

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 41

Jún 2014

VYDÁVA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv Bratislava ako neperiodickú publikáciu. Reg. č. 1884/98.
KONTAKTNÁ ADRESA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, MUDr. P. Gibala CSc., Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: 02/507 01 329, fax: 02/507 01 237. e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk.

Obsah

Zneužívanie domperidónu na stimuláciu laktácie
Zneužívanie dextrometrofánu v populácii dospievajúcich
Nebenzodiazepínové hypnotiká a riziko vzniku závislosti
Poznámka k bezpečnejšiemu používaniu antibiotík

Zneužívanie domperidónu na stimuláciu laktácie

Zneužitie lieku je jeho jednorazové alebo opakované úmyselné nadmerné užívanie, ktoré je sprevádzané škodlivými fyzickými reakciami alebo duševnými reakciami. V poslednom období sa stretávame so zneužívaním liekov s obsahom domperidónu, a to s použitím maximálnej dávky v neschválenej indikácii, na stimuláciu tvorby mlieka. Takéto použitie spravidla neindikujú lekári, ale tzv. laktačné poradkyne. Tieto poradkyne nemajú kompetencie na indikovanie alebo odporúčanie použitia liekov, ani na ich predpis. Propagátorom je kanadský lekár dr. Jack Newmann, ktorý považuje podanie domperidónu v prípade nedonoseného novorodenca iba za jeden krok, ktorý sa má použiť, keď iné spôsoby nie sú dostatočne účinné. Všeobecne sa používajú počiatočné dávky od 30-90 mg denne do maximálnych dávok 80-160 mg denne.

Lieky s obsahom domperidónu sú určené na úľavu od príznakov ako je nauzea, vomitus, pocit plnosti v epigastriu, pocit abdominálnej distenzie a regurgitácia obsahu žalúdka. Nakoľko domperidón je antagonist dopamínu na úrovni gastrointestinálneho traktu a centrálného nervového systému, môže sa ako nežiaduci účinok vyskytnúť zvýšená tvorba prolaktínu, ktorý môže spôsobiť galaktoreu, gynekomastiu, amenoreu alebo bolesť prsníkov.

Podmienky, za akých sa má liek predpísaný lekárom používať sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku: Schválenou indikáciou je jedine úľava od príznakov nevoľnosti a vracania u osôb, ktoré sú staršie ako 12 rokov a majú hmotnosť nad 35 kg. Dávkovanie je 10 mg 3-krát denne, s maximálnou dávkou 30 mg na deň.

Keďže hematoencefalická bariéra a metabolické funkcie nie sú v prvých mesiacoch života dieťaťa dobre vyvinuté, riziko neurologických nežiaducich účinkov je najvyššie práve v tejto vekovej skupine. Extrapyramídové nežiaduce účinky, najčastejšie kŕče, agitácia a somnolencia, sú veľmi zriedkavé a zaznamenali sa predovšetkým u novorodencov a dojčiat a len výnimočne sa vyskytujú u dospelých. Tieto nežiaduce účinky po ukončení liečby spontánne vymiznú.

Odporúčania v súhrne charakteristických vlastností lieku nepočítajú s použitím domperidónu na zvýšenie laktácie u matky. Domperidón sa vylučuje do materského mlieka u ľudí a dojčené deti prijímajú menej ako 0,1 % dávky pre matku upravenej podľa telesnej hmotnosti. Výskyt nežiaducich účinkov, najmä kardiálnych účinkov, po expozícii prostredníctvom ľudského materského mlieka nie je možné vylúčiť. Má sa rozhodnúť či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť/prerušiť liečbu domperidónom, pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. V prípade výskytu rizikových faktorov predĺženia intervalu QTc u dojčeného dieťaťa sa má postupovať s opatrnosťou. Rozhodnúť o tom nie je v kompetencii laktačných poradkýň, ale iba erudovaného lekára.

Prosíme, oznámte podozrenia na výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s liečbou, predávkovaním alebo zneužívaním liekmi obsahujúcimi domperidón na adresu ŠÚKL, Kvetná 11, 825 00 Bratislava alebo e-mailom na adresu: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je dostupné na webovej stránke ŠÚKL (www.sukl.sk).

Zneužívanie dextrometorfánu v populácii dospelých

V. Kořínková, Psychiatrická klinika LFUK a UN, Bratislava

V ostatnom desaťročí zaznamenali v mnohých krajinách Európy nárast užívania liečiv obsahujúcich účinnú látku dextrometorfán (DXM) mimo medicínskej indikácie (liečba dráždivého kašľa). Zneužívateľmi sú najčastejšie mladí muži vo veku 13-18 rokov. V podmienkach „home parties“ si chcú „vyskúšať“ zážitky uvoľnenia, vystupňovaného „rozpustenia“ hraníc s realitou. Tieto psychotropné účinky dosahujú dávkami desaťnásobne a viac presahujúcimi terapeutické dávky DXM pri liečbe dráždivého kašľa.

Kašeľ tlmiaci účinok DXM je sprostredkovaný ovplyvnením sigma-opioidných receptorov v dávke 15-30mg. Hlavný aktívny metabolit dextrometorfán (DXO) je vo vyšších dávkach (>150mg) nekompetitívnym antagonistom glutamátových N-metyl-d-aspartátových (NMDA) receptorov. V závislosti od dávky má podobné psychotropné účinky ako anestetikum ketamín a droga fencyklidín (PCP): spokojnosť, eufória, pocity odosobnenia, derealizácie s halucináciami až po úplnú stratu kontaktu s realitou (astrálne cestovanie). Vyššie dávky na rozdiel od ketamínu môžu spôsobiť útlm dýchacieho centra, pravdepodobne cez ovplyvnenie opioidných receptorov. Tento predpoklad podporuje aj účinnosť naloxonu – antagonistu opioidných receptorov, v prípade intoxikácie. Ďalším rizikom vyšších dávok DXM je sérotonínový syndróm (nauzea, vracanie, myoklonus, hypertenzia, tachykardia, kvalitatívna porucha vedomia). DXM, na rozdiel od ketamínu, má výrazné sérotonínergné pôsobenie. Pri užití tekutej formy DXM objem alkoholu obsiahnutého v sirupe je možným dôvodom GIT intolerancie spojenej s vracaním.

Je pravdepodobné, že spomínané nežiaduce účinky sú limitujúce (protektívne) pre rozvoj závislosti, ktorá je zaznamenaná len zriedkavo po dlhodobom užívaní DXM. V SR bolo v roku 2014 na ŠÚKL písomne doručené upozornenie na dva prípady užívania DXM mimo medicínskej indikácie u mladistvých z Centra pre liečbu drogových závislostí. Národné toxikologické centrum hlásilo 3 prípady intoxikácie na ŠÚKL v roku 2012. Analýzy spotreby DXM v európskych krajinách nezaznamenali za ostatných 5 rokov celkový nárast spotreby liečiv obsahujúcich DXM. Podobné charakteristiky prechodného experimentálneho zneužívania potenciálne psychotropných

látok ohraničenou populačnou skupinou majú napríklad z legálnych zdrojov rozpúšťadlá alebo muškátový orech a z nelegálnych semená durmanu, hříby holohlavca ap.

Literatúra:

- 1.Müller,S., Jaffan,I., Koiber,E., Läter,S: Dextromethorphan abuse in adolescents: what can the pharmacists do?. Med.Monatsschr.Pharm., 2014, Mar:37(7):95-100
- 2.Zajac,M., Andrejczyk,A., Kuich,A., Tyranska-Fobke,A., Waldman,W., Sein Anand,J.: Recreational usage of dextromethorphan-analysis based on internet users experiences. Przgl.Lek., 2013:, 70(8):525-7
- 3.Zaoštréno na drogy 4: Taneční drogy: 2010, 8, č.4, s.1-16

Prosíme, oznámte podozrenia na výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s liečbou, predávkovaním alebo zneužívaním liekmi obsahujúcimi **dextrometorfánu na adresu ŠÚKL , Kvetná 11, 825 00 Bratislava alebo e-mailom na adresu: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je dostupné na **webovej stránke ŠÚKL (www.sukl.sk)**.**

Nebenzodiazepínové hypnotiká a riziko vzniku závislosti

V. Kořinková, Psychiatrická klinika LFUK a UN, Bratislava

Výskyt perzistujúcej/chronickej nespavosti v populácii je 10-17 %. Predpokladom optimálnej liečby je dôkladná diagnostika zameraná na závažnosť, trvanie, charakteristiky a možné príčiny nespavosti. Prvostupňová diagnostika nespavosti má prebiehať v ambulancii praktického lekára, kde je najvyššia pravdepodobnosť, že sa pacient s týmto problémom obráti na lekára. Liečba nespavosti je indikovaná v prípade, ak ide o subjektívne/objektívne závažnú poruchu spánku alebo ak táto trvá viac ako 14 dní. V liečbe sa využívajú nefarmakologické a farmakologické postupy. K hlavným dôvodom, prečo je problém liečby nespavosti stále aktuálny, patria stúpajúca spotreba hypnotík, nárast ich dlhodobej preskripcie a opakované upozornenia na riziká škodlivého užívania/závislosti najmladšej - nebenzodiazepínovej skupiny hypnotík. V súvislosti s rizikami vzniku závislosti sa od roku 1993 upravili odporúčania na hypnotickú a anxiolytickú indikáciu benzodiazepínov a následne aj nebenzodiazepínových hypnotík.. V SR sú všetky hypnotiká viazané na lekársky predpis, bez preskripčného obmedzenia.

V súčasnosti k najčastejšie predpisovaným patria nebenzodiazepínové (tzv.“Z“) hypnotiká (zolpidem, zopiklón a zaleplon), zavedené do klinickej praxe v 80-tych rokoch 20. storočia. Niekedy sa označujú aj ako tretia generácia hypnotík. Zopiklón pôsobí prostredníctvom stimulácie $\omega 1$ (omega) aj $\omega 2$ podjednotky benzodiazepínových receptorov, s určitou preferenciou centrálnej podjednotky $\omega -1$, nemá afinitu k periférnym receptorom. Zolpidem je selektívny v pôsobení na centrálnu $\omega -1$ podjednotku. Podobný profil má aj zaleplon. Selektivita pôsobenia umožňuje žiaducu “spánkovú” selektivitu účinku a vyššiu bezpečnosť z hľadiska profilu nežiaducich účinkov (NÚ).

V ostatných rokoch publikované kazuistiky a metaanalýzy upozorňujú na porovnateľné riziko vzniku závislosti a príznakov z vysadenia benzodiazepínových a nebenzodiazepínových hypnotík. Najviac údajov je o zolpideme. Predpokladaným mechanizmom je strata selektivity pôsobenia na $\omega 1$ podjednotku pri vyššej dávke zolpidemu. Individuálne rizikovým faktorom je rýchlosť vstrebávania účinnej látky a včasný paradoxný euforizujúci /anxiolytický efekt. Pre

uvedené riziká bol zolpidem v roku 2007 WHO zaradený do skupiny IV. Psychotropných látok s návykovým potenciálom (1).

Závislosť: pri hypnotikách s dlhým účinkom 1–2 % pacientov, pri hypnotikách s krátkym pôsobením 2–5 % liečených. Závislosť má charakter slabej až stredne silnej psychickej závislosti. Prejavuje sa túžbou po lieku, stratou kontroly v užívaní. Pri zopiklone a zolpideme bolo opakovane popísané užívanie mimo pôvodnej indikácie – cez deň v krátkych intervaloch (á 3-4 h). Vyhľadávaným bol práve výrazný neseďatívny anxiolytický až euforický efekt. K rizikovým faktorom patrí anamnéza alebo aktuálna prítomnosť závislosti od návykových látok. Fyzická závislosť od hypnotík vzniká obvykle po niekoľkomesačnom (minimálne 3 mesačnom) užívaní. Nemusí byť nevyhnutne spojená s nárastom tolerancie. Abstinenčné príznaky vznikajú po náhlom vysadení. Manifestujú sa o niekoľko hodín (krátkoúčinné hypnotiká) alebo až o niekoľko dní (dlhoúčinné). Častými, pri prerušení liečby hypnotikami bez ohľadu na postupnosť znižovania dávky, sú príznaky z vysadenia (rebound symptoms), t.j. pôvodná nespavosť, ktorá bola indikáciou liečby (Tab.1)

Tab. č.1 Nežiaduce účinky hypnotík

Nežiaduci účinok	Predpokladaný mechanizmus	Frekvencia v %	Poznámky
Reziduálna denná ospalosť svalová slabosť, poruchy rovnováhy, pády	neselektívne GABA-ergické pôsobenie,	50–80 %	dlhopôsobiace benzodiazepíny, rizikové skupiny
Útlm dýchania	kumulácia tlmivý účinok na kmeňové štruktúry	0,5 %	respiračná porucha, kontraindikované benzodiazepíny!
Amnestický účinok	supresia REM spánku	1 %	krátkoúčinné, vysokoafinitné benzodiazepíny, spánková deprivácia
Paradoxná excitácia	dezinhibícia podkôrových centier		krátkoúčinné, vysokoafinitné hypnotiká, vyššie dávky organická porucha, psychóza
Nauzea, vracanie, kovová chuť	?		zopiklón, vyššie dávky zolpidemu
Vizuálne halucinácie	?		zopiklón vyššie dávky
Rebound insomnia (návrat pôvodnej insomnie)	náhle vysadenie hypnotika	10-30%	všetky hypnotiká
Závislosť, škodlivé užívanie		2-5%	všetky hypnotiká

Literatúra: 1.Victorri-Vihneau C, Dailly E, Veyrac G et al.: Evidence of zopidem abuse and dependence: results of French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Br.J.Clin.Pharmacol. 2007, 64,2:198-209

Poznámka k bezpečnejšiemu používaniu antibiotík

Kriška, M., Tisoňová, J., FÚ LFUK, Bratislava

Farmakoterapia antibiotikami patrí medzi celosvetovo najčastejšie intervencie v súčasnej zdravotníckej starostlivosti nevynímajúc skupinu kardiologických pacientov, najmä v staršom veku. Treba zároveň poznamenať, že v tejto skupine sa zvyšuje riziko respiračných infekcií, ktoré sa u nás pomerne často liečia klaritromycínom a azitromycínom. V posledných desaťročiach zaujali lekárov makrolidy z viacerých dôvodov:

- používa ich lekár v primárnej starostlivosti na úrovni všeobecného lekára pre dospelých,
- svoje pevné miesto majú aj v preskripčných návykoch špecialistov,
- tiež sa uplatňujú v rámci nemocníc;
- všeobecne sa traduje, že sa dobre tolerujú,
- následky vysokej spotreby sú evidentné zo štúdií s dôkazom zvýšeného výskytu rezistencie viazanej na ich vysokú preskripciu.

Dôsledkom zneužívania antimikrobiálnych látok vo veterinárnej medicíne a chove zvierat (až 70% celkovej spotreby antibiotík!) a masívnej, nezriedka iracionálnej preskripcie v humánnej medicíne je vysoký nárast rezistencie v populácii, ktorú je následne potrebné zohľadniť v preskripčných rozhodovaniach. Navyše môžu vzniknúť nebezpečné situácie, ak sa makrolidy predpisujú pri kardiovaskulárnych ochoreniach, zvyšuje sa pravdepodobnosť dysrytmii a s nimi súvisiacimi fatálnymi príhodami. Tieto boli podnetom pre analýzy a prezentovanie varovných správ v renomovaných časopisoch s problematikou celoživotnej edukácii lekárov a farmaceutov ako je *British Medical Journal*, internetový portál *Medscape* a ďalších. Pri interakciách s inými lipofilnými liekmi, ktoré sú schopné predĺžiť QT interval a následne spôsobiť malígnu dysrytmiu typu Torsade de points, je potrebné sa zamyslieť nad možnosťou alternatívnej terapie (z hľadiska proarytmie sa javí ako riziková najmä liečba klaritromycínom a erytromycínom, ktoré predlžujú QT interval už v bežných terapeutických dávkach pri perorálnej liečbe).

Najmä z týchto dôvodov poistovne v USA iniciovali viaceré analýzy, z ktorých je jedna veľmi zaujímavá a výsledkami aktuálna aj pre naše pomery, v ktorých výrazne poklesla „oblúba“ penicilínov, betalaktámov, všeobecne najmä z obáv závažných alergických reakcií. Je logické, že pri problémoch s preskripciou makrolidov sa znovu otvára téma re-evaluácie preskripcie penicilínov. Napríklad V-penicilín a penamecilín majú svoje pevné miesto pri liečbe ochorení, ktoré spôsobujú napr. *Streptococcus haemolyticus* (tonzilárna angína, erisypel) alebo *Treponema pallidum* (syfilis), keďže tieto kmene sú stále dobre citlivé na PNC a rezistencia na antibiotikum vzniká neuveriteľne pomaly na rozdiel od iných kmeňov baktérií.

Na základe výsledkov analýz projektu The Kaiser Permanente Health Care Program-u sa odhaduje, že v USA je približne 30 miliónov pacientov s diagnózou alergie na penicilín, z čoho až v 28,2 milióna prípadov nie je táto alergia skutočne objektivizovateľnými metódami dokázaná. Uvedená skupina musí byť v prípade stanovenia diagnózy, ktorá je štandardne dobre liečiteľná penicilínmi, liečená inými, spravidla toxickejšími antibiotikami. Takáto liečba predstavuje pre severoamerický zdravotný systém náklady neuveriteľných 27 miliárd USD (!).

V rámci vyššie uvedeného projektu bola realizovaná kohortová štúdia 51 582 hospitalizovaných pacientov so záznamom alergie na penicilín v príjmovej dokumentácii, v ktorej

bola nemocničná liečba sprevádzaná významným nárastom výskytu antibiotickej rezistencie (v porovnaní s kontrolným súborom bez alergie):

23,4 % rezistentnými kmeňmi *Clostridium difficile*,

14,1 % meticilín rezistentnými stafylokokmi (MRSA)

30,1 % vankomycín rezistentnými enterokokmi (VRE).

Teda pri falošnej alergii na penicilíny býva rizikovejšie antibiotikum aj vážnym ekonomickým a epidemiologickým problémom. Pri šablónovitom rozhodovaní, bez ohľadu na dôkladne zvážení rizikový potenciál konkrétneho pacienta (čo nie je jednoduchá záležitosť, potvrdzuje to i nakoniec samotné stanovovanie alergie na PNC) môže dôjsť k vážnemu poškodeniu zdravia. Navyše aj pomerne bezpečné antibiotiká, akými sú nesporne molekuly makrolidov, sa pri súčasnej intenzite používania liekov a z hľadiska potenciálu interakcií môžu stať vysoko rizikovými pre určité skupiny chorých.

Literatúra:

1.Barclay, L.: Penicillin 'Allergy' History May Be Inaccurate and Costly. Medscape. Mar 13, 2014.

2.Macy, E., Contreras, R.: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study J Allergy Clin Immunol., 2014;133:790-798.

3.Salem, E., Fowler, J.C., Attari, M. et al.: Antibiotic induced arrhythmias. Cardiovasc Therapeutics 2014; 32: 19.25,