

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 33

Júl 2008

VYDÁVA: Komisia pre bezpečnosť liečiv a Národné centrum pre nežiaduce účinky liečiv ŠÚKL 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 01 239, fax: 02/507 01 297. e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk. **UŽŠÍ REDAKČNÝ KRUH:** Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., doc. MUDr. V. Kořínková, CSc., MUDr. L. Božeková, CSc., MUDr. P. Gibala, CSc.

Obsah

1. Bisfosfonáty – osteonekróza čeľuste a fibrilácia predsiení
2. Karbamazepín – zvýšené riziko kožných reakcií u ľudí s HLA-B*1502 čínskeho a thajského pôvodu
3. Riziko kožných reakcií po lokálnom podaní ketoprofenu
4. Sérotonínový syndróm a syndróm z vysadenia pri liečbe sérotonínernými psychofarmakami
5. List farmaceutickej spoločnosti lekárovi alebo farmaceutovi. Zahodiť či prečítať?

Bisfosfonáty – osteonekróza čeľuste a fibrilácia predsiení

Bisfosfonáty predstavujú skupinu liekov na liečbu osteoporózy, Pagetovej choroby, prevenciu príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgický zákrok na kosti, alebo hyperkalcémia vyvolaná nádorom) u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách a liečbu hyperkalcémie vyvolanej nádorom. Patria sem kyselina alendronová, klodronová, etidronová, ibadronová, neridronová, pamidronová, rizendronová, tiludronová a zolendronová, resp. ich soli.

U perorálnych foriem určených na liečbu a prevenciu osteoporózy bolo najvýznamnejším problémom riziko poškodenia ezofágu, čo viedlo k zavedeniu prísnych pravidiel na užívanie (užitie na lačno, zapitie dostatočným objemom tekutiny, zákaz opätovného zaľahnutia, nutnosť poučiť pacienta o možných príznakoch iritácie a poškodenia ezofágu). Poslednú dobu sa bisfosfonáty spájajú s osteonekrózou čeľuste, fibriláciou predsiení a možnosťou atypických stresových fraktúr. Jednotlivé lieky, ako aj aktuálne súhrny charakteristických vlastností je možno nájsť na stránke <http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov>

Osteonekróza čeľuste. Prípady osteonekrózy čeľuste, hlásené pri užívaní niektorých bisfosfonátov, boli analyzované už v roku 2005 a v súčasnej dobe sa hodnotia nové údaje. Približne 70 % prípadov sa vyskytlo na hornej čeľusti. Zaznamenala sa u pacientov, prevažne u tých s rakovinou, ktorí dostávali liečbu bisfosfonátmi. Mnohí z týchto pacientov dostávali aj chemoterapiu a kortikosteroidy. Väčšina hlásených prípadov súvisela s dentálnymi zákrokmi, ako je extrakcia zuba. Mnohí mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy.

Prehliadka chrupu s náležitými preventívnymi dentálnymi zákrokmi sa má uvažovať pred liečbou bisfosfonátmi najmä u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi (napr. rakovinou, chemoterapiou, kortikosteroidmi, nedostatočnou hygienou ústnej dutiny).

Ak je to možné, títo pacienti sa majú počas liečby vyvarovať invazívnych dentálnych zákrokov. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky. Klinický úsudok ošetrojúceho lekára založený na vyhodnotení individuálneho pomeru prospešnosti a rizika má byť určujúci pri plánovaní liečby každého pacienta. V tomto ohľade bolo vydaných niekoľko usmernení odborných zubárskych spoločností.

Fibrilácia predsiení. Dve klinické štúdie poukázali na možnú súvislosť liečby bisfosfonátmi a vzniku predsienovej fibrilácie – štúdia HORIZON pre zolendronovú kyselinu a Fracture Intervention Trial pre alendronovú kyselinu. Iné klinické štúdie s týmito liekmi nepoukázali na zvýšené riziko fibrilácie predsiení. V ďalšej klinickej štúdii bol vyšší výskyt fibrilácie predsiení v skupine s pamidronátom (2,2 %) oproti skupine so zolendronátom (0,5 %).

Možný mechanizmus, ktorý by mohol viesť k tomuto nežiaducemu účinku zatiaľ nebol identifikovaný. Uvažuje sa hlavne o vplyve bisfosfonátov na prozápalové cytokíny – to môže vysvetľovať aj rozdiely medzi jednotlivými zástupcami tejto skupiny.

Z toho dôvodu sa uvažuje o doplnení týchto výsledkov zo štúdií do súhrnu charakteristických vlastností pre zolendronát a pamidronát. Pre alendronát sú údaje rozporuplné a nejednoznačné, preto sa čaká na výsledky najnovších klinických štúdií. U ostatných bisfosfonátov nie je zatiaľ dokumentovaný výskyt tohto nežiaduceho účinku.

Možnosť vzniku **atypických stresových fraktúr** u alendronovej kyseliny vyplývajú z dvoch publikovaných správ (Neviaser *et al.*, *J Orthop Trauma* 2008; **22**: 346-350 a Kwek *et al.*, *Injury, Int. J. Care Injured* 2008; **39**: 224-231). Celkové posúdenie rizika ešte nebolo ukončené.

Karbamazepín – zvýšené riziko kožných reakcií u ľudí s HLA-B*1502 čínskeho a thajského pôvodu

Pacienti čínskeho (Han) a thajského pôvodu, ktorí majú HLA-B*1502 antigén a užívajú karbamazepín, majú väčšie riziko vzniku ťažkých kožných reakcií typu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Táto asociácia nebola pozorovaná u pacientov kaukazského pôvodu s týmto antigénom. Preto sa odporúča, aby pacienti pred začiatkom liečby boli testovaní na výskyt tejto alely a pri jej pozitívite použili tento liek iba vtedy, ak nie je k dispozícii alternatívny liek. Pri negativite testu je riziko omnoho menšie, ale nedá sa úplne vylúčiť.

Riziko kožných reakcií po lokálnom podaní ketoprofenu

Pražský Štátny ústav pre kontrolu liečiv dňa 2.7.2008 upozorňuje na svojej internetovej stránke <http://www.sukl.cz/riziko-koznich-reakci> na riziko kožných fototoxických reakcií pri miestnom používaní liekov s obsahom ketoprofenu. Dôvod tohto upozornenia sú časté hlásenia kožných nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytujú hlavne v letných mesiacoch.

Lieky s obsahom ketoprofenu na lokálne použitie sa používajú na liečbu bolestivých porúrazových stavov alebo zápalov pohybového aparátu. Určené sú iba na neporušenú kožu. K vzniku rôznych kožných reakcií – od dermatitíd, pruritu, opuchu až po vezikulózne a bulózne exantém - môže dôjsť hlavne pri vystavení UV žiareniu (slnečné žiarenie alebo horské slnko). Reakcia sa môže rozšíriť aj mimo miesta aplikácie, môžu byť ťažšie liečiteľné alebo viesť k hospitalizácii. Možnosť výskytu lokálnych kožných reakcií vrátane fotoalergických nie je obmedzená iba na ketopropfen, ale môže

sprevádzať použitie iných nesteroidných antiflogistík. Tieto však nie sú tak často zastúpené v hláseniach, ako ketoprofénové lieky.

Slovenský Štátny ústav pre kontrolu liečiv tak isto dostáva väčší počet hlásení na kožné nežiaduce účinky.

Za rok 2007 to bolo 21 hlásení, z toho 5 si vyžiadalo hospitalizáciu. Za prvý polrok 2008 sme dostali 10 hlásení, z ktorých 4 boli hospitalizácie. Okrem jedného prípadu (Ketonal krém) všetky boli po použití Fastum gélu. Väčšina hlásení prichádzala v letných mesiacoch.

Na Slovensku máme zaregistrované tieto lieky s obsahom ketoprofenu na lokálne použitie: Fastum gel, Ketonal 2,5 % gel, Ketonal 5 % krém, Ketoprofen BCH, Ketospray 10 %, Profenid, Prontoket Spray. Lídrom na trhu je Fastum gel, ktorého sa v roku 2007 predalo 8,2- krát viac, ako všetkých ostatných ketoprofénových liekov spolu a predaj predstavuje 32,4 % všetkých topicky podávaných analgetík. Všetky lokálne formy liekov nie sú viazané na predpis lekára. **Preto lekárnici majú dôležitú úlohu pri správnom usmernení pacientov pri výbere vhodného lieku (dotaz na precitlivosť v minulosti) a pri ich usmernení (upozornenie na podrobné prečítanie príbalovej informácie, chránenie miesta aplikácie pred UV žiarením počas aplikácie a 2 týždne po nej, ako aj sa odporúča umytie rúk po aplikácii lieku).**

Sérotonínový syndróm a syndróm z vysadenia pri liečbe sérotonínernými psychofarmakami.

Doc.MUDr.V. Kořínková,CSc. PK LFUK a FN Bratislava

V oboch prípadoch ide o komplikácie liečby sérotonínernými látkami, súvisiacimi s primárnym mechanizmom účinku, ide teda o nežiaduce účinky typu A. Z hľadiska častosti patria skôr k zriedkavým. Postmarketingové štúdie uvádzajú výskyt sérotonínového syndrómu 1-3 % a výskyt syndrómu z vysadenia 0,6-5 %. Z hľadiska časovej súvislosti s liečbou/jej vynechaním ich zaraďujeme k včasným (začiatok 1-3 dni).

Sérotonínový syndróm vzniká v dôsledku nadmernej stimulácie sérotonínových receptorov (postsynaptických podtyp 1-4). Ku klinickým prejavom patria psychopatologické, neurologické a vegetatívne príznaky. Z psychopatologických je to nežiaduca aktivácia až agitovanosť (pacienti popisujú pocit nepríjemnej energie, okolie eviduje nepokoj, naliehavosť v konaní), vo vystupňovaných prípadoch sa vyskytuje kvalitatívna porucha vedomia- zmätenosť. Z neurologických najčastejšie sa vyskytuje tras, hyperreflexia a v ťažších prípadoch myoklonus a porucha koordinácie. K vegetatívnym príznakom patrí nauzea, hnačky, tachykardia, hypertenzia, potenie a v ťažších prípadoch horúčky. Priebeh je variabilný, od benígneho až po letálny. Pri adekvátnej intervencii obvykle odznejú príznaky do 24 hodín

Významnou príčinou vzniku tejto poruchy je farmakoterapia- sérotonínergické látky. Ide od dávky závislý nežiaduci účinok. Môže byť dôsledkom neprimeranej iniciálnej dávky alebo rýchlej titrácie alebo o výsledok interakcie najčastejšie farmakodynamickej. Z psychofarmák, ktoré majú vo svojom mechanizme účinku sérotonínergické pôsobenie, je popísaný sérotonínový syndróm pri monoterapii tricyklickými antidepresívami (klomipramín), selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI- všetky), „duálnymi“ antidepresívami (venlafaxín, duloxetín). Riziko sa zvyšuje pri kombinácii spomínaných antidepresív vzájomne alebo s inými sérotonínergickými látkami, napr. s lítiom, s inými antidepresívami (inhibítory MAO, mirtazapín), anxiolytikami (napr. buspirón), prírodnými antidepresívami (napr. ľubovník bodkovaný), analgetikami (napr. tramadol), nelegálnymi drogami (napr. extáza). Popísaný je sérotonínový syndróm pri kombinácii SSRI (napr. sertralínu) a linesolidu. Ide o látku, ktoré bola pôvodne vyvinutá ako sérotonínergické antidepresívum a teraz sa využíva v antimikrobiálnej indikácii. V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť iné príčiny (infekcia, metabolické). Spoločným vodítkom je časová súvislosť začiatku liečby (zvýšenie

dávky/kombinácii) sérotoninergickými látkami. Liečba je symptomatická, napr. metoklopramid, cyproheptadin, pindolol. Prevenciou je dodržiavanie všeobecných zásad pri liečbe antidepresívami (výber, dávka, titrácia, monoterapia).

Syndróm z vysadenia vzniká pri náhlom prerušení liečby sérotoninergickými antidepresívami, menej často pri znížení dávky. Prejavmi aj príčinami vzniku je iný ako syndróm z vysadenia návykových látok (alkohol, benzodiazepíny, opioidy). Nejde ani o tzv. „rebound“ syndróm (návrat príznakov pôvodnej poruchy (poruchy spánku, úzkosti po vysadení hypnotík, anxiolytík). Obvykle 1-3 dni po náhlom prerušení liečby sa objavia niektoré z typických príznakov: chrípke podobné ťažkosti (únava, myalgie), parestézie, pocity elektrizovania, živé sny, poruchy rovnováhy. Často bývajú identifikované ako príznaky zhoršenia depresie alebo nejakej neurologickej poruchy. Väčšinou sú krátkotrvajúce, ale sú subjektívne nepríjemné a obmedzujúce. Častejšie sa vyskytujú u antidepresív s krátkym polčasom (fluvoxamín), bez aktívneho metabolitu (paroxetín) a s nelineárnou farmakokinetikou (paroxetín). K úprave dochádza rýchlo po obnovení pôvodnej medikácie alebo po substitúcii látkami farmakologicky príbuznými. V prevencii je dôležité dodržiavať zásady postupnej a pomalej redukcie sérotoninergickej medikácie (ak nejde o naliehavú indikáciu vysadenia) a poučiť pacienta o možných príznakoch z vysadenia.

List farmaceutickej spoločnosti lekárovi alebo farmaceutovi, zahodiť či prečítať?

Farmaceutická spoločnosť niekedy zasiela zdravotníckym pracovníkom listy s ponukou svojich produktov a rôzne propagačné materiály. Sú pripravované obchodným oddelením spoločnosti a ich cieľom je zvýšiť preskripciu lieku. Tak ako pri každej reklame ich hodnota záleží na grafickom spracovaní, farebnosti, používaní sloganov a iných reklamných trikov. Využitelných odborných informácií v nich býva málo, alebo sú oklieštené. Iba niekedy prikladá aj súhrn charakteristických vlastností lieku, dokument schválený pri registrácii lieku, ktorý poskytuje lekárovi základné informácie pre jeho správne používanie.

Je však aj iný dôvod na zaslanie listu lekárovi. Je to vtedy, keď sú nové informácie týkajúce sa bezpečného užívania lieku. Takéto listy vyplývajú z posúdenia rizika, sú súčasťou plánu na znižovanie rizika a sú schvaľované liekovými agentúrami. Nepripravuje ich obchodné oddelenie spoločnosti. Na ich prípravu sú stanovené prísne požiadavky: musia byť stručné, nesmú obsahovať žiadne propagačné informácie (ani vo forme priložených letákov), majú obsahovať výzvu na hlásenie nežiaducich účinkov (farmaceutickej firme alebo ŠUKL) a adresu, kde je možné získať ďalšie odborné informácie. Požiadavky sú bližšie uvedené v EUDRALEX-e Volume 9A.

Zdravotnícki pracovníci by mali rozlišovať medzi týmito dvoma typmi listov, aby sa nestalo, že by odmietli list, ktorý prináša dôležité informácie, podľa ktorých majú liečiť svojich pacientov.