

# LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 43

Apríl 2015

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:

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov na ŠÚKL v roku 2014

Hydroxyzín: Nové opatrenia na minimalizáciu známeho rizika - predĺženia QT intervalu

Komunikácia rizika liekov v klinickej praxi

## Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov v roku 2014

Počas roka 2014 bolo na ŠÚKL zaslaných 1 059 podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL). Hlásenia NÚL boli poslané z rôznych zdrojov, predovšetkým od zdravotníckych pracovníkov a držiteľov registračných rozhodnutí k liekom (farmaceutických spoločností), ale aj od samotných pacientov, od ktorých zaznamenávame vzostupný trend v počte prijatých hlásení. Vo veľkom počte sa na hláseniach podieľajú farmaceutické spoločnosti, ktoré dostávajú informácie o nežiaducich účinkoch priamo od zdravotníckych pracovníkov a potom ich postupujú v súlade so zákonnými povinnosťami na štátny ústav. Zastúpenie hlavných skupín oznamovateľov NÚL je uvedené v tabuľke č. 1, podrobnejšie sú tieto údaje rozpísané v tabuľke č. 2. Zastúpenie miest/obcí, z ktorých ŠÚKL prijal najviac hlásení, je uvedené v tabuľke č. 3.

Tabuľka č. 1. Skupiny oznamovateľov NÚL podľa zdroja

Zdroj hlásenia	Počet	%
Farmaceutická spoločnosť	432	40,80
Lekár	533	50,30
Farmaceut	20	1,90
Pacient	74	7
<i>Celkom</i>	<i>1 059</i>	<i>100</i>

Tabuľka č. 2. Jednotlivé skupiny oznamovateľov vrátane špecializácie lekára/farmaceuta

Zdroj hlásenia	Počet	%		Počet	%
Farmaceutické spoločnosti	432	40,8	Reumatológ	8	0,8
Internista	154	14,5	Lekárnik	7	0,7
Dermatológ	147	13,9	Angiológ	6	0,6
Pacient/užívateľ	74	7,0	Gynekológ	6	0,6
Pediater	70	6,6	Psychiater	5	0,5
Všeobecný lekár	38	3,6	Endokrinológ	4	0,4
Kardiológ	24	2,3	Anesteziológ	3	0,3
Gastroenterológ	15	1,4	Hematológ	3	0,3
Farmaceut klinický	13	1,2	Stomatológ	3	0,3
Diabetológ	12	1,1	Úrady	3	0,3
Onkológ	10	0,9	Neudané	14	1,3
Imunológ	8	0,8	<i>Celkom</i>	<i>1 059</i>	<i>100</i>

Tabuľka č. 3. Mestá/obce SR s najvyšším počtom hlásení\* (viac ako 5 hlásení)

Mesto/obec	Počet	%
Bratislava	262	55
Košice	56	12
Žilina	26	5
Malacky	22	5
Nitra	22	5
Rimavská Sobota	22	5
Vranov nad Topľou	13	3
Dolný Kubín	10	2
Piešťany	8	2
Banská Bystrica	7	1
Lučenec	6	1
Trnava	6	1
Žiar nad Hronom	6	1
Kysucké Nové Mesto	5	1
Poprad	5	1
<i>Celkom</i>	<i>476</i>	<i>100</i>

\*údaje boli spracované z hlásení, kde bolo uvedené mesto/obec (nepovinný údaj)

Hlásenia podozrení na NÚL sú jedným zo základných systémov pre sledovanie bezpečnosti liekov po ich registrácii. Hláseniami získanými z terapeutickjej praxe po registrácii liekov, ktoré sa používajú v liečbe za rôznych stavov a okolností, sa získava nepomerne viac informácií ako v klasickom klinickom skúšaní, kde sú pomerne obmedzené podmienky a aj limitovaný počet pacientov užívajúcich daný liek. Hlásením, zbieraním a zhromažďovaním

podozrení na NÚL vznikajú robustné databanky týchto údajov u držiteľov liekov, na úrovni národných liekových agentúr a tiež na celoeurópskej úrovni - centrálna databanka Eudravigilance. Povinnosť posilať hlásenia do centrálnej európskej databanky majú držiteľia liekov, ako aj národné liekové agentúry. Prehľady hlásení NÚL v databanke Eudravigilance sú sprístupnené na internetovej adrese: <http://www.adrreports.eu>.

Databanky nežiaducich účinkov liekov slúžia okrem iného aj na vyhľadávanie bezpečnostných signálov. „Signálom“ sa rozumie informácia pochádzajúca z jedného alebo viacerých zdrojov vrátane pozorovaní a experimentov, z ktorej vyplýva nová potenciálna príčinná súvislosť alebo nový aspekt známej súvislosti medzi liekom/liečivom a nežiaducou udalosťou alebo sériou súvisiacich udalostí, ktorá sa považuje ako dostatočne pravdepodobnú na odôvodnenie overovacej činnosti. Každý signál sa podrobuje zhodnoteniu a v prípade potreby sa prijímajú závery vedúce k bezpečnejšiemu používaniu lieku (od doplnenia informácií o lieku do SmPC a PIL, vydania upozornení pre zdravotníckych pracovníkov a pre pacientov, obmedzenia používania lieku až po pozastavenie distribúcie lieku, prípadne jeho stiahnutie z trhu). Uvedeným systémom je možné omnoho skôr zachytiť potenciálne riziko lieku/liečiva. Doterajšie skúsenosti ukazujú, že bezpečnostné riziká sa aktívnym vyhľadávaním odhalia skôr, a to približne o 2 roky.

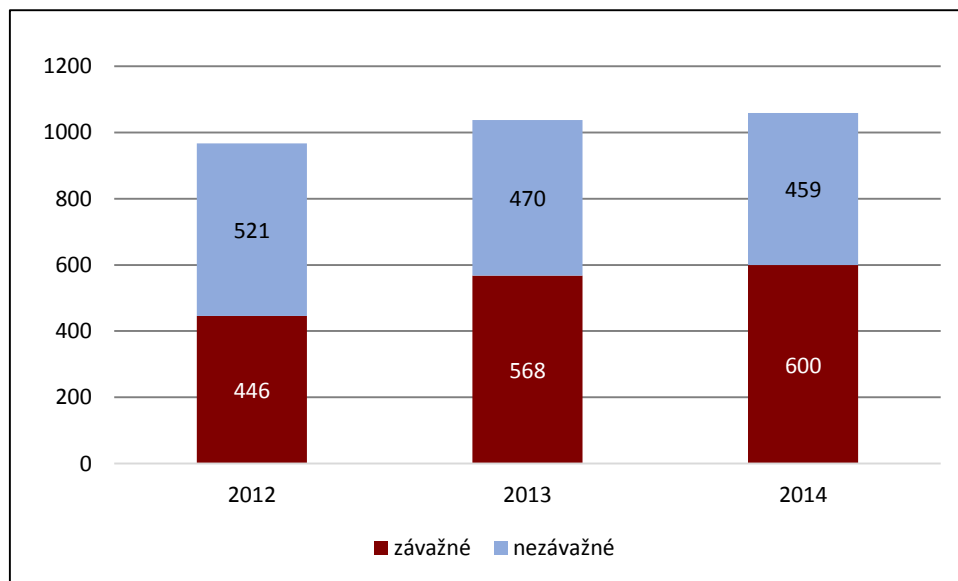
Najsilnejšie skupiny liekov podľa ATC, na ktoré boli prijaté hlásenia v roku 2014, boli antiinfektíva na systémové použitie, antineoplastiká a imunomodulačné látky a lieky na kardiovaskulárny systém, nasledované skupinou liekov na liečbu ochorení nervového systému a skupinou liekov používaných pri liečbe ochorení krvi a krvotvorných orgánov (tabuľka č. 4).

Tabuľka č. 4: Hlásenia NÚL podľa ATC skupín

ATC skupina	Počet
A Tráviaci trakt a metabolizmus	58
B Krv a krvotvorné orgány	95
C Kardiovaskulárny systém	102
D Dermatologiká	31
G Urogenitálny trakt a pohlavné hormóny	25
H Hormóny na systémové použitie, okrem pohlavných hormónov	9
J Antiinfektíva na systémové použitie	252
L Antineoplastické a imunomodulačné látky	228
M Muskuloskeletárny systém	64
N Nervový systém	99
P Antiparazitiká, insekticídy a repelenty	1
R Respiračný systém	54
S Zmyslové orgány	26
V Rôzne prípravky	15
<i>Celkový súčet</i>	<i>1 059</i>

Posilnenie legislatívy v oblasti farmakovigilancie sa preukázalo v mierne zvyšujúcom sa trende celkových oznámení NÚL. Od roku 2012 zaznamenáva ŠÚKL mierne narastajúci trend v počte hlásení, ktorý sa odzrkadlil aj na narastajúcom počte závažných podozrení na NÚL (graf č. 1). Treba poznamenať, že nie u všetkých podozrení na závažné NÚL sa prehodnotením potvrdí kauzálny vzťah (častokrát ide o progresiu ochorenia, prejavy sprievodného ochorenia a pod.).

Graf č. 1. Hlásenia o podozreniach na NÚL v rokoch 2012 - 2014



Štátny ústav prijíma hlásenia rôznymi spôsobmi. Hlásenie je možné poslať na vyplnenom tlačíve ŠEFT alebo na tlačíve získanom z webovej stránky ŠÚKL, a to elektronicky, e - mailom, faxom alebo telefonicky. ŠÚKL spracováva všetky hlásenia, ktoré obsahujú minimálne kritériá (popis nežiaducej reakcie, názov lieku, identifikovaný pacient a identifikovaný oznamovateľ). V roku 2014 bolo potrebné dodatočne osloviť 35 zasláateľov a požiadať o doplňujúce údaje k hláseniam.

V súčasnosti sa pripravuje štruktúrovaný webový formulár pre zdravotníckych pracovníkov pre priame elektronické zasielanie hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky liekov, ktorý bude zverejnený a dostupný na stránke ŠÚKL. Takáto forma hlásenia výrazne zjednoduší zdravotníckym pracovníkom a pacientom spracovanie a posielanie hlásení nežiaducej reakcie.

**Štátny ústav pre kontrolu liečiv ďakuje všetkým zdravotníckym pracovníkom za zaslanie oznámení o podozreniach na výskyt nežiaducich účinkov liekov, ktoré boli zaznamenané u pacientov pri vykonávaní odbornej činnosti. Opakovane vyzývame na povinnosť hlásiť na ŠÚKL podozrenia na NÚL, najmä ak ide o závažné a doposiaľ neznáme nežiaduce reakcie.**

Adresa na hlásenie NÚL je: *Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 825 00 Bratislava*

E-mailová adresa: *neziaduce.ucinky@sukl.sk*.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je dostupné na webovej stránke ŠÚKL: [http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page\\_id=536](http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536)

## **Hydroxyzín: Nové opatrenia na minimalizáciu známeho rizika - predĺženia QT intervalu**

***Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pri Európskej liekovej agentúre (EMA) nedávno ukončil prehodnotenie liekov s obsahom antihistaminika, hydroxyzínu z hľadiska známeho rizika predĺženia QT intervalu pri ich používaní.***

Riziko predĺženia QT intervalu pri hydroxyzíne je známe a je popísané v písomných informáciách k lieku (Súhrn charakteristických vlastností lieku - SmPC a v Písomnej informácii pre používateľa - PIL). Nedávno bolo toto riziko podrobené dôslednejšiemu preskúmaniu.

Výbor potvrdil a identifikoval rizikové faktory a odporučil nové opatrenia ku zníženiu už známeho rizika predĺženia QT intervalu a torsades de pointes. Odporúčanie výboru PRAC vychádzalo z detailného prehodnotenia všetkých dostupných údajov, ktoré zahŕňali publikované štúdie i údaje z pravidelného sledovania bezpečnosti, vrátane konzultácie s odborníkmi liečiacimi deti a starších pacientov. Prípady predĺženia QT intervalu a torsades de pointes v súvislosti s použitím hydroxyzínu boli popísané predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi.

Hydroxyzín má potenciál blokať hERG kanály a iné typy srdcových kanálov, čo vedie k potenciálnemu riziku predĺženia QT intervalu a k príhodám srdcových arytmií. Toto riziko bolo potvrdené skúsenosťami z klinických štúdií a používaním hydroxyzínu po jeho uvedení na trh. Vo väčšine prípadov sa jednalo o pacientov s rizikovými faktormi, elektrolytovými abnormalitami alebo súčasne užívajúcimi ďalšie liečivá, ktoré mohli mať aditívny účinok. V záveroch prehodnotenia sa usúdilo, že potenciálne riziko predĺženia QT intervalu a torsades de pointes sa môže dostatočne minimalizovať vylúčením používania lieku u pacientov s predĺžením QT intervalu alebo rizikovými faktormi pre jeho predĺženie, ako aj užívaním lieku v čo najnižšej účinnej dávke po čo najkratšiu dobu. Použitie nie je odporúčané u starších pacientov vzhľadom na zníženú elimináciu hydroxyzínu u týchto pacientov a väčšej vulnerabilite k anticholinergnému pôsobeniu a iným nežiaducim účinkom.

Lieky s obsahom hydroxyzínu sú registrované v 22 európskych krajinách. V Slovenskej republike je v súčasnosti dostupný liek Atarax, filmom obalené tablety, s obsahom 25 mg hydroxyzíniumchloridu v jednej tablete. Schválenými indikáciami pre jeho použitie sú symptomatická liečba anxiety u dospelých, symptomatická liečba pruritu a premedikácia pred chirurgickým výkonom u detí a dospelých. Povolená maximálna denná dávka je 300 mg pre dospelých.

Nové opatrenia zahŕňajú obmedzenie používania hydroxyzínu u pacientov s vysokým rizikom porúch rytmu srdca a **používanie čo najnižšej účinnej dávky po čo najkratšiu možnú dobu liečby**.

Písomné informácie k liekom s obsahom hydroxyzínu (Súhrn charakteristických vlastností lieku a Písomná informácia pre používateľov) majú byť aktualizované v zmysle týchto nových opatrení. Ďalšie informácie sú dostupné na stránke: [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema).

### **Informácie pre zdravotníckych pracovníkov:**

- ✚ Hydroxyzín je kontraindikovaný u pacientov so známym vrodeným alebo získaným predĺžením QT intervalu alebo so známymi rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu
- ✚ Príklady rizikových faktorov pre predĺženie QT intervalu sú:
  - kardiovaskulárne ochorenia
  - rodinná anamnéza náhlejšej srdcovej smrti
  - závažné poruchy rovnováhy elektrolytov (hypokaliémia alebo hypomagneziémia)
  - závažná bradykardia
  - súčasné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predžujú QT interval a/alebo vyvolávajú torsades de pointes
- ✚ Neodporúča sa používať hydroxyzín u starších pacientov
- ✚ Pokiaľ je nutné hydroxyzín predpísať starším pacientom, hoci sa v tejto vekovej skupine neodporúča, maximálna denná dávka lieku je 50 mg
- ✚ Maximálna denná dávka u dospelých nemá presiahnuť 100 mg
- ✚ Maximálna denná dávka u detí nemá presiahnuť 2mg/kg telesnej hmotnosti u detí s telesnou hmotnosťou do 40 kg
- ✚ Opatrnosť je potrebná u pacientov súčasne liečených liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu alebo bradykardiu, alebo sú významnými inhibítormi alkoholdehydrogenázy alebo CYP 3A4/5

## Komunikácia rizika liekov v klinickej praxi

*Kriška M., FÚ, LFUK, Bratislava, Kořinková V., Psychiatrická klinika LFUK a UN Bratislava*

***Kvalita života je tesne zviazaná s kvalitou zdravotnej starostlivosti, kde je v popredí dostupnosť kvalitných liekov.***

Užívanie liekov rôzneho pôvodu je na trvalom vzostupe z viacerých dôvodov. Súvisí napríklad so starnutím obyvateľstva, znížením vekovej hranice výskytu daného ochorenia, so zmenou životosprávy obyvateľstva a pod. Okrem voľnopredajných liekov, ktorými si pacient dokáže vyliečiť nezávažné ochorenie sám, sú v terapeutickej praxi pacientom častokrát predpisované kombinácie viacerých liekov, pretože monoterapiou nie je vždy možné dosiahnuť požadované terapeutické ciele. Dokladujú to odporúčané terapeutické postupy pre hypertenziu, srdcové zlyhanie, diabetes mellitus, AIDS, ulceróznou chorobu žalúdka, duodéna a ďalšie frekventované choroby.

Medzi počtom liekov v terapeutickej schéme a bezpečnosťou väčšinou platí inverzný vzťah. V našej domácej literatúre patrí diskusia o bezpečnosti farmakoterapie medzi okrajové témy. Odborná aj laická verejnosť často považuje bezpečnosť liekov za výlučný „majetok“ a zodpovednosť štátu. V systéme farmakovigilancie – ktorá je v slovenčine často prekladaná ako farmakobdelosť a znamená dohľad nad bezpečnosťou liekov – sa adresuje hlavná úloha liekovým agentúram, výrobcam, lekárom, farmaceutom. Avšak jednoznačne sa počíta aj s aktívnou úlohou pacienta. Táto sa zdôrazňuje, najmä ak ide o voľnopredajné lieky a všetky formy samoliečiteľstva.

Je dobre známym faktom, že v prípade liekovej „tragédie“, poliekového poškodenia, spôsob šírenia informácií o riziku lieku v podstatnej miere zabezpečujú médiá, IT technológie cez Twitter, Facebook a pod. Netreba podceňiť ani šírenie kanálmi komunity – príbuzní, susedia, priatelia a pod. Neprimerané zovšeobecnenie a interpretácia jednotlivých skúseností vytvára atmosféru o rizikách liekov, ktorá často nereálne odráža skutočnú mieru ohrozenia pacienta. Prehodnocovať pomer prínosov a rizík liekov sa učí poslucháč medicíny a poslucháč farmácie počas štúdia, pričom následne konfrontuje tieto poznatky so skúsenosťami v praxi. Laik má k dispozícii informačné zdroje, kde internet s množstvom údajov dokáže dezorientovať nepripraveného pacienta. Dokonca PIL (Písomná informácia pre používateľa) a SmPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku) ako oficiálne zdroje o potenciálnom riziku lieku, môžu množstvom „negatívnych“ informácií o registrovaných liekoch spôsobiť, že pri neporozumení obsahu pacient odmietne liek užívať. Frekvencia a profil nežiaducich účinkov uvedené v týchto zdrojoch pochádzajú predovšetkým z klinických štúdií a neskôr sú dopĺňané o údaje získané z hodnotenia bezpečnostných informácií pri používaní lieku v praxi.

Každý liek môže pôsobiť toxicky a môže spôsobiť v rôznej miere poškodenie organizmu, ak sa nespĺnia podmienky jeho používania, aplikácie. Vysvetlenie rizika lieku pacientovi má v prvom rade poskytnúť predpisujúci lekár a farmaceut pri jeho vydaní.

Vzájomná komunikácia lekár/pacient a pacient/farmaceut je kľúčová v pochopení rizika, a tým aj účinnej prevencii poliekového poškodenia.

K najdôležitejším kritériám účinnej komunikácie patria jednoduchosť, zrozumiteľnosť, dôveryhodnosť a komunikačná „profesionalita“ nielen zo strany farmaceuta smerom k pacientovi, ale aj opačne.

Príčinou nesprávnej interpretácie, resp. skreslených informácií o bezpečnostnom profile lieku, môžu byť napríklad rôzne šumy v komunikácii. Psychologické šumy súvisia s osobnostnými vlastnosťami lekára/farmaceuta a samotného pacienta, ich rozumovej a citovej zaujatosti k preberanej téme. Sémantické šumy sa vzťahujú k nepresnému alebo skreslenému pochopeniu významu slov. Bývajú podmienené napr. používaním dvojnásobných vyjadrení („vcelku bezpečný liek“), skratiek a odbornej latinskej terminológie zo strany lekára, ktorým často pacient/laik nedokáže porozumieť.

Aktívne počúvanie, poskytnutie dostatočného priestoru na zrozumiteľné objasnenie problematiky zo strany lekára/farmaceuta, kontrola porozumenia týchto informácií a doplňujúce otázky zo strany pacienta by mali byť štandardnou súčasťou terapeutického vzťahu.

Nemenej dôležité je, aby pacient rešpektoval a dodržiaval terapeutický plán, pretože adhérenca k terapii je bezpodmienečná pre dosiahnutie požadovanej účinnosti liekov. Dokladujú to mnohé výsledky cielených štúdií, ako napríklad, ak pacient nedodržiava dávkovaciu schému najmenej na 90%, liečba AIDS je neúčinná, alebo ak pacient neberie pravidelne antihypertenzíva, stúpa riziko predčasnej smrti asi 4-krát.

#### **Literatúra:**

1. Morovicsová, E. a kol.: Komunikácia v medicíne. UK Bratislava, 2014, 212s.
2. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. WHO Press, Ženeva, 2005, 80s.
3. Pharmacology in focus. Edwards R, Linqvist M, Meyboom R, Olsen S, Drug Safety 2005; reprint collection, ISSN: 0114-5916