

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 24

November 2004

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.: 02/5293 17 32, 5293 17 35, fax: 02/5293 17 34. 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.

LIEKY V MANAŽMENTE OBEZITY DOSPELÝCH

P. Gibala, T. Magálová
ŠÚKL, Bratislava

V súčasnej dobe sú jasne definované riziká, ktoré prináša obezita. Veľmi zvýšené riziko prináša hlavne pre vznik diabetes mellitus 2. typu, ochorenie žľaznice, dyslipidémiu, inzulínovú rezistenciu, dýchavicu a spánkové dyspnoe. Zvýšené sú aj riziká ischemickej choroby srdca, hypertenzie, osteoartritídy kolena, hyperurikémie a dny. So zvýšeným rizikom dobre koreluje body mass index (BMI) a viscerálny (abdominálny) typ obezity, charakterizovaný zvýšením obvodu pásu u netehotných žien nad 88 cm, u mužov nad 102 cm.

Každá obezita s BMI nad 30 kg/m² a nadhmotnosť s BMI 27 - 30 kg/m² so súčasným výskytom kardiovaskulárneho ochorenia, cukrovky 2. typu, reumatického alebo metabolického ochorenia sa má liečiť.

Cieľom liečby obezity je dosiahnuť trvalé zníženie hmotnosti, ktoré odstráni alebo zníži zdravotné ťažkosti pacienta, ktoré má alebo mu hrozia v dôsledku obezity. Za realistické sa považuje zníženie o 5-10% hmotnosti, ktoré má byť trvalé. Už takéto relatívne nízke úbytky spravidla odstránia zdravotné ťažkosti pacienta. Snahy o príliš veľké a rýchle úbytky hmotnosti často zlyhávajú a sú spojené s rýchlym obnovením pôvodnej hmotnosti.

Liečba obezity je založená na kognitívno-behaviorálnych postupoch zameraných na vysvetlenie zdravotných problémov spojených s obezitou, zásad správneho životného štýlu, v motivačných technikách. Dôležité je zvýšenie fyzickej aktivity (aspoň 30 minút denne). Úbytok hmotnosti má zabezpečiť zníženie príjmu potravy diétou nižšou než je stanovený energetický príjem určený podľa veku, pohlavia a vykonávanej telesnej aktivity. Znižovanie hmotnosti má byť pozvoľné asi 0,5 kg týždenne a má trvať minimálne 6 mesiacov. Po ukončení nízkokalorickej diéty má nasledovať program, ktorý je zameraný na udržanie správnych stravovacích návykov a dostatočnej fyzickej

aktivity a má trvať celoživotne. Ku komplexnej liečbe obezity patria aj relaxačné techniky a liečba všetkých sprievodných ochorení.

V prípade, ak úbytok hmotnosti počas 3 - 6 mesiacoch liečby obezity je nedostatočný, je možné zahájiť pomocnú medikamentóznou liečbu. V súčasnej dobe požadované kritériá pre lieky na liečbu obezity vyžadujú preukázanie významného úbytku hmotnosti (v kg aj v %) po minimálne ročnom užívaní. Nakoľko dôvodom liečby obezity je zníženie rizík, požaduje sa aj dôkaz o ovplyvnení najdôležitejších rizikových faktorov (kardiovaskulárnych ochorení, diabetu). Nie je možné nepredpokladať dlhodobý efekt po ukončení liečby, preto liek musí byť účinný aj pri dlhodobom podávaní pri zachovaní jeho bezpečnosti. I keď ideálny liek zatiaľ neexistuje, stanovené kritériá čiastočne spĺňajú iba nedávno zavedené lieky na dlhodobé podávanie - sibutramín (inhibitor uptake noradrenalínu a serotonínu, Reductil) alebo inhibitor črevných lipáz, orlistat (Xenical). Staršie lieky, tzv. anorektiká pôsobiace stimuláciou CNS adrenergným alebo serotonínovým mechanizmom, tieto kritériá nespĺňajú a v krajinách EÚ sa prestávajú používať. Ukončená bola aj registrácia lieku Adipex retard s obsahom fentermínu. Fenfluramín a dexfenfluramín, boli z dôvodu nežiaducich účinkov na srdcové chlopne z používania stiahnuté. Nevhodné je tiež podávanie eferdrínu spolu s kofeínom (v niektorých krajinách obsiahnuté v potravinových doplnkoch) pre riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov.

Liečba liekmi sa má prehodnotiť po úvodných 12 týždňoch a pri nedostatočnom poklese hmotnosti sa má od ďalšieho podávania lieku upustiť (tzv. non-responderi). Pri poklese hmotnosti (responderi) možno v medikamentóznej liečbe pokračovať pri mesačných kontrolách. Liečba sa prerušuje, ak sa vyskytnú nežiaduce účinky.

Krátkodobé (4-6-12 týždňov) alebo cyklické podávanie liekov pri liečbe obezity sa neodporúča.

Pre medikamentóznou liečbu platia tieto zásady:

1. nemajú sa použíť pri ľahkých formách nadváhy, "schudnutí do plaviek" alebo na formovanie postavy z estetických dôvodov,
2. nie všetci pacienti potrebujú lieky, potrebu liečby liekmi musí určiť lekár, nie pacient sám alebo lekárnik,

- liečba liekmi sa používa v snahe zlepšiť stravovacie zvyklosti a životný štýl,
- medikamentózna liečba obezity má byť pod dohľadom lekára, najlepšie špecializovaného na liečbu obezity s návštevami minimálne raz za mesiac. Lekár musí adekvátne liečiť všetky súčasne sa vyskytujúce ochorenia, ako je cukrovka, hypertenzia, spánkové apnoe atď.
- medikamentózna liečba musí byť súčasťou komplexného manažmentu obezity, nadväzovať na zmenu v správaní, stravovacích návykoch, životného štýlu a zvýšenie telesnej aktivity,
- zahájiť liečbu možno až po minimálne trojmesačnom období, keď sa ukáže, že pacient nie je schopný dodržať individuálne stanovenú nízkokalorickú diétu a zmeniť životný štýl,
- medikamentózna liečba sa má prehodnotiť po úvodnom 12-týždňovom podávaní a nemá pokračovať, ak úbytok hmotnosti bol nedostatočný (non-responderi),
- nesmú sa kombinovať rôzne lieky na liečbu obezity,
- dodržiavať treba kontraindikácie liečby uvedené v súhrne charakteristických vlastností.
- lieky si nesmieme zamieňať za potravinové doplnky, ktoré buď dopĺňajú alebo nahrádzajú zložky potravy, pri ich používaní sa tiež nedá očakávať dlhodobý účinok, presahujúci dobu ich používania,
- medzi lieky proti obezite nepatria diuretiká (lieky na odvodnenie) a obstipanciá (lieky proti zápche). Tieto lieky sa používajú iba na liečbu príslušného ochorenia obézneho pacienta.

OZNAM O VÝSLEDKOKCH ARBITRÁŽÍ: NIMESULID A COX 2 INHIBÍTORE

V Európskej agentúre pre lieky (EMA) boli ukončené arbitráže, ktoré sa týkali nesteroidných antiflogistík nimesulidu a COX-2 inhibítorov (tzv. koxibov). Súčasťou arbitráží sú aj nové znenia a zmeny v Súhrne charakteristických vlastností. Dôležité závery týchto arbitráží sú uvedené nasledovne:

Nimesulid

Maximálna dávka je 2x100 mg denne. Z toho dôvodu sa sily s 200 mg nimesulidu nebudú registrovať.

Indikácie systémového podávania: Akútna bolesť, symptomatická liečba bolestivej osteoartritídy, primárna dysmenorea.

Indikácie pre lokálnu aplikáciu: vyvrtnutie a akútna traumatická tendinitída.

Trvanie podávania má byť čo najkratšie.

Nemá sa podávať s inými hepatotoxickými liekmi a s alkoholom.

COX - 2 inhibítory (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib)

Výhoda koxibov oproti klasickým NSAID z pohľadu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov je nižšia, než sa predpokladalo.

Boli pozorované komplikácie zo strany GIT- krvácania a perforácie (vrátane úmrtí).

Opatrnosť je nutná u pacientov s vysokým rizikom komplikácií: starší, užívajúci ASA alebo iné NSAID a s GIT komplikáciami v anamnéze.

Kontraindikáciou je aktívny peptický vred alebo krvácanie do GIT.

Pri používaní spolu s ASA (aj nižších dávok) je zvýšené riziko ulcerácií v GIT.

Nenahrádzajú ASA v prevencii ochorení kardiovaskulárneho systému.

Opatrnosť je potrebná pri pacientoch s ICHS.

Pre možnosť vzniku retencie tekutín je nutná opatrnosť pri srdcovom zlyhaní, hypertenzii, edémoch, diuretickej liečbe a pri riziku hypovolémie.

Kontraindikáciou je zlyhanie srdca (NYHA III-IV).

Exantém a urtikária môžu byť častejšie u niektorých COX -2 inhibítorov.

Veľmi vzácne sa môžu vyskytnúť závažné kožné nežiaduce reakcie (toxická epidermálna nekrolýza, Steven Johnsonov syndróm., exfoliatívna dermatitída) a alergické reakcie.

OZNAM O ZMENE SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ- CRESTOR - ROSUVASTATÍN

Štátny ústav pre kontrolu liečiv schválil tieto zmeny v Súhrne charakteristických vlastností pre všetky sily lieku CRESTOR, registrovaný spoločnosťou Astra Zeneca:

- U každého pacienta sa má začať s dávkou 10 mg/deň, aj keď sa prechádza z inej liečby. Zvýšiť dávku na 20 mg/deň sa má až po 4 týždňoch liečby s dávkou 10 mg, ak ju pacient potrebuje.
- Dávka 40 mg/deň sa nesmie podať pacientovi, ktorý má predispozičné faktory na vznik myopatie/rhabdomyolýzy:
 - stredne závažné renálne zlyhanie (klérens kreatinínu pod 60ml/min),
 - hypotyreózu,
 - osobnú alebo rodinnú anamnézu vrodeného svalového ochorenia,
 - v anamnéze svalovú toxicitu u iného HMG-CoA inhibítora reductázy alebo fibrátu,
 - abúsus alkoholu,
 - situácie, pri ktorých sa môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie (súčasné užívanie cyklosporínu alebo gemfibrozilu),
 - pacienti japonského alebo čínskeho pôvodu,
 - súčasné užívanie fibrátov.
- Dávku 40 mg/deň má zahájiť až po 4 týždňoch užívania dávky 20 mg/deň iba špecialista pri ťažkej hypercholesterolemii u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. (U nás preskripčné obmedzenia stanovuje kategorizačná komisia MZ SR).

Bezpečnostný profil lieku za predpokladu, že sa používa v súlade so schválenými pravidlami zostal nezmenený.

STIAHNUTIE LIEKOV VIOXX A CEOXX

Dňa 30.9.2004 farmaceutická spoločnosť Merck so svojou dcérskou spoločnosťou Merck Sharp & Dohme oznámila, že dobrovoľne sťahuje celosvetovo svoje lieky s obsahom rofecoxibu. Jedná sa o liek zo skupiny analgetík - nesteroidných antiflogistík určený na symptomatickú liečbu osteoartrózy a reumatoidnej artritídy a primárnej dysmenorey.

Dôvodom stiahnutia z trhu sú výsledky klinickej štúdie APPROVe, ktorá poukázala na zvýšené riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov pri dlhodobom podávaní. V klinickej štúdii bolo zahrnutých 2600 pacientov a zvýšené kardiovaskulárne riziko oproti skupine pacientov bez liečby (placebo) sa ukázalo až po 18 mesiacoch liečby. Pri kratšom ako 18 mesačnom užívaní lieku riziko nežiaducich účinkov nebolo zvýšené.

Bezpečnosť tohto lieku, a ostatných liekov zo skupiny tzv. coxibov, bola priebežne prehodnocovaná a v rámci Európskej únie prebehlo arbitrážne konanie. Výsledkom boli zmeny v poskytovaných informáciách pre zdravotníckych pracovníkov (súhrne charakteristických vlastností lieku), predovšetkým v časti dôležité upozornenia. ŠŮKL informoval o týchto zmenách dňa 12.7.2004.

Na Slovensku sú registrované lieky VIOXX a CEOXX v niekoľkých liekových silách.

Pacienti, užívajúci tento liek nemusia ihneď prerušiť liečbu. Majú však navštíviť svojho lekára, aby im predpísal iný vhodný liek, ktorých je na trhu dostatočné množstvo.

V súvislosti so zrušením registrácie začalo v EMEA preverovanie všetkých liekov tejto skupiny, zamerané na kardiovaskulárne riziko.

HLÁSENIA NEŽIADUCICH ÚČINKOV V ROKU 2003

Počet hlásení: 772 (o 32 viac než v roku 2002)

Počet žien: 499 Počet mužov: 273 Pomer ženy /muži : 1.83 : 1

Hlásenia z nemocníc: 312 Hlásenia z ambulancií: 459

Závažné reakcie: 173 22.41 %

Hlásení od držiteľov registračného povolenia: 11

Do 1 roka:	22	2.85 %
Od 1 do 4 rokov:	16	2.07 %
Od 5 do 14 rokov:	43	5.57 %
Od 15 do 24 rokov:	47	6.09 %
Od 25 do 60 rokov:	344	44.56 %
Od 60 do 79 rokov:	263	34.07 %
Nad 80 rokov:	36	4.66 %

Počet reakcií bolo 190. Najčastejšie hlásené reakcie boli:

Počet	Reakcia	%	v celej databaze
120	Exantém makulopapulárny	10.58	3132
78	Kašeľ	6.88	638
54	Exantém erytematózny	4.76	1703
42	Exantém	3.70	1829
41	Zvýšenie CPK	3.62	54
40	Žihľavka	3.53	1081
37	Horúčka	3.26	807
32	Dermatitída kontaktná	2.82	328
29	Bolesť brucha	2.56	345
29	Svrbenie	2.56	1891
24	Bolesť hlavy	2.12	308
23	Hnačka	2.03	238
23	Edém angioneurotický	2.03	491
22	Dýchavica (dyspnoe)	1.94	784
19	Vracanie (dávenie)	1.68	639
18	Zimnica	1.59	218
17	Žihľavka akútna	1.50	274
15	Reakcia v mieste inj.	1.32	155
14	Zápal v mieste injekcie	1.23	93
14	Parestézia	1.23	177
14	Dyspepsia	1.23	198
13	Edém v mieste aplik.	1.15	28
13	Edém nôh	1.15	64
13	Edém tváre	1.15	706
12	Absces v mieste inj.	1.06	53
12	Nauzea	1.06	478
10	Exantém v mieste vpichu	0.88	14
10	Lymfadenopatia	0.88	45

Nové reakcie v našej databanke:

Porucha extrapyramídová (3x), Jazva (3x), Bolesť kostí (2x), Črevné zvuky abnormálne, Výtok z prsníka, Zápach z úst mandľový, Dysestéza, Dyskinéza tardívna, Extrasystoly supraventrikulárne, Hypertriglyceridémia, Svrbenie v mieste vpichu, Libido znížené, Neočakávane neúčinný liek, Bolesť svalov a kostí, Vredy pažeráka, Osteomyelitída, Porucha sietnice, Krvácanie sietnicové, Reakcia kožná lokálna, Úmrtie náhle, Synovitída, Porucha šľachy, Tromboflebitída hlboká, Tyreoiditída, Xeroftalmia

Hlásených liekov bolo 432 (v roku 2002 bolo 301). Najčastejšie to boli:

Počet	Liek	%
29	Lyophilized BCG Vac.	3,76
26	Lipanthyl	3,37
20	Gopten	2,60

18	Fastum	2,33
18	Prestarium	2,33
17	Augmentin	2,20
17	Tritace	2,20
13	Anopyrin	1,68
12	Amoxiklav	1,55
12	Enap	1,559
10	Duomox	1,30
10	Paralen	1,30
10	Remicade	1,30
10	Zocor	1,30

Hlásenie podľa odborníkov:

Odbor	Počet	%
interný	255	33.03
kožný	230	29.79
obvodný územný lekár	75	9.72
detský	53	6.87
alergologický a imunolog.	17	2.20
očný	16	2.07
reumatologický	16	2.07
kardiológ	15	1.94
hygienická a protiepidem.	14	1.81
TBC a respiračných chorôb	14	1.81
psychiatrický	13	1.68
zdravotník laik	9	1.17
urologický	6	0.78
ortopedický	6	0.78
dorastový	5	0.65
infekčný	5	0.65
hematológia	4	0.52
rádiodiagnostický	4	0.52
chirurgický	4	0.52
ženský	4	0.52
farmaceut	3	0.39
ostatné úzko špec.odbory	2	0.26
nervový	2	0.26

Hlásenia podľa okresov:

Mesto	Počet	%
Bratislava I.	129	16.71
Bratislava IV.	75	9.72
Košice I.	72	9.33
Trenčín	54	6.99
Michalovce	50	6.48
Nové zámky	26	3.37
Gelnica	26	3.37
Trebišov	24	3.11
Liptovský Mikuláš	24	3.11
Zvolen	18	2.33
Vranov nad Topľou	16	2.07

Dolný Kubín	15	1.94
Bratislava v.	15	1.94
Martin	14	1.81
Bratislava II.	14	1.81
Lučenec	13	1.68
Bratislava III.	13	1.68
Levoča	12	1.55
Žilina	11	1.42
Prievidza	11	1.42
Piešťany	11	1.42
Trnava	10	1.30
Ilava	10	1.30
Žiar nad Hronom	9	1.17
Veľký krtíš	9	1.17
Kysucké nové mesto	8	1.04
Bardejov	8	1.04
Spišská nová ves	7	0.91
Rimavská sobota	6	0.78
Nitra	6	0.78
Levice	6	0.78
Ružomberok	5	0.65
Dunajská streda	5	0.65
Skalica	4	0.52
Revúca	4	0.52
Poprad	4	0.52
Nové mesto nad Váhom	4	0.52
Prešov	3	0.39
Partizánske	3	0.39
Banská Bystrica	3	0.39
Topoľčany	2	0.26
Šaľa	2	0.26
Detva	2	0.26
Bánovce nad Bebr.	2	0.26
Zlaté moravce	1	0.13
Rožňava	1	0.13
Považská Bystrica	1	0.13
Krupina	1	0.13
Košice-okolie	1	0.13
Čadca	1	0.13
Bytča	1	0.13

Ani jedno hlásenie neprišlo z týchto okresov:

Malacky, Pezinok, Senec, Galanta, Hlohovec, Senica, Myjava, Púchov, Komárno, Námestovo, Turč. Teplice, Tvrdošín, Banská Štiavnica, Brezno, Poltár, Žarnovica, Humenné, Kežmarok, Medzilaborce, Sabinov, Snina, Stará Ľubovňa, Stropkov, Svidník, Sobrance.

Prečítajte si návod na druhej strane.

Dôverné

SPRÁVA O NEŽIADUCOM ÚČINKU LIEKU

Iniciálky pacienta (meno, priezvisko)Dátum nar.:.....Sex: muž žena
Dátum nežiaducej reakcie:.....

Nežiaduce reakcie: 1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....

Vznikla reakcia u hospitalizovaného pacienta? áno-nie

hospitalizácia pre NÚL? predĺženie hospitalizácie?

bol ohrozený život pac.? trvalé poškodenie pac.?

umrel pacient? Dátum úmrtia:.....

Príčina smrti:.....

Podozrivý liek: | Podanie | Dávka | od do | Diagnóza

1.....

Ostatné lieky: | | | |

2.....

3.....

4.....

5.....

6.....

7.....

8.....

9.....

Prestal sa liek podávať? áno-nie

Upravila sa reakcia po vynechaní lieku ? áno- nie- neviem

Objavila sa reakcia po novom podaní ? áno- nie- neviem- nepodal sa

Používal pacient liek v minulosti? áno - nie - neviem

Anamnéza: NÚL na lieky? Aké?.....

alergia? fajčenie? tehotenstvo? alkohol,drogy

Je správa z klinickej skúšky? áno-nie z epidemiol. štúdie? áno nie

Odbornosť lekára: nemocničný lekár? áno nie

Meno lekára: Adresa zariadenia:

REAKCIE, KTORÉ SI ZASLUHUJÚ ZVÝŠENÚ POZORNOSŤ.

Krvný systém: hemolytické anémie, koagulopátie, poruchy kostnej drene

Kardiovaskulárny systém: dysrytmie, zastavenie srdca, srdcové zlyhanie, kardiomyopatie, hypertenzia, hypotenzia, ischemická choroba srdca/infarkt myokardu

Centrálny nervový systém : insomnie, anorexia, cerebrovaskulárna príhoda, kóma, kvalitatívne poruchy vedomia (zmätenosť, delírium),tardívne dyskinézy, desinhibičné prejavy (hostilita, agresivita, autoagresivita, iritabilita), lieková závislosť alebo abúsus, depresivný syndróm, epilepsia alebo jej zhoršenie, extrapyramídové syndrómy, hyperpyrexia, intrakraniálna hypertenzia, neuroleptický malíny sy., neuropatie, syndróm vynechania lieku

Gastrointestinálny systém: kolitída, krvácania do GIT, cirhóza pečene, dysfunkcia pečene, fibróza pečene, ileus, pankreatitída, perforácie, peritonitídy, pseudo-obštrukcie
Imunitný systém: anafylaxia, arteritída, lieková horúčka, LE syndróm, polyartritis nodóza, vaskulitída.

Malignity : všetky

Porychy metabolizmu: acidóza, dysfunkcia nadobličiek, hyperkalcinémia, hyperkalémia, hypokaliémia, hyponatriémia, dysfunkcia hypofýzy, porfýria, poruchy štítnej žľazy.

Kostný systém: artropátie, aseptické kostné nekrózy, osteomalácie, patologické fraktúry

Uropoetický systém: dysfunkcie obličiek, retencia moča

Pohlavné orgány: potrat, krvácanie počas tehotnosti, poruchy menštruačného cyklu, infertilita, gestózy, vrodené malformácie

Respiračný systém: alveolitída (alergická, fibrotizujúca), bronchospazmus vrátane zhoršenia, astmatický záchvat, pneumonitída, zlyhanie respirácie, tromboembólie,

Kožné choroby: angioneurotický edém, bulózne erupcie, generalizované exfoliace, epidermálna nekrolýza

Zmyslové orgány: katarakta, korneálne inklúzie, glaukóm, zhoršenie sluchu, vestibulárne poruchy, zhoršenie zraku

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

tel.: fax.: 02 5245 33 39

email: pomocky-sukl@slovanet.sk

Hlásenie nežiaduceho účinku, nehody, poruchy a zlyhania zdravotníckej pomôcky^{*)}

Pracovisko:			
Ulica:			
PSČ:		Mesto:	
Meno lekára:			
Telefón:		Fax:	
Dátum hlásenia:		Podpis:	
Výrobca zdravotníckej pomôcky (adresa):			
Názov zdravotníckej pomôcky:		Typ zdravotníckej pomôcky:	
Model alebo katalógové číslo:		Číslo série alebo šarže:	
Dátum nehody, poruchy, zlyhania:		Miesto vzniku nehody, poruchy, zlyhania:	
Iniciálky pacienta: (meno, priezvisko)	Dátum narodenia:		Pohlavie muž <input type="checkbox"/> žena <input type="checkbox"/>
	Deň	Mesiac:	
Popis nehody, poruchy, zlyhania:			

^{*)} Za nehodu, poruchu a zlyhanie zdravotníckej pomôcky sa považuje každá porucha fungovania alebo zmena charakteristických vlastností alebo účinnosti výkonu zdravotníckej pomôcky, ktorá: a) by mohla spôsobiť smrť alebo spôsobila smrť, alebo závažné poškodenie stavu pacienta alebo používateľa; b) je príčinou sústavného sťahovania zdravotníckej pomôcky alebo zdravotníckych pomôcok rovnakého typu z trhu výrobcom alebo jeho splnomocnencom