEDICINSKOG TRŽIŠTA**

Iako je osnovno načelo medicine neupitno humanističko, "Najvažnije je ne štetiti.", njezina povijest svjedoči o njezinoj neučinkovitosti, pa čak i štetnosti ne malog broja lijekova i intervencija. Budući da je primarni cilj medicine, a i očekivanja pacijenata, umanjiti ili otkloniti bol, bolest i tegobe, i pružatelji zdravstvenih usluga i pacijenti imaju imperativne zahtjeve kada je liječenje u pitanju (Troisi i sur., 2016).

Glavni razlozi povlačenja lijekova s tržišta (Tablica 2) su hepatotoksičnost (27,1%), srčani poremećaji (18,8%), preosjetljivost (12,8%) i nefrotoksičnost (10,5%), te čine 69,2% svih povučenih lijekova s medicinskog tržišta (Craveiro i sur., 2019).

Tablica 2. Najčešćih deset razloga povlačenja lijeka s tržišta (preuzeto i prilagođeno iz Craveiro i sur., 2019)

<i>Razlog povlačenja lijeka</i>	<i>Broj zabilježenih slučajeva</i>	<i>%</i>
hepatotoksičnost	36	27,1
srčani poremećaji	25	18,8
preosjetljivost	17	12,8
nefrotoksičnost	14	10,5
poremećaji u krvi	13	9,8
karcinogenost	11	8,3
neurotoksičnost	9	6,8
zlouporaba lijeka	9	6,8
nedostatak dokaza o učinkovitosti	7	5,3
vaskularni poremećaji	6	4,5

Nekoliko je lijekova povučeno s tržišta uslijed sigurnosnih problema koji nisu utvrđeni tijekom istraživanja i razvojnog procesa. Izvještaji pokazuju da je 10,2% novih molekulskih spojeva koji su predstavljeni u SAD-u između 1975. i 1999. godine opozvano zbog povezanosti s upitnom sigurnošću (Craveiro i sur., 2019).

U određenim uvjetima, liječenje može biti opravdano unatoč riziku od štetnih posljedica – npr. ako se bolest izliječi ili se smanji morbiditet populacije pogođene tom bolesti, a posljedice liječenja manje su onesposobljavajuće od same bolesti. Sigurnost intervencija mora se odmjeriti odnosom prema razini rizika stanovništva, smrtnosti povezanom s bolešću i učinkovitosti intervencije koja se primjenjuje. Intervencije moraju zadovoljavati posebno visoki standard sigurnosti i djelotvornosti kada se primjenjuju u populacijama s niskim rizikom ili u okruženjima u kojima je morbiditet povezan s bolešću mali (Troisi i sur., 2016).

Izvori informacija na koje su se nositelji odobrenja za stavljanje lijeka na tržište oslanjali za povlačenje lijeka s tržišta su prikazani u Tablici 3. Većina slučajeva (64,7%) identificirana je na temelju izvješća pacijenata ili izvještaja o slučajevima. Kod 24 lijeka (18,0%) sigurnosne informacije utvrđene su kliničkim ispitivanjima. Za 22 od ta 24 lijeka, analiza pojedinačnih kliničkih ispitivanja bila je dovoljna, međutim, za 2 od njih, udružena analiza nekoliko kliničkih ispitivanja (0,75%) ili metaanaliza (0,75%) bila je potrebna. Promatračke studije bile su izvor informacija za 10 (7,5%) regulatornih radnji, kao i pregledi dostupnih podataka o sigurnosti

(7,5%). Ispitivanja na životinjama bila su izvor informacija za 9 regulatornih radnji (6,8%) i laboratorijska ispitivanja za 3 (2,3%) regulatorne mjere (Craveiro i sur., 2019).

Tablica 3. Izvori informacija na temelju kojih su vlasti i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka na tržište povukli lijek s tržišta (preuzeto i prilagođeno iz Craveiro i sur., 2019)

Izvor informacija	Broj slučajeva	%
<i>udružena analiza kliničkih studija i metaanaliza</i>	2	1,5
<i>kliničko ispitivanje</i>	22	16,5
<i>spontana izvješća i izvještaji o slučajevima</i>	86	64,7
<i>laboratorijska ispitivanja</i>	3	2,3
<i>promatračke studije</i>	10	7,5
<i>ispitivanja na životinjama</i>	9	6,8
<i>pregled dostupnih podataka o sigurnosti</i>	10	7,5

Rezultati raznih izvještaja potvrđuju da povlačenje lijeka može imati privremene, ali izražene posljedice na prijelaz na alternativne mogućnosti liječenja, na broj prijavi nuspojava od strane pacijenata, povezanih s većom osjetljivošću novih korisnika. Te promjene zdravstvene vlasti moraju predvidjeti prilikom povlačenja lijeka s tržišta, kako bi se one smanjile ili kako bi potpuno izostale, čime bi se izbjeglo pogoršanje situacije (Pageot i sur., 2017).

### 1.3. NEDOSLJEDNOSTI

Randomizirana klinička ispitivanja postala su prihvaćeni znanstveni standard za procjenu terapijske djelotvornosti lijekova. Proturječni rezultati iz višestrukih randomiziranih kliničkih ispitivanja na istu temu pripisani su metodološkim nedostacima u dizajnu jednog od tih ispitivanja ili malim količinama uzoraka koji nisu pružili sigurnost da se otkrije značajna terapijska razlika. Nakon uvida u 36 istraživanja s oprečnim rezultatima koja su uključivala preko 200 randomiziranih kliničkih ispitivanja u kardiologiji i gastroenterologiji, otkriveno je da se rezultati randomiziranih kliničkih ispitivanja često ne slažu jer složenost dizajna randomiziranih kliničkih ispitivanja stvara nedosljednosti i varijacije u terapijskoj procjeni (Horwitz, 1987). U raznim znanstvenim izvještajima pokazano je da postoje nedosljednosti u obrascima povlačenja lijekova kada se smrtni slučajevi ili nuspojave lijekova pripisuju upotrebi lijekova. Na primjer, lijekovi se ne povlače uvijek u svakoj zemlji u kojoj su oni bili dostupni

na tržištu, iako bi se očekivalo da povlačenje lijeka bude na razini cijeloga svijeta (Onakpoya i sur., 2016).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

U razdoblju između 1953. i 2013. godine povučena su 462 lijeka s medicinskog tržišta, a najčešći razlog je bila hepatotoksičnost. Sa svjetskog tržišta povučena su 43 lijeka, s tržišta jedne zemlje povučeno je 179 lijekova, a 240 lijekova je povučeno s tržišta dviju ili više država. Povlačenje je bilo znatno manje vjerojatno u Africi nego na ostalim kontinentima (Europa, Sjeverna i Južna Amerika, Azija, Australija). Vremenski raspon između prve prijavljene nuspojave i godine prvog povlačenja bio je 6 godina te se tijekom vremena on nije stalno smanjivao (Onakpoya i sur., 2016).

Budući da će se odobrenje i financiranje lijekova koji podliježu zadovoljavajućim dokazima vjerojatno proširiti u budućnosti, regulatorni organi i agencije za financiranje moraju prepoznati potencijalni utjecaj odluka o povlačenju lijekova na društvo i pacijente. Reakcije javnosti mogu biti posebno snažne ukoliko se povlači lijek za poznatu i vrlo istraženu bolest, primjerice rak dojke, ali i ako je lijek koji se povlači već postigao široku primjenu. Zsigurno postoji prostor za poboljšanje javnog razumijevanja te će zavisno od regulatornih tijela biti potrebno razviti i provoditi sveobuhvatne planove upravljanja rizicima koji uključuju posljedice povlačenja prethodno odobrenog lijeka za određenu indikaciju (Vitry i sur., 2015).

Povlačenje lijekova nakon odobrenja zbog neželjenih reakcija može biti potaknuto dokazima dobivenima iz različitih izvora – promatračke studije, klinička ispitivanja, sustavni pregledi ili podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama. Uklanjanje prethodno odobrenih proizvoda s medicinskog tržišta može rezultirati gubitkom povjerenja javnosti u sigurnost i djelotvornost lijekova, gubitkom djelatnih spojeva za liječenje određene indikacije i gubitkom prihoda za proizvođače lijekova (Onakpoya i sur., 2016).

Cilj ovog rada je dati pregled nekih lijekova koji su od međunarodno ovlaštenih agencija i organizacija dobili dopuštenja za stavljanje na medicinsko tržište, bilo svjetsko tržište ili tržište određene države, no tijekom njihovog postmarketinškog praćenja uočene su nove, prethodno nezamjećene nuspojave, štetni učinci ili im se dodatnim ispitivanjima nije mogla potvrditi učinkovitost i djelotvornost. Takvi lijekovi povučeni su s tržišta uz često veliku medijsku popraćenost te su ostavili brojne psihičke i sociološke posljedice na pacijente i njihovu općenitu upotrebu lijekova.



### **3. MATERIJALI I METODE**

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura iz područja farmakologije i sociologije. Istraživani su stručni i znanstveni članci na temu lijekova odobrenih, a zatim povučenih s tržišta zbog ozbiljnih zdravstvenih posljedica, mrežne stranice s odgovarajućim sadržajem te baze podataka PubMed, PubMed Central i Cochrane prema kombinacijama ključnih riječi: *diethylstilbestrol, rofecoxib, cerivastatin, drotrecogin alfa, withdrawal of medicines, sociology of pharmacy, sepsis, statins, cyclooxygenase, pregnancy, estrogen, coxibs, approval of medicines, clinical trial.*

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1. DIETILSTILBESTROL

Dietilstilbestrol (DES) je sintetski nesteroidni estrogen koji se koristio za sprječavanje pobačaja i drugih komplikacija u trudnoći između 1938. i 1971. godine u SAD-u i nekim europskim zemljama (Schrager i Potter, 2004). DES je agonist estrogenskih receptora koji su biološke mete estrogena poput estradiola. Razlikuje se od prirodnih estrogena jer ima veću bioraspoloživost prilikom uzimanja peroralno, više je metabolički rezistentan i pokazuje veći učinak na određene dijelove organizma kao što su jetra i maternica. Zbog tih razlika postoji povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka, kardiovaskularnih bolesti i raznih štetnih učinaka (Kuhl, 2005).

Tijekom ranih godina korištenja, DES se primjenjivao kod žena s prijetnjom gubitka trudnoće i žena s prijašnjim gubitkom trudnoće. Na kraju je DES oglašavan kao lijek za „rutinsku profilaksu u svim trudnoćama“ (Slika 2) i primjenjivan kod žena s inače zdravom trudnoćom (Troisi i sur., 2016).

**"Really?"**

Yes...  
**desPLEX<sup>®</sup>**  
to prevent **ABORTION, MISCARRIAGE** and  
**PREMATURE LABOR**

*recommended for routine prophylaxis  
in ALL pregnancies . . .*

96 per cent live delivery with **desPLEX**  
in one series of 1200 patients<sup>4</sup>—  
— bigger and stronger babies, too.<sup>†.1</sup>

No gastric or other side effects with **desPLEX**  
— in either high or low dosage<sup>3,4,5</sup>

(Each **desPLEX** tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicronized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicronized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. **desPLEX** tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.)

Slika 2. Reklama za DES (preuzeto iz Troisi i sur., 2016)

Znanstvenici su smatrali da je gubitak trudnoće djelomično uzrokovan smanjenjem razine estrogena i da bi davanje DES-a trudnicama pomoglo u održavanju zdrave trudnoće. Štoviše, budući da se koncentracija endogenog estrogena dramatično povećava tijekom zdrave trudnoće, suplementacija DES-om smatrana je bezopasnom (Troisi i sur., 2016).

Primjena DES-a u trudnoći prekinuta je nakon što je dokazana snažna povezanost s adenokarcinomom svijetlih stanica rodnice u prenatalno izloženih žena. Nedavna istraživanja pokazala su povišeni rizik od dvanaest nepovoljnih zdravstvenih ishoda, uključujući anomalije reproduktivnog trakta, neplodnost, komplikacije u trudnoći, cervikalnu intraepitelnu neoplaziju i adenokarcinom svijetlih stanica kod žena s prenatalnom izloženosti DES-u (Schrager i Potter, 2004).

#### **4.1.1. POVIJEST**

DES je sintetiziran 1938. godine i bio je prvi oralno aktivni nesteroidni estrogen koji se mogao koristiti za ljudsku upotrebu. Američka Uprava za hranu i lijekove (FDA) ga je odobrila u rujnu 1941. godine (Herbst, 2015). Do trenutka kada je DES službeno ispitan, postao je standard njege u klinikama za porode (Troisi i sur., 2016). U to je vrijeme endokrinologija bila u svojim počecima i ovo je otkriće bilo veliki napredak. Ponavljajući gubitak trudnoće tada je, kao i sada, bio ozbiljan medicinski problem. Smatralo se da su problemi nastali zbog nepravilne razine hormona, a ne zbog genetskih uzroka, što se kasnije saznalo (Herbst, 2015).

Ideju da DES sprječava pobačaj ispitala je 1940. godine tvrtka Smith i Smith u kliničkoj studiji te su izvijestili o manje spontanih pobačaja, prijevremenih trudova i preeklampsije kod žena koje su primale DES tijekom trudnoće (Hilakivi-Clarke, 2014). U to su vrijeme postojala istraživanja koja su ukazivala na to da trudnice s rizičnim trudnoćama nisu imale dovoljno hormona progesterona, a daljnja ispitivanja provedena krajem 1940-ih u Bostonu, predlažu da bi se taj nedostatak mogao ispraviti davanjem DES-a majci, što bi zatim dovelo do zdrave trudnoće. Ova su istraživanja dovela do široke primjene ovog lijeka za sprječavanje gubitka trudnoće (Herbst, 2015). Međutim, kontrole u istraživanju Smitha i Smitha nisu odabrane slučajnim odabirom i studija nije provedena slijepo, čime su ugroženi i dizajn studije i interpretacija podataka. Kasnije je postalo jasno da terapija DES-om nije bila samo

neučinkovita u prevenciji pobačaja, već je povećavala rizik od pobačaja (Hilakivi-Clarke, 2014).

Na Sveučilištu u Chicagu 1953. godine provedeno je kliničko ispitivanje za utvrđivanje učinkovitosti DES-a koje je pokazalo da DES nije poboljšavao ishod trudnoće. Unatoč nedostatku dokaza koji podržavaju njegovu korist, DES se i dalje propisivao tijekom trudnoće do 1971. godine, kada je studija pokazala zapanjujuće četrdeseterostruko povećanje rizika od adenokarcinoma svijetlih stanica rodnice i vrata maternice kod djevojčica i mladih žena koje su bile prenatalno izložene DES-u (Troisi i sur., 2016). Nekoliko mjeseci kasnije, FDA je izdala upozorenje o upotrebi DES-a tijekom trudnoće. Iako se on nije davao trudnicama u SAD-u proteklih 30 godina, i dalje se vide njegovi učinci. Žene koje su uzimale DES tijekom trudnoće imaju veći rizik od raka dojke od opće populacije i stoga ih treba poticati na redovitu mamografiju (Schrager i Potter, 2004).

Početni pregled novorođenčadi rođenih od majki liječenih DES-om tijekom trudnoće nije pokazao abnormalnosti, no krajem 1960-ih godina, zabilježeno je osam vrlo rijetkih slučajeva adenokarcinoma svijetlih stanica rodnice kod žena u tinejdžerskoj dobi i ranim 20-im na području Bostona. Takva skupina slučajeva kod mladih pacijentica nikada prije nije viđena (Herbst, 2015). Žene koje su u maternici bile izložene DES-u mogu imati strukturne anomalije reproduktivnog trakta, povećanu stopu neplodnosti i loše ishode trudnoće. Muški potomci imaju povećanu učestalost genitalnih abnormalnosti i mogući povećani rizik od raka prostate i testisa. Treba ih poticati na rutinski pregled prostate i samopregled testisa (Schrager i Potter, 2004).

#### **4.1.2. NUSPOJAVE**

Žene koje su uzimale DES tijekom trudnoće, imaju veću učestalost razvoja raka dojke u usporedbi s općom populacijom. Relativni rizik kreće se od 1,27 do 1,35 u nekoliko studija. U usporedbi s tim, relativni rizik od raka dojke je 1,3 kod žena koje su uzimale hormonsku terapiju više od pet godina i 2,1 kod žena s obiteljskom anamnezom raka dojke (Schrager i Potter, 2004). Osim karcinoma dojke, postoji i povećani rizik smrtnosti (Troisi i sur., 2016). Žene kojima je propisan DES tijekom trudnoće trebale bi jednom godišnje ići na mamografiju i klinički pregled dojki nakon 50. godine života (Schrager i Potter, 2004).

Laboratorijska ispitivanja na miševima pokazuju promjene u ekspresiji gena, kao i povećanu pojavu strukturnih anomalija reproduktivnog trakta i tumora kod ženki rođenih od životinja izloženih DES-u in utero (Titus i sur., 2019). Sukladno tome, u kćeri žena koje su uzimale DES tijekom trudnoće također se javljaju razni štetni učinci (Tablica 4). Pojava adenokarcinoma svijetlih stanica rodnice i vrata maternice kreće se od 1,4 slučaja na 1000 izloženih osoba do 1 slučaja na 10 000 izloženih osoba (Schrager i Potter, 2004). Također, zabilježena je povećana pojava abnormalnosti reproduktivnog trakta, neplodnosti i komplikacija u trudnoći, ranije menopauze te povišenog rizika od raka dojke i adenokarcinoma svijetlih stanica u srednjoj životnoj dobi (Troisi i sur., 2016). Milijuni takvih žena u SAD-u, Europi i Australiji imaju otprilike dva puta veći rizik od raka dojke od žena koje nisu bile na terapiji DES-om. Povećanje rizika nije ograničeno samo na kćeri izložene DES-u, nego i na unuke i praunuke (Hilakivi-Clarke, 2014).

Tablica 4. Strukturne abnormalnosti u žena s unutar materničnom izloženosti DES-u (preuzeto i prilagođeno iz Schrager i Potter, 2004)

<b>Rodnica</b>	<b>Vrat maternice</b>	<b>Maternica</b>
<i>Adenoza</i>	<i>Hipoplastični vrat maternice</i>	<i>Maternica u obliku slova T</i>
<i>Adenokarcinom svijetlih stanica</i>	<i>Pseudopolipi</i>	
	<i>Pijetlasti vrat maternice</i>	
	<i>Cervikalni ovratnik</i>	

Adenokarcinom svijetlih stanica najvjerojatnije će se razviti kada su žene s unutar materničnom izloženosti DES-u stare između 17 i 22 godine. Međutim, slučajevi su dijagnosticirani kod žena u 30-ima i 40-ima pa postoji zabrinutost zbog mogućeg vrhunca druge dobne pojave adenokarcinoma kako te žene postaju starije (Schrager i Potter, 2004). Mnoge žene koje su bile izložene DES-u unutar maternično imaju niz strukturnih abnormalnosti reproduktivnog trakta. Jedna studija pratila je pojavu adenoze kod žena izloženih DES-u unutar maternično kod približno 4500 žena gotovo 20 godina te je utvrđena 18-postotna učestalost strukturnih abnormalnosti maternice, vrata maternice ili rodnice (Herbst, 2015). Adenokarcinom svijetlih stanica rodnice i vrata maternice rijedak je u žena bez unutar maternične izloženosti DES-u te

se u takvim slučajevima obično razvija u postmenopauzalnom razdoblju (Schrager i Potter, 2004).

Sinovi žena koje su uzimale DES tijekom trudnoće imaju tri puta veću vjerojatnost da imaju genitalne strukturne abnormalnosti od muškaraca bez takve izloženosti (Schrager i Potter, 2004). Nije pokazan povećani rizik od raka, ali imaju povećanu prevalenciju maldescencije testisa, epididimnih cista, hipotrofnih testisa i varikokela (Herbst, 2015). Nadalje, postoji određena zabrinutost zbog učinka DES-a na prostatu. Jedna studija koja je ispitala utrikulu prostate muške mrtvorodne djece koja su bila izložena DES-u u maternici, pokazala je znatno veću učestalost skvamozne metaplazije u tom tkivu (Schrager i Potter, 2004). Model miša precizno je predvidio ili replicirao ishode opažene u žena kojima je dan DES tijekom trudnoće i žena izloženih u maternici. Dakle, dokazi o epigenetskim promjenama i međugeneracijskim učincima na miševima potakli su zabrinutost da gestacijska izloženost DES-u mijenja ekspresiju gena sa zdravstvenim posljedicama za sljedeću generaciju (Titus i sur., 2019).

#### **4.1.3. DRUŠTVENE POSLJEDICE**

Teško je odrediti broj osoba koje su bile izložene DES-u, no smatra se da se kreće od 5 do 10 milijuna žena u svijetu (Schrager i Potter, 2004). Ovo je tragični primjer terapije koja je izgledala obećavajuće i temeljila se na najboljim, ali neispravnim znanstvenim dokazima koji su bili dostupni u to vrijeme, što je dovelo do široke upotrebe terapije za koju je liječnik predviđao da će pacijenticama pomoći u uspješnoj trudnoći (Herbst, 2015). Intervencije u trudnoći posebno su problematične zbog složene fiziologije stanja i mogućnosti izazivanja kratkoročnih i dugoročnih štetnih posljedica i kod majke i kod njezinog potomstva (Troisi i sur., 2016).

Slučaj o DES-u pokazuje važnost opreza pri procjeni potrebe intervencija prilikom liječenja trudnica (Troisi i sur., 2016). Zbog većeg rizika od spontanog pobačaja, izvanmaternične trudnoće i prijevremenih poroda, češće konzultacije prije i tijekom trudnoće mogu biti potrebne trudnicama koje su bile unutar maternično izložene DES-u (Schrager i Potter, 2004). Zbog osjetljivosti fetusa u razvoju na sintetski hormon koji se primjenjuje izvana, razvile su se nepredviđene i ozbiljno štetne posljedice. Liječnici koji su propisali DES slijedili su ono što se činilo prihvaćenom medicinskom terapijom koja se temeljila na objavljenim studijama.



Nažalost, ove studije nisu se temeljile na rezultatima strožih ispitivanja kakva se provode danas (Herbst, 2015). Liječnici trebaju biti na oprezu za pacijente koji su možda bili izloženi ovom lijeku i moraju biti svjesni mogućih posljedica takvog izlaganja (Schrager i Potter, 2004).

Doze DES-a uvelike su varirale, kao i vrijeme uzimanja DES-a tijekom trudnoće. Ovi čimbenici mogu pridonijeti širokom rasponu štetnih učinaka na potomke žena koje su uzimale DES dok su bile trudne (Schrager i Potter, 2004). Utvrđeno je da žene koje su bile u maternici izložene DES-u imaju veći rizik od simptoma depresije i upotrebe antidepresiva, te da se to povećanje rizika proširilo i na njihovu srednju dob (O'Reilly i sur., 2010). Također, te žene treba savjetovati o njihovom povećanom riziku od neplodnosti i vjerojatno povećanom riziku od nepovoljnog ishoda trudnoće te ih pažljivo pratiti tijekom trudnoće. Neplodnost je najčešća u žena s osnovnim strukturnim abnormalnostima, a obično je uzrokovana nepravilnostima vezanim uz maternicu ili jajovod (Schrager i Potter, 2004). Poveznica između prenatalne izloženosti DES-u i naknadnih štetnih zdravstvenih posljedica, od kojih je većina prilično česta, lako je mogla ostati neotkrivena. Istraga rezultata terapije DES-om započeta je samo zato što se rijetki tumor pojavio u skupini pacijenata neobično mlade dobi, desetljećima prije uobičajene dobi nastanka simptoma (Troisi i sur., 2016).

Još uvijek postoji rizik od propisivanja tretmana koji izgledaju obećavajuće, ali nisu znanstveno dokazani (Herbst, 2015). Važno je uključiti pitanja o DES-u u rutinsku povijest bolesti žena koje su rodile između 1938. i 1971. godine i pacijenata koji su rođeni tijekom tih godina. U osoba rođenih izvan SAD-a postoji šansa za izlaganje DES-u ako su rodili ili su rođeni još 1980-ih. Mnoge žene možda nisu svjesne da su primile DES tijekom trudnoće, dijelom i zato što se sintetski estrogen prodavao pod mnogo različitih imena (Schrager i Potter, 2004). Ovaj povijesni primjer naglašava potrebu pažljivog odmjeravanja rizika i koristi intervencija u trudnoći i dugoročnog praćenja zdravstvenih rezultata majki i potomaka (Troisi i sur., 2016). Centri za kontrolu i prevenciju bolesti pokrenuli su kampanju za edukaciju zdravstvenih radnika i pacijenata o rizicima povezanim s izloženošću ovom sintetskom estrogenu (Schrager i Potter, 2004). Slučaj DES-a daje jak razlog za potrebu korištenja pažljivo izgrađenih znanstvenih ispitivanja za procjenu novih terapija, a ova je opomena osobito primjenjiva na trudnice jer je fetus često osjetljiviji od živog potomstva na vanjske utjecaje (Herbst, 2015).

## 4.2. ROFEKOKSIB

Rofekoksib bio je jedan od prvih selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2, skupine lijekova poznate pod nazivom koksibi, koji je odobren za upotrebu kod ljudi (Orlando i Malkowski, 2016). Farmaceutska tvrtka Merck dobila je 21. svibnja 1999. godine odobrenje od FDA za stavljanje rofekoksiba na medicinsko tržište pod marketinškim nazivom Vioxx (Topol, 2004). Koristio se za liječenje akutnih i kroničnih simptoma osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, akutnih bolova i menstrualnih bolova (Sibbald, 2004). Promoviran je kao sigurnija alternativa tradicionalnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID), premda je rano u razvoju bilo zabrinutosti zbog njegovih kardiovaskularnih štetnih učinaka (Orlando i Malkowski, 2016). Bio je dostupan u više od 80 zemalja (Slika 3) te imao svjetsku prodaju u iznosu od 2,5 milijarde američkih dolara u 2003. godini. IMS Health Canada izvještava da je rofekoksib 2003. godine bio u 10 najprodavanijih lijekova u Kanadi, s izdanih 3,3 milijuna recepata i maloprodajnom zaradom u ukupnom iznosu od 194 milijuna američkih dolara (Sibbald, 2004). Nakon što je više od 80 milijuna pacijenata uzelo ovaj lijek, 30. rujna 2004. godine, tvrtka ga je povukla zbog prekomjernog rizika od infarkta miokarda i moždanog udara. To predstavlja najveće povlačenje nekog lijeka na recept u povijesti (Topol, 2004).



Slika 3. Rofekoksib prodavao se i promovirao u više od 80 zemalja u svijetu, uključujući Kinu (preuzeto i prilagođeno iz Sibbald, 2004)

#### 4.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Ciklooksigenaze (COX) su važna i temeljito proučena skupina enzima prisutna u dvije izoforme u sisavaca: konstitutivni oblik ciklooksigenaze-1 (COX-1) i inducibilni oblik ciklooksigenaze-2 (COX-2) (Leão i sur., 2020). Enzimi COX kataliziraju početni korak u biosintezi prostaglandina, prostaciklina i tromboksana. Reakcije ciklooksigenaze i peroksidaze, provedene u dva odvojena, ali funkcionalno povezana aktivna mjesta, pretvaraju arahidonsku kiselinu u prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). PGH<sub>2</sub> se potom metabolizira sintezama specifičnim za tkivo u bioaktivne signalne molekule (Orlando i Malkowski, 2016). Enzim COX-1 eksprimira se u većini tkiva i odgovoran je za održavanje homeostaze i proizvodnju prostaglandina. COX-2 nalazi se pretežno u mozgu, bubrezima i endotelnim stanicama, a značajno se povećava koncentracija u raznim akutnim i kroničnim upalnim infekcijama (Leão i sur., 2020). COX-1 i COX-2 su farmakološke mete nesteroidnih protuupalnih lijekova, kao što su aspirin i ibuprofen (Orlando i Malkowski, 2016).

Inhibicija enzima COX-2 putem selektivnih protuupalnih lijekova bila je važna strategija za suzbijanje procesa upale. Mnogi selektivni inhibitori COX-2 izašli su na tržište kao protuupalni lijekovi, poput celekoksiba (Celebrex®), valdekoksiba (Bextra®) i rofekoksiba (Vioxx®), još kada se smatralo da selektivniji lijekovi dovode do manje želučanih nuspojava. Ipak, neki od ovih selektivnih inhibitora COX-2 također potiču lučenje prostaciklina (PGI<sub>2</sub>), ateroprotektivnog sredstva koje pacijente može predisponirati na srčani i moždani udar (Leão i sur., 2020).

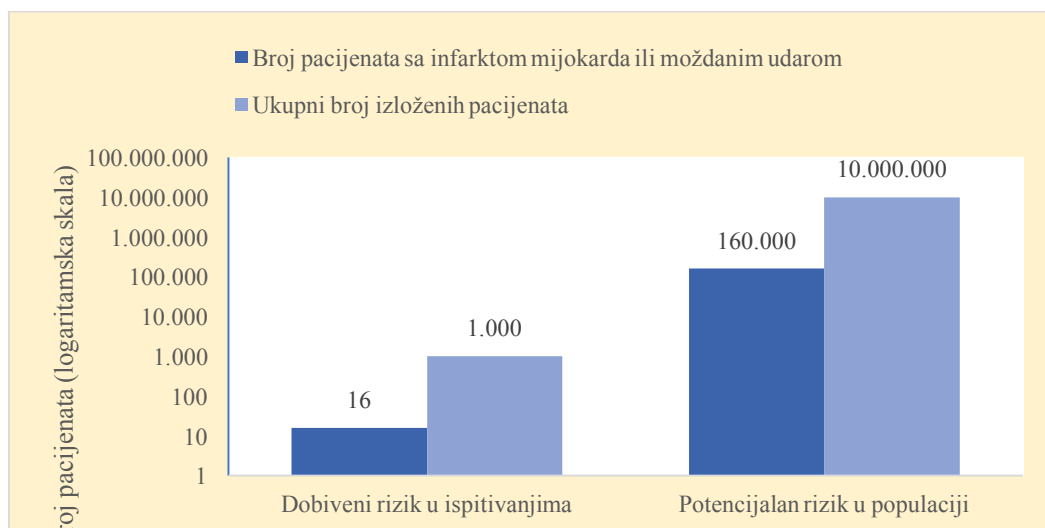
Koksibi su građeni na osnovi diarilnog heterocikličkog prstena, sa sulfonamidnim ili metil-sulfonskim dijelom dizajniranim da se vežu u bočni džep COX-2 kako bi se osigurala izoformno-selektivna inhibicija. Prisutnost valina umjesto izoleucina na položaju 523 u COX-2 u odnosu na COX-1 omogućuje koksibima pristup bočnom džepu. Dakle, supstitucija Val523 u COX-2 izoleucinom ukida izoformno selektivnu inhibiciju, dok supstitucija Ile523 u COX-1 valinom pojačava izoformno selektivnu inhibiciju (Orlando i Malkowski, 2016). Nuspojave koje ispoljavaju NSAID-i usmjerile su farmaceutsku struku u potragu za novim spojevima, čiji protuupalni potencijal prati veća selektivnost i specifičnost, minimalne nuspojave i niža cijena (Leão i sur., 2020). Koksibi su dizajnirani da pretežno inhibiraju COX-2 u odnosu na COX-1, pružajući tako željeno ublažavanje boli i protuupalna svojstva, istovremeno izbjegavajući želučane komplikacije uočene kod tipičnih neselektivnih NSAID (Orlando i Malkowski, 2016).

#### 4.2.2. NUSPOJAVE

Farmaceutska tvrtka Merck najavila je 30. rujna 2004. dobrovoljno povlačenje rofekoksiba s medicinskog tržišta nakon što je studija pokazala da se pacijenti koji uzimaju lijek dugoročno suočavaju s dva puta većim rizikom od srčanog udara u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo (Sibbald, 2004). Uočen je povećan rizik od kardiovaskularnih protrombotičkih događaja u ispitivanjima VIGOR i APPROVe (Brenner i sur., 2020). Preliminarne studije pokazale su da koksibi pokazuju protuupalna svojstva slična tradicionalnim NSAID-ima, ali sa smanjenom gastrointestinalnom toksičnošću. Naime, produljena inhibicija COX-1 u gastrointestinalnom sustavu može rezultirati stvaranjem čira i želučanim krvarenjem. Naknadna klinička ispitivanja učinkovitosti koksiba u smanjenju pojave karcinoma polipa debelog crijeva otkrila su da ti lijekovi povećavaju rizik od kardiovaskularnih komplikacija, što je i dovelo do povlačenja s tržišta (Orlando i Malkowski, 2016).

Trogodišnje kliničko ispitivanje pod nazivom APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention of Vioxx), koje je zaustavljeno krajem rujna 2004. godine tj. dva mjeseca prije nego što je trebalo biti završeno, procjenjivalo je učinkovitost rofekoksiba u sprječavanju recidiva kolorektalnih polipa kod pacijenata s povijesti kolorektalnih adenoma. Utvrđen je povećan relativni rizik za ozbiljne štetne kardiovaskularne događaje, uključujući srčane i moždane udare, počevši 18 mjeseci nakon početka liječenja među pacijentima koji su uzimali rofekoksib. Rizik od kardiovaskularnih nuspojava kod pacijenata na terapiji rofekoksibom bio je otprilike dvostruko veći nego kod pacijenata koji su uzimali placebo. Rezultati za prvih 18 mjeseci studije nisu pokazali povećan rizik od kardiovaskularnih nuspojava (Sibbald, 2004).

Rofekoksib je pokazao skrivena kardiotoksična svojstva, no raniji i odgovarajući pretklinički testovi mogli su otkriti ove učinke, čime bi se spriječile brojne ozbiljne štetne posljedice. Kardiotoksični učinci ostali su neotkriveni u pretkliničkim studijama, a otkriveni su tek u fazi IV kliničkih studija. Kasnije, u metaanalizi provedenoj nakon jednog ispitivanja, koja je obuhvatila 116 094 sudionika, pokazalo se da je primjena rofekoksiba povezana s povećanim rizikom od nastanka aritmija (Brenner i sur., 2020). S obzirom na desetke milijuna pacijenata koji su uzimali rofekoksib, radi se o velikom javnozdravstvenom problemu. Čak i mali dio dobivenog postotka zabilježenih ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, pretvorio bi se u tisuće pogođenih ljudi (Slika 4) (Topol, 2004).



Slika 4. Rizik od infarkta miokarda ili moždanog udara kod pacijenta koji su koristili rofekoksib (preuzeto i prilagođeno iz Topol, 2004)

Izjava znanstvenika iz Američke udruge za srčane bolesti potvrdila je da selektivni inhibitori COX-2 imaju nepovoljne kardiovaskularne učinke, uključujući povećani rizik od infarkta miokarda, moždanog udara, zatajenja srca i hipertenzije (Orlando i Malkowski, 2016). Ovaj lijek uistinu predstavlja rizik od kardiovaskularnih događaja; međutim, on ima protuupalni učinak i svojstva slična tradicionalnim NSAID sa smanjenom gastrointestinalnom toksičnošću. Od tada je rofekoksib postao važan prototip za dizajn novih perspektivnih NSAID-a selektivnih za COX-2 i sa što manjim nuspojavama kod ljudi (Leão i sur., 2020).

#### 4.2.3. POVLAČENJE S MEDICINSKOG TRŽIŠTA

U rujnu 2004. godine proizvođač je dobrovoljno povukao rofekoksib s medicinskog tržišta nakon što su analize o sigurnosti lijeka pokazale da je on povezan s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja u ispitivanju APPROVe (Ross i sur., 2009). U ključnom ispitivanju rofekoksiba sudjelovali su pacijenti s reumatoidnim artritismom i pokazalo se da ovaj koksib ima nižu gastrointestinalnu toksičnost od naproksena, kao predstavnika neselektivnih NSAID. Iako je lijek odobren 1999. godine na temelju podataka dostavljenih FDA, podaci su se pojavili u medicinskoj literaturi tek 23. studenog 2000. godine, tj. godinu i pol nakon što je izdano komercijalno odobrenje. Podaci o kardiovaskularnom sustavu navedeni u tom članku bili su nepotpuni – dizajn i provođenje ispitivanja nisu predviđali da bi se mogli dogoditi neželjeni

kardiovaskularni događaji. Tek se 8. veljače 2001. godine sastao Savjetodavni odbor FDA za artritis kako bi raspravio zabrinutost zbog potencijalnih kardiovaskularnih rizika povezanih s rofekoksibom. Ostaje nejasno zašto je FDA čekala dvije godine nakon pregleda i odobrenja rofekoksiba da provede ovaj sastanak. FDA ima ovlast odrediti provođenje naknadnih ispitivanja, ali nikada nije preuzela tu inicijativu. Umjesto da provede ispitivanje u kojem se posebno procjenjuje kardiovaskularni rizik i korist ovog lijeka, Merck je izdao seriju publikacija, počevši od priopćenja za tisak 22. svibnja 2001., pod naslovom "Merck potvrđuje kardiovaskularnu sigurnost Vioxxa", a dopunjen brojnim radovima u recenziranoj medicinskoj literaturi zaposlenika Mercka i njihovih savjetnika. Tvrtka je sponzorirala mnoge obrazovne medicinske simpozije na nacionalnim sastancima u nastojanju da ukloni zabrinutost zbog štetnih kardiovaskularnih učinaka rofekoksiba. Bila je ponavljana poruka da rofekoksib nema kardiovaskularnu toksičnost. Tijekom petoipogodišnje sage, mnoga epidemiološka ispitivanja potvrdila su i pojačala zabrinutost zbog rizika od infarkta miokarda i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja povezanih s rofekoksibom. U međuvremenu, Merck je trošio više od 100 milijuna dolara godišnje na oglašavanje lijeka. U bilo kojem trenutku, FDA je mogla spriječiti Merck, posebno s obzirom na pozadinsku zabrinutost da je kardiovaskularna toksičnost stvarna, što je potvrdilo više studija koje su provodili istražitelji neovisni o Mercku. Jedina značajna radnja koju je poduzela FDA dogodila se 11. travnja 2002., kada je naložila Mercku da u uputstvo o lijeku uvrsti određene mjere predostrožnosti u vezi s kardiovaskularnim rizicima (Topol, 2004).

#### **4.2.4. POSLJEDICE**

Neočekivana klinička kardiotoksičnost i dalje je vodeći uzrok prekida kliničkih ispitivanja i povlačenja lijekova s medicinskog tržišta, unatoč velikim naporima da se otkrije kardiotoksičnost u pretkliničkoj fazi programa razvoja lijekova (Brenner i sur., 2020). Sve je veća zabrinutost u pogledu kardiovaskularne sigurnosti inhibitora COX-2, izvorno razvijenih za smanjenje gastrointestinalne toksičnosti, ali s protuupalnim djelovanjem. Nakon povlačenja rofekoksiba, javila se zabrinutost izražena u pogledu kardiovaskularne sigurnosti celekoksiba i valdekoksiba, iako je nedavna studija pokazala da celekoksib nije povezan s povećanim rizikom od srčanih događaja u usporedbi s primjenom NSAID-a (Williams i sur., 2006). Gotovo 500 lijekova povučeno je sa svjetskog medicinskog tržišta između 1953. i 2013. godine, od kojih se većina odnosi na srčane nuspojave. Štoviše, procjenjuje se da se 197 000 smrtnih slučajeva u

Europskoj uniji svake godine pripisuje nuspojavama lijekova (Brenner i sur., 2020). U travnju 2005. godine prodaja i marketing valdekoksiba dobrovoljno su obustavljeni kao mjera predostrožnosti zbog mogućeg štetnog kardiovaskularnog učinka, a preostali inhibitori COX-2 postali su kontraindicirani u bolesnika s povijesti kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti (Williams i sur., 2006).

Danas medicinska zajednica prepoznaje kardiovaskularne rizike povezane s rofekoksibom. Relevantno pitanje je jesu li FDA i proizvođač mogli znati prije povlačenja rofekoksiba da je on povećavao rizik od kardiovaskularnih nuspojava u usporedbi s placebom, uzimajući u obzir podatke analiza kliničkih ispitivanja proizvođača (Ross i sur., 2009). Merck je proveo ispitivanje u kojem je rofekoksib uspoređivan s neselektivnim NSAID-om naproksenom u smislu gastrointestinalnih učinaka. Pokazano je da rofekoksib uzrokuje manje gastrointestinalnih problema, ali daljnja analiza pokazala je da su pacijenti koji su uzimali rofekoksib imali više srčanih i moždanih udara nego pacijenti koji su uzimali naproksen. Merck je taj podatak protumačio kao kardioprotektivan učinak naproksena (Tanne, 2006). Nijedna od dviju glavnih sila u ovoj pet i pol godina dugoj aferi – ni tvrtka Merck ni FDA – nisu ispunile svoje odgovornosti prema javnosti (Topol, 2004). Iako je povlačenje rofekoksiba dovelo do početnog povećanja propisivanja recepata za celekoksib, taj je porast bio kratkotrajan, vjerojatno kao rezultat zabrinutosti da bi se sigurnosno pitanje koje se odnosi na rofekoksib moglo odnositi i na ostatak lijekova te skupine. Od tada je propisivanje recepata za celekoksib pokazalo značajan pad koji se podudara sa sigurnosnim problemima vezanim uz rofekoksib. Zabilježeno je paralelno povećanje propisivanja diklofenaka i ibuprofena, što sugerira da su se ti lijekovi propisivali kao zamjena za inhibitore COX-2 (Williams i sur., 2006).

Merck se u SAD-u suočio s gotovo 10 000 sudskih slučajeva koji se odnose na rofekoksib (Ross i sur., 2009). Primjerice, porota u New Jerseyu dodijelila je 4,5 milijuna američkih dolara kompenzacijske štete 77-godišnjaku koji je tvrdio da mu je rofekoksib izazvao srčani udar. Porota je odlučila da je Merck prevario FDA o sigurnosti lijeka i dodijelili su tom čovjeku dodatnih 9 milijuna dolara kaznene odštete. Slučaj u Teksasu je također jedan primjer kaznene odštete u kojem je udovica muškarca koji je umro nakon uzimanja rofekoksiba dobila 253 milijuna američkih dolara tj. 26 milijuna nakon što je prvotni iznos smanjen državnim zakonom (Tanne, 2006). Može li iskustvo s rofekoksibom poboljšati pristup koji koriste farmaceutska industrija i regulatori za provođenje nadzora farmakološke sigurnosti nakon stavljanja lijeka na

tržište? Ovo je pitanje posebno važno uzimajući u obzir trenutne i buduće izazove u praćenju sigurnosti lijekova (Ross i sur., 2009).

### 4.3. CERIVASTATIN

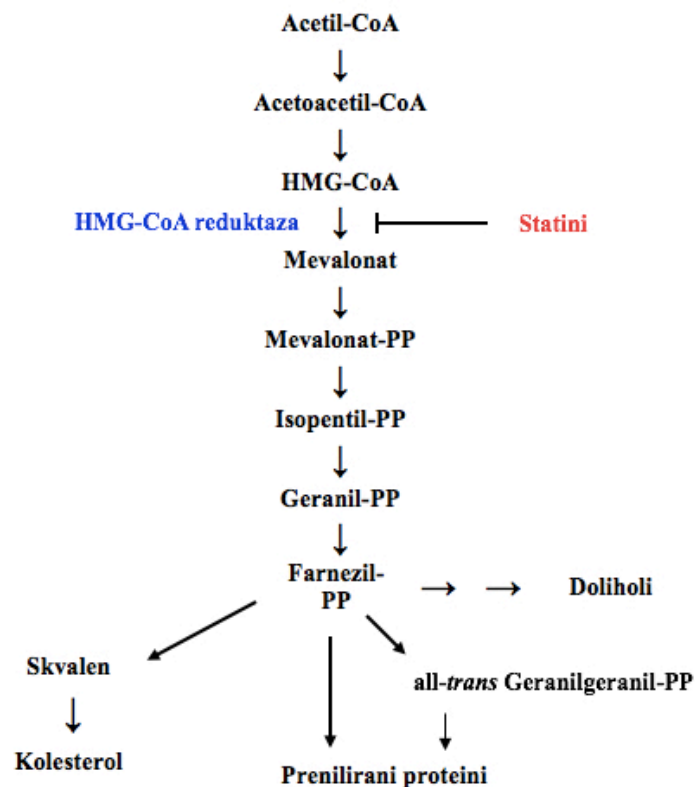
Cerivastatin je sintetski i najpotentiji statin koji je postojao na tržištu. Međutim, proizvođač, farmaceutska tvrtka Bayer, ga je povukao s tržišta 2001. godine, četiri godine nakon odobrenja za upotrebu, zbog veće pojave rabdomiolize (razgradnja mišićnih vlakana) od ostalih dostupnih statina, uključujući fatalne slučajeve (Adams i sur., 2020). Rabdomioliza je bila 10 puta češća kod cerivastatina nego kod ostalih odobrenih statina (Furberg i Pitt, 2001). U kolovozu 2001. godine povučen je s tržišta nakon što je njegova upotreba povezana s 52 smrtna slučaja uslijed rabdomiolize u SAD-u i Europi (Mantel-Teeuwisse i sur., 2004). Utvrđeno je da je rizik veći među bolesnicima koji su primali punu dozu, 0,8 mg / dan, i onima koji su istodobno primali gemfibrozil (Furberg i Pitt, 2001). Prije nego je povučen, koristio se kako bi se spriječio štetan učinak nepovoljnih kardiovaskularnih događaja te za smanjenje ukupnog kolesterola i kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL) (Adams i sur., 2020).

Brzo se apsorbira, dostižući vrhunac koncentracije u plazmi unutar dva do tri sata te ima kratko poluvrijeme života, dva do tri sata. Metabolizira se citokromima P450 2C8 i 3A4 do desmetilcerivastatina i njegovih hidroksi-metabolita, koji su također aktivni (Adams i sur., 2020). Djeluje u jetri inhibiranjem jednog od početnih enzima na putu sinteze kolesterola, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze. Ovaj enzim ireverzibilno pretvara HMG-CoA u mevalonat. Ova reakcija je treći korak u nizu reakcija u proizvodnji mnogih spojeva uključujući kolesterol i njegove derivate, LDL kolesterol i VLDL (lipoprotein vrlo niske gustoće) kolesterol. Smanjuje jetrenu proizvodnju kolesterola što uzrokuje smanjenje LDL kolesterola koji povećava rizik od aterogeneze. Međutim, enzim HMG-CoA reduktaza je također odgovoran za proizvodnju ubikinona (koenzim Q10), hema A, vitamina D, steroidnih hormona i mnogih drugih spojeva potrebnih ili korisnih za ljudski organizam. Moguće je da korisni učinci statina nisu samo posljedica djelovanja koja smanjuju razinu kolesterola u krvi, nego ih definiramo kao pleiotropne učinke statina (Adams i sur., 2020).



### 4.3.1. STATINI I NUSPOJAVE

Statini su najčešća propisivana skupina lijekova u svijetu. Njihovo propisivanje je u porastu, kao i prosječne propisane doze (Adams i sur., 2020). Oni su lijekovi izbora u terapiji hiperkolesterolemije zbog njihove dokazane učinkovitosti i sigurnosnog profila. Imaju i sve veću ulogu u upravljanju kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s relativno normalnom plazmatskom razinom kolesterola (Schachter, 2005). Kompetitivno inhibiraju enzim HMG-CoA reduktazu koja katalizira sintezu mevalonske kiseline iz NADPH i HMG-CoA u de novo sintezi kolesterola (Azemawah i sur., 2019). Kompetitivna inhibicija ovog enzima sa statinima smanjuje sintezu kolesterola u hepatocitima (Slika 5). Posljedično smanjenje razine unutarstaničnog kolesterola inducira ekspresiju LDL receptora na površini hepatocita, što rezultira povećanim izlučivanjem LDL kolesterola iz krvi i smanjenjem koncentracije cirkulirajućeg LDL kolesterola (Schachter, 2005).



Slika 5. De novo sinteza kolesterola (preuzeto i prilagođeno iz Schachter, 2005)

Uz umjerenu terapiju statinima, očekuje se da će se razine LDL kolesterola smanjiti između 30 i 45%. Ako su potrebna agresivnija smanjenja, terapija visokog intenziteta može smanjiti razinu LDL kolesterola za više od 50% (Azemawah i sur., 2019). Statini također imaju povoljne učinke na ostale parametre lipida, uključujući povećanje razine HDL (lipoproteini visoke gustoće) kolesterola i smanjenje koncentracije triglicerida. Sekundarni mehanizmi pomoću kojih statini mogu smanjiti razinu aterogenih lipoproteina uključuju inhibiciju jetrene sinteze apolipoproteina B100 i smanjenje sinteze i lučenja lipoproteina bogatih trigliceridima (Schachter, 2005).

Uz to, statini mogu imati korisne kardiovaskularne učinke neovisno o njihovim lipidno-modificirajućim svojstvima. Pleiotropni učinci su učinci, i pozitivni i negativni, koji se javljaju izvan predviđenog načina djelovanja lijeka (Azemawah i sur., 2019). Pleiotropna svojstva se mogu objasniti inhibicijom sinteze nesteroidnih izoprenoidnih spojeva, koji su također proizvedeni iz mevalonske kiseline (Slika 5) i uključuju poboljšanje funkcije endotelne stanice, modifikacija upalnog odgovora, smanjenje stanične proliferacije glatkih mišića i nakupljanje kolesterola (Schachter, 2005). Nadalje, uočena je stimulacija stvaranja kostiju, zaštita protiv oksidativne modifikacije lipoproteina niske gustoće te smanjenje razine C-reaktivnog proteina (Istvan i Deisenhofer, 2001).

Iako svi statini imaju zajednički mehanizam djelovanja, oni se razlikuju u po kemijskoj strukturi, farmakokinetičkom profilu i učinkovitosti promjene razine lipida (Schachter, 2005). Pokazalo se da različiti statini imaju različitu potentnost u smislu smanjenja razine lipida te da veće doze statina uzrokuju veće sniženje serumskih lipida od nižih doze. Rosuvastatin je oko tri puta potentniji od atorvastatina i oko 46 puta od fluvastatina u snižavanju koncentracije LDL kolesterola. Osim toga, nagib odnosa doza-odgovor bio je sličan za ta tri statina. Moguće je da, osim razlike u potentnosti, postoji i razlika u nagibu odgovora na dozu ili varijabilnosti cerivastatina. Ključno je utvrditi odnos doze i odgovora cerivastatina jer to može dati trag na pitanje zašto je on toksičniji za mišiće od ostalih statina (Adams i sur., 2020). Kemijske strukture statina reguliraju njihovu topljivost u vodi, koja utječe na njihovu apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje. Lovastatin, pravastatin i simvastatin potječu od gljivičnih metabolita i imaju poluvrijeme eliminacije 1–3 h. Atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin i rosuvastatin potpuno su sintetski spojevi, s poluvremenom eliminacije u rasponu od 1 sata za fluvastatin do 19 sati za rosuvastatin. Atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin i pitavastatin su relativno lipofilni spojevi te su podložniji

metabolizmu sustavom citokroma P450 (Schachter, 2005). Bioraspoloživost statina uvelike se razlikuje, od 5% za lovastatin i simvastatin do 60% ili više za cerivastatin i pitavastatin (Schachter, 2005).

U usporedbi s fluvastatinom, atorvastatinom i rosuvastatinom, cerivastatin je bio potentniji u snižavanju razine LDL kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida (Tablica 5). Primjerice, bio je 250 puta snažniji od fluvastatina, 20 puta od atorvastatina i 5,5 puta od rosuvastatina pri smanjenju LDL kolesterola prilikom upotrebe istih doza. Također, cerivastatin je povećao HDL kolesterol za 5% (Adams i sur., 2020).

Tablica 5. Veća potentnost cerivastatina u snižavanju LDL kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida u odnosu na fluvastatin, atorvastatin i rosuvastatin (preuzeto i prilagođeno iz Adams i sur., 2020)

	<i>fluvastatin</i>	<i>atorvastatin</i>	<i>rosuvastatin</i>
<i>smanjenje LDL kolesterola</i>	250x	20x	5,5x
<i>smanjenje ukupnog kolesterola</i>	233x	18x	6x
<i>smanjenje triglicerida</i>	125x	11x	13x

Statini se smatraju sigurnim, dobro podnosivim i najučinkovitijim lijekovima za liječenje hiperkolesterolemije, jednim od glavnih čimbenika rizika za aterosklerozu, pa su zato često propisani lijekovi. Najteži štetni učinak statina je miotoksičnost, u obliku miopatije, mijalgije, miozitisa ili rabdomiolize (Tomaszewski i sur., 2011). Najozbiljnija je je miopatija, koja može prijeći u fatalnu ili nefatalnu rabdomiolizu (Schachter, 2005). Rabdomioliza može rezultirati akutnim zatajenjem bubrega, diseminiranom intravaskularnom koagulacijom i smrću (Tomaszewski i sur., 2011). Pojava miopatija je niska (približno 1 od 1000 bolesnika), ovisi o dozi i povećava se kada se statini koriste se u kombinaciji s lijekovima koji imaju iste metaboličke putove (Schachter, 2005). Prevencija miopatije povezane sa statinima uključuje upotrebu najniže doze statina potrebne za postizanje terapijskih ciljeva i izbjegavanje politerapije lijekovima za koje se zna da povećavaju sistemska izloženost i rizik od miopatije (Tomaszewski i sur., 2011). Povlačenje cerivastatina iz kliničke upotrebe 2001. godine pojačalo

je nadzor nad tim učincima, premda svi dostupni podaci ukazuju na to da je povećana incidencija rabdomiolize zabilježene za cerivastatin specifična za ovaj lijek (Schachter, 2005). Trenutno je jedini učinkoviti tretman miopatije izazvane statinima prekid primjene statina u pogođenih bolesnika s bolovima u mišićima i povišenom razinom kreatin kinaze (Tomaszewski i sur., 2011).

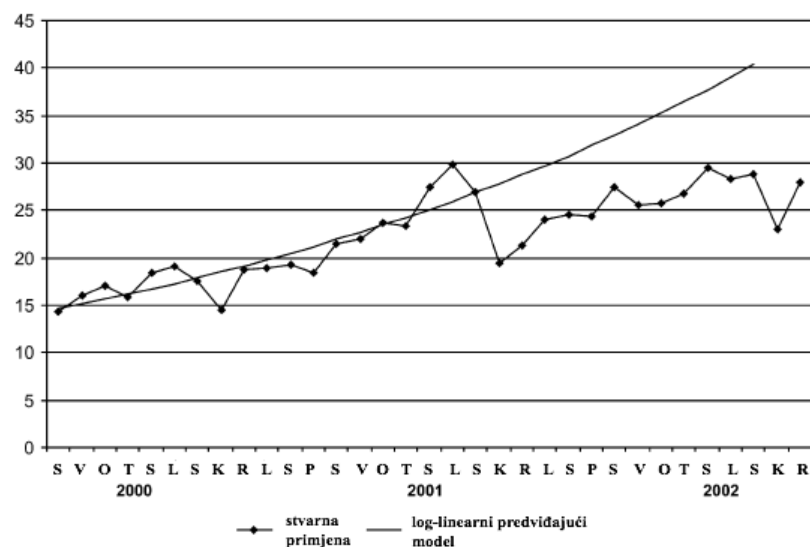
#### **4.3.2. POVLAČENJE S TRŽIŠTA I POSLJEDICE**

Povlačenje cerivastatina 2001. godine sa svjetskog medicinskog tržišta izazvalo je značajnu pozornost u medijima. Prema izvješćima iz novina, upotreba cerivastatina povezana je s rabdomiolizom, koja je dovela do zatajenja bubrega, a odgovorna je za 31 smrtni slučaj u SAD-u i 21 smrtni slučaj u ostatku svijeta (Furberg i Pitt, 2001). Rabdomioliza je bila poznata, ali rijetka neželjena reakcija na upotrebu statina, posebno kada se propisuju zajedno s fibratima. Sva uputstva za statine imala su upozorenje na istodobnu upotrebu s derivatima fibrične kiseline (Maggini i sur., 2004). Zabilježeno je i 385 nefatalnih slučajeva među procijenjenih 700 000 pacijenata u SAD-u, od kojih je većina trebala hospitalizaciju. U mnogim smrtnim slučajevima pacijenti su primali punu dozu cerivastatina ili su istodobno koristili gemfibrozil. Interakcija ova dva lijeka sudjelovala je u 12 od 31 smrtnog slučaja u SAD-u (Furberg i Pitt, 2001). Velika učestalost slučajeva pacijenata s miopatijom i rabdomiolizom praćena propisivanjem kombinacije cerivastatina i gemfibrozila, navela je proizvođača da kontraindicira ovu povezanost. Čak isključujući slučajeve povezane s istodobnom upotrebom cerivastatina i gemfibrozila, učestalost pojave ozbiljnih nuspojava i dalje je bila nekoliko puta (10-50) veća za cerivastatin od one za bilo koji drugi statin (Maggini i sur., 2004).

Brojna klinička ispitivanja pokazala su da statini značajno smanjuju kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika sa i bez postojećih bolesti srca i krvnih žila (Schachter, 2005). Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrti u razvijenom svijetu te čine više od jedne trećine ukupnih smrtnih slučajeva. U SAD-u kardiovaskularne bolesti uzrokuju jednu od tri prijavljene smrti svake godine. Postojeći dokazi pokazuju povezanost između nepovoljnih kardiovaskularnih događaja i koncentracije LDL kolesterola u krvi odraslih (Adams i sur., 2020). U kardiovaskularnoj medicini, farmaceutska skrb dovela je do poboljšanja usklađenosti pacijenata s terapijom lijekovima, pa čak i do manjeg broja zaprimanja pacijenata u bolnice (Mantel-Teeuwisse i sur., 2004). Trenutno preporučena terapija za sekundarnu prevenciju nepovoljnih kardiovaskularnih

učinaka sastoji se od pravilne prehrane i promjene načina života te farmakoterapije statinima koji se obično propisuju za snižavanje kolesterola s namjerom smanjenja štetnih kardiovaskularnih događaja u primarnoj prevenciji pacijenata (Adams i sur., 2020). Primjer događaja vezanih uz cerivastatin pokrenuo je sumnju javnosti na postupak odobravanja lijekova i vjeru u lijekove na recept (Furberg i Pitt, 2001).

U Italiji, nakon tiskovne konferencije 14. kolovoza 2001. godine, tijekom koje je Bayer iznio razloge za povlačenje cerivastatina, taj događaj postao je najvažnija vijest na televiziji i novinama. Prema statistikama, tijekom razdoblja od 15. do 29. kolovoza 2001. godine, povlačenje cerivastatina bila je tema 82 udarne vijesti, na šest najpopularnijih televizijskih mreža gdje je cerivastatin često prikazivan kao "ubojica" ili "smrtonosan" (Maggini i sur., 2004). Prestanak upotrebe lijekova za snižavanje lipida bio je povećan kod pacijenata koji su koristili cerivastatin u vrijeme njegova povlačenja s medicinskog tržišta (Mantel-Teeuwisse i sur., 2004). U Italiji su provedena mnoga istraživanja procjene utjecaja raširene zabrinutosti o statinima na suradljivost pacijenata i navike liječnika za propisivanje tih lijekova. Povlačenje cerivastatina imalo je utjecaj na usporavanje postojećeg uzlaznog trenda upotrebe statina (Slika 6). Uspoređujući prekide terapije statinima između 2001. i 2000. godine, može se procijeniti da je sveukupno zabilježen porast prestanka uzimanja terapije od 5%. Ta brojka odgovara oko 200 000 pacijenata u Italiji koji su prestali uzimati terapiju statinima tijekom jeseni 2001. godine zbog povlačenja cerivastatina (Maggini i sur., 2004).



Slika 6. Mjesečna upotreba statina u Italiji u razdoblju od siječnja 2000. do rujna 2002. godine (preuzeto i prilagođeno iz Maggini i sur., 2004)

Među pacijentima koji su koristili konkretno cerivastatin, odgovor je očekivano bio veći – 48% njih prestalo je uzimati ikakvu terapiju statinima. Pacijenti koji su dobro odgovarali na terapiju bili su pod manjim utjecajem, no unatoč tome, 10% njih prekinulo je bilo kakvu upotrebu statina (Maggini i sur., 2004). Prestanak uzimanja cerivastatina bio je češći kod žena, onih koji su primali male doze, onih koji su nedavno počeli koristiti lijekove za snižavanje lipida i onih koji su posljednji recept dobili od specijalista (Mantel-Teeuwisse i sur., 2004). Izvještavanja u medijima izazvala su zabrinutost kod pacijenata na terapiji statinima i pokrenula velik broj poziva liječnicima. Američko udruženje za srčane bolesti i Američki fakultet za kardiologiju zauzeli su stav objavljivanjem izjave čiji je cilj uvjeriti pacijente koji koriste statine da su preostali lijekovi ove skupine sigurni, samo u izuzetno rijetkim situacijama mogu uzrokovati rabdomiolizu te da zdravstvene koristi premašuju sve rizike (Furberg i Pitt, 2001).

Uz medicinsku njegu, farmaceutska skrb bi trebala biti važan alat za sprječavanje pacijenata da prestanu uzimati lijekove. Preko polovice bolesnika koji su istodobno koristili cerivastatin i gemfibrozil nije bilo svjesno vijesti da je postojao problem samo sa cerivastatinom ili u kombinaciji s gemfibrozilom (Mantel-Teeuwisse i sur., 2004). Analiza događaja povezana s cerivastatinom u ljeto 2001. godine, naglasila je važnost usvajanja „komunikacijske strategije rizika“ kao presudnog dijela politike zdravlja kako bi se osiguralo zaobilaženje zdravstvenih kriza te minimiziranje utjecaja neizbježnih kriza. To bi u idealnim okolnostima trebalo omogućiti pružanje prikladne informacije pacijentima i liječnicima o riziku i koristima liječenja prilikom saznanja novih sigurnosnih informacija o nekom lijeku (Maggini i sur., 2004). Povlačenje odobrenih i široko korištenih lijekova kao što je cerivastatin, zbog ozbiljnih nuspojava opasnih po život, ugrožava povjerenje javnosti u sustav medicinske skrbi. Nedostatak povjerenja djelomično može biti odgovoran za sve veće oslanjanje šire javnosti na alternativnu medicinsku terapiju (Furberg i Pitt, 2001).

#### **4.4. DROTREKOGIN ALFA**

Drotrekogin alfa (aktivirani) je rekombinantni humani aktivirani protein C koji se daje intravenozno u kontinuiranoj dozi na temelju težine za pacijente s teškom sepsom (Raggio i Morris, 2004). Priča o drotrekoginu alfa (DrotAA) započela je s idejom da su koagulacija i upalno djelovanje povezani i međusobno sinergistički utječu na razvoj zatajenja organa izazvanog sepsom (Vincent, 2012). Regulacija i koagulacijskog i upalnog puta je moguća

interakcijom trombina i aktiviranog proteina C (Raggio i Morris, 2004). Brojne studije na ljudima i životinjama sugeriraju da DrotAA modulira koagulacijske i upalne puteve te djeluje na endotelnu funkciju uslijed intenzivnih urođenih imunskih odgovora na izazove kao što je sepsa. Svakako je zamislivo da bi takvi učinci mogli naštetiti ili pomoći pacijentima sa sepsom (Angus, 2012).

Lijek je dobio odobrenje za puštanje na medicinsko tržište na temelju rezultata samo jednog istraživanja pod nazivom PROWESS (Vincent, 2012). DrotAA predstavljen je 2001. godine nakon što je ispitivanje PROWESS pokazalo značajno smanjenje smrtnosti kod bolesnika s teškom sepsom (Kahn i Le, 2016). Farmaceutska tvrtka Eli Lilly and Company sa sjedištem u SAD-u, 26. listopada 2011. godine dala je obavijest da povlači DrotAA sa svjetskog tržišta. Time je označen kraj jedinog lijeka odobrenog isključivo za terapiju sepse. Ovaj potez potaknut je neuspjehom velike međunarodne studije PROWESS Shock, da potvrdi učinkovitost lijeka prijavljenu u izvornom PROWESS ispitivanju (Angus, 2012). DrotAA je poslužio kao prirodni eksperiment za bolje razumijevanje postupka odobravanja lijekova u kritičnoj skrbi (Kahn i Le, 2016).

#### **4.4.1. SEPSA**

Teška sepsa i septički šok čine oko 37%, odnosno 15% pacijenata primljenih na jedinice intenzivne njege u Europi. Oni su ujedno i vodeći uzroci smrti, s 27% i 47% smrtnosti u jedinicama intenzivne njege, odnosno 36% i 57% smrtnosti u bolnici. Podaci pokazuju da se broj pacijenata s teškom sepsom primljenih na jedinice intenzivne njege s vremenom povećava, zbog čega se bilježi porast ukupnog broja smrti, unatoč poboljšanom standardu njege i smanjenoj bolničkoj smrtnosti (Camporota i Wyncoll, 2007). Procjene sugeriraju da postoji oko 700 000 slučajeva teške sepse godišnje u Europi, a ti će se brojevi vjerojatno povećavati kako stanovništvo stari, a sve više pojedinaca se liječi imunosupresivnim lijekovima. S obzirom na vrlo visoku razinu smrtnosti, optimiziranje liječenja sepse mora biti prioritet (Vincent, 2006). U bolesnika s teškom sepsom, trombin je uključen u međusobni odnos koagulacijskih i upalnih putova. On je odgovoran za pretvorbu fibrinogena u fibrin tj. stvaranje tromba. Trombin također aktivira endotelne stanice, bijele krvne stanice i trombocite. Regulacija i koagulacijskog i upalnog puta je moguća interakcijom trombina i aktiviranog proteina C (Raggio i Morris, 2004).

Aktivirani protein C ima ključnu ulogu u očuvanju i obnavljanju perfuzije tkiva zahvaljujući svojim snažnim antitrombotičkim, profibrinolitičkim i protuupalnim svojstvima (Camporota i Wyncoll, 2007). Razgraničenje veze između upale i koagulacije je važan korak u razvoju imunomodulatornog sredstva koje bi moglo poboljšati ishode od sepse (Vincent, 2006). Mehanizmi koji dovode do disfunkcije organa u teškoj sepsi su složeni. Poremećeni prokoagulacijski i proupalni odgovori domaćina na infekciju mogu dovesti do oštećenja endotela, oštećenja mikrocirkulacije i hipoperfuzije tkiva. Tijekom sistemske sepse, međutim, upala i disfunkcija endotela otežavaju pretvorbu proteina C (PC) u njegov aktivirani oblik. Stoga gotovo 88% bolesnika sa sepsom ima nisku razinu PC-a (<80% od normalne), a 40% ima razinu PC-a koja je ozbiljno smanjena (<40% od normalne). To može dovesti do pretjerane upale, stvaranja mikrotromba i zatajenja više organa (Camporota i Wyncoll, 2007). Proupalni citokini aktiviraju sustav zgrušavanja i sustav zgrušavanja zauzvrat ima proupalnu ulogu u imunom odgovoru na sepsu. Zato je predloženo da antikoagulacijski lijekovi mogu smanjiti upalni odgovor (Vincent, 2006).

#### **4.4.2. FARMAKOLOGIJA LIJEKA**

Klinički su ispitana tri prirodna antikoagulansa koji bi se mogli upotrijebiti u terapiji sepse – antitrombin, inhibitor puta tkivnog faktora i aktivirani protein C. Za razliku od prva dva prirodna antikoagulansa koja su klinički ispitana, primjena DrotAA kod pacijenata s teškom sepsom prikazana je u velikom kliničkom ispitivanju faze III te je on povezan s poboljšanim stopama preživljavanja kod pacijenata s teškom sepsom (Vincent, 2006).

Ispitivanjem PROWESS prvotno se dokazalo postojano smanjenje smrtnosti u bolesnika s teškom sepsom kada su liječeni DrotAA (Camporota i Wyncoll, 2007). Smatralo se da je lijek specifičan za vrstu te je jedna pozitivna studija na primatima bila dovoljna osnova za kliničko ispitivanje. PROWESS ispitivanje zaustavljeno je ranije zbog učinkovitosti s impresivnim rezultatima – relativno smanjenje rizika smrtnosti od 19,4% u 28-dnevnom razdoblju (Vincent, 2012). U bolesnika s teškom sepsom, broj organa u zatajenju često se koristi za predviđanje stupnja sepse. Uz to, razvijeni su višestruki sustavi bodovanja kako bi pomogli liječnicima da procjene razinu disfunkcije organa i predvide rizik od smrti. Utvrđivanje vremenskog razdoblja za liječenje bolesnika s teškom sepsom važno je u smislu maksimiziranja isplativosti i smanjenja smrtnosti. Rano utvrđivanje i liječenje bolesnika s teškom sepsom pomoću



standardne skrbi značajno poboljšava ishode. Ispitivanja su pokazala veću korist kod bolesnika liječenih s DrotAA ranije ( $\leq 24$  sata), a ne kasnije ( $> 24$  sata od prve dokumentirane disfunkcije organa izazvane sepsom do liječenja) (Camporota i Wyncoll, 2007). Način djelovanja DrotAA uključuje protuupalno djelovanje, uz njegova antikoagulacijska svojstva, zbog čega se može objasniti zašto studije s drugim prirodnim antikoagulansima nisu uspjele pokazati sličnu korist. Aktivirani protein C može smanjiti oslobađanje proupalnih citokina, uključujući faktor nekroze tumora (TNF). Također se pokazalo da inhibira nuklearne faktore – stvaranje kappa B i uzrokuje indukciju sintetaze dušikovog oksida. Može i smanjiti staničnu apoptozu i modulirati kemotaksiju i adheziju leukocita (Vincent, 2006). Propisano je da se DrotAA ne smije koristiti u bolesnika s nedavnom operacijom i disfunkcijom jednog organa. Apsolutne i relativne kontraindikacije za lijek navedene su u Tablici 6. Da bi se ograničila svaka moguća komplikacija u obliku krvarenja, preporučuje se da DrotAA mogu primjenjivati samo iskusni liječnici u ustanovama opremljenima za njegu bolesnika s teškom sepsom (Vincent, 2006).

Tablica 6. Kontraindikacije i relativne kontraindikacije za primjenu DrotAA (preuzeto i prilagođeno iz Vincent, 2006)

<b>Kontraindikacije za primjenu DrotAA</b>	<b>Relativne kontraindikacije za primjenu DrotAA</b>
<i>aktivno unutaranje krvarenje</i>	<i>nedavna primjena (unutar 3 dana) trombolitičke terapije</i>
<i>povijest poremećaja krvarenja</i>	<i>nedavna primjena (unutar 7 dana) oralnih antikoagulansa ili inhibitora glikoproteina IIb/IIIa</i>
<i>broj trombocita <math>&lt; 30\ 000 \times 10^6/L</math></i>	<i>nedavna primjena (unutar 7 dana) aspirina <math>&gt; 650</math> mg dnevno ili drugih antitrombotičkih lijekova</i>
<i>zatajenje organa ili nedavna operacija (unutar 30 dana)</i>	<i>trudnoća</i>
<i>rizik od krvarenja</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- izvedena velika operacija unutar 12 h prije početka terapije</li> <li>- povijest teških povreda glave, intrakranijalna ili intraspinalna operacija unutar 3 mjeseca prije početka terapije</li> <li>- gastrointestinalno krvarenje koje je zahtjevalo medicinsku pomoć unutar 6 tjedana od početka terapije</li> <li>- prisutnost epiduralnog katetera</li> <li>- poznata preosjetljivost na drotrekogin alfa (aktivirani)</li> </ul>	

#### 4.4.3. ODOBRENJE I POVLAČENJE LIJEKA S TRŽIŠTA

Svjetsko ispitivanje rekombinantnog humanog aktiviranog proteina C u teškoj sepsi (PROWESS) provedeno je 2001. godine. Otkrilo se da je 96-satna intravenska infuzija, 24 µg/kg na sat DrotAA tijekom 28 dana izazvala relativno smanjenje rizika smrtnosti kod pacijenata s teškom sepsom od 19,4% (Camporota i Wyncoll, 2007). U studenom 2001. godine FDA je odobrila DrotAA, a u kolovozu 2002. godine odobrila ga je i Europska agencija za lijekove (EMA) (Camporota i Wyncoll, 2007). DrotAA odobren je za liječenje teške sepse na temelju PROWESS studije, randomiziranog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog, multicentričnog kliničkog ispitivanja koje je zaustavljeno ranije zbog dokazane učinkovitosti DrotAA nakon sudjelovanja 1690 bolesnika s teškom sepsom (Ranieri i sur., 2012). Pacijenti koji su bilo dio te studije imali su sepsu i zatajenje organa koje nije bilo prisutno dulje od 24 sata. Nasumično su odabrani za primanje placeba ili infuzije DrotAA u dozi od 24 µg/kg na sat tijekom 96 sati, a praćeni su 28 dana nakon početka infuzije ili do smrti. Stopa smrtnosti iznosila je 30,8% u placebo skupini, ali samo 24,7% u skupini koja je primala DrotAA (Vincent, 2006). Relativno smanjenje rizika od smrtnosti iznosilo je 19,4% (Ranieri i sur., 2012). DrotAA je odobren samo na temelju ispitivanja faze III, koje je zaustavljeno ranije zbog pokazane učinkovitosti lijeka. Većina lijekova odobrena je nakon dva pozitivna ispitivanja faze III, ali iznimke mogu biti napravljene kada postoji uvjerljiva klinička potreba ili su rezultati ispitivanja posebno impresivni. Iako je vanjsko savjetodavno povjerenstvo FDA bilo podijeljeno oko toga treba li lijek odobriti, FDA je ipak smatrala da su ti uvjeti ispunjeni. Mnoga velika svjetska regulatorna tijela za lijekove složila su se s odlukom FDA (Angus, 2012).

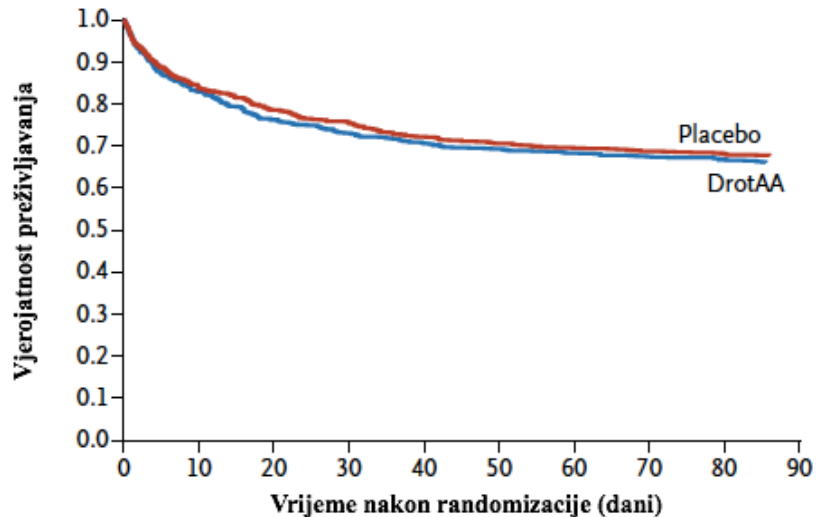
Obje organizacije, i FDA i EMA, odobrile su DrotAA za uporabu u bolesnika s teškom sepsom s visokim rizikom za smrt, ali su se razlikovale u definiciji rizika za smrt. Visoki rizik za smrt FDA je definirala kao ocjenu akutne fiziologije i kronične zdravstvene zaštite (APACHE II) od 25 ili više, a EMA kao prisutnost disfunkcije više organa (Camporota i Wyncoll, 2007). Bez obzira na pozitivne rezultate ispitivanja PROWESS, FDA je imala nekoliko zabrinutosti: 1) došlo je do promjene u postupku proizvodnje lijeka na polovici studije, 2) usred ispitivanja došlo je do izmjene i dopune protokola radi pojašnjenja nekih kriterija za isključivanje pacijenata – točnije, isključeni su pacijenti za koje su liječnici smatrali da imaju male šanse preživjeti više od 28 dana zbog terminalnog stanja koje nije povezano sa sepsom, 3) dogodila se promjena u placebo sredinom ispitivanja – zamjena normalne fiziološke otopine s albuminom (Vincent, 2006). Nadalje, od odobrenja DrotAA, liječnici su suočeni s nekoliko

izazova: troškovi lijeka, odabir pacijenata za koje je vjerojatnije da će imati koristi od lijeka te odluka o tome kada pokrenuti terapiju. Postoje i operativna pitanja o načinu upravljanja infuzijom kako bi se pružio učinkovit tretman, a istovremeno smanjio rizik od krvarenja, posebno u bolesnika s poremećajem zgrušavanjem, u vrijeme operacije ili tijekom bubrežne nadomjesne terapije (Camporota i Wyncoll, 2007).

Nakon provedenih daljnjih ispitivanja, pokazano je da liječenje s DrotAA nema koristan učinak kod pacijenata koji nemaju tešku sepsu ili kod djece. Iako su možda postojala razumna objašnjenja za ove razlike s rezultatima PROWESS-a, zasijano je sjeme sumnje (Vincent, 2012). Odobrenje EMA-e bilo je podložno godišnjem pregledu te su 2007. godine zaključili da postoji opravdana sumnja na učinkovitost lijeka i da je potrebno provesti novo ispitivanje za potvrdu hipoteze da DrotAA, u usporedbi s placebom, smanjuje smrtnost u bolesnika sa septičkim šokom (Ranieri i sur., 2012). U veljači 2007. godine, nakon razgovora s EMA-om i zbog neslaganja među nekim liječnicima, tvrtka Lilly je najavila da će provesti daljnje ispitivanje DrotAA. Ovo novo ispitivanje pod nazivom PROWESS Shock započelo je 2008. godine (Camporota i Wyncoll, 2007). Odrasli pacijenti bili su podobni za uključivanje u studiju ako imali su sepsu (infekciju i dva ili više znakova sistemske upale), šok i klinički dokaz o hipoperfuziji. Od 27 816 potencijalnih pacijenata primljeno je 1697, od kojih su 852 dodijeljena za primanje DrotAA i 845 za primanje placeba. Procijenjen je primarni ishod u 1680 bolesnika. U 28 dana preminula su 223 od 846 bolesnika (26,4%) u skupini pacijenata koja je primila DrotAA i 202 od 834 (24,2%) u placebo skupini. U 90 dana preminulo je 287 od 842 pacijenta (34,1%) u skupini DrotAA i 269 od 822 (32,7%) u placebo skupini (Ranieri i sur., 2012). Ovo ispitivanje nije pokazalo, točnije potvrdilo, korist i učinkovitost DrotAA (Vincent, 2012).

Zaključak ove međunarodne studije koja uključuje kritično bolesne odrasle osobe sa septičkim šokom, jest da DrotAA nije smanjio smrtnost nakon 28 ili 90 dana u usporedbi s placebom (Ranieri i sur., 2012). U izvornoj studiji PROWESS, najveće smanjenje apsolutne smrtnosti zabilježeno je kod pacijenata koji su bili bolesniji (na primjer, oni koji su imali septički šok). Naknadna ispitivanja ciljala su pacijente u ranoj fazi teške sepse ili niže težine bolesti i nisu mogla dokazati učinkovitost lijeka (Angus, 2012). Nije se mogla objasniti nedosljednost između otkrića u PROWESS Shock studiji i smanjenja smrtnosti nakon 28 dana koje je uočeno u studiji PROWESS. Rezultati smanjenja smrtnosti ove studije nakon 90 dana u skladu su s onima iz PROWESS studije nakon 3 mjeseca, kada smrtnost nije bila značajno smanjena pomoću DrotAA. Određene su procjene vjerojatnosti preživljavanja (Slika 7), koje se u 90 dana

nisu značajno razlikovale između pacijenata koji su primali DrotAA i onih koji su primali placebo (Ranieri i sur., 2012).



Broj rizičnih pacijenata										
Placebo	845	703	656	622	593	579	569	563	557	553
DrotAA	851	701	645	616	596	584	576	567	561	555

Slika 7. Vjerojatnost preživljavanja pacijenata tijekom ispitivanja koji su primali DrotAA i placebo (preuzeto i prilagođeno iz Ranieri i sur., 2012)

Kritike koje su okruživale prvo PROWESS ispitivanje i ona kasnija, unijele su opći osjećaj skepticizma, zbog kojeg je, praćeno rezultatima PROWESS Shock ispitivanja, bilo teško nastaviti bilo kakva druga istraživanja vezana uz DrotAA (Vincent, 2012). Objavljeni rezultati PROWESS Shock ispitivanja 2011. godine nisu pokazali pozitivan utjecaj DrotAA na preživljavanje odraslih osoba koje boluju od teške sepse i imaju visok rizik od smrti. To je natjeralo proizvođača da povuče lijek s medicinskog tržišta (Kahn i Le, 2016). Uobičajeni razlog za povlačenje lijeka je utvrđivanje ranije nepoznate, ali vrlo neželjene nuspojave. Međutim, povlačenje je u ovom slučaju bilo dobrovoljna odluka koja se nije temeljila na sigurnosti, već na neuspjehu u potvrđivanju učinkovitosti (Angus, 2012).

## **5. ZAKLJUČAK**

U suvremeno doba sve je manje primjera lijekova povučenih s tržišta nakon odobrenja – lijekova koji uspješno prođu sve faze pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, dobiju odobrenje za stavljanje na medicinsko tržište, a kasnije se utvrdi kako uzrokuju teške štetne posljedice, a neki i smrtonosne. Očekivano, zbog negativnih primjera u prošlosti koji su ugrozili povjerenje javnosti u medicinsku skrb i farmaceutsku industriju, cijeloj problematici ispitivanja lijekova pristupilo se ozbiljnije: stroži kriteriji ispitivanja, bolja regulacija, provjere od strane neovisnih nadležnih tijela. Uočljivo je kako se cijeli proces regulacije lijekova kroz vrijeme usavršava.

Kroz analizu promjena u statusu lijekova dietilstilbestrola, rofekoksiba, cerivastatina i drotrekogina alfa (aktivirani), vidljivo je kako je njihovo povlačenje s medicinskog tržišta, nakon prethodnih odobrenja, uzrokovalo tj. povećalo nezadovoljstvo, zabrinutost i skepticizam javnosti. Nakon povlačenja svakog od ovih lijekova, zabilježen je pad primjene lijekova iz iste skupine i onih koji djeluju putem istog mehanizma. Javila se sumnja javnosti u ispravnost i regulacije lijekova tijekom njihovih ispitivanja za odobrenje stavljanja u promet.

Dietilstilbestrol je kod pacijentica koje su ga koristile u trudnoći izazvao brojne teške nuspojave, kao što su spontani pobačaji, rak grlića maternice, mrtvorodena djeca, djeca rođena s defektima te su takvi slučajevi rezultirali tužbama i sudskim procesima. Javnost je događajima još više bila zgrožena kada su štetne posljedice uočene i kod djece majki koje su koristile DES u trudnoći. Rofekoksib je lijek iste sudbine kao DES jer je uslijed njegove primjene u općoj populaciji zabilježen povećan rizik od nastanka infarkta miokarda i moždanog udara. Povlačenjem rofekoksiba s tržišta, uočena je značajno manja upotreba ostalih koksiba zbog rastućeg nepovjerenja korisnika. Nadalje, povlačenje cerivastatina koji se koristio za smanjenje ukupnog kolesterola, a time i očuvanje kardiovaskularne funkcije, uzrokovalo je prestanak upotrebe ostalih statina kod pacijenata. Time su mnogobrojni pacijenti dovedeni u rizik od razvoja težih bolesti uslijed nekontrolirane razine kolesterola, a čak i moguće smrti. Ovime je vidljiva jačina zabrinutosti i sumnje javnosti u medicinsku i ljekarničku skrb. U slučaju drotrekogina alfa (aktivirani), javila se pojava povlačenja lijeka s medicinskog tržišta zbog neuobičajenog razloga – nije se radilo o nuspojavama, nego jer se utvrdilo da njegov terapijski učinak ne odgovara učinku koji se navodno utvrdio tijekom ispitivanja tog lijeka. Naknadnim ispitivanjima nije se mogla potvrditi njegova farmakološka djelotvornost.

U svim prethodno navedenim slučajevima, bitno je istaknuti ulogu liječnika i farmaceuta, prvenstveno ljekarnika. Njihova dužnost je informirati javnost o svim bitnim promjenama koje

se događaju u “socijalnom životu lijeka”. Kod povlačenja ovih lijekova, zdravstveni djelatnici nisu uspjeli uvjeriti javnost kako su ovakve pojave iznimka, a ne pravilo. To se vidi u smanjenom postotku primjene lijekova sličnih onima koji su povučeni s medicinskog tržišta, to jest lijekova iste skupine ili istog mehanizma djelovanja kao lijek koji je povučen. Ovakvim događajima vidno je poljuljano povjerenje pacijenata i opće populacije u zdravstvenu skrb. Pacijenti su izgubili vjeru, poštovanje i sigurnost upravo naspram onih koji trebaju štiti ljudsko zdravlje i život – liječnici i ljekarnici. To nepovjerenje, konkretno u slučajevima prethodno navedenih lijekova, ali i općenito, najveći je problem čime pacijenti u konačnici štete samima sebi. Iz tih razloga je iznimno važno da liječnici i ljekarnici daju pravodobne i provjerene podatke o lijekova te prate tijek terapije. Liječnici i ljekarnici, naime, trebaju spriječiti da pacijenti svoje nepovjerenje prema lijekova na temelju izoliranih negativnih slučajeva, protegnu na sve lijekove. U tom bi slučaju, takvo apsolutno nepovjerenje u lijekove, u konačnici moglo ugroziti njihovo zdravlje jer nesumnjivo postoje lijekovi koji su pacijentima prijekopotrebn i čija je sigurnost i učinkovitost neprijeporno dokazana.

## 6. LITERATURA

Adams SP, Tiellet N, Alaeiikhchi N, Wright JM. Cerivastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, (1).

Angus DC. Drotrecogin alfa (activated)... a sad final fizzle to a roller-coaster party. *Critical Care*, 2012, 16(1), 1-3.

Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penaflor R, Riel PL, Situ S, Hashemzadeh M. State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2019, 33(5), 625-639.

Berger VW, Alpers, SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. *Reviews on recent clinical trials*, 2009, 4(2), 79-88.

Brenner GB, Makkos A, Nagy CT, Onódi Z, Sayour NV, Gergely TG, Kiss B, Görbe A, Sággy É, Zádori ZS, Lázár B, Baranyai T, Varga RS, Husti Z, Varró A, Tóthfalusi L, Schulz R, Baczkó I, Giricz Z, Ferdinandy P. Hidden Cardiotoxicity of Rofecoxib Can be Revealed in Experimental Models of Ischemia/Reperfusion. *Cells*, 2020, 9(3), 551.

Camporota L, Wyncoll D. Practical aspects of treatment with drotrecogin alfa (activated). *Critical Care*, 2007, 11(5), 1-8.

Craveiro NS, Lopes BS, Tomás L, Almeida SF. Drug Withdrawal Due to Safety: A Review of the Data Supporting Withdrawal Decision. *Current drug safety*, 2019, 15(1), 4-12.

Curtis BM, Barrett BJ, Parfrey PS. How to Design a Clinical Trial. U: Renal Disease. Goligorsky MS, urednik, New York, New York Medical College, 2003, str. 475-489.

Farcas A, Balcescu T, Anghel L, Bucsa C, Mogoşan C. A description of medicines-related safety issues evaluated through a referral procedure at the EU level after 2012. *Expert opinion on drug safety*, 2020, 19(6), 755-762.

Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Trials*, 2001, 2(5), 1-3.



Herbst AL. Diethylstilbestrol (DES) pregnancy treatment: a promising widely used therapy with unintended adverse consequences. *AMA Journal of Ethics*, 2015, 17(9), 865-870.

Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Research*, 2014, 16(2), 208.

Horwitz RI. Complexity and contradiction in clinical trial research. *The American journal of medicine*, 1987, 82(3), 498-510.

Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 2001, 292(5519), 1160-1164.

Kahn JM, Le TQ. Adoption and de-adoption of drotrecogin alfa for severe sepsis in the United States. *Journal of critical care*, 2016, 32, 114-119.

Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*, 2005, 8(sup1), 3-63.

Leão RP, Cruz JV, da Costa GV, Cruz JN, Ferreira EF, Silva RC, Santos CB. Identification of New Rofecoxib-Based Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Bioinformatics Approach. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(9), 209.

Maggini M, Raschetti R, Traversa G, Bianchi C, Caffari B, Da Cas R, Pani P. The cerivastatin withdrawal crisis: a “post-mortem” analysis. *Health Policy*, 2004, 69(2), 151-157.

Mantel-Teeuwisse AK, Klungel OH, Egberts TC, Verschuren WM, Porsius AJ, de Boer A. Failure to continue lipid-lowering drug use following the withdrawal of cerivastatin. *Drug safety*, 2004, 27(1), 63-70.

O'Reilly ÉJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. *American journal of epidemiology*, 2010, 171(8), 876-882.

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC medicine*, 2016, *14*(1), 1-11.

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. *Critical reviews in toxicology*, 2016, *46*(6), 477-489.

Orlando BJ, Malkowski MG. Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 2016, *72*(Pt 10), 772-776.

Pageot C, Bezin J, Smith A, Arnaud M, Salvo F, Haramburu F, Pariente A. Impact of medicine withdrawal on reporting of adverse events involving therapeutic alternatives: A study from the French Spontaneous Reporting Database. *Drug safety*, 2017, *40*(11), 1099-1107.

Pignatti F, Boone H, Moulon I. Overview of the European regulatory approval system. *The Journal of ambulatory care management*, 2004, *27*(2), 89-97.

Raggio MJ, Morris PE. Drotrecogin alfa. *Drugs of Today*, 2004, *40*(6), 517-538.

Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Williams MD. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2012, *366*(22), 2055-2064.

Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med*, 2009, *169*(21), 1976-1985.

Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2005, *19*(1), 117-125.

Schrager S, Potter B. Diethylstilbestrol exposure. *American family physician*, 2004, *69*(10), 2395-2400.

Schultz A, Saville BR, Marsh JA, Snelling TL. An introduction to clinical trial design. *Paediatric respiratory reviews*, 2019, 32, 30-35.

Sibbald B. Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market. *CMAJ*, 2004, 171(9), 1027-1028.

Tanne JH. Court awards claimant \$13.5 m in rofecoxib lawsuit. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2006, 332(7547), 927.

Titus L, Hatch EE, Drake KM, Parker SE, Hyer M, Palmer JR, Hoover RN. Reproductive and hormone-related outcomes in women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): A report from the US National Cancer Institute DES Third Generation Study. *Reproductive Toxicology*, 2019, 84, 32-38.

Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacological reports*, 2011, 63(4), 859-866.

Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(17), 1707-1709.

Troisi R, Hatch EE, Titus L. The diethylstilbestrol legacy: a powerful case against intervention in uncomplicated pregnancy. *Pediatrics*, 2016, 138(Supplement 1), S42-S44.

Vincent JL. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Expert review of anti-infective therapy*, 2006, 4(4), 537-547.

Vincent JL. The rise and fall of drotrecogin alfa (activated). *The Lancet infectious diseases*, 2012, 12(9), 649-651.

Vitry A, Nguyen T, Entwistle V, Roughead E. Regulatory withdrawal of medicines marketed with uncertain benefits: the bevacizumab case study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 2015, 8(1), 1-11.

Williams D, Singh M., Hind C. The effect of the withdrawal of rofecoxib on prescribing patterns of COX-2 inhibitors in Scotland. *British journal of clinical pharmacology*, 2006, 62(3), 366–368.

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

### SAŽETAK

Tijekom povijesti, a posebno u razdoblju početka razvoja farmaceutske industrije, postojalo je mnogo primjera lijekova koji su odobreni za stavljanje u promet, a poslije se otkrilo kako imaju teške, a neki i smrtonosne štetne posljedice. Takvi lijekovi su povučeni s tržišta uz veliki odjek u javnosti. Danas je takvih primjera vrlo malo, a teži se potpunom rješavanju toga problema.

Dietilstilbestrol odobren je za stavljanje na medicinsko tržište 1938. godine, a tek 1971. godine znanstvenici su povezali pojavu neplodnosti, spontanih pobačaja, raka dojki, raka grlića maternice i još nekih teških nuspojava zabilježenih kod pacijentica, s primjenom DES-a tijekom trudnoće. Također, primjećene su i štetne posljedice kod djece, i ženske i muške, koja su bila izložena DES-u unutar maternice. Slijedile su brojne tužbe i veliko nezadovoljstvo javnosti.

Rofekoksib je stavljen u promet 1999. godine, a povučen od strane proizvođača 2004. godine nakon što se otkrilo da njegova primjena uzrokuje povećani rizik od infarkta miokarda i moždanog udara. Koristio se za liječenje akutnih i kroničnih simptoma osteoartritisa i akutnih bolova zbog čega je bio vrlo popularan te propisan više od 80 milijuna ljudi diljem svijeta. Nakon njegovog povlačenja, zabilježen je pad primjene i ostalih lijekova ove skupine kao rezultat zabrinutosti da bi se i na njih moglo odnositi pitanje sigurnosti kao i za rofekoksib.

Cerivastatin odobren je 1997. godine, a zbog zabilježenih povećanih pojava rabdomiolize kod pacijenata koji su ga koristili, proizvođač ga je 2001. godine dobrovoljno povukao s tržišta. Došlo je do manje primjene ostalih statina, lijekova bitnih za snižavanje ukupnog i LDL kolesterola i sprječavanje štetnog učinka nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. Povlačenje odobrenog i široko korištenog lijeka kao što je cerivastatin, zbog ozbiljnih nuspojava opasnih po život, ugrozilo je povjerenje javnosti u sustav medicinske skrbi.

Drotrekogin alfa (aktivirani) na tržište je stavljen 2001. godine kao jedini lijek s primjenom isključivo za pacijente s teškom sepsom i septičkim šokom. Povučena je 2011. godine nakon što brojna ispitivanja nisu uspjela potvrditi učinkovitost lijeka pokazanu u izvornom ispitivanju, što je povećalo skepticizam javnosti prema medicini i farmaciji.

## SUMMARY

Throughout history, especially in the early days of the pharmaceutical industry, there have been many examples of drugs approved for placing on the market, and it was later discovered that they have severe, and some of them even fatal adverse effects. Such drugs have been withdrawn from the market with a great public response. Today, there are very few of these examples, and efforts are being made to completely solve this problem.

Diethylstilbestrol was approved for marketing in 1938, and it was not until 1971 that scientists linked the occurrence of infertility, miscarriages, breast cancer, cervical cancer and some other severe side effects reported in patients to the use of DES during pregnancy. Adverse effects were also observed in children, both female and male, who were exposed to DES within the uterus. Numerous lawsuits and great public discontent followed.

Rofecoxib was placed on the market in 1999 and withdrawn by the manufacturer in 2004 after its use was found to cause an increased risk of myocardial infarction and stroke. It has been used to treat acute and chronic symptoms of osteoarthritis and acute pain which is why it has been very popular and prescribed to more than 80 million people worldwide. Following its withdrawal, there has been a decline in the use of other drugs in this group as a result of concerns that they could be as unsafe as rofecoxib.

Cerivastatin was approved in 1997, and due to the increased incidence of rhabdomyolysis in patients who used it, the manufacturer voluntarily withdrew it from the market in 2001. There has been a decline in the use of other statins, drugs essential for lowering total and LDL cholesterol and preventing the harmful effects of adverse cardiovascular events. Withdrawal of an approved and widely used drug such as cerivastatin, due to serious life-threatening side effects, has jeopardized public confidence in the health care system.

Drotrecogin alfa (activated) was placed on the market in 2001 as the only drug to be used exclusively for patients with severe sepsis and septic shock. It was withdrawn in 2011 after a number of trials failed to confirm the drug's effectiveness shown in the original trial, increasing public skepticism toward medicine and pharmacy.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Samostalni kolegij: Sociologija i zdravstvo  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## POVLAČENJE NEKIH LIJEKOVA IZ MEDICINSKE UPOTREBE: UZROK I POSLJEDICE

Franka Hunjet

### SAŽETAK

Tijekom povijesti, a posebno u razdoblju početaka razvoja farmaceutske industrije, postojalo je mnogo primjera lijekova koji su odobreni za stavljanje u promet, a poslije se otkrilo kako imaju teške, a neki i smrtonosne štetne posljedice. Takvi lijekovi su povučeni s tržišta uz veliki odjek u javnosti. Danas je takvih primjera vrlo malo, a teži se potpunom rješavanju toga problema.

Dietilstilbestrol odobren je za stavljanje na medicinsko tržište 1938. godine, a tek 1971. godine znanstvenici su povezali pojavu neplodnosti, spontanih pobačaja, raka dojki, raka grlića maternice i još nekih teških nuspojava zabilježenih kod pacijentica, s primjenom DES-a tijekom trudnoće. Također, primjećene su i štetne posljedice kod djece, i ženske i muške, koja su bila izložena DES-u unutar maternice. Slijedile su brojne tužbe i veliko nezadovoljstvo javnosti.

Rofekoksib je stavljen u promet 1999. godine, a povučen od strane proizvođača 2004. godine nakon što se otkrilo da njegova primjena uzrokuje povećani rizik od infarkta miokarda i moždanog udara. Koristio se za liječenje akutnih i kroničnih simptoma osteoartritisa i akutnih bolova zbog čega je bio vrlo popularan te propisan više od 80 milijuna ljudi diljem svijeta. Nakon njegovog povlačenja, zabilježen je pad primjene i ostalih lijekova ove skupine kao rezultat zabrinutosti da bi se i na njih moglo odnositi pitanje sigurnosti kao i za rofekoksib.

Cerivastatin odobren je 1997. godine, a zbog zabilježenih povećanih pojava rabdomiolize kod pacijenata koji su ga koristili, proizvođač ga je 2001. godine dobrovoljno povukao s tržišta. Dogodio se pad primjene ostalih statina, lijekova bitnih za snižavanje ukupnog i LDL kolesterola i sprječavanje štetnog učinka nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. Povlačenje odobrenog i široko korištenog lijeka kao što je cerivastatin, zbog ozbiljnih nuspojava opasnih po život, ugrozilo je povjerenje javnosti u sustav medicinske skrbi.

Drotrekogin alfa (aktivirani) na tržište je stavljen 2001. godine kao jedini lijek s primjenom isključivo za pacijente s teškom sepsom i septičkim šokom. Povučeni su 2011. godine nakon što brojna ispitivanja nisu uspjela potvrditi učinkovitost lijeka pokazanu u izvornom ispitivanju, što je povećalo skepticizam javnost prema medicini i farmaciji.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 50 stranica, 7 grafičkih prikaza, 6 tablica i 41 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *diethylstilbestrol, rofecoxib, cerivastatin, drotrekogin alfa, withdrawal of medicines, sociology of pharmacy, sepsis, statins, cyclooxygenase, pregnancy, estrogen, coxibs, approval of medicines, clinical trial*

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Karmela Barišić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Independent course: Sociology and Health  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### WITHDRAWAL OF SOME MEDICINES FROM MEDICAL USE: CAUSE AND CONSEQUENCES

Franka Hunjet

#### SUMMARY

Throughout history, especially in the early days of the pharmaceutical industry, there have been many examples of drugs approved for placing on the market, and it was later discovered that they have severe, and some of them even fatal adverse effects. Such drugs have been withdrawn from the market with a great public response. Today, there are very few such examples, and efforts are being made to completely solve this problem.

Diethylstilbestrol was approved for marketing in 1938, and it was not until 1971 that scientists linked the occurrence of infertility, miscarriages, breast cancer, cervical cancer and some other severe side effects reported in patients to the use of DES during pregnancy. Adverse effects were also observed in children, both female and male, who were exposed to DES within the uterus. Numerous lawsuits and great public discontent followed.

Rofecoxib was placed on the market in 1999 and withdrawn by the manufacturer in 2004 after its use was found to cause an increased risk of myocardial infarction and stroke. It has been used to treat acute and chronic symptoms of osteoarthritis and acute pain which is why it has been very popular and prescribed to more than 80 million people worldwide. Following its withdrawal, there has been a decline in the use of other drugs in this group as a result of concerns that they could be as unsafe as rofecoxib.

Cerivastatin was approved in 1997, and due to the increased incidence of rhabdomyolysis in patients who used it, the manufacturer voluntarily withdrew it from the market in 2001. There has been a decline in the use of other statins, drugs essential for lowering total and LDL cholesterol and preventing the harmful effects of adverse cardiovascular events. Withdrawal of an approved and widely used drug such as cerivastatin, due to serious life-threatening side effects, has jeopardized public confidence in the health care system.

Drotrecogin alfa (activated) was placed on the market in 2001 as the only drug to be used exclusively for patients with severe sepsis and septic shock. It was withdrawn in 2011 after a number of trials failed to confirm the drug's effectiveness shown in the original trial, increasing public skepticism toward medicine and pharmacy.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 7 figures, 6 tables and 41 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *diethylstilbestrol, rofecoxib, cerivastatin, drotrecogin alfa, withdrawal of medicines, sociology of pharmacy, sepsis, statins, cyclooxygenase, pregnancy, estrogen, coxibs, approval of medicines, clinical trial*

Mentor: **Živka Juričić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Karmela Barišić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2021.