

NOVEMBER 2018 • 51. ČÍSLO

# LIEKOVÉ RIZIKO

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

[www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)



## OBSAH

Úvod k problematike kožných nežiaducich účinkov liekov .....	2
Kožné prejavy spôsobené NÚL – časť I.....	4
Komiks Annie & Mack .....	7
DHPC za obdobie august – október 2018.....	8

Šéfredaktorka: MUDr. Soňa Fundárková

Výkonná redaktorka: PharmDr. Miroslava Gočová

Redakčná rada: MUDr. Janka Tisoňová, PhD., RNDr. Tatiana Magálová, PharmDr. Anna Mareková, PhD.,  
MUDr. Pavol Gibala, Csc.

Grafická úprava: Bc. Zuzana Bujačková

[pharmacovigilance@sukl.sk](mailto:pharmacovigilance@sukl.sk)

Reg. č.: 1884/98

# ÚVOD K PROBLEMATIKE KOŽNÝCH NEŽIADUCICH ÚČINKOV LIEKOV

Nežiaduci účinok lieku (NÚL) je každá reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená. Môže vzniknúť pri použití lieku v súlade s jeho indikáciami, kontraindikáciami a dávkovaním, alebo aj mimo schváleného spôsobu použitia. NÚL môže vzniknúť tiež pri profesionálnej expozícii lieku, napr. u osoby, ktorá s liekom manipuluje (zdravotná sestra, ošetrovateľ, farmaceut). Podmienky použitia lieku mimo registrácie, tzn. neschválené použitie lieku zahŕňa neúmyselné alebo úmyselné predávkovanie, nesprávne použitie lieku, zneužitie lieku alebo chybu v jeho podaní. O nežiaducom účinku môžeme hovoriť vtedy, keď kauzálny vzťah medzi liekom a nežiaducou reakciou je aspoň na úrovni zdôvodniteľnej možnosti.

Pre zdravotníckeho pracovníka je diagnostika, diferenciálna diagnostika a hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku otázkou jeho profesionálnej zodpovednosti. Pri diferenciálnej diagnostike by mal lekár zvažovať aj možnosť, že ochorenie môže byť prejavom nežiaduceho účinku lieku. V odôvodnenom prípade môže podľa potreby odoslať pacienta na pracovisko, ktoré urobí podrobnú diagnostiku, určí diagnózu a skompletizuje diferenciálnu diagnostiku ochorenia, a v prípade, že existuje zdôvodniteľná možnosť podielu lieku na vzniku alebo zhoršení ochorenia, je potrebné poslať hlásenie. V jednoduchších nekomplikovaných prípadoch môže ťažkosti pacienta posúdiť aj lekár prvého kontaktu, farmaceut alebo farmaceutický laborant a poslať hlásenie o podozrení na nežiaduci účinok. Rovnaká profesionálna zodpovednosť platí podľa zákona č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach aj pre zdravotnícke zariadenia, či sú to nemocnice, ambulancie, lekárne, pre úrady verejného zdravotníctva, zdravotné poisťovne alebo Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou.



Za posledných 12 rokov tvoria kožné NÚL takmer 16% z celkového počtu prijatých hlásení. Tvoria tak významnú skupinu pomerne často sa vyskytujúcich nežiaducich účinkov, a je potrebné venovať im náležitú pozornosť.

Z predloženej stručnej analýzy kožných NÚL (viď tabuľka) je zrejmé, že väčšina hlásených prípadov je nezávažná. Napriek tomu takmer 20% závažných kožných NÚL, vrátane jedného hláseného úmrtia v roku 2016, je dostatočným dôvodom, aby sa tejto problematike venovala adekvátne pozornosť.

V spolupráci s doc. T. Danillom sme sa preto rozhodli v nasledujúcich číslach Liekového rizika podrobnejšie venovať kožným prejavom, ktoré môžu byť spôsobené nežiaducimi účinkami liekov.

Prehľad kožných nežiaducich účinkov hlásených na ŠÚKL v rokoch 2006 – 2017

Rok	NÚ celkom		Kožné NÚ		Závažné		Nezávažné	
	n		n	%	n	%	n	%
2006	873		172	19,70	47	27,33	125	72,67
2007	1205		236	14,27	85	36,02	151	63,98
2008	851		219	20,21	74	33,79	145	66,21
2009	1023		113	16,81	20	17,70	93	82,30
2010	1053		135	16,33	17	12,59	118	87,41
2011	1030		138	16,70	21	15,22	117	84,78
2012	966		119	17,81	16	13,45	103	86,55
2013	1038		123	16,57	6	4,88	117	95,12
2014	1059		147	16,24	9	6,12	138	93,88
2015	1171		124	14,69	15	12,10	109	87,90
2016	1470		164	11,70	40	24,39	124	75,61
2017	1723		359	9,98	88	24,51	271	75,49
<b>Celkový súčet</b>	<b>13 462</b>		<b>2049</b>	<b>-</b>	<b>437</b>	<b>-</b>	<b>1611</b>	<b>-</b>
<b>priemer</b>	<b>1122</b>		<b>171</b>	<b>15,92</b>	<b>36,5</b>	<b>19,01</b>	<b>134</b>	<b>80,99</b>

Legenda: NÚ – nežiaduci účinok, n - počet

# KOŽNÉ PREJAVY SPÔSOBENÉ NEŽIADUCIMI ÚČINKAMI LIEKOV I.

Danilla, T.

Detská dermatovenerologická klinika LFUK a NÚDCH, Bratislava

Lieky sú principiálne určené na liečenie, zmiernovanie, potláčanie a odstraňovanie ochorení alebo ich príznakov. Každý liek má však zároveň potenciál svojmu užívateľovi aj škodiť. Napriek obrovskému rozvoju farmakológie a farmaceutickej technológie lieky naozaj iba výnimočne pôsobia iba v mieste a na štruktúre, kde je potrebný ich zásah. V drvivej väčšine lieky napriek svojej špecificite v rôznej miere ovplyvňujú aj iné tkanivá, orgány alebo orgánové systémy. V takýchto prípadoch je potrebné počítať aj s nechcenými účinkami a prejavmi užívania liekov, ktoré tvoria podstatu pojmu nežiaduce účinky liekov (NÚL).

Každý liek má ako pozitívny, tak aj negatívny účinok. Ako cudzorodá látka sa v organizme musí zmetabolizovať a vylúčiť. V takomto zložitom biochemickom procese vzniká množstvo telu cudzích látok, ktoré môžu pôsobiť na organizmus svojimi chemickými alebo imunologickými vlastnosťami. Organizmus každého chorého môže reagovať na podanie lieku osobitne. Tak vznikajú nežiaduce účinky liekov, ktoré môžu byť mierne, ale aj závažné. Proces sledovania a vyhodnocovania nežiaducich účinkov liekov je aj po zavedení liekov do bežnej klinickej praxe nevyhnutný. Zákon 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov stanovuje povinnosť hlásiť každú nežiaducu reakciu. Takéto informácie od lekárov, farmaceutov, farmaceutických firiem aj pacientov sa analyzujú a slúžia k zvyšovaniu bezpečnosti liekov. Presné údaje poskytujú možnosť posúdiť, či hlásené nežiaduce reakcie liek skutočne spôsobil.

Cieľom tejto publikácie je rozšíriť, doplniť a čo najviac harmonizovať odborné vedomosti pri diagnostike kožných prejavov NÚL.

Pred uvedením každého lieku do klinickej praxe je nevyhnutné urobiť celú škálu klinických skúšaní, ktoré majú potvrdiť účinnosť a overiť bezpečnosť nového lieku. V takýchto klinických štúdiách sa zvyčajne zistia nežiaduce účinky, ktoré vyplývajú z farmakokinetických a farmakodynamických vlastností lieku, a uvádzajú sa v písomnej informácii pre pacienta a v súhrne charakteristických vlastností lieku určeného pre zdravotníckych pracovníkov. Tieto nežiaduce účinky sa tiež volajú **očakávané nežiaduce účinky**.

Po zavedení lieku do širokej klinickej praxe vznikajú situácie, v ktorých sa okrem týchto už známych očakávaných NÚL objavia prejavy, ktoré neboli zistené v klinickom skúšaní, teda pred zavedením lieku do liečby. Môžu vzniknúť v dôsledku chýb lekára, ktorý nestanoví správnu dávku lieku, prípadne nezohľadní vek pacienta, jeho hmotnosť a pridružené diagnózy, súvisiace predovšetkým s poruchou pečene alebo obličiek, ktoré lieky metabolizujú a vylučujú, čím môžu vzniknúť prejavy z predávkovania. Okrem uvedených situácií, môže mať pacient genetickú modifikáciu niektorého enzýmu metabolizujúceho liek (napr. N-acetylasferázy, niektorého z enzýmov cytochrómového systému), a môžu tak vzniknúť prejavy ako sú **pseudoalergické reakcie** pri intolerancii alebo **idiosynkrázia**.

Liečivá majú zvyčajne malú molekulovú hmotnosť a pôsobia ako haptény. Naviazaním sa na proteíny tvoria pravé imunogény, ktoré môže organizmus rozoznať ako cudzie a spustiť senzibilizáciu. Senzibilizačný potenciál závisí od molekulovej štruktúry. Častejšie sa vyskytuje u aromatických substancií s para skupinami ako sú napríklad prokaín, mezokaín, benzokaín, tetrakaín, kyselina salicylová, para-aminosalicyláty, niektoré perorálne antidiabetiká, deriváty sulfonylmočoviny .

Senzibilizácia môže byť zameraná na jednu zlúčeninu, vzniká **monovalentná precitlivenosť**, alebo na determinantu prítomnú vo viacerých zlúčeninách – **skupinová alergia - polyvalentná precitlivenosť**. Niekedy sa stáva časť lieku alergénom po následnej metabolizácii, biochemickej premene v organizme, prípadne vzniká v súvislosti s prebiehajúcou infekciou (chrípka, tonzilitída), vplyvom prostredia – pri fotoalergických a fototoxických reakciách. Ak takéto reakcie neboli rozpoznané a zachytené v klinickom skúšaní a nie sú uvedené v aktuálnych schválených informáciách o lieku, označujú sa ako **neočakávané nežiaduce účinky**.

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky na koži sú exantémy. **Liekovým exantémom sa chápu kožné a sliznicové zmeny vyskytujúce sa v súvislosti s podávaním liekov v terapeutických dávkach.**

Určiť kauzálny vzťah medzi užívanými liekmi a výskytom exantémov je často veľmi komplikované. Mimoriadne dôležitá je anamnéza, ktorá musí zahŕňať všetky použité lieky, obsahovať subjektívne pocity postihnutého a najmä časovú súvislosť užívania liekov a začiatku nežiaducich prejavov. Lieky sa najčastejšie užívajú z dôvodu bolesti, pri zvýšenej teplote, zažívacích problémoch, ale aj mnohých iných ťažkostiach. Rovnaké príznaky majú často infekčné choroby a lekár musí určiť, či je exantém vyvolaný infekciou (najčastejšie vírusovou) alebo ide o alergickú reakciu, poruchu resorpcie niektorých potravín (histamínoliberátory), alebo konzumáciu väčšieho množstva potravín obsahujúcich histamín (produkty kvasenia, zelenina, víno, koňak, údeniny klobásy, morské produkty, niektoré chemické konzervačné látky). Je všeobecne známe, že niektoré infekčné choroby majú v klinickom obraze typický exantém. Sú to napríklad osýpky (morbilli), rubeola, šarlach (scarlatina), piata choroba (erythema infectiosum), roseola, čiže šiesta

choroba (erythema subitum), Gianottiho-Crostiho syndróm (acrodermatitis papulosa), choroba ruky-nohy-ústa (hand-foot- and- mouth disease) a ovčie kiahne (varicella), ktoré sú časté u detí. Na druhej strane choroby spôsobené Cocksackie vírusmi sa môžu vyskytnúť aj u dospelých a môžu mať atypický vzhľad exantému.

Zistenie liekovej anamnézy je z hľadiska stanovenia presnej diagnózy a určenia možnej kauzálnej súvislosti liek-reakcia mimoriadne dôležité. Preto sa v diferenciálnej diagnostike zisťujú všetky užívané lieky, vrátane tých, ktoré pacienti častokrát za lieky ani nepovažujú (antikoncepcia, vitamíny, prostriedky na spanie, laxatíva a podobne) a dôležité je nezabúdať aj na najrôznejšie výživové doplnky, ktoré sa v súčasnosti veľmi často užívajú.

Prvým prejavom začínajúcej kožnej reakcie môže byť svrbenie. Najčastejšie je znakom začínajúcej alergickej reakcie voči liečivu alebo niektorej zložke lieku. Svrbenie, ale môže vzniknúť aj bez senzibilizácie, a to u liekov schopných uvoľňovať histamín - ako napríklad opioidné analgetiká a im podobné liečivá, antidepressíva, anticholinergiká, barbituráty, orálne kontraceptíva, nesteroidné antiflogistiká, laxatíva, kyselina salicylová a jej deriváty, hydroxyetylškrob v infúziách. Parestézie a dyzestézie vo forme pálenia alebo pichania na prstoch rúk alebo okolo úst boli popísané po izoniazide, paraaminosalicylovej kyseline a grizeofulvine (1).

### **Patogenetické faktory a kožné reakcie**

Morfologická rozmanitosť kožných prejavov pri liekových reakciách naznačuje veľmi rozdielnu etiopatogézu. Prevažnú väčšinu nežiaducich liekových prejavov na koži tvoria alergie.

Pri úvahách o príčine je dôležité uvedomiť si, že každý liek predstavuje zložitú štruktúru. Skladá sa z liečiva, vehikula, farbív, konzervačných a ďalších pomocných látok.

Senzibilizácia vznikne približne za 8-12 dní počas užívania lieku. Exantém sa objaví najčastejšie 7-8 dní **od začiatku liečby**. Ak pacient už v minulosti užíval liek, mohla sa u neho vytvoriť precitlivenosť. Ak ju získal, klinické prejavy môžu vzniknúť pri ďalšom použití lieku okamžite v priebehu niekoľkých minút už po podaní prvej dávky (erytémy, žihľavka až anafylaktický šok), o niekoľko hodín (makulopapulózne exantémy, sérová choroba, Arthusov fenomén) alebo až o 1-2 dni (kontaktný ekzém, nodózne prejavy, tuberkulínový infiltrát).

### **Pre posúdenie a zhodnotenie vzniknutej reakcie sú časové údaje mimoriadne dôležité.**

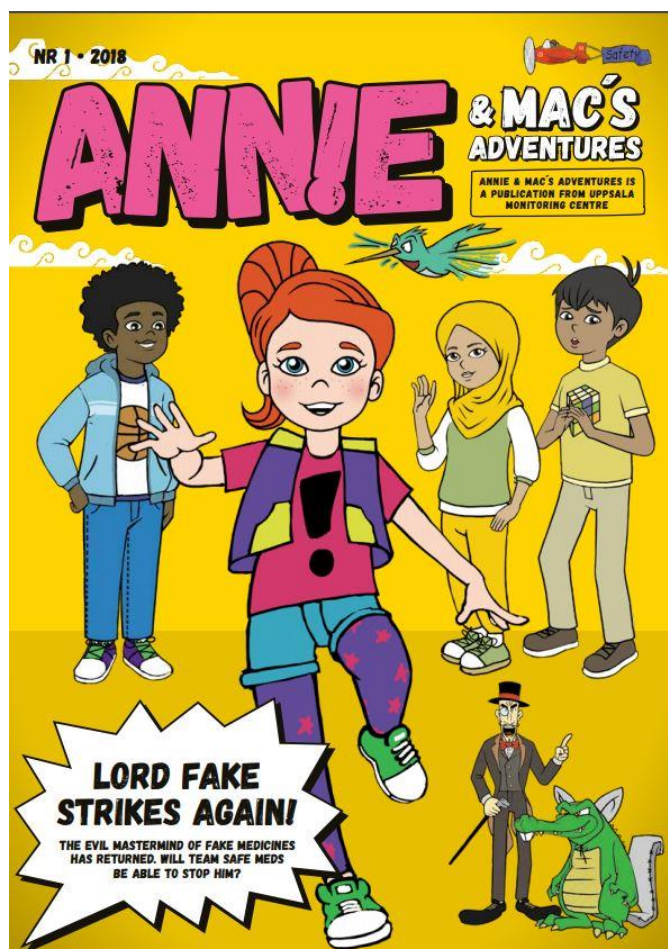
Podrobnejšie sa jednotlivým reakciám a ich klinickým prejavom budeme venovať v nasledujúcom čísle Liekového rizika.

Literatúra:

1. Braun Falco,O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf,W.H.C., Landthaler M.: Dermatologie und Venerologie. 5,aufgabe, Springer Med. Verlag, Heidelberg 2005, ISBN3-540-40525-9, s.1529.

# KOMIKS ANNIE & MACK

Komiks **Annie & Mac's adventures** je publikácia Monitorovacieho centra v Uppsale (UMC), ktoré je jedným z piatich centier Svetovej zdravotníckej organizácie WHO v oblasti farmakovigilancie. Kreslenou formou približuje deťom nežiaduce účinky liekov a hlavná postava Annie so svojimi kamarátmi pátra po falšovateľoch liekov. Prvé číslo komiksu je dostupné na webovej stránke UMC v časti „Global pharmacovigilance - Publications“ (<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/umc-publications/>). Deti si môžu vyfarbiť Pána falšovateľa (Lord Fake) i nájst 20 rozdielov medzi obrázkami.



# PRIAMA KOMUNIKÁCIA K ZDRAVOTNÍCKYM PRACOVNÍKOM (DHPC) ZVEREJNENÁ NA WEBOVEJ STRÁNKE ŠÚKL ZA OBDOBIE AUGUST - OKTÓBER 2018

Priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC = *Direct healthcare professional communication*) sa využíva na ich rýchle informovanie o nových skutočnostiach súvisiacich s bezpečným používaním lieku. Informácie sa týkajú:

- zrušenie/ pozastavenie registrácie lieku,
- zrušenie niektorej z indikácií lieku,
- nová kontraindikácia,
- zmena dávkovania,
- potvrdenie a pridanie nových závažných upozornení, nových, doteraz neznámych rizík.

Texty listov zdravotníckym pracovníkom (lekárom a/ alebo lekárnikom) sú zverejňované na webovej stránke štátneho ústavu v časti: Bezpečnosť liekov/ Oznamy držiteľov ([https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page\\_id=2155](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page_id=2155)).

LIEK	BEZPEČNOSTNÝ PROBLÉM	DÁTUM ZVEREJNENIA
<b>Xofigo (chlorid radnatý 223)</b>	Nové obmedzenia používania v dôsledku zvýšeného rizika zlomenín a trendu k zvýšenej úmrtnosti	6.8.2018
<b>Zinbryta (daklizumab beta)</b>	Prípady imunitne sprostredkovanej encefalitídy, vrátane encefalitídy s protilátkami proti NMDA receptorom, hlásené niekoľko mesiacov po ukončení liečby	6.8.2018
<b>filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim, pegfilgrastim</b>	Riziko aortitídy pre liekovú skupinu faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF)	17.8.2018
<b>Kepra (levetiracetam)</b>	Aktualizácia údajov o používaní počas tehotenstva	27.9.2018
<b>Xarelto (rivaroxaban)</b>	Nárast počtu úmrtí u pacientov po transkatérovej výmene aortálnej chlopne v predčasne ukončenom klinickom skúšaní	3.10.2018



<b>Revatio a Viagra (sildenafil)</b>	Sildenafil sa nemá používať na liečbu vnútromaternicovej retardácie rastu plodu	11.10.2018
<b>Hydrochlórotiazid (aj v kombinácii s inými liekmi)</b>	Riziko nemelanómovej rakoviny kože (bazocelulárny karcinóm, skvamocelulárny karcinóm)	17.10.2018
<b>Retinoidy (acitretín, adapalén, alitretinoín, bexarotén, izotretinoín, tazarotén a tretinoín)</b>	Aktualizované informácie o teratogenite a psychických poruchách	19.10.2018
<b>Fluórchinolóny na systémové a inhalačné použitie</b>	Riziko aneurizmy a disekcie aorty	22.10.2018

### ŠÚKL pripomína možnosti hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL)

- **elektronickým webovým formulárom** (vrátane návodu na vyplnenie), ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Rýchlo sa k nemu dostanete cez hlavnú stránku ŠÚKL v časti **Portál**.
- **formulárom** na hlásenie NÚL vo formáte word, dostupnom na webovej stránke ŠÚKL v časti **Bezpečnosť liekov**: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page\\_id=536](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536) s možnosťou odoslania na e-mailovú adresu: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk) alebo poštou na adresu ŠÚKL.
- **telefonicky** v pracovné dni na tel. č.: +421 2 507 01 206.

Hlásenia podozrenia na NÚL prispievajú významnou mierou k zlepšujúcemu sa monitorovaniu nežiaducich účinkov zaznamenávaných na území Slovenskej republiky. Každé hlásenie je cenné a obzvlášť hlásenie, ktoré je dôkladne vyplnené a poskytuje nám dostatočné informácie o nežiaducej reakcii či pacientovi.