

### Obsah

Léčba polyneuropatií .....	1	SSRI, venlafaxin, mirtazapin a zvýšené riziko	
Nimesulid – změna v používání na lék druhé volby .....	3	vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců .....	4
Fluoxetin a riziko vrozených srdečních vad .....	3	Zvýšené riziko fraktur kostí ve spojení s užíváním	
		některých antidepresiv .....	4

## LÉČBA POLYNEUROPATIÍ

Polyneuropatie je onemocnění periferních nervů, které může mít nejrůznější etiologii. Jednu skupinu tvoří hereditární polyneuropatie, způsobené různými genovými mutacemi. Druhou skupinou jsou získané polyneuropatie a jejich příčinou mohou být poruchy metabolické (DM), endokrinní (thyreopatie), karenční, nutriční a paraneoplastické. Polyneuropatie vznikají též po podání neurotoxických látek, mezi které patří i některé léky. Zánětlivé polyneuropatie bývají nejčastěji autoimunní, ale může je způsobit i infekce jako je borelióza.

Při polyneuropatii mohou být postiženy motorické, senzitivní i autonomní nervy. Příznaky jsou proto různorodé nejen v závislosti na typu postižených vláken periferních nervů, ale i na lokalizaci a intenzitě postižení. Nejčastěji jsou nejvíce postižena vlákna dlouhých nervů, proto jsou velmi často prvními příznaky hypestézie a parestézie na akrálních částech nohou. Ze stejných důvodů se často polyneuropatie projevuje i hypotrofií a slabostí akrálních svalů na nohách.

Nemocní si stěžují na nejistou chůzi zejména při špatném osvětlení, kdy nemohou nerovnosti korigovat zrakem. Mají pocit chůze „po mechu“. Při těžších poruchách se příznaky šíří i proximálně a objevují se i na ruce. Nepříjemnými průvodními příznaky jsou dysestézie, bolesti, někdy až pocit pálivých vjemů. Někdy tyto senzace nutí nemocného ke stálým změnám polohy nohou – tzv. sy neklidných nohou. Tyto obtíže bývají především vleže před usnutím.

### Diagnostika

Diagnostika polyneuropatie je založena pochopitelně na anamnéze a klinickém vyšetření, důležité jsou však i laboratorní a zejména elektrofyziologické testy.

#### Anamnéza

Důležité jsou informace o dřívějších onemocněních, možné toxické a lékové expozice, údaje o rodinné anamnéze. Často zjistíme pomalu progredující bolesti, parestézie a neobvyklé senzace na nohách, nejistou chůzi.

Již anamnesticky je možno určit lokalizaci postižení, vyloučit postižení individuálních nervů nebo nervových kořenů (mononeuropatie, radikulopatie). Když je postižena celá končetina, může jít o postižení brachiálního nebo lumbosakrálního plexu. Většina polyneuropatií má příznaky symetrické s maximálním postižením akrálním.

*Klinické a elektrofyziologické vyšetření* pak distribuci postižení potvrdí.

Klinické vyšetření ukazuje snížené nebo nevýbavné šlachosvalové reflexy, svalová síla je snížena, bývá porucha citlivosti pro teplo a chlad a snížená citlivost pro vibrace (vyšetření ladičkou).

Elektrofyziologické vyšetření prokazuje poruchu vodivosti v motorických i senzitivních vláknech periferních nervů (zpomalení, snížení amplitudy vyvolaných odpovědí, případně nevýbavnost), vyšetření autonomních reflexů může ukázat postižení vegetativních nervových vláken.

*Laboratorní vyšetření:* glykémie, snížená glukózová tolerance, vitaminový deficit, hypothyreóza, jaterní a ledvinové funkce mohou naznačit příčinu polyneuropatie.

Vyšetření mozkomíšního moku je často nutné k vyloučení zánětlivé etiologie postižení periferních nervů. Tam kde je podezření na vaskulitidu, může být užitečná i nervová biopsie. Vhodné je pátrat po případném maligním procesu.

### Léčba

Základem léčby je rozpoznání příčiny a její ovlivnění nebo odstranění.

Zejména u intenzivních pozitivních senzitivních příznaků (dysestézie a neuropatické bolesti) je velmi důležitá i léčba symptomatická.

#### Cíle léčení:

1. podle příčiny pokud možno zavést kauzální terapii
2. ovlivnit symptomy
3. podpořit pacientovy funkční schopnosti a nezávislost

Mezi *kauzální léčbu* je možno zařadit:

1. kompenzaci diabetu
2. antibiotika u neuroinfekce
3. úpravu medikace u lékově podmíněných neuropatií (změna nebo vysazení cytostatik a antibiotik, podání pyridoxinu)
4. léčbu AIDS
5. dietní opatření (např. abstinence)
6. každodenní nutriční podporu (u karenčních neuropatií)
7. vyřazení neurotoxické látky

Kauzální léčbou lze obvykle ovlivnit všechny příznaky polyneuropatie, tj. motorické, senzitivní i autonomní.

Mezi perspektivní léčbu diabetické polyneuropatie může patřit aplikace genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Je nutné ověřit klinickými studiemi.

Pokud nemocného obtěžují nepříjemné senzitivní příznaky, je nutná *symptomatická farmakoterapie*.

Obvykle jsou obtíže dlouhodobé a je proto vhodné využít dlouhodobou *adjuvantní terapii*. Efekt této léčby je třeba posuzovat po delší době, nejméně po třech měsících, i když subjektivní zlepšení může pacient pociťovat i dříve. Mezi takovou léčbu patří:

1. tricyklická antidepresiva, duloxetin, venlafaxin
2. antikonvulziva
3. kyselina thioktová -  $\alpha$ -lipoová
4. kortikoidy

1. U *tricyklických antidepresiv* je nutno vzít v úvahu jejich nežádoucí účinky. Na druhé straně bývají často účinná. Je vhodné začít dávkami 10-25 mg amitriptylinu na noc, při kterých se nemocný adaptuje na sedativní efekt. Dávky se postupně zvyšují podle tolerance, obvykle v týdenních intervalech. Amitriptylin má často nežádoucí účinky. Zejména u nemocných s poruchou kardiovaskulárního systému může vyvolat převodní poruchy, ortostatickou hypotenzi, někdy i zmatenost a poruchy paměti. Při dobré toleranci lze stoupat až do dávek 150 mg/d. Při nesnášlivosti lze použít antidepresiva typu SSRI, jejichž účinek bývá méně spolehlivý. Duloxetin je indikován u senzitivní diabetické polyneuropatie a jeho účinek spočívá v blokádě zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Doporučuje se začít dávkováním 1 tbl (60 mg) obden, protože během prvních dnů mohou být přítomny nežádoucí účinky (závratě, nevolnost, zvracení). Dalším podobně působícím lékem je venlafaxin, který je zde uváděn jako adjuvantní terapie. Ten je podáván v doporučených postupech stejně jako jiná antidepresiva.

2. Neuropatické bolesti lze ovlivnit *antikonvulzivou*. Vhodné je začít malými dávkami karbamazepinu - 2krát 100 mg a podle tolerance a léčebného efektu postupně zvyšovat. Zvyšovat lze do denní dávky 1200 mg a rozvržení jednotlivých dávek je možno přizpůsobit potřebě účinku a nežádoucím účinkům (závratě, ospalost, únava). Dále je možno použít deriváty kyseliny valproové, ty se mohou podávat i v kombinaci s amitriptylinem. Gabapentin bývá dobře tolerován, je vhodné začít dávkou 3x 100 mg a lze jej dávkovat až do 3 g/d ve třech dávkách. Někdy je účinnější pregabalin, který má výhodu podávání ve dvou denních dávkách.

3. Kyselinu thioktovou -  $\alpha$ -lipoovou lze podávat v infuzích a následně dlouhodobě perorálně v dávce 600 mg/d. Tolerována je dobře.

4. U těžko zvládnutelných bolestí lze podávat i kortikoidy, opět po zvážení všech nežádoucích účinků.

Antiarytmika (mexiletin) jsou málo účinná a užívala se dříve, dokud nebyla k dispozici novější antikonvulziva.

Centrální myorelaxancia (baklofen) mohou mít v nízkých dávkách adjuvantní analgetický účinek.

Rehabilitační léčba má velký význam vždy u akutních zánětlivých polyneuropatií, užitečná je však i u všech ostatních.

Obtížně lze ovlivnit příznaky autoimunní neuropatie.

Mezi autoimunní polyneuropatie patří AIDP (akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie), CIDP (chronická

zánětlivá demyelinizační polyneuropatie), polyneuropatie u vaskulitid.

Specifická léčba AIDP (plazmaferéza nebo IVIg) se podává jen u těžších forem, s motorickým postižením, které vede k neschopnosti chůze.

U chronických zánětlivých forem se podávají kortikoidy, IVIg nebo plazmaferéza s následnou imunosupresí.

Léčba IVIg se zkouší i u proximální diabetické polyneuropatie, kde se předpokládá v patogeneze i proces autoimunitní.

Léčba u všech hereditárních neuropatií je symptomatická a rehabilitační. Potřebná je péče o nohy, zvláště je důležitá u autonomních poruch.

Podpora pacientovy *funkční schopnosti* a nezávislosti:

1. rehabilitace, reedukace
2. úprava pracovních podmínek, změna pracovního zařazení, přeškolení
3. ortopedická léčba u výrazných paréz - podpůrné pomůcky – hole, vozíček

Zhoršená motorika a porucha hlubokého čítí způsobuje neobratnost a vysoké riziko pádů a jiných poranění.

Podpůrná opatření:

1. dostatečné osvětlení je velmi důležité, protože poruchy chůze z důvodů periferní ataxie lze zčásti kompenzovat zrakem
2. odstranění překážek – rohožky, koberečky
3. testování teploty vody před mytím a koupáním
4. využití zábradlí na schodišti a chodbách
5. vhodná obuv – pevná s nízkou podrážkou, vhodné vložky
6. podiatrie, péče o nohy, ošetření drobných poranění a otlaků, zabránění infekce
7. prevence komprese nervů – opírání o lokty, překládání nohy přes nohu nebo jiné pozice, při kterých může dojít k útlaku.

Péče o dobré prokrvení končetin může mít podstatný význam. K úlevě od bolestí mohou pomoci koupele střídavě v teplé a studené vodě. Fyzikální léčba, případně kožní elektrická stimulace v oblasti bolestivé projekce jsou další pomocné léčebné metody.

Léčba depresivních a anxiózních stavů a psychoterapie je součástí komplexní terapie.

#### Doporučená literatura:

Barclay J. Combination Therapy May Be Best for Nonsystemic Vasculitic Neuropathy. *Neurology*, 2003, 6, 623-630.

Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby T E. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*, Vol. 119, No. 4, 1055-1066.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004, 21(2), 114-21.

Ropper A a spol. VEGF gene transfer for treatment of diabetic polyneuropathy: a randomized double blinded trial. *Neurology* 2009, 72, A117.

## NIMESULID – ZMĚNA V POUŽÍVÁNÍ NA LÉK DRUHÉ VOLBY

*Převzato z bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv, 2/2010, www.sukl.cz*

Nimesulid je nesteroidní antirevmatikum, které se používá k léčbě akutní bolesti, bolestivé menstruace a k symptomatické léčbě bolestivé artrózy. V České republice jsou na trhu následující přípravky s obsahem nimesulidu: Aulin, Coxtral, Mesulid, Nimed a Nimesil.

V roce 2002 bylo zahájeno celoevropské hodnocení bezpečnosti nimesulidu pro hepatotoxicitu. Ve Finsku a Španělsku byla v té době pozastavena registrace všech přípravků s obsahem nimesulidu pro hlášené hepatální nežádoucí účinky včetně fatálních případů jaterního selhání. Evropská léková agentura (EMA) zhodnotila poměr přínosů a rizik léčby nimesulidem jako příznivý. Pro snížení rizika hepatotoxicity byly však harmonizovány indikace léčby, stanoveno doporučení co nejkratšího trvání léčby, zavedeny kontraindikace léčby u pacientů se známým poškozením jater, nutnost přerušit léčbu při výskytu symptomů jaterního poškození a zákaz současného podávání nimesulidu s jinými hepatotoxickými látkami včetně alkoholu.

V roce 2007 bylo pozastaveno používání nimesulidu v Irsku, protože zde bylo hlášeno několik případů transplantace jater pro jaterní selhání v možném vztahu k léčbě nimesulidem. V květnu 2007 proto zahájila EMA další přehodnocení hepatotoxicity nimesulidu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA uzavřel toto přehodnocení v září 2007 s výsledkem, že poměr přínosů a rizik léčby nimesulidem zůstává i nadále příznivý, ale je nutné omezit používání tak, aby riziko vzniku jaterního poškození bylo co nejnižší. Výbor CHMP EMA proto doporučil **nepodávat nimesulid déle než 15 dní**. Z tohoto důvodu byla z trhu stažena všechna balení léčivých přípravků obsahujících více než 30 dávek nimesulidu (tablet nebo sáčeků).

Evropská komise schválila závěry CHMP až v říjnu 2009 s tím, že potvrdila příznivý poměr mezi přínosy a riziky léčby, navrhla však ještě další omezení používání nimesulidu za účelem snížení rizika vzniku nežádoucích účinků. Dle Evropské komise má být **nimesulid předepisován pouze jako lék druhé volby**, aby se zajistilo, že nebude jako lék proti bolesti používán rutinně.

Souhrn údajů o přípravku (SPC) všech léčivých přípravků s nimesulidem pro systémové podání bude změněn následovně:

Část „Terapeutické indikace“ bude zahrnovat následující upozornění pro lékaře:

- Nimesulid má být předepisován pouze jako lék druhé volby.
- Rozhodnutí předepsat nimesulid by mělo být založeno na posouzení celkového rizika pro každého pacienta.

Část „Dávkování a způsob podání“ bude zahrnovat následující omezení:

- Minimální účinná dávka by měla být použita po co nejkratší dobu, aby se omezil výskyt nežádoucích účinků.
- Maximální délka léčebného cyklu je 15 dní.

V části „Kontraindikace“ bude kromě stávající kontraindikace u pacientů s poruchou funkce jater uvedena také kontraindikace v následujících případech:

- Současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických látek.
- Alkoholismus, toxikomanie.
- Horečka a/nebo příznaky podobné chřipce.

Oddíl „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“ bude upraven tak, aby připomněl zdravotnickému personálu, že léčba nimesulidem by měla být ukončena u pacientů, u kterých se objeví horečka nebo příznaky podobné chřipce.

Tytéž změny budou uvedeny i v aktualizované Příbalové informaci pro pacienty.

**SÚKL doporučuje lékařům, aby v zájmu zvýšení bezpečnosti pacientů předepisovali nimesulid v souladu se všemi výše uvedenými upozorněními, používali jej pouze jako lék druhé volby a sledovali stav pacientů během léčby se speciálním zaměřením na možnost jaterního poškození. Pokud dojde k podezření na nežádoucí účinek nimesulidu, prosíme nezapomeňte jej nahlásit, aby bylo možno riziko hepatotoxicity lépe zhodnotit.**

## FLUOXETIN A RIZIKO VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD

Aktualizace textů doprovázejících léčivé přípravky obsahující fluoxetin s ohledem na zvýšené riziko výskytu vrozených srdečních vad.

Na svém jednání v prosinci 2009 Pracovní skupina pro farmakovigilanci (dále jen PhVWP) Výboru pro humánní léčivé přípravky zhodnotila výsledky metaanalýzy studií, ve kterých byly hlášeny případy vrozených malformací u dětí matek, které během prvního trimestru těhotenství užívaly fluoxetin. Na základě tohoto hodnocení se prokázalo, že existuje možnost rizika zvýšeného výskytu kardiovaskulárních malformací u dětí, jejichž matky v prvním trimestru těhotenství užívaly

fluoxetin, a to v poměru 2/100 ve srovnání s předpokládanou hodnotou 1/100 pro tyto defekty v běžné populaci. PhVWP proto doporučila zohlednit výše uvedené nově zjištěné riziko v textech doprovázejících léčivé přípravky s obsahem fluoxetinu.

Děkujeme zdravotnickým pracovníkům za hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, která je možné zasílat jak poštou na adresu SÚKL, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, tak elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz, nebo faxem na 272 185 816. Je také možné využít elektronický formulář pro hlášení nežádoucích účinků, který je dostupný na webové stránce SÚKL.

## SSRI, VENLAFAXIN, MIRTAZAPIN A ZVÝŠENÉ RIZIKO VZNIKU PERZISTUJÍCÍ PLICNÍ HYPERTENZE U NOVOROZENCŮ

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) doporučila začlenit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců matek, které užívaly zvláště v pozdním stádiu těhotenství antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (tzv. SSRI), venlafaxin či mirtazapin.

Na svém jednání v březnu 2010 Pracovní skupina pro farmakovigilanci Výboru pro humánní léčivé přípravky zhodnotila aktualizovaný přehled výsledků studií z uplynulých tří let, a to s ohledem na možné riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN) matek, které užívaly antidepresiva ze skupiny SSRI. Na základě všech dostupných dat došla PhVWP k závěru, že existuje možná souvislost mezi užíváním SSRI a vznikem PPHN. Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství. Vzhledem k podobnému

mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) nelze riziko vyloučit ani u mirtazapinu a venlafaxinu, ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající toto riziko.

Do skupiny hodnocených účinných látek byly zahrnuty tyto látky:

1) selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu: citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin;

2) venlafaxin, mirtazapin.

PhVWP doporučila začlenit toto riziko do textů doprovázejících léčivé přípravky obsahující některou z výše uvedených účinných látek.

## ZVÝŠENÉ RIZIKO FRAKTUR KOSTÍ VE SPOJENÍ S UŽÍVÁNÍM NĚKTERÝCH ANTIDEPRESIV

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) doporučila začlenění informace o zvýšeném riziku fraktur kostí u pacientů užívajících některá z tricyklických antidepresiv (TCA) nebo antidepresiv ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

Už v roce 2007 PhVWP Výboru pro humánní léčivé přípravky na svých jednáních hodnotila možné souvislosti mezi rizikem zvýšeného výskytu zlomenin kostí u pacientů užívajících antidepresiva, ale z nedostatku relevantních dat nedospěla k jednoznačnému závěru. V květnu 2009 se tímto rizikem začala opět zabývat, a to na základě výsledků epidemiologických studií provedených především u pacientů ve věku 50 let a starších, i z jiných dostupných dat. Z výsledků hodnocení vyplynulo, že **existuje možná souvislost mezi užíváním antidepresiv ze skupiny TCA i SSRI a zvýšeným výskytem zlomenin kostí.**

Mechanismus vzniku není znám. Na svém jednání v březnu 2010 doporučila PhVWP držitelům registračních rozhodnutí začlenit informaci o možném riziku rozvoje zlomenin do textů doprovázejících přípravky obou skupin antidepresiv.

Do skupiny hodnocených účinných látek byly zahrnuty tyto látky:

**tricyklická antidepresiva:** amitriptylin, klomipramin, dosulepin, doxepin, imipramin, lofepramin, nortriptylin;  
**selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu:** citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin.

V České republice nejsou registrovány léčivé přípravky obsahující doxepin a lofepramin.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum a Časopisu českých lékárníků. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 – 0647  
MK ČR E 7101